



Clase magistral: Cáncer pancreático hereditario y familiar

Autor: Dr. José Díaz Tasende. Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid.

Introducción.

Según estimaciones de la Red Española de Registros de Cáncer se han diagnosticado en nuestro país 9.252 casos de cáncer de páncreas en el año 2022. Los registros epidemiológicos internacionales muestran que su incidencia está aumentando en la mayor parte de los países.

El principal factor de riesgo para su desarrollo es la edad, con un aumento significativo de la incidencia a partir de los 45 años tanto en hombres como en mujeres. Entre sus factores de riesgo destacan la pancreatitis crónica, con una probabilidad variable dependiendo de su etiología, así como también la diabetes mellitus (DM), la obesidad, el tabaquismo y el consumo excesivo de alcohol.

El cáncer pancreático tiene por lo general un comportamiento biológico agresivo y elevada capacidad de invasión angiolinfática y metastásica desde fases relativamente precoces de su historia natural. Por este motivo, aunque representa el octavo cáncer más frecuente en España, es la tercera causa de muerte por cáncer, responsable de más de 7.500 fallecimientos al año en nuestro país.

Al igual que en el resto de neoplasias gastrointestinales, su pronóstico depende fundamentalmente del estadio en el momento del diagnóstico. Desafortunadamente, la mayor parte de los casos se diagnostican en la actualidad en estadios localmente avanzados o metastásicos, y sus tasas de supervivencia global a 5 años apenas superan el 14%. Solo una minoría de pacientes presentan lesiones precoces en el momento del diagnóstico, e Incluso en estos casos, tratados mediante resecciones con intención curativa, la supervivencia a 5 años no supera el 40%.

Aunque su relativa baja incidencia en la población general, y las limitaciones de las técnicas actuales para su diagnóstico precoz hacen que en la actualidad no se recomiende su cribado poblacional, los desalentadores resultados de su tratamiento actual han impulsado la investigación del papel del cribado en poblaciones de alto riesgo. La identificación de estos individuos y el diseño de planes de prevención y cribado basados en la mejor evidencia científica disponible, son una de las áreas de trabajo más importantes para los gastroenterólogos en el contexto del cáncer pancreático.



PROGRAMA DOCENTE ACADÉMICO
**GASTROENTEROLOGÍA
Y HEPATOLOGÍA**

La mayor parte de las sociedades científicas recomiendan en la actualidad el cribado de los individuos cuya estimación de riesgo acumulado sea superior al 5% o supere en más de 5 veces el de la población general de referencia. En este grupo se incluye a los individuos pertenecientes a familias con agregación de cáncer pancreático y a los portadores de mutaciones que predisponen a síndromes hereditarios de cáncer.

El consorcio CAPPs, un grupo multinacional de expertos en cribado del cáncer pancreático ha definido como objetivos del cribado la detección y tratamiento de cáncer en estadio I y de sus lesiones precursoras con displasia de alto grado.

Evaluación del riesgo de cáncer.

La evaluación del riesgo se basa en la realización de una historia clínica completa que debe incluir la historia familiar de cáncer de al menos dos generaciones. Son especialmente relevantes la histología de las neoplasias detectadas, la edad en el momento del diagnóstico y los resultados de posibles estudios moleculares realizados. Los antecedentes personales y familiares de pancreatitis, especialmente aquellos casos en los que los episodios son recurrentes y sin una etiología clara, deben alertar sobre la posibilidad de un síndrome de pancreatitis hereditaria.

La diabetes mellitus es tanto un *factor de riesgo* como un *predictor de riesgo* dado que se ha descrito que su diagnóstico puede preceder en varios meses al del cáncer, especialmente si aparece después de los 50 años y se asocia a una pérdida significativa de peso.

Cáncer Pancreático Familiar.

Se denomina *cáncer pancreático familiar* a aquellos casos en los que existen al menos dos familiares en primer grado diagnosticados de adenocarcinoma pancreático sin que se identifique ninguna de las mutaciones asociadas a síndromes hereditarios de cáncer actualmente reconocidos.

En este contexto clínico el riesgo de cáncer está muy relacionado con el número de familiares afectados, con un riesgo relativo que supera en cuatro veces el de la población general en aquellos individuos con un



PROGRAMA DOCENTE ACADÉMICO
GASTROENTEROLOGÍA
Y HEPATOLOGÍA

solo familiar en primer grado diagnosticado de cáncer pancreático, pero que se incrementa hasta más de 30 veces en aquellas personas que tienen tres o más familiares afectados. La edad en el momento del diagnóstico es otro aspecto muy relevante, dado que se ha descrito que su detección antes de los 50 años se asocia de forma independiente a un aumento significativo del riesgo.

