



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
FUNDACIÓN CLÍNICA MÉDICA SUR

**“MODIFICACIONES EN EL TRATAMIENTO DE TUMORES SÓLIDOS BASADO  
EN SECUENCIACIÓN GENÉTICA DE NUEVA  
GENERACIÓN. EXPERIENCIA EN UNA INSTITUCIÓN PRIVADA EN MÉXICO.”**

**TESIS**

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:

**ONCOLOGÍA MÉDICA**

PRESENTA:

**DR. CARLOS DANIEL IZQUIERDO TOLOSA**

ASESOR DE TESIS:

**DR. DANIEL MOTOLA KUBA**

ONCOLOGIA MÉDICA

FUNDACIÓN CLÍNICA MÉDICA SUR

CIUDAD UNIVERSITARIA, CD.MX. 2022



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Dra. Carmina Zavala  
Director Académico  
Fundación Clínica médica Sur

Dr. Daniel Motola Kuba  
Profesor Titular del Curso de Especialización en  
Oncología Médica  
Fundación Clínica Médica Sur

Dr. Daniel Motola Kuba  
Asesor de Tesis  
Oncología Médica  
Fundación Clínica Médica Sur

## INDICE

<b>INTRODUCCIÓN .....</b>	<b>4</b>
<b>MARCO TEÓRICO .....</b>	<b>5</b>
PRUEBAS DE SECUENCIACIÓN DE ADN .....	5
SECUENCIACIÓN GENÉTICA EN LA ONCOLOGÍA MÉDICA .....	6
FOUNDATION ONE CDX Y FOUNDATION ONE LIQUID.....	7
BENEFICIOS DE LA TERAPIA MOLECULAR DIRIGIDA .....	7
EVIDENCIA DEL USO DE NGS EN TUMORES SÓLIDOS .....	8
EVIDENCIA DEL USO DE NGS MEDIANTE BIOPSIA LÍQUIDA.....	10
<b>METODOLOGIA .....</b>	<b>12</b>
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y JUSTIFICACIÓN .....	12
HIPÓTESIS .....	13
OBJETIVOS .....	13
MÉTODOS .....	14
<b>RESULTADOS.....</b>	<b>15</b>
POBLACIÓN.....	15
REPORTES DE SECUENCIACIÓN DE NUEVA GENERACIÓN .....	15
HALLAZGOS POR BIOMARCADOR.....	16
HALLAZGOS GENÉTICOS .....	16
RECOMENDACIONES.....	16
AJUSTES DE TRATAMIENTO SEGÚN RECOMENDACIÓN .....	17
TUMORES CON RECOMENDACIÓN DE NGS POR GUÍAS DE LA ESMO .....	18
TUMORES SIN RECOMENDACIÓN DE NGS POR GUÍAS DE LA ESMO.....	19
RESULTADOS EN BIOPSIAS LÍQUIDAS.....	19
<b>DISCUSION .....</b>	<b>21</b>
<b>BIBLIOGRAFIA .....</b>	<b>25</b>

## INTRODUCCIÓN

La tecnología relacionada a la secuenciación del ADN ha mejorado de forma exponencial en los últimos años. Permitiendo que la secuenciación completa del genoma de un individuo resulte posible en la práctica cotidiana.

Dichos avances han promovido la identificación e investigación de mutaciones accionables en el ADN tumoral. Consecuentemente llevando al desarrollo de tratamientos farmacológicos con blancos moleculares precisos.

Sin embargo, para poder considerar a un paciente candidato a esta nueva forma de medicina personalizada es indispensable conocer las características genéticas de su tumoración.

Actualmente, a pesar de disponer de forma comercial con más de una plataforma de secuenciación genética de múltiples genes, estos estudios siguen siendo de alto costo. Por lo que es prioritario conocer su verdadera utilidad y beneficio clínico en los pacientes con enfermedades oncológicas.

Particularmente en nuestro país el uso de estas plataformas trasciende en la mayoría de los casos la capacidad económica del sistema público de salud. Motivo por el cual el conocimiento y la experiencia respecto al uso de estas es escaso en nuestra población.

En los últimos años se ha demostrado que el uso de medicina personalizada en el contexto oncológico se puede asociar a mejores desenlaces clínicos y menor toxicidad relacionada. Por lo que resulta prioritario determinar si el posible beneficio de realizar la secuenciación tumoral asociado a tratamiento molecular dirigido es mayor que la carga económica que esto conlleva.

Por lo que este estudio descriptivo observacional busca determinar el porcentaje de pacientes mexicanos con tumoraciones sólidas que han presentado modificaciones en su tratamiento posterior a la realización de un estudio de secuenciación genética de nueva generación. Con el fin de contrastar estas cifras con la literatura internacional y dar pie a estudios posteriores.

## MARCO TEÓRICO

### Pruebas de Secuenciación de ADN

Inicialmente la secuenciación del ADN se basaba en pruebas “tradicionales” o “convencionales”(1). Dichas pruebas consisten en la determinación de secuencias de fragmentos grandes de ADN (500-900 bases). La determinación se realiza por medio de la recolección y alineamiento de fragmentos polimerizados de diferente tamaño a través de la secuencia de ADN objetivo. Sin embargo, dicha técnica no permite la secuenciación de grandes partes del genoma de una forma eficiente y costo-efectiva. Se estima que por medio de esta técnica determinar el genoma completo de un individuo podría tardar hasta 60 años(2).

La secuenciación de ADN de nueva generación (NGS) hace referencia a la técnica empleada para determinar múltiples fragmentos de ADN de forma paralela. Permitiendo un aumento exponencial de la velocidad y cantidad de información obtenida al ser comparada con las técnicas convencionales. Consecuentemente disminuyendo costos y tiempo (3–5).

La capacidad de secuenciación con NGS va desde porciones pequeñas o limitadas de genes a la secuenciación completa del genoma. Los paneles genéticos basados en NGS proporcionan información de un subgrupo limitado de genes. Siendo más convenientes que la secuenciación de exones debido a su menor costo, menor incidencia de variantes de significado incierto y mayor profundidad de cobertura. La profundidad cobertura hace referencia al número de veces que la secuencia de ADN fue verificada; permitiendo distinguir las variantes verdaderas de errores derivados de proceso de secuenciación.

