



UNIVERSITAT^{DE}
BARCELONA

Estratègies de prevenció en poblacions d'alt risc de càncer gàstric i càncer de pàncrees

Joan Llach Roca



Aquesta tesi doctoral està subjecta a la llicència **Reconeixement 4.0. Espanya de Creative Commons.**

Esta tesis doctoral está sujeta a la licencia **Reconocimiento 4.0. España de Creative Commons.**

This doctoral thesis is licensed under the **Creative Commons Attribution 4.0. Spain License.**



BARCELONA



Estratègies de prevenció en poblacions d'alt risc de càncer gàstric i càncer de pàncrees

Memòria de tesi doctoral presentada per **Joan Llach Roca** per optar al grau de doctor per la Universitat de Barcelona.

Dirigida per la Doctora **Leticia Moreira Ruiz**, investigadora del servei de Gastroenterologia de l'Hospital Clínic de Barcelona i Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS).

Tutoritzada per la Doctora **Glòria Fernández Esparrach**, investigadora al servei de Gastroenterologia de l'Hospital Clínic de Barcelona i Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS).

Programa de Doctorat en Medicina i Recerca Translacional. Facultat de Medicina i Ciències de la Salut. Universitat de Barcelona.

Novembre, 2023

AGRAÏMENTS

A la meva família, i en especial al *Tete* pels ànims que m'ha donat

Als meus amics, i particularment al meu *Coinqui* pel que ell ja coneix

A la Glòria per tot el que m'ha ensenyat, i en especial a la Lety per tot el que he après i pel que hem compartit aquests anys. Tornaria a escollir el mateix camí

A tots els companys de la CAR i del CEK, pels moments que hem compartit

A tots els amics del Clínic, i en especial a l'Anna i el Jordi, els meus coRs, i a l'Octavi i l'Enric

I a la Marta, que m'aguanta cada dia i que aviat també aconseguirà el seu objectiu

El millor moment per plantar un arbre era fa 20 anys.

El segon millor moment és ara.

FINANÇAMENT I AJUTS A LA RECERCA

Aquesta tesi doctoral ha estat finançada pels següents ajuts a la recerca:

- **Contracte Clínic de Recerca Emili Letang - Josep Font 2021** concedit al doctorand per l'Associació Professional del Comitè de Delegats Mèdics de l'Hospital Clínic de Barcelona.
- **Premi Iniciació a la Recerca** concedit al doctorand per la Societat Catalana de Digestologia el 2021.
- **FIS PI21/00333**. Concedit a la directora per l'Institut Carlos III: "Investigación y desarrollo de nuevas estrategias para la detección precoz y la prevención del cáncer gástrico en la población española: proyecto EpiGASTRIC / EDGAR".
- **Beca Gonzalo Miño 2021** concedida a la directora per l'*Asociación Española de Gastroenterología* (AEG).

ÍNDEX

1. ABREVIATURES I ACRÒNIMS	9
2. ARTICLES QUE FORMEN LA TESI	10
3. RESUM DE LA TESI.....	11
4. INTRODUCCIÓ.....	13
Càncer de pàncrees.....	14
Generalitats	14
Condicions hereditàries o familiars d'alt risc de càncer de pàncrees	15
Síndrome de melanoma familiar (FAMMM). Portadors en heterozigosi d'una variant patogènica germinal a <i>CDKN2A</i>	17
Cribratge i estratègies de vigilància del càncer de pàncrees al nostre medi	17
Càncer gàstric	24
Generalitats	24
Condicions hereditàries o familiars d'alt risc de càncer gàstric	28
Càncer gàstric familiar intestinal	31
Cribratge i estratègies de vigilància del càncer gàstric al nostre medi	32
Context i estudis previs del grup de treball	36
5. HIPÒTESI.....	53
6. OBJECTIUS	54
7. MATERIAL, MÈTODES I RESULTATS.....	55
Article 1: Pancreatic Cancer Surveillance in Carriers of a Germline Pathogenic Variant in <i>CDKN2A</i>	55
Article 2: Endoscopic surveillance for Familial Intestinal Gastric Cancer in low-incidence areas: an effective strategy.....	66
8. DISCUSSIÓ.....	76
9. CONCLUSIONS.....	85
10. REFERÈNCIES	86

Índex de taules

<i>Taula 1.</i> Principals entitats que augmenten el risc de CP i indicacions de vigilància.....	16
<i>Taula 2.</i> Indicacions de cirurgia en els TPML.....	20
<i>Taula 3.</i> Risc de CG en individus amb antecedents familiars. Recopilació de 20 estudis de casos i controls.....	28
<i>Taula 4.</i> Situacions que augmenten el risc de CG i indicacions de vigilància.....	30
<i>Taula 5.</i> Recomanacions de la <i>European Society of Digestive Oncology</i> (ESDO) pel cribratge del CG en les formes hereditàries.....	34-35

Índex de figures

<i>Figura 1.</i> Ratios d'incidència de CP estandarditzats per sexe i regió.....	14
<i>Figura 2.</i> Corbes de Kaplan-Meier (supervivència global) en individus d'alt risc diagnosticats d'un CP dintre i fora del programa de vigilància.....	18
<i>Figura 3.</i> Ultrasonografia endoscòpica d'un pacient amb CP detectat durant el programa de vigilància, imatge del nostre centre.....	19
<i>Figura 4.</i> Incidència acumulada de CP en individus d'alt risc.....	22
<i>Figura 5.</i> Índex d'incidència de CG estandarditzats per sexe i regió.....	24
<i>Figura 6.</i> Cascada de Correa.....	26
<i>Figura 7.</i> Seqüència histològica en la carcinogènesi gàstrica intestinal.....	26
<i>Figura 8.</i> Traducció endoscòpica/histològica de les lesions precursors de CG.....	27
<i>Figura 9.</i> Mortalitat global per càncer a nivell mundial.....	36
<i>Figura 10.</i> Individus avaluats a la CAR per antecedents personals i/o familiars de risc per presentar formes hereditàries o familiars de CG i CP.....	38
<i>Figura 11.</i> Classificació final després d'avaluar les famílies a la CAR, realitzant-se una història clínica detallada i IHQ i/o estudi genètic si es considerava indicat.....	39

1. ABREVIATURES I ACRÒNIMS

AF: Antecedents Familiars

CAR: Clínica d'alt risc de càncer digestiu

CCR: Càncer colorectal

CG: Càncer gàstric

CGDH: Càncer gàstric difús hereditari

CGFI: Càncer gàstric familiar intestinal

CP: Càncer de pàncrees

CPF: Càncer pancreàtic familiar

EDA: Endoscòpia digestiva alta, gastroscòpia

FAMMM: *Familial Atypical Multiple Mole Melanoma*

FPG: Familiar de primer grau

FSG: Familiar de segon grau

GA: Gastritis atròfica

GAPPS: Adenocarcinoma gàstric i poliposi proximal de l'estómac

HR: *Hazard Ratio*

Hp: *Helicobacter pylori*

IC: Interval de confiança

IHQ: Immunohistoquímica

MI: Metaplàsia intestinal

OR: *Odds Ratio*

RM: Ressonància magnètica

RR: Risc relatiu

TC: Tomografia computada

TPMI: Tumor papil·lar mucinós intraductal

USE: Ultrasonografia endoscòpica, eco-endoscòpia

VPG: Variant patogènica germinal

2. ARTICLES QUE FORMEN LA TESI

Tesi en format de compendi de publicacions. La tesi consta de 7 objectius i 2 articles

Article 1

Joan Llach, Paula Aguilera, Ariadna Sánchez, Angels Ginès, Glòria Fernández-Esparrach, Guillem Soy, Oriol Sendino, Eva Vaquero, Sabela Carballal, Fabio Ausania, Juan Ramón Ayuso, Anna Darnell, María Pellisé, Sergi Castellví-Bel, Susana Puig, Francesc Balaguer, Leticia Moreira. *Pancreatic Cancer Surveillance in Carriers of a Germline Pathogenic Variant in CDKN2A*. *Cancers* (basel). Març, 2023, 15, 1690. doi: 10.3390/cancers15061690. Factor d'impacte (2022): 5.2, Q1 (SJR) d'Oncologia.

Article 2

Joan Llach, Inmaculada Salces, Ana Guerra, Beatriz Peñas, Daniel Rodríguez-Alcalde, Pilar Díez Redondo, Joaquín Cubiella, Óscar Murcia, Maite Escalante, Jordi Gratacós-Ginès, Anna Pocurull, Maria Daca-Alvarez, Irina Luzko, Ariadna Sánchez, Cristina Herrera-Pariente, Teresa Ocaña, Sabela Carballal, Ignasi Elizalde, Sergi Castellví-Bel, Glòria Fernández-Esparrach, Antoni Castells, Francesc Balaguer, Leticia Moreira. *Endoscopic surveillance for Familial Intestinal Gastric Cancer in low-incidence areas: an effective strategy*. *International Journal of Cancer*. Setembre, 2023. doi: doi: 10.1002/ijc.34714. Factor d'impacte (2022): 6.4, Q1 (SJR) d'Oncologia.

3. RESUM DE LA TESI

Títol: Estratègies de prevenció en poblacions d'alt risc de càncer gàstric i càncer de pàncrees.

Introducció: El càncer gàstric (CG) i el càncer de pàncrees (CP) representen respectivament la quarta i setena causa de mortalitat per càncer a nivell mundial. El cribratge poblacional d'aquestes dues neoplàsies no està indicat al nostre medi per considerar-se en ambdós casos estratègies molt poc cost-efectives, però la vigilància estreta en poblacions d'alt risc podria tenir un impacte positiu en certs grups. Sabem que els individus portadors d'una variant patogènica germinal (VPG) a *CDKN2A* presenten un risc incrementat de CP al llarg de la vida, mentre que els individus que compleixen els criteris del càncer gàstric familiar intestinal (CGFI), un augment notable del risc de CG. No obstant això, l'evidència científica que recolzi l'ús de tècniques de vigilància en aquestes dues entitats és escassa.

Hipòtesi: La implementació de programes de vigilància mitjançant ressonància magnètica (RM) i/o ultrasonografia endoscòpica (USE) amb periodicitat anual pot ser útil per canviar la història natural del CP en individus portadors d'una VPG a *CDKN2A*. De manera similar, en individus que compleixin els criteris del CGFI, l'endoscòpia digestiva alta (EDA) pot ser útil per detectar lesions precursors i CG en estadis inicials.

Objectius: Avaluar l'efectivitat de les tècniques de vigilància de les que disposem a dia d'avui en dues condicions concretes d'alt risc de càncer. En primer lloc, avaluar la utilitat de la RM i/o la USE en la prevenció del CP en individus portadors d'una VPG a *CDKN2A*. D'altra banda, estudiar la utilitat de l'EDA per prevenir el CG en els individus amb criteris de CGFI. Paral·lelament, analitzar factors de risc que puguin ser clau per al desenvolupament d'aquestes dues neoplàsies.

Mètodes: El primer estudi està format per una cohort de 78 individus sans portadors d'una VPG a *CDKN2A*, sotmesos a vigilància de CP amb RM i/o USE anual, i inclosos de forma prospectiva a l'Hospital Clínic de Barcelona entre 2013 i 2021.

El segon estudi inclou una cohort retrospectiva de 41 individus sans amb criteris de CGFI sotmesos a almenys una EDA entre 1991 i 2020. Aquest segon treball és multicèntric, amb participació de 9 centres espanyols.

Principals resultats: En el primer estudi vam trobar 17 lesions pancreàtiques durant la vigilància amb USE o RM, tot i que la majoria de naturalesa quística o tumors neuroendocrins de baix grau, i probablement sense relació amb la variant de *CDKN2A*. Durant el seguiment també es va identificar un CP en estadi T2N0M0, que va poder optar a tractament quirúrgic. No es van identificar factors de risc de progressió al CP, probablement degut a la baixa incidència observada de lesions malignes o premalignes.

En el segon estudi vam observar que gairebé el 50% (20/41) dels individus amb criteris de CGFI presentaven lesions precursors o CG en etapes inicials durant la vigilància endoscòpica. Concretament, es van identificar dos CG en estadi T1N0M0. En ambdós casos s'havien documentat lesions precursors en les EDAs prèvies, i es van poder operar amb bon resultat i sense signes de recidiva anys després de la cirurgia. Paral·lelament, vam identificar que la infecció per *Helicobacter pylori* (*Hp*) s'associava de forma estadísticament significativa (OR de 6.4 (1.36 – 30.6)) amb el desenvolupament d'aquestes lesions en els individus amb criteris de CGFI.

Conclusions: La vigilància anual amb USE o RM pot ser útil per detectar CP amb criteris de ressecabilitat en individus portadors d'una VPG a *CDKN2A*, tot i que s'han de desenvolupar tècniques més efectives per a la prevenció d'aquesta neoplàsia en aquest grup de risc.

D'altra banda, la vigilància amb EDA és útil per detectar lesions precursors i CG precoç en individus que compleixen els criteris del CGFI, encara que els intervals i el temps de seguiment estan per definir. La infecció per *Hp* s'associa al desenvolupament d'aquestes lesions gàstriques en aquesta població.

4. INTRODUCCIÓ

Les estratègies de prevenció en les neoplàsies gastrointestinals tradicionalment a occident s'han centrat en la detecció precoç del càncer colorectal (CCR). La vigilància endoscòpica en la síndrome de Lynch, que és la causa més freqüent de CCR hereditari, o el cribratge poblacional amb el test de sang oculta en femta, n'exemplifiquen a la perfecció els potencials beneficis(1, 2). La colonoscòpia permet en ambdós casos identificar lesions precursors (adenomes) i alterar la història natural d'aquesta malaltia(3).

Respecte altres tumors del tracte digestiu, com el càncer gàstric (CG) i el càncer de pàncrees (CP), l'evidència que recolza l'ús d'aquestes estratègies és clarament menor. En la nostra regió, el cribratge poblacional no està indicat en cap d'aquestes dues neoplàsies, però sí que hi ha certs grups de risc (individus amb alteracions germinals conegudes o amb important agregació familiar) que podrien veure's beneficiats de certes estratègies de vigilància. En aquesta introducció parlarem de les generalitats, condicions d'alt risc i recomanacions de prevenció en el CG i CP. En l'últim apartat, sintetitzarem un estudi publicat pel mateix grup de treball que ajudarà a contextualitzar els dos articles que formen aquesta tesi doctoral.

En general, parlarem de "càncer hereditari" quan s'identifica una variant patogènica germinal (VPG) causant de la malaltia, i de "càncer familiar" quan hi ha agregació important d'una neoplàsia en una família sense identificar cap alteració germinal. El terme "cribratge" sol referir-se a les estratègies utilitzades per la població general, mentre que "vigilància" aplica a poblacions d'alt risc més ben establertes.

4.1 Càncer de pàncrees

4.1.1 Generalitats

El CP és actualment la setena causa global de mort per càncer(4). Presenta una incidència creixent i es preveu que es converteixi en la segona causa de mort per càncer a nivell mundial el 2030(5). És una malaltia de progressió ràpida, normalment incurable en el moment del diagnòstic, amb una supervivència mitjana del 7% als cinc anys(6), i la seva incidència varia segons l'àrea geogràfica (Figura 1).

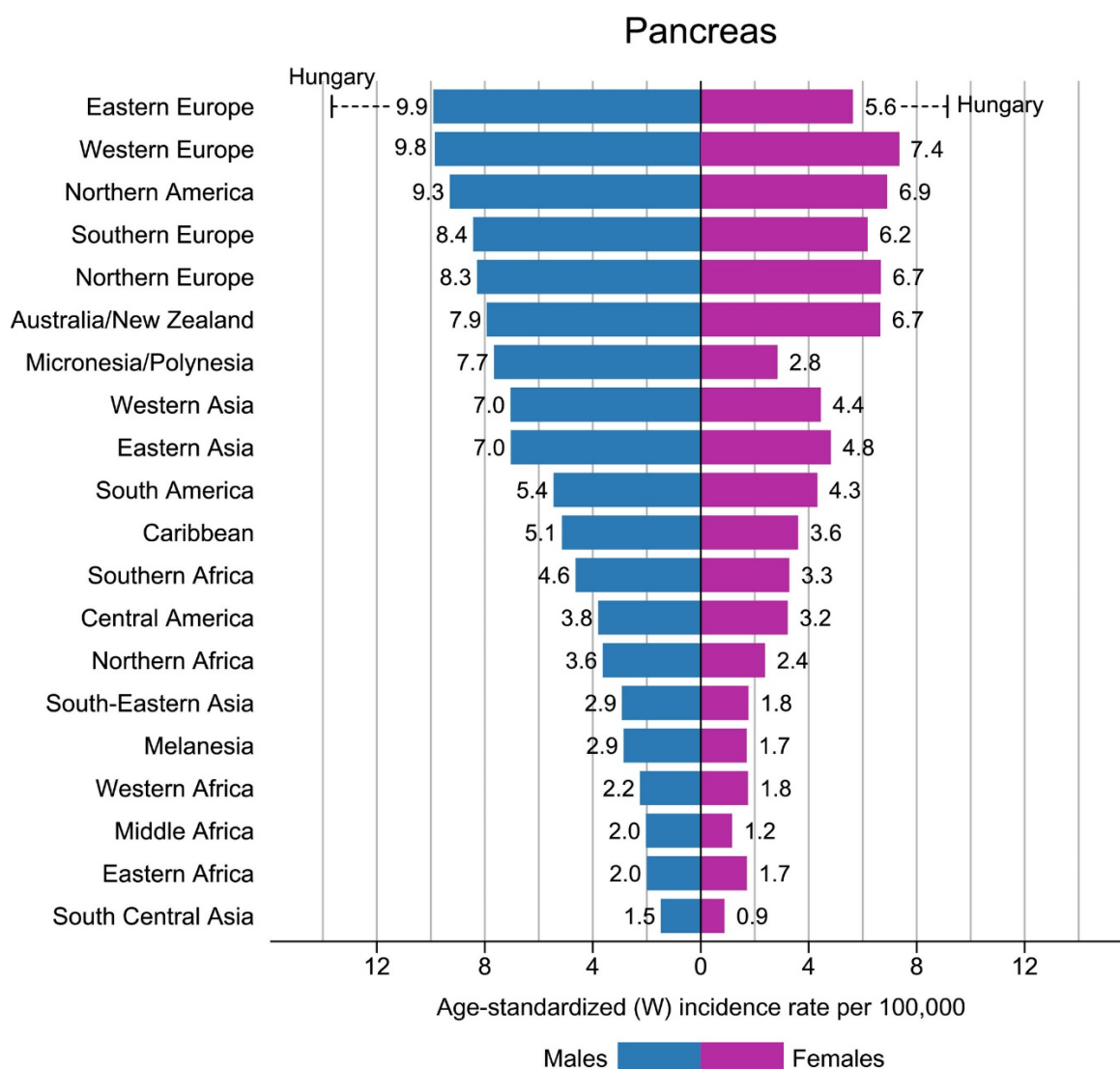


Figura 1. Ratios d'incidència de CP estandarditzats per sexe i regió. Font: *Global cancer statistics 2020 (GLOBOCAN)*(4)

El seu desenvolupament ha estat tradicionalment relacionat amb factors ambientals, com el tabaquisme, la obesitat o el consum d'alcohol, i amb factors genètics(7, 8). Mentre que la gran majoria dels CP són esporàdics, aproximadament un 10% dels casos presenten una base familiar o hereditària(9). Existeixen diverses VPGs que estan relacionades amb un risc incrementat de presentar aquest tumor i que conformen diverses síndromes hereditàries, representant al voltant del 3% de tots els CP. D'altra banda, aproximadament en un 7% dels casos hi ha una important agregació familiar d'aquesta neoplàsia sense que s'identifiqui una mutació germinal causant, situació coneguda com a càncer de pàncrees familiar (CPF)(9).

4.1.2 Condicions hereditàries o familiars d'alt risc de càncer de pàncrees

Existeixen tres situacions clíniques que incrementen de forma significativa el risc de CP(9) (Taula 1):

- Síndromes que augmenten fonamentalment el risc de CP. Aquest escenari inclou dues entitats: la pancreatitis hereditària i la fibrosi quística. En ambdues es coneix una VPG associada a la síndrome.
- Síndromes hereditàries que augmenten el risc de CP i altres neoplàsies, com l'atàxia telangiectàsia, la síndrome de Lynch o el melanoma múltiple familiar (Familial Atypical Multiple Mole Melanoma Syndrome, FAMMM). Aquest últim serà d'especial interès en aquesta tesi doctoral, doncs **el primer article que presentem avalua l'efectivitat de la vigilància del CP en aquesta condició (FAMMM)**, que definirem en l'apartat 4.1.3.
- CPF: es defineix com a agregació de CP sense identificar-se una mutació germinal causal. El diagnòstic requereix la presència de dos o més familiars de primer grau (FPG) amb CP en una família.

	Síndrome	Fenotip	Gen associat	Risc acumulat	Vigilància recomanada
Síndromes que augmenten el risc de CP	Pancreatitis hereditària(10)	Pancreatitis crònica	<i>PRSS1</i> , <i>SPINK1</i>	18-53%	Sí
	Fibrosi quística(11)	Infeccions respiratòries	<i>CFTR</i>	<5%	?
Síndromes hereditàries que augmenten el risc de CP i altres neoplàsies	PAF(12)	Poliposi colorectal	<i>APC</i>	1.7%	No
	SCMOH(13, 14)	Càncer de mama i ovari	<i>BRCA1</i> , <i>BRCA2</i> , <i>PALB2</i>	1-4%	Només si AF de CP
	FAMMM(15)	Nevus múltiples, melanoma	<i>CDKN2A</i>	17%	Sí/només si AF ?
	Li-Fraumeni(16)	Sarcoma, carcinoma adrenocortical, mama, SNC	<i>TP53</i>	<5%	No
	Síndrome de Lynch(17)	Càncer colorectal, endometri	<i>MLH1</i> , <i>MSH2</i> , <i>MSH6</i> i <i>PMS2</i>	3.7%	Només si AF de CP
	Atàxia Telangiectàsia (18)	Atàxia cerebel·lar i telangiectàsies	<i>ATM</i>	<5% en heterozigosi	Només si AF de CP
	Peutz-Jeghers(19)	Hamartomes, hiperpigmentació cutània	<i>STK11</i>	36%	Sí
Forma Familiar	CPF(20)	Agregació familiar de càncer de pàncrees	-	Variable	Sí

Taula 1. Principals entitats que augmenten el risc de càncer de pàncrees i indicacions de vigilància. CP: càncer de pàncrees, PAF: poliposi adenomatosa familiar, SCMOH: síndrome de càncer de mama i ovari hereditari, AF: antecedents familiars, FAMMM: Familiar Atypical Multiple Mole Melanoma Syndrome, SNC: sistema nerviós central, CPF: càncer pancreàtic familiar. Taula original.

4.1.3 Síndrome de melanoma familiar (FAMMM). Portadors en heterozigosi d'una variant patogènica germinal a CDKN2A

Síndrome relacionada amb una VPG al locus 16p al gen *CDKN2A* (*9p21*), un gen supressor tumoral implicat en la inhibició del cicle cel·lular. Té un fenotip variable, que sol debutar en la infància i presentar-se en forma de múltiples nevus melanocítics i predisposició al melanoma i al CP. Els portadors en heterozigosi presenten un risc acumulat del voltant del 80% de presentar melanoma al llarg de la vida, i del 17% de desenvolupar CP(15). Presenta un patró d'herència autosòmic dominant amb penetrància incompleta, i sempre s'hauria d'oferir assessorament genètic als familiars dels individus afectes.

Els criteris diagnòstics de la FAMMM són la presència de melanoma en dos o més familiars de primer grau i presentar >50 nevus, alguns amb característiques atípiques. Resulta clau iniciar el cribratge del melanoma a edats precoces (< 10 anys) amb exploració física i dermatoscòpia semestral per alterar la història natural d'aquesta malaltia(21). No obstant, la vigilància del CP en aquesta entitat no està tan ben definida com la del melanoma, com es defineix en el següent apartat.

4.1.4 Cribratge i estratègies de vigilància del càncer de pàncrees al nostre medi

En general, es recomana realitzar vigilància de CP quan el risc acumulat al llarg de la vida és superior al 5%(9). Donat que les estratègies no estan del tot ben establertes, els pacients d'alt risc s'haurien de derivar a centres terciaris amb programes i protocols especialitzats per decidir la conveniència del cribratge i l'edat d'inici.

Al 2019 Canto i col(22) van publicar un dels primers estudis que demostrava que la vigilància del CP en poblacions ben seleccionades podia ser útil en detectar de forma precoç la malaltia, i inclús augmentar-ne la supervivència (Figura 2). Es van reclutar un total de 354 individus amb un seguiment mitjà de 16 anys. La majoria dels CP detectats durant el seguiment d'aquesta cohort van ser ressecables, i el 85% va sobreviure almenys 3 anys després de la cirurgia.

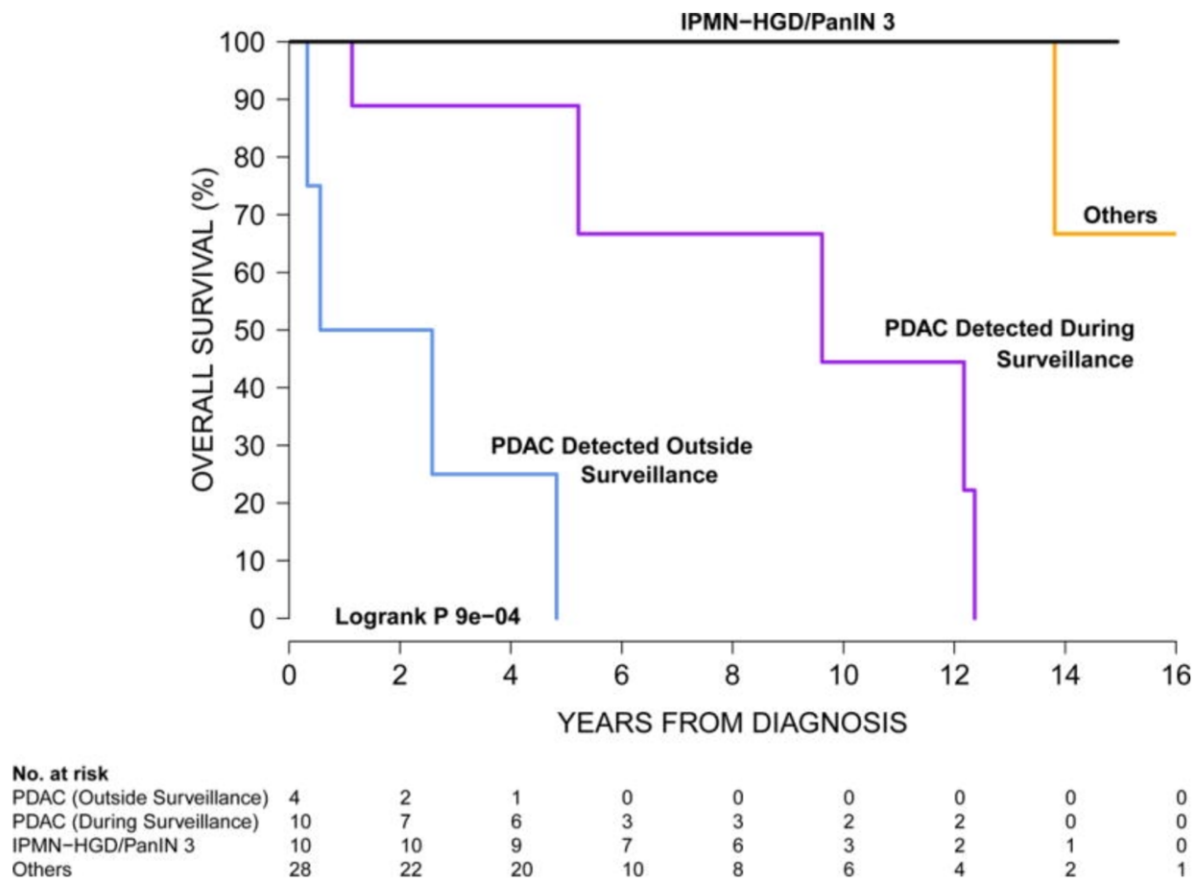


Figura 2. Corbes de Kaplan-Meier (supervivència global) en individus d'alt risc diagnosticats d'un CP dintre i fora del programa de vigilància. El grup "Others" inclou lesions neoplàsiques diferents al CP (per exemple, tumors neuroendocrins o tumor papil·lar mucinós intraductal). IPMN-HGD/PanIN 3: lesions precursors d'alt grau, PDAC: càncer de pàncrees.

Font: Canto MI i col. Risk of Neoplastic Progression in Individuals at High Risk for Pancreatic Cancer Undergoing Long-term Surveillance. Gastroenterology(22).

Respecte el tipus de prova, tant la ressonància magnètica (RM) com la ultrasonografia endoscòpica (USE) són tècniques vàlides per la vigilància del CP(23). Mentre que la primera ofereix una millor caracterització de les lesions quístiques, la segona és més efectiva detectant lesions sòlides petites i permet obtenir mostres per a estudi histològic(24) (Figura 3).

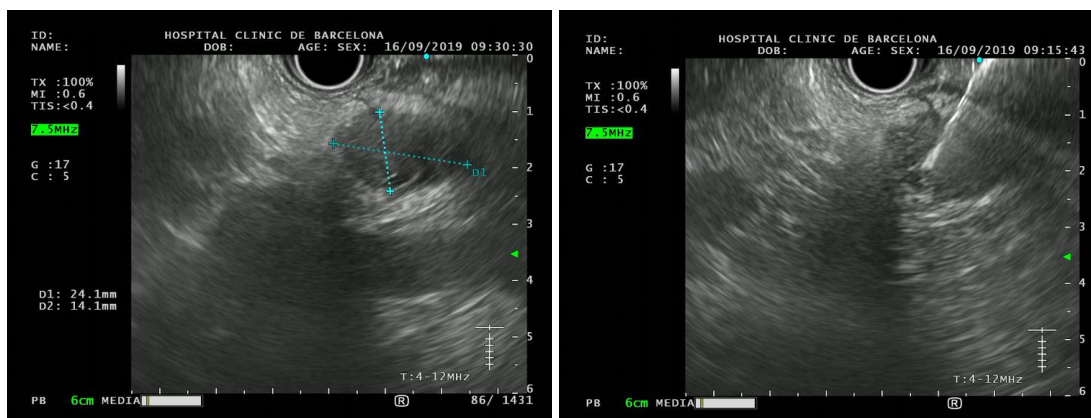


Figura 3. Ultrasonografia endoscòpica d'un pacient amb CP detectat durant el programa de vigilància, imatge del nostre centre. A l'esquerra s'objectiva la lesió de 24.1 x 14.1mm, i a la dreta la biòpsia – punció amb agulla fina de la lesió. Figura original.

