



REVISTA MÉDICA CLÍNICA LAS CONDES

<https://www.journals.elsevier.com/revista-medica-clinica-las-condes>

REVISIÓN

El cáncer de pulmón de células no pequeñas en la era de la medicina de precisión

Non-small cell lung cancer in the era of precision medicine

Solange Rivas^a, Ricardo Armisen^a✉

^a Centro de Genética y Genómica, Instituto de Ciencias e Innovación en Medicina, Facultad de Medicina Clínica Alemana Universidad del Desarrollo. Santiago, Chile.

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del Artículo:

Recibido: 02 11 2021.
Aceptado: 05 01 2022.

Palabras clave:

Medicina de Precisión;
NSCLC; Mutaciones Accionables;
Mutaciones de Resistencia;
Drogas Dirigidas;
Secuenciación de Próxima Generación (NGS); Marcadores tumorales.

Key words:

Precision Medicine;
NSCLC; Actionable Mutations; Resistant Mutations; Target Drugs; Next-Generation Sequencing; Tumor Biomarkers.

RESUMEN

El cáncer se origina por mutaciones conductoras que entregan ventajas en el crecimiento celular, por medio de la inhibición de los puntos de control y la activación exacerbada de vías de señalización involucradas en la sobrevivencia y la proliferación.

El cáncer de pulmón es la principal causa de muerte por cáncer en 89/185 países, y la medicina de precisión ha mejorado el diagnóstico y tratamiento de esta enfermedad, considerando la importancia del perfil mutacional del tumor. Los inhibidores de tirosina quinasa (TKIs) dirigidos a mutaciones conductoras en EGFR, uno de los genes más mutado en cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLO), han demostrado una disminución significativa en la mortalidad al ser drogas más específicas y menos tóxicas. Los genes accionables en NSCLC son EGFR, ALK, ROS1, ERBB2, MET, MAP2K1, BRAF, KRAS, NTRK1/2/3 y RET, y combinados impactan al 64% de los pacientes. Sin embargo, el acceso a NGS (secuenciación de próxima generación por sus siglas en inglés) y a las drogas dirigidas es desigual por país y la ausencia de mutaciones en genes accionables y el desarrollo de mutaciones de resistencia a la terapia dirigida, son desafíos a nivel mundial. La incorporación de nuevos biomarcadores como PD-L1, la validación del DNA circulante en plasma, la medición de la carga mutacional del tumor, y el desarrollo de ensayos clínicos con combinación de terapias, son parte de las estrategias actuales en investigación.

Esta revisión está enfocada en entregar a lectores de lengua española el estado actual de la medicina de precisión en NSCLC.

SUMMARY

Cancer originates from driver mutations that provide growth benefits to cells through inhibition of cell cycle checkpoints and exacerbated activation of signaling pathways involved in survival and proliferation.

Lung cancer is the leading cause of cancer death in 89/185 countries, and precision medicine has now improved the diagnosis and treatment of this disease, considering the importance of the mutational profile of the tumor in the diagnosis. For example, tyrosine kinase inhibitors (TKIs) targeting driver mutations in EGFR, one of the most mutated gene in non-small cell lung cancer (NSCLO), have significantly decreased mortality and improved quality of life with more specific and less toxic drugs. The actionable genes in NSCLC are EGFR, ALK, ROS1, ERBB2, MET, MAP2K1, BRAF, KRAS, NTRK1/2/3, and RET, and combined they impact 64% of patients. However, unequal access to NGS and targeted drugs, along with the absence of actionable gene mutations and the development of therapy resistance mutations are global challenges.

✉ Autor para correspondencia

Correo electrónico: rarmisen@udd.cl

<https://doi.org/10.1016/j.rmcl.2022.01.001>

e-ISSN: 2531-0186/ ISSN: 0716-8640/© 2021 Revista Médica Clínica Las Condes.

Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND

(<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).



The incorporation of biomarkers such as PD-L1, the validation of circulating DNA in plasma instead of re-biopsy, the measurement of the mutational burden of the tumor, and the development of clinical trials with a combination of target therapies are some of the strategies in the current research in NSCLC. This review is focused providing Spanish-language readers with the current state of precision medicine in NSCLC in developed countries and Latin America.

ORIGEN Y DESARROLLO DEL CÁNCER

El cáncer, se origina por modificaciones estables en el DNA y el RNA conocidas como mutaciones, que inducen la inmortalidad celular y la expansión del clon alterado mediante la inhibición de los puntos de control y la activación exacerbada de las vías de señalización claves para la supervivencia y la proliferación celular¹. Estos eventos que favorecen la transformación celular, podrían conducir a la formación de un tumor sólido y, eventualmente, formar crecimientos secundarios y distantes al sitio de origen, lo cual se conoce como metástasis, la etapa de no retorno de la enfermedad².

Varios factores han sido descritos como agentes cancerígenos, siendo la radiación UV, las carnes procesadas, la obesidad y el consumo de tabaco³, los que presentan mayor evidencia hasta ahora, dentro de los cuales el consumo de tabaco, sigue siendo una de las adicciones más dañinas para la salud, ya que está asociada al desarrollo de todos los cánceres, sobre todo al cáncer de pulmón^{4,5}. La herencia también juega un rol importante y fluctúa entre el 5 al 10% de la carcinogénesis a nivel global⁶.

Los agentes cancerígenos originan dos tipos de mutaciones; las germinales, que afectan los gametos y por lo tanto se heredan, y las **mutaciones somáticas**, que están presentes en el DNA de cualquier célula que hace mitosis y no son heredadas a la descendencia, pero se acumulan en nuestro DNA a lo largo de la vida, y son las causantes del 90-95% de la carcinogénesis global⁷.

CONCEPTOS CLAVES EN MEDICINA DE PRECISIÓN

Hasta el año 2002, el fenotipo histopatológico del tumor era lo que determinaba las decisiones terapéuticas, las cuales estaban limitadas sólo a la cirugía, la radioterapia y la quimioterapia citotóxica; pero ahora sabemos que el DNA y RNA de los tumores tienen un perfil mutacional distintivo en cada paciente lo cual hoy en día permite el uso de terapias dirigidas⁸. La implementación de estas terapias se ha desarrollado bajo el concepto de "Medicina de Precisión", y tiene como objetivo encontrar el mejor tratamiento a través de la evaluación del perfil mutacional del tumor⁹.

Para la genómica del cáncer, las *mutaciones conductoras* son aquellas que entregan ventajas en el crecimiento y supervivencia, dando lugar a la expansión del clon alterado, con el consecuente inicio de un tumor¹⁰⁻¹². Cuando las células portadoras de mutaciones conductoras muestran sensibilidad como respuesta a una

terapia dirigida, se conoce como **mutación accionable**^{3,14}. Por esta razón, descubrir nuevos biomarcadores y comprobar la accionabilidad de mutaciones conductoras, ayuda al desarrollo de la medicina de precisión mediante el incremento del abanico de drogas dirigidas^{12,15}, ya que existe un porcentaje de pacientes que no portan mutaciones accionables conocidas en sus tumores, lo cual no se debe confundir con los pacientes portadores de mutaciones conductoras pero que no pueden ser atacadas farmacológicamente, como las mutaciones conductoras presentes en los genes *TP53* y *MYC*¹⁶.

Debido a que las decisiones terapéuticas son guiadas cada vez más por la presencia de mutaciones accionables en el tumor, se deben considerar variables importantes al momento de diagnosticar mutaciones accionables, como la heterogeneidad del tumor, los tipos de biopsia (tumores primarios o metastásicos, biopsias sólidas o líquidas), el momento de la toma de muestra (antes o después de los tratamientos) y los paneles de secuenciación utilizados¹⁷.