En la actualidad las técnicas de secuenciación de ADN convencionales continúan siendo consideradas el estándar de oro. Por lo que generalmente los laboratorios clínicos corroboran los hallazgos por NGS con técnicas convencionales. Sin embargo, en el año 2016 Beck et al. analizaron más de 5800 variantes detectadas por NGS. Solo 19 variantes detectadas por NGS no pudieron ser corroboradas por técnicas convencionales. Reportando una tasa de validación del 99.965%.

Demostrando que está nueva técnica de secuenciación genera información precisa y confiable (6).

### **Secuenciación Genética en la Oncología Médica**

Posterior a la realización del proyecto genoma humano en el año 2003. La investigación en el campo de la oncología se ha enfocado en la secuenciación genómica del cáncer. Con el objetivo de tener un mejor entendimiento en las bases genéticas de la oncogénesis y la identificación de variantes patogénicas (7,8).

Actualmente en múltiples tipos de cáncer la conducta con relación al tamizaje, diagnóstico y tratamiento dependerá de la información genética del tumor (mutaciones somáticas) o del individuo (mutaciones germinales).

A pesar de que las plataformas de NGS han estado disponibles desde el año 2006. Fue hasta el año 2017 en el cual la FDA aprobó 2 paneles genéticos basados en NGS para el análisis de variantes patogénicas en tumores sólidos. Siendo estas plataformas la MSK-IMPACT y Foundation One CDx, con la capacidad de evaluar las regiones codificantes de aproximadamente 400 y 300 genes respectivamente (9,10).

Existen reportes en los cuales se ha determinado una mayor sensibilidad en la identificación de variantes patogénicas en tumores sólidos con los paneles de NGS en comparación con las técnicas convencionales. Así como la capacidad de obtener resultados con menor cantidad de tejido (11).

En la actualidad únicamente la sociedad europea de oncología médica (ESMO) ha emitido sus recomendaciones en lo que concierne al uso de NGS en la práctica oncológica. Sugiriendo el uso rutinario de NGS en adenocarcinoma pulmonar, cáncer de próstata, cáncer de ovario y colangiocarcinoma. En relación con otras tumoraciones su uso dependerá del criterio médico y la decisión conjunta médico-paciente (12,13).

## **Foundation One CDX y Foundation One Liquid**

FoundationOne CDx, es una plataforma que aplica los diagnósticos NGS in vitro basado en la captura híbrida y la construcción de una escopeta de genoma completo. Identificando cuatro clases de alteraciones genómicas somáticas. Incluidas las sustituciones, inserciones, deleciones, alteraciones del número de copia y reordenamientos de selección.

El panel FoundationOne CDx detecta alteraciones en un total de 324 genes relacionados con el crecimiento y desarrollo tumoral. Adicionalmente esta plataforma tiene la capacidad de determinar la inestabilidad de microsatélites (MSI) y carga de mutación tumoral (TMB), marcadores que se usan hoy en día como predictores de respuesta a tratamiento con inmunoterapia (14).

Esta plataforma está diseñada para proporcionar al personal médico de información procesada y concisa del perfil genómico único de cada tumor sólido analizado. Permitiendo conocer las terapias más apropiadas, así como las terapias sin beneficio clínico basado en el ADN aislado de tejido fijado en parafina. El informe modelo de esta prueba consiste en un documento que arroja información acerca de: biomarcadores de respuesta a inmunoterapia (TMB, MSI), resultados negativos pertinentes, ensayos clínicos relevantes para los que el paciente pueda ser elegible según su perfil genómico y ubicación geográfica, hallazgos genómicos clínicamente relevantes en 324 genes asociados al desarrollo del cáncer, terapias con beneficio clínico aprobadas para los biomarcadores y alteraciones genómicas del paciente y hallazgos genómicos sin opciones reportables (15).

## **Beneficios de la Terapia Molecular Dirigida**

La terapia molecular dirigida hace referencia al tratamiento ajustado al perfil mutacional o variantes patológicas accionables que presenta el tumor.

El conocimiento del genoma tumoral ha propiciado el cuestionamiento de los paradigmas clásicos del tratamiento oncológico. Dando pie al reemplazo del tratamiento centrado en el tipo de tumor por el tratamiento basado en el perfil

genético, siendo este último agnóstico a la histología tumoral. Favoreciendo el avenimiento de la medicina oncológica de precisión (16).

En el año 2015, Schwaederle et. al., realizaron un metaanálisis con el objetivo de determinar la utilidad de los tratamientos de precisión al ser comparados con tratamientos convencionales en el contexto oncológico. Se incluyeron 570 estudios fase dos con un solo brazo de tratamiento que fueron publicados de enero 2010 a diciembre 2012. En el análisis multivariado de estos estudios se determinó que el uso de tratamiento personalizado al ser comparado con tratamiento estándar correlacionó de forma independiente con mayor tasa de respuesta objetiva (TRO) (31% vs 10.5%;  $P < 0.001$ ), mayor supervivencia libre de progresión (SLP) (5.9 meses vs 2.7 meses;  $P < 0.001$ ) y supervivencia global (SG) (13.7 meses vs 8.9 meses;  $P < 0.001$ ). Al comparar los diferentes tipos de tratamientos de precisión se observó un beneficio en TRO, SLP y SG con los tratamientos de precisión basados en genética al ser comparados con los basados en proteínas. Por último, los pacientes que recibieron tratamientos personalizados sufrieron menor tasa de muertes relacionadas al tratamiento (17).

### **Evidencia del Uso de NGS en Tumores Sólidos**

A pesar de la escasez de lineamientos y recomendaciones de asociaciones oncológicas internacionales respecto al uso de NGS. Existen múltiples estudios prospectivos que han intentado evaluar los desenlaces y beneficios relacionados al uso de NGS en padecimientos oncológicos.

En el año 2015 Le Tourneau et al. publicaron el artículo llamado SHIVA. Un estudio fase 2, aleatorizado, multicéntrico que buscó comparar el tratamiento molecular dirigido basado en NGS contra la terapia convencional en pacientes con cáncer avanzado. El objetivo primario era determinar si existía una diferencia en la supervivencia libre de progresión (SLP) entre los grupos. Es importante destacar que los participantes elegidos tenían antecedente de falla a tratamiento estándar para enfermedad metastásica. Posterior a un seguimiento promedio de 11.3 meses, se determinó que no había diferencias significativas en la SLP entre el grupo de

tratamiento molecular dirigido y el grupo de terapia estándar (2.3 meses vs 2 meses; HR 0.88,  $p=0.41$ ). Denotando la ausencia de beneficio de la NGS y el tratamiento molecular dirigido en pacientes con enfermedades metastásicas avanzadas con múltiples líneas de tratamiento previas (18).

