

# Cribado de cáncer de páncreas en la práctica clínica: es el momento de la prevención

Pancreatic cancer screening in a clinical practice setting: it is the moment of Prevention

Luisa Adán-Merino <sup>1</sup>, Ana Mora-Soler <sup>1</sup>, Celia Zaera-De la Fuente <sup>1</sup>, Francisco Garrido-Gallego <sup>1</sup>, Olivia Crivillén-Anguita <sup>1</sup>, Ángel Ponferrada-Díaz <sup>1</sup>

<sup>1</sup> Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Universitario Infanta Leonor. Madrid, España.

Recibido: 30/05/2022 - Aprobado: 14/12/2022

## RESUMEN

El cribado de cáncer de páncreas en población de alto riesgo puede mejorar la supervivencia. Sin embargo, hay pocas referencias sobre su aplicabilidad y hallazgos en la práctica clínica habitual. Nuestro objetivo es evaluar los hallazgos de las pruebas de cribado de cáncer de páncreas en individuos de alto riesgo en la práctica clínica y describir las variables asociadas a la presencia de lesiones relevantes. Este es un estudio observacional prospectivo en el que se seleccionaron pacientes con alto riesgo de cáncer de páncreas, según los criterios del Consorcio Internacional de Cribado de Cáncer de Páncreas. Se analizaron variables demográficas, presencia de factores de riesgo de cáncer páncreas y los hallazgos de las pruebas. Posteriormente se compararon pacientes que presentan lesiones relevantes con aquellos sin hallazgos. De 70 pacientes de alto riesgo, 25 cumplieron los criterios de cribado. El síndrome hereditario más frecuente fue el cáncer de mama y ovario hereditario (60%). En once individuos (44%) se identificaron hallazgos y en tres (12%) fueron relevantes: dos tumores papilares mucinosos intraductales y un tumor sólido localizado. La mutación en BRCA2 fue la más frecuente en lesiones significativas (66,7% vs 30%,  $p=0,376$ ) sin encontrar asociación con diabetes ni tabaquismo (0 vs 18 %,  $p=0,578$  y 0 vs 4,5%,  $p=0,880$  respectivamente). En conclusión, las pruebas de cribado permiten detectar lesiones en estadio precoz o resecables en un importante porcentaje de población de alto riesgo seleccionada. Los hallazgos más relevantes fueron en los pacientes pertenecientes al síndrome de cáncer de mama y ovario hereditario.

**Palabras clave:** Neoplasias Pancreáticas; Vigilancia; Endosonografía; Espectroscopía de Resonancia Magnética (fuente: DeCS Bireme).

## ABSTRACT

Pancreatic cancer surveillance can improve outcomes in high-risk individuals. However, little is known about its applicability and findings in routine clinical practice. Our aim was to evaluate findings on screening tests in high-risk individuals in a clinical practice setting and to analyze factors associated with the presence of relevant pancreatic lesions. We developed a prospective observational study of pancreatic cancer high risk patients that meet criteria of surveillance from the International Cancer of the Pancreas Screening Consortium. The demographic variables, other risk factors and imaging findings are collected. Patients with significant findings are compared to those without noteworthy findings. Of 70 high-risk individuals, 25 fitted the criteria for pancreatic cancer surveillance. The most frequent condition was hereditary breast and ovarian cancer syndrome (60%). We identified eleven abnormal imaging findings (44%) and three of them (12%) were relevant: two intraductal papillary mucinous neoplasms and one localized pancreatic neoplasm. BRCA2 mutation was more frequent in patients with significant lesions (66.7% vs 30%,  $p=0.376$ ) but smoking and diabetes were not associated with relevant findings (0 vs 18 %,  $p=0.578$  and 0 vs 4.5%,  $p=0.880$  respectively). Screening test could detect early-stage or resectable lesions in a significant percentage of the selected high-risk population. The most relevant findings were in patients belonging to hereditary breast and ovarian cancer syndrome.

**Keywords:** Pancreatic Neoplasms; Surveillance; Endosonography; Magnetic Resonance Spectroscopy (source: MeSH NLM).

## INTRODUCCIÓN

El cáncer de páncreas (CP) es uno de los tumores sólidos con mayor mortalidad. Se estima que en el 2030 será la segunda causa de muerte por cáncer en el mundo<sup>1</sup>. Su mal pronóstico radica en el estadio avanzado de la enfermedad en el momento del

diagnóstico, lo que hace que menos del 20% se pueda beneficiar de un tratamiento quirúrgico<sup>2</sup>. A pesar de que la incidencia y mortalidad está aumentando<sup>3</sup>, el cribado a nivel poblacional no estaría indicado ya que su baja prevalencia (aproximadamente 12/100000 habitantes) reduce la posibilidad de una prueba de cribado verdaderamente positiva<sup>4</sup>.