CLASIFICACIÓN CLÍNICA DE LAS MUTACIONES SOMÁTICAS

Hay que considerar que un tumor de NSCLC puede contener desde menos de cincuenta a más de quinientas mutaciones, y debido a la gran cantidad de mutaciones reportadas a partir del uso de la secuenciación de próxima generación (NGS), se ha diseñado un sistema para clasificar las mutaciones somáticas, de acuerdo con su impacto en la práctica clínica. La clasificación TIER I agrupa las mutaciones con un fuerte significado clínico, ya que cuentan con terapias aprobadas por la *Agencia Federal de Administración de Alimentos y Medicamentos de los EE.UU.* (FDA) y por estar incluidas en las guías clínicas; TIER II agrupa las mutaciones con el potencial de ser tratadas con drogas validadas pero en otros tumores, y TIER III y IV son para las mutaciones de significado clínico incierto y mutaciones benignas, respectivamente¹⁸. Las mutaciones accionables y conductoras pueden ser clasificadas clínicamente como mutaciones TIER I y II de acuerdo con la evidencia clínica que presenten^{19,20}.

CÁNCER DE PULMÓN EN LATINOAMERICA Y EN EL MUNDO

Al año 2020, el cáncer de pulmón sigue siendo la principal causa de muerte por cáncer en todo el mundo. El NSCLC es el subtipo histológico más prevalente (85% de los casos) subdividiéndose a

su vez en adenocarcinomas (40%) y escamoso (25%). En general, el NSCLC es diagnosticado en etapas avanzadas, sobre todo en Latinoamérica²¹⁻²³, donde el acceso a NGS y drogas dirigidas a las mutaciones reconocidas como accionables sigue siendo un desafío^{24,25}.

Según los datos de mortalidad del *Global Cancer Observatory* (GloboCAN), el año 2020 fallecieron un millón ochocientos personas por cáncer de pulmón a nivel mundial, y Chile presentó al cáncer de pulmón como la primera causa de muerte por cáncer, junto con otros 88 países. Sin embargo, en Latinoamérica, países como Guatemala, Honduras, Nicaragua y Costa Rica, presentan la mortalidad por cáncer de pulmón entre el sexto y décimo lugar (Figura 1)²⁶. Al mismo tiempo que el NSCLC ocupa el primer lugar en mortalidad, es el subtipo histológico más avanzado en la implementación de la medicina de precisión, sobre todo el adenocarcinoma.

GENES ACCIONABLES EN NSCLC, DIAGNÓSTICO Y TERAPIA DIRIGIDA

Las mutaciones en el gen *EGFR* y los rearrreglos del gen *ALK* fueron las primeras alteraciones conductoras encontradas en NSCLC²⁷⁻²⁹ y presentaron una alta sensibilidad a las primeras drogas dirigidas, conocidas como los inhibidores de los receptores con actividad tirosina quinasa (TKIs)³⁰.

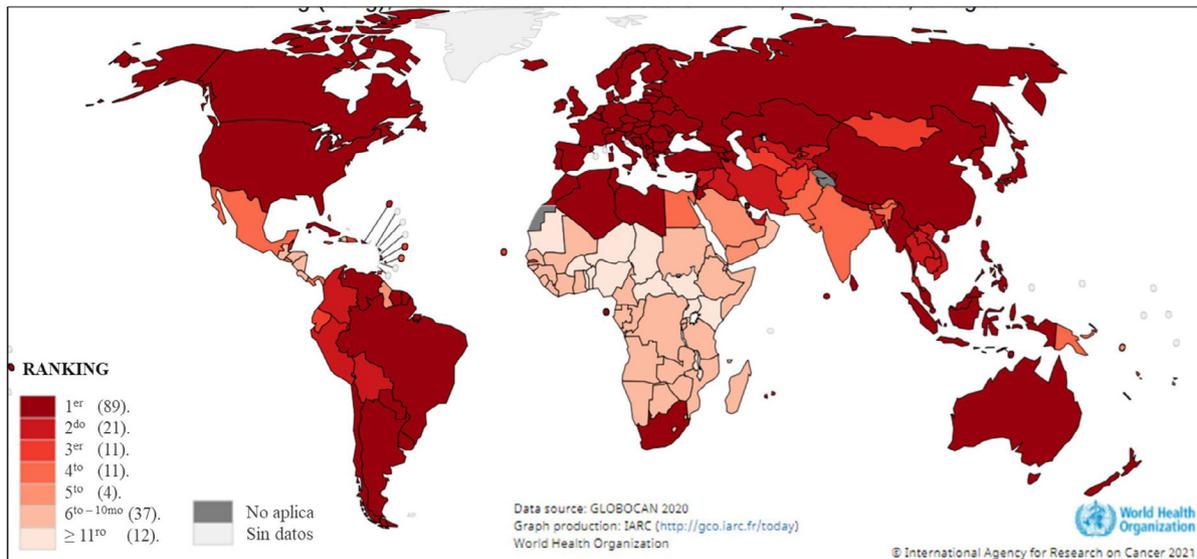
A nivel mundial, las mutaciones más frecuentes en NSCLC ocurren en el gen *EGFR*, y las deleciones en el exón 19 y sustituciones en

el exón 21 (como el cambio de leucina a arginina en la posición 858 (L858R)), representan aproximadamente 45% y 40% de todas las mutaciones de *EGFR*, evidenciando notables mejoras en los resultados clínicos, aunque pacientes con mutaciones atípicas en *EGFR* han mostrado respuestas heterogéneas y reducidas a los inhibidores de *EGFR*^{31,32}.

Posterior a estos hallazgos, diversos esfuerzos internacionales como el atlas del genoma del cáncer (TCGA), el Consorcio Internacional del Genoma del Cáncer (ICGC) y la Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO), enfocaron sus esfuerzos en incrementar la lista de genes accionables, abriendo la prescripción de terapias dirigidas, de *EGFR* y *ALK*, a *ROS1*, *ERBB2*, *MET*, *MAP2K1*, *BRAF*, *KRAS* y *RET*, los cuales se encuentran alterados en aproximadamente un 64% de los pacientes con NSCLC (Tabla 1)^{33,34}. Esto significa que existen pacientes que no poseen alteraciones conductoras en los genes reconocidos como accionables, aunque como veremos más adelante, interrogar nueve genes accionables no es la única alternativa para beneficiarse de las terapias dirigidas.

Referente a los métodos diagnósticos usados para identificar mutaciones accionables, tanto la FDA como distintos comités de expertos y guías clínicas recomiendan el uso de NGS para la evaluación de los genes accionables en NSCLC^{35,36} (Tabla 1), al igual que la guía práctica clínica de la red nacional integral de cáncer de EE.UU. del año 2022, (NCCN). La evaluación por qPCR es aceptada, pero la principal desventaja es que permite evaluar un número restringido y específico de mutaciones por análisis³⁷.

Figura 1. Ranking mundial por número de muertes estimadas en el 2020 por cáncer de pulmón, ambos sexos, todas las edades



El ranking de mortalidad está representado por las intensidades del color. Datos obtenidos de GLOBOCAN (<https://gco.iarc.fr/today/home>).

Tabla 1. Drogas dirigidas a alteraciones accionables en NSCLC de acuerdo con los niveles de evidencia reportados en OncoKB⁸¹ y su registro de aprobación en el Instituto de Salud Pública de Chile (octubre 2021)

Nivel de Evidencia	Gen	Alteración accionable	Drogas (uso clínico aprobado)	Registro en Chile
1	ALK	Fusiones	alectinib	SI
			ceritinib	SI
			crizotinib	SI
		Mutaciones oncogénicas	brigatinib	NO
			lorlatinib	SI
	BRAF	V600E	dabrafenib + trametinib	SI
	EGFR	Deleciones exón 19, L858R	afatinib	SI
			dacomitinib	SI
			erlotinib	SI
			erlotinib + ramucirumab	NO
			gefitinib	SI
			osimertinib	SI
		Inserciones exón 20	amivantamab	NO
			mobocertinib	NO
	KRAS	G719, L861Q, S768I	afatinib	SI
		T790M	osimertinib	SI
		G12C	sotorasib	NO
	MET	D1010, exón 14 deleción, exón 14 splice, Y1003	capmatinib	NO
			crizotinib	NO
		Amplificación	tepotinib	NO
RET	Fusiones	crizotinib	NO	
		pralsetinib	NO	
ROS1	Fusiones	selpercatinib	NO	
		crizotinib	SI	
PD-L1	IHQ+ >50% de las células	erlotinib	SI	
		entrectinib	SI	
		pembrolizumab	SI	
		durvalumab	NO	
Otros	Alta carga mutacional tumoral y/o alta inestabilidad de microsatélites	nivolumab,	NO	
		aterozolizumab	NO	
		pembrolizumab	SI	
2	EGFR	A763_Y764insFQEA	erlotinib	SI
	ERBB2	Mutaciones oncogénicas	ado-trastuzumab emtansine	NO
			trastuzumab deruxtecan	NO
RET	Fusiones	cabozantinib	NO	
R1	EGFR	Exón 20 inserciones	afatinib, gefitinib, erlotinib	SI
		T790M	gefitinib, erlotinib, afatinib	NO
R2	ALK	C1156Y, G1269A, L1196M	crizotinib	NO
		G1202R, I1171N	alectinib	NO
	EGFR	C797G, C797S, G724S, L718V	osimertinib	NO
		D761Y	gefitinib	NO

