



ARTÍCULO ESPECIAL

Prevención y detección precoz del cáncer de páncreas

Early detection strategies for pancreatic cancer

Hanns Lembach Jahnsen^{a,b}✉

^a Departamento de Cirugía, Clínica Las Condes. Santiago, Chile.

^b Departamento de Cirugía, Hospital Clínico Universidad de Chile. Santiago, Chile.

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del Artículo:

Recibido: 26 11 2023

Aceptado: 04 03 2024

Key words:

Pancreatic Cancer; Screening; Biomarkers; IPMN; Mucinous Cystic Neoplasms.

Palabras clave:

Cáncer de Páncreas; Tamizaje; Biomarcadores; IPMN; Neoplasia mucinosa del páncreas.

RESUMEN

El adenocarcinoma ductal de páncreas (PDAC, por sus siglas en inglés) es una de las enfermedades neoplásicas con tendencias crecientes tanto en la incidencia como en la mortalidad. Dado que se trata de una neoplasia agresiva y que la mayoría de los pacientes se presentan en etapas avanzadas, fuera de indicación quirúrgica; el tratamiento del PDAC, se beneficiaría de una estrategia de detección precoz que permitiera identificar más pacientes en etapas iniciales de la enfermedad.

Los métodos de detección actualmente disponibles en pacientes con sospecha clínica incluyen exámenes de imagen como tomografía computada y resonancia magnética (RM) y el uso de biomarcadores como CA 19-9. En casos de duda diagnóstica, se dispone del ultrasonido endoscópico (EUS, por sus siglas en inglés), que permite además obtener material histológico para análisis anatomopatológico.

La baja incidencia del PDAC hace poco factible el uso de estrategias de tamizaje en la población general, ya que estas tienen un bajo rendimiento y alto costo. Por este motivo, los esfuerzos se han centrado en la identificación de grupos de riesgo clínico y genético en quienes la vigilancia activa tiene un mejor rendimiento. Estos grupos incluyen el cáncer pancreático familiar, pacientes portadores de mutaciones hereditarias específicas, y pacientes portadores de lesiones quísticas mucinosas del páncreas. La diabetes de reciente diagnóstico (DM-RD) en mayores de 50 años y la pancreatitis crónica son también considerados como factores de riesgo clínico. En los pacientes con indicación de cribado, los protocolos de seguimiento incluyen el uso periódico de RM o EUS.

El desarrollo de nuevos biomarcadores moleculares o genéticos, aislados o en combinación, son un área de fuerte investigación que busca mejorar las capacidades diagnósticas para el PDAC y mejorar la actual ausencia de estrategias efectivas de cribado.

El objetivo del presente artículo es describir las estrategias actualmente disponibles para la pesquisa precoz del cáncer de páncreas, incluyendo las áreas de desarrollo más prometedoras para el futuro próximo.

✉ Autor para correspondencia

Correo electrónico: hlembach@clinicalascondes.cl

<https://doi.org/10.1016/j.rmclc.2024.03.001>

e-ISSN: 2531-0186/ ISSN: 0716-8640/© 2024 Revista Médica Clínica Las Condes.

Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND

(<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).



ABSTRACT

In western countries, pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC) has shown a rising incidence and is currently one of the leading causes of cancer related mortality. Due to its aggressive biology, most patients diagnosed with PDAC present with advanced disease not suitable for curative treatment. An early detection strategy could potentially improve results by detecting more PDAC patients within the initial stages of the disease.

Currently, diagnosis of PDAC is mostly based in cross sectional imaging, including computed tomography and magnetic resonance imaging (MRI) as well as biomarkers such as CA 19-9. Selected cases might be further studied using endoscopic ultrasound (EUS) with the option of EUS guided biopsy if histology is needed to confirm diagnosis.

Due to its low incidence, screening general population for PDAC has been shown to be an ineffective and expensive approach. For this reason, efforts have shifted towards surveillance of specific groups of patients known to be at risk for development of PDAC. In these groups, screening has shown to have a higher yield for early cases and improved results in terms of resection rates and survival. These groups include carriers of certain oncogenic germline mutations, patients with strong family history for PDAC, and patients diagnosed with mucinous cystic neoplasms of the pancreas. Patients over 50 years old diagnosed with new-onset diabetes and patients living with chronic pancreatitis are also considered to be at risk for PDAC development. Patients selected for surveillance should be included in screening protocols including periodic imaging with MRI or EUS. Development of biomarkers is an area of active research in the field of pancreatic cancer. New genetic or molecular biomarkers, to be measured in an isolated or combined manner, are an interesting approach looking to improve current diagnostic capabilities and to provide new tools for effective screening in wider groups of patients.

The aim of this article is to describe strategies currently available for early detection of PDAC, including promising research areas for the near future.

INTRODUCCIÓN

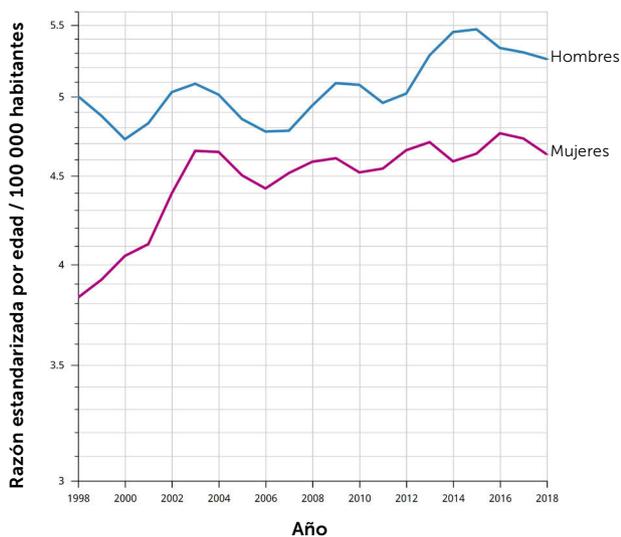
El adenocarcinoma ductal de páncreas (PDAC, por sus siglas en inglés) es en la actualidad una de las enfermedades neoplásicas con tendencias crecientes tanto en la incidencia como en la mortalidad¹. Se estima que 467 409 personas fallecieron de esta enfermedad en 2022². Si bien su incidencia a nivel mundial ajustada por edad es relativamente baja con 4,7 casos por 100 000 habitantes³, su letalidad es alta ya que sólo un 20% de los pacientes se presenta con enfermedad susceptible de tratamiento curativo, y la mayoría de los pacientes se presenta con enfermedad irrecusable o metastásica. Chile no es la excepción a esta tendencia, diagnosticándose cada año alrededor de 1 900 nuevos casos, la mayoría de ellos en etapa avanzada^{4,5}.

El tratamiento moderno del cáncer de páncreas es multimodal incluyendo combinaciones de cirugía, quimioterapia y radioterapia. No obstante, la piedra angular del tratamiento con intención curativa continúa siendo la cirugía. Dado que se trata de una neoplasia agresiva, el tratamiento del cáncer de páncreas se beneficiaría de una estrategia de detección precoz que permitiera identificar más pacientes en etapa inicial susceptible a terapia con intención curativa. La relativamente baja incidencia del cáncer de páncreas y su curso inicial asintomático en la mayoría de los pacientes, hace poco factible realizar estrategias de tamizaje en la población general, ya que estas han mostrado un bajo rendimiento y alto costo. Por este motivo, los esfuerzos se han centrado en la identificación de grupos de riesgo clínico y genético en quienes la vigilancia activa tiene un mejor rendimiento⁶.

