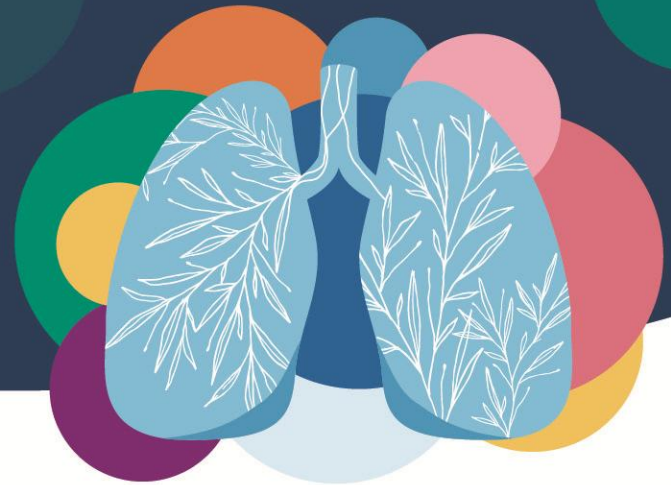
IX SIMPOSIUM ICAPEM

15 ANIVERSARIO

Asociación ICAPEM

Madrid, **28** de **octubre** de 2025

PRESENCIAL



ESTUDIO INHERITY LC

María Zurera Berjaga

Hospital Universitario 12 de Octubre

CONFLICTOS DE INTERÉS

Employment: None
Consultant or Advisory Role: None
Honoraria (Speaking Fees): Rovi
Research Funding: None
Travel, Accommodations, or Expenses: PharmaMar, Roche and Amgen.
Other Relationships: None

INHERITY LC: INTRODUCCIÓN & OBJETIVOS

- Tradicionalmente, la predisposición hereditaria no se ha considerado un factor de riesgo para el cáncer de pulmón (CP), y las pruebas genéticas no están establecidas de forma rutinaria.

- A diferencia de otros tumores sólidos, no existen criterios establecidos para la indicación de estudio genético y derivación a Unidades de Consejo Genético (GCU).

- Datos preliminares estiman que la prevalencia de variantes germinales patogénicas (PGVs) en el cáncer de pulmón no célula pequeña (CPNCP) se sitúa entre el 2,3% y el 14,9%[1-4].

INHERITY LC es un estudio prospectivo multicéntrico cuyo objetivo es explorar la **prevalencia de PGVs** en una **cohorte seleccionada** de pacientes con **CPNCP** y evaluar su impacto en la práctica clínica.

1.Peng W. Nat Commun 2022. 2.Mukherjee S et al. Cancer Epidemiol Bio Prev. 2022. 3.Mezquita et al. JTO 2023 4.Sorscher S et al. JCO 2023. 5. Richards S et al. Genet Med 2015.

INHERITY LC: DISEÑO

- Estudio prospectivo multicéntrico de una cohorte de 145 pacientes con diagnóstico de CPCNC en tratamiento activo o seguimiento.
- Centros participantes: Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa (Zaragoza), Hospital Clínic (Barcelona), Hospital Universitario La Paz (Madrid).
- Criterios de inclusión:

1) Historia familiar de CP	• Presencia de un familiar de primer grado con CPCNP • Dos o más familiares de segundo grado con CPCNP
ó	
2) Edad e IPA	• Diagnóstico de CPCNP con edad ≤ 45 años • Diagnóstico de CPCNP con edad ≤ 60 años e IPA ≤ 15
ó	
3) Mutaciones somáticas accionables	• Presencia de mutaciones somáticas accionables en tejido tumoral

Análisis centralizado en HCULB Next Generation Sequencing (NGS) en línea germinal panel de NGS de 72 genes de moderada a alta penetrancia para cáncer.

INHERITY LC: RESULTADOS

Table 2. Proportion of patients included by selection criteria and number of criteria fulfilled.