Niveles de evidencia OncoKB: (1) Biomarcador reconocido por la FDA que predice la respuesta a un fármaco aprobado por la FDA en esta indicación. (2) Biomarcadores de atención estándar o biomarcadores en etapa de investigación que predicen la respuesta a un medicamento aprobado por la FDA en una indicación específica. (R1) Cuidado estándar del biomarcador predictivo de resistencia una droga aprobada por la FDA, y (R2) Evidencia clínica convincente respalda el biomarcador como predictivo de resistencia a un fármaco, pero ni biomarcador ni la droga es la atención estándar. Los genes NTRK1/2/3 no fueron considerados.

Una de las desventajas es el costo excesivo de las plataformas de secuenciación, paneles e insumos, lo que constituye un desafío para la mayoría de las economías latinoamericanas, agravando la desigualdad en el acceso a la medicina de precisión^{25,38}.

EL PERFIL MUTACIONAL DE UN TUMOR ES IMPORTANTE PARA EL PRONÓSTICO DE VIDA DE LOS PACIENTES CON NSCLC

Países como China, Estados Unidos, Japón y Australia, entre otros, ya han demostrado una mejoría en la supervivencia de los pacientes con NSCLC, al comparar la tasa de mortalidad antes y después de la implementación de TKIs como se muestra en la Figura 2 (previamente publicada por Howlader, et al). De esta manera se evidenció que el diagnóstico de mutaciones en genes accionables mejora la sobrevida de los pacientes con NSCLC.

Varios trabajos han destacado la importancia del perfil mutacional en el diagnóstico y terapia, como Shen Zhao et al., quienes estudiaron una cohorte de 1.166 pacientes con NSCLC avanzado (aNSCLC) en busca de la mejor terapia dirigida, y encontraron 781 pacientes con alteraciones potencialmente accionables, 440 clasificaron para terapias ya existentes; de los cuales 196 recibieron una terapia ya aprobada por la FDA y 244 pacientes fueron inscritos en ensayos clínicos. Luego del análisis de respuesta a terapias, concluyeron que el perfil mutacional del tumor es importante para la prescripción de terapias dirigidas, ya que aumenta significativamente la *sobrevivencia libre de progresión* (PFS) y la *sobrevivencia promedio* (OV) en comparación a aquellos pacientes que

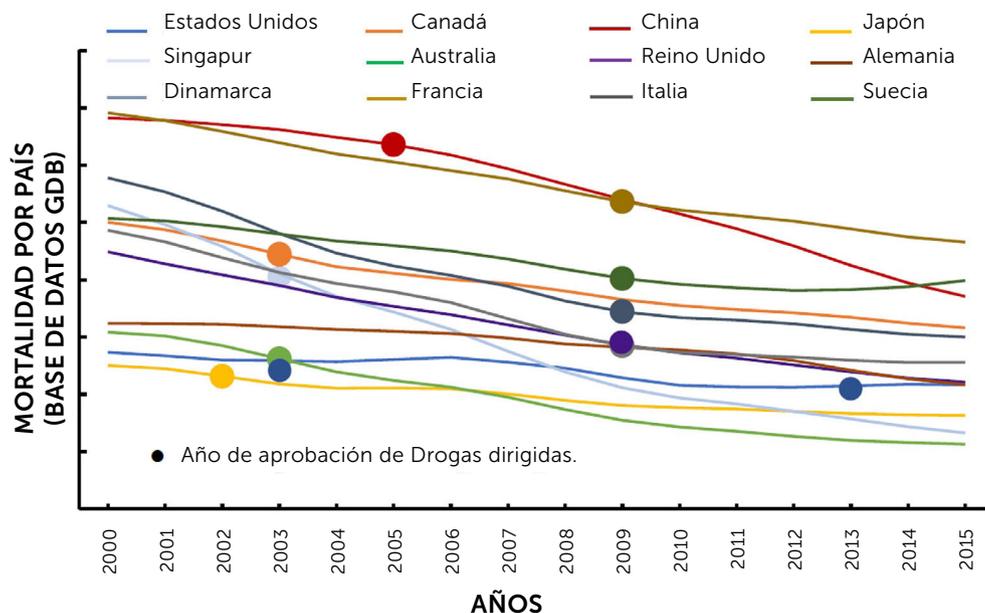
presentaron mutaciones conductoras sin accionabilidad y que fueron tratados con terapia convencional⁴⁰. Fränze Hardtstock et al. seleccionaron 1.741 pacientes diagnosticados con NSCLC entre los años 2012 y 2015, encontrando que solo el 26,3% de los diagnósticos presentó un perfil mutacional con prescripción de terapia dirigida, y presentaron una mejor sobrevida en comparación a los pacientes sin perfil mutacional tratados con quimioterapia⁴¹.

Un estudio que incluyó a Argentina, Colombia, Chile y Uruguay, evaluó retrospectivamente la aplicación de pruebas para mutaciones en EGFR. En promedio, la frecuencia de las pruebas moleculares para EGFR fue del 66%, siendo Argentina la más alta (79%), con una población que pertenece principalmente al sector privado (87%) y Uruguay la tasa de pruebas más baja (28%), con una población que pertenece principalmente al sector público de salud (91%). Respecto a los pacientes con progresión de la enfermedad, solo el 70,97% contaron con pruebas moleculares para interrogar mutaciones de resistencia²⁴. El acceso a las pruebas moleculares sigue siendo un desafío que afecta la elección de terapias dirigidas de primera línea en pacientes latinoamericanos con NSCLC²⁵.

FRECUENCIA DE LAS MUTACIONES CONDUCTORAS EN GENES ACCIONABLES

Para conocer solamente las frecuencias de alteraciones conductoras en los nueve genes accionables, utilizamos información del proyecto GENIE, seleccionando los datos públicos de 12.382 pacientes con NSCLC, específicamente adenocarcinoma. Luego

Figura 2. Cambios en la mortalidad por cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC)



Año de aprobación de EGFR-TKI en EE.UU., Canadá, China, Japón, Singapur, Australia, Reino Unido, Alemania, Dinamarca, Francia, Italia y Suecia, entre 2000 y 2015 de acuerdo con la base de datos *Global Disease Burden* (GDB, <http://www.healthdata.org/gbd>). Figura traducida al español de la figura 1B original con licencia de Elsevier (número 5177010593414)⁴¹.

se filtraron 2.915 pacientes no perfilados para todos los genes y 2.460 mutaciones de significado incierto (VUS). Finalmente, se interrogaron los genes accionables en 9.467 pacientes representados en un oncoplot (Figura 3). El gen más mutado fue *KRAS* (33%), seguido por *EGFR* (23%) y *BRAF* (5%)^{42,43}. De acuerdo con otros estudios, *EGFR* es el gen más mutado en NSCLC, alcanzando un 15% en caucásicos y cerca del 50% en asiáticos, por lo que la ancestría jugaría un rol importante^{44,45}. En Latinoamérica, los porcentajes de mutaciones en *EGFR* son variables. En Brasil se ha reportado un 11%²¹ y 22,4%⁴⁶ de mutaciones en *EGFR*, en Chile ha alcanzado el 8,3%²⁴ y 14%²¹, Perú 25%²¹ y un 51%⁴⁷, Argentina 26%²⁴ y 14,4%⁴⁷. Por este motivo, al comparar, es importante considerar varios factores, como la ancestría, etnia o raza, el subtipo histológico del tumor, la prueba diagnóstica empleada (qPCR o NGS), el número de muestras interrogadas y la metodología para reclutar las cohortes del estudio.