Posteriormente, en el año 2017 se publicó un estudio prospectivo de un solo brazo llamado MOSCATO 01. Con el objetivo primario de determinar si existía un beneficio en la SLP con el uso de tratamiento dirigido por NGS. Los pacientes elegidos tenían que padecer cáncer avanzado con progresión a una o más líneas de tratamiento. El análisis se realizó por medio de la comparación de la SLP con el último tratamiento convencional con relación a la SLP con el tratamiento molecular dirigido por NGS. Reportando que aproximadamente 30% de los pacientes tuvieron beneficio en la SLP con el uso de tratamiento dirigido. De igual forma se reportó una tasa de respuesta objetiva del 11% en esta población. Contrastando con los reportes del estudio SHIVA, al demostrar que aproximadamente el 7% de los pacientes con neoplasias avanzadas de difícil control podrían beneficiarse de la secuenciación genética (19).

Existen otros estudios prospectivos que han demostrado que el tratamiento molecular dirigido se asocia a tasas de respuesta entre el 10-30% según la mutación conductora encontrada por NGS (20,21).

El estudio prospectivo ProfilER, publicado en el año 2019, contó con una población de 2579 pacientes con tumores sólidos o hematológicos con enfermedad metastásica previamente tratados. El objetivo primario era determinar la incidencia de mutaciones genómicas de forma rutinaria por NGS. En el 40% de los pacientes se encontró al menos una mutación accionable. Mientras que el 27% de toda la población era candidata a un tratamiento molecular dirigido. Los pacientes que recibieron dicho tratamiento molecular presentaron una tasa de respuesta del 13%. Mostrando que una gran proporción de pacientes con enfermedad avanzada previamente tratados presentan mutaciones accionables (22).

En el año 2021, se publicó un artículo que buscó determinar el beneficio clínico de la secuenciación genómica en pacientes con tumores sólidos avanzados. La cohorte de este estudio fue integrada por 1138 pacientes con cáncer avanzado o

metastásico a los cuales se les realizó NGS. Reportando que en 80.5% de los casos existía una mutación genómica potencialmente accionable. Recibiendo tratamiento molecular dirigido el 16.2% de estos individuos. Corroborando la alta tasa de pacientes con tumores sólidos avanzados que presentan mutaciones potencialmente accionables (23).

Es importante tomar en cuenta que los tratamientos moleculares continúan evolucionando. Provocando que cada día más biomarcadores o mutaciones accionables tengan un tratamiento específico. Cabe destacar que en los últimos años ha aumentado de manera importante el número de biomarcadores agnósticos (13,24,25). Haciendo referencia a marcadores moleculares o genéticos que justifican el uso de un tratamiento específico independiente de la histología tumoral. Favoreciendo a múltiples tumores en los que previamente no existían muchas opciones terapéuticas.

### **Evidencia del Uso de NGS Mediante Biopsia Líquida**

Al hablar de biopsia líquida se hace referencia a la capacidad de poder secuenciar ADN tumoral circulante libre de la célula (cfDNA) en líquidos orgánicos. Siendo este procedimiento mucho menos invasivo que la muestra de tejido. Adicionalmente a la facilidad de su obtención, la biopsia líquida puede ser representativa de la clonal tumoral más agresiva, así como contemplar la heterogeneidad intratumoral (26).

La plataforma FoundationOne Liquid CDx es una plataforma de NGS que utiliza el cfDNA aislado en el plasma, derivado de sangre periférica anticoagulada. Con una capacidad de analizar 324 genes. Fue aprobada por la FDA en noviembre 2020 como una herramienta diagnóstica para múltiples biomarcadores en cfDNA (9,27). Respecto a la utilidad de NGS en biopsia líquida para el ajuste de tratamiento molecular dirigido. En el año 2019 se publicó un reporte preliminar de los resultados del estudio TARGET. Este estudio tenía como objetivo determinar la utilidad de la biopsia líquida con el fin de referir pacientes a estudios clínicos según su perfil mutacional. Se realizó un análisis de 641 genes por medio de NGS. Al analizar los resultados de los primeros 100 pacientes incluidos, se observó una alta tasa de

concordancia entre las mutaciones reportadas por ctDNA y por muestra de tejido. En el 41% de los pacientes se logró determinar una alteración molecular accionable y el 11% recibieron tratamiento molecular dirigido. Dentro de los pacientes que recibieron un tratamiento molecular dirigido el 36% presentó respuesta objetiva, lo que corresponde al 4% del total de la cohorte (28).

## **METODOLOGIA**

### **Planteamiento del problema y justificación**

El uso de plataformas de NGS en tumores sólidos de población mexicana es poco frecuente debido a su alto costo. Motivo por el cual en nuestra población no se cuenta con información respecto al porcentaje de pacientes que presentan modificaciones en su tratamiento basado en los resultados de NGS.

En los diferentes estudios reportados aproximadamente del 40-62% de los pacientes con cáncer avanzado presentarán una mutación genética accionable. A pesar de que aproximadamente la mitad de estas mutaciones no tendrán un tratamiento molecular dirigido disponible. Un gran porcentaje de pacientes podrían verse beneficiados de recibir un tratamiento específico según el perfil mutacional tumoral (12,29).

Es importante considerar que la utilidad de la NGS va de la mano de la cantidad de fármacos disponibles contra las diferentes mutaciones accionables. Por lo que es importante evaluar el posible beneficio clínico de estas pruebas de forma continua conforme nuevas terapias dirigidas se van desarrollando. De igual forma hay que considerar que los estudios prospectivos relacionados a este tema (18,19,21,22) han excluido a los pacientes cuyo tumor cuenta con una mutación con tratamiento dirigido aprobado. Pudiendo subestimar el posible beneficio de estas pruebas en la práctica diaria.