Selection criteria	**N (%)**
Familiar history of lung cancer ▪ One first-degree relative with NSCLC or ▪ Two or more second-degree relatives with NSCLC	56 (38.6%)
Age and tobacco exposure ▪ Diagnose of NSCLC ≤ 45 years or ▪ Diagnose of NSCLC ≤ 60 years with a pack-years index ≤ 15	61 (42.0%)
Presence of somatic actionable mutations	95 (65.5%)
Number of criteria fulfilled	**N (%)**
1	80 (55.2%)
2	56 (38.6%)
3	9 (6.2%)

NSCLC: non-small cell lung cancer.

Clin Lung Cancer, accepted for publication.

INHERITY LC: RESULTADOS

- Predominio mujeres
- Carga tabáquica baja (IPA 9)
- Histología adenocarcinoma

Characteristics	Total population N=145	PV/LPV N=15
Median age at diagnosis [IQR range]	59 [48;68]	58 [51;67]
≤45 years	31 (21.4%)	2 (13.3%)
46-60 years	50 (34.5%)	6 (40.0%)
>60 years	64 (44.1%)	7 (46.7%)
Sex		
Male	62 (42.8%)	5 (33.3%)
Female	83 (57.2%)	10 (66.7%)
Ethnicity		
Caucasian	135 (93.1%)	15 (100.0%)
Asian	3 (2.07%)	0 (0.0%)
Latin	7 (4.83%)	0 (0.0%)
Smoking status		
Non-smoker	54 (37.2%)	5 (33.3%)
Smoker (current/former)	91 (62.7%)	10 (66.7%)
Median pack-years [IQR range]	12 [0;30]	9 [0;29]
≤15 pack-years	81 (55.9%)	8 (53.3%)
16-40 pack-years	40 (27.6%)	7 (46.7%)
>40 pack-years	24 (16.6%)	0 (0.0%)
Synchronous or metachronous tumors	15 (10.3%)	2 (13.3%)
Familiar history of cancer		
1st degree relatives with LC	51 (35.2%)	5 (33.3%)
2nd /3rd degree relatives with LC	41 (28.3%)	2 (13.3%)
1st degree relatives with other tumors	81 (55.9%)	11 (73.3%)
2nd /3rd degree relatives with others t.	87 (60.0%)	10 (66.7%)
Histological type		
Adenocarcinoma	127 (87.6%)	11 (73.3%)
Squamous cell carcinoma	12 (8.3%)	3 (20.0%)
Large cell carcinoma	2 (1.4%)	0 (0.0%)
NOS	4 (2.8%)	1 (6.7%)
Disease stage		
Localized/Stage I-II	21 (14.5%)	2 (13.3%)
Locally advanced/Stage-III	28 (19.3%)	3 (20.0%)
Metastatic/Stage IV	96 (66.2%)	10 (66.7%)
PD-L1 status		
<1%	54 (37.2%)	5 (33.3%)
1-50%	34 (23.4%)	3 (20.0%)
>50%	38 (26.2%)	6 (40.0%)
Somatic mutations		
EGFR	48 (33.1%)	5 (33.3%)
ALK	22 (15.2%)	1 (6.7%)
ROS-1	6 (4.1%)	0 (0.0%)
MET	4 (2.8%)	0 (0.0%)
HER2	2 (1.4%)	1 (6.7%)
KRAS	15 (10.3%)	2 (13.3%)

Table 2. *Baseline characteristics of the study population and tumor characteristics.*