Citar como: Adán-Merino L, Mora-Soler A, Zaera-De la Fuente C, Garrido-Gallego F, Crivillén-Anguita O, Ponferrada-Díaz A. Cribado de cáncer de páncreas en la práctica clínica: es el momento de la prevención. Rev Gastroenterol Peru. 2022;42(4): 234-41. doi: 10.47892/rgp.2022.424.1373

Por tanto, los esfuerzos deben ir encaminados a identificar la población de alto riesgo que presente mayor probabilidad de padecer esta entidad y que se pueda beneficiar de una detección precoz de lesiones premalignas o de tumores en estadios iniciales. En el 2013, el Consorcio Internacional de Cribado de Cáncer de Páncreas (CAPS) recomendó el cribado en pacientes con un riesgo de presentar CP mayor del 5% o con un incremento de cinco veces el riesgo relativo con respecto a la población general<sup>5</sup>. De esta manera, seleccionaron un grupo de individuos que, por antecedentes familiares o por pertenecer a síndromes hereditarios específicos, tiene un riesgo elevado y se podría beneficiar de un programa de cribado. Estas recomendaciones fueron actualizadas posteriormente con las nuevas evidencias de los programas de cribado que ya estaban en funcionamiento<sup>6</sup>. Entre las principales diferencias con las anteriores recomendaciones destaca el consenso en comenzar el cribado a partir de los 50 años, y la inclusión de los pacientes con mutaciones en gen ATM con un familiar de primer grado afecto, entre los individuos susceptibles de cribado. En ambos consensos, se mantiene el objetivo principal que es identificar CP en estadio precoz o lesiones precursoras avanzadas como neoplasia pancreática intraepitelial (PanIN) o tumor papilar mucinoso intraductal (TPMI) ambos con displasia de alto grado. Varios metaanálisis han detectado que es factible la posibilidad de encontrar estas lesiones en un programa de cribado, resaltando así el potencial beneficio que podría afectar a la supervivencia<sup>7-9</sup>.

Sin embargo, la evidencia actual está basada en estudios con una marcada heterogeneidad en los criterios de inclusión, métodos de diagnóstico o frecuencia de los intervalos de seguimiento.

Nuestro objetivo es evaluar en la práctica clínica habitual los hallazgos de las pruebas de cribado en una población seleccionada de alto riesgo de acuerdo con los criterios establecidos, así como describir las variables asociadas a la presencia de lesiones malignas o premalignas.

## MATERIAL Y MÉTODOS

### Ámbito del estudio

Estudio realizado en el Hospital Universitario Infanta Leonor, centro sanitario de atención especializada, de gestión directa del Servicio Madrileño de Salud, situado en la ciudad de Madrid (España), en el distrito municipal de Villa de Vallecas. El hospital ofrece cobertura universal para una población de referencia que supera los 307000 habitantes. El reclutamiento de pacientes se centra en la consulta de alto riesgo del servicio de Digestivo de dicho centro, cuyo objetivo es identificar, realizar consejo genético y seguimiento a pacientes que presentan alto riesgo de padecer tumores digestivos.

### Pacientes

Estudio observacional prospectivo y unicéntrico que abarca el periodo del 2015 al 2020, y que incluye a todos los pacientes con alto riesgo de CP, en base a antecedentes familiares o síndromes hereditarios de riesgo, quienes son remitidos a la consulta de alto riesgo del Servicio de Digestivo para valoración de cribado. También se incluyen pacientes de alto riesgo de CP, quienes ya están realizando seguimiento en nuestra consulta de alto riesgo por pertenecer a otros síndromes hereditarios.

Estos pacientes son evaluados en consulta, donde se realiza una anamnesis completa y una detallada historia familiar que incluya al menos tres generaciones. De ellos se seleccionan sólo aquellos que cumplen los criterios establecidos por el CAPS vigente en ese momento: hasta el 2019 los establecidos en el primer consenso<sup>5</sup> y, tras la publicación de la actualización, se siguieron los criterios indicados en esta (tabla 1)<sup>6</sup>.

En los individuos seleccionados se analizan variables demográficas, los antecedentes familiares, la mutación germinal en caso de presentarla y finalmente otros factores de riesgo modificables asociados al CP (tabaquismo, diabetes mellitus, pancreatitis crónica). Se evalúan el tipo de técnica de cribado empleada, los hallazgos de las mismas y el tiempo de seguimiento.

Posteriormente, se comparan los pacientes con lesiones relevantes frente a los que no tienen lesiones o éstas son benignas. Al no estar indicado el cribado en población asintomática que no sea de riesgo, no hemos podido establecer un grupo control.