En este artículo describiremos las estrategias actualmente disponibles para la pesquisa precoz del cáncer de páncreas, incluyendo las áreas de desarrollo más prometedoras para el futuro próximo.

EPIDEMIOLOGÍA DEL CÁNCER DE PÁNCREAS

El cáncer de páncreas es una enfermedad en aumento en el mundo, y se espera que en los próximos años se ubique en los primeros lugares de causa de muerte por cáncer¹. El 90% de los tumores malignos del páncreas son adenocarcinomas de tipo ductal, siendo ésta la neoplasia pancreática de comportamiento más agresivo⁶. Estadísticas del *National Cancer Institute* muestran que en EE.UU. se esperan 64 000 nuevos casos y 50 500 defunciones por esta causa en 2023⁷. Es un tumor relativamente poco frecuente ocupando el 10º lugar incidencia en EE.UU., sin embargo, dado que una fracción menor de los pacientes son susceptibles a tratamiento curativo su mortalidad alcanza el 3º lugar⁸. En Chile, la situación se asemeja progresivamente al mundo anglosajón, con una tasa de mortalidad de 5,1 x 100 000 habitantes en 2022, tasa que ha ido en progresivo aumento los últimos años (gráfico 1). La mayoría de los casos se ubica en la cabeza del páncreas, sitio anatómicamente complejo ya que se ubica en el retroperitoneo, adyacente a los vasos mesentéricos superiores, arteria hepática, duodeno y la raíz del mesenterio. Este hecho determina invasión temprana de estructuras anatómicas críticas, volviéndose rápidamente irrecusable⁴⁻¹¹.

Gráfico 1. Mortalidad por cáncer de páncreas en Chile 1998-2018. Tasa ajustada por edad

Fuente: © *International Agency for Research on Cancer, Cancer over time.*

Tasa estandarizada por edad (mundial) por 100 000

Las tasas se muestran en una escala semilogarítmica.

Las líneas se suavizan mediante el algoritmo de regresión LOESS (ancho de banda: 0,25)

Cancer Over time | IARC - Data version: 1.0

BARRERAS PARA LA DETECCIÓN PRECOZ DEL CÁNCER DE PÁNCREAS

El páncreas es un órgano abdominal retroperitoneal, no palpable, radiolúcido, y rodeado por vísceras huecas como son el estómago, duodeno y colon. Por este motivo, los tumores pancreáticos no son pesquisables al examen físico de rutina o con exámenes radiológicos de uso masivo como es la radiología simple o la ecografía abdominal. No es hasta la presencia de una masa tumoral propiamente tal cuando es posible identificar signos clínicos secundarios como son la baja de peso relacionado a insuficiencia pancreática exocrina¹⁰, ictericia secundaria a compromiso de la vía biliar, vómitos secundarios a obstrucción duodenal o dolor dorsal secundario a la infiltración del plexo celíaco.

El tamizaje es el proceso de identificar individuos aparentemente sanos en una población, que tienen una enfermedad en etapa precoz y asintomática o un alto riesgo de desarrollarla¹¹. Un test de cribado debe ser idealmente un examen sencillo de practicar, disponible en forma masiva y altamente sensible para no pasar por alto casos portadores de la enfermedad, aunque entregue algunos casos falsamente positivos que serán posteriormente descartados con un método más específico de confirmación¹¹.

La incidencia a nivel poblacional del cáncer de páncreas es baja, lo que implica que, al aplicar una prueba de cribado la probabilidad pre-test de encontrar un caso disminuye y aumenta la probabilidad de falsos positivos (FP). Por este motivo, organizaciones como el *US Prevention and Screening Task Force* han determinado

no realizar cribado de cáncer pancreático en población general, ya que podría generar más daño que beneficios por el número de exámenes de confirmación innecesarios, estrés psicológico en los pacientes FP, necesidad de realizar procedimientos invasivos, y el elevado gasto de recursos necesario para encontrar un caso subclínico¹².

Por otra parte, el cáncer de páncreas carece de un biomarcador de alto rendimiento utilizable en población general asintomática (como lo es el antígeno prostático en cáncer de próstata) y los biomarcadores hasta ahora estudiados solo han sido aprobados para pacientes sintomáticos con sospecha clínica de cáncer pancreático¹³.

Por todos estos motivos, las estrategias actuales de detección precoz del cáncer de páncreas se han alejado del tamizaje en población general y se han focalizado en la vigilancia de grupos de riesgo, quienes tienen mayor frecuencia de esta enfermedad y en quienes los exámenes actualmente disponibles tienen mejor rendimiento y menor probabilidad de generar daño colateral.

EXÁMENES ACTUALMENTE DISPONIBLES PARA EL DIAGNÓSTICO DE CÁNCER DE PÁNCREAS

Ante la sospecha clínica de un cáncer de páncreas, los exámenes de primera línea incluyen exámenes de imagen como tomografía computada y resonancia magnética (RM), y el uso de biomarcadores en sangre como CA 19-9. En casos de duda diagnóstica se dispone del ultrasonido endoscópico (EUS), y biopsia por punción en casos seleccionados.

La tomografía computarizada de abdomen con contraste (TC) continúa siendo el principal examen para el estudio de un posible tumor pancreático. Es un examen ampliamente disponible, no es operador dependiente, su costo actual es relativamente bajo y tiene una excelente resolución espacial. El uso de equipos modernos multicorte y con protocolos específicos de adquisición para páncreas permite realizar el estudio en forma rápida, realizar reconstrucciones multiplanares y estudiar dirigidamente la presencia de compromiso vascular. El rendimiento diagnóstico de la TC descrito en la literatura incluye sensibilidad de 82-94% y una especificidad de 81-91%¹⁴. Dentro de las desventajas de esta técnica están el uso de radiación ionizante, necesidad de contraste yodado, y la presencia de un 5 a 11% de tumores isodensos no visibles por este método¹⁵.

La RM es un examen de mayor complejidad, que entrega al radiólogo más herramientas de evaluación y mejor diferenciación entre distintos tipos de tejido gracias a la adquisición de diferentes secuencias. Esto le entrega a la RM mejor rendimiento frente a la TC para visualizar un tumor pancreático primario,

en especial lesiones isodensas a la TC y menores de 2 cm. La RM también ha demostrado mejor rendimiento en detección de lesiones secundarias a nivel hepático¹⁶, permitiendo además la reconstrucción de la vía biliar y el conducto pancreático (colangio-pancreatografía) mediante el uso de secuencias T2, útiles para el diagnóstico y planificación quirúrgica. Por este motivo, la RM es el examen de elección para pacientes alérgicos al contraste yodado o para complementar casos en que la TC no es claramente diagnóstica. Sus principales desventajas incluyen mayor costo, artefactos de movimiento debido a un tiempo de adquisición más prolongado, y la intolerancia de algunos pacientes debido a claustrofobia. La sensibilidad y especificidad reportados son 93% y 89% respectivamente¹⁷.

El CA19-9 es un biomarcador medible en sangre tradicionalmente utilizado en PDAC con fines diagnósticos y pronósticos. CA 19-9 es un antígeno del grupo sanguíneo Lewis presente en 95% de la población, que se eleva anormalmente en casos de PDAC, y también en otras neoplasias hepatobiliares como el colangiocarcinoma, hepatocarcinoma, cáncer colorrectal y algunas enfermedades benignas como pancreatitis y coledocolitiasis. La sensibilidad del CA 19-9 para PDAC es de 79-81% y especificidad es de 82-90% en pacientes sintomáticos¹⁸. Al existir diagnósticos diferenciales que también elevan este marcador, la elevación de CA 19-9 en forma aislada no permite hacer diagnóstico, y requiere confirmación mediante estudio de imágenes¹³.

