

RECOMENDACIONES DE LA ASOCIACIÓN ARGENTINA DE ONCOLOGÍA CLÍNICA DE TESTEO MOLECULAR PARA ALTERACIONES SOMÁTICAS EN CÁNCER DE MAMA, COLON, PULMÓN NO MICRÓCITICO Y TUMORES GENITOURINARIOS

Federico Waisberg¹, Luis Basbus², Andrés Rodríguez¹, Martín Ángel¹, Rodrigo Sánchez³, Nicolás Castagneris⁴, Diego Enrico¹, Pablo Mandó⁵

¹Instituto Alexander Fleming, Buenos Aires, ²Hospital Italiano de Buenos Aires, Buenos Aires, ³Hospital Militar Central, Buenos Aires, ⁴Clínica Universitaria Reina Fabiola, Córdoba, ⁵Centro de Educación Médica e Investigaciones Clínicas (CEMIC), Buenos Aires, Argentina

Dirección postal: Federico Waisberg, Instituto Alexander Fleming, Crámer 1180, 1426 Buenos Aires, Argentina
e-mail: fwaisberg12@gmail.com

Resumen

Los avances en la comprensión de la biología molecular de los tumores han revolucionado el campo de la oncología y los testeos moleculares para identificar alteraciones somáticas se han convertido en una herramienta indispensable para el diagnóstico, pronóstico y tratamiento personalizado de los pacientes con cáncer. La implementación efectiva de estas pruebas es crucial para mejorar los resultados clínicos y optimizar la gestión de los recursos sanitarios pero el acceso a estas tecnologías y la estandarización de los protocolos pueden variar considerablemente planteando desafíos significativos. Los autores de acuerdo al modelo tumoral que con mayor frecuencia tratan en su práctica habitual, utilizaron como referencia las guías internacionales de NCCN, ASCO y ESMO, y los estudios de investigación reportados en la bibliografía de dichas guías para discutir la aplicación de las recomendaciones en el sistema sanitario argentino. La relevancia final otorgada a cada recomendación fue efectuada en base a la prevalencia de cada una de las mutaciones somáticas en la población de referencia, la evidencia disponible respecto a moléculas accionables y su disponibilidad en nuestro país. Se emitieron recomendaciones finales elaboradas tras la aceptación unánime de cada grupo presentes en el presente artículo. Es

fundamental que los profesionales de la salud en Argentina reconozcan la importancia de integrar los testeos moleculares en la práctica clínica estándar, garantizando así un abordaje más preciso y eficaz del cáncer, así como trabajar en mejorar el acceso equitativo a estas tecnologías, asegurando que todos los pacientes puedan beneficiarse de los avances en la medicina oncológica.

Palabras clave: testeo molecular, oncología de precisión, alteraciones somáticas

Abstract

Advancements in understanding the molecular biology of tumors have revolutionized the field of oncology, and molecular testing to identify somatic alterations has become an indispensable tool for the diagnosis, prognosis, and personalized treatment of cancer patients. The effective implementation of these tests is crucial for improving clinical outcomes and optimizing healthcare resource management, but access to these technologies and the standardization of protocols can vary considerably, posing significant challenges. The authors, according to the tumor model most frequently encountered in their routine practice, used international guidelines from NCCN, ASCO, and ESMO, as well as research studies reported in the literature of these guidelines,

to discuss the application of recommendations in the Argentine healthcare system. The final relevance assigned to each recommendation was based on the prevalence of each somatic mutation in the reference population, the available evidence regarding actionable molecules, and their availability in our country. Final recommendations were issued after unanimous acceptance by each group present in this article. It is essential for healthcare professionals in Argentina to recognize the importance of integrating molecular testing into standard clinical practice, thus ensuring a more precise and effective approach to cancer, as well as working to improve equitable access to these technologies, ensuring that all patients can benefit from advances in oncologic medicine.

Key words: molecular testing, precision oncology, somatic alterations

Introducción

En la última década, los avances en la comprensión de la biología molecular de los tumores han revolucionado el campo de la oncología, permitiendo una comprensión más precisa de las características únicas de cada cáncer. En este contexto, los tests moleculares para identificar alteraciones somáticas se han convertido en una herramienta indispensable para el diagnóstico, pronóstico y tratamiento personalizado de los pacientes con cáncer.

En Argentina, como en muchos otros países, la implementación efectiva de estas pruebas es crucial para mejorar los resultados clínicos y optimizar la gestión de los recursos sanitarios.

Sin embargo, el acceso a estas tecnologías y la estandarización de los protocolos de prueba pueden variar considerablemente, lo que plantea desafíos significativos para los profesionales de la salud y los pacientes.

La Asociación Argentina de Oncología Clínica se propone explorar las recomendaciones clave para los tests moleculares de alteraciones somáticas en tumores, teniendo en cuenta el contexto argentino para así, mediante el análisis de las últimas directrices internacionales y las consideraciones específicas de nuestra realidad nacional, proporcionar una guía práctica y actualizada para los oncólogos, patólogos y otros especialistas involucrados en el manejo del cáncer en Argentina.

Metodología

Los autores de la presente revisión se agruparon de acuerdo al modelo tumoral que con mayor frecuencia tratan en su práctica habitual. Se utilizaron como referencia las guías internacionales de NCCN, ASCO y ESMO, y los estudios de investigación reportados en la bibliografía de dichas guías. A partir del análisis de dichas recomendaciones, los autores de cada grupo discutieron la aplicación de las recomendaciones en el sistema sanitario argentino. La relevancia final otorgada a cada recomendación fue efectuada en base a la prevalencia de cada una de las mutaciones somáticas en la población de referencia, la evidencia disponible respecto a moléculas accionables y su disponibilidad en nuestro país. Las recomendaciones finales fueron elaboradas tras la aceptación unánime de cada grupo.