### Clasificación de los hallazgos de las pruebas de cribado

Se consideran como lesiones relevantes aquellas que, por práctica clínica habitual, van a requerir un seguimiento o tratamiento específico: TPMI de rama secundaria, TPMI de conducto principal, PanIN y lesiones sólidas de páncreas.

Se reconocen como lesiones benignas, aquellos hallazgos no relevantes y que no requieren en general un seguimiento específico. Incluyen lesiones quísticas aisladas subcentimétricas sin signos de riesgo no compatibles con TPMI, adenopatías sin criterios de malignidad o cambios morfológicos del parénquima pancreático sin datos de agresividad.

### Técnicas de cribado empleadas

El protocolo que seguimos en nuestro centro es la combinación de ecoendoscopia (USE) y Resonancia Magnética nuclear (RM) de forma alternativa cada año si no se encuentran hallazgos o son lesiones sin datos de malignidad. Como método inicial empleamos la RM, por mayor disponibilidad de esta técnica en

el momento del estudio. No obstante, tenemos en cuenta si existen contraindicaciones para alguna de los procedimientos y la preferencia del paciente a la hora de emplear una u otra prueba.

### Ecoendoscopia

Se realiza en primer lugar gastroscopia seguido de exploración mediante ecoendoscopia lineal (GFUCT180, Olympus, Hamburgo, Alemania) El parénquima pancreático se visualiza con la técnica convencional empleando la estación gástrica para visualizar el cuerpo y cola de páncreas, el bulbo para explorar la cabeza pancreática y la segunda porción duodenal para examinar el proceso uncinado.

### Resonancia Magnética Nuclear y Colangio-Resonancia

Las imágenes se efectuaron en un equipo de 1,5 Tesla con secuencias axiales y coronales T2 en adquisición rápida HASTE para valoración anatómica, eco de gradiente (GRE) en fase - fase opuesta y secuencias axiales potenciadas en T2 turbo spin-echo (TSE) con supresión grasa. También se realizaron secuencias habituales de colangio-pancreatografía por RM y estudio post-contraste intravenoso (ácido gadotérico Gd-DOTA 0,5 mmol/ml) con secuencias dinámicas T1 GRE con supresión grasa.

### Análisis estadístico

Se realiza un análisis descriptivo de todas las variables recogidas en el estudio. Las variables cualitativas se describieron como medida de tendencia central (media o mediana) acompañadas de su medida de dispersión (desviación estándar o rango intercuartílico) según fuera la distribución de la variable. Las variables cualitativas se describieron mediante frecuencias

relativas. En el análisis comparativo se emplearon la prueba de  $\chi^2$  para variables cualitativas y la prueba de T-student (con la corrección de Fisher cuando fuera oportuno) o U-Mann Whitney para la comparación de variables cuantitativas, según la distribución de las variables. Valores de "p" < 0,05 fueron considerados como estadísticamente significativos

Todos los cálculos fueron realizados mediante el programa estadístico PASW versión 25.0 (SPSS, Inc, Chicago, IL, USA).

### Consideraciones éticas

El estudio se realizó protegiendo la identidad del paciente en el análisis de los datos, cumpliendo los criterios de seguridad y confidencialidad compatibles con la normativa vigente. No fue necesaria la aprobación por el comité de ética por ser un estudio observacional en el que no se modifica el tratamiento o la intervención a que pudiera estar sometidos los pacientes ni se prescribe otra pauta que pudiera afectar a su integridad.

En este trabajo no ha sido necesario la obtención del consentimiento informado para la publicación, porque no se publican datos personales que permitan identificar al paciente.

## RESULTADOS

### Pacientes

Desde el año 2015 al 2020 se incluyen 70 pacientes de alto riesgo de CP, bien por antecedentes familiares (cáncer pancreático familiar) o por pertenecer a síndromes asociados a mayor riesgo de CP. De ellos, se seleccionan 25 pacientes que cumplen los criterios del