En un estudi multicèntric liderat per Harinck i col(24), es van incloure de forma prospectiva un total de 139 individus sans d'alt risc de CP als quals se'ls feia alhora una primera USE i una primera RM de vigilància. Es van identificar un total de 9 quists pancreàtics (mida mitjana de 17mm) i dues lesions sòlides (que van resultar ser un CP precoç i una neoplàsia intraepitelial pancreàtica). De les dues proves utilitzades, la RM no va detectar cap de les dues lesions sòlides, però sí les nou lesions quístiques, mentre que la USE va detectar les dues lesions sòlides i sis dels nou quists pancreàtics. Per tant, la USE i la RM són dues proves complementàries que a dia d'avui poden utilitzar-se indistintament per a la vigilància d'aquests pacients, tot i que el fet que la USE sigui més sensible per les lesions sòlides petites fa que a vegades ens inclinem més per aquesta última. D'altra banda, la tomografia computada (TC) no és una tècnica d'elecció per la irradiació que comportaria. A banda de les proves d'imatge, també es recomana la determinació de l'Hemoglobina glicosilada de forma anual, ja que un debut d'una Diabetis Mellitus en un pacient de risc sempre ens obliga a plantejar el diagnòstic de CP. Per últim, els experts també plantegen la determinació del CA-19.9 sèric anual, tot i que el rendiment en el cribratge és discutible i no ha estat estudiat en detall(23). En funció de la condició familiar o hereditària davant la qual ens trobem es decidirà l'edat d'inici de la vigilància(23).

A continuació es resumeixen les recomanacions de cribratge i vigilància en funció dels individus i/o grups de risc:

- **Població general:** no està recomanat el cribratge a nivell poblacional per la seva relativa baixa incidència i per tractar-se d'una estratègia molt poc cost-effective(23). A més a més, amb l'ús de les proves diagnòstiques que disposem a dia d'avui incorreríem en un elevat nombre de falsos positius i conseqüències negatives per a la gran majoria dels individus(25).
- **Individus amb antecedents familiars (AF) de CP (sense criteris de CPF):** pel mateix motiu que en l'apartat anterior, tampoc es recomana la vigilància en pacients amb AF de CP(23), a no ser que compleixin els criteris del CPF (punt 5).
- **Lesions quístiques:** en funció de les característiques de la lesió es segueix una estratègia o una altra. Els pseudoquistes o els cistoadenomes serosos són considerades lesions benignes sense potencial de malignitzar. En canvi, les lesions mucinoses (cistoadenoma mucinós o tumor papil·lar mucinós intraductal (TPMI)) són lesions premalignes que en algun moment poden ser candidates a cirurgia. En funció de la mida i les troballes radiològiques s'escull l'estratègia de vigilància i tractament(26). La tècnica d'imatge d'elecció és la RM, i quan no hi ha indicació quirúrgica es recomana seguiment semestral el primer any i posteriorment anual(27). Les recomanacions actualitzades per l' *European Study Group on Cystic Tumours of the Pancreas*(27) respecte les indicacions de cirurgia dels TPMI es resumeixen en la Taula 2.

Indicacions absolutes	Indicacions relatives
Citologia positiva per malignitat o displàsia d'alt grau	Creixement ≥ 5 mm/any
Massa sòlida	Augment dels nivells de CA19.9 (37U/mL)
Icterícia relacionada amb la lesió	Dilatació del conducte principal entre 5 – 9.9 mm
Nòdul mural hipercaptant ≥ 5 mm	Quist > 40mm
Dilatació del conducte principal ≥ 10 mm	Diabetis mellitus de nou diagnòstic
	Pancreatitis aguda relacionada amb la lesió
	Nòdul mural hipercaptant <5mm

Taula 2. Indicacions de cirurgia en els TPMI(27). Taula original.

Vigilància en les formes d'alt risc (hereditàries i familiars) de CP:

- **CP hereditari:** en la Taula 1 es resumeixen totes les síndromes i VPGs que augmenten el risc de CP (9). Hi ha variants d'alt risc, com *STK11* (Peutz-Jeghers) o *PRSS1* (pancreatitis hereditària), on pel sol fet de presentar l'alteració genètica ja es recomana la vigilància(23). Hi ha variants de risc intermig, com *BRCA1*, *BRCA2*, *PALB2*, *ATM* o *MLH1/MSH2*(23), on es recomana només si l'individu afecte presenta almenys un FPG amb CP. Per últim, coneixem la variant de *CDKN2A*, que inicialment es considerava de risc intermig, pel que es recomanava la vigilància únicament en cas d'història familiar de CP(28). Tanmateix, estudis més recents semblen indicar que el risc de CP quan existeix una alteració patogènica a *CDKN2A* és superior al que es pensava prèviament. Vasen i col.(29) van publicar al 2016 un estudi prospectiu on s'inclouïen 178 individus portadors en heterozigosi d'una d'aquestes variants, amb un seguiment mitjà de 53 mesos, i van detectar 13 (7.3%) CP, la majoria ressecables. Més recentment (2022), Klatter i col.(30), van publicar un estudi prospectiu amb període d'inclusió de 20 anys on van incloure 347 individus portadors en heterozigosi d'una variant a *CDKN2A*. Els resultats d'aquest últim grup mostra una alta incidència (n= 36) de CP amb un seguiment mitjà de 5.6 anys, la majoria (n=31) ressecables en el moment del diagnòstic. Aquests dos estudis s'han dut a terme a països on la incidència de CP és superior a Espanya, i cal avaluar i validar el rendiment d'aquesta vigilància en altres poblacions. L'*International Cancer of the Pancreas Screening (CAPS) Consortium* en la seva última actualització ha modificat les recomanacions respecte aquest grup de pacients(23). A dia d'avui es recomana vigilància pel sol fet de ser portador d'una VPG a *CDKN2A*, independentment de la història familiar de CP, tot i que amb una evidència baixa.

El primer article d'aquesta tesi doctoral busca avaluar el rendiment de la vigilància amb RM o USE anual en individus portadors d'aquesta variant germinal, independentment dels AF.

- **CPF:** en aquesta entitat, on el diagnòstic requereix la presència de dos o més FPG amb CP en una família, també es recomana realitzar vigilància amb RM o USE anual(31), ja que el risc de desenvolupar CP si un individu presenta dos FPG afectes és del voltant del 8%(32). No obstant això, Overbeek i col(33) van publicar a Gut al 2021 un estudi on avaluaven el risc de CP en diverses condicions d'alt risc, i el grup de pacients amb CPF tenia un risc substancialment inferior que els portadors de qualsevol de les VPGs conegudes associades a aquesta neoplàsia (Figura 4).

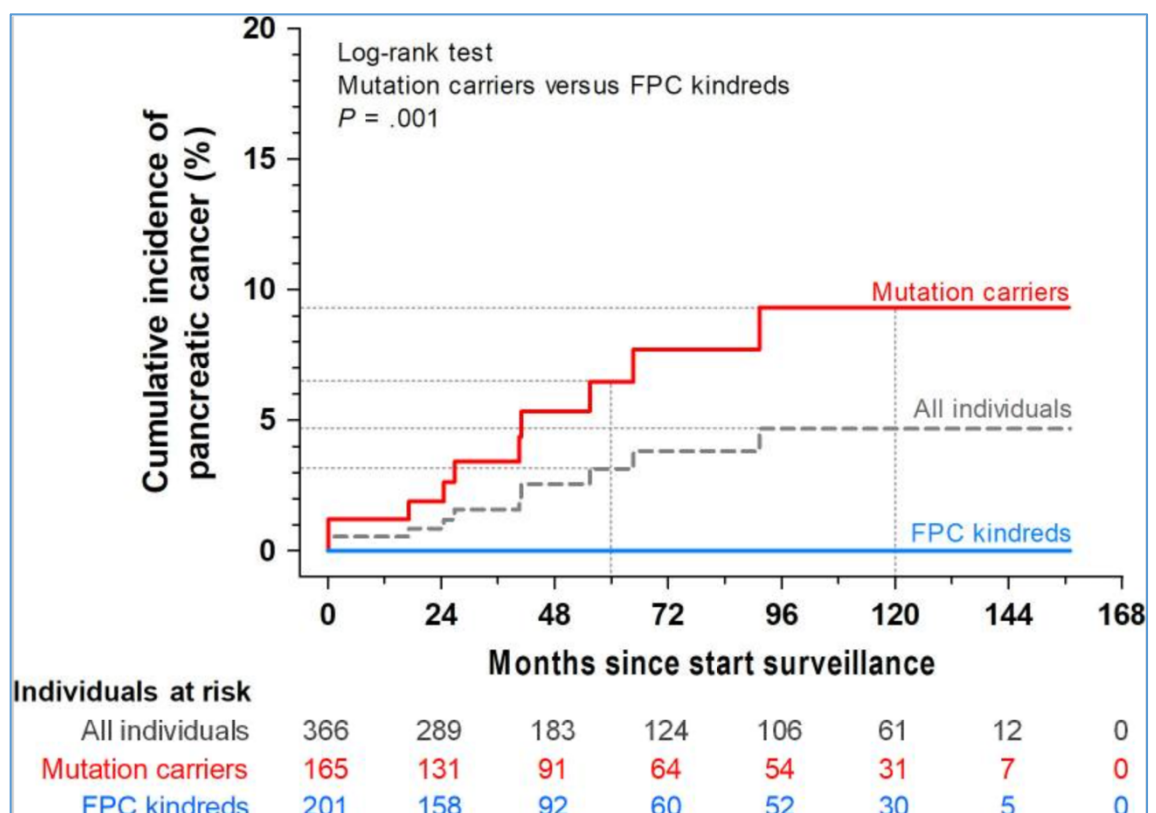


Figura 4. Incidència acumulada de CP en individus d'alt risc. Com es pot observar, el portadors de variants germinals ("Mutation carriers") presenten una major incidència de CP que el grup del CGF ("FPC").

Font: Overbeek KA i col. Long-term yield of pancreatic cancer surveillance in high-risk individuals. Gut(33).

L'edat d'inici de la vigilància depèn de la condició genètica o familiar de cada individu. En general, en el CPF es recomana iniciar-la als 50 anys o 10 anys abans que el familiar afecte més jove. En la FAMMM, el Peutz-Jeghers o la pancreatitis hereditària es recomana començar als 40 anys (o 10 anys abans que el familiar afecte més jove). Per últim, en la resta de síndromes mencionades en la taula 1 dels que requereixen vigilància, es recomana iniciar-la als 45/50 anys, o 10 anys abans que el familiar afecte més jove(23).

4.2 Càncer gàstric

4.2.1 Generalitats

El CG és la cinquena neoplàsia més freqüent i la quarta causa principal de mort per càncer a nivell mundial(4). La seva incidència difereix en funció del sexe, essent major en homes que en dones, i en funció de l'àrea geogràfica. Es reconeixen països d'alta incidència, com a la majoria de països asiàtics, Xile o Perú, països d'incidència intermèdia com Portugal, i països de baixa incidència (menys de 10 casos per cada 100.000 habitants), com és el cas d'Espanya. Tot i que la incidència de CG estandarditzada per edat ha disminuït en les darreres dècades a països com Corea o Japó, el nombre total de casos nous està augmentant, i això principalment és degut a l'envelliment poblacional(4, 34). A la Figura 5 es poden veure els índex d'incidència del CG ajustats per sexe a nivell mundial.

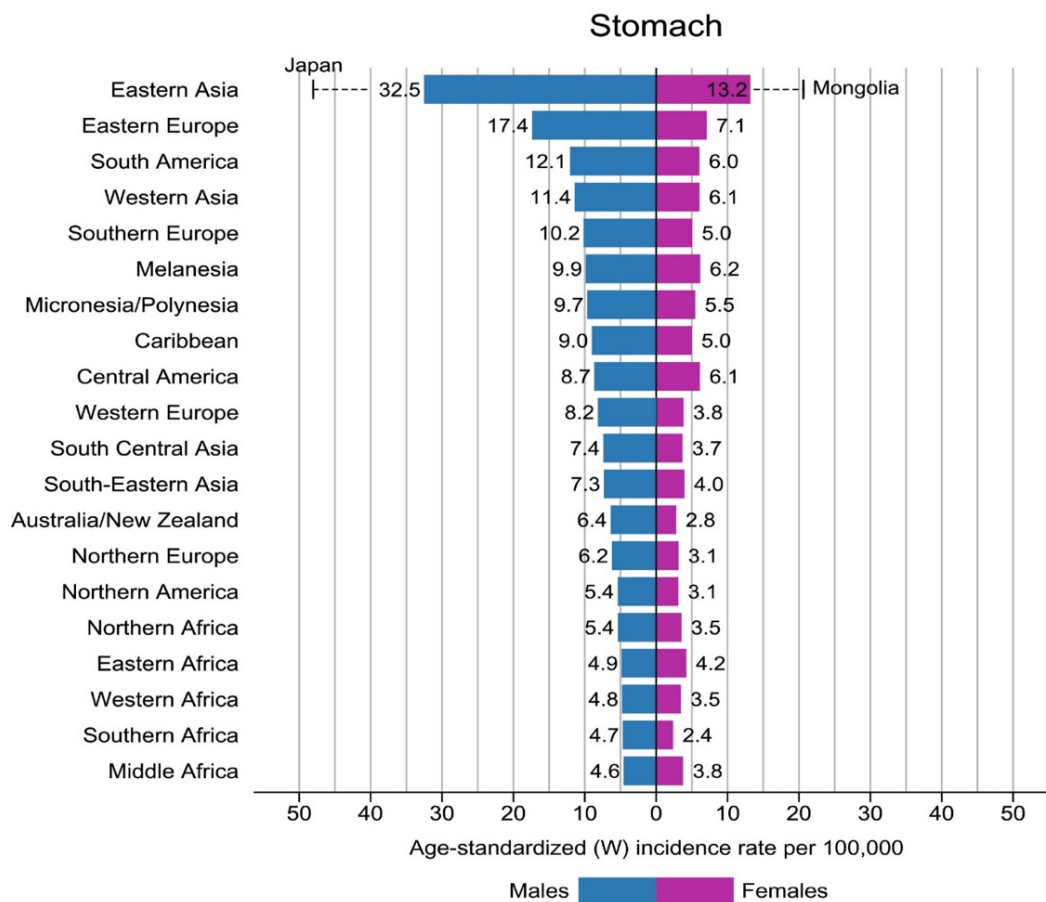


Figura 5. Índex d'incidència de CG estandarditzats per sexe i regió. Font: *Global cancer statistics 2020 (GLOBOCAN)*(4)

Segons el tipus d'histologia, el CG es divideix en intestinal o difús(35), i les característiques epidemiològiques i moleculars de cada subtipus son ben diferenciades. En el primer, les cèl·lules canceroses s'agrupen formant estructures glandulars, sol associar-se a lesions precursors com la gastritis atròfica (GA) o la metaplàsia intestinal (MI), i la seva localització més freqüent és a l'antre. D'altra banda, el CG difús comprèn una varietat histològica normalment poc diferenciada amb cèl·lules en anell de segell, de pitjor pronòstic i sovint lligada a alteracions germinals hereditàries(36). El factor de risc més ben establert pel seu desenvolupament, independentment de la variant histològica, és la infecció per *Helicobacter pylori* (*Hp*)(37-39), un bacil Gram negatiu resistent al pH àcid que indueix una inflamació crònica a la mucosa gàstrica. Tot i això, hi ha àrees geogràfiques amb alta prevalença d'infecció per *Hp* i una baixa incidència de CG, com algunes regions del sud d'Àsia, i això probablement reflecteix la multitud de factors implicats en el seu desenvolupament (factors genètics de l'hoste, diferents soques d'*Hp*, factors ambientals, etc.)(40). A nivell histològic, la carcinogènesi del CG de tipus intestinal s'entén fonamentalment per la cascada de Correa(34) (Figures 6 i 7): la infecció per *Hp* produeix una inflamació crònica que dona lloc a canvis en la mucosa gàstrica (GA, MI i displàsia) que finalment originen la neoplàsia. Aquestes lesions poden ser identificades a ulls d'experts amb tècniques endoscòpiques d'alta resolució, permetent en certa manera prevenir i modificar la història natural de la seqüència establerta (Figura 8). La carcinogènesi del CG difús és molt menys clara, i s'entendria per la via de la metaplàsia que expressa el polipèptid espasmolític, tot i que l'evidència al respecte és més escassa(41).

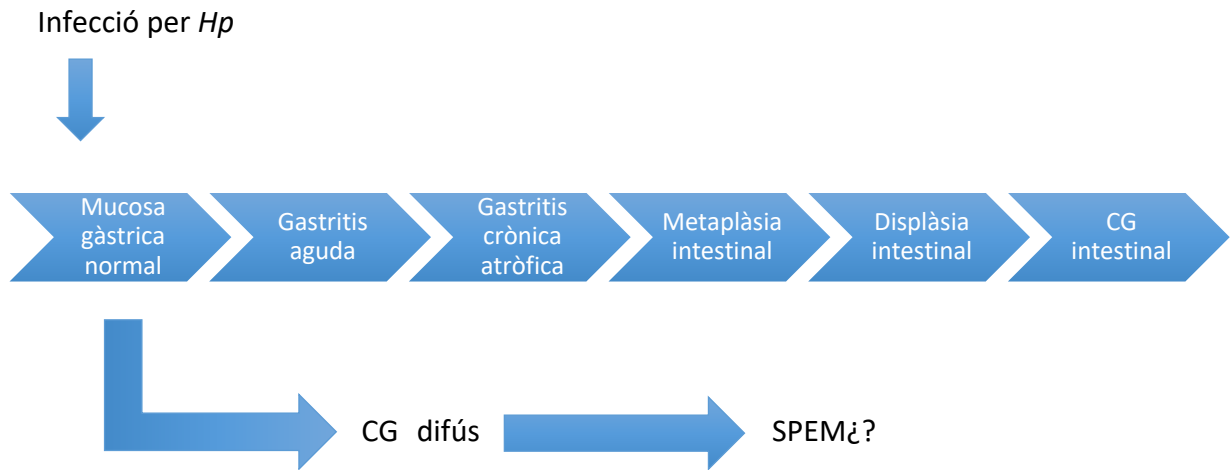


Figura 6. Cascada de Correa(34). *Hp*: *Helicobacter pylori*, CG: càncer gàstric, SPEM: spasmolytic polypeptide-expressing metaplàsia. Figura original.

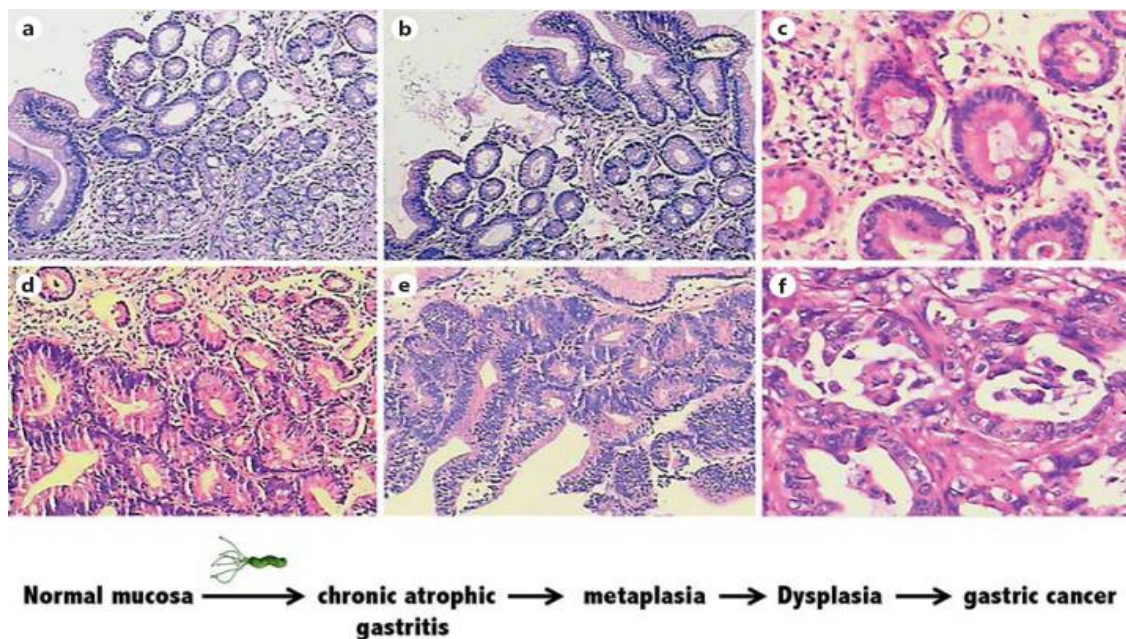


Figura 7. Seqüència histològica en la carcinogènesi gàstrica intestinal. (a) Gastritis superficial, (b) Gastritis atròfica, (c) Metaplàsia intestinal, (d) Displàsia de baix grau, (e) Displàsia d'alt grau, (f) Adenocarcinoma gàstric.

Font: Zhang JF i col(42). Ectopic expression of guanylyl cyclase C and endogenous ligand guanylin correlates significantly with *Helicobacter pylori* infection in gastric carcinogenesis. Med Oncol.

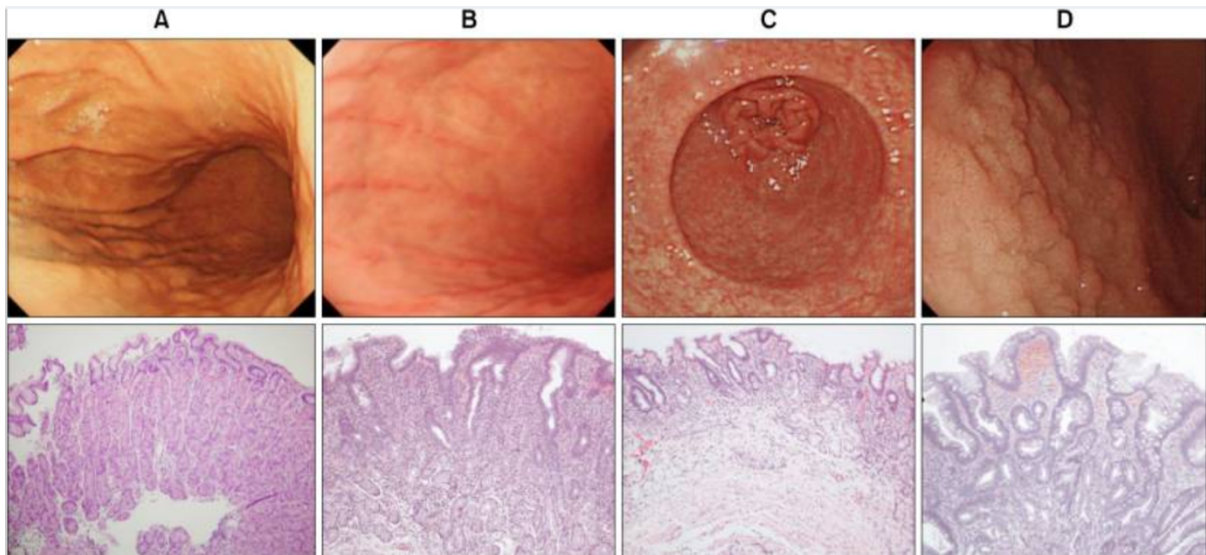


Figura 8. Traducció endoscòpica/histològica de les lesions precursors de CG. (a) Normal, (b) Gastritis superficial, (c) Gastritis crònica atrofica, (d) Metaplàsia intestinal.

Font: Park YH i col(43), Review of atrophic gastritis and intestinal metaplasia as a premalignant lesion of gastric cancer. J Cancer Prev

La història familiar de CG també és un factor de risc clau pel seu desenvolupament. Encara que la majoria dels CGs són esporàdics, s'estima que el 10% presenta algun tipus d'agregació familiar(44). Del nombre total de CGs, un 3% presentarà alguna VPG associada a aquesta neoplàsia (CG hereditari), mentre que aproximadament el 7% restant presentarà AF d'aquesta neoplàsia. Excloent el CG hereditari, el risc de CG en aquells individus amb AF és entre dues i tres vegades més gran que en aquells sense antecedents, i augmenta de manera proporcional amb el nombre de familiars afectes(45). Tot i això, la base patogènica molecular per a aquest tipus d'agregació familiar encara no està ben establerta. Tot i que la incidència de CG és variable en funció del país, la importància dels AF com a factor de risc independent és constant a totes les àrees geogràfiques. El factor de risc "AF" ha estat avaluat en múltiples estudis de casos i controls(46), com es pot objectivar a la Taula 3. Tots els estudis realitzats (vuit d'ells europeus, entre els quals se n'inclou un d'espanyol) van reportar índexs d'*Odds Ratio* (OR) $\geq 1,5$. En general, el risc de CG augmenta de manera proporcional al nombre de familiars afectats i al grau de parentesc, per la qual cosa cal una avaluació detallada dels AF d'aquests individus. Tot i això, predir el risc de CG en funció d'aquest factor continua sent molt difícil en l'actualitat.

Estudi	País	Història familiar	Control		Cas		Odds Ratio (95% IC)
			No. (%)	No.	No. (%)	No.	
Lissowska et al. (1999)	Polònia	Primer Grau	19 (4.0)	472	59 (13.5)	437	3.5 (2.0–6.2)
La Vecchia et al. (1992)	Itàlia	Primer Grau	87 (4.9)	1776	79 (12.6)	628	2.6 (1.8–3.6)
Palli et al. (2000)	Itàlia	Primer Grau	74 (13.2)	561	40 (31.7)	126	1.8 (1.6–2.0)
Foschi et al. (2008)	Itàlia	Primer Grau	31 (5.7)	547	30 (13.0)	230	2.5 (1.5–4.2)
Brenner et al. (2000)	Alemanya	Primer Grau	12 (5.0)	239	10 (14.7)	68	2.9 (1.3–6.5)
Garcia-Gonzalez et al. (2007)	Espanya	Un familiar de primer grau o dos de segon	17 (7.1)	286	51 (17.6)	290	3.0 (1.8–5.0)
Gajalakshmi et al. (1996)	Índia	Es desconeix	2 (0.5)	388	12 (3.1)	388	5.7 (1.3–26)
Bakir et al. (2000)	Turquia	Germans	19 (1.5)	1,240	168 (13.5)	1,240	10.1 (6.1–16.8)
Bakir et al. (2003)	Turquia	Pares	25 (2.0)	1,240	148 (11.9)	1,240	6.6 (4.2–10.4)
Safaei et al. (2011)	Iran	Primer Grau	18 (2.4)	746	53 (7.1)	746	3.3 (1.7–6.4)
Dhillon et al. (2001)	Estats Units	Primer Grau	35 (5.0)	695	70 (11.1)	629	2.2 (1.5–3.3)
Nagase et al. (1996)	Japó	Primer Grau	10 (7.4)	136	21 (15.4)	136	2.3 (1.1–5.0)
Huang et al. (1999)	Japó	Primer Grau	3,608 (12.6)	28,619	207 (23.3)	887	1.6 (1.28–1.9)
Ikeguchi et al. (2001)	Japó	Primer/segon/tercer- Grau	254 (12.4)	2,052	216 (23.3)	926	2.2 (1.8–2.6)
Minami et al. (2003)	Japó	Primer Grau	369 (15.1)	2,444	140 (22.8)	614	1.5 (1.3–1.8)
Eto et al. (2006)	Japó	Primer Grau	1,475 (11.0)	13,467	543 (38.8)	1,400	4.4 (3.9–5.0)
Chen et al. (2004)	Taiwan	Primer Grau	54 (9.3)	579	47 (26.7)	176	2.5 (1.3–4.8)
Hong et al. (2006)	Corea	Primer Grau	21 (8.8)	238	94 (87.0)	108	9.9 (6.5–15)
Shin et al. (2010)	Corea	Primer Grau	33 (9.0)	368	90 (21.0)	428	2.9 (1.8–4.5)
Gong et al. (2014)	Corea	Primer Grau	31 (9.5)	327	61 (18.7)	327	2.3 (1.3–4.0)

Taula 3. Risc de CG en individus amb antecedents familiars. Recopilació de 20 estudis de

casos i controls. Font: Choi YJ i col. Gastric cancer and family history. Korean J Intern Med.(46)

4.2.2 Condicions hereditàries o familiars d'alt risc de càncer gàstric

Existeixen tres situacions clíniques en les que podem trobar predisposició familiar/hereditària al CG(47) (Taula 4):

- Entitats que augmenten fonamentalment el risc de CG i que solen associar-se a una VPG. Aquest escenari inclou dues condicions: el càncer gàstric difús hereditari (CGDH) i l'adenocarcinoma gàstric associat a poliposi proximal de l'estómac (GAPPS), dues síndromes hereditàries que poden presentar un patró d'herència autosòmica dominant.

- Síndromes hereditàries amb major risc de CG i altres tumors, com la síndrome de Lynch, síndrome de Li-Fraumeni, síndrome de poliposi juvenil, síndrome de Peutz-Jeghers i la síndrome de càncer de mama i ovari hereditari.
- Càncer gàstric familiar intestinal (CGFI): es tracta d'una malaltia poligènica on no s'ha identificat una mutació germinal causal. **El segon article d'aquesta tesi doctoral avalua el rendiment de les estratègies de vigilància del CGFI**, condició que definirem en l'apartat 4.2.3.

	Síndrome	Fenotip	Gen associat	Risc acumulat	Vigilància recomanada
Síndromes hereditàries que augmenten el risc de CG	CGDH(48)	Càncer gàstric difús, càncer lobulillar de mama	<i>CDH1</i>	56-76%	Sí
	GAPPS(49)	Poliposi gàstrica a cos i fundus	<i>APC</i>	Desconegut	Sí
Síndromes hereditàries que augmenten el risc de CG i altres neoplàsies	PAF(50)	Poliposi colorectal	<i>APC</i>	2-4%	?*
	SCMOH(47)	Càncer de mama i ovari	<i>BRCA1, BRCA2, PALB2</i>	2-5%	?*
	Poliposi juvenil(51)	Pòlips juvenils al tracte digestiu	<i>SMAD4, BMPR1A, ENG</i>	21%	Sí
	Li-Fraumeni(52)	Sarcoma, carcinoma adrenocortical, mama, SNC	<i>TP53</i>	3-4%	No
	Lynch(2)	Càncer colorectal, endometri	<i>MLH1, MSH2, MSH6 i PMS2</i>	11-19%	?*
	Peutz-Jeghers(53)	Hamartomes, hiperpigmentació cutània	<i>STK11</i>	29%	Sí
Forma Familiar	CGFI(54)	Agregació familiar de CG intestinal	-	Desconegut	?*

Taula 4. Situacions que augmenten el risc de CG i indicacions de vigilància. *Existeix una important variabilitat respecte a les recomanacions de vigilància endoscòpica en funció de les diferents societats científiques, per falta d'evidència al respecte. CG: càncer gàstric, CGDH: càncer gàstric difús hereditari, GAPPS: adenocarcinoma gàstric associat a poliposi proximal de l'estómac, PAF: poliposi adenomatosa familiar, SCMOH: síndrome de càncer de mama i ovari hereditari, SNC: sistema nerviós central, CGFI: càncer gàstric familiar intestinal. Taula original.

4.2.3 Càncer gàstric familiar intestinal

El CGFI inclou aquells casos amb agregació familiar de CG de tipus intestinal sense identificar una causa genètica o poliposi gàstrica associada, amb criteris diagnòstics específics que varien en funció de l'àrea geogràfica (segons la incidència). En zones d'alta incidència, el diagnòstic de CGFI requereix que es compleixin els tres criteris següents(47):

- Tres (o més de tres) familiars amb CG intestinal, amb almenys un d'ells FPG dels altres dos,
- Aparició de CG en almenys dues generacions, i
- Almenys un pacient amb CG abans dels 50 anys

Als països de baixa incidència, com Espanya, el diagnòstic requereix qualsevol dels següents(47):

- Tres (o més de tres) FPG o familiars de segon grau (FSG) amb CG intestinal, independentment de l'edat, o
- Dos (o més de dos) FPG o FSG amb CG intestinal, almenys un afectat abans dels 50 anys.