Recomendaciones

Cáncer de mama

1. Todos los pacientes con diagnóstico de cáncer de mama invasor deben tener un análisis histopatológico del tumor primario que incluya determinaciones básicas de inmunohistoquímica, incluyendo receptores de estrógeno, progesterona, HER2 y Ki67. En los casos en los que el HER2 fuera equívoco (2+) por inmunohistoquímica, debe solicitarse la evaluación de la relación entre HER2 y el centrómero del cromosoma 17 por técnicas de hibridación *in situ* (FISH, CISH, Dual-ISH).
2. En pacientes postmenopáusicas con diagnóstico de tumores tempranos RH+ HER2- estadiados como T1-2, N0-1 es recomendable considerar la evaluación mediante paneles multigenéticos pronósticos para la definición de indicación de tratamiento adyuvante. Existen varias plataformas que han demostrado asociación con categorización pronóstica en cáncer de mama, incluyendo Oncotype, Endopredict, Prosigna y MammaPrint. Oncotype es preferida en guías internacionales dado que dos estudios aleatorizados han permitido establecer que, en pacientes sin alto riesgo genómico, no se ha advertido beneficio tras la indicación de quimioterapia.
3. En pacientes premenopáusicas es recomendable considerar la evaluación pronóstica mediante Oncotype en pacientes con cáncer de mama RH+ Her2- estadiados como T1-2 N0.
4. En pacientes con cáncer de mama triple negativo recurrente o avanzado, que no hayan recibido inmunoterapia como parte del tratamiento adyuvante, es recomendable considerar la evaluación de PD-L1 para la recomendación de atezolizumab o pembrolizumab en el escenario avanzado. Existen plataformas distintas que permiten la evaluación de PD-L1, incluyendo SP142/ventana para atezolizumab y Dako/22C3 para pembrolizumab. Sus resultados no son superponibles, y puede considerarse la evaluación mediante ambas plataformas para definir con mayor precisión la posibilidad de indicación de inmunoterapia.
5. En pacientes con cáncer de mama RH+ Her2- avanzado, con progresión de enfermedad a una primera línea con inhibidores CDK4/6 y letrozol, debe considerarse la evaluación de PIK3CA mediante técnicas de PCR/Therascreen o secuenciación, para determinar la posibilidad de indicación de alpelisib en conjunto a fulvestrant.
6. Futuras indicaciones terapéuticas, incluyendo tratamientos con SERD orales y capivasertib, podrían fundamentar la indicación de estudios adicionales, incluyendo la evaluación de mutaciones de ESR1 y de la vía PI3K/AKT/PTEN.
7. Existen otras alteraciones somáticas en cáncer de mama que tienen menor incidencia, incluyendo mutaciones somáticas de BRCA1/2, inestabilidad microsatelital, fusiones NTRK y estatus de carga mutacional total alto. Si bien las recomendaciones de evaluación somática de estos indicadores no pueden generalizarse, puede ser ofrecida en casos seleccionados.

Resumen de principales mutaciones o marcadores somáticos accionables

Biomarcador	Forma de estudio recomendada	Implicancia pronóstica o predictiva	Relevancia de la recomendación
RE, RP, HER2, Ki67	Inmunohistoquímica	Permite la definición de subgrupos de cáncer de mama, para selección terapéutica en el escenario temprano y avanzado	Esencial
Plataformas genómicas: Oncotype, MammaPrint, Prosigna, Endopredict	Según plataforma comercial (Evaluación por RT-PCR o Nanostring)	Permite el establecimiento de grupos pronósticos, y la determinación del beneficio absoluto de la indicación de quimioterapia en el escenario adyuvante	Recomendable
PDL-1	Inmunohistoquímica (22C3 y/o SP142)	Permite predecir beneficio de tratamiento con atezolizumab o pembrolizumab en pacientes con cáncer de mama triple negativo avanzado	Recomendable
PIK3CA	PCR/Therascreen o técnicas de secuenciación	Permite predecir beneficio de tratamiento con alpelisib en pacientes con cáncer de mama RH+ y HER2- avanzado, en primera y segunda línea de tratamiento para enfermedad avanzada Las alteraciones de la vía de PI3K también sugieren beneficio de capivasertib (droga aún no aprobada)	Recomendable
ESR1	Biopsia líquida asociada a técnicas de SNG o PCR/ddPCR	Permite predecir beneficio de tratamiento con SERD orales (elancestrant). También permite establecer falta de beneficio de tratamiento con inhibidores de aromatasa o tamoxifeno	No de uso rutinario
PTEN/AKT	NGS en biopsia tumoral	Permite establecer el beneficio de tratamiento con capivasertib	No de uso rutinario
BRCA1/2 (somático)	NGS en biopsia tumoral	Sugiere posible beneficio de tratamiento con inhibidores PARP	No de uso rutinario
Inestabilidad microsatelital	Inmunohistoquímica de proteínas de <i>mismatch repair</i>	Marcador agnóstico relacionado a tratamiento con inmunoterapia	No de uso rutinario
Evaluación de proteínas de <i>mismatch repair</i>	PCR en microsatélites	Baja prevalencia en cáncer de mama	
TMB (carga mutacional total)	NGS	Marcador agnóstico relacionado a tratamiento con inmunoterapia Baja prevalencia en cáncer de mama	No de uso rutinario
NTRK	Inmunohistoquímica / Técnicas de hibridación / NGS	Marcador predictivo de beneficio con inhibidores NTRK Baja prevalencia en cáncer de mama no secretor	No de uso rutinario

PCR: reacción en cadena de polimerasa; ddPCR: Droplet digital PCR; RT-PCR: PCR con retrotranscripción; NGS: secuenciación de segunda o nueva generación; SERD: degradadores del receptor estrogénico

Consideraciones

La definición de biomarcadores predictivos y pronósticos es de uso rutinario en cáncer de mama. Las guías internacionales de uso más reconocido y rutinario. Tanto en enfermedad temprana, como en el contexto del cáncer avanzado la definición del estatus de los receptores de estrógeno, progesterona y HER2 es mandatoria para la definición terapéutica. Se menciona que pueden existir variaciones en la expresión de estos marcadores en diferentes muestras tumorales. Se consensúa que siempre es recomendable repetir el estudio de un biomarcador que pudiera permitir nuevas oportunidades terapéuticas a los pacientes.

Para la decisión terapéutica en el escenario adyuvante, existen distintas plataformas génicas que han demostrado asociación pronóstica con sobrevida libre de enfermedad a distancia a 10 años. Oncotype, Mammprint, Prosigna y Endopredict han sido validadas y aprobadas por distintas autoridades regulatorias como plataformas adecuadas para la estimación pronóstica de pacientes, y permitiendo de esta manera inferir el beneficio de un tratamiento quimioterápico adyuvante.

En algunas plataformas, se han efectuado ensayos aleatorizados que brindan mayor peso de evidencia para la fundamentación de decisiones terapéuticas. El estudio fase 3 aleatorizado TAILORx mostró la ausencia de beneficio de quimioterapia en pacientes mayores a 50 años con ganglios negativos que tuvieran valor de *Recurrence Score* (RS) ≤ 25 y en pacientes menores a 50 años que tuvieran $RS \leq 15^1$. El agregado de parámetros clínicos, incluyendo el tamaño tumoral y el grado histológico pueden ser utilizados para la definición pronóstica en pacientes menores a 50 años, con ganglios negativos, que hayan tenido un RS entre 16 y 20 puntos. El estudio fase 3 aleatorizado RxPONDER mostró ausencia de beneficio de quimioterapia en pacientes postmenopáusicas con 1 a 3 ganglios positivos que tuvieron $RS \leq 25^2$. Por último, el estudio fase 3, aleatorizado, MINDACT mostró que en pacientes de alto riesgo clínico (por nomogramas pronósticos) y bajo riesgo genómico, en pacientes mayores de 50 años que tuvieron 0 a 3 ganglios positivos, no se verificó impacto clínico tras la indicación de quimioterapia³.