Las recomendaciones actuales del *grupo CAPS*, similares a las recomendaciones de la *Asociación Americana de Gastroenterología* y el *Colegio Americano de Gastroenterología*, indican que debe valorarse el cribado del cáncer de páncreas en aquellas familias que tengan al menos dos familiares diagnosticados de esta neoplasia, de los que al menos uno de ellos sea familiar en primer grado del individuo en el que se considera el cribado. La edad media al diagnóstico en el cáncer familiar supera los 65 años, por lo que el consenso actual recomienda iniciar el cribado entre los 50 y 55 años y siempre 10 años más joven que el familiar más joven afecto. Al igual que en el resto de las poblaciones de riesgo la periodicidad del cribado debe ser anual.

Síndromes Hereditarios de Cáncer que condicionan un aumento del riesgo de cáncer de páncreas.

En las últimas décadas se han descubierto múltiples mutaciones genéticas responsables de síndromes hereditarios de cáncer que predisponen al desarrollo de una amplia variedad de neoplasias. Algunas de ellas condicionan también un incremento significativo del riesgo de cáncer de páncreas que supera el umbral para la indicación de cribado, definido como un riesgo acumulado superior al 5% o más de 5 veces superior al riesgo de la población general de referencia. Aunque en la actualidad se recomienda en todos los casos la realización de pruebas de imagen pancreática con una periodicidad anual, se han definido edades de inicio diferente para cada mutación dependiendo de su riesgo relativo. Es importante recordar que algunos de estos síndromes pueden condicionar un importante riesgo de otros cánceres gastrointestinales, pero también extradigestivos, y que por lo tanto el cribado debe incluir protocolos específicos de prevención para cada una de esas neoplasias. A continuación, se señalan las mutaciones conocidas con una mayor relevancia clínica:

STK11. Responsable del Síndrome de Peutz-Jeghers, de herencia autosómica dominante, es la mutación conocida con mayor riesgo de cáncer pancreático, superando en algunas series más de 100 veces el de la población general. Se caracteriza por un fenotipo de hamartomatosis intestinal asociado a lesiones



PROGRAMA DOCENTE ACADÉMICO
GASTROENTEROLOGÍA
Y HEPATOLOGÍA

faciales pigmentadas características, localizadas alrededor de la boca. El cribado del cáncer pancreático debe realizarse en todos los casos. Dado que la edad media al diagnóstico es de aproximadamente 40 años, se recomienda iniciar el cribado entre los 30 y 40 años.

CDKN2A. Responsable del Síndrome FAMMM (melanoma familiar con nevus atípicos múltiples). Especialmente relevantes son las mutaciones en el locus p16 de este gen inhibidor del ciclo celular con una transmisión autosómica dominante y penetrancia incompleta. Su mutación condiciona un riesgo relativo entre 12 y 40 veces el de la población general y un riesgo acumulado del entorno del 17%. El cribado debe realizarse en todos los casos, independientemente de la historia familiar de neoplasias pancreáticas, a partir de los 40 años.

BRCA2. Responsable del Síndrome de cáncer de mama y ovario hereditario. Se trata del gen identificado con mayor frecuencia en series de pacientes con adenocarcinoma pancreático, responsable de entre el 5 y el 17% de los casos con un incremento del riesgo de entre 3 y 6 veces con respecto a la población general. El gen BRCA1, asociado al mismo síndrome, también condiciona un incremento del riesgo, aunque inferior al descrito en el gen BRCA2. Se recomienda el cribado a partir de los 45 - 50 años en aquellos individuos portadores de mutaciones patogénicas que tienen además al menos un familiar en primer grado o dos familiares de cualquier grado diagnosticados de cáncer de páncreas.

Las mutaciones de los genes **ATM**, responsable del síndrome de Ataxia-telangiectasia, **PALB2**, que codifica una proteína asociada a BRCA y responsable de cáncer de mama hereditario, y de **p53**, responsable del síndrome de Li-Fraumeni, se asocian a incrementos del riesgo de cáncer de páncreas de entre 5 y 7 veces el de la población general. Se recomienda que los portadores de mutaciones patogénicas en estos genes, que tengan también al menos un familiar en primer grado diagnosticado de cáncer pancreático, deben iniciar el cribado entre los 45 y 50 años. Esta misma pauta se recomienda también en aquellos casos de Síndrome de Lynch, secundario a mutaciones en los genes **MLH1, MSH2 o MSH6**.

