Análisis de mutaciones germinales en una cohorte seleccionada de pacientes con cáncer de pulmón de célula no pequeña (CPCNP)

M. Zurera[1], R. Lastra[1], S.Menao[2], L. Mezquita[3], O. Higuera[4], JC. Laguna[3], M. Arruebo[2], C. Lahuerta[2], E. Pérez[5], M.Zapata[1], A. Moratiel[1], I. Ruiz[1], A. Goás[1], M. Martí[1], D. Isla[1]

[1]Servicio de Oncología Médica Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza. [2]Servicio de Bioquímica Sección de Genética Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza.

[3]Servicio de Oncología Média Hospital Clinic y Provincial de Barcelona, Barcelona. [4]Servicio de Oncología Médica Hospital Universitario La Paz, Madrid. [5]Enfermería Consejo Genético Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza.

INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS

El cáncer de pulmón (CP) no ha sido considerado tradicionalmente como un tumor con componente hereditario, sin embargo, se estima que un 15% del CPCNP no es atribuible al tabaquismo.

La predisposición genética de esta enfermedad no ha sido suficientemente estudiada, especialmente en población no asiática. Se ha descrito la presencia de variantes patogénicas germinales (PGV) relacionadas con el desarrollo de CP en genes como TP53, EGFR (T790M), PARK 2 o YAP1[1]. Estudios preliminares[1,2] sugieren una prevalencia de PGV entre un 2,5 % y un 35,1% en pacientes con CP .

El proyecto INHERITY LC tiene como como objetivo la búsqueda de mutaciones germinales en pacientes con CPCNP.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se ha explorado la presencia de mutaciones germinales en una cohorte de 150 pacientes con diagnóstico de CPCNP en tratamiento activo o seguimiento, reclutados en 3 centros españoles (H. Clínico Universitario Lozano Blesa de Zaragoza, H.Clinic de Barcelona, H. La Paz de Madrid) entre mayo de 2021 y febrero de 2023. Criterios de selección:

1) Historia familiar de CP:
- Presencia de un familiar de primer grado con CP
- Dos o más familiares de segundo grado con CP

2) Edad y tabaquismo
- Diagnóstico de CPCNP con edad ≤ 45 años
- Diagnóstico de CPCNP con edad ≤ 60 años e índice paquetes-año (IPA) ≤ 15

3) Mutaciones somáticas
- Presencia de mutaciones somáticas conocida en tejido tumoral

Mediante NGS (Next Generation Sequencing) se ha realizado un análisis de DNA en sangre periférica para el estudio de la region intrónica y exónica de 61 genes de moderada a alta penetrancia (tabla 1). Se ha utilizado la plataforma Ion Torrent (Thermo Fisher Scientific). Para la preparación de librerías se ha empleado Ion AmpliSeq™ y para los análisis bioinformáticos el software Ion Reporter™ .

BRCA1	BRCA2	MLH1	MSH2	MSH6	PMS2	EPCAM	PALB2	ATM
RAD51C	RAD51D	BRIP1	CHEK2	CDH1	MRE11A	NBN	RAD50	XRCC2
BARD1	APC	MUTYH	TP53	STK11	PTEN	CDKN2A	CDK4	POLD1
POLE	BRF1	FAN1	RPS20	BMPR1A	SMAD4	GREM-1	NTHL1	MSH3
RNF43	BAP1	MiTF	TYR	RNHO1	HOXB13	FH	MET	VHL
FLCN	SDHA	SDHB	SDHC	SDHD	SDHF2	RET	MEN1	MAX
TMEM127	KIT	PDGFRA	NF1	NF2	TSC1	TSC2		

Tabla 1. Panel local de 61 genes empleado para el análisis de NGS.

RESULTADOS

Las características basales y demográficas de la población total y de los pacientes con variantes patogénicas (VP) y probablemente patogénicas (VLP) se detallan en la tabla 2.