El EUS es un examen que utiliza un ecógrafo en la punta de un endoscopio de visión lateral. Una vez ubicado en posición gástrica o duodenal permite estudiar el páncreas en su totalidad mediante la adquisición de imágenes de ultrasonido de alta resolución, sin el artefacto del gas intestinal presente en la ecografía de superficie. En condiciones óptimas, el EUS puede detectar lesiones pancreáticas desde 2-3 mm¹⁹. Es el examen con mejor rendimiento diagnóstico, con una sensibilidad de 72-90% y especificidad de 72-90%²⁰, rendimiento que mejora al agregar elastografía. Adicionalmente, permite obtener tejido para biopsia mediante aspiración con aguja fina y punción con aguja *core* en casos seleccionados.

La tomografía por emisión de positrones (PET/CT, por sus siglas en inglés) con fluorodesoxiglucosa F-18 (FDG) no es un examen de uso rutinario en el diagnóstico de PDAC. La presencia de FP en masas de origen inflamatorio o autoinmune y de falsos negativos por tumores no ávidos por FDG hace que su especificidad en evaluación del primario no sea superior a otros métodos de imagen. Su principal ventaja es como estudio de estadificación, ya que es un examen de cuerpo completo que tiene mejor sensibilidad para detección de linfonodos y metástasis a distancia, logrando cambiar la etapa en 26% de los casos²¹. Por esta razón, está indicado en casos con alto riesgo de enfermedad metastásica.

GRUPOS DE RIESGO PARA CÁNCER DE PÁNCREAS

Para mejorar el rendimiento de los exámenes diagnósticos y reducir las colateralidades negativas del tamizaje, la estrategia actual de diagnóstico precoz del PDAC es la vigilancia de grupos denominados de alto riesgo, es decir, pacientes que tienen un riesgo >5% de desarrollar un PDAC durante su vida. Se han identificado grupos particulares con un riesgo superior al de la población general como son el cáncer pancreático familiar, pacientes con mutaciones hereditarias específicas, y pacientes portadores de lesiones quísticas mucinosas del páncreas. En menor medida, condiciones como la pancreatitis crónica, y pacientes mayores de 50 años con DM-RD también son considerados como grupos de riesgo.

Cáncer pancreático familiar y hereditario

Se ha evidenciado que cerca del 80% de los casos de PDAC son esporádicos, es decir, no se ha identificado en ellos un componente genético hereditario sino que su patogénesis se debe a la acumulación de mutaciones somáticas específicas en ciertos genes *driver*²². De esta manera, solo una fracción de los casos de cáncer pancreático son atribuibles a un componente genético transmisible, similar a lo descrito para la mayoría de los síndromes asociados a cáncer hereditario. Un estudio sistemático de la arquitectura genética del cáncer de páncreas publicado en el 2019 estimó que la heredabilidad era del 21,2%, confirmando estos hallazgos²³.

Los principales genes hereditarios asociados al desarrollo de cáncer de páncreas son parte de síndromes hereditarios que aumentan la susceptibilidad para distintos tipos de cáncer²². Es por ello que se ha definido a los síndromes de cáncer de páncreas hereditario, como síndromes de predisposición genética hereditaria relacionados con el cáncer de páncreas. La mayoría de los cánceres de páncreas hereditarios se asocian a genes supresores de tumor que presentan una herencia autosómica dominante, lo que presenta un 50% de probabilidad de que la variante patogénica (mutación) se transmita a la siguiente generación. Estas variantes patogénicas otorgan un riesgo mayor que la población general para el desarrollo de cáncer, y por ello son grupos de interés para cribado y vigilancia activa para PDAC. Estos síndromes y los principales genes involucrados, así como el riesgo asociado a PDAC, se detallan en la tabla 1²⁴⁻²⁹.

El cáncer de páncreas familiar se define como el caso de cáncer pancreático que surge en un paciente con al menos dos familiares de primer grado afectados por la misma enfermedad, en ausencia de genes conocidos de susceptibilidad. El riesgo en estos pacientes aumenta mientras mayor sea el número de familiares afectados, siendo 6,4 veces mayor con dos familiares y 32 veces mayor con tres familiares. Por esto, también son grupos de interés para cribado para PDAC. Se piensa que otros factores como genes de baja penetrancia, procesos epigenéticos y exposición a similares factores ambientales podrían explicar la agregación familiar en estos casos.

Tabla 1. Condiciones de riesgo, genes involucrados y riesgos de PDAC

| Condición de riesgo | Genes | Riesgo acumulado estimado de cáncer de páncreas | Riesgo aumentado estimado comparado con la población general |
|------------------------------------------------------|--------------------------------------|---------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Cáncer pancreático familiar | | | |
| 1 familiar de primer grado | | 2% a los 70 años | 4,6 veces |
| 2 familiares de primer grado | | 3% a los 70 años | 6,4 veces |
| 3 o más familiares de primer grado | | 7%-16% a los 70 años | 32 veces |
| Síndrome Peutz-Jeghers | <i>STK11</i> | 11%-36% a los 65-70 años | 132 veces ²⁴ |
| Familial pancreatitis | <i>PRSS1, SPINK1, CTRC</i> | 40%-53% a los 70-75 años | 26 a 87 veces |
| Síndrome melanoma-cáncer pancreático | <i>CDKN2A</i> | 14%-17% a los 70-75 años | 12,3 a 36 veces ^{28,29} |
| Síndrome de Lynch | <i>MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, EPCAM</i> | 4% a los 70 años | <i>MLH1</i> 6,7 veces ²⁸ <i>MSH2/EPCAM</i> 7,1 veces ²⁹ <i>MSH6</i> 1,98 a 7,8 veces ^{28,29} <i>PMS2</i> 0,7 veces ²⁸ |
| Síndrome de cáncer de mama/ovario hereditario | <i>BRCA1, BRCA2, PALB2</i> | 1,4%-1,5% (mujeres) y 2,1%-4,1% (hombres) a los 70 años | <i>BRCA1</i> 3 veces ²⁹ <i>BRCA2</i> 6,2 a 9 veces ^{28,29} <i>PALB2</i> 2,3 a 14,8 veces ^{28,29} |
| Poliposis adenomatosa familiar | <i>APC, MUTYH</i> | 1,7% a los 70 años | <i>APC</i> 4,5 veces ²⁶ |
| Fibrosis quística | <i>CFTR</i> | | 1,4 veces ²⁵ |
| Ataxia- telangectasia | <i>ATM</i> | | 4,2 a 9 veces ^{27,29} |
| Síndrome de Li Fraumeni | <i>TP53</i> | | 6,7 a 7,2 veces ^{28,29} |
| Cáncer de mama, colorrectal, próstata, otros. | <i>CHEK2</i> | | 2 veces ²⁹ |

Modificado de NCCN Guidelines Version 1.2024. Pancreatic Adenocarcinoma. NCCN.org.

Traducido de Hart et al.⁵⁴, y modificado* de Goggins et al.⁵².

Porcentajes corresponden a votación del panel de expertos del *International Cancer of the Pancreas Screening Consortium* para recomendar cribado: Sí (>75%), Indeterminado (+/-) (50-74%), No recomienda (< 50%).