TERAPIAS DIRIGIDAS EN NSCLC Y DESAFÍOS ACTUALES

Las terapias dirigidas a mutaciones accionables aprobadas hasta ahora por la FDA en NSCLC, están disponibles en ONCOKB y están listadas en la Tabla 1. Sin embargo, a pesar de la alta eficacia inicial de las terapias dirigidas a alteraciones accionables, las células portadoras de mutaciones conductoras, desarrollarán en algún momento de la terapia mutaciones de resistencia como mecanismo de sobrevivencia y evolución tumoral. El desarrollo de mutaciones de resistencia puede afectar al mismo blanco molecular y a las vías de señalización río abajo o paralelas al gen blanco^{48,49}. Otro desafío importante, son los pacientes que no son portadores de ninguna alteración molecular en los genes reconocidos has-

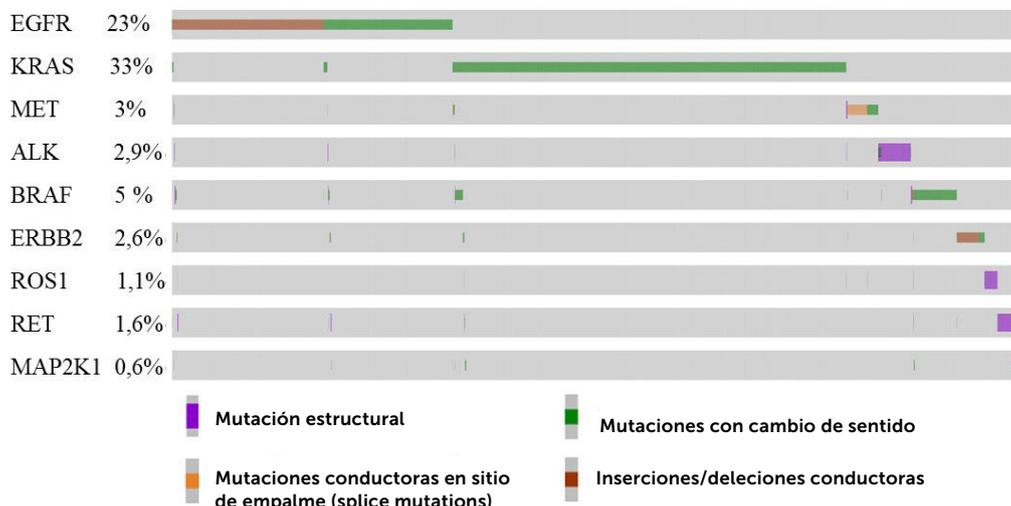
ta ahora como accionables. Sin embargo, el cálculo de la carga mutacional del tumor (TMB), el cual se define como el número de mutaciones por mega base (Mb) de DNA y que necesita la secuenciación del exoma completo (o un panel de gran tamaño) para ser calculado, ha demostrado ser un buen biomarcador para el uso de inhibidores de puntos de control inmunes (ICI), en tumores sólidos con TMB alta como el NSCLC⁵⁰, lo cual es independiente de los niveles de expresión de PD-L1 y de mutaciones en genes accionables⁵¹. Un bajo TMB es ≤ 5 mutaciones/Mb y un TMB alto es entre >20 y ≤ 50 Mb.

RESISTENCIA A TKIS Y EVALUACIÓN DE MUTACIONES DE RESISTENCIA

Las mutaciones de resistencia son el principal desafío para la medicina de precisión, por lo que es necesario evaluar la frecuencia de las mutaciones conductoras diagnosticadas inicialmente a lo largo del tratamiento, y también, evaluar la aparición de mutaciones de resistencia reconocidas (Tabla 1). Para evitar una nueva biopsia, el cual es un diagnóstico invasivo, se ha validado y aceptado el uso de DNA tumoral circulante en plasma (ctDNA) para evaluar la respuesta a terapias dirigidas^{52,53}.

La primera y segunda línea de TKIs dirigidos a pacientes con alteraciones en *EGFR*, fueron gefitinib, erlotinib y afatinib, pero luego de estos tratamientos emergió la resistencia a TKIs a través del desarrollo de mutaciones entre los 9 a 14 meses de tratamiento^{54,55}, siendo la mutación *EGFR* T790M, el 50% de los casos de resistencia a TKIs. Luego se aprobó osimertinib, un *EGFR*-TKI de tercera generación como opción terapéutica para pacientes con

Figura 3. Oncoplot representativo del perfil mutacional de 12.434 pacientes con NSCLC, específicamente adenocarcinoma



A partir de datos disponibles en GENIE (<https://genie.cbioportal.org>⁶²), se seleccionaron los pacientes y el análisis sólo de las mutaciones conductoras presentes en los genes accionables *EGFR*, *KRAS*, *MET*, *ALK*, *BRAF*, *ERBB2*, *ROS1*, *RET* y *MAP2K1*. El 77% de los pacientes presentó al menos un gen alterado. La clave de color representa el tipo de mutación encontrada. El oncoplot muestra sólo los pacientes con alteraciones^{42,43}.

mutaciones de resistencia en *EGFR*⁵⁶. Otra de las mutaciones de resistencia a EGFR-TKIs bien estudiada, es la amplificación del gen *MET*, tanto para TKIs de primera como de segunda generación⁵⁷. Esta alteración se ha observado también como el mecanismo más común de resistencia afectando a un 15% de los ctDNA de pacientes con NSCLC (NCT02296125). De acuerdo con estos hallazgos, estudios preclínicos han demostrado que el uso concomitante de inhibidores de *MET*, tales como crizotinib, en combinación con osimertinib tienen el potencial de mejorar la sensibilidad de pacientes con mutaciones en *EGFR* resistentes a osimertinib y con *MET* amplificado, las cuales fueron detectadas usando el ctDNA⁵⁸.

A pesar de que estudios evidencian que las mutaciones en *EGFR* y *KRAS* son excluyentes en NSCLC⁵⁹, un estudio basado en la evaluación de mutaciones de resistencia demostró que un 48,5% de muestras de plasma fueron positivas para mutaciones en el codón 12 de *KRAS* después de la resistencia a TKI y el 39,4%, tenían una co-mutación de *KRAS* y *EGFR*⁶⁰. También se han descrito mutaciones de resistencia en *KRAS* en pacientes positivos para la mutación activante que elimina al exón 14 (METex14) luego de la terapia con crizotinib, y también se han repostado casos positivos para BRAF V600E (rio abajo de *MET* y *KRAS*) con mutación de resistencia en el codón 12 de *KRAS*^{61,62}.

Comprender los mecanismos de resistencia se ha convertido en una tarea urgente junto con la evaluación de combinación de drogas, tanto para los casos de resistencia y como para los casos que presenten co-ocurrencia de mutaciones accionables en NSCLC⁶³.

INMUNOTERAPIA EN PACIENTES CON NSCLC.

Los inhibidores de PD-1 y de PD-L1 son un grupo de fármacos anticancerosos inhibidores de los puntos de control inmunológico para pacientes cuyos tumores expresan PD-L1 en al menos el 50% de las células⁶⁴.

Cabe destacar que existe una creciente contribución de estudios clínicos que consideran la terapia de PD-L1 en combinación con otras terapias⁶⁵. El ensayo clínico KEYNOTE-189 comenzó el año 2015 evaluando la combinación de anti-PD-L1 con quimioterapia, específicamente pembrolizumab más pemetrexed-platino mostraron una OV (22 v/s 10 meses) y PFS (9 v/s 4,9) de casi el doble en comparación grupo tratado con placebo más pemetrexed-platino. Hasta ahora, el uso de ICIs en pacientes sin mutaciones accionables conocidas, muestran una mejora significativa en el pronóstico de vida de los pacientes con NSCLC^{66,67}.