Como ha sido expuesto con anterioridad, los paneles de secuenciación genética de nueva generación continúan siendo costosos. En nuestro país en la mayoría de las instituciones públicas raramente son realizados. Provocando que exista muy poca información respecto a su uso y utilidad en población mexicana. En contraste, en Médica Sur al ser una institución privada, una gran proporción de pacientes tienen la capacidad de costear estos estudios. Lo que permite analizar si el uso de esta nueva tecnología tiene un impacto positivo en nuestra población.

El conocer si el uso de la secuenciación genética de nueva generación impacta en el ajuste de tratamiento y pronóstico en los pacientes de nuestra institución.

Permitirá evaluar de forma exploratoria que individuos son los más beneficiados y los menos beneficiados respecto a su contexto clínico e histología tumoral. Dando pie a futuras investigaciones prospectivas y a mayor escala que favorezcan la optimización de recursos.

## **Hipótesis**

Al menos un 10% de los pacientes con tumores sólidos a los que se les realizó secuenciación genética de nueva generación en Médica Sur en el periodo de enero 2017 a febrero 2022 recibieron terapia molecular dirigida adecuada a los resultados de NGS.

## **Objetivos**

Primario:

-Determinar el porcentaje de pacientes con tumores sólidos que recibieron tratamiento molecular dirigido ajustado a los resultados de la secuenciación genética de nueva generación en Médica Sur en el periodo de enero 2017 a febrero 2022.

Secundarios:

-Conocer el porcentaje de pacientes con tumores sólidos en los que se encontró un biomarcador o mutación accionable por medio de secuenciación genética de nueva generación en Médica Sur en el periodo enero 2017 a febrero 2022

-Evaluar la tasa de respuesta objetiva de los pacientes con tumores sólidos que recibieron terapia molecular dirigida ajustada a NGS en Médica Sur en el periodo de enero 2017 a febrero 2022

-Conocer las características clínicas de los pacientes con tumores sólidos a los cuales se les solicitó NGS en Médica Sur en el periodo de enero 2017 a febrero 2022

## **Métodos**

Se planteó realizar un estudio retrospectivo transversal de tipo observacional y descriptivo. El protocolo de estudio fue sometido y aprobado por el comité de ética de la Fundación Clínica Médica Sur con el folio 2022-EXT-670.

Se revisaron expedientes de pacientes mayores a 18 años con tumoraciones sólidas a quienes se les hubiera realizado NGS por medio de la plataforma genética Foundation One CDx o Foundation One Liquid en el periodo de enero 2017 a febrero 2022. De dichos expedientes se recabó el historial médico, incluyendo las líneas de tratamiento sistémico, reportes oficiales de estudios de imagen que determinaran respuesta a tratamiento y reporte oficial de Foundation Medicine.

Se excluyeron del protocolo los expedientes de pacientes que tuvieran más de un tumor sólido primario sincrónico y se eliminaron los expedientes de pacientes que no estuvieran completos.

El muestreo se llevó a cabo de forma no probabilística a conveniencia, incluyendo a todos los expedientes de pacientes que cumplieran con los criterios de inclusión. Lo datos de los expedientes fueron codificados en una base de datos. Con dichos datos se realizó el análisis estadístico para corroborar o rechazar la hipótesis. Posteriormente realizando los análisis exploratorios de los objetivos secundarios. Para el análisis estadístico se agruparon las variables continuas en media, medianas y desviaciones estándar. El análisis de datos se llevó a cabo con el software estadístico SPSS (versión 25.0; SPSS, Inc., Chicago, IL).

## **RESULTADOS**

### **Población**

Se identificaron a 124 pacientes que cumplían los criterios de inclusión a los cuales se les realizó estudio de secuenciación de nueva generación en el periodo comprendido entre enero 2017 y febrero 2022. El 59.67% de la población fue comprendido por mujeres y el 40.32% por hombres. La edad promedio fue de 60.9 años (DE 13.9 años), con una moda de 67 años y mediana de 63 años. Los sitios de tumor primario más frecuentes fueron pulmón (44.4%), colon (10.5%), ovario (6.5%), páncreas (6.5%), gástrico (4.0%) y sistema nervioso central (4.0%).

En el 74.2% de los pacientes el diagnóstico inicial de cáncer fue en una etapa metastásica de novo, 16.9% localmente avanzada y temprana en el 8.9%. El estudio de secuenciación de nueva generación se solicitó en una etapa avanzada de la enfermedad en el 95.2% (118/124), localmente avanzada en el 3.2% (4/124) y enfermedad temprana en el 1.6% (2/124). Al momento de solicitar el estudio el 40.6% habían sido tratados con 1 línea de tratamiento, 45.5% con dos o más líneas y solo 13.9% de la población no había recibido tratamiento sistémico previo. El promedio de líneas previas de tratamiento fue del 1.67 (DE +/- 1.36), con una moda y una mediana de 1 línea de tratamiento respectivamente.

### **Reportes de Secuenciación de Nueva Generación**

En el año 2021 se realizaron el 48.4% (60/124) de los estudios reportados, seguido por el año 2019 (20.2%) y el año 2020 (17.7%). Mientras que los años en los cuales se realizaron menos estudios fueron en el 2017 (1.6%) y el 2018 (6.4%).

El tipo de muestra analizada más común fue biopsia sólida en un 87.9%. Mientras que la biopsia líquida solo fue utilizada en 15 ocasiones (12.1%). El año con mayor proporción de biopsias líquidas realizadas fue el año 2022 con el 28.6%, seguido del año 2021 con el 15%. En el periodo comprendido entre 2017 y 2019 solo se realizó una biopsia líquida.

El tiempo promedio entre la fecha de toma de biopsia y la recolección de la muestra para procesamiento fue de 169 días (DE 323 días), con una mediana de 43 días. En 33.9% de los casos el tiempo de toma de biopsia a la solicitud de secuenciación de nueva generación fue menor a un mes. En el 67.7% de los casos dentro de los primeros 3 meses y solo 14.5% posterior a un año.

El intervalo promedio entre la solicitud del estudio al resultado final fue de 18 días (DE 40.08), con una moda de 8 días y una mediana de 10 días.