En general, se acepta que el valor pronóstico de las plataformas moleculares no puede ser reemplazado por la determinación por inmunohistoquímica de

Ki67. La determinación de Ki67 ha sido asociada con una elevada variabilidad interoperador e interlaboratorio. No hay un punto de corte universalmente aceptado para la definición de implicancias pronósticas de un valor de Ki67 elevado. Sin embargo, consensos de expertos afirmaron que los valores de $Ki67 \leq 5\%$ o $\geq 30\%$ son los más informativos para consideraciones pronósticas⁴.

El beneficio derivado de la indicación de algunos tratamientos en enfermedad avanzada sólo se ha verificado en subgrupos definidos por la existencia de mutaciones tumorales específicas. En este sentido, el estudio fase 3 aleatorizado KEYNOTE-355 evaluó en forma jerárquica el beneficio de agregar pembrolizumab al tratamiento estándar basado en quimioterapia para cáncer de mama triple negativo avanzado⁵. En este sentido, el agregado de pembrolizumab aumentó la sobrevida libre de progresión y global en el subgrupo de pacientes que tuvieron tumores con expresión de PD-L1 evaluada por plataforma Dako/22C3 y punto de corte $\geq 10\%$.

Análogamente, se ha observado beneficio en sobrevida libre de progresión e inferido beneficio en sobrevida global, en aquellos pacientes que recibieron atezolizumab además de nab-paclitaxel en el estudio fase 3, aleatorizado, IMPASSION-130⁶. En este estudio, el punto de corte fue establecido tras evaluar PD-L1 exclusivamente en población de células tumorales mediante la plataforma Ventana/SP142, con punto de corte $\geq 1\%$. El resultado negativo del ensayo fase 3, aleatorizado, IMPASSION-131 que evaluó el agregado de atezolizumab a paclitaxel, motivó la discontinuación de la aprobación de atezolizumab en este escenario por la FDA⁷. En nuestro sistema sanitario, así como en el europeo, la aprobación de atezolizumab en este escenario continúa vigente, con fundamento en el estudio IMPASSION-130. Considerando que la expresión de PD-L1 varía según el tipo de plataforma utilizada, y el órgano de donde se ha obtenido la muestra, se considera razonable la realización de más de una evaluación de PD-L1 para establecer la posibilidad de tratamiento con inmunoterapia en pacientes con cáncer recurrente o avanzado.

El estudio fase 3, SOLAR-1, evaluó el agregado de alpelisib a tratamiento hormonal basado en fulvestrant en pacientes con cáncer de mama RH+ Her2- avanzado en primera o segunda línea

de tratamiento⁸. En este estudio, la única cohorte que presentó un beneficio estadísticamente significativo para la indicación de alpelisib fue en la que se detectaron mutaciones de PIK3CA según plataforma Therascreen. Existen mutaciones adicionales que pueden ser detectadas mediante técnicas de secuenciación de nueva generación, con beneficio asociado a esta droga. Por estas razones, se considera que ambos tipos de estudios pueden ser idóneos para la determinación de beneficio para el tratamiento con este inhibidor PI3K.

Hemos incorporado algunos biomarcadores que tienen utilidad reconocida por agencias regulatorias internacionales para la indicación de drogas que no están aprobadas en el país. Entre estos casos destacamos la evaluación de mutaciones de ESR1 mediante biopsia líquida para la recomendación de elancestrant y de alteración en la vía PI3K-PTEN-AKT mediante plataforma FoundationOne CDX® para la definición de beneficio para tratamiento con capivasertib.

La recomendación de evaluación de variantes patogénicas de BRCA1 y BRCA2 mediante estudios

somáticos no tiene aceptación consensuada en guías internacionales. Dos estudios fase 2 (TBCRC-048 y TBB), y el estudio plataforma SAFIR-02 han mostrado efectividad definidas en base a *endpoints* de respuesta objetiva y supervivencia libre de progresión, respectivamente, tras la recomendación de inhibidores PARP en pacientes que tuvieron tumores con estas alteraciones^{9,10}. La prevalencia de estas mutaciones es de 3 a 5%. Debe considerarse que la indicación de esta evaluación no se encuentra apoyada por guías internacionales y, por ende, no puede considerarse de uso rutinario.

Por último, incorporamos a nuestras recomendaciones biomarcadores agnósticos que tienen baja prevalencia en cáncer de mama, pero su evaluación puede ser recomendada en base a la disponibilidad de tratamientos específicos relacionados a dichos marcadores. En este escenario hemos incorporado a la evaluación de inestabilidad microsatelital, carga mutacional total y NTRK¹¹. Dada la escasa prevalencia de estas mutaciones, la indicación de estos estudios debe ser considerada caso a caso.

Cáncer de colon

1. Se recomienda la evaluación de expresión de proteínas MMR en células tumorales, incluyendo MLH1, MSH2, MSH6, PMS2. Se recomienda su evaluación por inmunohistoquímica o evaluación de inestabilidad microsatelital por PCR multiplex con cebadores marcados con fluoróforos que amplifican 5 microsatélites mono nucleotídicos (NR-21, BAT-26, BAT-25, NR-24, MONO-27), y 2 penta nucleotídicos (PENTA C y PENTA D) tras el diagnóstico de cáncer colorrectal, independientemente del estadio o presencia concurrente de otras mutaciones *drivers*.
2. Se recomienda en todo paciente metastásico irreseccable, el estudio por PCR (reacción en cadena de la polimerasa) del gen RAS, estudiando en lo posible KRAS y NRAS en exones 2, 3 y 4. Los pacientes con carcinomas colorrectales avanzados RAS con fenotipo salvaje (*wild type*) para KRAS y NRAS, pueden beneficiarse con aquellos tratamientos que utilizan anticuerpos monoclonales anti EGFR (ej. cetuximab, panitumumab) solos o combinados con quimioterapia.
3. En caso de no disponer material de tejido o frente a la estrategia de *rechallenge*, se recomienda la determinación mediante la evaluación por biopsia líquida para la evaluación por PCR en ADN libre.
4. En todo paciente con cáncer colorrectal metastásico se sugiere realizar testeo del exón 15 del gen BRAF conteniendo la región de interés codón 600 por PCR en búsqueda de la mutación V600E. Mediante técnicas de biología molecular también puede detectar las alteraciones V600K y V600D.
5. En pacientes que hayan progresado a dos o más líneas de tratamiento, que no presenten mutaciones en RAS y BRAF, se sugiere evaluar según accesibilidad estudios moleculares para aprobaciones agnósticas, como fusión de TRK con la siguiente indicación de un inhibidor de TRK (larotrectinib o entrectinib), la cual está presente en menos de 1% de los cánceres colorrectales o TMB (*tumor mutational burden*), para aprobación agnóstica de inmunoterapia.
6. Es recomendable considerar la evaluación de la amplificación de HER2 por inmunohistoquímica o FISH, aunque debe destacarse que el hallazgo de estas alteraciones no se condice con aprobaciones de ANMAT para drogas en el escenario de cáncer colorrectal avanzado.