Hasta ahora, la expresión de PD-L1 no se ha asociado a co-ocurrencia de mutaciones en los principales RTK como *EGFR*, los reordenamientos de *ALK* o mutaciones de *KRAS*⁶⁸. Sin embargo, los pacientes que presentaron la amplificación del gen *MET* (METamp) con un bajo número de copias del gen o *gene copy-number* (GCN, por sus siglas en inglés) *MET* (METamp GCN ≤ 10) y tratados con

ICI, mostraron una mediana de supervivencia de 19 v/s 8 meses con quimioterapia, y los pacientes con niveles de amplificación altos (GCN ≥ 10), la mediana de supervivencia fue de 36 meses con ICI en comparación a 4 meses con quimioterapia⁶⁹.

AVANCES DE LA MEDICINA DE PRECISIÓN EN EL MUNDO Y EN LATINOAMÉRICA

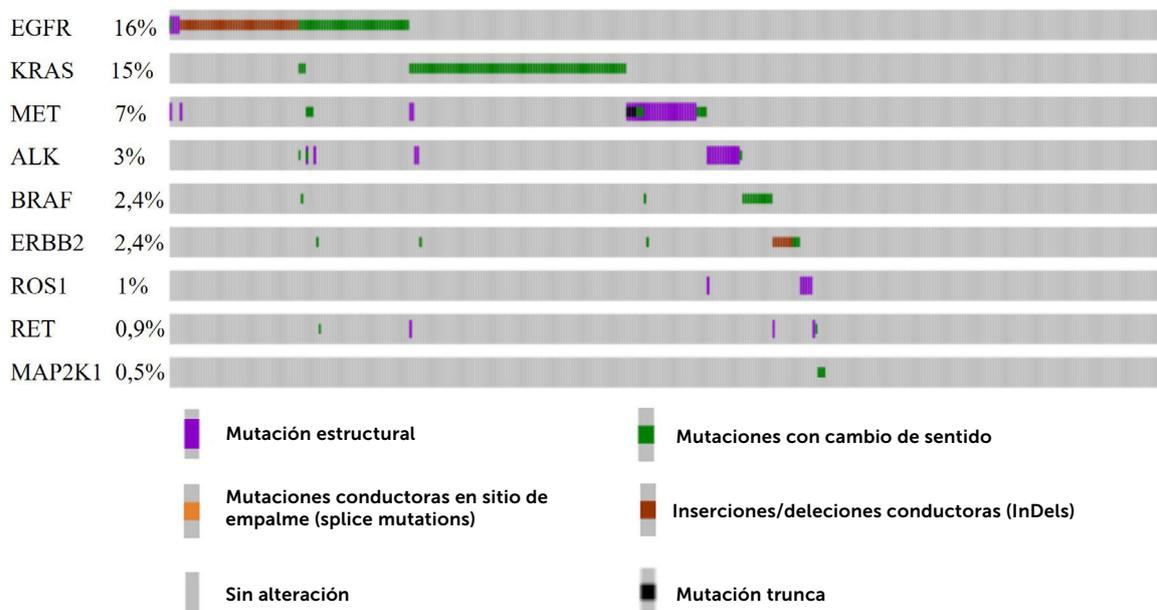
La oncología de precisión ofrece tecnologías terapéuticas para pacientes diagnosticados de NSCLC que mejoran significativamente el pronóstico de vida, pero debido al problema de acceso a pruebas moleculares y a las drogas dirigidas, los pacientes de todo el mundo no han sido beneficiados por igual⁶⁹.

De acuerdo con la Federación Europea de Industrias Farmacéuticas (EFPIA), casi el 90% de los nuevos medicamentos que se han lanzado al mercado en los últimos años han sido consumidos exclusivamente por EE.UU., Europa Occidental y Japón (>60% solo en los EE.UU.), quedando muy atrás al resto del mundo^{70,71}.

En Chile, se han aprobado algunas drogas dirigidas para su uso en NSCLC y adenocarcinoma de pulmón (Tabla 1), pero no han sido implementadas dentro de un plan de salud universal. Según registros de 579 pacientes chilenos secuenciados por NGS (Figura 4), los genes más mutados en NSCLC (adenocarcinomas) son *EGFR* (16%), *KRAS* (15%) y *MET* (7%). Casi todas las drogas dirigidas contra EGFR están aprobadas para su uso en Chile, pero no existen drogas disponibles contra alteraciones en *KRAS* ni *MET* (Tabla 1). La primera droga dirigida a pacientes positivos para *KRAS* G12S es sotorasib, la cual ha producido un beneficio clínico duradero en los pacientes del ensayo clínico de fase 2 (NCT03600883) y en mayo 2021 fue aprobada por la FDA. La aprobación de sotorasib se basó en los resultados de *CodeBreak* 100, un ensayo global, multicéntrico y multicohorte, que reclutó a 427 pacientes con tumores sólidos avanzados con la mutación *KRAS* G12C, incluidos 250 pacientes con NSCLC^{72,73}, y actualmente, sotorasib está aprobada para su uso en EE.UU., Canadá y en el Reino Unido.

El tercer gen más mutado en Chile es *MET* (7%), el cual es el único gen que está afectado por sobre el promedio de los datos de GENIE (3%). Esto se podría explicar mediante la ancestría, la cual ha demostrado ser importante en la frecuencia de mutaciones en *EGFR* y posiblemente podría explicar la frecuencia de alteraciones en *MET*^{74,45}. Sin embargo, debido a la falta de información sobre alteraciones en *MET* en Latinoamérica, no fue posible analizar estos resultados con mayor profundidad. Otra posible explicación es que ambos oncoplots no sean directamente comparables, ya que la cohorte de GENIE agrupa varios estudios que utilizan distintas metodologías diagnósticas basadas en el estudio del DNA principalmente, y los pacientes de Chile fueron evaluados con un ensayo NGS (OFA) que utiliza tanto el DNA como el RNA del tumor, por lo que puede haber diferencias importantes en la sensibilidad técnica de los ensayos⁷⁴. Actualmente, las mutaciones más

Figura 4. Oncoplot representativo del perfil mutacional de 579 pacientes chilenos diagnosticados con NSCLC, específicamente adenocarcinoma de pulmón



A partir de los datos disponible en NIRVANA (NCT03220230)²¹. Se seleccionaron los pacientes de Chile (columnas) y el análisis de las mutaciones conductoras en los genes *EGFR*, *KRAS*, *MET*, *ALK*, *BRAF*, *ERBB2*, *ROS1*, *RET* y *MAP2K1*. El 45% de los pacientes presenta al menos un gen alterado. La clave de color representa el tipo de mutación encontrada y las barras grises indican ausencia de mutaciones en los genes interrogados.

frecuentes en *MET* (METamp y METex14), cuentan con varias drogas dirigidas aprobadas por la FDA como crizotinib⁷⁵, tepotinib⁷⁶, capmatinib⁷⁷ y savolitinib⁷⁸.

En Chile, las drogas contra *MET* y *KRAS* no están disponibles para su uso en la práctica clínica, lo cual resulta perentorio de evaluar ya que *KRAS* y *MET* cuentan con un gran porcentaje de mutaciones que no coexisten con otras mutaciones accionables con opciones terapéuticas (NCT03220230)²¹.

Crizotinib es un multi TKI que ha mostrado un aumento significativo de la PFS en comparación a quimioterapia, cuando se usa en pacientes con mutaciones en *ALK*, *ROS1* y *MET*⁷⁹. En Chile, crizotinib está aprobado sólo para pacientes con alteraciones en *ALK* (Tabla 1). Es importante evaluar y aprobar nuevas pruebas diagnósticas y drogas dirigidas a los genes accionables más mutados en pacientes chilenos con NSCLC.

DISCUSIÓN

El perfil mutacional de los genes accionables junto con los niveles de expresión de PD-L1 y la TMB son hasta ahora las mejores opciones diagnósticas para prescribir terapias dirigidas en NSCLC^{39,41,80}. De la información tabulada en los oncoplots gracias a la gran can-

tidad de datos almacenados en bases de datos públicas, podemos rescatar dos conceptos importantes. Lo más común son los genes mutados en una frecuencia menor al 2%, y lo menos común, son los genes mutados en un porcentaje superior al 20%. Otro aspecto importante, es que la mayoría de los perfiles mutacionales (columnas) poseen solo una mutación conductora, lo que se evidencia al observar la figura completa, donde las mutaciones (colores) forman una especie de escalera que desciende hacia la derecha, siendo muy pocos pacientes los que expresan más de una mutación en los genes interrogados. Sin embargo, existen pacientes que no presentaron ninguna mutación conductora. En esos casos, si se quiere encontrar la alteración conductora predictiva de accionabilidad, es importante utilizar paneles con una mayor cantidad de genes en NGS y para los casos que no posean mutaciones conductoras, medir los niveles de PD-L1 o calcular la TMB son de gran ayuda para encontrar la mejor alternativa terapéutica³⁷.