### **Hallazgos por Biomarcador**

En el 20.2% de las muestras se identificó TMB-alto, inestabilidad micro satelital o perdida de heterocigosidad. El 76% de los hallazgos por biomarcador correspondió a TMB-alto, 28% a perdida de heterocigosidad y 8% correspondió a inestabilidad microsatelital. De los tumores que presentaron un hallazgo por biomarcador el 44% correspondieron a cáncer de pulmón, el 28% cáncer de ovario y 8% cáncer de colon. El 87.5% de los pacientes con cáncer de ovario presentaron perdida de heterocigosidad.

### **Hallazgos Genéticos**

En el 95.9% de los estudios de secuenciación nueva generación se reportó al menos un hallazgo genético. El promedio de hallazgos genéticos reportados por estudio fue de 4.68 (Rango 0-17; DE 3.22), con una mediana y moda de 4 respectivamente.

### **Recomendaciones**

En el 66.9% de los reportes se dio al menos una recomendación de tratamiento relacionada a los hallazgos genéticos o por biomarcadores. Siendo el 95.2% de estas recomendaciones terapias relacionadas a beneficio clínico. En un 12.9% de los reportes se dio una recomendación en contra de algún fármaco por la resistencia relacionada a los hallazgos genéticos.

El promedio de terapias con beneficio clínico reportadas por estudio fue de 3.77 (Rango 0-17; DE 3.96), con una mediana de 3. Mientras que el número de terapias sin beneficio promedio entre todos los reportes fue del 0.23.

Las recomendaciones se dieron basadas exclusivamente en información relacionada al tipo de tumor a tratar en el 22.9% y basadas exclusivamente en información en diferentes tipos de tumores en el 22.9% de los casos. Mientras que en un 54.2% las recomendaciones derivaban de información tanto en el tipo de tumor a tratar como en otros tumores.

El 92% de los hallazgos por biomarcador resultaron en una recomendación puntual de tratamiento, correspondiente al 18.5% de la población total. Recomendando el uso de inmunoterapia en el 69.6% de los casos y 30.4% el uso de inhibidores de la PARP. El 68.7% de los pacientes a los cuales se les recomendó el uso de inmunoterapia padecían cáncer de pulmón. Mientras que el 100% de los pacientes a los que se les recomendó inhibidores de la PARP por pérdida de la heterocigocidad padecían cáncer de ovario.

El 66.4% de los hallazgos genéticos resultaron en una recomendación puntual de tratamiento, correspondiente al 63.7% de la población total.

### **Ajustes de Tratamiento Según Recomendación**

Se realizó un ajuste de tratamiento de acuerdo con las recomendaciones del estudio en el 20.96% (26/124) de los pacientes a quienes se les realizó estudio de secuenciación de nueva generación. El tiempo promedio entre la recomendación a cambio de tratamiento fue de 58 días (DE 69.46), con una mediana de 25 días y un rango de 1 a 220 días.

En los pacientes que contaban con una recomendación de tratamiento al 32.5% se les realizó ajuste de tratamiento, mientras que 67.5% no se ajustaron a las recomendaciones. La causa más frecuente por la cual no se modificó el tratamiento a la recomendación fue el uso previo del fármaco recomendado en el 45.8% de los casos. Seguido de decisión del médico tratante (22.0%), pérdida de seguimiento (10.2%), falta de disponibilidad del fármaco (6.8%) y defunción (5.08%).

Los tipos de fármacos más utilizados por medio de recomendación del estudio molecular fueron los inhibidores de tirosina cinasa (38.5%) y los anticuerpos monoclonales anti HER-2 (15.4%). Seguidos de los inhibidores de la PARP (15.4%), inmunoterapia (11.5%), inhibidores de ciclinas (7.7%) e inhibidores de mTOR (7.7%) Respecto a la mejor respuesta documentada posterior al ajuste de tratamiento, se reportó respuesta de la enfermedad en el 26.9% (7/26), con respuestas completas en el 7.7% (2/26) y respuestas parciales en el 19.2% (5/26). Se documentó enfermedad estable en el 23.1% (6/26), presentando control de la enfermedad el 50% (13/26) de los individuos. Mientras que el 26.9% (7/26) presentaron progresión y el 19.2% (5/26) no tenían estudio de control para determinar respuesta.

### **Tumores con Recomendación de NGS por Guías de la ESMO**

Las guías de la sociedad europea de oncología recomiendan la realización de secuenciación de nueva generación en el cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer de ovario, cáncer de próstata y colangiocarcinoma. Estos tumores comprendieron el 51.6% (64/124) de la muestra. Siendo el 85.9% (55/64) cáncer de pulmón de células no pequeñas, 12.5% (8/64) cáncer de ovario y colangiocarcinoma 1.6% (1/64). El promedio de líneas previas de tratamiento al momento de solicitar la secuenciación de nueva generación en estos tumores fue de 1.39 (DE 1.39), con un rango de 0 a 7 líneas y mediana de 1 línea. Al momento de solicitar el estudio el 45.3% (29/64) habían sido tratados con 1 línea de tratamiento, 31.3% (20/64) con dos o más líneas y 23.4% (15/64) de la población no había recibido tratamiento sistémico previo.

En el 73.4% (47/64) de los reportes de estos tumores se reportaba alguna recomendación de tratamiento por hallazgos genéticos o biomarcadores. Las recomendaciones derivaron de información en el tumor a tratar en el 23.4% (11/47), de información en otros tumores 12.8% (6/47) e información tanto del tumor a tratar como de otros tumores en el 63.8% (30/47). Con un cambio de tratamiento derivado por la recomendación del 25% (16/64). Respecto a la mejor respuesta posterior al ajuste de tratamiento, el 31.3% (5/16) presentaron respuesta. Mientras que el 68.8%

(11/16) presentaron control de la enfermedad y 12.5% (2/16) progresión de la enfermedad.

### **Tumores sin Recomendación de NGS por Guías de la ESMO**

Excluyendo los tumores de pulmón células no pequeñas, ovario, próstata y colangiocarcinoma. El promedio de líneas previas de tratamiento al momento de solicitar la secuenciación de nueva generación en estos tumores fue de 1.98 (DE 1.11), con un rango de 0 a 4 líneas y mediana de 2 líneas. Al momento de solicitar el estudio el 35% (21/60) habían sido tratados con 1 línea de tratamiento, 61.7% (37/60) con dos o más líneas y 3.3% (2/60) de la población no había recibido tratamiento sistémico previo.