Características	Población total N = 150	Pacientes con VP y VLP N= 16
Edad, media (rango)	58 (24,87)	58 (27,77)
≤ 45 years	30 (20.0%)	2 (12.5%)
≤ 60 years	83 (55.3%)	8 (50.0%)
Sexo, n (%)		
Varón	65 (43.3%)	6 (37.5%)
Mujer	85 (56.6%)	10 (62.5%)
Raza , n (%)		
Caucásica	141 (94.0%)	16 (100%)
Asiática	3 (2.0%)	0 (0%)
Latina	6 (4.0%)	0 (0%)
Tabaquismo, n (%)		
No	53 (35.3%)	5 (31.3%)
Sí	97 (64.7%)	11 (68.7%)
IPA ≤15	27 (18.0%)	4 (25.0%)
IPA >15	70 (46.7%)	7 (43.8%)
Tipo histológico, n (%)		
Adenocarcinoma	130 (86.7%)	12 (75.0%)
Escamoso	13 (8.7%)	3 (18.7%)
Célula grande	2 (1.3%)	0 (0%)
NOS	5 (3.3%)	1 (6.2%)
Mutaciones somáticas, n (%)		
EGFR	40 (26.7%)	5 (31.3%)
ALK	20 (13.3%)	1 (6.3%)
ROS-1	3 (2.0%)	0 (0%)
PDL-1 status, n (%)		
<1%	54 (36.0%)	5 (31.3%)
1-49%	36 (24.0%)	4 (25.0%)
≥50%	40 (26.7%)	6 (37.5%)
Tumores sincrónicos o metacrónicos, n (%)	18 (12.0%)	2 (12.5%)
Historia familiar de cáncer, n (%)		
Familiares de 1er grado con CP	50 (33.3%)	5 (31.3%)
1	42 (28.0%)	5 (31.3%)
≥2	8 (5.3%)	0 (0%)
Familiares de 2º-3er grado con CP	43 (28.7%)	2 (12.5%)
1	34 (22.7%)	1 (6.3%)
≥2	9 (6.0%)	1 (6.3%)
Familiars de 1er grado con otros tumores	84 (56.0%)	11 (68.8%)
Familiares de 2º-3er grado con otros tumores	88 (58.7%)	10 (62.5%)

Tabla 2. Características basales de la población total y los pacientes con VP y VLP.

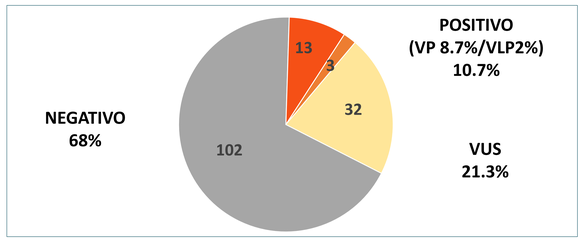

Figura1. Resultado del análisis global. *VUS: Variantes de significado incierto.*

La prevalencia de VP y VLP de la serie ha sido del 10.7 %. Los resultados del análisis global se muestran en la figura 1. Se identificaron un total de 16 pacientes en los que el análisis resultó positivo para VP (9%) y VLP (2%). Los genes más frecuentemente hallados han sido CHEK2 (19%), NBN (19%) y ATM (13%) (figura 2).

En la tabla 3 se detallan las características de los 16 pacientes con resultado positivo con una posible predisposición genética para el desarrollo de CP. Un 56% de los pacientes con VP o VLP albergaban mutaciones somáticas conocidas en EGFR (5), KRAS G12C (2), ALK (1), HER2 (1).

Un total de 41 variantes de significado incierto (VUS) fueron identificadas en los genes ATM (8), BRCA2 (3), MRE11 (3), BRCA1 (2) APC (2), BRF1 (2), BAP1 (1), BRIP1 (3), MSH2 (2), PALB2 (2), POLE (2), CDH1 (1), FH (1), FLCN (1), KIT (1), MLH1 (1), NF1 (1), PDFRA (1), POLD1 (1), SDHAF2 (1), TP53 (1).

Respecto al análisis en función de los criterios de selección empleados, resultó positivo en un 10% de los pacientes con historia familiar de CP, en un 11.4% de los pacientes seleccionados por edad y hábito tabáquico y en un 10.2% de los pacientes seleccionados por albergar mutación somática conocida (figura 3).

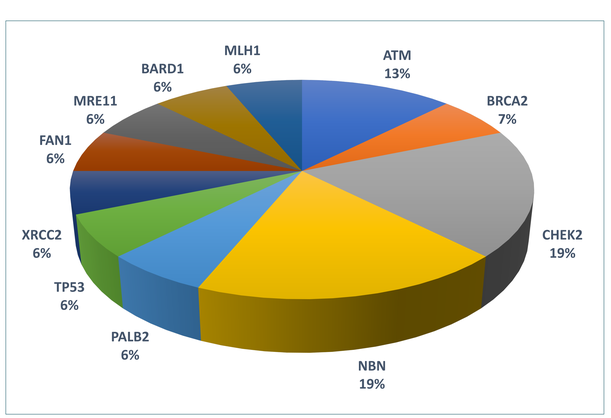

Figura 2. Frecuencia de los genes hallados en los pacientes con resultado positivo (VP y VLP).