A dia d'avui, no es coneix cap VPG causant d'aquesta entitat(55, 56), però sembla que podria tractar-se d'una malaltia poligènica, en la qual certs polimorfismes - com la interleucina 1 β o el Toll-like receptor 4 -, podrien ser decisius en la susceptibilitat de la infecció per *Hp* i el tipus d'inflamació provocada pel bacteri(57, 58). Carvalho i col·laboradors(54), han publicat recentment la major cohort de famílies amb criteris de CGFI (en total 50), i es descriu una prevalença de CG del 66% amb una edat mitjana d'aparició de 72 anys.

Com ja s'ha dit anteriorment, el CG de tipus intestinal sol anar precedit per canvis inflamatoris: GA, MI i displàsia, i l'endoscòpia digestiva alta (EDA) permet identificar aquestes lesions precursors i en ocasions ressecar-les, estratificant els pacients amb major risc, i en alguns casos evitant la progressió a càncer. Per això, és important que l'EDA sigui de qualitat, treballant amb una correcta insuflació i utilitzant la bomba d'aigua quan sigui necessari per explorar tota la mucosa gàstrica. És important realitzar

una correcta fotodocumentació de totes les zones anatòmiques rellevants i, en funció de les troballes, inclús gravar part de l'exploració quan es consideri indicat. Per identificar àrees suggestives de GA o MI s'ha de poder comptar amb sistemes endoscòpics d'alta definició, i considerar l'ús de la magnificació o la cromoendoscòpia (virtual o convencional) sempre que sigui necessari. Totes les lesions visibles s'haurien de descriure segons la classificació de Paris, i s'haurien de realitzar biòpsies dirigides o protocols tipus Sydney en funció de les troballes(59).

En el següent apartat parlarem de la vigilància endoscòpica i del cribratge del CG en general i també en el CGFI.

4.2.4 Cribratge i estratègies de vigilància del càncer gàstric al nostre medi

- **Població general:** a diferència d'altres països com Corea o Japó, al nostre medi no està indicat el cribratge poblacional per tractar-se d'un país de baixa incidència i considerar-se una estratègia molt poc cost-efectiva. De la mateixa manera, tampoc està indicat buscar de forma universal la infecció per *Hp* i tractar-la(60).

El 75% dels nous casos de CG es produeixen en països asiàtics. El Japó va iniciar al 1960 un programa de cribratge anual mitjançant tècniques radiològiques. L'evidència sobre l'eficàcia d'aquest cribratge va resultar ambigua i amb dades poc sòlides. Diversos estudis observacionals posteriors, en la seva majoria realitzats entre 1980 i 2000, van mostrar una disminució del 40-60% en la mortalitat per CG amb el cribratge mitjançant tècniques radiològiques, tot i que en estudis posteriors aquestes dades no s'han pogut confirmar(61).

Estudis clínics i epidemiològics han mostrat que el rendiment de l'EDA és millor que el de les tècniques radiològiques(61), pel que posteriorment, en altres països asiàtics s'han introduït programes de cribratge poblacional mitjançant la realització d'EDAs periòdiques. No obstant això, novament les dades respecte la reducció de la mortalitat del CG amb els programes de cribratge endoscòpic són molt heterogènies. En un estudi xinès prospectiu sobre vigilància endoscòpica no

es va poder demostrar una disminució de la mortalitat per CG en poblacions d'alt risc sotmeses al cribratge (relació de mortalitat estàndard 1,01; Interval de confiança (IC) 95%: 0,77-1,57)(62). Per contra, Hamashima i col.(63) van observar al Japó una reducció del 30% en la mortalitat per CG gràcies al mateix cribratge. Finalment, Jun i col.(64) van analitzar l'efecte del programa de cribratge nacional coreà en un estudi de casos i controls, comparant l'EDA amb les proves radiològiques. L'EDA bianual va reduir significativament la mortalitat per CG en aproximadament un 50% OR: 0,53; IC 95%: 0,51-0,56), mentre que l'estudi radiològic no hi va tenir cap efecte (OR: 0,98; IC 95%: 0,95-1,01).

En resum, l'evidència a favor del cribratge en poblacions d'alt risc és discrepant, i en poblacions de baix risc, inexistent. Considerant estudis de cost-efectivitat, alguns autors(65) suggereixen que el cribratge podria ser efectiu en grups de risc amb una incidència anual de CG per sobre de 10 casos per 100.000 individus per any. D'acord amb aquestes dades i la prevalença publicada a Espanya, el cribratge mitjançant EDA només podria considerar-se en regions molt concretes de la península(66, 67).

- **Pacients amb AF de CG però sense criteris de cap dels síndromes mencionats prèviament:** Es recomana buscar de forma activa infecció per *Hp* i erradicar-lo si procedeix, ja que s'ha demostrat que aquesta estratègia disminueix el risc de CG(68). D'altra banda, NO es recomana cribratge endoscòpic(60)

No existeix evidència científica ni consens general sobre la conveniència d'EDAs periòdiques i/o de l'interval entre elles en aquesta població. La recomanació més acceptada a dia d'avui és la detecció i erradicació d'*Hp* en els FPG de pacients amb CG(69). En aquest sentit, un assaig clínic publicat recentment(68) demostra que, amb un seguiment de 9,2 anys, l'erradicació d'*Hp* redueix el risc de CG tant en l'anàlisi per intenció de tractar (grup erradicació 1,2%, vs. no erradicació 2,7%, *Hazard Ratio* (HR): 0,45; IC 95%: 0,21-0,94) com per protocol (grup erradicació 0,8%, vs. no erradicació 2,9%, HR: 0,2; IC 95%: 0,1-0,7).

- **Pacients amb lesions precursors de CG (GA, MI o displàsia):** Es recomana buscar activament *Hp* i tractar si procedeix. Respecte al seguiment endoscòpic, a Espanya només estaria indicat en pacients amb displàsia (qualsevol), o bé amb metaplàsia intestinal extensa (a cos i antre) i que a més a més presentin AF de CG o metaplàsia intestinal incompleta(60).

En una revisió exhaustiva realitzada per l'*American Gastroenterological Association*(70), a part de la displàsia, es van identificar tres factors que incrementaven fonamentalment el risc de desenvolupar CG en pacients amb MI: 1) la presència d'un FPG amb CG, amb un increment del risc x 4,5 vegades, (OR: 4,53; IC 95%: 1,33-15,46), 2) el tipus histològic de MI: la MI incompleta es va associar amb un increment del risc de CG durant un seguiment de 3 - 12,8 anys (Risc relatiu (RR): 3,33; IC 95%: 1,96-5,64), i 3) l'extensió de la MI: la MI extensa (a antre i cos) es va associar amb un increment del risc de CG, tot i que no va provar-se que fos estadísticament significatiu (RR: 2,07; IC 95%: 0,97-4,42). Per aquests motius es recomana realitzar vigilància endoscòpica en aquesta població.

- **CG hereditari**, individus amb VPGs identificades: en funció del gen alterat es decideix l'estratègia de vigilància. Entre ells, cal destacar les variants a *CDH1*, situació en la qual inclús pot recomanar-se la gastrectomia profilàctica(48, 71). A la Taula 5 es resumeixen les estratègies de vigilància recomanades per la *European Society of Digestive Oncology* (ESDO), tot i que les recomanacions son heterogènies i varien en funció de les diferents societats científiques.

Síndrome	Vigilància recomanada	Tipus de vigilància	Interval EDA	Edat d'inici (anys)
CGDH	Sí	Gastrectomia (EDA si no és possible)	Anual	20 (o 5 abans del familiar afecte més jove)
GAPPS	Sí	EDA	Anual	40 (o 5 abans del familiar afecte més jove)
PAF	No	-	-	-
SCMOH	No	-	-	-

Poliposi juvenil	Sí	EDA	Cada 2-3 anys	12 – 15
Li-Fraumeni	No	-	-	-
Lynch	Sí	EDA	Cada 1-2 anys	30
Peutz-Jeghers	Sí	EDA	Cada 2-3 anys	8

Taula 5. Recomanacions de la *European Society of Digestive Oncology (ESDO)* pel cribratge del CG en les formes hereditàries(3). EDA: endoscòpia digestiva alta, CGDH: càncer gàstric difús hereditari, GAPPS: adenocarcinoma gàstric associat a poliposi proximal de l'estómac, PAF: poliposi adenomatosa familiar, SCMOH: síndrome de càncer de mama i ovari hereditari. Taula original.

- **CGFI:** Hi ha molt poca evidència científica al respecte. Donat l'elevat risc de CG que presenta aquesta entitat, sembla lògic realitzar vigilància endoscòpica en aquests individus. No obstant això, no hi ha dades que ho recolzin, ni sabem amb quina periodicitat s'hauria de realitzar. Les recomanacions varien entre les diferents societats, des de només eradicar *Hp*, fins a realitzar EDAs amb diferents intervals (anualment, cada 3 o 5 anys)(3, 60, 69, 72-74). Per exemple, la *European Society for Digestive Oncology* recomana EDA anual amb presa de biòpsies aleatòries, amb inici als 40 anys o 5 anys abans de l'aparició del CG en el familiar afectat més jove(3). D'altra banda, la *Asociación Española de Gastroenterología* recomana la realització d'EDA amb presa de biòpsies (protocol Sydney) cada 3 anys(60). Altres societats com el *Dutch Working Group on Hereditary Gastric Cancer* només recomana la vigilància en un ambient de recerca, donada la falta de dades que recolzin la realització d'endoscòpies periòdiques en aquests individus(69).

L'heterogeneïtat de criteris i la falta d'evidència que doni suport a la vigilància endoscòpica en el CGFI dona peu a la realització del segon estudi d'aquesta tesi doctoral.

4.3 Context i estudis previs del grup de treball

El component hereditari o familiar i les estratègies de prevenció del CG i el CP no s'ha avaluat amb tanta precisió com en el CCR. Tanmateix, segons les estadístiques oficials "Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN", aquestes dues neoplàsies tenen un gran impacte en la mortalitat de la població ja que representen respectivament la quarta i la setena causa de mort per càncer a nivell mundial(4) (Figura 9), i en el voltant del 10% dels casos s'associa a una agregació familiar important(9, 44).

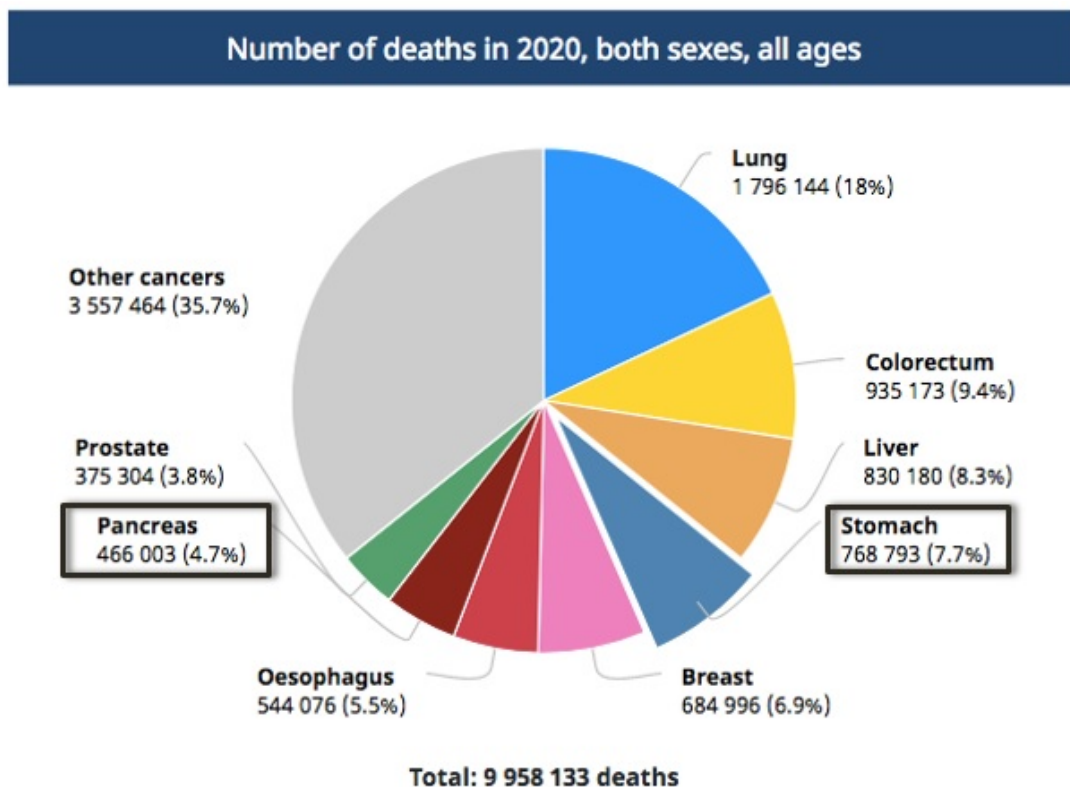


Figura 9. Mortalitat global per càncer a nivell mundial. Font: *Global cancer statistics 2020* (GLOBOCAN)(4)

En el nostre medi, el cribratge poblacional d'aquests tumors no té sentit a nivell de cost-efectivitat, ja que la seva incidència és relativament baixa. No obstant, resulta clau identificar les poblacions de risc que es podrien beneficiar d'estratègies de prevenció més personalitzades. Com hem sintetitzat en els apartats anteriors, coneixem una gran quantitat de VPGs i altres condicions de caràcter poligènic que poden incrementar

substancialment el risc de CP i CG(75), i que potencialment es podrien beneficiar d'una vigilància estreta(71).

En les últimes dècades s'han format unitats destinades a avaluar individus amb elevat risc de càncer digestiu per tal d'oferir-los assessorament genètic i per consensuar les millors estratègies preventives(76). Aquestes clíniques d'alt risc de càncer digestiu (CAR) permeten centralitzar famílies que presenten una alta complexitat pels clínics, podent homogeneïtzar criteris i prendre decisions més protocol·litzades. A l'Hospital Clínic de Barcelona disposem d'una unitat multidisciplinària d'alt risc de càncer digestiu, on es debaten decisions i s'efectuen protocols assistencials per tal d'assessorar individus amb alt risc de CCR, CG i CP. La falta d'evidència científica en el camp de la vigilància del CG i el CP és el que motiva aquesta tesi doctoral.

Al 2020 el nostre grup de treball va publicar un primer estudi observacional i basat en la pràctica clínica habitual, en el que demostràvem que l'avaluació de pacients a la CAR permet identificar famílies que potencialment podrien beneficiar-se d'estratègies preventives pel CG i CP(77). En aquest primer treball vam recopilar els individus que entre 2014 i 2019 havien estat remesos a la nostra unitat a través de metges d'atenció primària, cirurgians, oncòlegs i gastroenteròlegs. Els criteris de derivació eren qualsevol dels tres següents:

- Presentar antecedent personal de CG o CP \leq 60 anys
- Presentar antecedent personal de CG o CP a qualsevol edat i un antecedent personal de qualsevol altre tumor
- Presentar història familiar de CG o CP en \geq 2 familiars de primer, segon o tercer grau

En total, vam incloure 77 famílies, 45 per presentar història personal o familiar de CG i 32 per presentar història personal o familiar de CP (Figura 10).

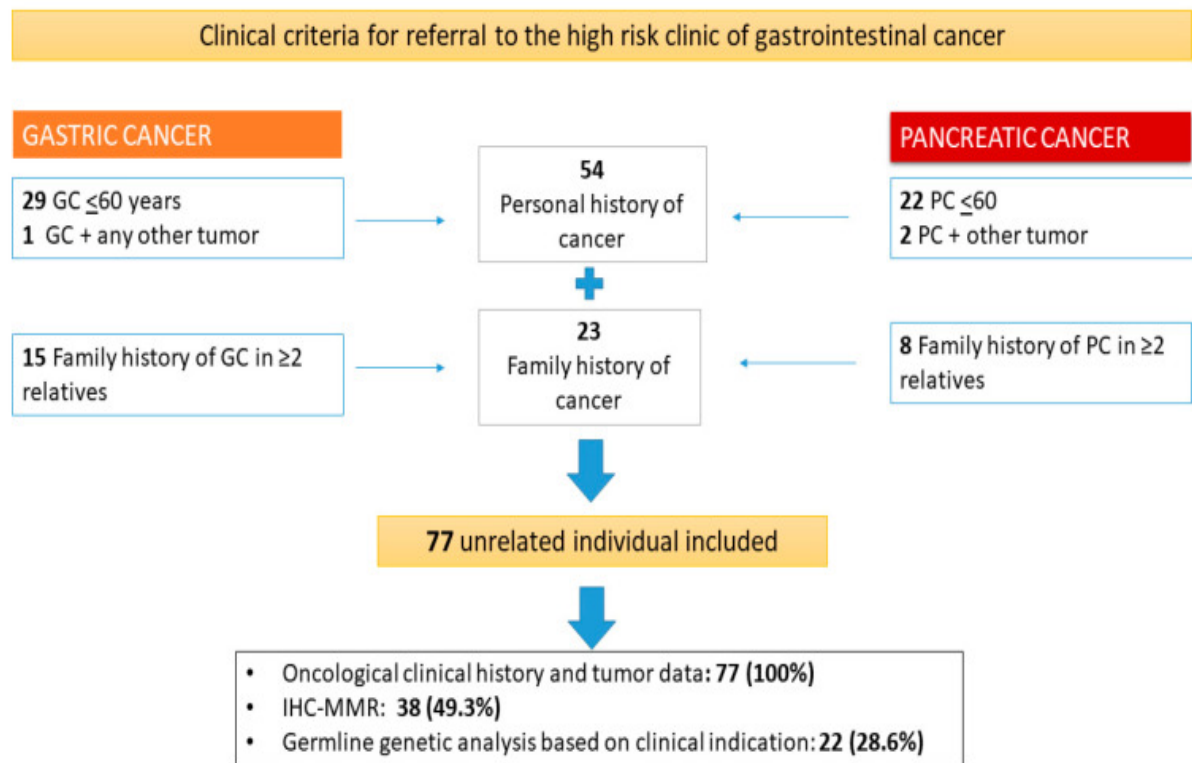


Figura 10. Individus avaluats a la CAR per antecedents personals i/o familiars de risc per presentar formes hereditàries o familiars de CG i CP.

Font: Llach J i col(77). Genetic Counseling for Hereditary Gastric and Pancreatic Cancer in High-Risk Gastrointestinal Cancer Clinics: An Effective Strategy. *Cancers*

Després d’avaluar aquests individus a la CAR, completant una història familiar detallada i realitzant estudi immunohistoquímic (IHQ) del sistema de reparació de l’ADN i/o genètic si es considerava pertinent, gairebé el 40% d’aquestes famílies presentava condicions d’alt risc (càncer familiar o hereditari) (Figura 11). En 22 famílies es va realitzar estudi genètic de la línia germinal, en la majoria dels casos mitjançant panell multigen, i es van identificar un total de 10 (45.5%) VPGs: 3 *ATM*, 2 *BRCA2*, 2 *CDH1*, 1 *MSH2*, 1 *TP53* i 1 *PALB2*. El factor de risc que es va associar més a presentar qualsevol d’aquestes variants va ser l’edat d’aparició del CG o CP < 40 anys (OR 11.3, $p = 0.007$).

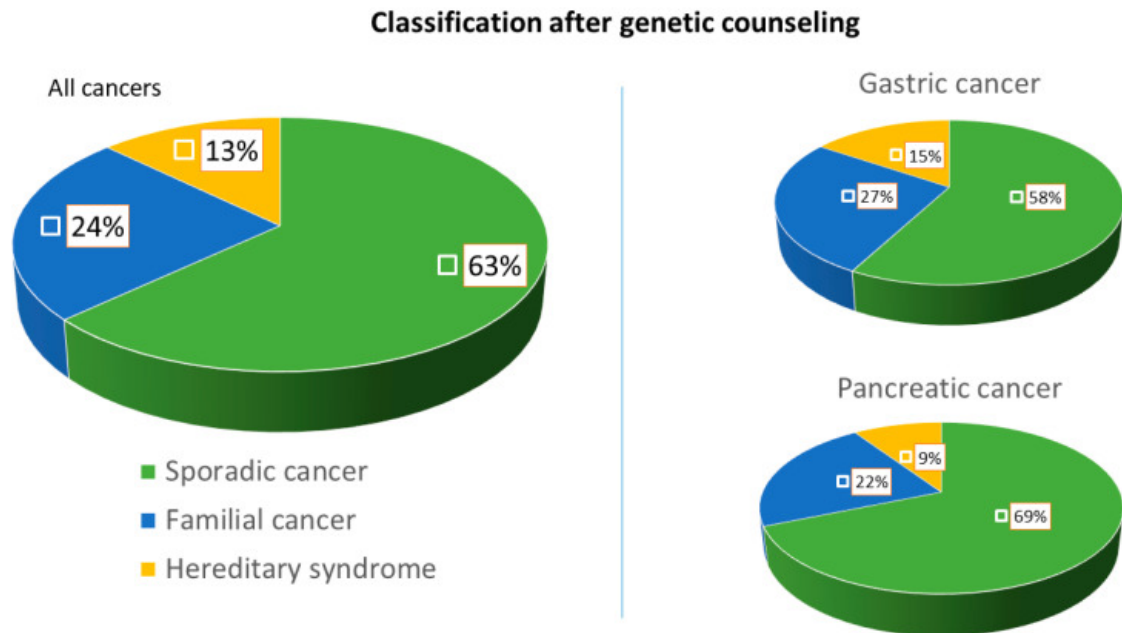


Figura 11. Classificació final després d'avaluar les famílies a la CAR, realitzant-se una història clínica detallada i IHQ i/o estudi genètic si es considerava indicat.

Font: Llach J i col(77). Genetic Counseling for Hereditary Gastric and Pancreatic Cancer in High-Risk Gastrointestinal Cancer Clinics: An Effective Strategy. *Cancers*

Així doncs, amb aquest primer estudi posàvem de manifest que un alt percentatge dels individus amb història personal i/o familiar de CG i CP que son avaluats de forma sistemàtica a la CAR es poden classificar com a formes familiars i hereditàries de càncer. Ara cal anar un pas més enllà, i investigar si les estratègies de vigilància de les que disposem són útils i tenen rellevància en la pràctica clínica per canviar la història natural d'aquestes dues neoplàsies.






A dia d'avui sabem que la prevenció del CG i CP pot ser especialment útil en síndromes concretes que comporten un elevat risc d'acabar desenvolupant la malaltia. Un exemple molt clar seria el CGDH, una síndrome on inclús es recomana la gastrectomia profilàctica, ja que el risc de desenvolupar CG és prou elevat per justificar els potencials riscos de la cirurgia(48). Tanmateix, hi ha entitats menys ben estudiades on l'evidència científica que recolza les estratègies de prevenció és molt més escassa.

Els dos estudis que conformen aquesta tesi doctoral es centren en avaluar la utilitat i el rendiment de les estratègies de vigilància utilitzades en dues entitats concretes: per una banda, avaluar **l'efectivitat de la USE i/o RM per a la detecció precoç del CP en famílies portadores d'una VPG al gen CDKN2A**, i de l'altra, descriure el **paper de la vigilància endoscòpica en el CGFI** (famílies amb important agregació de CG de tipus intestinal sense mutació germinal coneguda).

*S'adjunta a continuació en PDF l'article publicat al 2020 que es menciona durant la introducció(77)

Article

Genetic Counseling for Hereditary Gastric and Pancreatic Cancer in High-Risk Gastrointestinal Cancer Clinics: An Effective Strategy

Joan Llach ¹, Lorena Moreno ¹, Ariadna Sánchez ¹, Cristina Herrera-Pariente ¹, Teresa Ocaña ¹, Miriam Cuatrecasas ², Liseth Rivero-Sánchez ¹, Rebeca Moreira ¹, Mireia Díaz ¹, Gerhard Jung ¹, Maria Pellisé ¹, Antoni Castells ¹, Francesc Balaguer ¹, Sabela Carballal ^{1,†} and Leticia Moreira ^{1,*}

¹ Gastroenterology Department, Hospital Clínic de Barcelona, Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer, 08036 Barcelona, Spain; JLLACHR@clinic.cat (J.L.); LOMORENO@clinic.cat (L.M.); asanchezg@clinic.cat (A.S.); cristina.herrera@ciberehd.org (C.H.-P.); MOCANA@clinic.cat (T.O.); LRIVERO@clinic.cat (L.R.-S.); RMOREIRA@clinic.cat (R.M.); MDIAZC@clinic.cat (M.D.); JUNG@clinic.cat (G.J.); mpellise@clinic.cat (M.P.); CASTELLS@clinic.cat (A.C.); fprunes@clinic.cat (F.B.); carballal@clinic.cat (S.C.)

² Pathology Department, Centre for Biomedical Diagnosis, Hospital Clínic, 08036 Barcelona, Spain; mcuatrec@clinic.cat

* Correspondence: lmoreira@clinic.cat; Tel.: +34-93-227-5739; Fax: +34-93-227-5589

† Authors share senior authorship.

Received: 7 August 2020; Accepted: 21 August 2020; Published: 23 August 2020



Abstract: The identification of high-risk groups of gastric (GC) and pancreatic adenocarcinoma (PC) due to a hereditary basis could imply a benefit in the affected families by establishing personalized preventive strategies. We aimed at assessing the diagnostic yield of GC/PC hereditary syndromes in individuals evaluated based on specific clinical criteria. In total, 77 unrelated individuals (45 from GC group/32 from PC group) were recruited: 51 (66.2%) cancer diagnosis \leq 60 years, 3 (4%) with personal history of GC/PC and other cancer and 23 (29.8%) due to family history. Immunohistochemical analysis of DNA mismatch repair proteins was performed in 38 (49.3%) available tumors, being pathological in one (2%) GC. A genetic analysis was performed if clinical criteria of hereditary syndrome were fulfilled, identifying a mutation in 10/22 (45.5%) families [7/16 (43.7%) with GC and 3/6 (50%) with PC] and 19 (24.7%) fulfilled criteria of familial cancer. Diagnosis of cancer $<$ 40 years and personal history of other cancers were independent risk factors of a hereditary syndrome [OR:11.3 (95%IC 1.9–67); $p = 0.007$ and OR:17.4 (95% IC 2.5–119.9); $p = 0.004$; respectively]. The selection of patients based on clinical criteria leads to high diagnostic yield, detecting a causative germline mutation in almost half of the cases; therefore, both meticulous genetic counseling and use of multi-gen panels is crucial.

Keywords: gastric cancer; pancreatic cancer; hereditary cancer; familial cancer; genetic counselling

1. Introduction

Genetic counseling in the setting of gastrointestinal malignancies has been focused on the identification of hereditary colorectal cancer, and particularly in Lynch Syndrome, the most frequent inherited form of colon cancer [1–3].

However, familial aggregation and hereditary component in cases of extra-colonic gastrointestinal tumors, such as gastric adenocarcinoma (GC) and pancreatic ductal adenocarcinoma (PC), have been less studied. These tumors represent a relevant health problem in developed countries due to their

poor prognosis, mainly because most of them are diagnosed in advanced stages. Thus, according to GLOBOCAN 2018 data, GC represents the fifth most common cancer and third leading cause of cancer deaths worldwide. PC is the fifth leading cause of cancer death in Europe, and the seventh globally; in fact, it is expected to become the second leading cause of cancer death worldwide by 2030 [4,5].

In about 10% of all GC or PC, there is a hereditary component, either because there is a germline mutation (i.e., hereditary cancer), or, in the absence of a germline variant, familial aggregation of these tumors is observed (i.e., familial cancer) [6–9]. Familial GC (FGC) is defined as ≥ 3 first- or second-degree relatives (FDR and SDR, respectively) with GC or ≥ 2 FDR/SDR with GC (at least one diagnosed <50 years of age). Familial PC (FPC) is defined as ≥ 2 FDR with PC or ≥ 3 relatives with PC, regardless of the degree and age of the relative [9]. In clinical practice, in depth personal and family oncological history in cases of GC or PC is unusual, which implies that many tumors that could have a hereditary component or family aggregation are misclassified as sporadic, and, therefore, specific preventive measures are not applied to family members [10].

Hereditary diffuse gastric cancer syndrome (HDGC) [11] is the most common inherited entity related to GC, involving a germline mutation in *CDH1* and much less frequently in *CTNNA1* [12], with a cumulative risk of GC of up to 80%. Besides this syndrome, there are other genes associated with an increased risk of GC: *STK11* (Peutz–Jeghers syndrome), *SMAD4/BMPR1A* (juvenile polyposis), *MLH1/MSH2/MSH6/PMS2* (Lynch syndrome), *APC/MUTYH* (familial adenomatous polyposis), *BRCA2/BRCA1/PALB2/ATM* (hereditary breast-ovarian cancer syndrome, HBOC) and *TP53* (Li-Fraumeni syndrome) [13–15].

Regarding PC, there is no main causative gene for PC predisposition, but several known hereditary syndromes are related with an increased risk of this tumor [16]. The most frequent germline genetic alterations associated with PC are present in *BRCA2*, *PALB2*, *ATM* (ataxia telangiectasia) and *CDKN2A/p16* (familial atypical multiple mole melanoma, FAMMM) and, less frequently, *BRCA1*, *APC*, *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2*, *PRSS1* (hereditary pancreatitis) and *STK11* [17].

Recent studies suggest that screening programs in high-risk groups for these malignancies (normally defined as life-time cumulative risk over 5%) may increase survival in those specific groups [18]. The identification of hereditary and familial forms of GC or PC could imply a benefit in the affected families, as they can be included in prevention and surveillance programs adapted to their intrinsic risk [6,19–23].

With the final goal of improving survival associated with GC or PC through its prevention and early diagnosis, we aimed at evaluating the diagnostic yield in identifying high-risk forms of GC or PC (Hereditary or familial GC or PC) in a HRC of gastrointestinal cancer.

2. Material and Methods

This study was conducted at the HRC of gastrointestinal cancer of the Hospital Clinic of Barcelona. Patients were referred from primary care doctors, as well as oncologists, gastroenterologists and surgeons of the hospital.

Clinical criteria for referral of suspected hereditary and familial GC and PC were defined as follows: (a) an individual with a history of GC or PC before 60 years of age; (b) an individual with personal history of GC or PC (at any age) and any other malignancy; and (c) healthy individuals with a family history of cancer defined as >2 relatives with GC or >2 relatives with PC, regardless of the degree and age of the relative (Figure 1).

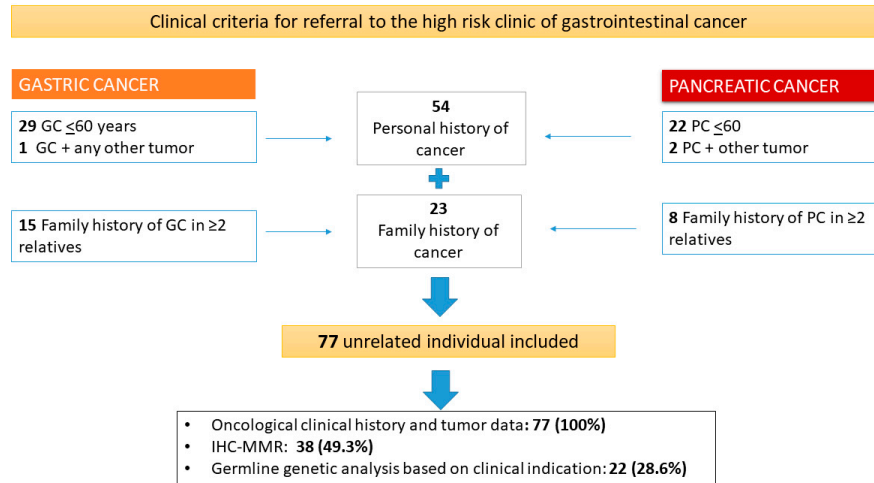


Figure 1. Counseling process at the high-risk clinic of gastrointestinal cancer for diagnosis of GC or PC familial or hereditary syndromes. In the high-risk clinic for gastrointestinal cancer, all patients with GC or PC were evaluated at a young age (≤ 60) or at any age if they also had another tumor; healthy individuals who had a family history of one of these malignancies were also evaluated. After counseling and molecular or genetic analyzes if it was indicated, all families were classified as a form of hereditary, familial or sporadic cancer. GC, gastric cancer; PC, pancreatic cancer; IHC-MMR, Immunohistochemical analysis of DNA repair proteins.

