

¿ES EL CÁNCER DE PULMÓN UNA ENFERMEDAD GENÉTICA?

Juan Carlos Laguna Montes, MD

Department of Medical Oncology - Thoracic Cancer Unit - Hospital Clínic de Barcelona

El cáncer de pulmón continúa siendo la primera causa de mortalidad por cáncer a nivel mundial. Aunque el tabaquismo es el factor de riesgo predominante, existen otros carcinógenos ambientales prevalentes —como la exposición domiciliar al radón y la contaminación atmosférica— que también contribuyen de forma relevante. A estos se suman los factores endógenos, incluyendo las variantes germinales patogénicas (VPG) en genes de predisposición al cáncer.

Tener un familiar de primer grado con cáncer de pulmón aumenta el riesgo de desarrollo de cáncer de pulmón un 51 %, y se estima que la heredabilidad global de la enfermedad ronda el 18 %. A pesar de estos datos, a diferencia de otros tumores sólidos, el cáncer de pulmón no se ha vinculado tradicionalmente a síndromes hereditarios de alta penetrancia.

Por ello, las recomendaciones de estudio germinal son muy restringidas en la actualidad limitándose al estudio de EGFR germinal en pacientes con tumores con mutación T790 previo el inicio de tratamiento, y

TP53 o STK11 cuando el fenotipo lo sugiere; lo que ha llevado a que la mayoría de los pacientes queden fuera de las Unidades de Consejo Genético (UCG).

La experiencia retrospectiva del Hospital Clínic de Barcelona ilustra esta infrarrepresentación: entre 702 familias portadoras de VPG, el 15 % tuvo al menos un caso de cáncer de pulmón, con un claro predominio de alteraciones en genes de reparación del ADN; sin embargo, solo el 13 % de estos pacientes fue sometido a estudio germinal, y el 88 % resultó positivo (BRCA1/2, PALB2, CDKN2A, entre otros).

Estudios retrospectivos en cáncer de pulmón no microcítico sitúan la prevalencia de VPG entre el 4 % y el 21 %. Ante la ausencia de un perfil clínico-molecular definitorio, iniciativas como el estudio prospectivo SCAN pretenden dilucidar tanto la prevalencia real de VPG como su correlación con las características clínicas y el genoma somático del tumor

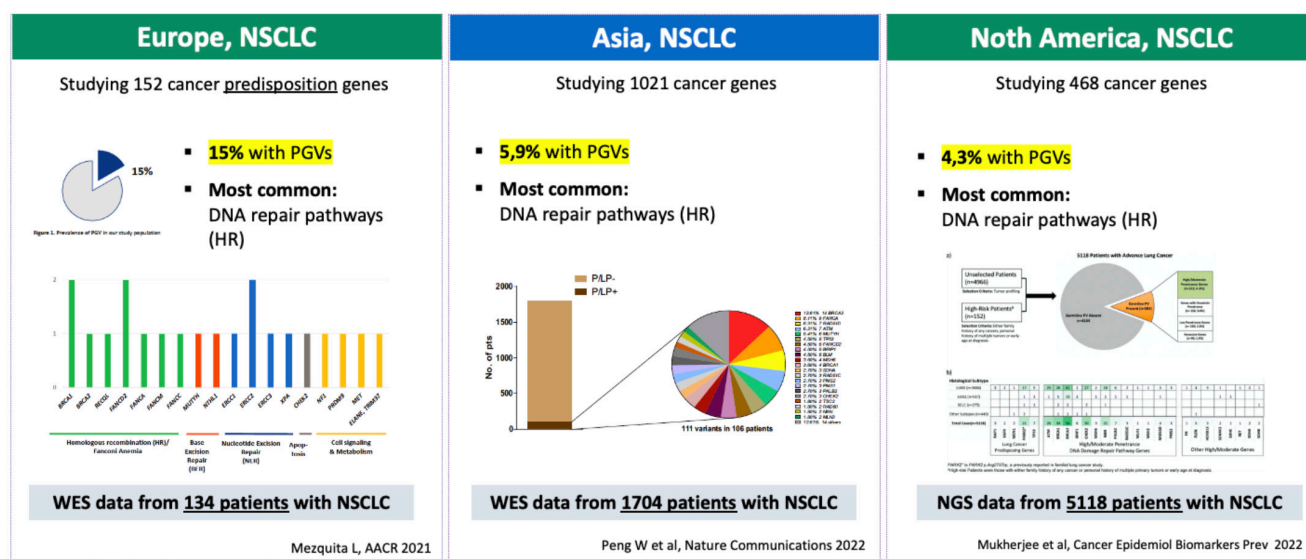


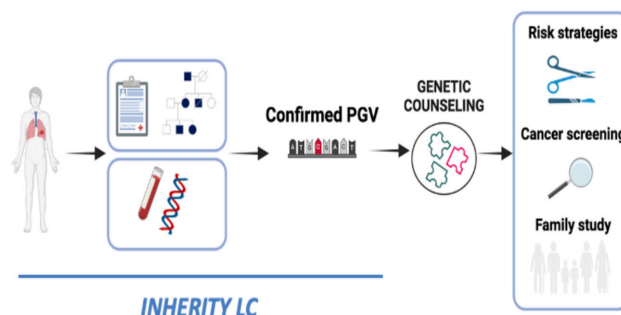
Figura 1. VPG en genes de predisposición al cáncer en distintas poblaciones. Datos extraídos de Mezquita L, AACR 2021, Peng W, Nature Communications 2022 y Mukherjee et al, Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2022. PGV: Pathogenic Germline Variants, HR: Homologous Recombination.