Resumen de principales mutaciones o marcadores somáticos accionables

Mutación	Forma de estudio recomendada	Implicancia pronóstica o predictiva	Relevancia de la recomendación
MMR: MLH1, PMS2, MSH2, MSH6 o evaluación de microsatélites	IHQ o PCR	<p>Permite la indicación de pembrolizumab en cáncer colorrectal avanzado</p> <p>En enfermedad temprana es un importante factor pronóstico, definiendo en estadio II indicaciones o no de adyuvancia en un subgrupo de pacientes</p> <p>Permite seleccionar individuos que deben realizarse evaluación genética germinal para síndrome de Lynch</p>	Esencial
KRAS y NRAS	PCR	<p>Los pacientes con tumores de colon izquierdo con fenotipo salvaje (<i>wild type</i>) para KRAS y NRAS, pueden beneficiarse con tratamientos que utilizan anticuerpos monoclonales anti-EGFR en primera línea o en subsiguientes, sin importar la lateralidad del tumor</p> <p>En caso de presentar mutaciones en RAS, no debe utilizarse terapias anti EGFR</p> <p>Su mutación se asocia a menor sobrevida en enfermedad avanzada</p>	Esencial (enfermedad avanzada)
BRAF	PCR	<p>En pacientes progresados a una o dos líneas de quimioterapia, las mutaciones BRAF V600E se asocian a beneficio con encorafenib y cetuximab</p> <p>Este factor pronóstico se asocia a menor sobrevida</p>	Esencial (enfermedad avanzada)
HER2	Inmunohistoquímica	<p>La amplificación de HER2 predice beneficio clínico tras la indicación de la combinación de trastuzumab y lapatinib o trastuzumab y pertuzumab</p> <p>Puede recomendarse esta evaluación en pacientes con cáncer colorrectal avanzado, con más frecuencia en pacientes con tumores izquierdo RAS/BRAF WT</p> <p>Estas drogas no se encuentran aprobadas en esta indicación en nuestro país</p>	No de uso rutinario
Alteraciones de NTRK o valores altos de TMB	NGS o IHQ o FISH (NTRK). NGS (TMB)	<p>Las alteraciones de NTRK sugieren beneficio para entrectinib o larotrectinib</p> <p>El hallazgo de valores altos de TMB sugieren beneficio tras uso de pembrolizumab</p> <p>El hallazgo de estas mutaciones es infrecuente</p>	No de uso rutinario.

PCR: reacción en cadena de polimerasa; NGS: secuenciación de segunda o nueva generación

Consideraciones

Aproximadamente el 50% de todos los cánceres colorrectales tienen mutaciones detectadas en los exones 2, 3 o 4 de los genes RAS (KRAS o NRAS)^{12,13}. La concordancia entre tejido y sangre es aproximadamente del 80%, por lo que se ha fundamentado la indicación de biopsia líquida en el diagnóstico inicial, y en los supuestos en donde se recomiende la reexposición a inhibidores de EGFR, en pacientes que presentaron progresión a una o dos líneas de tratamiento.

El hallazgo de mutaciones BRAF V600 plantea cambios en las recomendaciones de tratamiento en pacientes con cáncer colorrectal avanzado. Particularmente, en primera línea de tratamiento, se sugiere iniciar tratamiento con un esquema basado en fluoropirimidinas con antiangiogénicos, asociado a oxaliplatino o irinotecan¹⁴. En caso de requerir tasa de respuesta o un eventual rescate quirúrgico, se pueden recomendar esquemas de tratamiento basados en FOLFIRINOX y bevacizumab.

En pacientes con mutación de BRAF V600, progresados a una o dos líneas de quimioterapia,

se sugiere el tratamiento con inhibidores de BRAF en asociación con anti EGFR, encorafenib con cetuximab¹⁵.

Cabe destacar que un 15 al 25% de los pacientes con mutación BRAF V600 presentan dMMR, habitualmente por silenciamiento epigenético. En pacientes dMMR, la presencia de la mutación BRAF V600 sugiere que no está presente una mutación germinal del síndrome de Lynch. En cualquiera de estas situaciones, y tras el diagnóstico de enfermedad avanzada, se sugiere iniciar en estos pacientes con inmunoterapia como primera estrategia de tratamiento. La determinación de dMMR permite la indicación de pembrolizumab en cáncer colorrectal avanzado y en enfermedad temprana es un importante factor pronóstico, definiendo en estadio II indicaciones o no de adyuvancia en un subgrupo de pacientes¹⁶.

En pacientes con amplificación de HER2 existen drogas activas con aprobación por FDA como trastuzumab tucatinib, otras opciones posibles trastuzumab lapatinib, trastuzumab pertuzumab o fam-trastuzumab deruxtecan. Sin embargo, estas drogas no han sido refrendadas en aprobaciones nacionales.

Tumores genitourinarios

Cáncer de próstata

1. Se recomienda en todo paciente con adenocarcinoma de próstata metastásico castración resistente progresados a un agente dirigido a la vía androgénica (enzalutamida o abiraterona) o quimioterapia con docetaxel el estudio genómico a través de técnicas de NGS de los genes vinculados con la reparación por recombinación homóloga (HRR) en tejido tumoral y en caso de no contar con tejido para la determinación también se puede solicitar de forma germinal.
2. Se recomienda en todo paciente con adenocarcinomas de próstata avanzado luego de haber progresado a agentes hormonales y quimioterapia, el testeo de proteínas de los genes de la reparación por errores por emparejamiento a través de IHQ en tejido.