LESIONES QUÍSTICAS MUCINOSAS DEL PÁNCREAS

Los quistes mucinosos del páncreas incluyen los cistoadenomas mucinosos y las neoplasias mucinosas papilares intraductales (IPMN, por sus siglas en inglés), y representan desde el punto de vista oncológico un doble problema. Por un lado, son tumores quísticos con reconocido potencial de progresión hacia adenocarcinoma y se piensa originan hasta 2,4 a 14% de los PDAC³⁰. Esto obliga a su evaluación, seguimiento y, en algunos casos, tratamiento quirúrgico. En segundo lugar, la presencia de lesiones quísticas tipo IPMN se ha correlacionado con mayor riesgo de desarrollo de adenocarcinoma ductal sincrónico, es decir, no proveniente de un quiste malignizado^{31,32}. La mayor disponibilidad de estudios de imagen como TC y RM ha generado un aumento significativo en el diagnóstico incidental de estas lesiones. Un 20% de las RM son informadas con presencia de un quiste del páncreas, cifra que aumenta a un 40% en pacientes mayores de 80 años. La mitad de estas lesiones corresponderán a lesiones tipo IPMN^{33,34}.

Los cistoadenomas mucinosos corresponden a lesiones quísticas uniloculares, más frecuentemente ubicadas en la cola del pán-

creas, en pacientes de sexo femenino, en promedio de 50 años de edad. Histológicamente, se caracterizan por la presencia de estroma ovárico alrededor de un quiste mucinoso unilocular. El potencial de malignización de estas lesiones se relaciona con su tamaño, situación que aumenta con diámetro sobre 4 cm. Independiente del tamaño, y dado que es un quiste que aparece en pacientes jóvenes en ubicación distal, se recomienda su resección quirúrgica más que el seguimiento indefinido, lo que habitualmente implica una pancreatectomía distal³⁵.

Las IPMN son un grupo de neoplasias quísticas mucinosas que se subdividen en IPMN de ducto principal (MD-IPMN), IPMN de rama secundaria (BD-IPMN), y las lesiones mixtas (MT-IPMN)³⁶⁻³⁸. Se reconoce en todas estas lesiones la potencialidad de una progresión desde un epitelio ductal normal, pasando por la displasia de bajo (LGD) y alto grado (HGD), hasta llegar al carcinoma invasor (PDAC)³⁸. Los MD-IPMN son lesiones que se originan en el ducto pancreático principal, generando una dilatación de este (>5 mm) secundario a la producción de mucina. Corresponden a un 15-20% de los IPMN y son los que tienen el mayor potencial de malignización, alcanzando al 20 a 80%

de los casos resecaados³⁶⁻³⁸. Los BD-IPMN son los IPMN más frecuentes, correspondiendo al 40-60%. Se presentan como lesiones uniloculares o multiquísticas agregadas “en racimo de uva”, adyacentes y comunicadas a un ducto pancreático principal de calibre normal. Son frecuentemente multifocales y tienen un potencial de malignización de 1 a 36% en los casos seleccionados para resección³⁷. Los MT-IPMN son lesiones que combinan ambos tipos de quistes, presentando malignidad en 20 a 60% de los casos resecaados^{37,38}.

Los IPMN son neoplasias más frecuentes en pacientes de tercera edad, siendo la edad en sí un factor relacionado a la presencia de PDAC³⁴. Dado que para su tratamiento los IPMN catalogados de alto riesgo requerirán una resección pancreática, la indicación de cirugía en cada caso particular debe considerar las condiciones del paciente, la morbi-mortalidad de la resección propuesta y la probabilidad de encontrar carcinoma invasor³⁹. Finalmente, aquellos pacientes que no son, o que durante el seguimiento dejan de ser candidatos a cirugía, no deberían ser sometidos a seguimiento estrecho o exámenes invasivos^{39,40}. Esto se basa en que aquellos pacientes que, por edad, comorbilidades y/o deterioro de condición general no son candidatos a cirugía, no podrán ser operados ante una eventual progresión a HGD o PDAC y por ende no modificarán su pronóstico global.

Dada la alta frecuencia de las lesiones quísticas tipo IPMN, en particular BD-IPMN de tamaño pequeño y de diagnóstico incidental, el desafío actual es identificar que lesiones tienen alto riesgo de malignización para su resección oportuna antes de su progresión a carcinoma invasor y separarlas de las lesiones de comportamiento benigno⁴¹. La ausencia de síntomas en la mayoría de los casos implica una evaluación basada en una combinación de elementos clínicos (edad, ictericia, pancreatitis), radiológicos (tamaño, nódulos murales, septos hipercaptantes, atrofia distal), y en casos seleccionados, análisis del fluido del quiste obtenido por punción bajo EUS^{36,40}.

A partir de la evidencia publicada, múltiples sociedades científicas a nivel mundial han generado consensos de manejo con criterios clínicos-radiológicos identificados como de alto riesgo para malignización^{36,40-43}. Si bien no existe homogeneidad en estas guías, la mayoría reconoce la presencia de nódulo mural y septos engrosados como las características que más correlacionan con la presencia de neoplasia invasora. El tamaño del quiste también se ha relacionado a la probabilidad de malignización, sin embargo se considera un predictor imperfecto cuando se usa en forma aislada. De acuerdo a la presencia de factores preocupantes, las diferentes guías proponen esquemas de seguimiento imagenológico anual, semestral o trimestral, proponiendo el uso de EUS y análisis de fluido obtenido por punción en los casos más sospechosos.

DIABETES DE RECIENTE DIAGNÓSTICO (DM-RD) EN MAYORES DE 50 AÑOS

La diabetes mellitus (DM) y PDAC son enfermedades conocidamente relacionadas, y se considera que los diabéticos de larga data tienen un aumento de 1,5 a 2 veces en el riesgo de PDAC. Sin embargo, al momento del diagnóstico aproximadamente un 50% de los pacientes portadores de PDAC tienen glicemia en ayunas alterada, cifra que aumenta sobre el 60% si se utiliza test de tolerancia a la glucosa¹⁹. Un estudio poblacional en Minnesota, EE.UU., mostró que solo un 9% de los pacientes diagnosticados con PDAC tenían un metabolismo de la glicemia normal⁴⁴. Estudios de seguimiento muestran que la alteración de la glicemia precede en más de 30 meses el diagnóstico de PDAC, superando el umbral de diabetes en los 6 a 12 meses previo al diagnóstico⁴⁴. Por otro lado, la alteración de la glicemia ocurre antes de la existencia de un tumor detectable, y mejora en muchos pacientes posterior a la resección, por lo que la alteración metabólica en estos pacientes no se explica por un fenómeno meramente mecánico de obstrucción-atrofia pancreática⁴⁴. Modelos experimentales han mostrado que factores solubles derivados de las células tumorales inducen disfunción de las células beta, como un mecanismo para-neoplásico. De esta manera, sabemos que la diabetes mellitus ocurre en la mayoría de los pacientes con PDAC, es de reciente aparición (dentro de 36 meses previo al diagnóstico), ocurre previo a la presencia de un tumor visible o de la atrofia pancreática, y por ende podría considerarse como un biomarcador para PDAC¹⁹.