In all cases, personal and familial oncological history was collected, and the characteristics of the tumors were analyzed. Immunohistochemical analysis of DNA mismatch repair proteins (IHC-MMR): MLH1, MSH2, MSH6 and PMS2 was performed in the available tumors, as previously described [24]. In patients with clinical criteria and available DNA, a germline genetic analysis was performed. Most of the patients received a multigene testing, by simultaneous sequencing through a commercial multigene panel (Trusight Cancer v1, Illumina Inc., San Diego, CA, USA), involving the most frequent genes related with GC and PC germline predisposition. In a few cases, a single gene analysis was carried based on clinical suspicion and specific phenotype (i.e., guided by a pathological IHC-MMR observed in the analyzed tumor).

Finally, “hereditary” GC or PC was classified when a germline pathogenic variant was detected and “familial” GC or PC when the established and current clinical criteria were met and no germline mutation was present.

Statistical analysis was performed using SPSS 22.0 (IBM Corp., Armonk, New York, NY, USA). Quantitative variables are expressed as medians and interquartile ranges (IQRs) and categorical variables are expressed as total number and frequencies (%). Quantitative variables were analyzed using Student’s *t* test and qualitative variables were analyzed using the chi-squared test.

Univariate binary logistic regression was performed for selection of variables associated with the diagnosis of a hereditary/familial cancer. For multivariable logistic regression analyses, only candidate variables with statistically significant *p* values (defined as $p < 0.05$) on univariate analysis were used in the final multivariate model. Odds ratios (ORs) with 95% confidence intervals (CIs) were included to quantify the magnitude of the association.

The present study was approved by the Institutional Ethics Committee (For GC cohort: register number HCB/2019/0408 and date of approval 02/05/2019; for PC cohort: register number HCB/2020/0298 and date of approval 26/03/2020). Written informed consent was obtained in all cases.

3. Results

3.1. Characteristics of the Studied Population

Between May 2014 and October 2019, 77 unrelated individuals that met the established criteria for referral were evaluated: 45 (58.4%) due to personal and/or family history of GC and 32 (41.6%) due to personal and/or family history of PC.

In relation to the clinical criteria, the majority of patients (51 [66.2%]) were referred for GC or PC diagnosed before the age of 60; 3 (4%) patients for personal history of GC or PC and another neoplasm (corresponding in these 3 specific cases to breast, colon and endometrium); and 23 (29.8%) were healthy individuals referred due to GC or PC family history (Figure 1).

Considering the youngest age of diagnosis of GC or PC in each family, the median age was 49 years old (IQR: 41.5–58), slightly younger in cases of GC than PC: 47 vs. 51.5 ($p = 0.06$). The distribution by gender was similar, with 46 (59.7%) evaluated women [29 (64.4%) in GC and 17 (53.1%) in PC].

Nine of the 77 (11%) individuals evaluated had previous personal history of other type of cancer (five breast cancers, two endometrial cancers, one colorectal cancer and one lymphoma). Within the entire cohort, 53 (68.8%) reported family history of other malignancies, with a median of two (IQR: 1–3) malignancies in first- and second-degree relatives. Of the 121 registered malignancies, breast (18), colon (13) and prostate (6) were the most frequently affected organs. Detailed clinical characteristics of the evaluated individuals are shown in Table 1.

Table 1. Characteristics of the individuals evaluated at the high-risk gastrointestinal cancer clinic.

Characteristic	Gastric Cancer (45)	Pancreatic Cancer (32)	All (77)
Age at cancer diagnosis ¹ ; median (IQR)	47 (40–55)	51.5 (45.5–59)	49 (41.5–58)
Gender (women); number (%)	29 (64.4)	17 (53.1)	46 (59.7)
Race			
Caucasian, number (%)	43 (95.6)	33 (100)	75 (97.4)
Asian, number (%)	2 (4.4)	0	2 (2.6)
Referral criteria, number (%)			
-Age ≤ 60 years old	29 (64.4)	22 (68.5)	51 (66.2)
-Multiplicity (PH GC/PC and any other tumor)	1 (2.3)	2 (6.5)	3 (3.9)
-Family history	15 (33.3)	8 (25)	23 (29.9)
PH of any other neoplasm, number (%)	6 (13)	3 (8.8)	9 (11.7)
Age; median (IQR)	49 (41.5–58)	53 (35–53)	53 (39.5–58)
Neoplasm type, number (%)			
Breast	3 (50)	2 (66%)	5 (55.5)
Endometrium	2 (33.4)	-	2 (22.2)
Colon	1 (16.6)	-	1 (11.1)
Lymphoma	-	1 (34%)	1 (11.1)
Family history of the same tumor²			
(FDR or SDR), number (%)	20 (44.4)	10 (31.2)	30 (38.9)
Number of affected relatives; median (IQR)	2 (1.2–3)	2 (1–2.7)	—
Family history of the same tumor in FDR, number (%)	18 (40)	8 (25)	26 (33.7)
Younger age at diagnosis; median (IQR)	55 (44.5–67.5)	62.5 (52.5–69.7)	—
Family history of other neoplasms (FDR or SDR)	29 (64.4)	24 (75)	53 (68.8%)
Number of affected relatives; median (IQR)	1.5 (1–3)	2 (1–3)	2 (1–3)
Total registered tumors	65	56	121
Most frequent tumors, number (%)			
Breast	14 (21.5)	4 (7.1)	18 (14.8)
Colon	7 (10.7)	5 (8.9)	13 (10.7)
Lung	2 (3.1)	3 (5.3)	5 (4.1)
Prostate	3 (4.6)	3 (5.3)	6 (4.9)
Endometrium	1 (1.5)	3 (5.3)	4 (3.3)

Table 1. Cont.

Characteristic	Gastric Cancer (45)	Pancreatic Cancer (32)	All (77)
Pancreas	5 (7.7)	-	5 (4.1)
Leukemia	1 (1.5)	3 (5.3)	4 (3.3)
IHC-MMR tumor, number (%)	29 (64.4)	9 (28.1)	38 (49.3)
Altered IHC-MMR, number (%)	1 (3.4)	0	1 (2.6)
Germline genetic study, number (%)	16 (35.6)	6 (18.8)	22 (28.6)
Gene-guided study (Sanger)	8 (50)	1 (16.7)	9 (40.1)
Multi-gen panel	8 (50)	5 (83.3)	13 (59.1)
Germline genetic mutations identified, number (%)	7 (43.7)	3 (18.8)	10 (30.3)
Familial cancer criteria, number (%)			
Criteria of FGC	17 (37.8)	-	
≥3 FDR or SDR with GC	5 (29.4)	-	
≥2 FDR or SDR with GC, 1 < 50	7 (70.6)	-	19 (24.7)
Criteria of FPC	-	7 (21.8)	
≥3 FDR/SDR/TDR with PC	-	2 (28.5)	
≥2 FDR with PC	-	5 (71.5)	
Final classification after genetic counseling, number (%)	7 (26.7)	3 (9.4)	10 (13)
(a) Hereditary-cancer associated syndrome			
(b) Familial form of cancer	12 (15.5)	7 (21.9)	19 (24.6)
(c) Sporadic cancer	26 (57.8)	22 (68.7)	48 (62.4)

IQR, interquartile range; PH, personal history; GC, gastric cancer; PC, pancreatic cancer; FDR, first-degree relative; SDR, second-degree relative; IHC-MMR, Immunohistochemical analysis of DNA repair proteins, FGC, familial gastric cancer; FPC, familial pancreatic cancer. ¹ Age of the youngest GC/PC case in the family. ² Family history of GC in case of PH of GC; and family history of PC in case of PH of PC.

3.2. Mismatch Repair Deficiency and Germline Genetic Analysis

Immunohistochemistry for MLH1, MSH2, MSH6 and PMS2 (IHC-MMR) was performed on paraffin-embedded samples of 29 gastric and 9 pancreatic tumor tissues, being altered in one (2.6%) of the 38 analyzed tumors. The sample with MMR deficiency involved a gastric tumor with intestinal-type histology in a 75-year-old woman. The patient had previous history of endometrial cancer at 53 years (Table 2, Patient 1). The gastric tumor showed loss of expression of MSH2 and MSH6 proteins and the germline genetic analysis detected a pathogenic variant in *MSH2* (*c.602dupT p. Leu201Phe*31*), leading to the diagnosis of Lynch syndrome. The patient had a daughter with endometrial cancer at 50 year and there was no family history of gastric or any other tumor.

Germline genetic study was conducted in 22 (28.6%) patients with available DNA [16/45 (35.6%) patients with GC and in 6/32 (18.8%) patients with PC]. A guided study focused on the suspected gene was performed in 9 (41%) and a multi-gene panel in 13 (59%) cases. Regarding PC genetic counseling, only one guided genetic study was performed (based on clinical criteria of hereditary breast and ovarian cancer syndrome, HBOC; Table 2, Patient 8), and a multi-gene panel was used in the five other cases. In families evaluated due to GC history, a directed study was carried out in half of the cases and a multi-gene panel in the other half.

Table 2. Characteristics of patients with hereditary cancer (germline genetic mutation identified).

P.	G.	Age ¹	Gender	Referral Criteria	Personal History of Other Cancer	Family History of Cancer *	IHC-MMR	Genetics Technique	Gene Affected (Pathogenic Variant)	Hereditary Syndrome
1	GC	75	Female	GC+ other	Endometrium	No	MSH2/MSH6	Single-gene testing	<i>MSH2 (c.602dupT p.Leu201Phe*31)</i>	Lynch S
2	GC	55	Female	Family history	Breast	No	Undone	Multigen panel	<i>ATM (c.4507C>T (p.Gln1503Ter))</i>	ATM
3	GC	35	Female	Family history	Endometrium	Yes (pancreas and breast)	Undone	Multigen panel	<i>ATM (c.2921+1G>A, 19 intron)</i>	ATM
4	GC	41	Male	GC ≤ 60 years	No	No	Undone	Multigen panel	<i>CDH1 (c.220C>T (p.Arg74*))</i>	HDGC
5	GC	38	Male	GC ≤ 60 years	No	No	Undone	Multigen panel	<i>CDH1 (c.2164+5G>C)</i>	HDGC
6	GC	49	Female	GC ≤ 60 years	Breast	Yes (breast)	MMR+	Single-gene testing	<i>BRCA2 (c.3166 C>T)</i>	HBOC
7	GC	34	Male	GC ≤ 60 years	No	Yes (breast and colon)	MMR+	Multigen panel	<i>TP53 (c.365_366delTG (p.Val122AspfsTer26))</i>	Li-Fraumeni S
8	PC	45	Female	Family history	No	Yes (Breast, stomach)	Undone	Directed	<i>BRCA2 c.3264dupT (p. Gln1089Serfs*10),</i>	HBOC
9	PC	33	Male	PC ≤ 60 years	No	Yes (breast)	Undone	Multigen panel	<i>ATM (c.6711_6715delGGAAA (p.Lys2237Asnfs*10))</i>	ATM
10	PC	33	Male	PC ≤ 60 years	No	Yes (breast)	Undone	Multigene panel	<i>PALB2 (c.3483delT; p. (Phe1161Leufs*2))</i>	HBOC

* Only hereditary syndrome-associated tumors are mentioned. P., patient; G., group; IHC-MMR, Immunohistochemical analysis of DNA repair proteins; GC, gastric cancer; PC, pancreatic cancer; MMR+, normal protein expression of DNA repair proteins; HC, hereditary cancer; HBOC, hereditary breast-ovarian cancer syndrome; S, Syndrome. ¹ If no personal history of GC or PC, the age corresponds to the youngest relative.

A causative germline variant was detected in 10 cases (representing 13% of the entire cohort, and 45.5% of the patients with germline test done).

Within the GC group, seven cases (representing 15.5% of the GC cohort and 43.7% of the GC patients with germline test done) were diagnosed with a hereditary syndrome: one Lynch syndrome (*MSH2*), two ATM hereditary cancer syndromes (*ATM*), two HDGC (*CDH1*), one HBOC (*BRCA2*) and one Li-Fraumeni syndrome (*TP53*). Regarding the PC group, three patients (representing 9.3% of the PC cohort and 50% of the PC patients with germline test done) were diagnosed with an inherited syndrome: two HBOC (1 *BRCA2* and 1 *PALB2*) and one *ATM* hereditary cancer syndrome (*ATM*). The germline pathogenic variants detected and the characteristics of the families affected are specified in Table 2. In addition, 19 (24.6%) families met the criteria for a familial cancer: 12 (26.6%) FGC and 7 (21.8%) FPC (Figure 2).

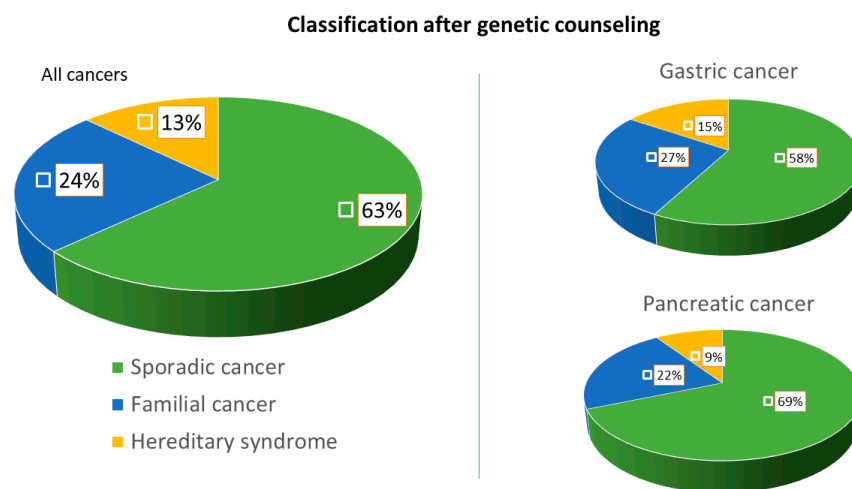


Figure 2. Final diagnostic classification of the families evaluated at the HRC of gastrointestinal cancer. This figure represents the percentage distribution of the families evaluated in three final diagnostic categories: (1) “hereditary syndrome” (cancer attributable to a germline genetic mutation); (2) “familial cancer” (due to compliance with current clinical criteria); and (3) “sporadic cancer” (attributable to environmental factors that exclude the hereditary component).

3.3. Performance of Clinical Criteria for the Detection of High-Risk Forms

Analysis of association between baseline characteristics and clinical criteria for detecting high-risk forms of GC and PC is represented in Table 3.

Table 3. Analysis of risk factors for hereditary and familial gastric and pancreatic cancer. Univariate and multivariate analysis of factors associated with the detection of: a high-risk form (a); or hereditary syndrome (b).

(a) Factors Associated with High Risk Condition of Cancer (Hereditary or Familial Cancer)				
Characteristic	Sporadic Cancer (48)	High Risk Form (29)	p-Value (Univariate)	OR (95% CI); p-Value (Multivariate)
Age, years; median (IQR)	53 (41.5–67)	49 (41.2–55.5)	0.084	0.98 (0.92–1.03); $p = 0.46$
Gender: women; number (%)	29 (60.4)	17 (58.6)	0.876	-
PH of other cancer	4 (8.3)	5 (17.2)	0.252	-
Referral criteria:				
Age \leq 60 years old	42 (87.5)	9 (31)	0.000	0.16 (0.008–3.37); $p = 0.24$
Multiplicity	2 (4.1)	1 (3.4)	0.875	-
Family history	4 (8.3)	19 (65.5)	0.000	21 (5.8–79); $p = 0.000$
(b) Factors Associated with Hereditary Cancer (Only Cases with Pathogenic Mutation Identified)				
Characteristic	Non-Hereditary Cancer (67)	Hereditary Syndrome (10)	P-Value (univariate)	OR (95% CI); p-Value (multivariate)
Age, years; median (IQR)	50 (43–59)	39.5 (33.7–50.5)	0.041	
Younger case age < 40	10 (15)	5 (50)	0.009	11.3 (1.9–67); 0.007
Gender: women; number (%)	41 (61.2)	5 (50)	0.501	
PH of other cancer	5 (7.4)	4 (40)	0.003	17.4 (2.5–119.9); $p = 0.004$
Referral criteria:				
Age \leq 60 years old	45 (67.2)	6 (60)	0.655	
Multiplicity	2 (2.9)	1 (10)	0.285	
Family history	20 (29.8)	3 (30)	0.992	

IQR, interquartile range; OR, odds ratio; CI, confidence interval; PH, personal history.

The criterion “age \leq 60” was the most frequent reason for referral (51 patients; 66.2%). In this group, the median age at cancer diagnosis was 47 years (IQR 40–50). A genetic study was performed in 12 (23.5%) cases. Following genetic counseling, 42 (82.7%) of the cases were classified as “sporadic cancer”, 6 (11%) had a hereditary syndrome and 3 (5.8%) a familial form of cancer. Age \leq 60 was not associated with a higher probability of detecting high-risk forms of PC or GC (Table 3).

The “multiplicity” criterion (having GC or PC and any other neoplasm) only motivated the referral of three (3.9%) patients. In one case, previously mentioned (Table 2, Patient 1) it was with endometrial and gastric cancer diagnosed of Lynch Syndrome. The other two cases corresponded to two women diagnosed with PC at 68 and 67 years of age, respectively. The first one had breast cancer at age 53 and the second one had breast cancer at age 60 and colon cancer at 63. In both cases, a germline genetic study was performed using a multi-gene panel, including the analysis of DNA-MMR and *BRCA*-like genes. No pathogenic mutation was found and both cases were classified as sporadic.

Lastly, 23 (29.9%) cases were referred based on family history: 19 (82.6%) were finally classified within the familial cancer category and 4 (17.4%) as sporadic tumors. No association between meeting this criterion and a higher probability of detecting a hereditary syndrome was observed, but it proved to be an independent risk factor for detecting a high-risk form [OR: 21 (95% CI 5.8–79); $p = 0.000$].

Other baseline factors were analyzed, such as age, sex and personal and family history of any other malignancies. In the univariate analysis, a significantly younger age of cancer diagnosis was observed in families with hereditary syndrome compared to sporadic cases (median age 39.5 vs. 50 years; $p = 0.04$). Otherwise, in sporadic cancer cases, only 15% of tumors occurred at <40 years, versus a 50% of hereditary cases ($p = 0.009$). Age <40 years proved to be an independent risk factor for the diagnosis of a hereditary syndrome in the multivariate analysis [OR: 11.3 (95% confidence interval: 1.9–67); $p = 0.007$].

On the other hand, although the “multiplicity” criterion was only the reason for referral in three cases in the entire series, nine individuals had a personal history of GC/PC and another malignancy and four of them (44.4%) had a hereditary syndrome. Thus, the personal history GC/PC and any other neoplasm in these patients also proved to be an independent risk factor for the detection of an inherited syndrome [OR: 17.4 (95% confidence interval: 2.5–119.9); $p = 0.004$].

4. Discussion

This study represents the first series of gastric or pancreatic cancer individuals systematically evaluated with the aim of assessing the efficacy of suspicious clinical criteria in identifying high-risk forms of these tumors in clinical practice. The results demonstrate the effectiveness of this strategy, identifying a hereditary syndrome or a familial form of cancer in 37% of the families evaluated.

GC and PC are two of the most lethal tumors. In both cases, prevention measures focused on the general population have shown low cost-effectiveness but they could have a role in high-risk forms of cancer [6–9]. Those individuals in whom a genetic mutation is identified (hereditary cancer) and those in which GC/PC family aggregation is observed despite the identification of an underlying genetic mutation are currently recognized as “high-risk forms”. According to previous literature, this situation is responsible for 10% of all GC and PC [25–29].

Our study attempted to assess effectiveness in identifying these high-risk forms through actively searching for suspected cases based on pre-selected clinical criteria. These criteria took into account the age of presentation of the tumor, the association with other tumors and the aggregation of several cases of the same type of malignancy in a single family.

After including 77 unrelated individuals during five years, we observed that more than 30% of the cases evaluated belonged to one of these high-risk forms. Given that both GC and PC are part of the spectrum of tumors associated with Lynch syndrome, and the diagnostic accuracy of IHC-MMR in paraffin-embedded samples is well established to rule it out [30], this molecular technique was performed on all available tumors. An alteration in protein expression was only detected in one of the 38 gastric tumors analyzed and in none of the 19 PC analyzed, suggesting that the IHC-MMR has a minor role in identifying inherited forms of GC and PC.

On the other hand, a germline genetic study was carried out in all patients that fulfilled criteria of a hereditary syndrome based on personal and/or family history and according to current clinical guidelines. With this approach, a responsible genetic mutation was detected in 45.5% of the cases analyzed (43.7% of the families with GC and 50% of those analyzed with PC). A great variability was observed in the genes responsible for the observed phenotypes, suggesting that these tumors can appear in the setting of different hereditary forms of cancer, normally related to the development of other types of malignancies.

We analyzed the diagnostic yield in identifying high-risk forms of GC or PC based on specific clinical criteria, as well as diagnostic risk factors of hereditary cancer. The family aggregation criterion proved to be useful for the detection of family forms of cancer and the age below 40 years and the personal history of another neoplasm (associated with any of the referral criteria) were shown as independent diagnostic risk factors of hereditary cancer.

These results highlight the importance of carrying out a complete anamnesis of the personal and family history of tumors, as well as an adequate knowledge of hereditary forms of cancer for optimal genetic counseling. Furthermore, the variability of the observed syndromes reinforces the need to use multigene panels.

The main strength of the present study is that, to our knowledge, it is the first study in our setting that evaluates the effectiveness of genetic counseling in detecting hereditary or familial forms of gastric and pancreatic cancer. In addition, it has been developed in a high-risk clinic formed by professionals having a wide experience in the management of inherited syndromes associated with gastrointestinal cancer.

However, this study has some limitations: first, only 77 families were evaluated; thus, the size of the sample is not large enough to give sufficient power to the observed results. Despite this limitation, it is the largest published cohort, so the results obtained could be a good estimate of reality and stands the basis for future studies involving a larger number of families. Another limitation is that the data obtained were collected retrospectively, which implies potential inclusion biases. This limitation is hardly avoidable since family history is retrospective by definition and supposes an inherent condition of the study design. To mitigate its effect on the results, all the data obtained were carefully evaluated

by experienced physicians. Finally, the patients and families were selected based on arbitrary criteria, probably too broad regarding the age cut-off and family history, and we did not perform germline genetic test on the entire cohort to extrapolate the results. However, these criteria were selected and agreed by several members of a multidisciplinary team to achieve a high sensitivity to detect the maximum number of candidate families to be included in prevention programs.

5. Conclusions

Our study shows that almost 40% of the families evaluated in the HRC of gastrointestinal cancer based on personal or family history of GC and PC have a high risk of cancer. On the other hand, although mismatch repair deficiency analysis seems to be unhelpful in this scenario, the genetic study based on clinical criteria detects a responsible genetic mutation in almost half of the patients. The results obtained in this series suggest that the age of cancer below 40 years or the personal history of other tumors associated with fulfillment of any of the established referral criterion are associated with a higher diagnostic probability of an inherited syndrome.

The spectrum of mutations detected in our series indicates that these two tumors occur within a wide range of hereditary syndromes, which reinforces the role of genetic counseling and suggests the need to apply multigene panels. We consider these results relevant given that recent studies show that specific screening strategies in high-risk groups for these tumors may imply an increase in survival. However, to extrapolate these conclusions, it is necessary to carry out prospective studies with larger cohorts to validate the proposal strategy.

Author Contributions: Conceptualization, J.L., S.C. and L.M. (Leticia Moreira); methodology, J.L., S.C. and L.M. (Lorena Moreno); formal analysis, J.L., L.M. (Lorena Moreno), S.C., L.M. (Leticia Moreira), A.C., M.P. and F.B.; investigation, J.L., L.M. (Lorena Moreno), T.O., A.S., M.C., L.R.-S., C.H.-P., R.M., M.D., G.J., S.C. and L.M. (Leticia Moreira); resources, L.M. (Leticia Moreira); data curation, S.C., L.M. (Leticia Moreira) and F.B.; writing—original draft preparation, J.L., S.C. and L.M. (Lorena Moreno); writing—review and editing, J.L., C.H.-P., S.C. and L.M. (Leticia Moreira); and funding acquisition, L.M. (Leticia Moreira). All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This research was funded by CIBEREHD, grant number 18PI03. CIBEREHD is funded by the Instituto de Salud Carlos III.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

References

1. Serra Sutton, V.; Espallargues, M.; Balaguer, F.; Castells, A. Development of indicators to evaluate colorectal cancer prevention programs in the high-risk population. The experience of a high-risk colorectal cancer clinic. *Gastroenterol. Hepatol.* **2012**, *35*, 613–624. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
2. Pérez Segura, P.; Balaguer, F. Need to implement a coordinated and multidisciplinary care in the Spanish population at increased risk for colorectal cancer. *Clin. Transl. Oncol.* **2012**, *14*, 333–337. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
3. Cubiella, J.; Marzo-Castillejo, M.; Mascort-Roca, J.J.; Amador-Romero, F.J.; Bellas-Beceiro, B.; Clofent-Vilaplana, J.; Carballal, S.; Ferrándiz-Santos, J.; Gimeno-García, A.Z.; Jover, R.; et al. Clinical practice guideline. Diagnosis and prevention of colorectal cancer. 2018 Update. *Gastroenterol. Hepatol.* **2018**, *41*, 585–596. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
4. Bray, F.; Ferlay, J.; Soerjomataram, I.; Siegel, R.L.; Torre, L.A.; Jemal, A. Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide in 185 Countries. *CA Cancer J. Clin. Oncol.* **2018**, *68*, 394–424. [[CrossRef](#)]
5. Rahib, L.; Smith, B.D.; Aizenberg, R.; Rosenzweig, A.B.; Fleshman, J.M.; Matrisian, L.M. Projecting cancer incidence and deaths to 2030: The unexpected burden of thyroid, liver, and pancreas cancers in the United States. *Cancer Res.* **2014**, *74*, 2913–2921. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
6. Canto, M.I.; Almario, J.A.; Schulick, R.D.; Yeo, C.J.; Klein, A.; Blackford, A.; Shin, E.J.; Sanyal, A.; Yenokyan, G.; Lennon, A.M.; et al. Risk of Neoplastic Progression in Individuals at High Risk for Pancreatic Cancer Undergoing Long-term Surveillance. *Gastroenterology* **2018**, *155*, 740–751. [[CrossRef](#)]

7. Yurgelun, M.B.; Chittenden, A.B.; Morales-Oyarvide, V.; Rubinson, D.A.; Dunne, R.F.; Kozak, M.M.; Qian, Z.R.; Welch, M.W.; Brais, L.K.; Da Silva, A.; et al. Germline cancer susceptibility gene variants, somatic second hits, and survival outcomes in patients with resected pancreatic cancer. *Genet. Med.* **2019**, *21*, 213–223. [[CrossRef](#)]
8. Syngal, S.; Brand, R.E.; Church, J.M.; Giardiello, F.M.; Hampel, H.L.; Burt, R.W. ACG clinical guideline: Genetic testing and management of hereditary gastrointestinal cancer syndromes. *Am. J. Gastroenterol.* **2015**, *110*, 223–262. [[CrossRef](#)]
9. Kluij, I.; Sijmons, R.H.; Hoogerbrugge, N.; Plukker, J.T.; De Jong, D.; Van Krieken, J.H.; Van Hillegersberg, R.; Ligtenberg, M.; Bleiker, E.; Cats, A. Familial gastric cancer: Guidelines for diagnosis, treatment and periodic surveillance. *Fam. Cancer* **2012**, *11*, 363–369. [[CrossRef](#)]
10. Stjepanovic, N.; Moreira, L.; Carneiro, F.; Balaguer, F.; Cervantes, A.; Balmaña, J.; Martinelli, E. Hereditary gastrointestinal cancers: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* **2019**, *30*, 1–34. [[CrossRef](#)]
11. Fitzgerald, R.C.; Caldas, C. Clinical implications of E-cadherin associated hereditary diffuse gastric cancer. *Gut* **2004**, *53*, 775–778. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
12. Hansford, S.; Kaurah, P.; Li-Chang, H.; Woo, M.; Senz, J.; Pinheiro, H.; Schrader, K.A.; Schaeffer, D.F.; Shumansky, K.; Zogopoulos, G.; et al. Hereditary diffuse gastric cancer syndrome: CDH1 mutations and beyond. *JAMA Oncol.* **2015**, *1*, 23–32. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
13. Leoz, M.L.; Sánchez, A.; Carballal, S.; Ruano, L.; Ocaña, T.; Pellisé, M.; Castells, A.; Balaguer, F.; Moreira, L. Hereditary gastric and pancreatic cancer predisposition syndromes. *Gastroenterol. Hepatol. (English Ed.)* **2016**. [[CrossRef](#)]
14. Assumpção, P.; Araújo, T.; Khayat, A.; Santos, S.; Barra, W.; Assumpção, P.; Ishak, G.; Felipe Acioli, J.; Rossi, B. Hereditary gastric cancer: Three rules to reduce missed diagnoses. *World J. Gastroenterol.* **2020**, *26*, 1382. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
15. Sahasrabudhe, R.; Lott, P.; Bohorquez, M.; Toal, T.; Estrada, A.P.; Suarez, J.J.; Brea-Fernández, A.; Cameselle-Teijeiro, J.; Pinto, C.; Ramos, I.; et al. Germline Mutations in PALB2, BRCA1, and RAD51C, which Regulate DNA Recombination Repair, in Patients with Gastric Cancer. *Gastroenterology* **2017**, *152*, 983–986.e6. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
16. Ohmoto, A.; Yachida, S.; Morizane, C. Genomic features and clinical management of patients with hereditary pancreatic cancer syndromes and familial pancreatic cancer. *Int. J. Mol. Sci.* **2019**, *20*, 561. [[CrossRef](#)]
17. Llach, J.; Carballal, S.; Moreira, L. Familial pancreatic cancer: Current perspectives. *Cancer Manag. Res.* **2020**, *12*, 743–758. [[CrossRef](#)]
18. Stoffel, E.M.; McKernin, S.E.; Khorana, A.A. Evaluating susceptibility to pancreatic cancer: ASCO clinical practice provisional clinical opinion summary. *J. Oncol. Pract.* **2019**, *15*, 108–111. [[CrossRef](#)]
19. Vasen, H.; Ibrahim, I.; Robbers, K.; Van Mil, A.M.; Potjer, T.; Bonsing, B.A.; Bergman, W.; Wasser, M.; Morreau, H.; De Vos Tot Nederveen Cappel, W.H.; et al. Benefit of surveillance for pancreatic cancer in high-risk individuals: Outcome of long-term prospective follow-up studies from three European expert centers. *J. Clin. Oncol.* **2016**, *34*, 2010–2019. [[CrossRef](#)]
20. Areia, M.; Spaander, M.C.W.; Kuipers, E.J.; Dinis-Ribeiro, M. Endoscopic screening for gastric cancer: A cost-utility analysis for countries with an intermediate gastric cancer risk. *United Eur. Gastroenterol. J.* **2018**, *6*, 192–202. [[CrossRef](#)]
21. Saumoy, M.; Schneider, Y.; Shen, N.; Kahaleh, M.; Sharaiha, R.Z.; Shah, S.C. Cost Effectiveness of Gastric Cancer Screening According to Race and Ethnicity. *Gastroenterology* **2018**, *155*, 648–660. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
22. Vangala, D.B.; Cauchin, E.; Balmaña, J.; Wyrwicz, L.; van Cutsem, E.; Güller, U.; Castells, A.; Carneiro, F.; Hammel, P.; Ducreux, M.; et al. Screening and surveillance in hereditary gastrointestinal cancers: Recommendations from the European Society of Digestive Oncology (ESDO) expert discussion at the 20th European Society for Medical Oncology (ESMO)/World Congress on Gastrointestinal Cancer. *Eur. J. Cancer* **2018**, *104*, 91–103. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
23. Choi, I.J.; Kim, C.G.; Lee, J.Y.; Kim, Y.I.; Kook, M.C.; Park, B.; Joo, J. Family history of gastric cancer and Helicobacter pylori treatment. *N. Engl. J. Med.* **2020**, *382*, 427–436. [[CrossRef](#)]
24. Pérez-Carbonell, L.; Ruiz-Ponte, C.; Guarinos, C.; Alenda, C.; Payá, A.; Brea, A.; Egoavil, C.M.; Castillejo, A.; Barberá, V.M.; Bessa, X.; et al. Comparison between universal molecular screening for Lynch syndrome and revised Bethesda guidelines in a large population-based cohort of patients with colorectal cancer. *Gut* **2012**, *61*, 865–872. [[CrossRef](#)]