Resumen de los principales biomarcadores

Mutación	Forma de estudio recomendada	Implicancia pronóstica o predictiva	Relevancia de la recomendación
BRCA1, BRCA2, ATM, BARD1, BRIP1, CDK12, CHEK1, CHEK2, FANCL, PALB2, RAD51B, RAD51C, RAD51D y RAD54L	NGS	Sugiere posible beneficio de tratamiento con inhibidores PARP Permite seleccionar individuos que deben realizarse evaluación genética germinal para síndromes familiares de predisposición	Esencial
MMR: MLH1, PMS2, MSH2, MSH6 o evaluación de microsatélites	IHQ o PCR	Permite la indicación de pembrolizumab en cáncer colorrectal avanzado En enfermedad temprana es un importante factor pronóstico, definiendo en estadio II indicaciones o no de adyuvancia en un subgrupo de pacientes Permite seleccionar individuos que deben realizarse evaluación genética germinal para síndrome de Lynch	Recomendable
Alteraciones de NTRK o valores altos de TMB	NGS o IHQ o FISH (NTRK). NGS (TMB)	Las alteraciones de NTRK sugieren beneficio para entrectinib o larotrectinib El hallazgo de valores altos de TMB sugieren beneficio tras uso de pembrolizumab El hallazgo de estas mutaciones es infrecuente	No de uso rutinario

PCR: reacción en cadena de polimerasa; NGS: secuenciación de segunda o nueva generación

Consideraciones

El cáncer de próstata es el segundo cáncer más común entre los hombres a nivel mundial y representa una preocupación significativa para la salud pública. Se estima que, a nivel global, se diagnosticaron más de 1.4 millones de casos de cáncer de próstata en el año 2020, siendo responsable de alrededor del 7% de todos los nuevos casos de cáncer en hombres¹⁷. A pesar de los avances en la detección temprana y el tratamiento, el cáncer de próstata sigue siendo una enfermedad desafiante, y su incidencia varía considerablemente en diferentes regiones del mundo. En este contexto, la comprensión de las características moleculares y las estrategias terapéuticas personalizadas, como el testeo molecular, se vuelve esencial para mejorar los resultados en pacientes con cáncer de próstata avanzado y resistente a la castración.

El cáncer de próstata resistente a la castración metastásico es una enfermedad heterogénea con

resultados desfavorables. Hasta un 30% de los pacientes presentan aberraciones perjudiciales en genes involucrados en la reparación del daño del ADN. Entre las alteraciones más comunes, BRCA1 y BRCA2 son genes bien caracterizados que participan en la reparación por recombinación homóloga, y ATM funciona como un punto de control de daño del ADN y activa indirectamente la reparación por recombinación homóloga^{18,19}. Las alteraciones de pérdida de función en estos genes y otros con un papel directo o indirecto en la reparación por recombinación homóloga se asocian con cánceres de próstata más agresivos. Dichas alteraciones genéticas confieren sensibilidad a la inhibición de la poli (adenosina difosfato-ribosa) polimerasa (PARP) en cáncer de próstata²⁰. La respuesta a la inhibición de PARP puede ocurrir mediante varios mecanismos, incluida la captura de PARP, que consiste en la obstrucción física de las horquillas de replicación que lleva a roturas de doble cadena de ADN y defectos en la reparación por recombinación homóloga²¹.

En cuanto a la inmunoterapia, la pérdida de la expresión de las proteínas de los genes responsable de la reparación de errores por emparejamiento

(*mismatch repair genes*= MMR) es el único biomarcador que puede ayudar a seleccionar el tratamiento en los pacientes con cáncer de próstata.

Cáncer urotelial (vejiga y vías urinarias altas)

1. En pacientes con carcinoma urotelial de vejiga y de vías urinarias y compromiso irresecable o avanzado es recomendable el estudio genómico a través de técnicas de secuenciación de nueva generación. En cuanto a los genes a solicitar se recomienda los vinculados con las vías de activación dependiente del factor de crecimiento fibroblástico.

Resumen de principales mutaciones o marcadores somáticos accionables

Mutación	Forma de estudio recomendada	Implicancia pronóstica o predictiva	Relevancia de la recomendación
Mutaciones FGFR3 (S249C, Y373C, R248C, G370C) Fusiones FGFR2/3	NGS	Permite la indicación de erdafitinib en pacientes con cáncer urotelial o de vías urinarias altas avanzado, tras progresión de enfermedad a quimioterapia	Recomendable

NGS: secuenciación de segunda o nueva generación

Consideraciones

Actualmente existe una necesidad no satisfecha en pacientes con carcinoma urotelial metastásico en el entorno posterior a la quimioterapia basada en platino. Las alteraciones en el FGFR se observan en aproximadamente el 20% de los casos de carcinoma urotelial avanzado o metastásico de la vejiga y en alrededor del 35% de los casos de carcinoma urotelial de alto grado en el tracto superior, y pueden funcionar como impulsores oncogénicos. Los tumores con alteraciones en el

FGFR están enriquecidos en el subtipo luminal 1 y pueden tener beneficios clínicos limitados del tratamiento con anti-PD-(L)1. Erdafitinib es un inhibidor oral de la tirosina quinasa pan-FGFR aprobado para tratar el cáncer urotelial localmente avanzado o metastásico en pacientes con alteraciones susceptibles en FGFR3/2 que han progresado después de la quimioterapia con platino. En el ensayo BLC2001 de fase 2, de un solo brazo, erdafitinib demostró beneficio clínico en pacientes con carcinoma urotelial avanzado con alteraciones en el FGFR²²⁻²⁴.

Otros tumores del tracto genitourinario (tumores renales, germinales y peneanos)

1. En pacientes con carcinoma renal de células claras o de histologías infrecuentes (papilar, traslocados, cromóforos, oncocitomas con o sin diferenciación sarcomatoide) no existe actualmente recomendación de testeo molecular para la toma de decisiones terapéuticas.
2. En pacientes con tumores germinales no existe actualmente recomendación de testeo molecular para la toma de decisiones terapéuticas.
3. En pacientes con carcinoma escamoso de pene no existe actualmente recomendación de testeo molecular para la toma de decisiones terapéuticas.

Consideraciones

Los autores de estas recomendaciones han considerado que, para tumores renales, germinales y peneanos no hay evidencia

suficiente que permita establecer la evaluación de mutaciones somáticas para decisiones terapéuticas. Esta consideración se condice con otras recomendaciones de guías nacionales e internacionales²⁵⁻²⁷.