La DM-RD en mayores de 50 años es entonces un grupo de interés para vigilancia de PDAC, y corresponde al único grupo de riesgo conocido para PDAC esporádico⁴⁵. Un estudio poblacional mostró que la incidencia de PDAC en este grupo es 0,85%, 6 a 8 veces mayor que la población general⁴⁶. Esta incidencia, si bien significativa, implica que la mayoría de las DM-RD no son secundarias a un PDAC, por lo que no lo que no es suficientemente específico como para justificar una estrategia de vigilancia. Debido a esto, se ha incluido la DM-RD dentro de algoritmos de predicción clínico como el *Enriching New-onset Diabetes for Pancreatic Cancer (EN-DPAC)* que incluyen también otras variables clínicas de relevancia para clasificar a los pacientes como de riesgo bajo, intermedio o alto de desarrollar PDAC. En la cohorte original, los pacientes de alto riesgo (puntaje > 2) tenían una prevalencia de PDAC de 3,6% y se propuso realizar vigilancia dirigida sobre este grupo con estudios de imagen⁴⁷. Si bien es interesante, esta estrategia implicaría estudiar aproximadamente un 25% de los DM-RD, lo cual implica un gran número de exámenes y elevado costo. Además, estudios posteriores de validación han encontrado un menor rendimiento de esta herramienta que la cohorte original, lo que ha limitado su uso⁴⁵. Nuevas estrategias de vigilancia con biomarcadores en sangre podrían mejorar la costo-efectividad de esta aproximación, sin embargo, hasta la fecha no hay biomarcadores autorizados para el uso masivo en cribado.

PANCREATITIS

La presencia de inflamación crónica en el páncreas aumenta 16 veces el riesgo de desarrollar cáncer de páncreas, lo que ocurre en promedio 1 o 2 décadas posterior al diagnóstico de pancreatitis crónica. Sin embargo, menos de un 5% de los portadores de pancreatitis crónica desarrollará un cáncer de páncreas lo cual es considerado bajo⁴⁸. Por otro lado, un 5% de los tumores pancreáticos se presentan como pancreatitis aguda, siendo el riesgo de diagnóstico de cáncer de páncreas posterior a un episodio de pancreatitis aguda de un 1% durante los primeros 2 años⁴⁹.

Por este motivo, si bien pacientes con antecedente de pancreatitis aguda o crónica presentan mayor frecuencia de cáncer de páncreas que la población general, se debe asociar a otros factores de riesgo para incluirlos como un grupo de alto riesgo para cribado activo.

ESTRATEGIAS DE DETECCIÓN PRECOZ: A QUIENES, CON QUE TÉCNICA Y CON QUÉ FRECUENCIA

Considerando los malos resultados del cribado poblacional para PDAC con los métodos de estudio actualmente disponibles, los esfuerzos se centran en la detección de lesiones precursoras y PDAC en etapa precoz mediante vigilancia de individuos de alto riesgo⁵⁰. Estudios de vigilancia de cohortes de alto riesgo han mostrado tasas interesantes de detección de enfermedad, mejores tasas de resección y beneficios en pronóstico cuando los pacientes son diagnosticados en etapa asintomática y contexto de seguimiento⁵¹.

En los pacientes con cáncer de páncreas familiar, el Consorcio Internacional de Cribado para PDAC (CAPS, por sus siglas en inglés) recomienda tamizaje en sujetos con al menos 2 familiares afectados por PDAC, siendo al menos uno de ellos familiar de primer grado⁵². Familias con edad de diagnóstico bajo los 50 años tienen también riesgo adicional⁵³. Pacientes portadores de síndromes genéticos pueden tener riesgo muy elevado de desarrollo de PDAC y a edades

de presentación menores a los 50 años como en el caso del Sd. de Peutz-Jeghers o pancreatitis hereditaria, por lo que se recomienda cribado independiente de su historia familiar⁵². Otras mutaciones pueden tener penetrancia variable o incompleta, y por ello la indicación de cribado debe también considerar la presencia de historia familiar de PDAC⁵⁰. La recomendación de cribado de acuerdo a historia familiar y perfil genético se resume en la tabla 2⁵⁴.

Respecto a los pacientes con lesiones quísticas mucinosas del páncreas las diferentes guías clínicas de manejo recomiendan vigilancia de este grupo según el tipo de lesión (ducto principal, secundario, mixto, cistoadenoma mucinoso), tamaño de la lesión mayor y presencia de características radiológicas preocupantes. Ante la sospecha de displasia de alto grado o malignización se indica resección quirúrgica de la lesión con márgenes negativos.

Pacientes de alto riesgo familiar o genético que desarrollan DM-RD debiesen ser estudiados e ingresados a un protocolo de cribado. Considerando el bajo rendimiento y los posibles efectos negativos, no se recomienda vigilancia de rutina en pacientes DM-RD o pacientes con pancreatitis crónica cuando estas condiciones se presentan en forma aislada. Existen en este momento protocolos de investigación en curso que incluyen pacientes con DM-RD >50 años en conjunto con otros factores de riesgo conocido como edad, tabaquismo, baja de peso, deterioro metabólico acelerado, raza o historia de pancreatitis, para identificar individuos de alto riesgo que podrían beneficiarse de vigilancia activa.

Respecto a la edad para iniciar el cribado, la edad promedio de presentación del PDAC es 68 años, cifra que disminuye a 55 años en pacientes con cáncer familiar⁵². En esta línea, las guías clínicas de la Sociedad Americana de Gastroenterología han sugerido iniciar la vigilancia en pacientes sobre 50 años o 10 años antes de la edad de presentación en pacientes con cáncer familiar. Ciertos síndromes clínicos de alto riesgo requieren inicio de

Tabla 2. Recomendaciones de cribado de acuerdo a historia familiar y perfil genético

| | | Número de familiares afectados | | | | | |
|--------------------------|-----------|--------------------------------|-----------|----------|-----------|----------|-----------|
| | | 1 | | 2 | | ≥3 | |
| | | 1 FPG | 0 FPG | >1 FPG | 0 FPG | >1 FPG | 0 FPG |
| Sin mutación hereditaria | No | No | No | Sí (92%) | No (25%) | Sí (92%) | |
| | | +/- (69%) | | Sí (78%) | +/- (69%) | Sí (78%) | |
| BRCA 1 | | | | Sí (90%) | Sí (90%) | Sí (90%) | |
| BRCA 2 | +/- (51%) | Sí (86%) | | | | | |
| PALB2 | No | Sí (78%) | | Sí (78%) | | Sí (78%) | |
| STK11 | Sí (96%) | Sí (96%) | Sí (96%) | Sí (96%) | Sí (96%) | Sí (96%) | Sí (96%) |
| CDKN2A | +/- (57%) | Sí (88%) | +/- (57%) | Sí (88%) | +/- (57%) | Sí (88%) | +/- (57%) |
| Sd. Lynch | No | Sí (88%) | No (44%) | Sí (88%) | +/- (53%) | Sí (88%) | +/- (53%) |
| ATM* | | Sí | | Sí | | Sí | |

Traducido de Hart et al.⁵⁴, y modificado* de Goggins et al.⁵². Porcentajes corresponden a votación del panel de expertos del *International Cancer of the Pancreas Screening Consortium* para recomendar cribado: Sí (≥75%), Indeterminado (+/-) (50-74%), No recomienda (<50%).

vigilancia a edades más precoces como son los portadores de mutación de los genes *PRSS1* o *CKDN2A* (40 años) o Peutz-Jeghers (35 años)⁵⁰.

¿QUÉ TÉCNICA DE DIAGNÓSTICO UTILIZAR?

Las modalidades de diagnóstico utilizadas en protocolos de cribado en la actualidad son la resonancia magnética (RM) y el EUS. Son exámenes de alta sensibilidad que permiten diagnóstico de lesiones sólidas o quísticas en todo el páncreas, y en casos seleccionados permiten obtener tejido para biopsia mediante punción bajo EUS. Una revisión sistemática del *US Preventive Services Task Force* analizó 13 estudios, incluyendo a 1 317 pacientes predominantemente de alto riesgo para PDAC por sus antecedentes familiares o clínicos. El rendimiento del cribado usando EUS fue 0 a 68,2 casos de PDAC por 1 000 personas, y el de la RM fue 0 a 75 casos por 1 000 personas, encontrando 18 casos en 1 156 pacientes evaluados. Además, se reportaron 38 pacientes con lesiones premalignas como son neoplasia pancreática intraepitelial (PAN-IN) o lesiones tipo IPMN¹².