Zurera et al. ESMO 2024

INHERITY LC: RESULTADOS

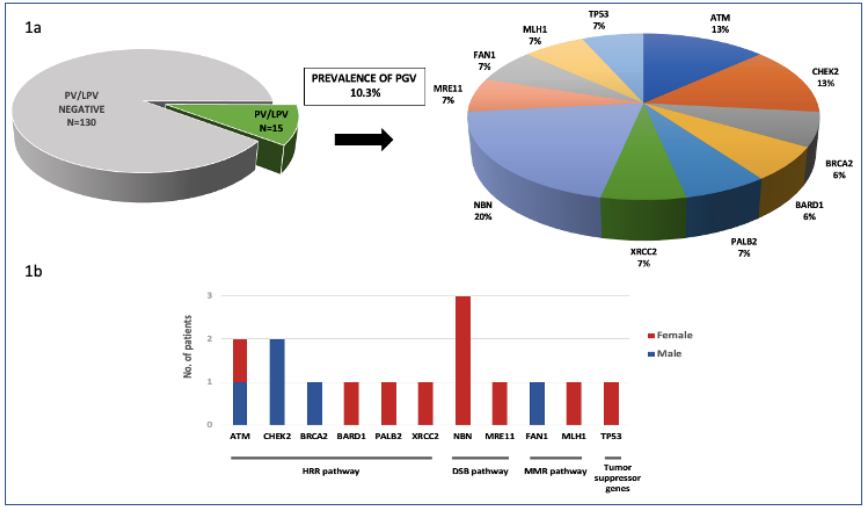


Figure 1. 1a. *Prevalence of PGVs and frequency distribution according to mutation type.* ***1b.*** *Distribution of PGV by gender and molecular pathway classification. HRR: homologous recombination; DSB:double-strand break; MMR: mismatch repair.*

Gen	cDNA change	Protein change	Variant	Age	Sex	Histology	Pack-years	Family history	Somatic mutation
XRCC2	c.190C>T	p.Arg64X	LPV	49	W	ADC	5	No	-
NBN	c.1648_1651delAAAA	p.Lys550fsX	LPV	53	W	ADC	0	Yes	-
FAN 1	c.326T>G	p.Leu109X	LPV	39	M	SCC	35	No	-
BRCA2	c.2701del	p.Ala902fs	PV	68	M	SCC	40	Yes	-
MRE11	c.820_821delCT	p.Leu274fs	PV	74	W	ADC	0	No	EGFR
CHEK2	c.1100delC	p.Thr367fs	PV	64	M	ADC	22	No	EGFR
MLH1	c.1459C>T	p.Arg487X	PV	58	W	ADC	0	No	EGFR
NBN	c.2140C>T	p.Arg714X	PV	50	W	ADC	25	No	ALK
ATM	c.901G>A	p.Gly301Ser	LPV	73	W	SCC	40	Yes	-
PALB2	c.1240C>T	p.Arg414Ter	PV	75	W	ADC	0	No	EGFR
CHEK2	c.499G>A	p.Gly167Arg	LPV	52	M	ADC	33	Yes	-
BARD1	c.157del	p.Cys53VAlfs*5	PV	66	W	ADC	7	No	HER2
ATM	c.8268+1G>C	p.?	LPV	63	M	NOS	20	No	KRASG12C
NBN	c.2071-2A>G	p.?	LVP	58	W	ADC	8,5	Yes	KRASG12C
TP53	c.476C>T	p.Ala159Val	PV	27	W	ADC	0	No	EGFR

Table 3. *PV/LPV and clinicopathological characteristics; ADC: adenocarcinoma; SCC: squamous cell carcinoma; NOS: not otherwise specified.*

- 15 pts portadores de PGVs- **prevalencia 10.3%**
- La mayoría de los genes estaban implicados en la vía de reparación del ADN