Cáncer de pulmón no microcítico

1. En pacientes con cáncer de pulmón no microcítico no escamoso avanzado o metastásico es mandatorio el estudio genómico completo incluyendo todos los genes para los cuales existe tratamientos dirigidos aprobados. Se recomienda de elección el testeo a través de técnicas de NGS en tejido tumoral al momento del diagnóstico de la enfermedad avanzada.
2. Se recomienda el testeo multigénico en cáncer de pulmón no microcítico escamoso avanzado o metastásico en pacientes jóvenes (<50 años), nunca (<100 cigarrillos en la vida)/ex fumadores moderados (≤ 15 paquetes al año, cualquier tipo de tabaco) o ex fumadores desde hace mucho tiempo (dejaron de fumar hace > 15 años, todo tipo de tabaco).
3. Para pacientes con criterio de testeo molecular completo, la utilización de biopsia líquida se considera como abordaje complementario al testeo en tejido. En casos donde el tejido no es adecuado/suficiente se recomienda el testeo molecular por ctDNA. En caso de encontrarse mutación accionable se debe tratar, pero de no encontrar alteración accionable, se debe priorizar la re-biopsia de tejido para testeo molecular.
4. En carcinoma no escamoso en estadios tempranos completamente resecaados (estadios Ib-IIIa, TNM 7ma edición), se considera mandatorio evaluar la presencia de mutación en EGFR. En todas las histologías se recomienda el testeo de PD-L1.
5. En pacientes considerados candidatos a recibir inmunoterapia más quimioterapia en el contexto perioperatorio, resulta mandatorio descartar previamente la presencia de mutaciones de EGFR y translocaciones de ALK.
6. En pacientes con enfermedad en estadio III irresecables que realizaron tratamiento definitivo con quimioterapia más radioterapia, se recomienda fuertemente descartar, previamente a la utilización de durvalumab, la presencia de mutaciones de EGFR y translocaciones de ALK.
7. Se recomienda el estudio de mecanismos de resistencia ante la progresión a terapia *target* mediante técnica de NGS en biopsia de tejido de sitio de progresión o biopsia líquida.
8. PD-L1 debe ser evaluado en la enfermedad avanzada o metastásica independientemente de la histología previo al inicio de tratamiento de primera línea.

Resumen de los principales biomarcadores

Alteración molecular	Forma de estudio recomendada	Implicancia pronóstica o predictiva	Relevancia de la recomendación
EGFR	Se recomienda NGS Como alternativa se considera aceptable <i>single-test</i> por PCR que incluya p.T790M, deleciones exón 19, p.L858R, p.L861Q, p.G719A/p.G719C, p.G719S, p.S768I e inserciones exón 20	Predictor de respuesta a tratamiento dirigido	Esencial
ALK	Se recomienda NGS Como alternativa se considera aceptable <i>single-test</i> por IHQ (<i>screening</i>)/FISH	Predictor de respuesta a tratamiento dirigido	Esencial
ROS1	Se recomienda NGS Como alternativa se considera aceptable <i>single-test</i> por IHQ (<i>screening</i>)/FISH	Predictor de respuesta a tratamiento dirigido	Esencial
BRAF V600E	Se recomienda NGS Como alternativa se considera aceptable <i>single-test</i> por PCR	Predictor de respuesta a tratamiento dirigido	Esencial
NTRK	Se recomienda NGS Como alternativa se considera aceptable <i>single-test</i> por IHQ (<i>screening</i>)/FISH	Predictor de respuesta a tratamiento dirigido	Esencial
ERBB2 (HER2)	Se recomienda NGS Como alternativa se considera aceptable <i>single-test</i> por RT-PCR	Predictor de respuesta a tratamiento dirigido	Esencial
MET exón 14	Se recomienda NGS Como alternativa se considera aceptable <i>single-test</i> por RT-PCR	Predictor de respuesta a tratamiento dirigido	Esencial
RET	Se recomienda NGS Como alternativa se considera aceptable <i>single-test</i> por RT-PCR/FISH	Predictor de respuesta a tratamiento dirigido	Esencial
KRAS G12C	Se recomienda NGS Como alternativa se considera aceptable <i>single-test</i> por PCR	Predictor de respuesta a tratamiento dirigido Segunda línea No está claro su rol como factor pronóstico en el tratamiento con inmunoterapia	Esencial
NRG1	NGS	Predictor de respuesta a tratamiento dirigido	No de uso rutinario
STK11/KEAP1	NGS	Las mutaciones de STK11/KEAP1, sobre todo asociadas a mutación de KRAS, representan un potencial factor pronóstico negativo a tratamiento con inmunoterapia en monoterapia	No de uso rutinario
TMB (carga mutacional total)	NGS	Marcador agnóstico relacionado a tratamiento con inmunoterapia El rol de TMB como factor pronóstico o predictivo en CPNM sin alteraciones <i>drivers</i> se encuentra aún en debate	No de uso rutinario
PD-L1	Inmunohistoquímica (22C3, SP263, SP142, o 28-8)	Predictor de beneficio a inmunoterapia en tumores avanzados sin alteraciones accionables	Esencial

PCR: reacción en cadena de polimerasa; RT-PCR: PCR con retrotranscripción; NGS: secuenciación de nueva generación; IHQ: inmunohistoquímica

Consideraciones

El cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) constituye el 85% de los tumores de pulmón. Los tipos histológicos más frecuentes son el adenocarcinoma y el carcinoma escamoso²⁸. El 15% restante está representado por carcinoma microcíticos, tumores carcinoides y carcinoma neuroendócrino de células grandes. Históricamente, el tratamiento del CPNM avanzado se basó en la combinación de carboplatino o cisplatino y otro agente quimioterápico acorde al subtipo histológico del paciente²⁹. Sin embargo, en la última década se ha desarrollado una verdadera era de medicina precisión en esta enfermedad, gracias al advenimiento de terapias dirigidas e inmunoterapia con inhibidores de puntos de control. Con ello, se produjo una revolución en el tratamiento de esta enfermedad, mejorado drásticamente los resultados de supervivencia. En este contexto, la identificación de alteraciones genómicas oncogénicas en CPNM y el desarrollo de terapias dirigidas diseñadas para bloquear el factor oncogénico anómalo ha permitido un tratamiento individualizado y mejorado drásticamente los resultados en supervivencia.

En cuanto a la inmunoterapia, la expresión de PD-L1 en pacientes sin mutación *driver* constituye en la actualidad el único biomarcador predictivo de efectividad del tratamiento. De hecho, en pacientes con expresión de PDL1 $\geq 50\%$, la inmunoterapia como único tratamiento en primera línea es una opción recomendada bajo evidencia de ensayos clínicos fase 3 y reflejada las guías internacionales. Sin embargo, aun en pacientes con expresión de PD-L1 $< 50\%$, e incluso $< 1\%$, la doble inmunoterapia combinada o su uso con quimioterapia, tiene un impacto positivo³⁰⁻³⁶.