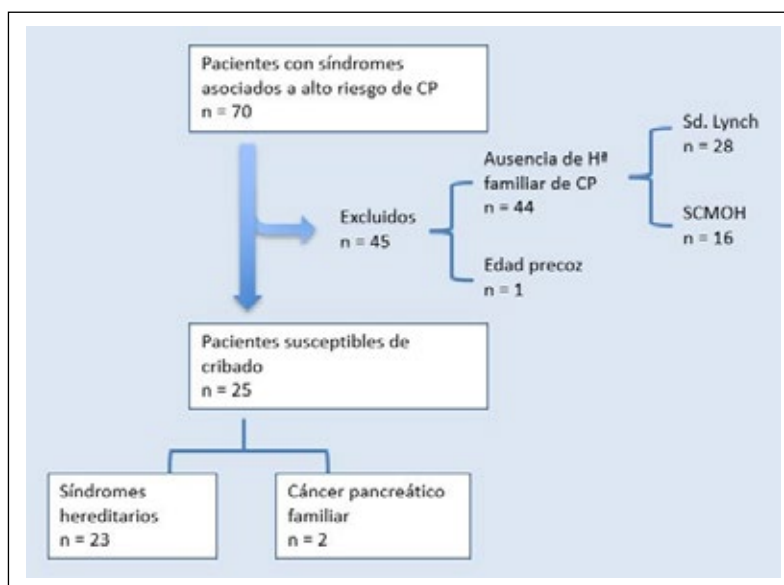
**Tabla 1.** Individuos de alto riesgo de cáncer de páncreas según criterios CAPS 2020<sup>6</sup>.

Mutación genética/Síndrome hereditario	Antecedentes Familiares	Acuerdo	Grado de recomendación
Independientemente de la mutación genética	≥ 3 familiares afectados con al menos un FPG del individuo a cribar	97 %	2
Independientemente de la mutación genética	≥ 2 familiares afectados, FPG entre ellos y al menos uno FPG del individuo a cribar	93 %	2
Independientemente de la mutación genética	≥ 2 familiares afectados con al menos un FPG del individuo a cribar	88 %	2
Síndrome de Peutz-Jeghers	Independientemente de la historia familiar	96%	1
FAMMM	≥ 1 FPG afecto	99 %	1
FAMMM	Independientemente de la historia familiar	77%	1
BRCA2	≥ 1 FPG afecto o ≥ 2 familiares afectados	93 %	2
BRCA1	≥ 1 FPG afecto	69,6%*	3
PALB2	≥ 1 FPG afecto	83 %	2
ATM	≥ 1 FPG afecto	88%	2
Síndrome de Lynch	≥ 1 FPG afecto	84 %	2

\* Un 20,3 % adicional estuvo algo de acuerdo con el cribado (total 89,9%)

Grado de recomendación 1: fuerte ("definitivamente hazlo"); 2: bajo ("probablemente hazlo"); 3: no recomendado

FPG: familiar de primer grado, FAMMM: síndrome de melanoma familiar con lunares atípicos múltiples; BRCA2: cáncer de mama 2 (*breast cancer 2*); BRCA1: cáncer de mama 1 (*breast cancer 1*); PALB 2; compañero y localizador (*partner and localizer*) de BRCA2, ATM: mutaciones en el gen Ataxia-Telangiectasia



CP: cáncer de páncreas; Hª: historia; SCMOH: síndrome de cáncer de mama y ovario hereditario

**Figura 1.** Método de selección de pacientes.

CAPS para ser considerados susceptibles de cribado. De los 45 pacientes excluidos, uno cumplía criterios de cáncer pancreático familiar, pero sin indicación por edad. En el resto, fue por ausencia de antecedentes familiares (28 pacientes con síndrome de Lynch y 16 con síndrome de cáncer de mama y ovario hereditario, SCMOH), ya que la CAPS recomienda en estos casos cribar sólo cuando exista al menos un antecedente familiar de primer grado afecto de CP (Figura 1).

Las características demográficas se muestran en la tabla 2.

### Grupos de Riesgo

De los 25 pacientes con indicación de cribado, dos pacientes de distintas familias cumplían criterios de cáncer pancreático familiar. El resto correspondían a síndromes hereditarios. Como se muestra en la tabla 2, el más frecuente fue el SCMOH, seguido del síndrome de melanoma familiar con lunares atípicos múltiples (FAMMM).

### Alteraciones genéticas

Veintitrés pacientes tenían alguna mutación genética. La alteración genética más prevalente fue la mutación en el gen BRCA2 seguido de la mutación en el gen BRCA1. El resto de las mutaciones se recogen en la tabla 2.

### Hallazgos en las pruebas de cribado empleadas

#### Lesiones benignas

En ocho pacientes se encontraron algún tipo de hallazgo sin asociación con lesiones premalignas. Cinco presentaron una lesión quística milimétrica sin

datos de agresividad, dos adenopatías peripancreáticas y uno pancreatitis crónica. Un 37.5% tenía como factor de riesgo añadido el tabaquismo y una paciente era diabética. La mitad de los pacientes pertenecían