25. Vasen, H.F.A.; Gruis, N.A.; Frants, R.R.; Van Der Velden, P.A.; Hille, E.T.M.; Bergman, W. Risk of developing pancreatic cancer in families with familial atypical multiple mole melanoma associated with a specific 19 deletion of p16 (p16-Leiden). *Int. J. Cancer* **2000**, *87*, 809–811. [[CrossRef](#)]
26. Brose, M.S.; Rebbeck, T.R.; Calzone, K.A.; Stopfer, J.E.; Nathanson, K.L.; Weber, B.L. Cancer risk estimates for BCRA1 mutation carriers identified in a risk evaluation program. *J. Natl. Cancer Inst.* **2002**, *94*, 1365–1372. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
27. Giardiello, F.M.; Offerhaus, G.J.A.; Lee, D.H.; Krush, A.J.; Tersmette, A.C.; Booker, S.V.; Kelley, N.C.; Hamilton, S.R. Increased risk of thyroid and pancreatic carcinoma in familial adenomatous polyposis. *Gut* **1993**, *34*, 1394–1396. [[CrossRef](#)]
28. Kastrinos, F.; Mukherjee, B.; Tayob, N.; Wang, F.; Sparr, J.; Raymond, V.M.; Bandipalliam, P.; Stoffel, E.M.; Gruber, S.B.; Syngal, S. Risk of pancreatic cancer in families with Lynch syndrome. *JAMA J. Am. Med. Assoc.* **2009**, *302*, 1790–1795. [[CrossRef](#)]
29. Roberts, N.J.; Norris, A.L.; Petersen, G.M.; Bondy, M.L.; Brand, R.; Gallinger, S.; Kurtz, R.C.; Olson, S.H.; Rustgi, A.K.; Schwartz, A.G.; et al. Whole genome sequencing defines the genetic heterogeneity of familial pancreatic cancer. *Cancer Discov.* **2016**, *6*, 166–175. [[CrossRef](#)]
30. Moreira, L.; Balaguer, F.; Lindor, N.; De La Chapelle, A.; Hampel, H.; Aaltonen, L.A.; Hopper, J.L.; Le Marchand, L.; Gallinger, S.; Newcomb, P.A.; et al. Identification of Lynch syndrome among patients with colorectal cancer. *JAMA J. Am. Med. Assoc.* **2012**, *308*, 1555–1565. [[CrossRef](#)]



© 2020 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

5. HIPÒTESI

El CP i el CG són una causa molt important de mortalitat per càncer a nivell global, i un percentatge rellevant dels casos s'associa a agregació familiar i/o hereditària. A dia d'avui disposem de tècniques radiològiques i endoscòpiques per mirar de prevenir ambdues neoplàsies i canviar-ne la història natural, tot i que hi ha escenaris concrets on no s'ha pogut demostrar la seva efectivitat. De forma general, creiem que els individus que són portadors de VPGs a *CDKN2A* o que compleixen els criteris de CGFI poden beneficiar-se d'aquestes tècniques de vigilància.

Les hipòtesis concretes d'aquesta tesi doctoral són les següents:

- La vigilància amb RM o USE en individus portadors d'una VPG a *CDKN2A* podria ser útil per prevenir i diagnosticar de forma precoç el CP.
- Certs factors de risc, com el tabaquisme o el consum d'OH, podrien associar-se a un major risc de CP en individus portadors d'una VPG a *CDKN2A* (síndrome de *Familial Atypical Multiple Mole Melanoma Syndrome*, o FAMMM) .
- La vigilància endoscòpia (endoscòpia digestiva alta) en els individus que compleixen els criteris de CGFI pot ser útil per prevenir i diagnosticar de forma precoç el CG.
- Els individus amb CGFI poden tenir una prevalença més elevada que la població general de lesions precursoras (GA, MI i displàsia), i l'endoscòpia digestiva alta podria ser útil per estratificar-los en funció del risc i per decidir el seguiment.
- Certs factors de risc com la infecció per *Hp* o hàbits tòxics com el tabaquisme o l'alcoholisme, poden jugar un paper important el la carcinogènesi gàstrica en pacients amb CGFI.

6. OBJECTIUS

L'objectiu general d'aquesta tesi doctoral és avaluar l'efectivitat de la vigilància amb les tècniques d'imatge de les que disposem a dia d'avui en dues entitats concretes: el càncer de pàncrees en individus portadors d'una variant patogènica germinal a *CDKN2A* i el càncer gàstric familiar intestinal.

Objectius específics

- Analitzar l'efecte de la ultrasonografia endoscòpica i la ressonància magnètica per detectar càncer de pàncrees en etapes inicials en individus portadors d'una variant patogènica germinal a *CDKN2A* (*Familial Atypical Multiple Mole Melanoma Syndrome*).
- Descriure les troballes eco-endoscòpiques, radiològiques i histològiques d'una cohort d'individus portadors d'una variant patogènica germinal a *CDKN2A*.
- Estudiar factors de risc implicats en el desenvolupament del càncer de pàncrees en individus portadors d'una variant patogènica germinal a *CDKN2A*.







- Analitzar l'efecte de l'endoscòpia digestiva alta per detectar lesions precursorses gàstriques i càncer gàstric precoç en individus que compleixen els criteris del càncer gàstric familiar intestinal.
- Analitzar el paper de l'endoscòpia digestiva alta per estratificar els individus amb càncer gàstric familiar intestinal en funció del risc i per decidir-ne el seguiment.
- Descriure les troballes endoscòpiques i histològiques d'una cohort amb càncer gàstric familiar intestinal.
- Estudiar els factors de risc implicats en el desenvolupament de lesions precursorses i càncer gàstric en individus amb càncer gàstric familiar intestinal.

7. MATERIAL, MÈTODES I RESULTATS

[Article 1](#): Pancreatic Cancer Surveillance in Carriers of a Germline Pathogenic Variant in *CDKN2A*

Article

Pancreatic Cancer Surveillance in Carriers of a Germline Pathogenic Variant in *CDKN2A*

Joan Llach ^{1,2,3}, Paula Aguilera ^{4,5}, Ariadna Sánchez ^{1,2,3} , Angels Ginès ^{1,2,3,6}, Glòria Fernández-Esparrach ^{1,2,3,6}, Guillem Soy ^{1,2,3} , Oriol Sendino ^{1,2,3}, Eva Vaquero ^{1,2,3}, Sabela Carballal ^{1,2,3} , Fabio Ausania ^{3,6,7}, Juan Ramón Ayuso ^{3,8}, Anna Darnell ^{3,8}, María Pellisé ^{1,2,3,6}, Sergi Castellví-Bel ^{2,3}, Susana Puig ^{4,5} , Francesc Balaguer ^{1,2,3,6}  and Leticia Moreira ^{1,2,3,6,*} 

- ¹ Department of Gastroenterology, Hospital Clínic Barcelona, University of Barcelona, 08036 Barcelona, Spain; jllachr@clinic.cat (J.L.); asanchezg@clinic.cat (A.S.); magines@clinic.cat (A.G.); mgfernand@clinic.cat (G.F.-E.); gsoy@clinic.cat (G.S.); sendino@clinic.cat (O.S.); evaquero@clinic.cat (E.V.); carballal@clinic.cat (S.C.); mpellise@clinic.cat (M.P.); fprunes@clinic.cat (F.B.)
 - ² Centro de Investigación Biomédica en Red en Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD), 08036 Barcelona, Spain; sbel@recerca.clinic.cat
 - ³ IDIBAPS (Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer), University of Barcelona (UB), 08036 Barcelona, Spain; ausania@clinic.cat (F.A.); jrayuso@clinic.cat (J.R.A.); andarnel@clinic.cat (A.D.)
 - ⁴ Dermatology Department, Hospital Clínic Barcelona, University of Barcelona, 08036 Barcelona, Spain; paguile@clinic.cat (P.A.); spuig@clinic.cat (S.P.)
 - ⁵ Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras Instituto de Salud Carlos III, 08036 Barcelona, Spain
 - ⁶ Facultat de Medicina i Ciències de la Salut, Universitat de Barcelona (UB), 08036 Barcelona, Spain
 - ⁷ Department of General and Digestive Surgery, Hospital Clínic Barcelona, University of Barcelona, 08036 Barcelona, Spain
 - ⁸ Department of Radiology, Hospital Clínic Barcelona, University of Barcelona, 08036 Barcelona, Spain
- * Correspondence: lmoreira@clinic.cat



Citation: Llach, J.; Aguilera, P.; Sánchez, A.; Ginès, A.; Fernández-Esparrach, G.; Soy, G.; Sendino, O.; Vaquero, E.; Carballal, S.; Ausania, F.; et al. Pancreatic Cancer Surveillance in Carriers of a Germline Pathogenic Variant in *CDKN2A*. *Cancers* **2023**, *15*, 1690. <https://doi.org/10.3390/cancers15061690>

Academic Editors: Edoardo G. Giannini, Elisa Marabotto and Stefano Kayali

Received: 15 February 2023

Revised: 7 March 2023

Accepted: 7 March 2023

Published: 9 March 2023



Copyright: © 2023 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Simple Summary: Pancreatic cancer surveillance in high-risk individuals is not well-defined, and recommendations in this regard have recently changed. Specifically, in carriers of a germline pathogenic variant in *CDKN2A*, the risk of pancreatic ductal adenocarcinoma seems to be higher than previously reported. We present a cohort with a large number of *CDKN2A* heterozygotes under surveillance, in which an early pancreatic cancer was detected and a curative treatment was offered. Our data support the latest surveillance recommendations in these individuals.

Abstract: Three percent of patients with pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC) present a germline pathogenic variant (GPV) associated with an increased risk of this tumor, *CDKN2A* being one of the genes associated with the highest risk. There is no clear consensus on the recommendations for surveillance in *CDKN2A* GPV carriers, although the latest guidelines from the International Cancer of the Pancreas Screening Consortium recommend annual endoscopic ultrasound (EUS) or magnetic resonance imaging (MRI) regardless of family history. Our aim is to describe the findings of the PDAC surveillance program in a cohort of healthy *CDKN2A* GPV heterozygotes. This is an observational analysis of prospectively collected data from all *CDKN2A* carriers who underwent screening for PDAC at the high-risk digestive cancer clinic of the “Hospital Clínic de Barcelona” between 2013 and 2021. A total of 78 subjects were included. EUS or MRI was performed annually with a median follow-up of 66 months. Up to 17 pancreatic findings were described in 16 (20.5%) individuals under surveillance, although most of them were benign. No significant precursor lesions were identified, but an early PDAC was detected and treated. While better preventive strategies are developed, we believe that annual surveillance with EUS and/or MRI in *CDKN2A* GPV heterozygotes may be beneficial.

Keywords: pancreatic cancer; surveillance; hereditary; *CDKN2A*

1. Introduction

Pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC) is a rapidly progressive disease that causes more than 466,000 deaths per year. It is the seventh leading cause of cancer death in both sexes worldwide and, it is estimated that by 2030, it will be the second leading cause of death from cancer in the USA [1,2].

Family history of PDAC has been associated with an increased risk of developing this tumor. Approximately 5–10% of patients with PDAC have relatives with this neoplasm, which indicates the existence of familial risk factors in the pathogenesis of this disease [3–5]. There are two clinical situations in which a familial predisposition to PDAC has been described: familial PDAC (FPDAC), in which a familial aggregation of PDAC is observed with no identified hereditary cause [5] and hereditary PDAC, in which there is an association with a germline pathogenic variant (GPV) that carries an increased risk of developing this tumor. These hereditary cancer syndromes represent 3% of all PDACs but, except for hereditary pancreatitis, these GPVs also predispose the patients to other tumors, and the pancreas is not the main organ affected. The inherited syndromes associated with an increased risk of PDAC and specific GPV are Peutz–Jeghers syndrome [6], familial atypical multiple mole melanoma (FAMMM) [7], hereditary breast–ovarian cancer syndrome [5,8], familial adenomatous polyposis syndrome [9], Lynch syndrome [10], Li–Fraumeni syndrome, and ataxia telangiectasia [11,12].

Of these syndromes, FAMMM, which is characterized by a high risk of developing multiple dysplastic nevi and melanoma with a cumulative risk of 60–80% at 80 years, is also associated with a high risk of developing PDAC. Its cumulative lifetime risk is up to 20% with a 13–22-fold increased risk compared to the general population [13]. *CDKN2A* is a dominant inherited gene located on chromosome 9p21 [14] that encodes two proteins: p16 and p14ARF, the first protein being a negative regulator of cell cycle progression [15]. In this syndrome, the increased risk of PDAC has been associated especially with the pathogenic variant of p16 [7].

Although treatments for PDAC are improving, the 5 year survival rate is still less than 5%, and the main reason is its diagnosis in advanced stages. Therefore, those individuals with significantly increased risk (i.e., the 5–10% who meet criteria for familial or hereditary PDAC) should be identified to benefit from surveillance programs. PDAC screening is recommended when the risk of developing this neoplasm is significantly increased (>10-fold risk or >5% cumulative risk), such as FAMMM. Several recent studies analyzed the risk–benefit of PDAC surveillance in individuals at high risk, in which detection of PDAC during these programs resulted in a higher curative resection rate and a longer median survival time [16,17].

Until recently, it was considered that surveillance of *CDKN2A* GPV heterozygotes should only be performed if there was a family history of PDAC (CAPS 1–4 guideline [18]). However, according to the 2020 International Cancer of the Pancreas Screening Consortium (CAPS), PDAC surveillance is recommended in *CDKN2A* carriers regardless of family history of PDAC, starting at age 40 or 10 years before than the youngest relative affected [19]. These recommendations have changed in the last few years, since the most recent evidence seems to indicate that this syndrome carries a higher risk than previously reported [20]. Vasen et al. [21], and more recently (2022) Klatte et al. [22], published prospective studies in which PDAC surveillance seems effective in this group of individuals.

However, the yield of PDAC surveillance in *CDKN2A* GPV heterozygotes needs further studies to assess its efficacy in detecting pre-cancerous lesions, and improving the prognosis of PDAC through early detection. Our study aims at describing the performance of PDAC surveillance in the diagnosis of preneoplastic lesions or early-stages PDAC in *CDKN2A* GPV carriers.

2. Materials and Methods

2.1. Study Population

This is an observational analysis of prospectively collected data in a tertiary hospital. All *CDKN2A* germline pathogenic variant heterozygotes that were screened for PDAC and under follow-up at the high-risk digestive cancer clinic of the “Hospital Clínic de Barcelona” between June 2013 and July 2021 were included. Clinical criteria for genetic testing (*CDKN2A*, *CDK4* and *BAP1*) were: (a) patients diagnosed with at least two primary melanomas or with dual diagnosis of melanoma and PDAC, (b) families with at least one member with melanoma and two or more first- or second-degree relatives diagnosed with PDAC, (c) malignant melanoma in >1 first-degree relative, (d) first-degree relatives of *CDKN2A* GPV heterozygotes, and (e) presence of >50 nevi or multiple nevi with atypical histology.

All index cases were tested for all three genes (*CDKN2A*, *CDK4*, and *BAP1*), which are associated with a predisposition to melanoma, unless a *CDKN2A* pathogenic variant was known to exist in a first-degree relative. In that case, only *CDKN2A* was studied.

2.2. Definition of Surveillance Program

The included individuals were screened with annual magnetic resonance imaging (MRI) or endoscopic ultrasound (EUS) depending on availability or patient preferences, starting at age 50 or 10 years before the youngest affected relative, according to the European Society of Digestive Oncology (ESDO) expert discussion recommendations [23].

2.3. Data Recording

Personal and family history, environmental risk factors, and surveillance findings were analyzed.

- Personal data such as age, gender, alcohol consumption (current consumption of >14 units/week; former drinkers (>10 years) were not considered), smoking habits (current or former, with at least 5 pack-years of smoking), and comorbidities were included, as well as oncologic personal history. If PDAC: location, histology, treatment performed (surgery, radiotherapy, chemotherapy), “TNM” stage, survival, recurrence, cause of death;
- Molecular data: genetic study (description of pathogenic variant);
- Family history of cancer (digestive and extra-digestive neoplasms, type of cancer, age and degree of relationship);
- PDAC surveillance: type of test (EUS or MRI), periodicity, findings (normal, preneoplastic lesions, cancer);
- Definition of pancreatic lesions:
 - (a) High-risk pancreatic lesions [24]:
 - a.1. Any high-grade PanIN (III);
 - a.2. Any intraductal papillary mucinous neoplasia (IPMN) or mucinous cystic neoplasm with high-risk criteria, defined as: jaundice, presence of solid component, main pancreatic duct dilatation ≥ 10 mm, cyst diameter ≥ 4 cm, enhancing mural nodule >5 mm, thickened cyst wall, or abrupt change in pancreatic duct caliber with distal parenchymal atrophy.
 - (b) PDAC
 - (c) Others (nonspecific lesions): IPMN or mucinous cystic neoplasm without high-risk criteria, nonspecific cyst, main pancreatic duct dilatation ≥ 10 mm, neuroendocrine tumor.

Side-branch duct IPMN and nonspecific cysts smaller than 10 mm were not considered as significant premalignant lesions.

2.4. Statistical Methods for Data Analysis

A descriptive analysis was performed where continuous quantitative variables were expressed with the median and interquartile range and quantitative variables with proportions.

The differences between qualitative variables were compared using Fisher's test. The quantitative variables were analyzed using a non-parametric test (Mann–Whitney or Kruskal–Wallis for unpaired data and Wilcoxon for paired data). The association of PDAC or preneoplastic lesions and the variables of interest under study were carried out by means of a multivariate logistic regression analysis. A *p*-value less than 0.05 was considered statistically significant. For statistical analysis we used the SPSS 23 version (SPSS Inc., Chicago, IL, USA, 2021).

3. Results

3.1. General Characteristics

A total of 84 individuals with a proven *CDKN2A* germline pathogenic variant attended during the study period. After excluding 3 individuals due to age and 3 because they did not want to undergo surveillance, 78 individuals were finally included in the pancreatic surveillance program (see Figure 1).

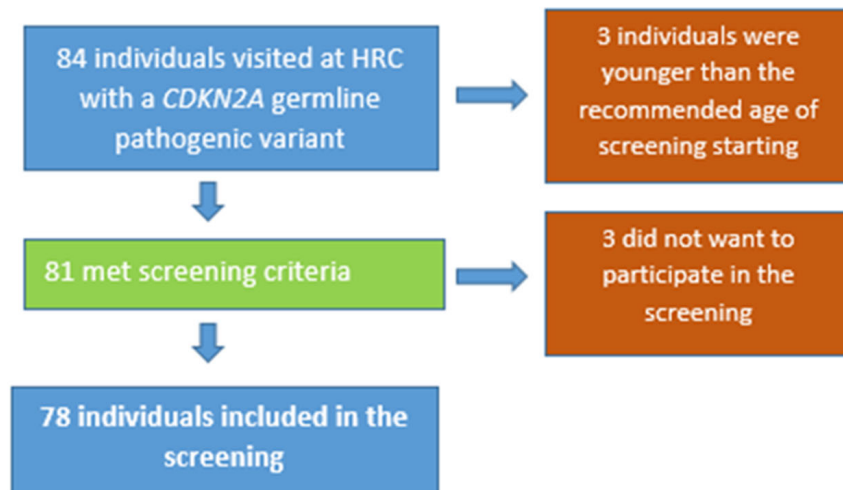


Figure 1. Flow chart—patients included in the study. HRC, high-risk clinic.

Of the total cohort, 46 (59.0%) were women, with a median age at first test of 53 years, interquartile range (IQR) 47–63. Regarding environmental risk factors, the most prevalent was tobacco, with 31 (39.7%) individuals with a history of smoking (former or current smoker). A total of 17 patients (21.8%) had a family history of PDAC and 56 (71.8%) a personal history of melanoma (Table 1).

Table 1. Cohort baseline characteristics (N = 78). IQR, interquartile range; PDAC, pancreatic ductal adenocarcinoma.

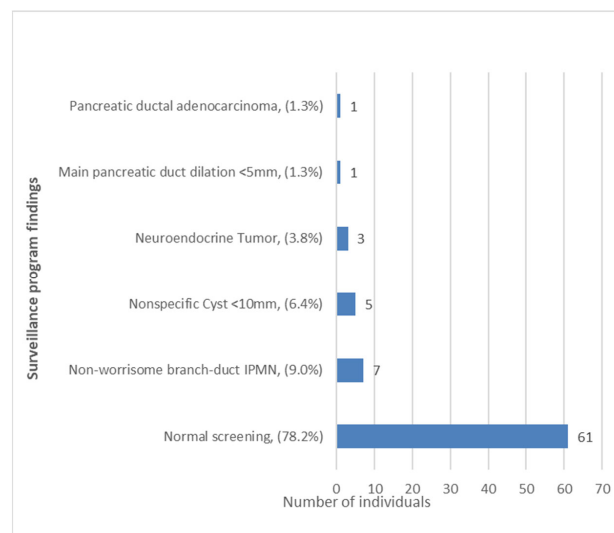
Characteristics of the Individuals Included (N = 78)	
Median age (years) at first test (median, IQR)	53 (47–63)
Female, n (%)	46 (59.0%)
Smoking habit (former or current smoker), n (%)	31 (39.7%)
Alcohol consumption, n (%)	5 (6.4%)
Diabetes mellitus type 2, n (%)	7 (9.0%)
Family history of PDAC, n (%)	17 (21.8%)
- First-degree relatives	5 (6.4%)
- Second and/or third-degree relatives	12 (15.4%)
Personal history of cancer	
- Melanoma	56 (71.8%)
- Prostate	2 (2.6%)
- Breast	2 (2.6%)
- Ovary	1 (1.3%)
- Brain	1 (1.3%)

3.2. Pancreatic Cancer Surveillance Program: Characteristics and Findings

The median number of examinations per individual was three (IQR 1–4), with a total of 121 EUS and 116 MRI performed and a median follow-up of 66 months (IQR 42–81). Although the recommendation was annual surveillance, a group of patients explicitly requested to be tested biannually during the first years (at the beginning of the program in 2013).

In 50 (64.1%) individuals, the first test performed was MRI and in 28 (35.9%) it was EUS. In 36 (46.2%) individuals, both MRI and EUS were performed, in 17 (21.8%) only MRI, and in 25 (32.1%) only EUS.

A total of 17 pancreatic findings were detected in 16 (20.5%) individuals under surveillance. As can be seen in Figure 2, we identified 1 PDAC and 16 other pancreatic lesions considered low risk or uncertain meaning (nonspecific lesions). No significant premalignant lesions were identified, and a 61 (78.2%) individuals had a normal surveillance test.

**Figure 2.** Surveillance findings. IPMN, intraductal papillary mucinous neoplasm.

Regarding the individual with PDAC, he was 58 years old when the first test was performed and was included for presenting a GPV in *CDKN2A* [exon 2, c.358delG (p.Glu120Serfs*26)]. He had family and personal history of melanoma. He had been diagnosed with a melanoma in situ 15 years ago, surgically treated and in which no systemic therapy was needed. He was a former smoker, without personal history of alcohol consumption or family history of PDAC. This patient was one of the seven individuals in our cohort who had a personal history of type 2 diabetes mellitus (T2DM) that was diagnosed in 2015, 4 years before the PDAC diagnosis. The neoplasm was located in the pancreatic tail and diagnosed on the first surveillance test by EUS and on an early stage (T2N0M0) (Figure 3). A distal pancreatectomy with splenectomy was performed after neoadjuvant chemotherapy. Fifteen months later it recurred with a single liver metastasis, and he is currently (33 months after the first surgery) alive undergoing chemotherapy treatment.

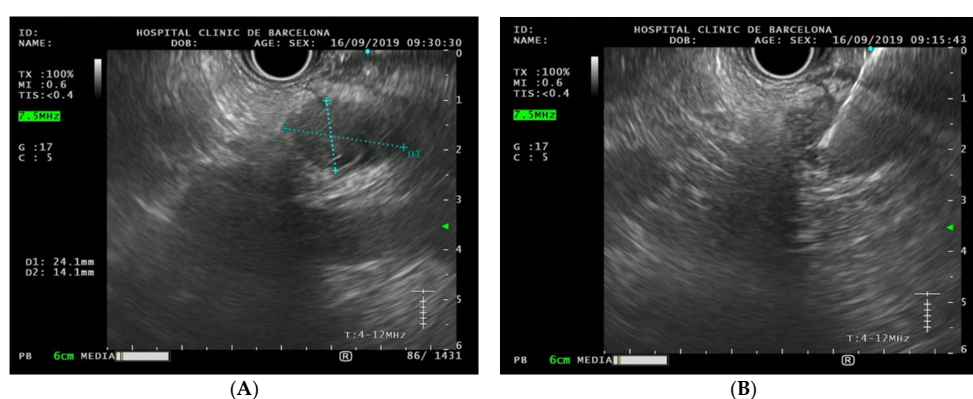


Figure 3. (A) Endoscopic ultrasound picture of the detected pancreatic cancer (24.1 × 14.1 mm). (B) Fine needle puncture in this operable tumor was performed and the cytology was positive for malignancy (adenocarcinoma). The final size was 28 × 16 mm (in the surgically removed piece).

Regarding the other findings, all seven IPMN detected were small (<10 mm) and side-branch IPMN without any high-risk criteria. Of the three neuroendocrine tumors (NET), two were well-differentiated tumors, confirmed by EUS-guided fine needle aspiration with low (<2%) Ki-67 index (G1). In the third case, there was not enough histological sample and it was classified as a NET by the radiological characteristics. They presented a maximum diameter of 5, 16, and 7 mm, respectively; all three were considered low-risk lesions. The five nonspecific cysts were all <10 mm and no other diagnostic tests were performed. Regarding the main pancreatic duct dilatation, it was a slight nonspecific dilation (5 mm) detected by EUS, with a normal previous MRI. In these last scenarios, a wait-and-watch strategy was adopted. All lesions remained stable and did not show any warning sign during follow-up.

In our cohort, 10/17 (58.8%) lesions were detected by EUS, 1/17 (5.9%) by MRI, and in 6/17 (35.3%) by both tests. Of the 10 individuals with lesions diagnosed by EUS, 4 (40.0%) had a normal MRI and in the other 6 (60.0%), MRI was not performed. These four lesions were one main pancreatic duct dilatation, one intraductal papillary mucinous neoplasm, one neuroendocrine tumor, and one nonspecific cyst. In the case where the lesion was detected only by MRI, EUS had not been performed. The PDAC was detected on the first surveillance by EUS (see Table 2).

Table 2. Surveillance findings, $n = 16$ in 17 individuals. EUS, endoscopic ultrasound; MRI, magnetic resonance imaging; IPMN, intraductal papillary mucinous neoplasm. EUS or MRI was performed during follow-up, depending on availability, patient preference, and previous test findings.

Lesions Detected at the Surveillance Program ($n = 17$)	Test Performed During Follow-Up		Test that Detected the Lesion	
	EUS	MRI	EUS	MRI
Main pancreatic duct dilation (5 mm)	Yes	Yes	Yes	No
IPMN	Yes	Yes	Yes	Yes
IPMN	Yes	Yes	Yes	Yes
IPMN	No	Yes	Not performed	Yes
IPMN	Yes	No	Yes	Not performed
IPMN	Yes	No	Yes	Not performed
IPMN	Yes	Yes	Yes	Yes
IPMN	Yes	Yes	Yes	No
Neuroendocrine tumor	Yes	Yes	Yes	No
Neuroendocrine tumor	Yes	Yes	Yes	Yes
Neuroendocrine tumor	Yes	Yes	Yes	Yes
Pancreatic cancer	Yes	No	Yes	Not performed
Nonspecific cyst	Yes	Yes	Yes	No
Nonspecific cyst	Yes	No	Yes	Not performed
Nonspecific cyst	Yes	Yes	Yes	Yes
Nonspecific cyst	Yes	No	Yes	Not performed
Nonspecific cyst	Yes	No	Yes	Not performed

3.3. Risk Factors Associated with PDAC and Preneoplastic Lesions

The risk factors ‘smoking’, ‘alcohol consumption’, ‘Diabetes Mellitus’, or ‘family history of PDAC’ were not independently associated with an abnormal surveillance exam ($p > 0.05$) in the logistic regression analysis.

4. Discussion

PDAC screening has not been proven to prevent PDAC or reduce mortality, and the target population for PDAC surveillance remains uncertain. The most recent evidence suggests that individuals with germline pathogenic variants in *CDKN2A* have a significantly higher risk than others, similar to that of Peutz–Jeghers syndrome. A systematic review of 16 studies published in 2015 analyzed the risk–benefit of PDAC surveillance in high-risk individuals for this neoplasia. Detection of PDAC during surveillance resulted in a higher curative resection rate (60% vs. 25%, p -value = 0.011) and a longer median survival time (14.5 vs. 4 months, $p < 0.001$) compared to the control group [16]. Canto et al. observed in a 16 years follow-up study of 354 individuals at high risk of PDAC that the majority (90%) of cancers detected during surveillance were resectable with a 85% survival at 3 years [17]. This indirect evidence supports the performance of surveillance in patients with family history or proven pathogenic germline variants and suggests an increased survival in selected patients. MRI or preferably EUS (given its ability to take ultrasound-guided fine-needle aspiration and to detect lesions smaller than 10 mm) can diagnose precursor lesions and early cancer, giving these patients the possibility of undergoing curative treatments [25].