En el 60% (36/60) de los reportes de estos tumores se reportaba alguna recomendación de tratamiento por hallazgos genéticos o biomarcadores. Las recomendaciones derivaron de información en el tumor a tratar en el 22.2% (8/36), de información en otros tumores 36.1% (13/36) e información tanto del tumor a tratar como de otros tumores en el 41.7% (15/36).

Con un cambio de tratamiento derivado por la recomendación del 16.7% (10/36). Respecto a la mejor respuesta posterior al ajuste de tratamiento, el 20% (2/10) presentaron respuesta. Mientras que el 20% (2/10) presentaron control de la enfermedad y 50% (5/10) progresión de la enfermedad.

### **Resultados en biopsias líquidas**

Durante el periodo establecido se realizaron 15 biopsias líquidas por medio de Foundation One Liquid. El 66.6% de estos pacientes padecían de cáncer de pulmón de células no pequeñas. Al momento de solicitar el estudio el 46.7% (7/15) habían sido tratados con 1 línea de tratamiento y el 46.7% (7/15) con dos o más líneas.

En el 86.7% de los casos se determinó al menos una mutación potencialmente accionable. Mientras que en el 46.7% de los casos se dio una recomendación de tratamiento. Con un cambio de tratamiento derivado de la recomendación en un 26.7% (4/15). Reportando progresión de la enfermedad en un caso, enfermedad estable en y en los 2 pacientes restantes no se contaba con un estudio de seguimiento al momento de realizar el análisis.

## DISCUSION

El número total de reportes de NGS analizados fue de 124, pertenecientes en su totalidad a población general mexicana. Los tumores más comunes en esta muestra fueron pulmón, colon, ovario, páncreas y gástrico. Destaca que el 44.4% de la muestra padecía cáncer de pulmón. Lo cual podría estar relacionado a la aceptación y recomendación del uso de secuenciación de nueva generación en este tipo de tumor por parte de las diferentes asociaciones oncológicas (12,30). Sin embargo, esta gran proporción de pacientes con cáncer de pulmón puede ser una limitante de este análisis.

En lo que concierne a la etapa de la enfermedad al momento de solicitar el estudio, se puede observar que la gran mayoría de los casos fue en una etapa avanzada (enfermedad metastásica o recurrente). De igual forma la mayoría de los pacientes habían sido tratados con dos o más líneas de tratamiento. Datos que concuerdan con la mayoría de las recomendaciones de tratamiento en relación con el uso de estudios moleculares posterior al uso de tratamiento estándar en enfermedad avanzada.

Al analizar el número de estudios realizados por año, se puede observar que conforme ha pasado el tiempo ha aumentado el uso de este estudio molecular. Pasando de 2 estudios en el 2017, el año de aprobación por FDA de plataformas genéticas en tumores sólidos, a 60 estudios en el año 2021. Adicionalmente la proporción de biopsias líquidas respecto a las biopsias sólidas ha aumentado considerablemente desde el año 2020. Alcanzando su máxima proporción en los primeros dos meses del año 2022, correspondiendo al 28.6% de todas las biopsias analizadas en este periodo. Denotando el incremento de aceptación del uso de biopsia líquida como método alternativo de estudio molecular (9,28).

En la mayoría de los casos el tiempo de toma biopsia al momento de solicitar el estudio de secuenciación fue menor a un tiempo de 3 meses. Solo en un 14.5% el intervalo entre la toma de muestra a la solicitud del estudio fue mayor a un año. En lo que corresponde al tiempo entre la solicitud del estudio y la obtención del reporte final, la media fue de 18 días y mediana de 10 días. Lo que sugiere que al menos la

mitad de los pacientes recibieron el resultado final en 10 días o menos. Favoreciendo el ajuste temprano de tratamiento en caso de ser necesario.

En nuestra cohorte en el 95.9% de la población se determinó al menos una mutación potencialmente accionable. Un porcentaje mayor a lo reportado en la mayoría de la literatura (18–20,22). Esto podría ser debido a que la plataforma utilizada analiza 324 genes a diferencia de los otros estudios que utilizaron paneles de NGS con menor número de genes. Ya que en los estudios que han utilizado plataformas de genéticas de 1700 genes y 236 genes, han reportado al menos una mutación potencialmente accionable en el 80.5% y 93.5% de sus poblaciones respectivamente (23,31). Nuestros resultados son muy similares a una cohorte prospectiva japonesa publicada en el 2021 que analizó 181 pacientes exclusivamente con la plataforma Foundation One CDx en la cual el 96.13% de población presentaba al menos una mutación potencialmente accionable (32).

Haciendo énfasis en el objetivo primario de nuestro estudio, más de dos terceras partes de los pacientes tuvieron una recomendación de tratamiento según el perfil molecular. Mientras que aproximadamente 21% de la población total presentó ajustes en el tratamiento asociado a los resultados del panel de NGS. Siendo un porcentaje acorde a lo expuesto en otros estudios retrospectivos similares llevados a cabo en otros países (32–35). Llama la atención que en un 45.8% de los pacientes no se llevó a cabo el ajuste de tratamiento ya que el fármaco recomendado había sido utilizado previamente. En la mayoría de los casos esto se debe a que inicialmente a los pacientes se les solicitó la determinación puntual de las mutaciones más comunes en su tipo de tumor y hasta líneas posteriores se les solicitó el panel NGS. Lo que puede sugerir que un mayor porcentaje de pacientes hubieran presentado modificaciones en el tratamiento si el panel de NGS se hubiera realizado de manera más temprana. Sin embargo, la costo-efectividad de realizar paneles de NGS contra la determinación puntual de mutaciones continúa siendo controversial en la mayoría de los tipos de tumores (36,37).

La tasa de respuesta objetiva de los pacientes que recibieron tratamiento dirigido ajustado al perfil mutacional fue del 26.9%, lo que corresponde al 5.6% de la población total. Un porcentaje ligeramente mayor a lo reportado en estudios

similares. Sin tomar en cuenta a los estudios que tomaron la enfermedad estable mayor a 6 meses, respuesta parcial y completa como un desenlace conjunto de respuesta, que mostraron un mayor porcentaje (31,34,38,39).