¿CON QUE FRECUENCIA CONTROLAR?

No existe a la fecha evidencia que indique la frecuencia ideal de control para cribado de PDAC, pero, considerando que la ventana terapéutica del cáncer de páncreas es ajustado, la mayoría de los protocolos en individuos de alto riesgo utilizan intervalos entre exámenes entre 6 a 12 meses⁵⁰. Cuando un examen muestra hallazgos preocupantes, frecuentemente los protocolos recomiendan seguimiento estrecho (3 a 6 meses). En pacientes con lesiones quísticas mucinosas del páncreas el esquema de seguimiento recomendado por diferentes guías clínicas es variable, sin embargo, la mayoría recomienda control permanente, cada 1-2 años en lesiones <1 cm, y aumentando la frecuencia a seguimiento estrecho en lesiones de tamaño >3 cm (cada 3 a 6 meses)³⁶. El hallazgo de características preocupantes también implica seguimiento estrecho, siendo recomendado el uso de EUS con obtención de tejido y fluido del quiste en los casos correspondientes.

BIOMARCADORES, LA APUESTA AL FUTURO DEL CRIBADO PARA CÁNCER

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define biomarcador como la sustancia, estructura o proceso que puede medirse en el organismo e influenciar o predecir la incidencia o resultado de una enfermedad⁵⁵. El desarrollo de nuevos biomarcadores moleculares o genéticos, aislados o en combinación, son un área de fuerte investigación que busca mejorar nuestras capacidades diagnósticas para el PDAC y mejorar la actual ausencia de estrategias de cribado efectivo. El objetivo debe ser el desarrollo de exámenes utilizables en práctica clínica que permitan la detección de PDAC en etapa subclínica, que mejoren la exactitud diag-

nóstica frente a lesiones pancreáticas de características inciertas y entreguen marcadores serológicos o en biopsia que permitan personalizar la terapia sistémica de estos pacientes.

En PDAC, el CA19-9 es un biomarcador medible en sangre tradicionalmente utilizado con fines diagnósticos y pronósticos. Se ha ensayado extender su uso como método de cribado en población general con resultados desalentadores. Un estudio realizado en Corea midió CA 19-9 en 70 000 sujetos asintomáticos, encontrando 1 063 exámenes elevados y solo 4 pacientes con PDAC. Si bien la sensibilidad en este estudio fue de 100%, el valor predictivo positivo fue inferior al 1%⁵⁶. Otras experiencias han mostrado resultados similares, por lo que no se considera el uso de CA 19-9 en forma aislada como un buen examen de cribado.

Nuevas técnicas capaces de detectar material genético circulante en sangre periférica han permitido identificar cambios epigenéticos secundarios al desarrollo tumoral. Por ejemplo, alteraciones en el nivel de metilación de áreas promotoras del DNA inducen cambios en la expresión de ciertos genes sin modificar la secuencia de DNA en sí¹¹. La comparación del perfil de metilación de una batería de genes de interés en pacientes portadores de PDAC vs controles sanos ha permitido identificar patrones específicos y con ello desarrollar test con valor diagnóstico y pronóstico. Otra área de interés es el estudio de la expresión de micro-RNA, encargados de regular la expresión génica a nivel post transcripcional. Mediante técnicas de RT-PCR se ha logrado identificar cambios en el perfil de expresión de micro-RNA que permite diferenciar la enfermedad pancreática benigna y maligna¹³. Finalmente, el análisis de nucleosomas libres (complejos DNA-histonas) en plasma se ha ensayado como test diagnóstico, ya que altos niveles de nucleosomas libres se han detectado en diferentes enfermedades neoplásicas incluyendo PDAC¹³.

Otro enfoque es la combinación de baterías de biomarcadores (*multimarker panels*), que combinan la medición de marcadores conocidos como CA 19-9 con otras proteínas, enzimas o moléculas de señalización con el fin de mejorar sensibilidad y especificidad¹¹. Se han identificado múltiples biomarcadores de interés en cáncer, y combinaciones de moléculas como TIMP-1 u osteopontina han mostrado mejor rendimiento diagnóstico para PDAC cuando se combinan con CA 19-9, permitiendo diferenciar neoplasia de enfermedades inflamatorias del páncreas o individuos sanos⁵⁷. Un enfoque interesante es estudiar la capacidad de estas baterías de biomarcadores en pacientes asintomáticos para evaluar su utilidad como método de cribado. Un estudio aplicó una batería de 67 biomarcadores en muestras de suero de una cohorte multicéntrica de 152 000 pacientes en cribado para cáncer entre 1993 y 2001. Se identificó los pacientes que desarrollaron PDAC en el seguimiento y se identificó dentro de la cohorte controles con similares características. La medición de marcadores se realizó en muestras de suero hasta 36 meses previo al

diagnóstico, y mostró que la combinación CA 19-9, citoqueratina 21 y antígeno carcino-embriionario tenía una sensibilidad de 30% y especificidad de 95%, logrando mejor rendimiento para la detección de PDAC precoz que el uso de CA 19-9 en forma aislada⁵⁷.

CONCLUSIONES

El cáncer de páncreas es una neoplasia relevante por su creciente incidencia y mortalidad. Su baja frecuencia en la población general a nivel mundial y alta tasa de casos esporádicos hace que, en la

actualidad, no sea eficaz ni costo-efectivo realizar tamizaje en población general. Experiencias en el seguimiento de poblaciones de alto riesgo genético han mostrado resultados positivos en términos de detección precoz y mejores tasas de tratamiento efectivo. El tamizaje de grupos de alto riesgo clínico, es decir, pacientes que acumulan factores de riesgo para PDAC está en desarrollo, pero aún requiere examinar un alto número de individuos sanos para encontrar un caso nuevo. El desarrollo de nuevos biomarcadores es una de las áreas de fuerte investigación para mejorar el diagnóstico y tratamiento de esta compleja enfermedad.