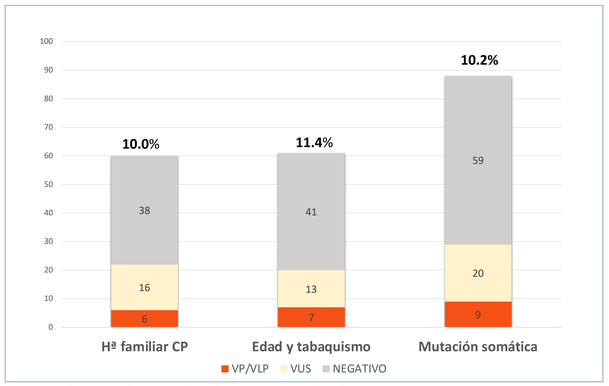

Figura3. Análisis por subgrupos en función de criterios de selección.

Gen	Variante	Clasif.	Edad	Sexo	IPA	Histología	Mutación somática	Hª fam. 1er grado CP
BRCA2	c.2701del (p.Ala902fs)	VP	68	V	40	Esc.	-	Sí
MRE11	c.820_821delCT (p.Leu274fs)	VP	74	M	0	Adc.	EGFR	No
CHEK2	c.1100delC (p.Thr367fs)	VP	64	V	22	Adc.	EGFR	No
MLH1	c.1459C>T(p.Arg487X)	VP	58	M	0	Adc.	EGFR	No
NBN	c.2140C>T (p.(Arg714X)	VP	50	M	25	Adc.	ALK	No
ATM	c.901G>A (p.Gly301Ser)	VP	73	M	40	Esc.	-	Sí
PALB2	c.1240C>T(p.Arg414Ter)	VP	75	M	0	Adc.	EGFR	No
CHEK2	c.499G>A (p.Gly167Arg)	VP	52	V	33	Adc.	-	Sí
BARD1	c.157del (p.Cys53VAlfs*5)	VP	66	M	7	Adc.	HER2	No
ATM	c.8268+1G>C	VP	63	V	20	NOS	KRAS G12C	No
NBN	c.2071-2A>G	VP	58	M	8,5	Adc.	KRAS G12C	SÍ
CHEK2	c.1427C>T (p.Thr476Met)	VP	72	V	25	Adc.	-	No
TP53	c.476C>T (p.Ala159Val)	VP	27	M	0	Adc.	EGFR	No
XRCC2	c.190C>T (p.Arg64X)	VLP	49	M	5	Adc.	-	No
NBN	c.1648_1651delAAAA (p.Lys550fsX)	VLP	53	M	0	Adc	-	Sí
FAN 1	c.326T>G (p.Leu109X)	VLP	39	V	35	Esc.	-	No

Tabla 3. Descripción y características de los pacientes con hallazgo de VP y VLP. *Esc:Escamoso. Adc:Adenocarcinoma. NOS: Carcinoma no especificado.*

CONCLUSIONES

- La predisposición hereditaria podría estar implicada en el desarrollo del CP.
- La prevalencia de VP/VLP de la serie ha sido del 11%, la gran mayoría implicadas en la vía de la recombinación homóloga.
- Entorno al 10% de los pacientes seleccionados por antecedentes familiares de CP, la edad y tabaquismo, y la presencia de mutaciones somáticas albergaban VP/VLP.
- El 63% de las VP/VLP halladas son mujeres.
- La identificación de variantes patogénicas germinales implicadas en el desarrollo del CP puede tener impacto en la prevención, detección precoz e identificación de individuos en riesgo dentro de una familia.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Parry EM, Gable DL, Stanley SE, Khalil SE, Antonescu V, Florea L, Armanios M. Germline Mutations in DNA Repair Genes in Lung Adenocarcinoma. J Thorac Oncol. 2017 Nov;12(11):1673-1678.
2. Lincoln SE, Nussbaum RL, Kurian AW, Nielsen SM, Das K, Michalski S, Yang S, Ngo N, Blanco A, Esplin ED. Yield and Utility of Germline Testing Following Tumor Sequencing in Patients With Cancer. JAMA Netw Open. 2020 Oct 1;3(10):e2019452.

FINANCIACIÓN

Este estudio ha sido financiado por ICAPEM (Asocación para la Investigación del Cáncer de Pulmón en Mujeres).

Información de contacto: maria.zurera@salud.madrid.org

DOI: 10.3252/pso.es.SEOM2023.2023

Cáncer hereditario
María Zurera Berjaga

E--5