¿ES EL CÁNCER DE PULMÓN UNA ENFERMEDAD GENÉTICA?

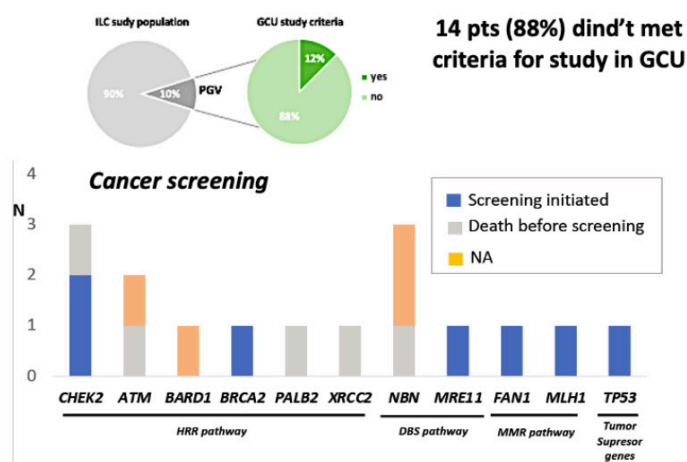
Datos preliminares de una cohorte prospectiva del estudio Inherity (148 pacientes con cáncer de pulmón de célula no pequeña) muestran que el 10 % son portadores de VPG, y que el 88 % no cumplía criterios iniciales para cribado germinal; la detección supuso el inicio de cribado de 2º tumores en el 44 % de los casos y activar estudios en cascada familiares; justificando la importante repercusión de la detección de VPG en pacientes con cáncer de pulmón.

Estos hallazgos subrayan la necesidad de ampliar los paneles de genes, integrar la información clínica y molecular, y registrar rigurosamente los factores de

riesgo para entender mejor la contribución genética al cáncer de pulmón y optimizar el manejo tanto de los pacientes como de sus familias. ■



GCU study & Patient Impact



Family impact

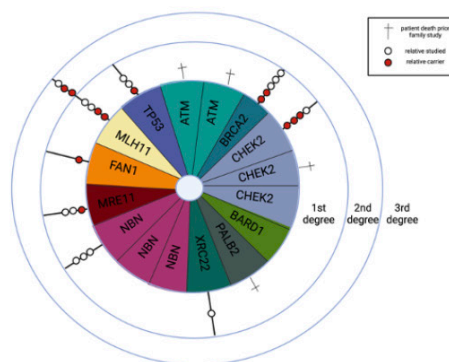


Figura 2. Adaptada de Laguna et al, ELCC 2024.

Bibliografía

- Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2024;74(3):229–63.
- Laguna JC, García-Pardo M, Alessi J, Barrios C, Singh N, Al-Shamsi HO, et al. Geographic differences in lung cancer: focus on carcinogens, genetic predisposition, and molecular epidemiology. *Ther Adv Med Oncol*. 2024 Jan 1;16:17588359241231260.
- Coté ML, Liu M, Bonassi S, Neri M, Schwartz AG, Christiani DC, et al. Increased risk of lung cancer in individuals with a family history of the disease: a pooled analysis from the International Lung Cancer Consortium. *Eur J Cancer Oxf Engl 1990*. 2012 Sep;48(13):1957–68.
- Mucci LA, Hjelmborg JB, Harris JR, Czene K, Havelick DJ, Scheike T, et al. Familial Risk and Heritability of Cancer Among Twins in Nordic Countries. *JAMA*. 2016 Jan 5;315(1):68–76.
- Tung N, Ricker C, Messersmith H, Balmaña J, Domchek S, Stoffel EM, et al. Selection of Germline Genetic Testing Panels in Patients With Cancer: ASCO Guideline. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2024 May 17;JCO2400662.
- Mukherjee S, Bandlamudi C, Hellmann MD, Kemel Y, Drill E, Rizvi H, et al. Germline Pathogenic Variants Impact Clinicopathology of Advanced Lung Cancer. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol*. 2022 Jul 1;31(7):1450–9.
- Mezquita L, Kuang Z, Sivakumar S, Sokol ES, Laguna JC, Pastor B, et al. MA14.08 Pathogenic Germline Variants in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Detected by Tissue Comprehensive Genomic Profiling. *J Thorac Oncol*. 2023 Nov 1;18(11, Supplement):S151.
- Laguna JC, Lastra R, Gomez OH, Berjaga MZ, Pellitero AM, Menao-Guillen S, et al. 178P Germline testing in non-small cell lung cancer (NSCLC): Real-world impact of the discovery of germline pathogenic variants (PGV) in the INHERITY LC (ILC) study. *ESMO Open*. 2024 Mar 1;9:102752.