Dado que la principal causa de muerte por cáncer en Chile y América del Sur es el cáncer de pulmón y dada la dificultad que genera encontrar datos de las frecuencias de mutaciones en pacientes latinoamericanos, sería importante contar con una base de datos local y pública que agrupe datos moleculares de tumores, junto con el fortalecimiento de la red oncológica y almacenamiento de datos en los servicios asistenciales.

Declaración de conflicto de interés

R.A. ha recibido honorarios de parte de Roche por concepto de asesorías, conferencias y actividades educativas, y subvenciones para proyectos de investigación científica.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Parsa N. Environmental factors inducing human cancers. *Iran J Public Health*. 2012;41(11):1-9.
- Valastyan S, Weinberg RA. Tumor metastasis: molecular insights and evolving paradigms. *Cell*. 2011;147(2):275-92. doi: 10.1016/j.cell.2011.09.024.
- Anand P, Kunnumakkara AB, Sundaram C, Harikumar KB, Tharakan ST, Lai OS, et al. Cancer is a preventable disease that requires major lifestyle changes. *Pharm Res*. 2008;25(9):2097-116. doi: 10.1007/s11095-008-9661-9.
- Hecht SS. Tobacco smoke carcinogens and lung cancer. *J Natl Cancer Inst*. 1999;91(14):1194-210. doi: 10.1093/jnci/91.14.1194.
- Warren GW, Cummings KM. Tobacco and lung cancer: risks, trends, and outcomes in patients with cancer. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2013:359-64. doi: 10.14694/EdBook_AM.2013.33.359.
- Garber JE, Offit K. Hereditary cancer predisposition syndromes. *J Clin Oncol*. 2005;23(2):276-92. doi: 10.1200/JCO.2005.10.042.
- Griffiths AJF, Miller JH, Suzuki DT, et al. *An Introduction to Genetic Analysis*. 7th edition. New York: W. H. Freeman; 2000. Somatic versus germinal mutation. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK21894/>
- Alizadeh AA, Aranda V, Bardelli A, Blanpain C, Bock C, Borowski C, et al. Toward understanding and exploiting tumor heterogeneity. *Nat Med*. 2015;21(8):846-53. doi: 10.1038/nm.3915.
- Duffy DJ. Problems, challenges and promises: perspectives on precision medicine. *Brief Bioinform*. 2016;17(3):494-504. doi: 10.1093/bib/bbv060.
- Stratton MR, Campbell PJ, Futreal PA. The cancer genome. *Nature*. 2009;458(7239):719-24. doi: 10.1038/nature07943.
- Pon JR, Marra MA. Driver and passenger mutations in cancer. *Annu Rev Pathol*. 2015;10:25-50. doi: 10.1146/annurev-pathol-012414-040312.
- Martinez-Jimenez F, Muinos F, Sentis I, Deu-Pons J, Reyes-Salazar I, Arnedo-Pac C, et al. A compendium of mutational cancer driver genes. *Nat Rev Cancer*. 2020;20(10):555-572. doi: 10.1038/s41568-020-0290-x.
- Chen D, Jin Z, Zhang J, Xu C, Zhu K, Ruan Y, et al. Efficacy and Safety of Neoadjuvant Targeted Therapy vs. Neoadjuvant Chemotherapy for Stage IIIA EGFR-Mutant Non-small Cell Lung Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Surg*. 2021;8:715318. doi: 10.3389/fsurg.2021.715318.
- Yuan M, Huang LL, Chen JH, Wu J, Xu Q. The emerging treatment landscape of targeted therapy in non-small-cell lung cancer. *Signal Transduct Target Ther*. 2019;4:61. doi: 10.1038/s41392-019-0099-9.
- Bailey MH, Tokheim C, Porta-Pardo E, Sengupta S, Bertrand D, Weerasinghe A, et al. Comprehensive Characterization of Cancer Driver Genes and Mutations. *Cell*. 2018;173(2):371-385.e18. doi: 10.1016/j.cell.2018.02.060.
- Dang CV, Reddy EP, Shokat KM, Soucek L. Drugging the 'undruggable' cancer targets. *Nat Rev Cancer*. 2017;17(8):502-508. doi: 10.1038/nrc.2017.36.
- Danesi R, Fogli S, Indraccolo S, Del Re M, Dei Tos AP, Leoncini L, et al. Druggable targets meet oncogenic drivers: opportunities and limitations of target-based classification of tumors and the role of Molecular Tumor Boards. *ESMO Open*. 2021;6(2):100040. doi: 10.1016/j.esmoop.2020.100040.
- Li MM, Datto M, Duncavage EJ, Kulkarni S, Lindeman NI, Roy S, et al. Standards and Guidelines for the Interpretation and Reporting of Sequence Variants in Cancer: A Joint Consensus Recommendation of the Association for Molecular Pathology, American Society of Clinical Oncology, and College of American Pathologists. *J Mol Diagn*. 2017;19(1):4-23. doi: 10.1016/j.jmoldx.2016.10.002.
- Sondka Z, Bamford S, Cole CG, Ward SA, Dunham I, Forbes SA. The COSMIC Cancer Gene Census: describing genetic dysfunction across all human cancers. *Nat Rev Cancer*. 2018;18(11):696-705. doi: 10.1038/s41568-018-0060-1.
- Wang T, Ruan S, Zhao X, Shi X, Teng H, Zhong J, et al. OncoVar: an integrated database and analysis platform for oncogenic driver variants in cancers. *Nucleic Acids Res*. 2021;49(D1):D1289-D1301. doi: 10.1093/nar/gkaa1033.
- Sepulveda-Hermosilla G, Blanco A, Freire M, Lizana R, Caceres-Molima J, Ampuero D, et al. Molecular characterization of non-small cell lung cancer tumors in Latin American patients from Brazil, Chile and Peru uncovers novel potentially driver mutations. *medRxiv* 2020.09.11.20171025. doi: 10.1101/2020.09.11.20171025
- Raez LE, Santos ES, Rolfo C, Lopes G, Barrios C, Cardona A, et al. Challenges in Facing the Lung Cancer Epidemic and Treating Advanced Disease in Latin America. *Clin Lung Cancer*. 2017;18(1):e71-e79. doi: 10.1016/j.clcc.2016.05.003.
- Raez LE, Nogueira A, Santos ES, Dos Santos RS, Franceschini J, Ron DA, et al. Challenges in Lung Cancer Screening in Latin America. *J Glob Oncol*. 2018;4:1-10. doi: 10.1200/JGO.17.00040.
- Martin C, Cuello M, Barajas O, Recondo G, Aruachan S, Perroud H, et al. Real-world evaluation of molecular testing and treatment patterns for EGFR mutations in non-small cell lung cancer in Latin America. *Mol Clin Oncol*. 2022;16(1):6. doi: 10.3892/mco.2021.2439.
- Alvarez-Gomez RM, De la Fuente-Hernandez MA, Herrera-Montalvo L, Hidalgo-Miranda A. Challenges of diagnostic genomics in Latin America. *Curr Opin Genet Dev*. 2021;66:101-109. doi: 10.1016/j.gde.2020.12.010.
- Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. 2021;71(3):209-249. doi: 10.3322/caac.21660.
- Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, Gurubhagavatula S, Okimoto RA, Brannigan BW, et al. Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med*. 2004;350(21):2129-39. doi: 10.1056/NEJMoa040938.
- Paez JG, Janne PA, Lee JC, Tracy S, Greulich H, Gabriel S, et al. EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy. *Science*. 2004;304(5676):1497-500. doi: 10.1126/science.1099314.
- Soda M, Choi YL, Enomoto M, Takada S, Yamashita Y, Ishikawa S, et al. Identification of the transforming EML4-ALK fusion gene in non-small-cell lung cancer. *Nature*. 2007;448(7153):561-6. doi: 10.1038/nature05945.
- Grigoriu B, Berghmans T, Meert AP. Management of EGFR