**Tabla 2.** Características basales.

Características Basales (n=25)	
Edad media (años)	52 ± 12.5
Sexo (M/H)	19/6
Tabaquismo	4 (16 %)
Trastorno por abuso de alcohol	0
Diabetes mellitus	1 (4%)
Pancreatitis crónica	1
Media Seguimiento (meses)	24,2 ± 22,9
Síndromes Hereditarios	
SCMOH	15 (60 %)
FAMMM	3 (12 %)
Cáncer Pancreático Familiar	2 (8%)
ATM	2 (8%)
Síndrome de Peutz Jeghers	2 (8%)
Síndrome de Lynch	1 (4%)
Mutaciones Genéticas	
BRCA 2	8 (32%)
BRCA 1	6 (24%)
CDKN2A	3 (12%)
ATM	2 (8%)
STK11	2 (8%)
PALB2	1 (4%)
MLH1	1 (4%)

M: mujer; H: hombre; SCMOH: síndrome de cáncer de mama y ovario hereditario; FAMMM: síndrome de melanoma familiar con lunares atípicos múltiples; ATM: mutaciones en el gen Ataxia-Telangiectasia

**Tabla 3.** Características de los pacientes con lesiones benignas

Pcte	Edad	Sexo	Grupo de Riesgo	Gen	Mutación	Otros FR	Hallazgo
2	47	H	SPJ	STK11	c. 290+1G>T	Tabaco	PC
4	61	H	SCMOH	BRCA1	c. 68-69delAG (p. E23VfsX17)	Tabaco	Adenopatía de 9 mm sin criterios de malignidad
7	64	M	FAMMM	CDKN2A	c. 176T >G (p. V59G)	No	Quiste de 3 mm en cola de páncreas
8	49	M	SCMOH	BRCA1	c. 3770-3771 del IAG (p. E1257GfsaX9) del exón 11	No	Quiste de 4 mm en cola de páncreas
18	61	M	SCMOH	BRCA2	c. 9026-9030delATCAT (p. Tyr3009Serfs)	DM	Quiste de 2,5 mm en cola de páncreas
22	39	H	SCMOH	BRCA2	c. 9026-9030delATCAT (p. Tyr3009Serfs)	Tabaco	Quiste de 3,8 mm en cuerpo
23	52	M	FAMMM	CDKN2A	c. 176T >G (p. V59G)	No	Quiste de 5 mm en cola de páncreas
24	30	H	SPJ	STK11	c. 580G>A (p. Asp194Asn)	No	Adenopatía de 7 mm sin criterios de malignidad

Pcte: paciente; FR: factores de riesgo; H: hombre; M: mujer; SPJ: síndrome de Peutz Jeghers; SCMO: síndrome de cáncer de mama y ovario hereditario; FAMMM: síndrome de melanoma familiar con lunares atípicos múltiples;

al SCMOH. Destaca que en los dos pacientes con síndrome de Peutz Jeghers se encontró algún tipo de hallazgo (Tabla 3).

### Lesiones patológicas

Tres pacientes (12%) presentaron lesiones patológicas (tabla 4).

Se encontraron hallazgos compatibles con TPMI de rama multifocal en dos de ellos. En una paciente portadora de mutación BRCA2 se visualizan tres lesiones quísticas subcentimétricas sin criterios de alarma. En el otro paciente, portador de la mutación BRCA2, se describen cuatro lesiones quísticas uniloculares subcentimétricas en cuerpo y cabeza sin criterios de agresividad. En ambos casos, el diagnóstico fue en la prueba inicial y se está realizando seguimiento con USE y RM alternativamente, sin cambios. No se encontraron signos indirectos de PanIN avanzados en la población de estudio.

El paciente con la mutación en gen CDKN2A, en la primera prueba de imagen realizada, se encontró una

lesión sólida en cola de páncreas sugestiva de tumor primario. Se realiza pancreatometomía distal con hallazgo de adenocarcinoma ductal sin afectación ganglionar, estadio patológico pT1c N0 M0 (8ª edición TNM). El paciente ha recibido tratamiento con quimioterapia adyuvante sin evidencia de recidiva hasta el momento.

### Análisis de factores presentes en pacientes con hallazgos patológicos

Para evaluar si existen características diferenciales entre los pacientes que tuvieron lesiones patológicas frente a los que no presentaron lesiones o éstas no fueron relevantes, comparamos las variables analizadas en ambos grupos (tabla 5).