Conflicto de Interés

Los autores no declaran conflicto de interés

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Ilic I, Ilic M. International patterns in incidence and mortality trends of pancreatic cancer in the last three decades: A joinpoint regression analysis. *World J Gastroenterol*. 2022;28(32):4698-4715. doi: 10.3748/wjg.v28.i32.4698
- Ferlay J, Ervik M, Lam F, Laversanne M, Colombet M, Mery L, et al. *Global Cancer Observatory: Cancer Today*. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. 2024. Available from: <https://gco.iarc.who.int/media/globocan/factsheets/cancers/13-pancreas-fact-sheet.pdf>
- Ferlay J, Ervik M, Lam F, Laversanne M, Colombet M, Mery L, et al. *Global Cancer Observatory: Cancer Today*. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. *Pancreas*. 2024. Available from: <https://gco.iarc.who.int/media/globocan/factsheets/populations/900-world-fact-sheet.pdf>
- Ferlay J, Ervik M, Lam F, Laversanne M, Colombet M, Mery L, et al. *Global Cancer Observatory: Cancer Today*. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. Chile. 2024. Available from: <https://gco.iarc.who.int/media/globocan/factsheets/populations/152-chile-fact-sheet.pdf>
- Caglevic C, Gallardo J, de la Torre M, Mahave M, Müller B, Solé S, et al. Recomendaciones sobre el manejo del cáncer de páncreas tipo adenocarcinoma en Latinoamérica: Reunión del Consenso del Simposio Latinoamericano de Gastroenterología Oncológica (SLAGO) y de la Asociación Ibero Latinoamericana de Terapia Radiante (ALATRO), Viña del Mar, Chile 2015. [Recommendations for the management of pancreatic cancer type adenocarcinoma: A consensus statement reached during the 2015 Latin American Symposium on Gastroenterological Oncology]. *Rev Med Chil*. 2016;144(10):1305-1318. Spanish. doi: 10.4067/S0034-98872016001000010
- Stoffel EM, Brand RE, Goggins M. Pancreatic Cancer: Changing Epidemiology and New Approaches to Risk Assessment, Early Detection, and Prevention. *Gastroenterology*. 2023;164(5):752-765. doi: 10.1053/j.gastro.2023.02.012
- National Cancer Institute (NCI). *Common Cancer Types* [Internet]. 2024 [cited 2024 Feb 12]. Available from: <https://www.cancer.gov/types/common-cancers>.
- MINSAL. Ministerio de Salud. Departamento de Epidemiología. Informe de Vigilancia de Cáncer. Análisis de Mortalidad. Década 2009-2018. Chile 2020 [Internet]. 2021. Available from: http://epi.minsal.cl/wp-content/uploads/2021/05/Informe_Mortalidad_por_Cancer_2009_2018.pdf
- International Agency for Research on Cancer. *Cancer over time. Mortalidad por cáncer de páncreas en Chile 1998-2018. Tasa ajustada por edad*. [Consultado 10 de febrero de 2024].
- Powell-Brett S, de Liguori Carino N, Roberts K. Understanding pancreatic exocrine insufficiency and replacement therapy in pancreatic cancer. *Eur J Surg Oncol*. 2021;47(3PtA):539-544. doi: 10.1016/j.ejso.2020.03.006
- Pinsky PF. Principles of Cancer Screening. *Surg Clin North Am*. 2015 Oct;95(5):953-66. doi: 10.1016/j.suc.2015.05.009
- Henrikson NB, Aiello Bowles EJ, Blasi PR, Morrison CC, Nguyen M, Pillarisetty VG, Lin JS. Screening for Pancreatic Cancer: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*. 2019;322(5):445-454. doi: 10.1001/jama.2019.6190
- Chang JC, Kundranda M. Novel Diagnostic and Predictive Biomarkers in Pancreatic Adenocarcinoma. *Int J Mol Sci*. 2017;18(3):667. doi: 10.3390/ijms18030667
- Treadwell JR, Zafar HM, Mitchell MD, Tipton K, Teitelbaum U, Jue J. Imaging Tests for the Diagnosis and Staging of Pancreatic Adenocarcinoma: A Meta-Analysis. *Pancreas*. 2016;45(6):789-795. doi: 10.1097/MPA.0000000000000524
- Elbanna KY, Jang HJ, Kim TK. Imaging diagnosis and staging of pancreatic ductal adenocarcinoma: a comprehensive review. *Insights Imaging*. 2020;11(1):58. doi: 10.1186/s13244-020-00861-y
- Kaassis G, Braren R. Pancreatic cancer detection and characterization-state of the art cross-sectional imaging and imaging data analysis. *Transl Gastroenterol Hepatol*. 2019;4:35. doi: 10.21037/tgh.2019.05.04
- Toft J, Hadden WJ, Laurence JM, Lam V, Yuen L, Janssen A, et al. Imaging modalities in the diagnosis of pancreatic adenocarcinoma: A systematic review and meta-analysis of sensitivity, specificity and diagnostic accuracy. *Eur J Radiol*. 2017;92:17-23. doi: 10.1016/j.ejrad.2017.04.009
- Ballehaninna UK, Chamberlain RS. The clinical utility of serum CA 19-9 in the diagnosis, prognosis and management of pancreatic adenocarcinoma: An evidence based appraisal. *J Gastrointest Oncol*. 2012;3(2):105-119. doi: 10.3978/j.issn.2078-6891.2011.021
- Singhi AD, Koay EJ, Chari ST, Maitra A. Early Detection of Pancreatic Cancer: Opportunities and Challenges. *Gastroenterology*. 2019;156(7):2024-2040. doi: 10.1053/j.gastro.2019.01.259