- mutated non-small cell lung carcinoma patients. *Eur Respir J*. 2015;45(4):1132-41. doi: 10.1183/09031936.00156614.
31. Pao W, Chmielecki J. Rational, biologically based treatment of EGFR-mutant non-small-cell lung cancer. *Nat Rev Cancer*. 2010;10(11):760-74. doi: 10.1038/nrc2947.
 32. Robichaux JP, Le X, Vijayan RSK, Hicks JK, Heeke S, Elamin YY, et al. Structure-based classification predicts drug response in EGFR-mutant NSCLC. *Nature*. 2021;597(7878):732-737. doi: 10.1038/s41586-021-03898-1.
 33. Kalemkerian GP, Narula N, Kennedy EB, Biermann WA, Donington J, Leighl NB, et al. Molecular Testing Guideline for the Selection of Patients With Lung Cancer for Treatment With Targeted Tyrosine Kinase Inhibitors: American Society of Clinical Oncology Endorsement of the College of American Pathologists/International Association for the Study of Lung Cancer/Association for Molecular Pathology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2018;36(9):911-919. doi: 10.1200/JCO.2017.76.7293.
 34. Lindeman NI, Cagle PT, Aisner DL, Arcila ME, Beasley MB, Bernicker EH, et al. Updated Molecular Testing Guideline for the Selection of Lung Cancer Patients for Treatment With Targeted Tyrosine Kinase Inhibitors: Guideline From the College of American Pathologists, the International Association for the Study of Lung Cancer, and the Association for Molecular Pathology. *Arch Pathol Lab Med*. 2018;142(3):321-346. doi: 10.5858/arpa.2017-0388-CP.
 35. Mosele F, Remon J, Mateo J, Westphalen CB, Barlesi F, Lolkema MP, 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(11):1491-1505. doi: 10.1016/j.annonc.2020.07.014.
 36. Jennings LJ, Arcila ME, Corless C, Kamel-Reid S, Lubin IM, Pfeifer J, et al. Guidelines for Validation of Next-Generation Sequencing-Based Oncology Panels: A Joint Consensus Recommendation of the Association for Molecular Pathology and College of American Pathologists. *J Mol Diagn*. 2017;19(3):341-365. doi: 10.1016/j.jmoldx.2017.01.011.
 37. NCCN Clinical practice guidelines in oncology NSCLC. Version 1.2022 - December 7, 2021 https://www.nccn.org/guidelines/category_139.
 38. Iriart JAB. Precision medicine/personalized medicine: a critical analysis of movements in the transformation of biomedicine in the early 21st century. *Cad Saude Publica*. 2019;35(3):e00153118. English, Portuguese. doi: 10.1590/0102-311X00153118.
 39. Howlader N, Forjaz G, Mooradian MJ, Meza R, Kong CY, Cronin KA, et al. The Effect of Advances in Lung-Cancer Treatment on Population Mortality. *N Engl J Med*. 2020;383(7):640-649. doi: 10.1056/NEJMoa1916623.
 40. Zhao S, Zhang Z, Zhan J, Zhao X, Chen X, Xiao L, et al. Utility of comprehensive genomic profiling in directing treatment and improving patient outcomes in advanced non-small cell lung cancer. *BMC Med*. 2021;19(1):223. doi: 10.1186/s12916-021-02089-z.
 41. Hardtstock F, Myers D, Li T, Cizova D, Maywald U, Wilke T, et al. Real-world treatment and survival of patients with advanced non-small cell lung Cancer: a German retrospective data analysis. *BMC Cancer*. 2020;20(1):260. doi: 10.1186/s12885-020-06738-z.
 42. Gao J, Aksoy BA, Dogrusoz U, Dresdner G, Gross B, Sumer SO, et al. Integrative analysis of complex cancer genomics and clinical profiles using the cBioPortal. *Sci Signal*. 2013;6(269):pl1. doi: 10.1126/scisignal.2004088.
 43. Cerami E, Gao J, Dogrusoz U, Gross BE, Sumer SO, Aksoy BA, et al. The cBio cancer genomics portal: an open platform for exploring multidimensional cancer genomics data. *Cancer Discov*. 2012;2(5):401-4. doi: 10.1158/2159-8290.CD-12-0095.
 44. Rosell R, Moran T, Queralt C, Porta R, Cardenal F, Camps C, et al. Screening for epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer. *N Engl J Med*. 2009;361(10):958-67. doi: 10.1056/NEJMoa0904554.
 45. Shi Y, Au JS, Thongprasert S, Srinivasan S, Tsai CM, Khoa MT, et al. A prospective, molecular epidemiology study of EGFR mutations in Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer of adenocarcinoma histology (PIONEER). *J Thorac Oncol*. 2014;9(2):154-62. doi: 10.1097/JTO.0000000000000033.
 46. Freitas HC, Torrezan GT, da Cunha IW, Macedo MP, Karen de Sa V, Corassa M, et al. Mutational Portrait of Lung Adenocarcinoma in Brazilian Patients: Past, Present, and Future of Molecular Profiling in the Clinic. *Front Oncol*. 2020;10:1068. doi: 10.3389/fonc.2020.01068.
 47. Arrieta O, Cardona AF, Martin C, Mas-Lopez L, Corrales-Rodriguez L, Bramuglia G, et al. Updated Frequency of EGFR and KRAS Mutations in NonSmall-Cell Lung Cancer in Latin America: The Latin-American Consortium for the Investigation of Lung Cancer (CLICaP). *J Thorac Oncol*. 2015;10(5):838-843. doi: 10.1097/JTO.0000000000000481.
 48. Vander Velde R, Yoon N, Marusyk V, Durmaz A, Dhawan A, Miroshnychenko D, et al. Resistance to targeted therapies as a multifactorial, gradual adaptation to inhibitor specific selective pressures. *Nat Commun*. 2020;11(1):2393. doi: 10.1038/s41467-020-16212-w.
 49. Meador CB, Hata AN. Acquired resistance to targeted therapies in NSCLC: Updates and evolving insights. *Pharmacol Ther*. 2020;210:107522. doi: 10.1016/j.pharmthera.2020.107522.
 50. Goodman AM, Kato S, Bazhenova L, Patel SP, Frampton GM, Miller V, et al. Tumor Mutational Burden as an Independent Predictor of Response to Immunotherapy in Diverse Cancers. *Mol Cancer Ther*. 2017;16(11):2598-608. doi: 10.1158/1535-7163.MCT-17-0386.
 51. Hellmann MD, Ciuleanu TE, Pluzanski A, Lee JS, Otterson GA, Audigier-Valette C, et al. Nivolumab plus ipilimumab in Lung Cancer with a High Tumor Mutational Burden. *N Engl J Med*. 2018;378(22):2093-2104. doi: 10.1056/NEJMoa1801946.
 52. Jenkins S, Yang JC, Ramalingam SS, Yu K, Patel S, Weston S, et al. Plasma ctDNA Analysis for Detection of the EGFR T790M Mutation in Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *J Thorac Oncol*. 2017;12(7):1061-1070. doi: 10.1016/j.jtho.2017.04.003.
 53. Phallen J, Leal A, Woodward BD, Forde PM, Naidoo J, Marrone KA, et al. Early Noninvasive Detection of Response to Targeted Therapy in Non-Small Cell Lung Cancer. *Cancer Res*. 2019;79(6):1204-1213. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-18-1082.
 54. Lim SM, Syn NL, Cho BC, Soo RA. Acquired resistance to EGFR targeted therapy in non-small cell lung cancer: Mechanisms and therapeutic strategies. *Cancer Treat Rev*. 2018;65:1-10. doi: 10.1016/j.lungcan.2016.01.003.
 55. Tan CS, Cho BC, Soo RA. Next-generation epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in epidermal growth factor receptor -mutant non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2016;93:59-68. doi: 10.1016/j.lungcan.2016.01.003.
 56. Lu X, Yu L, Zhang Z, Ren X, Smaill JB, Ding K. Targeting EGFR(L858R/T790M) and EGFR(L858R/T790M/C797S) resistance mutations in NSCLC: Current developments in medicinal chemistry. *Med Res Rev*. 2018;38(5):1550-1581. doi: 10.1002/med.21488.
 57. Wang Q, Yang S, Wang K, Sun SY. MET inhibitors for targeted therapy of EGFR TKI-resistant lung cancer. *J Hematol Oncol*. 2019;12(1):63. doi: 10.1186/s13045-019-0759-9.
 58. Deng L, Kiedrowski LA, Ravera E, Cheng H, Halmos B. Response to Dual Crizotinib and Osimertinib Treatment in a Lung Cancer Patient with MET Amplification Detected by Liquid Biopsy Who Acquired Secondary Resistance to EGFR Tyrosine Kinase Inhibition. *J Thorac Oncol*. 2018;13(9):e169-e172. doi: 10.1016/j.jtho.2018.04.007.
 59. Choughule A, Sharma R, Trivedi V, Thavamani A, Noronha V, Joshi A, et al. Coexistence of KRAS mutation with mutant but not wild-