In our cohort of *CDKN2A* carriers, an early PDAC was detected and a potential curative treatment was offered to the patient, who after almost 3 years, is still alive. However, in up to 20% of the individuals, a pancreatic alteration was detected during surveillance without

a malignant significance. The ability to detect small lesions in the pancreas, including any kind of NET, has grown dramatically in the last two decades [26], and this is, in part, due to the more frequent use of MRI and EUS in clinical practice. Thus, our benign surveillance findings seem to be similar to those expected in the general population older than 50 years [27,28]. However, although the diagnostic yield of our pancreatic surveillance program is low, it seems to have an impact on survival. Our results are in consonance with a recent study [20] where FAMMM and Peutz–Jeghers syndrome seemed to have an increased risk of PDAC over other genetic syndromes. Overbeek et al. showed the yield of long-term surveillance in one of the largest cohorts of high-risk individuals to date ($n = 366$). PDAC was diagnosed in 10 of the 165 GPV heterozygotes, with a cumulative 10 year incidence of 9.3%, whereas in high-risk individuals without a GPV, there was not any case of PDAC ($n = 201$).

No environmental or family risk factors were independently associated with PDAC or other findings. It is worth noting that four individuals presented a lesion detected by EUS with a previous normal MRI. This study was not designed to identify differences between these two tests, but we must take into account other studies that have proven EUS as more sensitive in detecting small pancreatic lesions (parenchymal abnormalities, cysts, and ductal adenocarcinomas) [25].

Vasen et al. [21] published in 2016 a prospective follow-up study from three European expert centers including 178 *CDKN2A* GPV heterozygotes with a mean follow-up time of 53 months. They detected a PDAC in 13 (7.3%) of them, the resection rate was 75%, and the 5 year survival rate was 24%. More recently (2022), Klatte et al. [22] published a 20 year prospective follow-up study including 347 *CDKN2A* individuals of a Dutch hospital, in which a high incidence of PDAC ($n = 36$) was demonstrated with 5.6 years of follow-up, and most of them ($n = 31$) were resectable. Our study is based on a cohort from a low-incidence region of PDAC and this could justify the fact that our incidence of PDAC is lower than in these other series.

Overbeek et al. [29] described in a large cohort (more 2000) under surveillance in which more than half of high-risk individuals developing high-grade dysplasia or PDAC had no previous lesions detected, which suggests a low prevalence of these lesions can explain why no precursor lesions were detected in our cohort. Moreover, PanIN lesions require a better characterization for an adequate diagnosis, and for this reason, we consider that more personalized surveillance programs are necessary. In this sense, the use of biomarkers, such as dysregulated expression of miR-21, miR-155, miR-196, and miR-210 that have been observed in PanIN and IPMN [30], could be used to identify target populations, and prediction models for PDAC based on the interaction of modifiable and genetic risk factors are being developed and will help to identify those patients at a higher risk [31].

Our study has some limitations. First, as it is a surveillance study, the follow-up time is possibly insufficient to assess the expected lesions (median of examinations per individual of three, IQR 1–4) requiring longer follow-up to ensure the benefits of surveillance. On the other hand, the size of the cohort is possibly insufficient to evaluate lesions of such a low incidence as PDAC. However, one of the main strengths of our study is that it is one of the largest cohorts of *CDKN2A* GPV carriers and it is a homogenous cohort (only *CDKN2A*), compared to previous reports where patients with several types of hereditary syndromes and familial PDAC, with different risk of PDAC were assessed.

5. Conclusions

In our pancreatic cancer surveillance program, no significant high-risk precursor lesions were found, but one early PDAC was diagnosed. These results suggest that while better preventive strategies are developed, annual surveillance with EUS and/or MRI in *CDKN2A* carriers may be beneficial.

Author Contributions: Patient recruitment: S.P., P.A., A.G., G.F.-E., O.S., E.V., S.C., F.A., J.R.A., A.D. and G.S. Study design: L.M. and J.L. Data collection: J.L., A.G., G.F.-E., M.P., J.R.A. and A.D. Data analysis and interpretation: L.M., J.L., E.V., S.C.-B. and F.B. Writing of manuscript: J.L., L.M., and A.S. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This research received no external funding. J.L. was awarded two fellowships: Beca iniciacio a la recerca from Societat Catalana de Digestologia and Emili Letang—Josep Font grant from Hospital Clinic Barcelona.

Institutional Review Board Statement: This study was approved by the Ethics Committee of the “Hospital Clínic de Barcelona” (code HCB/2020/0298). The study was carried out in compliance with the Declaration of Helsinki (current version; Fortaleza, Brazil, October 2013) and in accordance with the protocol of and with the legal requirements established by Law 14/2007 of 3 July, on Biomedical Research.

Informed Consent Statement: Informed consent was obtained from all subjects involved in the study.

Data Availability Statement: The data that support the findings of this study are available from the corresponding author upon reasonable request.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

References

- Rahib, L.; Smith, B.D.; Aizenberg, R.; Rosenzweig, A.B.; Fleshman, J.M.; Matrisian, L.M. Projecting cancer incidence and deaths to 2030: The unexpected burden of thyroid, liver, and pancreas cancers in the United States. *Cancer Res.* **2014**, *74*, 2913–2921. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Sung, H.; Ferlay, J.; Siegel, R.L.; Laversanne, M.; Soerjomataram, I.; Jemal, A.; Bray, F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J. Clin.* **2021**, *71*, 209–249. [[CrossRef](#)]
- Welinsky, S.; Lucas, A.L. Familial Pancreatic Cancer and the Future of Directed Screening. *Gut Liver* **2017**, *11*, 761–770. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Becker, A.E.; Hernandez, Y.G.; Frucht, H.; Lucas, A.L. Pancreatic ductal adenocarcinoma: Risk factors, screening, and early detection. *World J. Gastroenterol.* **2014**, *20*, 11182–11198. [[CrossRef](#)]
- Llach, J.; Carballal, S.; Moreira, L. Familial Pancreatic Cancer: Current Perspectives. *Cancer Manag. Res.* **2020**, *12*, 743–758. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Van Lier, M.G.; Wagner, A.; Mathus-Vliegen, E.M.; Kuipers, E.J.; Steyerberg, E.W.; van Leerdam, M.E. High cancer risk in Peutz-Jeghers syndrome: A systematic review and surveillance recommendations. *Am. J. Gastroenterol.* **2010**, *105*, 1258–1264, author reply 65. [[CrossRef](#)]
- De Snoo, F.A.; Bishop, D.T.; Bergman, W.; van Leeuwen, I.; van der Drift, C.; van Nieuwpoort, F.A.; Out-Luiting, C.J.; Vasen, H.F.; ter Huurne, J.A.; Frants, R.R.; et al. Increased risk of cancer other than melanoma in CDKN2A founder mutation (p16-Leiden)-positive melanoma families. *Clin. Cancer Res.* **2008**, *14*, 7151–7157. [[CrossRef](#)]
- Goggins, M.; Schutte, M.; Lu, J.; Moskaluk, C.A.; Weinstein, C.L.; Petersen, G.M.; Yeo, C.J.; Jackson, C.E.; Lynch, H.T.; Hruban, R.H.; et al. Germline BRCA2 gene mutations in patients with apparently sporadic pancreatic carcinomas. *Cancer Res.* **1996**, *56*, 5360–5364.
- Giardiello, F.M.; Offerhaus, G.J.; Lee, D.H.; Krush, A.J.; Tersmette, A.C.; Booker, S.V.; Kelley, N.C.; Hamilton, S.R. Increased risk of thyroid and pancreatic carcinoma in familial adenomatous polyposis. *Gut* **1993**, *34*, 1394–1396. [[CrossRef](#)]
- Kastrinos, F.; Mukherjee, B.; Tayob, N.; Wang, F.; Sparr, J.; Raymond, V.M.; Bandipalliam, P.; Stoffel, E.M.; Gruber, S.B.; Syngal, S. Risk of pancreatic cancer in families with Lynch syndrome. *JAMA* **2009**, *302*, 1790–1795. [[CrossRef](#)]
- Roberts, N.J.; Norris, A.L.; Petersen, G.M.; Bondy, M.L.; Brand, R.; Gallinger, S.; Kurtz, R.C.; Olson, S.H.; Rustgi, A.K.; Schwartz, A.G.; et al. Whole Genome Sequencing Defines the Genetic Heterogeneity of Familial Pancreatic Cancer. *Cancer Discov.* **2016**, *6*, 166–175. [[CrossRef](#)]
- Roberts, N.J.; Jiao, Y.; Yu, J.; Kopelovich, L.; Petersen, G.M.; Bondy, M.L.; Gallinger, S.; Schwartz, A.G.; Syngal, S.; Cote, M.L.; et al. ATM mutations in patients with hereditary pancreatic cancer. *Cancer Discov.* **2012**, *2*, 41–46. [[CrossRef](#)]
- Lynch, H.T.; Fusaro, R.M.; Lynch, J.F.; Brand, R. Pancreatic cancer and the FAMMM syndrome. *Fam. Cancer* **2008**, *7*, 103–112. [[CrossRef](#)]
- Bishop, D.T.; Demenais, F.; Goldstein, A.M.; Bergman, W.; Bishop, J.N.; Bressac-de Paillerets, B.; Chompret, A.; Ghiorzo, P.; Gruis, N.; Hansson, J.; et al. Geographical variation in the penetrance of CDKN2A mutations for melanoma. *J. Natl. Cancer Inst.* **2002**, *94*, 894–903. [[CrossRef](#)]
- Ohtani, N.; Zebede, Z.; Huot, T.J.G.; Stinson, J.A.; Sugimoto, M.; Ohashi, Y.; Sharrocks, A.D.; Peters, G.; Hara, E. Opposing effects of Ets and Id proteins on p16INK4a expression during cellular senescence. *Nature* **2001**, *409*, 1067–1070. [[CrossRef](#)]
- Lu, C.; Xu, C.F.; Wan, X.Y.; Zhu, H.T.; Yu, C.H.; Li, Y.M. Screening for pancreatic cancer in familial high-risk individuals: A systematic review. *World J. Gastroenterol.* **2015**, *21*, 8678–8686. [[CrossRef](#)]

17. Canto, M.I.; Almario, J.A.; Schulick, R.D.; Yeo, C.J.; Klein, A.; Blackford, A.; Shin, E.J.; Sanyal, A.; Yenokyan, G.; Lennon, A.M.; et al. Risk of Neoplastic Progression in Individuals at High Risk for Pancreatic Cancer Undergoing Long-term Surveillance. *Gastroenterology* **2018**, *155*, 740–751.e2. [[CrossRef](#)]
18. Canto, M.I.; Harinck, F.; Hruban, R.H.; Offerhaus, G.J.; Poley, J.-W.; Kamel, I.; Nio, Y.; Schulick, R.S.; Bassi, C.; Kluijdt, I.; et al. International Cancer of the Pancreas Screening (CAPS) Consortium summit on the management of patients with increased risk for familial pancreatic cancer. *Gut* **2013**, *62*, 339–347. [[CrossRef](#)]
19. Goggins, M.; Overbeek, K.A.; Brand, R.; Syngal, S.; Del Chiaro, M.; Bartsch, D.K.; Bassi, C.; Carrato, A.; Farrell, J.; Fishman, E.K.; et al. Management of patients with increased risk for familial pancreatic cancer: Updated recommendations from the International Cancer of the Pancreas Screening (CAPS) Consortium. *Gut* **2020**, *69*, 7–17. [[CrossRef](#)]
20. Overbeek, K.A.; Levink, I.J.M.; Koopmann, B.D.M.; Harinck, F.; Konings, I.C.A.W.; Ausems, M.G.E.M.; Wagner, A.; Fockens, P.; van Eijck, C.H.; Koerkamp, B.G.; et al. Long-term yield of pancreatic cancer surveillance in high-risk individuals. *Gut* **2021**, *71*, 1152–1160. [[CrossRef](#)]
21. Vasen, H.; Ibrahim, I.; Ponce, C.G.; Slater, E.P.; Matthäi, E.; Carrato, A.; Earl, J.; Robbers, K.; van Mil, A.M.; Potjer, T.; et al. Benefit of Surveillance for Pancreatic Cancer in High-Risk Individuals: Outcome of Long-Term Prospective Follow-Up Studies from Three European Expert Centers. *J. Clin. Oncol.* **2016**, *34*, 2010–2019. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
22. Klatte, D.C.; Boekstijn, B.; Wasser, M.N.; Shahbazi, S.F.; Ibrahim, I.S.; Mieog, J.S.D.; Luelmo, S.A.; Morreau, H.; Potjer, T.P.; Inderson, A.; et al. Pancreatic Cancer Surveillance in Carriers of a Germline. *J. Clin. Oncol.* **2022**, *40*, 3267–3277. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
23. Vangala, D.B.; Cauchin, E.; Balmaña, J.; Wyrwicz, L.; van Cutsem, E.; Güller, U.; Castells, A.; Carneiro, F.; Hammel, P.; Ducreux, M.; et al. Screening and surveillance in hereditary gastrointestinal cancers: Recommendations from the European Society of Digestive Oncology (ESDO) expert discussion at the 20th European Society for Medical Oncology (ESMO)/World Congress on Gastrointestinal Cancer, Barcelona, June 2018. *Eur. J. Cancer* **2018**, *104*, 91–103. [[PubMed](#)]
24. European Study Group on Cystic Tumours of the Pancreas. European evidence-based guidelines on pancreatic cystic neoplasms. *Gut* **2018**, *67*, 789–804. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
25. Stoita, A.; Penman, I.D.; Williams, D.B. Review of screening for pancreatic cancer in high risk individuals. *World J. Gastroenterol.* **2011**, *17*, 2365–2371. [[CrossRef](#)]
26. Kuo, E.J.; Salem, R.R. Population-level analysis of pancreatic neuroendocrine tumors 2 cm or less in size. *Ann. Surg. Oncol.* **2013**, *20*, 2815–2821. [[CrossRef](#)]
27. Zhang, X.M.; Mitchell, D.G.; Dohke, M.; Holland, G.A.; Parker, L. Pancreatic cysts: Depiction on single-shot fast spin-echo MR images. *Radiology* **2002**, *223*, 547–553. [[CrossRef](#)]
28. Kimura, W.; Nagai, H.; Kuroda, A.; Muto, T.; Esaki, Y. Analysis of small cystic lesions of the pancreas. *Int. J. Pancreatol.* **1995**, *18*, 197–206. [[CrossRef](#)]
29. Overbeek, K.A.; Goggins, M.G.; Dbouk, M.; Levink, I.J.; Koopmann, B.D.; Chuidian, M.; Konings, I.C.; Paiella, S.; Earl, J.; Fockens, P.; et al. Timeline of Development of Pancreatic Cancer and Implications for Successful Early Detection in High-Risk Individuals. *Gastroenterology* **2022**, *162*, 772–785.e4. [[CrossRef](#)]
30. Ho, A.S.; Huang, X.; Cao, H.; Christman-Skieller, C.; Bennewith, K.; Le, Q.-T.; Koong, A.C. Circulating miR-210 as a Novel Hypoxia Marker in Pancreatic Cancer. *Transl. Oncol.* **2010**, *3*, 109–113. [[CrossRef](#)]
31. Chhoda, A.; Lu, L.; Clerkin, B.M.; Risch, H.; Farrell, J.J. Current Approaches to Pancreatic Cancer Screening. *Am. J. Pathol.* **2019**, *189*, 22–35. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

Disclaimer/Publisher’s Note: The statements, opinions and data contained in all publications are solely those of the individual author(s) and contributor(s) and not of MDPI and/or the editor(s). MDPI and/or the editor(s) disclaim responsibility for any injury to people or property resulting from any ideas, methods, instructions or products referred to in the content.

[Article 2](#): Endoscopic surveillance for Familial Intestinal Gastric Cancer in low-incidence areas: an effective strategy

RESEARCH ARTICLE

Cancer Therapy and Prevention

Endoscopic surveillance for familial intestinal gastric cancer in low-incidence areas: An effective strategy

Joan Llach^{1,2,3} | Inmaculada Salces⁴ | Ana Guerra⁵ | Beatriz Peñas^{2,6} | Daniel Rodríguez-Alcalde⁷ | Pilar Díez Redondo⁸ | Joaquin Cubiella^{2,9} | Óscar Murcia¹⁰ | Maite Escalante¹¹ | Jordi Gratacós-Ginès^{1,2,3} | Anna Pocerull^{1,2,3} | Maria Daca-Alvarez^{1,3} | Irina Luzko¹ | Ariadna Sánchez^{1,2,3} | Cristina Herrera-Pariente^{2,3} | Teresa Ocaña^{1,2,3} | Sabela Carballal^{1,2,3} | Ignasi Elizalde^{1,2,3} | Sergi Castellví-Bel^{2,3} | Glòria Fernández-Esparrach^{1,2,3,12} | Antoni Castells^{1,2,3,12} | Francesc Balaguer^{1,2,3,12} | Leticia Moreira^{1,2,3,12}

¹Department of Gastroenterology, Hospital Clínic Barcelona, Barcelona, Spain

²Centro de Investigación Biomédica en Red en Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD), Madrid, Spain

³IDIBAPS (Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer), Barcelona, Spain

⁴Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, Spain

⁵Complejo Hospitalario de Navarra, Navarra, Spain

⁶Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, Spain

⁷Hospital Universitario de Móstoles, Madrid, Spain

⁸Hospital Universitario Río Hortega, Valladolid, Spain

⁹Grupo de Investigación en Oncología Digestiva-Ourense, Hospital Universitario de Ourense, Ourense, Spain

¹⁰Hospital General Universitario de Alicante, Valencia, Spain

¹¹Hospital Universitario Araba, Araba, Spain

¹²Facultat de Medicina i Ciències de la Salut, Universitat de Barcelona, Barcelona, Spain

Correspondence

Leticia Moreira, Facultat de Medicina i Ciències de la Salut, Universitat de Barcelona, Barcelona, Spain.
Email: lmoreira@clinic.cat

Funding information

Instituto de Salud Carlos III, Grant/Award Number: PI21/00333

Abstract

While clinical practice guidelines for hereditary diffuse gastric cancer are well established, there is no consensus on the approach for familial intestinal gastric cancer (FIGC). In low-incidence gastric cancer (GC) areas such as the United States or most European countries, there are no evidence-based recommendations on endoscopic assessment in FIGC families. We aim to describe the yield of GC surveillance in these families, and to identify epidemiological risk factors for the development of GC and its precursor lesions. This is a multicenter observational study involving nine tertiary Spanish hospitals, in which all individuals fulfilling FIGC criteria who underwent endoscopic surveillance were included between 1991 and 2020. Forty-one healthy individuals of 31 families were recruited. The median number of upper

Abbreviations: AG, atrophic gastritis; CI, confidence interval; EGD, upper gastrointestinal endoscopy or esophagogastroduodenoscopy; FDR, first-degree relative; FIGC, familial intestinal gastric cancer; GAPPs, proximal polyposis of the stomach; GC, gastric cancer; HDGC, hereditary diffuse gastric cancer; *Hp*, *Helicobacter pylori*; IHC, immunohistochemistry; IM, intestinal metaplasia; IQR, interquartile range; MMR, mismatch repair; OR, odds ratio; PPI, proton pump inhibitor; SDR, second-degree relatives.

gastrointestinal endoscopies per individual was 3 (interquartile range, IQR, 1-4). The median interval time between tests was 2 years (IQR 1.5-2.5), and the median follow-up was 9 years (IQR 3-14.5). In 18 (43.9%) subjects, a precursor lesion of GC was found during follow-up, and in 2 (4.9%), an early GC was identified, in which curative treatment was offered. *Helicobacter pylori* (*Hp*) infection proved to be independently associated with an increased risk of developing precursor lesions or GC, adjusted by age, gender and follow-up, with an Odds Ratio of 6.443 (1.36-30.6, *P* value .019). We present the first outcomes that support endoscopic surveillance with biopsies and detection of *Hp* in FIGC families, although the periodicity has yet to be defined.

KEYWORDS

familial intestinal, gastric cancer, gastric cancer, surveillance

What's new?

Individuals who meet the criteria for Familial Intestinal Gastric Cancer (FIGC) are at high risk of developing gastric cancer, which is usually diagnosed in advanced stages. Scientific evidence supporting endoscopic surveillance in these families is lacking. In this long-term follow-up study of a FIGC cohort, upper gastrointestinal endoscopy effectively detected precursor lesions and early gastric cancer, and the development of these lesions was associated with *Helicobacter pylori* infection. These findings support endoscopic surveillance with biopsies and *Helicobacter pylori* detection in FIGC families in low-risk gastric cancer areas, although the periodicity has yet to be defined.

1 | INTRODUCTION

Gastric cancer (GC) is the fifth most frequent neoplasia and the fourth leading cause of cancer death worldwide.¹ Its incidence differs depending on the geographical area, and in low-incidence regions (<10 cases per 1 00 000 inhabitants) such as the United States, Spain and most European countries, the number of new cases is increasing due to population aging.¹ GC screening in these countries is controversial, and endoscopic surveillance is reserved only for those individuals with a significantly increased risk of GC, such as those with incomplete extensive intestinal metaplasia (IM) or individuals with a hereditary predisposition of GC.² However, identifying individuals who can truly benefit from surveillance is difficult, and current recommendations lack scientific evidence.^{3,4}

Approximately 10% of GCs present some family aggregation,⁵ and the three primary familial GC conditions include hereditary diffuse GC (HDGC), gastric adenocarcinoma and proximal polyposis of the stomach (GAPPS) and familial intestinal GC (FIGC).⁶ While the first two entities have a better defined strategies of management, FIGC is a less well-known entity and health professionals often do not know how to approach these families. Finally, GC is also associated with other cancer syndromes such as Lynch syndrome,⁷ Li-Fraumeni syndrome,⁸ juvenile polyposis syndrome,⁹ Peutz-Jeghers syndrome¹⁰ and hereditary breast and ovarian cancer syndrome,¹¹ where a known germline pathogenic variant is identified.

FIGC includes cases with familial aggregation of intestinal-type GC without an identified genetic cause or gastric polyposis, with specific diagnostic criteria that varies depending on the geographical area (based on

the incidence). In high-incidence areas, FIGC diagnosis requires the following three criteria: (a) three or more relatives with intestinal GC with one of them being a first-degree relative (FDR) of the other two, (b) occurrence of GC in at least two generations and (c) at least one patient with GC before the age of 50.¹¹ In low-incidence GC countries, diagnosis requires any of the following: (a) ≥ 3 FDRs or second-degree relatives (SDR) with intestinal GC, regardless of age, or (b) ≥ 2 FDR or SDR with intestinal GC, at least one affected before the age of 50.¹¹ It is estimated that FDR of patients with FIGC are 2 to 3 times more likely to present this neoplasia compared to the general population,¹² although to date there are few series reported with families affected with this entity.¹³

A causal germline pathogenic variant of this pathology is unknown,^{14,15} but it could be a genetically determined, likely polygenic, GC-predisposing disease, distinct from patients with sporadic intestinal GC at the germline and somatic levels.¹⁶ Carvalho et al, recently published a large homogeneous cohort of 50 families meeting FIGC criteria, with a 66% prevalence of GC and a median age of 72 at diagnosis.¹⁶ It is believed that some gene polymorphisms (such as interleukin 1 β or Toll-like receptor 4) could be decisive in the susceptibility of *Helicobacter pylori* (*Hp*) infection and the type of inflammation triggered by this bacterium,^{17,18} which would precipitate the carcinogenesis progression of intestinal-type GC, as proposed by Correa Cascade, in the sequential changes of the gastric mucosa: atrophic gastritis (AG), IM and dysplasia.¹⁹ These inflammatory changes can be detected by upper gastrointestinal endoscopy (esophagogastroduodenoscopy, EGD) with biopsies, and allow the physician to stratify patients by GC risk and adjust the interval between tests, and in some cases (visible lesion with dysplasia), perform endoscopic resection to prevent GC. Having a family

history of GC carries an increased risk of *Hp* infection, AG, and IM, and there is evidence to suggest that preneoplastic lesions in individuals with FDR with GC are at increased risk of progression.²⁰ However, there are no data to show how much these precursor lesions increase the risk of GC in FIGC condition, nor whether the risk of lesion progression is increased compared to the general population.

Contrarily to other syndromes, such as in HDGC where the surveillance is better established,^{21,22} in FIGC there is no clear evidence for the best approach. Surveillance is recommended in a research environment,²³ and recommendations vary between different European societies, from just eradicating *Hp*, to performing endoscopies with different periodicities (annually, every 3 or 5 years).^{24,24-27} For example, the European Society of Digestive Oncology expert panel recommends annual EGD with a detailed exploration of the gastric mucosa with random biopsies, starting at the latest at the age of 40 years or 5 years before disease onset in the youngest affected relative.²⁴ However, there are no studies evaluating the effectiveness of the endoscopic assessment in FIGC.

The objective of this study is to evaluate the efficacy of a program based on endoscopic surveillance in families meeting criteria for FIGC in a low-incidence GC area. We aim to describe the performance of endoscopic surveillance in the diagnosis of preneoplastic lesions or GC in early stages, and to identify epidemiological risk factors of GC in these families.

2 | MATERIALS AND METHODS

2.1 | Study population and inclusion criteria

This is an observational retrospective study involving nine tertiary Spanish hospitals. All healthy individuals who met FIGC criteria and who underwent endoscopic surveillance were included between 1991 and 2020. The criteria used were the same as those used in routine clinical practice in low-incidence GC regions: ≥ 3 FDR or SDR with intestinal GC, regardless of age (criterion 1), or ≥ 2 FDR or SDR with intestinal GC, at least one affected before the age of 50 (criterion 2), and without a germline pathogenic variant in a cancer predisposing gene or a hereditary syndrome suspected. The patients were visited in a high-risk gastrointestinal cancer clinic after being referred for their family history.

Endoscopic surveillance consisted of performing at least one EGD in asymptomatic individuals with family history of GC that fulfilled FIGC criteria. Since it is an observational study based on a real-world daily practice, the periodicity, age of first EGD, type of biopsies and type of EGD were performed according to each participating center protocols.

2.2 | Data recording (all the information was collected from routine clinical data)

- Inclusion criterion of FIGC.
- Personal data: age, gender, race, alcohol consumption (at least 14 units/week), smoking habits (current, former, never), proton

pump inhibitor (PPI) consumption (at least at low dose within the past 12 months), comorbidities and oncologic personal history were recorded.

- Germline genetic study (Hereditary Cancer panel Illumina 1 and Sanger CTNNA1 sequencing). Reported if performed or not.
- Family history of neoplasia (digestive and extra-digestive neoplasms, type of cancer, age and degree of relationship). Whenever possible, medical reports were requested to avoid recall bias.
- Endoscopic data: type of EGD performed (standard or high definition, use of chromoendoscopy), interval, follow-up (years), findings (normal, preneoplastic lesions, cancer, others) and their location. Biopsies: if performed or not, and if performed which protocol (Cambridge, Sydney or random to discard *Hp*).
- Depending on the presence of precursor lesions and GC, procedures were categorized as follows:
 - a. Normal test: Individuals with a normal EGD or with nonspecific lesions, including gastric polyps without dysplasia, peptic ulcer, hiatal hernia, esophagitis and non-specific mucosal or submucosal lesions.
 - b. Abnormal test: premalignant lesions (focal or extensive AG, complete or incomplete IM, low-grade dysplasia and high-grade dysplasia) and gastric cancer. If GC was diagnosed during surveillance, histology, treatment performed (surgery, radiotherapy, chemotherapy), stage (TNM), recurrence, death and cause of death was reported.

If there was an individual with a premalignant lesion or GC, and a nonspecific lesion such as hiatal hernia or esophagitis, it was considered as an "abnormal test." Lesions detected in the first test were defined as prevalent cases, while lesions detected during follow-up as incident cases.

2.3 | Statistical methods for data analysis

Statistical analysis was performed using the SPSS 23 version (SPSS Inc., Chicago, IL, 2021). Quantitative variables were expressed as medians and interquartile ranges (IQRs) or means and SD depending on the distribution, and categorical variables were expressed as total number and frequencies (%). Comparisons between categorical data were analyzed with Fisher's exact or ANOVA statistics; for continuous data Student *t*-test for parametric and Mann-Whitney *U* test for non-parametric data were used.

Univariate binary logistic regression was performed for selection of variables associated with the diagnosis of relevant precursor lesions or GC. For multivariable logistic regression analyses, age, gender, follow-up (years), and candidate variables with statistically significant *P* values (defined as $P < .05$) on univariate analysis were used in the final multivariate model. Odds ratios (ORs) with 95% confidence intervals (CIs) were included to quantify the magnitude of the association. When information was missing the denominator accounted for patients with available data (complete case analysis).

3 | RESULTS

3.1 | General characteristics

Forty-one individuals of 31 FIGC families met FIGC criteria and participated in GC surveillance. Twenty-nine (70.7%) met criterion 1 and 12 (29.3%) criterion 2. Thirty (73.2%) were women, and the median age of first EGD was 51 years, interquartile range (IQR) 39 to 57. The main characteristics are summarized in Table 1.

3.2 | Endoscopic data

A total of 162 endoscopies were performed. The median number of EGD per individual was 3 (IQR 1-4). In 17 (41.5%) cases only one endoscopy was performed. Regarding those with more than one test, the median interval time between EGD was 2 years (IQR 1.5-2.5), and the median follow-up of individuals with more than one EGD was 108 months (IQR 36-174). High definition EGD was performed in 20 (48.8%) individuals, and chromo-endoscopy (virtual or conventional) in 8 (19.5%).

The surveillance strategy performed was EGD + biopsies following Cambridge protocol in 3 (7.3%) individuals, EGD + biopsies following Sydney protocol in 9 (22%), EGD + random (without visible lesion) gastric biopsies to rule out *Hp* in 27 (65.6%) and EGD without taking biopsies for histology in 2 (4.9%), in this last scenario urease test was performed to rule out *Hp*. Therefore, in 39/41 (95.1%) individuals some type of gastric biopsy for histology was performed.

3.3 | Endoscopic findings

Twenty (48.8%) individuals were found to have a precursor lesion or GC during the follow-up (abnormal test). As it can be seen in Figure 1, two early GC and 18 other precursor GC lesions were identified (if more than one lesion coexists, the most advanced is reported). The median age of onset was 55.5 years (IQR 46-65.5) for AG, 56.5 (IQR 47-66) for IM and 65.5 (IQR 58.5-69.5) for dysplasia.

Figure 2 describes the evolution of precursor lesions based on follow-up time, and the most prevalent and incident nonspecific lesions are summarized in Table 2.

Finally, *Hp* infection was detected in 21 (51.2%) patients either with a urease test or in the gastric biopsy examination, of which 14 (70%) had an "abnormal surveillance test". Data on *Hp* treatment and eradication are lacking and could not be reported.

In 11 of the 20 (55%) individuals with a precursor lesion, it was detected in the first EGD (prevalent cases), while in 9/20 (45%) during follow-up (incident cases). Both GC were incident, identified during follow-up (Figure 2). All individuals with more than 20 years of observed follow up ($n = 5$, 12.2%) developed a precursor lesion while under surveillance (Figure 3).

TABLE 1 Characteristics of familial intestinal gastric cancer individuals who underwent gastric cancer surveillance.