20. Li JH, He R, Li YM, Cao G, Ma QY, Yang WB. Endoscopic ultrasonography for tumor node staging and vascular invasion in pancreatic cancer: a meta-analysis. *Dig Surg*. 2014;31(4-5):297-305. doi: 10.1159/000368089
21. Yeh R, Dercle L, Garg I, Wang ZJ, Hough DM, Goenka AH. The Role of 18F-FDG PET/CT and PET/MRI in Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *Abdom Radiol (NY)*. 2018;43(2):415-434. doi: 10.1007/s00261-017-1374-2
22. Wood LD, Yurgelun MB, Goggins MG. Genetics of Familial and Sporadic Pancreatic Cancer. *Gastroenterology*. 2019;156(7):2041-2055. doi: 10.1053/j.gastro.2018.12.039
23. Chen F, Childs EJ, Mocci E, Bracci P, Gallinger S, Li D, et al. Analysis of Heritability and Genetic Architecture of Pancreatic Cancer: A PanC4 Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2019;28(7):1238-1245. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-18-1235
24. 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):1447-1453. doi: 10.1053/j.gastro.2000.20228
25. McWilliams RR, Petersen GM, Rabe KG, Holtegaard LM, Lynch PJ, Bishop MD, Highsmith WE Jr. Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) gene mutations and risk for pancreatic adenocarcinoma. *Cancer*. 2010 Jan 1;116(1):203-9. doi: 10.1002/cncr.24697
26. Giardiello FM, Offerhaus GJ, Lee DH, Krush AJ, Tersmette AC, Booker SV, Kelley NC, Hamilton SR. Increased risk of thyroid and pancreatic carcinoma in familial adenomatous polyposis. *Gut*. 1993;34(10):1394-1396. doi: 10.1136/gut.34.10.1394
27. Hall MJ, Bernhisel R, Hughes E, Larson K, Rosenthal ET, Singh NA, et al. Germline Pathogenic Variants in the Ataxia Telangiectasia Mutated (ATM) Gene are Associated with High and Moderate Risks for Multiple Cancers. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2021;14(4):433-440. doi: 10.1158/1940-6207.CAPR-20-0448
28. Hu C, LaDuca H, Shimelis H, Polley EC, Lilyquist J, Hart SN, et al. Multigene Hereditary Cancer Panels Reveal High-Risk Pancreatic Cancer Susceptibility Genes. *JCO Precis Oncol*. 2018;2:PO.17.00291. doi: 10.1200/PO.17.00291
29. Hu C, Hart SN, Polley EC, Gnanaolivu R, Shimelis H, Lee KY, et al. Association Between Inherited Germline Mutations in Cancer Predisposition Genes and Risk of Pancreatic Cancer. *JAMA*. 2018;319(23):2401-2409. doi: 10.1001/jama.2018.6228
30. Ramai D, Barakat M, Lai JK, Gao ZH, Dhaliwal A, Abdelfatah MM. Pancreatic Intraductal Papillary Mucinous Neoplasm-Derived Cancer, Mucinous Cystic Neoplasm-Derived Cancer, and Adenocarcinoma: National Survival Outcomes. *Pancreas*. 2020;49(9):e88-e90. doi: 10.1097/MPA.0000000000001647
31. Ingkakul T, Sadakari Y, Ienaga J, Satoh N, Takahata S, Tanaka M. Predictors of the presence of concomitant invasive ductal carcinoma in intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas. *Ann Surg*. 2010;251(1):70-75. doi: 10.1097/SLA.0b013e3181c5ddc3
32. Tanaka S, Nakao M, Ioka T, Takakura R, Takano Y, Tsukuma H, et al. Slight dilatation of the main pancreatic duct and presence of pancreatic cysts as predictive signs of pancreatic cancer: a prospective study. *Radiology*. 2010;254(3):965-72. doi: 10.1148/radiol.09090992
33. Kromrey ML, Bülow R, Hübner J, Paperlein C, Lerch MM, Ittermann T, et al. Prospective study on the incidence, prevalence and 5-year pancreatic-related mortality of pancreatic cysts in a population-based study. *Gut*. 2018;67(1):138-145. doi: 10.1136/gutjnl-2016-313127
34. Chang YR, Park JK, Jang JY, Kwon W, Yoon JH, Kim SW. Incidental pancreatic cystic neoplasms in an asymptomatic healthy population of 21,745 individuals: Large-scale, single-center cohort study. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(51):e5535. doi: 10.1097/MD.0000000000005535
35. Tanaka M, Fernández-del Castillo C, Adsay V, Chari S, Falconi M, Jang JY, et al.; International Association of Pancreatologists. International consensus guidelines 2012 for the management of IPMN and MCN of the pancreas. *Pancreatology*. 2012;12(3):183-197. doi: 10.1016/j.pan.2012.04.004
36. Tanaka M, Fernández-Del Castillo C, Kamisawa T, Jang JY, Levy P, Ohtsuka T, et al. Revisions of international consensus Fukuoka guidelines for the management of IPMN of the pancreas. *Pancreatology*. 2017;17(5):738-753. doi: 10.1016/j.pan.2017.07.007
37. Crippa S, Fernández-Del Castillo C, Salvia R, Finkelstein D, Bassi C, Domínguez I, et al. Mucin-producing neoplasms of the pancreas: an analysis of distinguishing clinical and epidemiologic characteristics. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2010;8(2):213-219. doi: 10.1016/j.cgh.2009.10.001
38. Shi C, Hruban RH. Intraductal papillary mucinous neoplasm. *Hum Pathol*. 2012;43(1):1-16. doi: 10.1016/j.humpath.2011.04.003
39. European Study Group on Cystic Tumours of the Pancreas. European evidence-based guidelines on pancreatic cystic neoplasms. *Gut*. 2018;67(5):789-804. doi: 10.1136/gutjnl-2018-316027
40. Vege SS, Ziring B, Jain R, Moayyedi P; Clinical Guidelines Committee; American Gastroenterology Association. American gastroenterological association institute guideline on the diagnosis and management of asymptomatic neoplastic pancreatic cysts. *Gastroenterology*. 2015;148(4):819-822; quiz 12-3. doi: 10.1053/j.gastro.2015.01.015
41. Oyama H, Hamada T, Nakai Y, Tanaka M, Endo G, Hakuta R, et al. Clinical trajectory of intraductal papillary mucinous neoplasms progressing to pancreatic carcinomas during long-term surveillance: a prospective series of 100 carcinoma cases. *J Gastroenterol*. 2023;58(10):1068-1080. doi: 10.1007/s00535-023-02028-0
42. Elta GH, Enestvedt BK, Sauer BG, Lennon AM. ACG Clinical Guideline: Diagnosis and Management of Pancreatic Cysts. *Am J Gastroenterol*. 2018;113(4):464-479. doi: 10.1038/ajg.2018.14
43. Megibow AJ, Baker ME, Morgan DE, Kamel IR, Sahani DV, Newman E, et al. Management of Incidental Pancreatic Cysts: A White Paper of the ACR Incidental Findings Committee. *J Am Coll Radiol*. 2017;14(7):911-923. doi: 10.1016/j.jacr.2017.03.010
44. Sharma A, Smyrk TC, Levy MJ, Topazian MA, Chari ST. Fasting Blood Glucose Levels Provide Estimate of Duration and Progression of Pancreatic Cancer Before Diagnosis. *Gastroenterology*. 2018;155(2):490-500.e2. doi: 10.1053/j.gastro.2018.04.025
45. Khan S, Safarudin RF, Kupec JT. Validation of the ENDPAC model: Identifying new-onset diabetics at risk of pancreatic cancer. *Pancreatology*. 2021;21(3):550-555. doi: 10.1016/j.pan.2021.02.001
46. Chari ST, Leibson CL, Rabe KG, Ransom J, de Andrade M, Petersen GM. Probability of pancreatic cancer following diabetes: a population-based study. *Gastroenterology*. 2005;129(2):504-511. doi: 10.1016/j.gastro.2005.05.007
47. Sharma A, Kandlakunta H, Nagpal SJS, Feng Z, Hoos W, Petersen GM, et al. Model to Determine Risk of Pancreatic Cancer in Patients With New-Onset Diabetes. *Gastroenterology*. 2018;155(3):730-739.e3. doi: 10.1053/j.gastro.2018.05.023
48. Yadav D, Lowenfels AB. The epidemiology of pancreatitis and pancreatic cancer. *Gastroenterology*. 2013;144(6):1252-1261. doi: 10.1053/j.gastro.2013.01.068
49. Kirkegård J, Mortensen FV, Cronin-Fenton D. Chronic Pancreatitis and Pancreatic Cancer Risk: A Systematic Review and Meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2017;112(9):1366-1372. doi: 10.1038/ajg.2017.218
50. Aslanian HR, Lee JH, Canto MI. AGA Clinical Practice Update on Pancreas Cancer Screening in High-Risk Individuals: Expert Review. *Gastroenterology*. 2020;159(1):358-362. doi: 10.1053/j.gastro.2020.03.088.

51. 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):740-751.e2. doi: 10.1053/j.gastro.2018.05.035
52. Goggins M, Overbeek KA, Brand R, Syngal S, Del Chiaro M, Bartsch DK, et al.; International Cancer of the Pancreas Screening (CAPS) consortium. 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. doi: 10.1136/gutjnl-2019-319352 Erratum in: *Gut*. 2020;69(6):e3. doi: 10.1136/gutjnl-2019-319352
53. Brune KA, Lau B, Palmisano E, Canto M, Goggins MG, Hruban RH, et al. Importance of age of onset in pancreatic cancer kindreds. *J Natl Cancer Inst*. 2010;102(2):119-126. doi: 10.1093/jnci/djp466
54. 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):36-38. doi: 10.1016/j.cgh.2018.09.024
55. Strimbu K, Tavel JA. What are biomarkers? *Curr Opin HIV AIDS*. 2010;5(6):463-466. doi: 10.1097/COH.0b013e32833ed177
56. Kim JE, Lee KT, Lee JK, Paik SW, Rhee JC, Choi KW. Clinical usefulness of carbohydrate antigen 19-9 as a screening test for pancreatic cancer in an asymptomatic population. *J Gastroenterol Hepatol*. 2004;19(2):182-186. doi: 10.1111/j.1440-1746.2004.03219.x
57. Nolen BM, Brand RE, Prosser D, Velikokhatnaya L, Allen PJ, Zeh HJ, et al. Prediagnostic serum biomarkers as early detection tools for pancreatic cancer in a large prospective cohort study. *PLoS One*. 2014;9(4):e94928. doi: 10.1371/journal.pone.0094928