Los pacientes con lesiones patológicas tenían una edad ligeramente superior a los pacientes sin hallazgos ( $55,7 \pm 9,7$  vs  $51,5 \pm 13$ ;  $p=0,594$ ) y con predominio del sexo masculino ( $68,2\%$  vs  $13,3\%$ ,  $p=0,238$ ). En casi un 23% de los pacientes sin hallazgos se encontraron algún otro factor asociado como tabaquismo o diabetes. Es destacable que dos terceras partes de los pacientes con patología tenían mutación en el gen BRCA2 frente

**Tabla 4.** Características de los pacientes con lesiones patológicas.

Pcte	Edad	Sexo	Grupo de Riesgo	Gen	Mutación	Otros FR	Hallazgo
3	45	M	SCMOH	BRCA2	c. 3680_3681delIT	No	TPMI
13	64	H	SCMOH	BRCA2	c. 5164del4 (p. E1646QfsX23)	No	TPMI
19	58	H	FAMMM	CDKN2A	c. 106del G (p. Ala 36ArgfsX17)	No	Tumor sólido de páncreas

Pcte: paciente; FR: factores de riesgo; M: mujer; H: hombre; SCMO: síndrome de cáncer de mama y ovario hereditario; FAMMM: síndrome de melanoma familiar con lunares atípicos múltiples; TPMI: tumor papilar mucinoso intraductal

**Tabla 5.** Evaluación de otros factores presentes en pacientes con hallazgos patológicos.

	Sin hallazgos/Hallazgos no patológicos (n=22)	Hallazgos patológicos (n=3)	P
Edad media (años)	51,5 ± 13	55,7 ± 9,7	0,594
Sexo (femenino)	15 (68,2%)	1 (33,3%)	0,238
Tabaquismo	4 (18,2%)	0	0,578
Diabetes mellitus	1 (4,5%)	0	0,880
Media de seguimiento (meses)	24,2 ± 22,9	13,7 ± 11,7	0,447
Mutación en BRCA2	6 (30%)	2 (66,7%)	0,376

al 30% de los pacientes sin hallazgos. No obstante, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en ninguna de las variables analizadas.

## DISCUSIÓN

En el presente estudio, evaluamos los hallazgos obtenidos en el cribado de pacientes con alto riesgo de cáncer de páncreas en base a los antecedentes familiares o síndromes hereditarios conocidos y describimos si existen otras variables asociadas a la presencia de lesiones pancreáticas relevantes. Tras selección de los pacientes que cumplían los criterios establecidos de cribado, en un 12% encontramos lesiones patológicas, siendo el SCMOH el grupo de riesgo más frecuente.

El objetivo del cribado de cáncer de páncreas es prevenir la muerte por esta entidad, identificando y tratando las lesiones precursoras. De esta manera, las principales lesiones diana a identificar son el cáncer de páncreas en estadio I o sus lesiones precursoras con displasia de alto grado (TPMI o PanIN) <sup>(5, 6)</sup>. En nuestro estudio hemos incluido como lesiones patológicas los TPMI, porque son lesiones con riesgo de malignidad que requieren un seguimiento específico. Estas lesiones también se incluyen como hallazgos en otros programas de cribado <sup>(10)</sup>. En el presente trabajo, los dos pacientes con TPMI no han presentado cambios durante el seguimiento. La evidencia de frecuencia y tasa con la que los TPMI progresan a cáncer invasivo en los pacientes de alto riesgo comparado con los pacientes de bajo riesgo es escasa. Como en los casos esporádicos, los TPMI de rama principal y los TPMI que presenten signos de riesgo, progresan más rápidamente. Algunos individuos de alto riesgo pueden desarrollar múltiples lesiones precursoras a lo largo de todo el páncreas y, aquellos que precisan cirugía por TPMI pueden tener concomitantemente una PanIN de alto grado <sup>(11)</sup>. No obstante, no se ha llegado a un consenso sobre si es necesario ampliar las indicaciones de tratamiento quirúrgico en las lesiones quísticas de pacientes de alto riesgo con respecto a la población general.

En un 44% se encontró algún tipo de lesión, siendo en el 12% lesiones patológicas: dos TPMI de rama multifocal y un adenocarcinoma de páncreas en estadio precoz. Estos resultados son parecidos a los obtenidos en un metaanálisis que incluye 1588 individuos de riesgo en el que se identificó una prevalencia agrupada de 5,8% de lesiones sólidas y 20,2% de lesiones quísticas, siendo en un 3,3% lesiones objetivo (cáncer de páncreas o lesiones precursoras con displasia de alto grado) <sup>(7)</sup>. En la primera ronda de cribado italiana de pacientes de alto riesgo, se encontraron en un 25,3% alteraciones en las pruebas de imagen, la mayoría de ellas correspondía a TPMI de rama lateral con una tasa de lesiones malignas del 2,6% <sup>(10)</sup>. En otro metaanálisis que comprende 1660 pacientes de alto riesgo, se identificaron 55 lesiones, siendo necesario cribar a 135 pacientes para encontrar una lesión de riesgo <sup>(9)</sup>. Sin embargo, estos hallazgos parecen limitarse a pacientes de alto riesgo. En una revisión sistemática que incluye paciente de riesgo alto e intermedio, se detectaron un total de 18 casos de cáncer de páncreas en 1156 individuos de riesgo y ninguno en los 161 pacientes de riesgo medio <sup>(12)</sup>.