- type EGFR predicts response to tyrosine-kinase inhibitors in human lung cancer. *Br J Cancer*. 2014;111(11):2203-4. doi: 10.1038/bjc.2014.401.
60. Del Re M, Tiseo M, Bordi P, D'Incecco A, Camerini A, Petrini I, et al. Contribution of KRAS mutations and c.2369C>T (p.T790M) EGFR to acquired resistance to EGFR-TKIs in EGFR mutant NSCLC: a study on circulating tumor DNA. *Oncotarget*. 2017;8(8):13611-13619. doi: 10.18632/oncotarget.6957.
 61. Suzawa K, Offin M, Lu D, Kurzatkowski C, Vojnic M, Smith RS, et al. Activation of KRAS Mediates Resistance to Targeted Therapy in MET Exon 14-mutant Non-small Cell Lung Cancer. *Clin Cancer Res*. 2019;25(4):1248-1260. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-18-1640.
 62. Niemantsverdriet M, Schuurin E, Elst AT, van der Wekken AJ, van Kempen LC, van den Berg A, et al. KRAS Mutation as a Resistance Mechanism to BRAF/MEK Inhibition in NSCLC. *J Thorac Oncol*. 2018;13(12):e249-e51. doi: 10.1016/j.jtho.2018.07.103.
 63. Zhao Y, Wang S, Yang Z, Dong Y, Wang Y, Zhang L, et al. Co-Occurring Potentially Actionable Oncogenic Drivers in Non-Small Cell Lung Cancer. *Front Oncol*. 2021;11:665484. doi: 10.3389/fonc.2021.665484.
 64. Doroshow DB, Sanmamed MF, Hastings K, Politi K, Rimm DL, Chen L, et al. Immunotherapy in Non-Small Cell Lung Cancer: Facts and Hopes. *Clin Cancer Res*. 2019;25(15):4592-4602. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-18-1538.
 65. Zhang JY, Yan YY, Li JJ, Adhikari R, Fu LW. PD-1/PD-L1 Based Combinational Cancer Therapy: Icing on the Cake. *Front Pharmacol*. 2020;11:722. doi: 10.3389/fphar.2020.00722.
 66. Paz-Ares L, Ciuleanu TE, Cobo M, Schenker M, Zurawski B, Menezes J, et al. First-line nivolumab plus ipilimumab combined with two cycles of chemotherapy in patients with non-small-cell lung cancer (CheckMate 9LA): an international, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2021;22(2):198-211. doi: 10.1016/S1473-2045(20)30641-0.
 67. Gadgeel S, Rodriguez-Abreu D, Speranza G, Esteban E, Felip E, Domine M, et al. Updated Analysis From KEYNOTE-189: Pembrolizumab or Placebo Plus Pemetrexed and Platinum for Previously Untreated Metastatic Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*. 2020;38(14):1505-1517. doi: 10.1200/JCO.19.03136.
 68. Zhang M, Li G, Wang Y, Wang Y, Zhao S, Haihong P, et al. PD-L1 expression in lung cancer and its correlation with driver mutations: a meta-analysis. *Sci Rep*. 2017;7(1):10255. doi: 10.1038/s41598-017-10925-7.
 69. Kron A, Scheffler M, Heydt C, Ruge L, Schaepers C, Eisert AK, et al. Genetic Heterogeneity of MET-Aberrant NSCLC and Its Impact on the Outcome of Immunotherapy. *J Thorac Oncol*. 2021;16(4):572-582. doi: 10.1016/j.jtho.2020.11.017.
 70. The Pharmaceutical Industry in Figures. Key Data 2018 publicado por EFPIA (European federation of pharmaceutical industries and associations). <https://www.efpia.eu/publications/downloads/efpia/2018-the-pharmaceutical-industry-in-figures/> consultado el 28 de octubre 2021.
 71. Raez LE, Cardona AF, Santos ES, Catoe H, Rolfo C, Lopes G, et al. The burden of lung cancer in Latin-America and challenges in the access to genomic profiling, immunotherapy and targeted treatments. *Lung Cancer*. 2018;119:7-13. doi: 10.1016/j.lungcan.2018.02.014.
 72. Skoulidis F, Li BT, Dy GK, Price TJ, Falchook GS, Wolf J, et al. Sotorasib for Lung Cancers with KRAS p.G12C Mutation. *N Engl J Med*. 2021;384(25):2371-2381. doi: 10.1056/NEJMoa2103695.
 73. Nakajima EC, Drezner N, Li X, Mishra-Kalyani PS, Liu Y, Zhao H, et al. FDA Approval Summary: Sotorasib for KRAS G12C Mutated Metastatic NSCLC. *Clin Cancer Res*. 2021. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-21-3074.
 74. Jamal-Hanjani M, Wilson GA, McGranahan N, Birkbak NJ, Watkins TBK, Veeriah S, et al. Tracking the Evolution of Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2017;376(22):2109-2121. doi: 10.1056/NEJMoa1616288.
 75. Drilon A, Clark JW, Weiss J, Ou SI, Camidge DR, Solomon BJ, et al. Antitumor activity of crizotinib in lung cancers harboring a MET exon 14 alteration. *Nat Med*. 2020;26(1):47-51. doi: 10.1038/s41591-019-0716-8.
 76. Paik PK, Felip E, Veillon R, Sakai H, Cortot AB, Garassino MC, et al. Tepotinib in Non-Small-Cell Lung Cancer with MET Exon 14 Skipping Mutations. *N Engl J Med*. 2020;383(10):931-943. doi: 10.1056/NEJMoa2004407.
 77. Wolf J, Seto T, Han JY, Reguart N, Garon EB, Groen HJM, et al.; GEOMETRY mono-1 Investigators. Capmatinib in MET Exon 14-Mutated or MET-Amplified Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2020;383(10):944-957. doi: 10.1056/NEJMoa2002787.
 78. Lu S, Fang J, Li X, Cao L, Zhou J, Guo Q, et al. Phase II study of savolitinib in patients (pts) with pulmonary sarcomatoid carcinoma (PSC) and other types of non-small cell lung cancer (NSCLC) harboring MET exon 14 skipping mutations (METex14+). *J Clin Oncol*. 2020;38(suppl 15):9519. doi: 10.1200/jco.2020.38.15_suppl.9519
 79. Kazandjian D, Blumenthal GM, Chen HY, He K, Patel M, Justice R, et al. FDA approval summary: crizotinib for the treatment of metastatic non-small cell lung cancer with anaplastic lymphoma kinase rearrangements. *Oncologist*. 2014;19(10):e5-11. doi: 10.1634/theoncologist.2014-0241.
 80. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csösz T, Fülöp A, et al.; KEYNOTE-024 Investigators. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2016;375(19):1823-1833. doi: 10.1056/NEJMoa1606774.
 81. Chakravarty D, Gao J, Phillips SM, Kundra R, Zhang H, Wang J, et al. OncoKB: A Precision Oncology Knowledge Base. *JCO Precis Oncol*. 2017;2017:PO.17.00011. doi: 10.1200/PO.17.00011.
 82. AACR Project GENIE Consortium. AACR Project GENIE: Powering Precision Medicine through an International Consortium. *Cancer Discov*. 2017;7(8):818-831. doi: 10.1158/2159-8290.CD-17-0151.