Characteristic	Total population (n = 41)
Age at start of surveillance, median years	51 (IQR 42-56)
Male, n (%)	11 (26.8%)
Race, n (%)	
Caucasian	40 (97.6%)
American Indian	1 (2.4%)
Body Mass Index, median	26.435 (IQR 25.26-26.81)
Smoking, n (%)	
Never	21 (51.2%)
Former	7 (17.1%)
Current	5 (12.2%)
Unknown	8 (19.5%)
Alcohol consumption, n (%)	
≥14 units / week	4 (9.8%)
No	27 (65.6%)
In Past or Unknown	10 (24.4%)
Chronic use of PPIs, n (%)	12 (29.3%)
Personal history of other malignances, n (%)	7 (17.1%)
Breast	3 (7.3%)
Colorectal	1 (2.4%)
Melanoma	1 (2.4%)
Esophagus	1 (2.4%)
Waldenstrom macroglobulinemia	1 (2.4%)
Family history of gastric cancer, n (%)	41 (100%)
At least one FDR, n (%)	31 (75.6%)
Median age of the youngest affected FDR with GC, years	52 (IQR 40.5-65.5)
Family history of other malignances, n (%)	27 (65.9%)
Colorectal	11 (26.8%)
Breast	7 (17.1%)
Lymphoma	3 (7.3%)
Ovarian	2 (4.9%)
Genetic testing performed, n (%)	10 (24.4%), in all cases negative

Abbreviations: FDR, first-degree relative; GC, gastric cancer; IQR, interquartile range; PPI, proton pump inhibitor.

3.4 | Gastric cancer diagnosis

Two (4.9%) intestinal GC were detected during surveillance. One was diagnosed in a 73-year-old woman with four FDRs affected by GC, being the youngest FDR diagnosed at 52. She was diagnosed in the fourth surveillance test after 3 years of follow-up, and genetic testing was not performed because no hereditary syndrome was suspected.

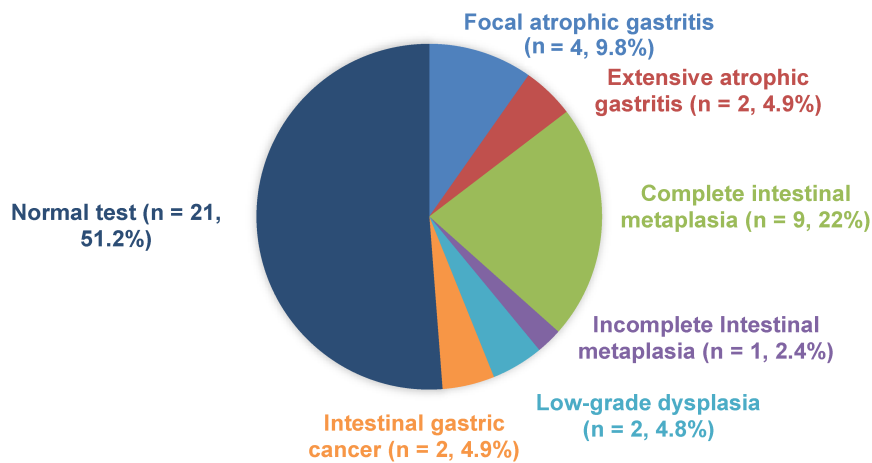


FIGURE 1 Endoscopic surveillance findings during follow-up. If more than one lesion coexisted, the most advanced was reported. In both cases with low-grade dysplasia, no endoscopic visible lesion was identified. [Color figure can be viewed at wileyonlinelibrary.com]

The tumor was located in the antrum and diagnosed at an early stage (T1N0M0). Immunohistochemistry for mismatch repair proteins (IHC-MMR) was performed on paraffin-embedded sample and showed normal expression. The neoplasm was preceded by focal incomplete IM and antrum high-grade dysplasia (no visible lesion) in the previous EGD performed 3 months before (see Figure 2, 12th individual), and curative treatment with total gastrectomy was offered. The patient is alive 16 years after surgery.

The second patient was an 82-year-old woman who had two FDRs affected by GC (the youngest FDR was diagnosed at 42), and was diagnosed in the 16th surveillance EGD, after 26 years of follow-up. In this case, genetic testing ruled out germline pathogenic variants associated to GC. The neoplasm was preceded by focal incomplete IM and low-grade dysplasia (no visible lesion) in the previous test performed 2 years before (see Figure 2, fifth individual). The tumor was also located in the antrum and at an early stage (T1N0M0), IHC-MMR showed a normal expression of MMR proteins and a curative treatment (total gastrectomy) was offered. The patient is alive 2 years after surgery without signs of recurrence.

3.5 | Risk factors associated to preneoplastic lesions and GC

In the univariate analysis, a statistically significant association was observed between *Hp* infection and the dependent variable “abnormal surveillance test” (P value of .019). No statistically significant association was observed with the variables “Gender”, “Age”, “alcohol”, “smoking”, “chronic use of PPIs”, “follow-up (years)”, “at least one FDR affected by GC”, “personal history of other neoplasia”, “Family history of other neoplasm” or “Cambridge/Sydney biopsy protocols”. Moreover, “*Hp* infection” remained to be an independent risk factor

for the diagnosis of precursor lesions and GC adjusted by age, gender and follow-up with an OR of 6.443 (1.36-30.6, $P = .019$) (Table 3).

4 | DISCUSSION

In this long term follow-up study of a cohort of FIGC individuals, we demonstrate that GC surveillance leads to detection of resectable, early-stage GC and a large number of preneoplastic lesions. This study encompasses the largest cohort of FIGC individuals under surveillance to date, and we present the first outcomes that support its effectiveness in a low-incidence area. This is the first study to evaluate the efficacy of GC surveillance in this group of individuals and our data supports the use of endoscopic assessment in this high-risk condition.⁶

This study highlights the increased number of precursor gastric lesions within FIGC individuals. Almost 50% of the individuals of our cohort presented some precursor lesion during follow-up. Our results showed a higher number of precursor lesions of GC compared to the general population, since the prevalence of these lesions (including any type of AG) in low-incidence areas is estimated to be around 9% to 23%.²⁸ For example, den Hoed et al²⁹ published the estimated prevalence of preneoplastic gastric lesions in asymptomatic individuals in a general population of low risk area of GC, a cohort of 383 individuals, most of them Caucasian and with a mean age of 53 years. Although the age of that cohort was slightly higher than ours, the prevalence of precursor lesions (including AG, IM or dysplasia) was 9.3%, compared with our prevalence of 26.8% (11/41 patients with precursor gastric lesions within the first endoscopy). Therefore, our data supports that FIGC condition promotes intestinal gastric carcinogenesis and leads to a higher proportion of preneoplastic lesions.

Ind	Total EGD	MIYB EGD	Year of follow-up																		
			0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26					
1	>10	2	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	
2	>10	1	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
3	>10	2	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
4	>10	1.5	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
5	>10	2	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
6	7	2.5	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
7	7	2	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
8	6	1.5	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
9	5	1	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
10	5	3	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
11	4	2	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
12	4	0.75	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
13	3	2	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
14	3	1	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
15	3	1.5	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
16	2	3	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
17	1	-	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
18	1	-	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
19	1	-	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
20	1	-	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○

○ = Normal test; ○ = Atrophic Gastritis; ○ = Intestinal Metaplasia; ○ = Dysplasia; ○ = Intestinal GC

FIGURE 2 Summary of the 20 patients with “abnormal” surveillance test, showing the progression of the lesions based on the follow-up time. EGD, Upper Gastrointestinal Endoscopy; GC, Gastric Cancer; Ind, Individual; MIYB EGD, median interval (years) between EGD. [Color figure can be viewed at wileyonlinelibrary.com]

Both GCs were diagnosed at an early stage, both presented incomplete IM and dysplasia in previous EGD, and curative treatment was offered in both cases. Taking into account that GC is usually diagnosed in advanced stages, this is very relevant data, since surveillance

in these individuals also could increase its survival. Individualizing the follow-up based on the lesions found in the previous EGD is a strategy to consider, since as reported in our cohort, both GC were preceded of IM and dysplasia. Although the objective of this study was

not to evaluate which was the best surveillance strategy (since it is a descriptive observational study with a heterogeneous follow-up), we reported a high detection of precursor lesions in individuals who

TABLE 2 Nonspecific lesions of individuals under surveillance.

Nonspecific lesions	Total n = 11, n (%)
Hiatal hernia	3* (7.3%)
Grade C/D esophagitis	2* (4.9%)
Hyperplastic polyp	2 (4.9%)
Fundic gland polyps	2 (4.9%)
Subepithelial lesion (leiomyoma)	1 (2.4%)
Erosive duodenitis	1 (2.4%)
Schatzki ring	1 (2.4%)

Note: This table includes all non-specific lesions that were identified during surveillance, both in the "normal test" group and in the "abnormal test" group. *One individual presented with both esophagitis and hiatal hernia.

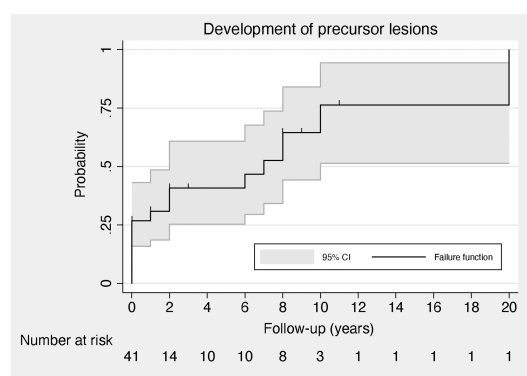


FIGURE 3 Kaplan–Meier curve for the appearance of precursor lesions according to the follow-up time. All the subjects with follow-up of more than 20 years ended up developing some precursor lesion.

TABLE 3 Analysis of risk factors for presenting an abnormal surveillance test.

Characteristic	Normal test (n = 21)	Abnormal test (n = 20)	OR (95% CI)*, P value (Univariate)	OR (95% CI); P value (Multivariate)
Gender: women; number (%)	17 (80.9%)	13 (65%)	0.44 (0.11-1.8), 0.90	–
Age, years; median (IQR)	50 (36-54)	52 (45-62)	$P > .05$	–
FH of other neoplasm (%)	16 (76.2%)	11 (55%)	3.6 (0.91-14.6), 0.062	–
Time until event or end of follow-up, years; mean (SD)	2.14 (3.2)	3.2 (5.2)	$P > .05$	–
Cambridge/Sydney protocol performed (%)	5 (23.8%)	7 (35%)	1.72 (0.44-6.72), 0.43	–
Chronic use of PPI (%)	3 (14.3%)	9 (45%)	3.7 (0.76-17.7), 0.098	–
<i>Hp</i> infection (%)	7 (33.3%)	14 (70%)	4.7 (1.2-17), 0.019	6.443 (1.36–30.6), 0.019 (adjusted by age and gender and follow-up)

Note: Univariate and multivariate analysis of factors associated with the detection of precursor lesions. *For quantitative variables OR does not apply. Abbreviations: CI, confidence interval; IQR, interquartile range; FH, family history; *Hp*, *Helicobacter pylori*; OR, odds ratio; PPI, proton pump inhibitor.

underwent periodic endoscopies with biopsies, particularly performing Cambridge/Sydney protocols. Thus, a strategy to consider in clinical practice would be to perform EGD with biopsies every 1 to 3 years, although prospective studies are needed to better define these intervals.

Regarding risk factors, as already seen in other papers, the main risk factor associated with the development of GC and its precursor lesions is *Hp* infection.³⁰⁻³² In our study, *Hp* infection was the only factor independently associated with the development of precursor lesions or GC, so in FIGC families it seems especially relevant to rule it out and eradicate if it is detected. It is also worth mentioning that the prevalence of *Hp* infection in our country is around 53%,³³ very similar to that found in our cohort (51.2%). The association between *Hp* and the precursor lesions of GC observed in our study (OR 6.4) is slightly higher than that reported in the general population,²⁸ so the role of this bacterium in the carcinogenesis of FIGC could play an even more relevant role than that reported in the sporadic GC.

Members of the same family have a similar environment in terms of socioeconomic status, dietary habits, probability of *Hp* infection and type of strain. *Hp* treatment could stop gastric carcinogenesis and improve the prognosis of these families, although in our study we have not been able to prove it.

Not even age, gender, toxic habits, family history or use of PPIs showed an association with the development of precursor lesions or GC, which could indicate that in FIGC condition, these factors could have less weight than in sporadic GC. However, the possible cause of a lack of observed relationship for some of these variables may be related to underreporting of those exposures, or it may also be due to too low statistical power (type II error). There are no prior studies evaluating the association between these risk factors (including *Hp*) and GC precursor lesions in FIGC condition.

This study has several strengths. This is a multicenter study involving nine tertiary hospitals with a long follow-up time. The FIGC criteria in our region are very strict and it is difficult to gather a large enough cohort to provide relevant data. All families with diffuse GC or of any other histology were excluded, and all included patients met

the FIGC clinical criteria, which are very restrictive for a low-incidence area of GC. Even so, our data demonstrates that surveillance in this group helps us diagnose a high percentage of precursor lesions and early GC, and that there is an association between them and *Hp* infection.

However, this study has some limitations. First, although this study records one of the largest FIGC cohorts, only 41 individuals of 31 families were included. Nevertheless, considering that it was carried out in a low-incidence area of GC, this cohort is relevant and probably represents this entity (FIGC) in a less biased way than in countries with a higher incidence. Second, not all individuals underwent genetic testing, although it is not recommended in clinical practice unless a hereditary syndrome is suspected. Third, since it is a retrospective study, we do not have data about the treatment performed to eradicate *Hp* and its effectiveness during follow-up, and not all patients have the same follow-up regarding interval, number and types of EGD (conventional vs high definition, chromoendoscopy, type of biopsies performed, etc.). However, this reflects normal clinical practice and the lack of consensus on the management of these families, which reaffirms the relevance of the findings. Finally, the findings of precancerous lesions and also *Hp* infection would probably have been even higher, if standard biopsy protocols had been done in all centers.

In conclusion, in our FIGC cohort, endoscopic surveillance led to the detection of early-stage GC and premalignant lesions, representing a diagnostic yield of 5% for GC and 44% for preneoplastic lesions for a median follow-up of 9 years. Those lesions show a statistically significant association with the presence of *Hp* infection. Our findings represent the first study evaluating and supporting endoscopic surveillance with biopsies and detection of *Hp* in FIGC families in areas of low risk of GC, although its periodicity has yet to be defined.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

The work reported in the paper has been performed by the authors, unless clearly specified in the text. Patient recruitment: Inmaculada Salces, Ana Guerra, Beatriz Peñas, Daniel Rodríguez-Alcalde, Pilar Díez Redondo, Joaquín Cubiella, Óscar Murcia, Maite Escalante, Leticia Moreira. Study design: Leticia Moreira, Joan Llach. Data collection: Leticia Moreira, Joan Llach, Anna Pocrull. Data analysis and interpretation: Leticia Moreira, Joan Llach, Jordi Gratacós-Ginès, Francesc Balaguer, Ariadna Sánchez, María Daca-Alvarez, Irina Luzko, Sabela Carballal, Cristina Herrera Pariente, Teresa Ocaña, Ignasi Elizalde, Sergi Castellví-Bel, Glòria Fernández-Esparrach, Antoni Castells. Writing of manuscript: Joan Llach, Leticia Moreira.

FUNDING INFORMATION

This research was supported by grants from Instituto de Salud Carlos III (PI21/00333) and Spanish Association of Gastroenterology (Gonzalo Miño grant 2021). Joan Llach was awarded two fellowships: "Beca d'iniciació a la recerca" from Societat Catalana de Digestologia, and "Emili Letang—Josep Font grant" from Hospital Clínic Barcelona.

CONFLICT OF INTEREST STATEMENT

The authors declare no conflict of interest.

DATA AVAILABILITY STATEMENT

The data that support the findings of this study are available from the corresponding author upon reasonable request.

ETHICS STATEMENT

This study was approved by the Ethics Committee of the Hospital Clinic of Barcelona (HCB/2019/0408). The study was carried out in compliance with the Declaration of Helsinki (current version; Fortaleza, Brazil, October 2013) and in accordance with the protocol and with the legal requirements established by Law 14/2007 of July 3, on Biomedical Research. When possible, verbal or written informed consent was obtained. Specifically, the management of both the data collected and the medical records will comply at all times with the requirements of the general data protection regulation (2016/679) and Organic Law 3/2018 of Protection of Personal Data and guarantee of digital rights.

ORCID

Joan Llach  <https://orcid.org/0000-0001-6535-8925>

Joaquín Cubiella  <https://orcid.org/0000-0002-9994-4831>

Óscar Murcia  <https://orcid.org/0000-0003-3419-6067>

Ariadna Sánchez  <https://orcid.org/0000-0003-0409-1328>

TWITTER

Leticia Moreira  [MoreiraR_Leti](https://twitter.com/MoreiraR_Leti)

REFERENCES

- Sung H, Ferlay J, Siegel RL, 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.
- Cubiella J, Pérez Aisa Á, Cuatrecasas M, et al. Gastric cancer screening in low incidence populations: position statement of AEG, SEED and SEAP. *Gastroenterol Hepatol*. 2021;44(1):67-86.
- Yaghoobi M, Bijarchi R, Narod SA. Family history and the risk of gastric cancer. *Br J Cancer*. 2010;102(2):237-242.
- Stjepanovic N, Moreira L, Carneiro F, et al. Hereditary gastrointestinal cancers: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2019;30(10):1558-1571.
- Llach J, Moreno L, Sánchez A, et al. Genetic counseling for hereditary gastric and pancreatic cancer in high-risk gastrointestinal cancer clinics: an effective strategy. *Cancers (Basel)*. 2020;12(9):2386. doi:10.3390/cancers12092386
- Carneiro F. Familial and hereditary gastric cancer, an overview. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2022;58-59:101800.
- Llach J, Pellisé M, Monahan K. Lynch syndrome; towards more personalized management? *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2022;58-59:101790.
- Masciari S, Dewanwala A, Stoffel EM, et al. Gastric cancer in individuals with Li-Fraumeni syndrome. *Genet Med*. 2011;13(7):651-657.
- Singh AD, Gupta A, Mehta N, et al. Occurrence of gastric cancer in patients with juvenile polyposis syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Gastrointest Endosc*. 2022;97(3):407-414. doi:10.1016/j.gie.2022.10.026
- van Lier MG, Wagner A, Mathus-Vliegen EM, Kuipers EJ, Steyerberg EW, van Leerdam ME. High cancer risk in Peutz-Jeghers syndrome: a systematic review and surveillance recommendations. *Am J Gastroenterol*. 2010;105(6):1258-1264.
- Lott PC, Carvajal-Carmona LG. Resolving gastric cancer aetiology: an update in genetic predisposition. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2018;3(12):874-883.

12. Choi YJ, Kim N. Gastric cancer and family history. *Korean J Intern Med.* 2016;31(6):1042-1053.
13. Corso G, Roncalli F, Marrelli D, Carneiro F, Roviello F. History, pathogenesis, and management of familial gastric cancer: original study of John XXIII's family. *Biomed Res Int.* 2013;2013:385132.
14. Chen H, Wang J, Zhuang Y, Wu H. Identification of the potential molecular mechanism and driving mutations in the pathogenesis of familial intestinal gastric cancer by whole exome sequencing. *Oncol Rep.* 2018;40(4):2316-2324.
15. Vogelaar IP, van der Post RS, van de Vosse E, et al. Gastric cancer in three relatives of a patient with a biallelic IL12RB1 mutation. *Fam Cancer.* 2015;14(1):89-94.
16. Carvalho J, Oliveira P, Senz J, et al. Redefinition of familial intestinal gastric cancer: clinical and genetic perspectives. *J Med Genet.* 2021; 58(1):1-11.
17. El-Omar EM, Carrington M, Chow WH, et al. Interleukin-1 polymorphisms associated with increased risk of gastric cancer. *Nature.* 2000; 404(6776):398-402.
18. Hong JB, Zuo W, Wang AJ, Lu NH. *Helicobacter pylori* infection synergistic with IL-1 β gene polymorphisms potentially contributes to the carcinogenesis of gastric cancer. *Int J Med Sci.* 2016;13(4):298-303.
19. Correa P. Gastric cancer: overview. *Gastroenterol Clin North Am.* 2013;42(2):211-217.
20. Reddy KM, Chang JI, Shi JM, Wu BU. Risk of gastric cancer among patients with intestinal metaplasia of the stomach in a US integrated health care system. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2016;14(10):1420-1425.
21. Syngal S, Brand RE, Church JM, et al. ACG clinical guideline: genetic testing and management of hereditary gastrointestinal cancer syndromes. *Am J Gastroenterol.* 2015;110(2):223-262.
22. Blair VR, McLeod M, Carneiro F, et al. Hereditary diffuse gastric cancer: updated clinical practice guidelines. *Lancet Oncol.* 2020;21(8): e386-e397.
23. Long JM, Ebrahimzadeh J, Stanich PP, Katona BW. Endoscopic surveillance in patients with the highest risk of gastric cancer: challenges and solutions. *Cancer Manag Res.* 2022;14:2953-2969.
24. Vangala DB, Cauchin E, Balmaña J, et al. Screening and surveillance in hereditary gastrointestinal cancers: recommendations from the European Society of Digestive Oncology (ESDO) expert discussion at the 20th European Society for Medical Oncology (ESMO)/World Congress on Gastrointestinal Cancer, Barcelona, June 2018. *Eur J Cancer.* 2018;104:91-103.
25. Fernández-Esparrach G, Marín-Gabriel JC, Díez Redondo P, et al. Quality in diagnostic upper gastrointestinal endoscopy for the detection and surveillance of gastric cancer precursor lesions: position paper of AEG, SEED and SEAP. *Gastroenterol Hepatol.* 2021;44(6): 448-464.
26. Banks M, Graham D, Jansen M, et al. British Society of Gastroenterology guidelines on the diagnosis and management of patients at risk of gastric adenocarcinoma. *Gut.* 2019;68(9):1545-1575.
27. Kluijft I, Sijmons RH, Hoogerbrugge N, et al. Familial gastric cancer: guidelines for diagnosis, treatment and periodic surveillance. Dutch Working Group on Hereditary Gastric Cancer. *Fam Cancer.* 2012; 11(3):363-369.
28. Marques-Silva L, Areia M, Elvas L, Dinis-Ribeiro M. Prevalence of gastric precancerous conditions: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2014;26(4):378-387.
29. den Hoed CM, van Eijck BC, Capelle LG, et al. The prevalence of premalignant gastric lesions in asymptomatic patients: predicting the future incidence of gastric cancer. *Eur J Cancer.* 2011;47(8):1211-1218.
30. Lee YC, Chiang TH, Chou CK, et al. Association between *Helicobacter pylori* eradication and gastric cancer incidence: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology.* 2016;150(5):1113-24.e5.
31. Ford AC, Forman D, Hunt RH, Yuan Y, Moayyedi P. *Helicobacter pylori* eradication therapy to prevent gastric cancer in healthy asymptomatic infected individuals: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ.* 2014;348:g3174.
32. Seta T, Takahashi Y, Noguchi Y, et al. Effectiveness of *Helicobacter pylori* eradication in the prevention of primary gastric cancer in healthy asymptomatic people: a systematic review and meta-analysis comparing risk ratio with risk difference. *PLoS One.* 2017;12(8): e0183321.
33. Martín-de-Argila C, Boixeda D, Cantón R, et al. *Helicobacter pylori* infection in a healthy population in Spain. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 1996;8(12):1165-1168.

How to cite this article: Llach J, Salces I, Guerra A, et al. Endoscopic surveillance for familial intestinal gastric cancer in low-incidence areas: An effective strategy. *Int J Cancer.* 2023; 1-9. doi:[10.1002/ijc.34714](https://doi.org/10.1002/ijc.34714)

8. DISCUSSIÓ

Al nostre medi el cribratge poblacional del CG i del CP no estan indicats perquè es consideren estratègies molt poc cost-efectives(25, 60). No obstant això, resulta clau identificar aquells grups d'alt risc que sí que podrien beneficiar-se d'una vigilància estreta per prevenir i alterar la història natural d'aquestes dues neoplàsies. A dia d'avui tenim evidència científica que recolza l'ús i implementació d'aquestes estratègies en entitats molt concretes. L'exemple més il·lustratiu és el CGDH, una síndrome que sol implicar una VPG a *CDH1* i que comporta un risc molt elevat de CG. En aquest cas, a part de la vigilància endoscòpica se sol recomanar la gastrectomia profilàctica, doncs el risc de CG és >50% al llarg de la vida(48). Tanmateix, existeixen condicions familiars i hereditàries que comporten un augment menys evident del risc de càncer, on les estratègies de vigilància encara no han estat avaluades amb tanta precisió. Concretament, la realització dels dos estudis que conformen aquesta tesi doctoral busca aprofundir en el coneixement de la síndrome FAMMM i del CGFI, avaluant la utilitat de les estratègies de vigilància de les que disposem en l'actualitat per aquestes dues entitats.

Vigilància del CP en portadors d'una VPG a *CDKN2A* (o síndrome FAMMM)

La FAMMM és una síndrome que es caracteritza per presentar una VPG al gen *CDKN2A* que comporta un increment del risc principalment de melanoma (entorn al 80% al llarg de la vida) i de CP (17%)(15). El seguiment semestral per part de dermatologia pel diagnòstic precoç del melanoma resulta clau per canviar la història natural d'aquesta síndrome, i aquest seguiment està ben definit i establert. No obstant això, hi ha menys evidència respecte l'aproximació diagnòstica del CP en aquests individus. Les últimes guies de pràctica clínica de *l'International Cancer of the Pancreas Screening (CAPS) Consortium* recomanen fer vigilància de CP en qualsevol individu portador d'una VPG a *CDKN2A* independentment dels AF de CP(23). Aquest és un punt que s'ha actualitzat respecte l'última versió(28), doncs sembla que el risc és major del que es pensava

prèviament (anteriorment només es realitzava vigilància als individus portadors amb almenys un FPG afecte de CP). Estudis recents indiquen que l'USE i la RM anuals poden prevenir i augmentar la supervivència del CP en aquesta població, tot i que l'evidència al respecte encara és escassa i els estudis dels que disposem s'han realitzat en poblacions diferents a la nostra.

En la nostra cohort FAMMM es va identificar alguna lesió pancreàtica en 16/78 (20.5%) individus, tot i que la majoria van ser de naturalesa quística o bé tumors neuroendocrins de baix grau. Es va detectar un pacient amb CP precoç al qual se li va oferir un tractament potencialment curatiu, i una sèrie de lesions (quistes inespecífics, tumors neuroendocrins de baix grau o TPMI de baix risc) que probablement reflecteixin les troballes esperables en la població general. Respecte al pacient amb CP, era un home de 58 anys, exfumador i diabètic, sense AF de CP, que va debutar amb un T2N0M0 i que va ser sotmès a cirurgia al 2019. Uns mesos més tard va recidivar amb una metàstasi hepàtica i va reiniciar la quimioteràpia. Quan es va redactar el primer article d'aquesta tesi (uns 33 mesos després de la cirurgia), el pacient encara era viu, però malauradament uns mesos més tard va ser èxitus per progressió de la malaltia.

En la nostra cohort FAMMM, amb un seguiment de 5.5 anys es va identificar un únic pacient amb CP, i cap amb lesions epitelials precursors o neoplàsia pancreàtica intraepitelial. Donada la baixa freqüència de la variable principal (1 CP de 78 individus) no es van poder identificar factors de risc de progressió al CP, i tampoc es van objectivar associacions entre qualsevol de les lesions descrites i altres factors mediambientals. Es va descriure un gran nombre de lesions pancreàtiques durant la vigilància: una dilatació del conducte pancreàtic principal, set TPMI, tres tumors neuroendocrins de baix grau i cinc quists inespecífics. Probablement aquestes troballes es deuen al fet que les proves de les que disposem (USE i RM) són molt sensibles per aquest tipus de lesions, i és possible que els nostres resultats reflecteixin la prevalença esperada a la població general, sense que *CDKN2A* hi jugui un paper rellevant en el seu desenvolupament(78-80). Tot i que l'objectiu d'aquest treball no era comparar les dues tècniques d'imatge

utilitzades, val la pena mencionar que amb la USE va detectar 4 lesions que prèviament no havien estat detectades per la RM (una dilatació del conducte pancreàtic principal, un TPML, un tumor neuroendocrí i un quist inespecífic).

Altres estudis recents, com el de Vasen i col.(29), o Klatte i col.(30), presenten cohorts amb major número de pacients on sembla que el rendiment de la vigilància és major. Concretament, el treball de Klatte i col. va recopilar un total de 347 individus portadors de *CDKN2A*, i van descriure, amb un seguiment de 5.6 anys, 36 CP en 31 individus, amb una incidència acumulada del 20.7% als 70 anys. La majoria d'ells (30/36, 83%), eren considerats ressecables en el moment del diagnòstic, la supervivència mitjana va ser de 26.8 mesos, i la supervivència a 5 anys del 32.4%. Tot i que la cohort d'aquest estudi és diferent a la nostra (regió de Leiden, Països Baixos), Klatte i col., demostren l'elevada incidència de CP en aquests individus, i com la vigilància pot detectar el CP en etapes més inicials. A l'hora de comparar el seu estudi amb el nostre, observem que la nostra incidència acumulada de CP és substancialment menor, i aquest fet pot ser degut a múltiples causes. Primerament, la incidència de CP a la nostra regió és inferior que a Leiden, pel que els resultats es poden veure influenciats per aquest factor. D'altra banda, únicament disposem de 78 individus amb seguiment, pel que factors com l'atzar poden afectar més en els nostres resultats, i considerem que aquesta és una de les limitacions més grans del nostre estudi. També considerem que un altre factor limitant del nostre treball és el temps de seguiment. Per valorar l'efectivitat d'un programa de vigilància on la variable principal és el diagnòstic d'un CP o lesions premalignes (variables de baixa probabilitat i temps-dependent), el seguiment hauria de ser major.

Recentment Overbeek i col.(81) van publicar a *Gastroenterology* un estudi on es van avaluar més de 2.500 individus d'alt risc sotmesos a programes de vigilància amb RM o USE. Aproximadament la meitat dels pacients als quals se'ls diagnosticava un CP tenia una prova d'imatge prèvia estrictament normal, sense identificar-se lesions precursoras en molts dels individus a estudi. En l'altra meitat del casos, el CP era precedit per un estudi d'imatge en el qual s'havia detectat alguna lesió, generalment de naturalesa

quística. En qualsevol dels dos escenaris, la majoria dels CP eren detectats en estadis més avançats que T1N0M0, sense poder considerar-se un èxit del programa. L'aparició de noves lesions i la formació d'un CP pot ocórrer en l'interval de temps entre proves, i aquest fet posa de manifest que l'aproximació diagnòstica d'aquests individus i els programes dels que disposem en l'actualitat tenen una eficàcia qüestionable. En aquest sentit, el nostre estudi també posa de manifest que la vigilància en aquests individus no és infal·lible. El nostre programa va ser capaç de detectar un únic CP, inicialment ressecable (T2N0M0), al qual se li va oferir tractament quirúrgic i quimioteràpic. Tot i que la supervivència final va ser superior a l'esperada pel CP, el pacient va acabar recidivant i essent èxitus per progressió de la malaltia. En aquest cas concret també cal mencionar que el CP va ser diagnosticat en la primera USE de vigilància, i que no sabem què hauria passat si el pacient hagués entrat al programa uns anys abans.