El grupo de riesgo más frecuente fue el SCMOH siendo la mutación en el gen BRCA2 la más prevalente. Las mutaciones germinales de este gen constituyen la causa más frecuente de cáncer de páncreas hereditario. Ha sido identificada en el 5-17% de las familias con cáncer pancreático <sup>(5)</sup>. El riesgo relativo de cáncer de páncreas en esta población es del 3,5 (IC 95%: 1, 5: 6, 58) <sup>(13)</sup>. Sin embargo, dada la relativa alta prevalencia de esta mutación, las principales guías recomiendan sólo cribar aquellos portadores con algún familiar afecto de cáncer de páncreas <sup>(6, 14)</sup>.

Con el empleo cada vez más habitual de los paneles de secuenciación masiva, es frecuente que nos encontremos con genes de susceptibilidad al cáncer de páncreas. Se estima que un 5-10% de los pacientes con cáncer de páncreas aparentemente esporádico podría tener alguna alteración genética. La Sociedad Americana de Oncología y la NCCN (National Comprehensive Cancer Network) recomiendan que

en todos los pacientes con diagnóstico de cáncer de páncreas se debería hacer una evaluación inicial en la historia clínica para evaluar si pertenecen a algún síndrome hereditario con riesgo de cáncer de páncreas y, en caso necesario, solicitar el estudio genético<sup>(15,16)</sup>.

Finalmente, otros factores de riesgo adicionales no genéticos ni familiares, podrían aumentar el riesgo de cáncer de páncreas. Aunque este efecto no se ha podido demostrar por el tipo de estudio realizado, hemos comparado estos factores entre los pacientes en los que se encontraron lesiones patológicas frente a los que no las desarrollaron. No encontramos diferencias estadísticamente significativas con respecto a otros factores como el tabaquismo o la DM. No obstante, destaca que, en el grupo de lesiones relevantes, hubo una mayor proporción de hombres y de portadores de la mutación en el gen BRCA2. No se han evaluado si estos factores de riesgo pueden ejercer una influencia sinérgica en el desarrollo de lesiones malignas en la población de alto riesgo. En el programa de cribado italiano, sólo la edad mayor de 50 años (OR 3,3; IC 95%: 1,4-8), el tabaquismo (OR 2,8; IC 95%: 1,1-7,5) y tener más de dos familiares con cáncer de páncreas (OR 2,7; IC 95% 1,1-6,4) se encontraron como factores de riesgo independientes de desarrollar lesiones premalignas o malignas<sup>(10)</sup>.

La principal limitación de nuestro estudio es que el volumen de pacientes que finalmente fueron subsidiarios de cribado es pequeño. Esto se debe en parte a que es una población muy seleccionada a partir de los criterios estrictos y restrictivos establecidos por el CAPS. No obstante, el tamaño muestral es comparable a otros estudios similares<sup>(17-20)</sup>.

Las fortalezas de este estudio recaen en que se trata de un análisis del cribado en la práctica clínica habitual, con una representación de casi todos los grupos de riesgo y con una rigurosa selección según los criterios de cribado vigentes. Todos los pacientes con síndrome hereditario presentaban un diagnóstico de confirmación genética, lo cual influye positivamente en la adecuada valoración en este limitado grupo de riesgo. Finalmente, la inclusión en una base de datos de estos pacientes y otros que puedan incluirse en el futuro, permitirá evaluar su comportamiento durante el seguimiento.

En conclusión, el cribado de cáncer de páncreas en población de alto riesgo podría ser factible y útil en pacientes de alto riesgo. Las pruebas de cribado (USE/RM) conseguirían detectar lesiones premalignas o tumores malignos en estadio precoz resecables (12% de nuestra muestra). Los pacientes con SCMOH fue el grupo de riesgo más frecuente que cumplía los criterios de cribado, siendo la mutación en el gen BRCA2 la más frecuente entre los pacientes con hallazgos patológicos.

No obstante, sería conveniente estandarizar un programa de cribado a nivel internacional que permita hacer estudios prospectivos y multicéntricos con criterios unificados para evaluar futuras cuestiones como son la influencia de otros factores de riesgo adicionales, la implementación de técnicas de cribado molecular, y realizar estudios más amplios de coste-efectividad.

**Conflicto de Intereses:** Los Autores declaran que no existen conflictos de intereses.

**Confidencialidad de los datos:** Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

**Derecho a la privacidad y consentimiento informado:** Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes. El consentimiento informado no se solicitó para la publicación de este caso, porque en el presente artículo no se publican datos personales que permita identificar al paciente.