Es importante recordar que a partir del año 2020 la ESMO recomienda el uso de NGS en enfermedad metastásica en todos los pacientes que padecen cáncer de pulmón de células no pequeñas, colangiocarcinoma, cáncer de ovario y cáncer de próstata (12). Al analizar nuestra cohorte parecería que los pacientes que pertenecían a este grupo de neoplasias se les solicitó el estudio de NGS de forma más temprana respecto al resto de la población. Así como presentar mayor porcentaje de recomendaciones, ajustes de tratamiento y respuesta al tratamiento molecular dirigido. Lo que resalta la importancia de la secuenciación genética en este tipo de tumores y pudiera estar relacionado a un buen apego a las recomendaciones internacionales por parte de nuestro centro.

En nuestra cohorte solo a 15 pacientes se les realizó biopsia líquida. No obstante, el porcentaje de estos pacientes que recibieron tratamiento molecular ajustado al perfil genético fue similar a lo reportado en bibliografía internacional (28).

## **CONCLUSION**

El 20.96% de los pacientes con tumores sólidos a los cuales se les practicó NGS presentaron modificaciones en su tratamiento según los resultados. De los cuales el 26.9% presentaron respuesta objetiva por imagen. Cabe destacar que este reporte fue un estudio retrospectivo únicamente con fines descriptivos, por lo que no tiene la capacidad de determinar la existencia de beneficio clínico asociado al uso de plataformas de NGS. Sin embargo, muestra la creciente aceptación de las plataformas moleculares para ajuste de tratamiento en nuestro país. Así como el avance de la oncología médica y cambio de estándares de tratamientos basados en el tipo de tumor a tratamientos basados en las características moleculares del mismo.

Creo que los resultados obtenidos son muy satisfactorios al demostrar que en la población mexicana un alto porcentaje de pacientes podrían ser candidatos a un tratamiento molecular dirigido. Dando pie a la medicina personalizada en nuestro país. Hay que tomar en cuenta la gran limitante que representa el costo de estas plataformas moleculares, así como tratamientos asociados y la poca accesibilidad de nuestra población a los mismos. A la espera de que con el paso del tiempo el costo de estas plataformas disminuya y eventualmente este tipo de abordajes pudieran ser costo-efectivos para los servicios de salud pública. Se espera que estos resultados puedan dar pie a futuras investigaciones en población mexicana.

## BIBLIOGRAFIA

1. Rizzo JM, Buck MJ. Key Principles and Clinical Applications of “Next-Generation” DNA Sequencing. *Cancer Prevention Research*. 2012 Jul;5(7):887–900.
2. Bennett ST, Barnes C, Cox A, Davies L, Brown C. Toward the \$1000 human genome. *Pharmacogenomics*. 2005 Jul;6(4):373–82.
3. Adams DR, Eng CM. Next-Generation Sequencing to Diagnose Suspected Genetic Disorders. *New England Journal of Medicine*. 2018 Oct 4;379(14):1353–62.
4. Shen T, Pajaro-Van de Stadt SH, Yeat NC, Lin JCH. Clinical applications of next generation sequencing in cancer: from panels, to exomes, to genomes. *Frontiers in Genetics*. 2015 Jun 17;6.
5. Moorcraft SY, Gonzalez D, Walker BA. Understanding next generation sequencing in oncology: A guide for oncologists. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. 2015 Dec;96(3):463–74.
6. Beck TF, Mullikin JC, Biesecker LG. Systematic Evaluation of Sanger Validation of Next-Generation Sequencing Variants. *Clinical Chemistry*. 2016 Apr 1;62(4):647–54.
7. Morganti S, Tarantino P, Ferraro E, D’Amico P, Duso BA, Curigliano G. Next Generation Sequencing (NGS): A Revolutionary Technology in Pharmacogenomics and Personalized Medicine in Cancer. In 2019. p. 9–30.
8. Guan YF, Li GR, Wang RJ, Yi YT, Yang L, Jiang D, et al. Application of next-generation sequencing in clinical oncology to advance personalized treatment of cancer. *Chinese Journal of Cancer*. 2012 Oct 5;31(10):463–70.
9. Woodhouse R, Li M, Hughes J, Delfosse D, Skoletsky J, Ma P, et al. Clinical and analytical validation of foundation one liquid CDx, a novel 324-Gene cfDNA-based comprehensive genomic profiling assay for cancers of solid tumor origin. *PLoS ONE*. 2020 Sep 1;15(9 September).
10. Zehir A, Benayed R, Shah RH, Syed A, Middha S, Kim HR, et al. Mutational landscape of metastatic cancer revealed from prospective clinical sequencing of 10,000 patients. *Nature Medicine* [Internet]. 2017 Jun 8;23(6):703–13. Available from: <http://www.nature.com/articles/nm.4333>
11. Hux A, Lewis A, Sachwitz D, Gregory T. Clinical utility of next-generation sequencing in precision oncology. *J Am Acad Physician Assist*. 2019 Jan 1;32(1):35–9.
12. 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. *Annals of Oncology*. 2020 Nov;31(11):1491–505.
13. Colomer R, Mondejar R, Romero-Laorden N, Alfranca A, Sanchez-Madrid F, Quintela-Fandino M. When should we order a next generation sequencing test in a patient with cancer? *EClinicalMedicine*. 2020 Aug;25:100487.
14. Takeda M, Takahama T, Sakai K, Shimizu S, Watanabe S, Kawakami H, et al. Clinical Application of the FoundationOne CDx Assay to Therapeutic