Perspectives

Si volem modificar de forma notable la història de la malaltia i tenir un efecte positiu sobre els individus sotmesos a vigilància, les estratègies de les que disposem s'han de millorar. En aquest sentit, l'ús de biomarcadors pot tenir un paper clau en el futur proper, i més concretament alguns micro-RNA com el miR-21, miR-155, miR-196 o miR-210 poden tenir utilitat en el diagnòstic precoç del CP, identificant millor les poblacions de risc. Una altra font interessant de biomarcadors per a la detecció precoç o la prevenció del CP és el suc pancreàtic o del propi quist. En aquestes mostres es poden detectar alteracions genètiques a *GNAS*, *KRAS* o *TP53* entre d'altres, que poden ser d'utilitat per predir el risc de progressió al CP. Els programes de prevenció de CP dels que disposem avui en dia poden ser útils en poblacions ben establertes, però cal buscar noves estratègies per diagnosticar-lo en etapes encara més precoces i tenir un major impacte en la supervivència d'aquests individus.

Vigilància endoscòpica en el CGFI

El CGFI és una entitat ben definida que es caracteritza per una important agregació familiar de CG de tipus intestinal en absència d'una VPG identificada. La carcinogènesi gàstrica del CG intestinal està ben caracteritzada, i sabem que factors com l'*Hp* i les lesions precursors (GA, MI i displàsia) hi juguen un paper clau pel seu desenvolupament. Donat que sembla lògic fer algun tipus de vigilància en aquesta població per l'elevat risc que comporta de CG, alguns centres realitzen endoscòpies periòdiques en individus que compleixen els criteris de CGFI. D'aquesta manera es poden identificar (i en ocasions ressecar) les lesions premalignes mencionades, i detectar i erradicar l'*Hp* si s'escau. No obstant això, no hi ha cap estudi que hagi avaluat amb precisió l'efectivitat de la vigilància endoscòpica en aquesta població, i les recomanacions de les diferents societats científiques són molt heterogènies i no tenen un posicionament clar respecte si s'hauria de realitzar o no, ni amb quina periodicitat.

En el segon article d'aquesta tesi doctoral posem de manifest que la vigilància del CG en individus amb criteris de CGFI té sentit, doncs permet detectar un elevat nombre de lesions precursors o CG precoç, i representa el primer estudi que demostra la utilitat de l'EDA en aquesta entitat.

En la nostra cohort de CGFI, amb un seguiment mitjà de 9 anys es van identificar un total de 18 (44%) lesions precursors i 2 (5%) CG en estadis inicials, representant gairebé el 50% dels individus sotmesos a vigilància. En regions de baixa incidència de CG (com és el cas d'Espanya), la prevalença de lesions precursors de CG s'estima d'entre el 9-23%(82), percentatge substancialment menor que l'objectivat a la nostra població d'estudi. Aquest fet dona validesa a la hipòtesi que aquesta entitat podria promoure la carcinogènesi gàstrica mitjançant la inflamació crònica i el desenvolupament de lesions premalignes. A més a més, la vigilància endoscòpica va detectar dos CGs en estadis T1N0M0, fent possible en ambdós casos un tractament quirúrgic curatiu, i actualment els dos pacients estan vius sense signes de recidiva (16 anys i 2 anys després de la

cirurgia, respectivament). Tenint en compte que el CG sol diagnosticar-se en etapes més avançades, sembla una dada rellevant, doncs permet generar la hipòtesi que el seguiment endoscòpic podria millorar la supervivència del CG en aquests individus. A més a més, en ambdós casos el CG va anar precedit de lesions precursoras. Concretament els dos pacients mencionats presentaven metaplàsia intestinal incompleta i displàsia en exploracions prèvies, fet que va permetre classificar-los en funció de la gravetat (probabilitat de progressió al CG) i individualitzar-ne el seguiment.

Les estratègies de vigilància utilitzades en els diferents centres va ser molt heterogènia: des de fer una única EDA, si aquesta resultava normal, fins a realitzar endoscòpies bianuals independentment de les troballes. Tot i que l'objectiu de l'estudi no va ser avaluar quina d'aquestes estratègies era la més efectiva (pel baix nombre de pacients i per la gran diversitat dels protocols utilitzats), vam identificar una elevada proporció de lesions precursoras en aquells individus als quals se'ls practicaven EDAs periòdiques i amb múltiples biòpsies (protocols de Sydney o Cambridge). Així doncs, una estratègia a considerar en la pràctica clínica habitual seria la realització d'una EDA amb biòpsies múltiples cada 1-3 anys, tot i que es necessiten estudis millor dissenyats per acabar de definir aquests intervals.

Respecte als factors de risc de CG, com ja s'ha vist en molts altres estudis, la infecció per *Hp* representa el principal factor que s'associa a la carcinogènesi gàstrica(37, 38). En la nostra cohort, la infecció per *Hp* va ser l'únic que va resultar en una associació estadísticament significativa pel desenvolupament de lesions premalignes o CG, amb un OR de 6.4 (1.36 – 30.6). Així doncs, en aquesta població sembla clau identificar la infecció i erradicar-la quan sigui necessari. Val la pena especificar que la prevalença d'*Hp* de la nostra cohort va ser del 51%, molt similar a la prevalença real reportada a la nostra regió(83), i que l'associació entre la infecció i el desenvolupament de lesions precursoras va ser lleugerament més alta a la nostra cohort que la que està descrita en la població general(82). Aquest fet podria indicar que el rol d'aquest bacteri en la carcinogènesi gàstrica del CGFI podria ser encara més rellevant que en el CG esporàdic. Els membres

d'una mateixa família solen tenir un entorn, uns hàbits i un status socioeconòmic similar, factors claus per la infecció per *Hp*, que sol tenir lloc durant la infància(84). La correcta erradicació d'aquesta bacteri podria aturar la inflamació i frenar la cascada de la carcinogènesi gàstrica en aquests individus, tot i que en el nostre estudi no vam estar capaços de provar-ho.

No es va trobar associació estadísticament significativa entre el desenvolupament de lesions precursorses o CG i altres factors de risc com l'edat, gènere, consum de tòxics, història familiar o presa d'inhibidors de la bomba de protons. Aquest fet podria indicar que en el CGFI aquests factors tenen menys importància que en el CG esporàdic, tot i que aquests resultats també podrien atribuir-se a un poder estadístic baix de l'estudi (error beta o tipus II).

Considerem que aquest segon treball presenta varies fortalezes. En primer lloc, és un estudi multicèntric que involucra 9 centres espanyols, amb un seguiment mitjà de 9 anys. Al nostre medi (regió de baixa incidència), els criteris de CGFI són molt estrictes i costa molt reunir una cohort prou gran com per generar hipòtesis i conclusions rellevants. Totes les famílies amb antecedents de CG difús van ser excloses, de la manera que tots els individus que conformen la mostra compleixen els criteris del CGFI. No obstant això, hem estat capaços de demostrar que l'EDA permet diagnosticar lesions precursorses i CG en etapes inicials i que existeix una associació important entre aquestes lesions i l'*Hp*.

D'altra banda, aquest estudi presenta algunes altres limitacions. Encara que en l'apartat anterior hem remarcat la dificultat de reunir individus que compleixin els criteris del CGFI, només se'n van reclutar 41 (de 31 famílies), i es tracta d'una mostra relativament baixa per poder-ne extreure conclusions sòlides. En segon lloc, no tots els individus inclosos tenien realitzat un estudi genètic que fos negatiu, ja que en alguns centres només es realitzava si complien criteris d'alguna síndrome hereditària, com marquen les guies clíniques. Hauria estat interessant poder confirmar que tots els individus inclosos

presentaven un estudi germinal normal, tot i que en la pràctica clínica no sol realitzar-se estudi genètic únicament per complir els criteris del CGFI. La tercera gran limitació de l'estudi és que es tracta d'un retrospectiu, amb el *handicap* que representa per a la recollida de dades. No tenim informació respecte les pautes de tractament i erradicació d'*Hp*, i les estratègies de vigilància de cada centre van ser molt heterogènies. El temps de seguiment de cada pacient i el tipus d'EDA realitzada (ús de tècniques d'alta definició, cromoendoscòpia, protocols de biòpsies, etc.) va ser molt variable, tot i que en certa manera, aquesta heterogeneïtat reflecteix la falta d'evidència científica i la necessitat d'homogeneïtzació de criteris que es requereix en aquesta població. Per últim, en més de la meitat dels individus (29/41, 70.7%) no es van seguir els protocols de biòpsies gàstriques més ben reconeguts a dia d'avui (Sydney o Cambridge), i en molts casos únicament es va prendre mostra histològica per descartar infecció per *Hp*. Considerem que la proporció de lesions precursors detectada en la nostra cohort podria haver estat inclús més alta si s'haguessin seguit protocols de biòpsies estandarditzats en tots els centres.

Perspectives

La seqüència de carcinogènesi gàstrica, més progressiva i millor establerta que en el cas de CP, fa que les estratègies de cribratge o vigilància siguin una més efectives. La contínua implementació d'endoscòpis cada vegada més sofisticats que permeten l'ús de tècniques d'alta definició, de cromoendoscòpia virtual o d'intel·ligència artificial, resulten claus per a una correcta caracterització de la mucosa gàstrica. D'aquesta manera, cada vegada tenim més eines per identificar endoscòpicament (a nivell òptic) àrees suggestives de GA, MI o displàsia, i en ocasions, algunes d'aquestes lesions es poden ressegar en el mateix acte endoscòpic. En pacients d'alt risc és imprescindible la realització d'una EDA que compleixi els estàndards de qualitat i que permeti prendre biòpsies dirigides a les àrees sospitoses de lesions precursors i/o de CG. Així doncs, el desenvolupament de softwares endoscòpics cada vegada més complexos i precisos

probablement serà un factor clau per a la detecció precoç d'aquesta neoplàsia en un futur proper.

D'altra banda, l'èxit de la prevenció en el CG també passa per la identificació de nous biomarcadors que permetin estratificar millor la població de risc i personalitzar el seguiment. Els marcadors tumorals dels que disposem en l'actualitat, com l'antigen carcinoembrionari (CEA), presenten una molt limitada sensibilitat i especificitat pel diagnòstic de lesions precursors o CG incipient. En aquest sentit hi ha una gran varietat de micro-RNA sèrics, com el miR-376C, miR-21 o miR-101-3p, i altres molècules detectables en suc gàstric, femta o inclús saliva que resulten molt prometedores(85).

9. CONCLUSIONS

Les conclusions finals dels estudis que conformen aquesta tesi doctoral són les següents:

- Hem pogut caracteritzar i definir les troballes pancreàtiques objectivades per eco-endoscòpia i ressonància magnètica d'una cohort portadora d'una variant patogènica germinal a *CDKN2A*.
- En els individus portadors d'una variant patogènica germinal a *CDKN2A*, la vigilància amb eco-endoscòpia i/o ressonància magnètica anual pot ser útil per detectar càncer de pàncrees amb criteris de ressecabilitat.
- A l'espera de noves estratègies de prevenció que siguin més efectives, s'hauria de considerar incloure aquests individus als programes de vigilància dels que disposem en l'actualitat.
- Hem pogut caracteritzar i definir les troballes endoscòpiques d'una cohort amb criteris de càncer gàstric familiar intestinal.
- L'endoscòpia digestiva alta és útil per detectar lesions precursorses i càncer gàstric en estadis inicials en els individus que compleixen els criteris del càncer gàstric familiar intestinal. També permet estratificar els pacients en funció del risc i personalitzar-ne el seguiment.
- S'ha de considerar incloure aquests individus als programes de vigilància dels que disposem, tot i que la periodicitat amb la que s'han de fer aquestes endoscòpies encara està per determinar.
- La infecció per *Helicobacter pylori* és un factor clau per al desenvolupament de lesions precursorses i càncer gàstric en el càncer gàstric familiar intestinal.

10. REFERÈNCIES

1. Castells A. [Colorectal cancer screening]. *Gastroenterol Hepatol*. 2015;38 Suppl 1:64-70.
2. Llach J, Pellisé M, Monahan K. Lynch syndrome; towards more personalized management? *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2022;58-59:101790.
3. Vangala DB, Cauchin E, Balmaña J, Wyrwicz L, van Cutsem E, Güller U, et al. Screening and surveillance in hereditary gastrointestinal cancers: Recommendations from the European Society of Digestive Oncology (ESDO) expert discussion at the 20th European Society for Medical Oncology (ESMO)/World Congress on Gastrointestinal Cancer, Barcelona, June 2018. *Eur J Cancer*. 2018;104:91-103.
4. 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):209-49.
5. Rahib L, Smith BD, Aizenberg R, Rosenzweig AB, Fleshman JM, Matrisian LM. Projecting cancer incidence and deaths to 2030: the unexpected burden of thyroid, liver, and pancreas cancers in the United States. *Cancer Res*. 2014;74(11):2913-21.
6. Benzel J, Fendrich V. Familial Pancreatic Cancer. *Oncol Res Treat*. 2018;41(10):611-8.
7. Welinsky S, Lucas AL. Familial Pancreatic Cancer and the Future of Directed Screening. *Gut Liver*. 2017;11(6):761-70.
8. Becker AE, Hernandez YG, Frucht H, Lucas AL. Pancreatic ductal adenocarcinoma: risk factors, screening, and early detection. *World J Gastroenterol*. 2014;20(32):11182-98.
9. Llach J, Carballal S, Moreira L. Familial Pancreatic Cancer: Current Perspectives. *Cancer Manag Res*. 2020;12:743-58.
10. Rebours V, Lévy P, Ruzsniwski P. An overview of hereditary pancreatitis. *Dig Liver Dis*. 2012;44(1):8-15.
11. Roberts NJ, Norris AL, Petersen GM, Bondy ML, Brand R, Gallinger S, et al. Whole Genome Sequencing Defines the Genetic Heterogeneity of Familial Pancreatic Cancer. *Cancer Discov*. 2016;6(2):166-75.
12. Giardiello FM, Offerhaus GJ, Lee DH, Krush AJ, Tersmette AC, Booker SV, et al. Increased risk of thyroid and pancreatic carcinoma in familial adenomatous polyposis. *Gut*. 1993;34(10):1394-6.
13. Brose MS, Rebbeck TR, Calzone KA, Stopfer JE, Nathanson KL, Weber BL. Cancer risk estimates for BRCA1 mutation carriers identified in a risk evaluation program. *J Natl Cancer Inst*. 2002;94(18):1365-72.
14. van Asperen CJ, Brohet RM, Meijers-Heijboer EJ, Hoogerbrugge N, Verhoef S, Vasen HF, et al. Cancer risks in BRCA2 families: estimates for sites other than breast and ovary. *J Med Genet*. 2005;42(9):711-9.
15. de Snoo FA, Bishop DT, Bergman W, van Leeuwen I, van der Drift C, van Nieuwpoort FA, et al. Increased risk of cancer other than melanoma in CDKN2A founder mutation (p16-Leiden)-positive melanoma families. *Clin Cancer Res*. 2008;14(21):7151-7.
16. Leoz ML, Sánchez A, Carballal S, Ruano L, Ocaña T, Pellisé M, et al. [Hereditary gastric and pancreatic cancer predisposition syndromes]. *Gastroenterol Hepatol*. 2016;39(7):481-93.
17. Kastrinos F, Mukherjee B, Tayob N, Wang F, Sparr J, Raymond VM, et al. Risk of pancreatic cancer in families with Lynch syndrome. *JAMA*. 2009;302(16):1790-5.
18. Roberts NJ, Jiao Y, Yu J, Kopelovich L, Petersen GM, Bondy ML, et al. ATM mutations in patients with hereditary pancreatic cancer. *Cancer Discov*. 2012;2(1):41-6.
19. Giardiello FM, Brensinger JD, Tersmette AC, Goodman SN, Petersen GM, Booker SV, et al. Very high risk of cancer in familial Peutz-Jeghers syndrome. *Gastroenterology*. 2000;119(6):1447-53.

20. Wang W, Chen S, Brune KA, Hruban RH, Parmigiani G, Klein AP. PancPRO: risk assessment for individuals with a family history of pancreatic cancer. *J Clin Oncol.* 2007;25(11):1417-22.
21. Zocchi L, Lontano A, Merli M, Dika E, Nagore E, Quaglino P, et al. Familial Melanoma and Susceptibility Genes: A Review of the Most Common Clinical and Dermoscopic Phenotypic Aspect, Associated Malignancies and Practical Tips for Management. *J Clin Med.* 2021;10(16).
22. Canto MI, Almario JA, Schulick RD, Yeo CJ, Klein A, Blackford A, et al. Risk of Neoplastic Progression in Individuals at High Risk for Pancreatic Cancer Undergoing Long-term Surveillance. *Gastroenterology.* 2018;155(3):740-51.e2.
23. Goggins M, Overbeek KA, Brand R, Syngal S, Del Chiaro M, Bartsch DK, et al. Management of patients with increased risk for familial pancreatic cancer: updated recommendations from the International Cancer of the Pancreas Screening (CAPS) Consortium. *Gut.* 2020;69(1):7-17.
24. Harinck F, Konings IC, Kluijdt I, Poley JW, van Hooft JE, van Dullemen HM, et al. A multicentre comparative prospective blinded analysis of EUS and MRI for screening of pancreatic cancer in high-risk individuals. *Gut.* 2016;65(9):1505-13.
25. Hart PA, Chari ST. Is Screening for Pancreatic Cancer in High-Risk Individuals One Step Closer or a Fool's Errand? *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2019;17(1):36-8.
26. Tanaka M, Fernández-del Castillo C, Adsay V, Chari S, Falconi M, Jang JY, et al. International consensus guidelines 2012 for the management of IPMN and MCN of the pancreas. *Pancreatol.* 2012;12(3):183-97.
27. Pancreas ESGoCTot. European evidence-based guidelines on pancreatic cystic neoplasms. *Gut.* 2018;67(5):789-804.
28. Canto MI, Harinck F, Hruban RH, Offerhaus GJ, Poley JW, Kamel I, et al. International Cancer of the Pancreas Screening (CAPS) Consortium summit on the management of patients with increased risk for familial pancreatic cancer. *Gut.* 2013;62(3):339-47.
29. Vasen H, Ibrahim I, Ponce CG, Slater EP, Matthäi E, Carrato A, et al. Benefit of Surveillance for Pancreatic Cancer in High-Risk Individuals: Outcome of Long-Term Prospective Follow-Up Studies From Three European Expert Centers. *J Clin Oncol.* 2016;34(17):2010-9.
30. Klatte DCF, Boekstijn B, Wasser MNJM, Feshtali Shahbazi S, Ibrahim IS, Mieog JSD, et al. Pancreatic Cancer Surveillance in Carriers of a Germline. *J Clin Oncol.* 2022;40(28):3267-77.
31. Stoffel EM, McKernin SE, Khorana AA. Evaluating Susceptibility to Pancreatic Cancer: ASCO Clinical Practice Provisional Clinical Opinion Summary. *J Oncol Pract.* 2019;15(2):108-11.
32. Klein AP, Brune KA, Petersen GM, Goggins M, Tersmette AC, Offerhaus GJ, et al. Prospective risk of pancreatic cancer in familial pancreatic cancer kindreds. *Cancer Res.* 2004;64(7):2634-8.
33. Overbeek KA, Levink IJM, Koopmann BDM, Harinck F, Konings ICAW, Ausems MGEM, et al. Long-term yield of pancreatic cancer surveillance in high-risk individuals. *Gut.* 2021.
34. Correa P. Gastric cancer: overview. *Gastroenterol Clin North Am.* 2013;42(2):211-7.
35. LAUREN P. THE TWO HISTOLOGICAL MAIN TYPES OF GASTRIC CARCINOMA: DIFFUSE AND SO-CALLED INTESTINAL-TYPE CARCINOMA. AN ATTEMPT AT A HISTO-CLINICAL CLASSIFICATION. *Acta Pathol Microbiol Scand.* 1965;64:31-49.
36. Crew KD, Neugut AI. Epidemiology of gastric cancer. *World J Gastroenterol.* 2006;12(3):354-62.
37. Lee YC, Chiang TH, Chou CK, Tu YK, Liao WC, Wu MS, et al. Association Between Helicobacter pylori Eradication and Gastric Cancer Incidence: A Systematic Review and Meta-analysis. *Gastroenterology.* 2016;150(5):1113-24.e5.
38. Ford AC, Forman D, Hunt RH, Yuan Y, Moayyedi P. Helicobacter pylori eradication therapy to prevent gastric cancer in healthy asymptomatic infected individuals: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ.* 2014;348:g3174.
39. Seta T, Takahashi Y, Noguchi Y, Shikata S, Sakai T, Sakai K, et al. Effectiveness of Helicobacter pylori eradication in the prevention of primary gastric cancer in healthy

asymptomatic people: A systematic review and meta-analysis comparing risk ratio with risk difference. *PLoS One*. 2017;12(8):e0183321.

40. Alipour M. Molecular Mechanism of Helicobacter pylori-Induced Gastric Cancer. *J Gastrointest Cancer*. 2021;52(1):23-30.
41. Goldenring JR, Nam KT, Wang TC, Mills JC, Wright NA. Spasmolytic polypeptide-expressing metaplasia and intestinal metaplasia: time for reevaluation of metaplasias and the origins of gastric cancer. *Gastroenterology*. 2010;138(7):2207-10, 10.e1.
42. Zhang JF, Mao ZB, Li ZL, Xue SM, Zhu HJ, Zhang H, et al. Ectopic expression of guanylyl cyclase C and endogenous ligand guanylin correlates significantly with Helicobacter pylori infection in gastric carcinogenesis. *Med Oncol*. 2012;29(3):1748-57.
43. Park YH, Kim N. Review of atrophic gastritis and intestinal metaplasia as a premalignant lesion of gastric cancer. *J Cancer Prev*. 2015;20(1):25-40.
44. Oliveira C, Pinheiro H, Figueiredo J, Seruca R, Carneiro F. Familial gastric cancer: genetic susceptibility, pathology, and implications for management. *Lancet Oncol*. 2015;16(2):e60-70.
45. La Vecchia C, Negri E, Franceschi S, Gentile A. Family history and the risk of stomach and colorectal cancer. *Cancer*. 1992;70(1):50-5.
46. Choi YJ, Kim N. Gastric cancer and family history. *Korean J Intern Med*. 2016;31(6):1042-53.
47. Lott PC, Carvajal-Carmona LG. Resolving gastric cancer aetiology: an update in genetic predisposition. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2018;3(12):874-83.
48. Blair VR, McLeod M, Carneiro F, Coit DG, D'Addario JL, van Dieren JM, et al. Hereditary diffuse gastric cancer: updated clinical practice guidelines. *Lancet Oncol*. 2020;21(8):e386-e97.
49. Iwatsuki M, Matsumoto C, Mimori K, Baba H. The comprehensive review of gastric adenocarcinoma and proximal polyposis of the stomach (GAPPS) from diagnosis and treatment. *Ann Gastroenterol Surg*. 2023;7(5):725-32.
50. Balaguer F. [Hereditary and familial colorectal cancer]. *Gastroenterol Hepatol*. 2014;37 Suppl 3:77-84.
51. Singh AD, Gupta A, Mehta N, Heald B, Macaron C, Liska D, et al. Occurrence of gastric cancer in patients with juvenile polyposis syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Gastrointest Endosc*. 2022.
52. Masciari S, Dewanwala A, Stoffel EM, Lauwers GY, Zheng H, Achatz MI, et al. Gastric cancer in individuals with Li-Fraumeni syndrome. *Genet Med*. 2011;13(7):651-7.
53. van Lier MG, Wagner A, Mathus-Vliegen EM, Kuipers EJ, Steyerberg EW, van Leerdam ME. High cancer risk in Peutz-Jeghers syndrome: a systematic review and surveillance recommendations. *Am J Gastroenterol*. 2010;105(6):1258-64; author reply 65.
54. Carvalho J, Oliveira P, Senz J, São José C, Hansford S, Teles SP, et al. Redefinition of familial intestinal gastric cancer: clinical and genetic perspectives. *J Med Genet*. 2021;58(1):1-11.
55. Chen H, Wang J, Zhuang Y, Wu H. Identification of the potential molecular mechanism and driving mutations in the pathogenesis of familial intestinal gastric cancer by whole exome sequencing. *Oncol Rep*. 2018;40(4):2316-24.
56. Vogelaar IP, van der Post RS, van de Vosse E, van Krieken JH, Hoogerbrugge N, Ligtenberg MJ, et al. Gastric cancer in three relatives of a patient with a biallelic IL12RB1 mutation. *Fam Cancer*. 2015;14(1):89-94.
57. El-Omar EM, Carrington M, Chow WH, McColl KE, Bream JH, Young HA, et al. Interleukin-1 polymorphisms associated with increased risk of gastric cancer. *Nature*. 2000;404(6776):398-402.
58. Hong JB, Zuo W, Wang AJ, Lu NH. Helicobacter pylori Infection Synergistic with IL-1 β Gene Polymorphisms Potentially Contributes to the Carcinogenesis of Gastric Cancer. *Int J Med Sci*. 2016;13(4):298-303.
59. Beg S, Rangunath K, Wyman A, Banks M, Trudgill N, Pritchard DM, et al. Quality standards in upper gastrointestinal endoscopy: a position statement of the British Society of

Gastroenterology (BSG) and Association of Upper Gastrointestinal Surgeons of Great Britain and Ireland (AUGIS). *Gut*. 2017;66(11):1886-99.

60. Cubiella J, Pérez Aisa Á, Cuatrecasas M, Díez Redondo P, Fernández Esparrach G, Marín-Gabriel JC, et al. Gastric cancer screening in low incidence populations: Position statement of AEG, SEED and SEAP. *Gastroenterol Hepatol*. 2021;44(1):67-86.

61. Hamashima C, Shibuya D, Yamazaki H, Inoue K, Fukao A, Saito H, et al. The Japanese guidelines for gastric cancer screening. *Jpn J Clin Oncol*. 2008;38(4):259-67.

62. Riecken B, Pfeiffer R, Ma JL, Jin ML, Li JY, Liu WD, et al. No impact of repeated endoscopic screens on gastric cancer mortality in a prospectively followed Chinese population at high risk. *Prev Med*. 2002;34(1):22-8.

63. Hamashima C, Ogoshi K, Okamoto M, Shabana M, Kishimoto T, Fukao A. A community-based, case-control study evaluating mortality reduction from gastric cancer by endoscopic screening in Japan. *PLoS One*. 2013;8(11):e79088.

64. Jun JK, Choi KS, Lee HY, Suh M, Park B, Song SH, et al. Effectiveness of the Korean National Cancer Screening Program in Reducing Gastric Cancer Mortality. *Gastroenterology*. 2017;152(6):1319-28.e7.

65. Pimentel-Nunes P, Libânio D, Marcos-Pinto R, Areia M, Leja M, Esposito G, et al. Management of epithelial precancerous conditions and lesions in the stomach (MAPS II): European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE), European Helicobacter and Microbiota Study Group (EHMSG), European Society of Pathology (ESP), and Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva (SPED) guideline update 2019. *Endoscopy*. 2019;51(4):365-88.

66. Aragonés N, Izarzugaza MI, Ramos M, Chirlaque MD, Almar E, Martínez C, et al. Trends in oesophago-gastric cancer incidence in Spain: analysis by subsite and histology. *Ann Oncol*. 2010;21 Suppl 3:iii69-75.

67. Aragonés N, Pérez-Gómez B, Pollán M, Ramis R, Vidal E, Lope V, et al. The striking geographical pattern of gastric cancer mortality in Spain: environmental hypotheses revisited. *BMC Cancer*. 2009;9:316.

68. Choi IJ, Kim CG, Lee JY, Kim YI, Kook MC, Park B, et al. Family History of Gastric Cancer and. *N Engl J Med*. 2020;382(5):427-36.

69. Kluijft I, Sijmons RH, Hoogerbrugge N, Plukker JT, de Jong D, van Krieken JH, et al. Familial gastric cancer: guidelines for diagnosis, treatment and periodic surveillance. *Fam Cancer*. 2012;11(3):363-9.

70. Gawron AJ, Shah SC, Altayar O, Davitkov P, Morgan D, Turner K, et al. AGA Technical Review on Gastric Intestinal Metaplasia-Natural History and Clinical Outcomes. *Gastroenterology*. 2020;158(3):705-31.e5.

71. Syngal S, Brand RE, Church JM, Giardiello FM, Hampel HL, Burt RW, et al. ACG clinical guideline: Genetic testing and management of hereditary gastrointestinal cancer syndromes. *Am J Gastroenterol*. 2015;110(2):223-62; quiz 63.

72. Stjepanovic N, Moreira L, Carneiro F, Balaguer F, Cervantes A, Balmaña J, et al. Hereditary gastrointestinal cancers: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Ann Oncol*. 2019;30(10):1558-71.

73. Fernández-Esparrach G, Marín-Gabriel JC, Díez Redondo P, Núñez H, Rodríguez de Santiago E, Rosón P, et al. Quality in diagnostic upper gastrointestinal endoscopy for the detection and surveillance of gastric cancer precursor lesions: Position paper of AEG, SEED and SEAP. *Gastroenterol Hepatol*. 2021;44(6):448-64.

74. Banks M, Graham D, Jansen M, Gotoda T, Coda S, di Pietro M, et al. British Society of Gastroenterology guidelines on the diagnosis and management of patients at risk of gastric adenocarcinoma. *Gut*. 2019;68(9):1545-75.

75. Seppälä TT, Burkhart RA, Katona BW. Hereditary colorectal, gastric, and pancreatic cancer: comprehensive review. *BJS Open*. 2023;7(3).

76. Stopfer JE. Genetic counseling and clinical cancer genetics services. *Semin Surg Oncol*. 2000;18(4):347-57.

77. Llach J, Moreno L, Sánchez A, Herrera-Pariente C, Ocaña T, Cuatrecasas M, et al. Genetic Counseling for Hereditary Gastric and Pancreatic Cancer in High-Risk Gastrointestinal Cancer Clinics: An Effective Strategy. *Cancers (Basel)*. 2020;12(9).
78. Kuo EJ, Salem RR. Population-level analysis of pancreatic neuroendocrine tumors 2 cm or less in size. *Ann Surg Oncol*. 2013;20(9):2815-21.
79. Zhang XM, Mitchell DG, Dohke M, Holland GA, Parker L. Pancreatic cysts: depiction on single-shot fast spin-echo MR images. *Radiology*. 2002;223(2):547-53.
80. Kimura W, Nagai H, Kuroda A, Muto T, Esaki Y. Analysis of small cystic lesions of the pancreas. *Int J Pancreatol*. 1995;18(3):197-206.
81. Overbeek KA, Goggins MG, Dbouk M, Levink IJM, Koopmann BDM, Chuidian M, et al. Timeline of Development of Pancreatic Cancer and Implications for Successful Early Detection in High-Risk Individuals. *Gastroenterology*. 2022;162(3):772-85.e4.
82. Marques-Silva L, Areia M, Elvas L, Dinis-Ribeiro M. Prevalence of gastric precancerous conditions: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2014;26(4):378-87.
83. Martín-de-Argila C, Boixeda D, Cantón R, Mir N, de Rafael L, Gisbert J, et al. Helicobacter pylori infection in a healthy population in Spain. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 1996;8(12):1165-8.
84. Miyaji H, Azuma T, Ito S, Abe Y, Gejyo F, Hashimoto N, et al. Helicobacter pylori infection occurs via close contact with infected individuals in early childhood. *J Gastroenterol Hepatol*. 2000;15(3):257-62.
85. Herrera-Pariente C, Montori S, Llach J, Bofill A, Albeniz E, Moreira L. Biomarkers for Gastric Cancer Screening and Early Diagnosis. *Biomedicines*. 2021;9(10).