En la actualidad existen al menos 10 alteraciones moleculares para las cuales hay tratamientos dirigidos basados en inhibidores de tirosina quinasa e inhibidores de las proteínas de vías mitogénicas de señalización intracelular altamente efectivos y probados en ensayos clínicos. Entre ellos se cuentan las mutaciones sensibles activadoras del receptor del factor de crecimiento epidérmico (*EGFR*) y las inserciones del exón 20 del mismo receptor (*EGFR* exón 20 ins), mutaciones del homólogo del oncogén viral del sarcoma de Kirsten Rat (*KRAS*), en el receptor del factor de crecimiento epidérmico humano 2

(*HER2* erbB-2/neu), mutaciones del protooncogén B-Raf (*BRAF*), activación oncogénica del gen del factor de transición epitelial mesenquimal (*MET*), y reordenamientos de la quinasa del linfoma anaplásico (*ALK*), del oncogén c-ros 1 (*ROS1*), al igual que fusiones del gen reordenado durante la transfección (*RET*) y de receptores de tirosina quinasa neurotrófica (*NTRK*). Aunque su frecuencia varía entre poblaciones asiáticas y occidentales, se pueden identificar alteraciones moleculares potencialmente accionables con terapia dirigida en cerca del 50% de los adenocarcinomas de pulmón.

Es bien reconocido, que las pruebas de biomarcadores oportunas y precisas para guiar las decisiones de tratamiento en CPNM avanzado, han impactado sustancialmente en la supervivencia de los pacientes³⁷⁻³⁹. La sobrevida de aquellos pacientes que realizan un testeo multigenético completo y reciben tratamiento dirigido ha demostrado ser estadísticamente superior a aquellos que no acceden a un testeo genético completo y no reciben terapia dirigida.

Bajo esta premisa, los análisis moleculares mediante las plataformas de perfilado genómico de amplio espectro a través de NGS o secuenciación de próxima generación (basada en análisis de ADN y ARN) resultan ser la metodología de elección en la actualidad⁴⁰⁻⁴³. Es de destacar que la secuenciación por NGS con un panel que evalúe todos los genes accionables se considera hoy en día el enfoque recomendado más eficiente para llevar a cabo un diagnóstico molecular preciso y completo. Esto se debe a la capacidad de esta técnica para proporcionar múltiples resultados en una sola prueba, minimizar el uso de tejido tumoral, dar mayor información sobre co-mutaciones, *partners* de fusión, genes de información pronóstica, y estudio más exhaustivo de los mecanismos de resistencia.

Conclusión

En conclusión, los testeos moleculares para identificar alteraciones somáticas en tumores representan un pilar fundamental en la era de la medicina personalizada contra el cáncer. En Argentina, donde la incidencia de esta enfermedad sigue siendo significativa, la implementación adecuada de estas pruebas es crucial para mejorar los resultados clínicos y optimizar la gestión de los recursos sanitarios.

A lo largo de las presentes recomendaciones, se intenta seguir las directrices internacionales actualizadas y adaptarlas a las particularidades del contexto argentino. Desde la selección de las pruebas adecuadas hasta la interpretación de los resultados y la toma de decisiones terapéuticas, existe una necesidad constante de colaboración interdisciplinaria y actualización continua.

Es fundamental que los profesionales de la salud en Argentina reconozcan la importancia de integrar los tests moleculares en la práctica clínica estándar, garantizando así un abordaje más preciso y eficaz del cáncer. Además, es crucial trabajar en mejorar el acceso equitativo a estas tecnologías, asegurando que todos los pacientes puedan beneficiarse de los avances en la medicina oncológica.

En última instancia, al seguir estas recomendaciones y colaborar estrechamente entre especialidades, podemos avanzar hacia un enfoque más personalizado y eficiente en el diagnóstico y tratamiento del cáncer en Argentina, ofreciendo así una mejor calidad de vida y resultados para nuestros pacientes.

Conflicto de intereses: Ninguno para declarar

Bibliografía

- Sparano J, Gray R, Makower D, et al. Adjuvant chemotherapy guided by a 21-gene expression assay in breast cancer. *N Engl J Med* 2018; 379:111-21. doi: 10.1056/NEJMoa1804710.
- Kalinsky K, Barlow W, Gralow J, et al. 21-Gene assay to inform chemotherapy benefit in node-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2021; 385:2336-47. doi: 10.1056/NEJMoa2108873.
- Cardoso F, van't Veer LJ, Bogaerts J, et al. 70-Gene signature as an aid to treatment decisions in early-stage breast cancer. *N Engl J Med* 2016; 375:717-29. doi: 10.1056/NEJMoa1602253.
- Balic M, Thommsen C, Gnant M, et al. St. Gallen/Vienna 2023: optimization of treatment for patients with primary breast cancer – A brief summary of the consensus discussion. *Breast Care* 2023; 18:213-22. doi: 10.1159/000530584.
- Cortes J, Rugo H, Cescon D, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy in advanced triple-negative breast cancer. *N Engl J Med* 2022; 387:217-26. doi: 10.1056/NEJMoa2202809.
- Schmid P, Adams S, Rugo H, et al. Atezolizumab and nab-paclitaxel in advanced triple-negative breast cancer. *N Engl J Med* 2018; 379:2108-21. doi: 10.1056/NEJMoa1809615.
- Miles D, Gligorov J, André F, et al. Primary results from IMpassion131, a double-blind, placebo-controlled, randomised phase III trial of first-line paclitaxel with or without atezolizumab for unresectable locally advanced/metastatic triple-negative breast cancer. *Ann Oncol* 2021; 32:994-1004. doi: 10.1016/j.annonc.2021.05.801.
- André F, Ciruelos E, Rubovszky G, et al. Alpelisib for PIK3CA-mutated, hormone receptor-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2019; 380:1929-40. doi: 10.1056/NEJMoa1813904.
- Tung N, Robson M, Venz S, et al. TBCRC 048: phase II study of olaparib for metastatic breast cancer and mutations in homologous recombination-related genes. *J Clin Oncol* 2020; 38:4274-82. doi: 10.1200/JCO.20.02151.
- Gruber J, Afghahi A, Timms K, et al. A phase II study of talazoparib monotherapy in patients with wild-type BRCA1 and BRCA2 with a mutation in other homologous recombination genes. *Nat Cancer* 2022; 3:1181-91. doi: 10.1038/s43018-022-00439-1.
- André F, Filleron T, Kamad M, et al. Genomics to select treatment for patients with metastatic breast cancer. *Nature* 2022; 610:343-8. doi: 10.1038/s41586-022-05068-3.
- Markowitz SD, Bertagnolli MM. Molecular origins of cancer: Molecular basis of colorectal cancer. *N Engl J Med* 2009; 361:2449-60. doi:10.1056/nejmra0804588.
- Heinemann V, von Weikersthal LF, Decker T, et al. FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer (FIRE-3): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014; 15:1065-75. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70330-4.
- Stintzing S, Miller-Phillips L, Modest DP, et al. Impact of BRAF and RAS mutations on first-line efficacy of FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab: analysis of the FIRE-3 (AIO KKK-0306) study. *Eur J Cancer* 2017; 79:50-60. doi: 10.1016/j.ejca.2017.03.023.
- Van Cutsem E, Taieb J, Yaeger R, et al. ANCHOR CRC: Results from a single-arm, phase II study of encorafenib plus binimetinib and cetuximab in previously untreated BRAFV600E-mutant metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2023; 41:2628-37. doi: 10.1200/JCO.22.01693.
- Chalabi M, Fanchi LF, Dijkstra KK, et al. Neoadjuvant immunotherapy leads to pathological responses in MMR-proficient and MMR-deficient early-stage colon cancers. *Nat Med* 2020; 26:566-76. doi: 10.1038/s41591-020-0805-8.
- Datos del SEER.Globocan. En: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/27-Prostate-fact-sheet.pdf>; consultado febrero 2024.
- Nuhn P, De Bono JS, Fizazi K, et al. Update on systemic prostate cancer therapies: management of metastatic castration-resistant prostate cancer in the era of precision oncology. *Eur Urol* 2019; 75:88-99. doi: 10.1016/j.eururo.2018.03.028.
- O'Connor MJ. Targeting the DNA damage response in cancer. *Mol Cell* 2015; 60:547-60. doi: 10.1016/j.molcel.2015.10.040.
- Mateo J, Carreira S, Sandhu S, et al. DNA-repair defects and olaparib in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2015; 373:1697-708. doi: 10.1056/NEJMoa1506859.