- Decision-Making for Patients with Advanced Solid Tumors. *Oncologist*. 2021 Apr 1;26(4):e588–96.
15. FoundationOne CDx | Foundation Medicine. <https://www.foundationmedicine.com/test/foundationone-cdx>. 2022.
  16. Tsimberidou AM, Fountzilas E, Nikanjam M, Kurzrock R. Review of precision cancer medicine: Evolution of the treatment paradigm. Vol. 86, *Cancer Treatment Reviews*. W.B. Saunders Ltd; 2020.
  17. Schwaederle M, Zhao M, Lee JJ, Eggermont AM, Schilsky RL, Mendelsohn J, et al. Impact of precision medicine in diverse cancers: A meta-analysis of phase II clinical trials. *Journal of Clinical Oncology*. 2015 Nov 10;33(32):3817–25.
  18. le Tourneau C, Delord JP, Gonçalves A, Gavoille C, Dubot C, Isambert N, et al. Molecularly targeted therapy based on tumour molecular profiling versus conventional therapy for advanced cancer (SHIVA): a multicentre, open-label, proof-of-concept, randomised, controlled phase 2 trial. *The Lancet Oncology*. 2015 Oct;16(13):1324–34.
  19. Massard C, Michiels S, Féré C, le Deley MC, Lacroix L, Hollebecque A, et al. High-Throughput Genomics and Clinical Outcome in Hard-to-Treat Advanced Cancers: Results of the MOSCATO 01 Trial. *Cancer Discovery*. 2017 Jun;7(6):586–95.
  20. Tsimberidou AM, Wen S, Hong DS, Wheler JJ, Falchook GS, Fu S, et al. Personalized Medicine for Patients with Advanced Cancer in the Phase I Program at MD Anderson: Validation and Landmark Analyses. *Clinical Cancer Research*. 2014 Sep 15;20(18):4827–36.
  21. André F, Bachelot T, Commo F, Campone M, Arnedos M, Dieras V, et al. Comparative genomic hybridisation array and DNA sequencing to direct treatment of metastatic breast cancer: a multicentre, prospective trial (SAFIR01/UNICANCER). *The Lancet Oncology*. 2014 Mar;15(3):267–74.
  22. Trédan O, Wang Q, Pissaloux D, Cassier P, de la Fouchardière A, Fayette J, et al. Molecular screening program to select molecular-based recommended therapies for metastatic cancer patients: analysis from the ProfILER trial. *Annals of Oncology*. 2019 May;30(5):757–65.
  23. Cobain EF, Wu YM, Vats P, Chugh R, Worden F, Smith DC, et al. Assessment of Clinical Benefit of Integrative Genomic Profiling in Advanced Solid Tumors. *JAMA Oncology*. 2021 Apr 1;7(4):525–33.
  24. Pestana RC, Sen S, Hobbs BP, Hong DS. Histology-agnostic drug development — considering issues beyond the tissue. *Nature Reviews Clinical Oncology*. 2020 Sep 11;17(9):555–68.
  25. Tarantino P, Mazarella L, Marra A, Trapani D, Curigliano G. The evolving paradigm of biomarker actionability: Histology-agnosticism as a spectrum, rather than a binary quality. *Cancer Treatment Reviews*. 2021 Mar;94:102169.
  26. Ignatiadis M, Sledge GW, Jeffrey SS. Liquid biopsy enters the clinic — implementation issues and future challenges. Vol. 18, *Nature Reviews Clinical Oncology*. Nature Research; 2021. p. 297–312.
  27. Caputo V, de Falco V, Ventriglia A, Famiglietti V, Martinelli E, Morgillo F, et al. Comprehensive genome profiling by next generation sequencing of

- circulating tumor DNA in solid tumors: a single academic institution experience. *Therapeutic Advances in Medical Oncology*. 2022;14.
28. Rothwell DG, Ayub M, Cook N, Thistlethwaite F, Carter L, Dean E, et al. Utility of ctDNA to support patient selection for early phase clinical trials: the TARGET study. *Nature Medicine*. 2019 May 1;25(5):738–43.
  29. Priestley P, Baber J, Lolkema MP, Steeghs N, de Bruijn E, Shale C, et al. Pan-cancer whole-genome analyses of metastatic solid tumours. *Nature*. 2019 Nov 7;575(7781):210–6.
  30. Ettinger DS, Wood DE, Chair V, Aisner DL, Akerley W, Bauman JR, et al. NCCN Guidelines Version 3.2022 Non-Small Cell Lung Cancer Continue NCCN Guidelines Panel Disclosures [Internet]. 2022. Available from: <https://www.nccn.org/home/member->
  31. Wheler JJ, Janku F, Naing A, Li Y, Stephen B, Zinner R, et al. Cancer therapy directed by comprehensive genomic profiling: A single center study. *Cancer Research*. 2016 Jul 1;76(13):3690–701.
  32. Takeda M, Takahama T, Sakai K, Shimizu S, Watanabe S, Kawakami H, et al. Clinical Application of the FoundationOne CDx Assay to Therapeutic Decision-Making for Patients with Advanced Solid Tumors. *Oncologist*. 2021 Apr 1;26(4):e588–96.
  33. Tsimberidou AM, Hong DS, Ye Y, Cartwright C, Wheler JJ, Falchook GS, et al. Initiative for Molecular Profiling and Advanced Cancer Therapy (IMPACT): An MD Anderson Precision Medicine Study. *JCO Precision Oncology* [Internet]. 2017 Nov;(1):1–18. Available from: <https://ascopubs.org/doi/10.1200/PO.17.00002>
  34. Sicklick JK, Kato S, Okamura R, Schwaederle M, Hahn ME, Williams CB, et al. Molecular profiling of cancer patients enables personalized combination therapy: the I-PREDICT study. *Nature Medicine*. 2019 May 1;25(5):744–50.
  35. Heinrich K, Miller-Phillips L, Ziemann F, Hasselmann K, Rühlmann K, Flach M, et al. Lessons learned: the first consecutive 1000 patients of the CCCMunichLMU Molecular Tumor Board. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology* [Internet]. 2022 Jul 7; Available from: <https://link.springer.com/10.1007/s00432-022-04165-0>
  36. Tan O, Shrestha R, Cunich M, Schofield DJ. Application of next-generation sequencing to improve cancer management: A review of the clinical effectiveness and cost-effectiveness. Vol. 93, *Clinical Genetics*. Blackwell Publishing Ltd; 2018. p. 533–44.
  37. Mateo J, Steuten L, Aftimos P, André F, Davies M, Garralda E, et al. Delivering precision oncology to patients with cancer. *Nature Medicine*. 2022 Apr 1;28(4):658–65.
  38. Schwaederle M, Parker BA, Schwab RB, Daniels GA, Piccioni DE, Kesari S, et al. Precision oncology: The UC San Diego moores cancer center predict experience. *Molecular Cancer Therapeutics*. 2016 Apr 1;15(4):743–52.
  39. Rodon J, Soria JC, Berger R, Miller WH, Rubin E, Kugel A, et al. Genomic and transcriptomic profiling expands precision cancer medicine: the WINTHER trial. *Nature Medicine*. 2019 May 1;25(5):751–8.