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 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.
- Ryan DP, Hong TS, Bardeesy N. Pancreatic adenocarcinoma. *N Engl J Med.* 2014; 371 (11): 1039-49.
- Huang J, Lok V, Ngai CH, Zhang L, Yuan J, Lao XQ, et al. Worldwide Burden of, Risk Factors for, and Trends in Pancreatic Cancer. *Gastroenterology.* 2021; 160 (3): 744-54.
- Singhi AD, Koay EJ, Chari ST, Maitra A. Early Detection of Pancreatic Cancer: Opportunities and Challenges. *Gastroenterology.* 2019; 156 (7): 2024-40.
- 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.
- 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.
- Signoretti M, Bruno MJ, Zerboni G, Poley JW, Delle Fave G, Capurso G. Results of surveillance in individuals at high-risk of pancreatic cancer: A systematic review and meta-analysis. *United Eur Gastroenterol J.* 2018; 6 (4): 489-99.
- Paiella S, Salvia R, De Pastena M, Pollini T, Casetti L, Landoni L, et al. Screening/surveillance programs for pancreatic cancer in familial high-risk individuals: A systematic review and proportion meta-analysis of screening results. *Pancreatol Off J Int Assoc Pancreatol IAP Al.* 2018; 18 (4): 420-8.
- Corral JE, Mareth KF, Riegert-Johnson DL, Das A, Wallace MB. Diagnostic Yield From Screening Asymptomatic Individuals at High Risk for Pancreatic Cancer: A Meta-analysis of Cohort Studies. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc.* 2019; 17 (1): 41-53.
- Paiella S, Capurso G, Cavestro GM, Butturini G, Pezzilli R, Salvia R, et al. Results of First-Round of Surveillance in Individuals at High-Risk of Pancreatic Cancer from the AISP (Italian Association for the Study of the Pancreas) Registry. *Am J Gastroenterol.* 2019; 114 (4): 665-70.

11. Brune K, Abe T, Canto M, O'Malley L, Klein AP, Maitra A, et al. Multifocal neoplastic precursor lesions associated with lobular atrophy of the pancreas in patients having a strong family history of pancreatic cancer. *Am J Surg Pathol*. 2006; 30 (9): 1067-76.
12. Henrikson NB, Aiello Bowles EJ, Blasi PR, Morrison CC, Nguyen M, Pillarisetty VC, et al. Screening for Pancreatic Cancer: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*. 2019; 322 (5): 445.
13. van Asperen CJ, Brohet RM, Meijers-Heijboer EJ, Hoogerbrugge N, Verhoef S, Vasen HFA, et al. Cancer risks in BRCA2 families: estimates for sites other than breast and ovary. *J Med Genet*. 2005; 42 (9): 711-9.
14. Aslanian HR, Lee JH, Canto MI. AGA Clinical Practice Update on Pancreas Cancer Screening in High-Risk Individuals: Expert Review. *Gastroenterology*. 2020; 159 (1): 358-62.
15. Stoffel EM, McKernin SE, Brand R, Canto M, Goggins M, Moravek C, et al. Evaluating Susceptibility to Pancreatic Cancer: ASCO Provisional Clinical Opinion. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2019; 37 (2): 153-64.
16. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Guidelines (v1.2020). Disponible en: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls) [citado el 30 de mayo de 2022].
17. Brentnall TA, Bronner MP, Byrd DR, Haggitt RC, Kimmey MB. Early diagnosis and treatment of pancreatic dysplasia in patients with a family history of pancreatic cancer. *Ann Intern Med*. 1999; 131 (4): 247-55.
18. Del Chiaro M, Verbeke CS, Kartalis N, Pozzi Mucelli R, Gustafsson P, Hansson J, et al. Short-term Results of a Magnetic Resonance Imaging-Based Swedish Screening Program for Individuals at Risk for Pancreatic Cancer. *JAMA*. 2015; 150 (6): 512-8.
19. Sud A, Wham D, Catalano M, Guda NM. Promising outcomes of screening for pancreatic cancer by genetic testing and endoscopic ultrasound. *Pancreas*. 2014; 43 (3): 458-61.
20. Canto MI, Goggins M, Yeo CJ, Griffin C, Axilbund JE, Brune K, et al. Screening for pancreatic neoplasia in high-risk individuals: an EUS-based approach. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc*. 2004; 2 (7): 606-21.

### Correspondencia

Luisa Adán Merino

Dirección: Hospital Universitario Infanta Leonor. Gran Vía del Este 28031, Madrid, España

Teléfono de contacto: (+34) 649389222

Correo electrónico: [luisaadan@gmail.com](mailto:luisaadan@gmail.com)