Zurera et al. ESMO 2024

INHERITY LC: RESULTADOS

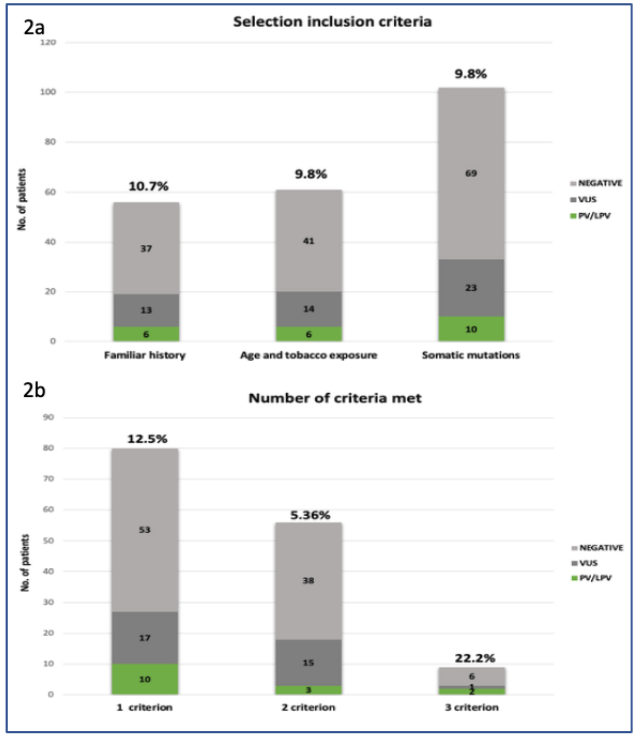


Figure2. 2a. *PGVs prevalence according to selection inclusion criteria.* ***2b.*** *PGVs prevalence according to number of criteria met.*

Análisis según criterios de selección

- Se halló una prevalencia de PGV del 10,7 % en pacientes con **historia familiar de CP**.
- En aquellos pacientes que cumplieron los 3 criterios de inclusion la prevalencia de PGVs fue del 22.2%
- No se halló un incremento lineal estadísticamente significativo.

Zurera et al. ESMO 2024

INHERITY LC: RESULTADOS

GCU study & Patient Impact

GCU study

14 patients (88%) didn't met criteria for study in a GCU

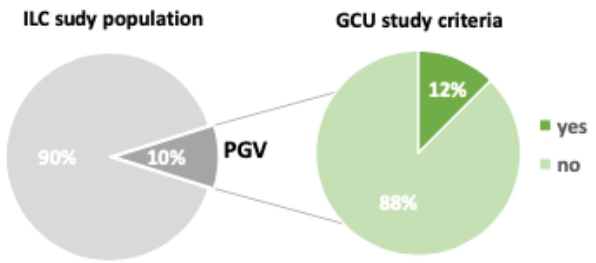


Figure 4. Proportion of patients with PGV with GCU study criteria.

- After detecting the PGV in the ILC, **all the patients were derived to a GCU** but 3 patients were not studied because of patient death

Cancer prevention measures in patients after GCU study

- In **7 patients (44%)** cancer screening for solid tumors has been initiated while in 6 (37%) was not initiated because of death for cancer progression