21. Fong PC, Boss DS, Yap TA, et al. Inhibition of poly(ADP-ribose) polymerase in tumors from BRCA mutation carriers. *N Engl J Med* 2009; 361:123-34. doi: 10.1056/NEJMoa0900212.
22. Loriot Y, Matsubara N, Park S, et al. Erdafitinib or chemotherapy in advanced or metastatic urothelial carcinoma. *N Engl J Med* 2023; 389:1961-71. doi: 10.1056/NEJMoa2308849.
23. Siefker-Radtke AO, Matsubara N, Park SH, et al. Erdafitinib versus pembrolizumab in pretreated patients with advanced or metastatic urothelial cancer with select FGFR alterations: Cohort 2 of the randomized phase III THOR trial. *Ann Oncol* 2024; 35: 107-17. doi: 10.1016/j.annonc.2023.10.003.
24. Loriot Y, Necchi A, Park SH, et al. Erdafitinib in locally advanced or metastatic urothelial carcinoma. *N Engl J Med*; 381:338-48. doi: 10.1056/NEJMoa1817323.
25. Rathmell WK, Rumble RB, Van Veldhuizen PJ, et al. Management of metastatic clear cell renal cell carcinoma: ASCO Guideline. *J Clin Oncol* 2022; 40: 2957-95. doi: 10.1200/JCO.22.00868.
26. Honecker F, Aparicio J, Berney D, et al. ESMO Consensus Conference Guidelines on testicular germ cell cancer: diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2018; 29: 1658–86. doi: 10.1093/annonc/mdy217.
27. Brouwer O, Rumble RB, Ayres B, et al. Penile cancer: EAU-ASCO Collaborative Guidelines Update Q and A. *JCO Oncol Pract* 2024; 20: 33-7. doi: 10.1200/OP.23.00585.
28. Nicholson AG, Tsaro MS, Beasley MB, et al. The 2021 WHO classification of lung tumors: impact of advances since 2015. *J Thorac Oncol* 2022; 3:362–87. doi: 10.1016/j.jtho.2021.11.003.
29. Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J, et al. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naive patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26:3543-51. doi: 10.1200/JCO.2007.15.0375.
30. Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy in metastatic non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2018; 378:2078-92. doi: 10.1056/NEJMoa1801005.
31. Paz-Ares L, Luft A, Vicente D, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy for squamous non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2018; 379:2040-51. doi: 10.1056/NEJMoa1810865.
32. Paz-Ares L, Ciuleanu T-E, Cobo M, et al. First-line nivolumab plus ipilimumab with chemotherapy versus chemotherapy alone for metastatic NSCLC in checkmate 9LA: 3-year clinical update and outcomes in patients with brain metastases or select somatic mutations. *J Thorac Oncol* 2023; 18:204–22. DOI:https://doi.org/10.1016/j.jtho.2022.10.014.
33. Hellmann MD, Paz-Ares L, Caro RB, et al. Nivolumab plus ipilimumab in advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2019; 381:2020-31. doi: 10.1056/NEJMoa1910231.
34. Reck M, Rodríguez Abreu D, Robinson AG, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-positive non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2016; 375:1823-33. doi: 10.1056/NEJMoa1606774.
35. Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, et al. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2017; 389: 255–65. doi: 10.1016/S0140-6736(16)32517-X.
36. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2015; 373:1627-39. doi: 10.1056/NEJMoa1507643.
37. John A, Yang B, Shah R. Clinical impact of adherence to NCCN guidelines for biomarker testing and first-line treatment in advanced non-small cell lung cancer (aNSCLC) using real-world electronic health record data. *Adv Ther* 2021; 38:1552-66. doi: 10.1007/s12325-020-01617-2.
38. Singal G, Miller PG, Agarwala V, et al. Association of patient characteristics and tumor genomics with clinical outcomes among patients with non-small cell lung cancer using a clinicogenomic database. *JAMA* 2019; 321:1391-9. doi: 10.1001/jama.2019.3241.
39. Aggarwal C, Marmarelis ME, Hwang W-T, et al. Association between availability of molecular genotyping results and overall survival in patients with advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. *JCO Precis Oncol* 2023; 7:e2300191. doi: 10.1200/PO.23.00191.
40. Rolfo C, Mack P, Scagliotti GV, et al. Liquid biopsy for advanced NSCLC: a consensus statement from the International Association for the Study of Lung Cancer. *J Thorac Oncol* 2021; 16:1647-62. doi: 10.1016/j.jtho.2021.06.017.
41. Hendriks LE, Kerr KM, Menis J, et al. Oncogene-addicted metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2023; 34:339-57. doi: 10.1016/j.annonc.2022.12.009.
42. Mosele F, Remon J, Mateo J, et al. Recommendations for the use of next-generation sequencing (NGS) for patients with metastatic cancers: a report from the ESMO Precision Medicine Working Group. *Ann Oncol* 2020; 31:1491-505. doi: 10.1016/j.annonc.2020.07.014.
43. Chakravarty D, Johnson A, Sklar J, et al. Somatic genomic testing in patients with metastatic or advanced cancer: ASCO Provisional Clinical Opinion. *J Clin Oncol* 2022; 40:1231-58. doi: 10.1200/JCO.21.02767.