Las mutaciones del gen **APC** que causan el síndrome de Poliposis Adenomatosa Familiar, condicionan un riesgo acumulado de cáncer pancreático del entorno al 5% y por lo tanto en el umbral recomendado para el cribado. Sin embargo, en la actualidad las recomendaciones clínicas más recientes no incluyen el



cribado específico de esta neoplasia en espera de disponer de más evidencia sobre su papel en los resultados clínicos de estos pacientes.

Pancreatitis Hereditaria.

Las mutaciones del gen **PRSS1**, implicadas en más del 80% de los casos de pancreatitis hereditaria, condicionan un riesgo de cáncer pancreático entre 30 y 50 veces superior al de la población general. Otras mutaciones, en los genes CPA1 y CTRC, también condicionan un incremento menor del riesgo, que puede llegar a superar en 9 veces el de la población general. Se recomienda iniciar el cribado de los individuos afectados, independientemente de la presencia de mutaciones, a partir de los 40 años o 20 años después del primer episodio de pancreatitis.

Metodología de cribado.

Aunque existe un importante interés en la investigación de marcadores moleculares o metabólicos que permitan el diagnóstico de las lesiones pancreáticas premalignas, en la actualidad el cribado se basa en todos los casos en la realización de pruebas de imagen pancreática con una periodicidad anual.

La ecoendoscopia, la Resonancia Magnética (RM) y la Tomografía Axial Computarizada (TAC) tienen una elevada sensibilidad para la detección de lesiones focales pancreáticas. Sin embargo, la necesidad de administrar radiaciones ionizantes hace que la TAC no se recomiende en la actualidad como técnica de primera elección. Múltiples estudios han evaluado la sensibilidad de la ecoendoscopia y la RM para la detección de lesiones sólidas y quísticas sin poder demostrar hasta el momento diferencias significativas en la supervivencia o en la calidad de vida, por lo que las recomendaciones actuales de todas las Sociedades Científicas incluyen a ambas como técnicas de cribado de primera línea.

Es posible que estas recomendaciones puedan modificarse en los próximos años si se confirman en otras poblaciones los hallazgos de una cohorte de pacientes de los Países Bajos portadores de mutaciones de riesgo, en la que se detectó una mayor sensibilidad de la ecoendoscopia en la detección de lesiones sólidas o lesiones quísticas con nódulos sólidos.



Factores de riesgo de cáncer en población de alto riesgo.

El tabaco ha sido identificado como un factor de riesgo relevante también en la población de alto riesgo, por lo que debe recomendarse el abandono del hábito tabáquico como medida de prevención primaria. Otras medidas recomendadas incluyen la realización de actividad física de forma regular y evitar el consumo excesivo de alcohol.

Pauta de actuación tras la detección de hallazgos.

Las lesiones quísticas milimétricas o los cambios leves del parénquima pancreático son hallazgos relativamente frecuentes durante el seguimiento y por lo general no obligan a acortar la periodicidad anual del cribado. El hallazgo de tumores neuroendocrinos (TNE) no funcionantes y menores de 10 mm tampoco modifica su periodicidad.

Por el contrario, las lesiones quísticas con estigmas de riesgo, tales como los definidos en los consensos de Sendai y Fukuoka indican una mayor probabilidad de progresión neoplásica, por lo que las actuales recomendaciones CAPS recomiendan acortar la periodicidad del seguimiento a 6 meses en aquellos quistes mayores de 3 cm, que hayan experimentado un aumento de más de 5 mm en los 2 años previos o que asocien una dilatación del Wirsung de hasta 9 mm, adenopatías locales o aumentos del antígeno Ca 19,9. En el caso de estenosis del Wirsung o lesiones sólidas menores de 5 mm, de significado incierto tras una punción-aspiración (PAAF) no concluyente, debe realizarse una nueva prueba de imagen en las siguientes 12 semanas.

En el caso de lesiones sólidas de nueva aparición mayores de 5 mm en las que no pueda excluirse malignidad, así como también las asociadas a dilatación del conducto de Wirsung mayor de 10 mm, las lesiones quísticas con nódulos murales, componentes sólidos con realce o cambios abruptos del calibre del conducto de Wirsung, especialmente si asocian atrofia parenquimatosa distal, obligan a la valoración del tratamiento quirúrgico. Tanto la indicación como el tipo de tratamiento, que puede incluir pancreatomecías totales o segmentarias, deben ser evaluadas en el contexto de Comités multidisciplinares en el que participen cirujanos, oncólogos, gastroenterólogos, radiólogos y patólogos.