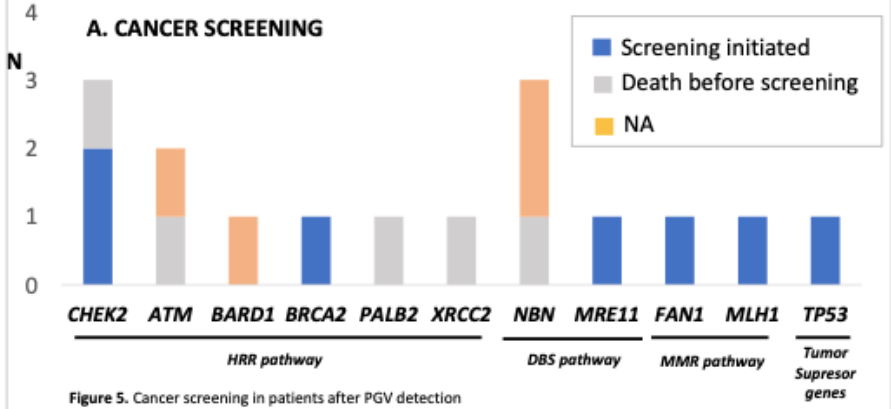


Figure 5. Cancer screening in patients after PGV detection

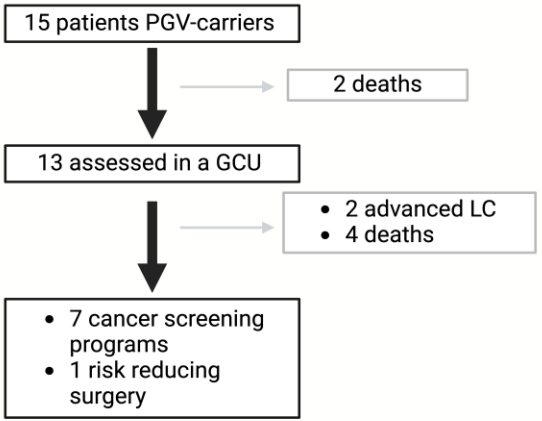
B. RISK REDUCTION

- In one patient with an *EGFR* mutated lung adenocarcinoma harboring a PGV in MLH1, a prophylactic hysterectomy was performed.

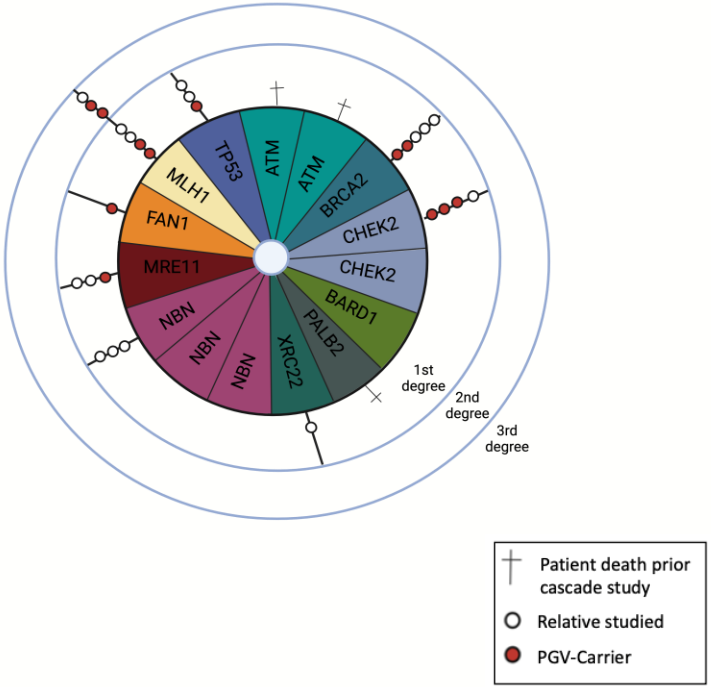
Laguna et al. ELCC 2024

INHERITY LC: RESULTADOS

3A



3B



Cascade study in PGV-carriers. Relatives studied are represented by degree relationship.

INHERITY LC: CONCLUSIONES

- El estudio INHERITY LC halló una **prevalencia del 10% de PGVs.**
- La mayoría de los genes estaban implicados en la **vía de reparación del ADN**.
- En esta cohorte, la mayoría de los portadores de PGV **no cumplían criterios para la realización de test genético** según las guías clínicas actuales.
- La detección de PGVs en pacientes con CPNCP tuvo un **impacto clínico**, al facilitar la derivación a GCU y la realización de estudios en cascada, permitiendo la evaluación del riesgo y la implementación de estrategias de prevención en pacientes y familiares.
- El asesoramiento genético en CP podría tener implicaciones en la **prevención, el diagnóstico precoz y el tratamiento**.
- El uso de **criterios específicos** podría ser de utilidad para la indicación de estudios genéticos en este contexto.

MUCHAS GRACIAS

m.zurera.berjaga@gmail.com

@Maria_Zurera_