

# Adenocarcinoma de páncreas

ABORDAJE DIAGNÓSTICO *pág. 163*

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO *pág. 169*

TRATAMIENTO MÉDICO *pág. 174*

## Puntos clave

Las tasas de mortalidad por cáncer de páncreas son más altas en varones, varían entre países y aumentan con la edad. En España, se ha observado un aumento de estas tasas desde 1950 en ambos sexos. Debido a la corta supervivencia de los pacientes afectados de este tumor, las tasas de mortalidad por cáncer de páncreas se sobrepone a las de incidencia.

El cáncer de páncreas puede englobar varias entidades moleculares. Los tumores podrían subclasificarse considerando los genes y las alteraciones epigenéticas implicados en su desarrollo.

Factores relacionados con estilos de vida (consumo de tabaco, carne y grasa), exposiciones ocupacionales (disolventes) y ambientales (pesticidas), y antecedentes patológicos de diabetes mellitus y pancreatitis crónica están asociados a un aumento del riesgo del cáncer de páncreas. El consumo de verdura, fruta, fibra y vitamina C disminuye el riesgo de presentar este cáncer.

Los factores genéticos heredados pueden explicar una proporción importante de la etiología del cáncer de páncreas (20-30%). El efecto de la mayoría de los genes implicados podría modificarse por factores externos/internos. Los datos sobre interacciones gen\*gen y gen\*ambiente son muy escasos.

## Epidemiología del cáncer pancreático. Factores de riesgo y alteraciones genéticas asociadas

NÚRIA MALATS

Centre de Recerca en Epidemiologia Ambiental. Institut Municipal d'Investigació Mèdica. Barcelona. España.

En el desarrollo del cáncer de páncreas interviene factores ambientales y genéticos que interactúan entre ellos de forma dinámica, desde la iniciación a la progresión de la enfermedad. No obstante, todavía se desconocen algunos de los principales factores implicados en la etiología de este tumor. La identificación de éstos permitiría diseñar estrategias preventivas y terapéuticas que beneficiarían a la población de riesgo y a la afectada, respectivamente. Aquí revisamos la literatura médica sobre los factores de riesgo de este cáncer y discutimos los mecanismos a través de los cuales éstos pueden producir daño a genes involucrados en su patogenia. También revisamos las evidencias sobre factores genéticos que aumentan o disminuyen la susceptibilidad individual a presentar esta enfermedad.

Las tasas de mortalidad por cáncer de páncreas son más elevadas en varones, varían entre países (en varones, de 4,2 a 11,5 muertes por 100.000 habitantes/año, y en mujeres, de 2,6 a 7,5 muertes por 100.000 habitantes/año) (fig. 1) y aumentan con la edad<sup>1,2</sup>. Después de un incremento de éstas entre las décadas de los años 1950 y 1980 en ambos sexos, se ha observado un descenso posterior en Suecia, Noruega, Estados Unidos, Canadá, Nueva Zelanda y Australia, una estabilización en Austria y Alemania, y un aumento en España, Italia y Japón. Debido a la corta supervivencia de los afectados de este tumor, las tasas de mortalidad por cáncer de páncreas se sobrepone a las de incidencia.

Estudios genómicos y de cariotipo han mostrado que los tumores pancreáticos presentan regiones cromosómicas afectadas con mayor frecuencia que el tejido normal. Las regiones

que muestran más frecuentemente ganancia de material cromosómico son 3p, 5p, 7p, 8q22-ter, 12p12-cen, 17q, 19q12-13 y 20q; y las que presentan pérdida de este material son 1p, 3p, 6, 8p, 9p, 10q, 12, 13q, 17p, 18q, 21 y 22q. Entre las alteraciones genéticas implicadas en el desarrollo y la progresión del cáncer de páncreas, se encuentran mutaciones en oncogenes, como *K-ras*, que llevan a una ganancia en la función de la proteína resultante, y mutaciones y deleciones en genes supresores de tumores, como *p53*, con la pérdida consecuente de su función inhibidora (tabla 1). Además de las alteraciones genéticas, se han descrito alteraciones epigenéticas, como la hipermetilación en regiones promotoras de algunos genes supresores de tumor que, al actuar como un mecanismo silenciador de éstos, también están implicadas en el proceso carcinogénico de este tumor. Entre los genes más frecuentemente hipermetilados en cáncer de páncreas se encuentran *CDKN2A*, *E-cadherina*, *MLH1*, *RARB*, *CACNA1G*, *TIMP3*, *CDH1* y *THBS1*. Finalmente, la desregulación de los mecanismos de expresión génica pueden tener, también, efectos en la expresión de factores de crecimiento y sus receptores, moléculas de adhesión celular, proteasas y factores angiogénicos<sup>3</sup>.

En este artículo se revisa la literatura médica sobre los factores de riesgo de este cáncer y se discuten los mecanismos a través de los cuales éstos pueden producir daño a genes involucrados en su patogenia. También revisa las evidencias sobre factores genéticos heredados que aumentan o disminuyen la susceptibilidad individual a tener esta enfermedad.

## Lectura rápida



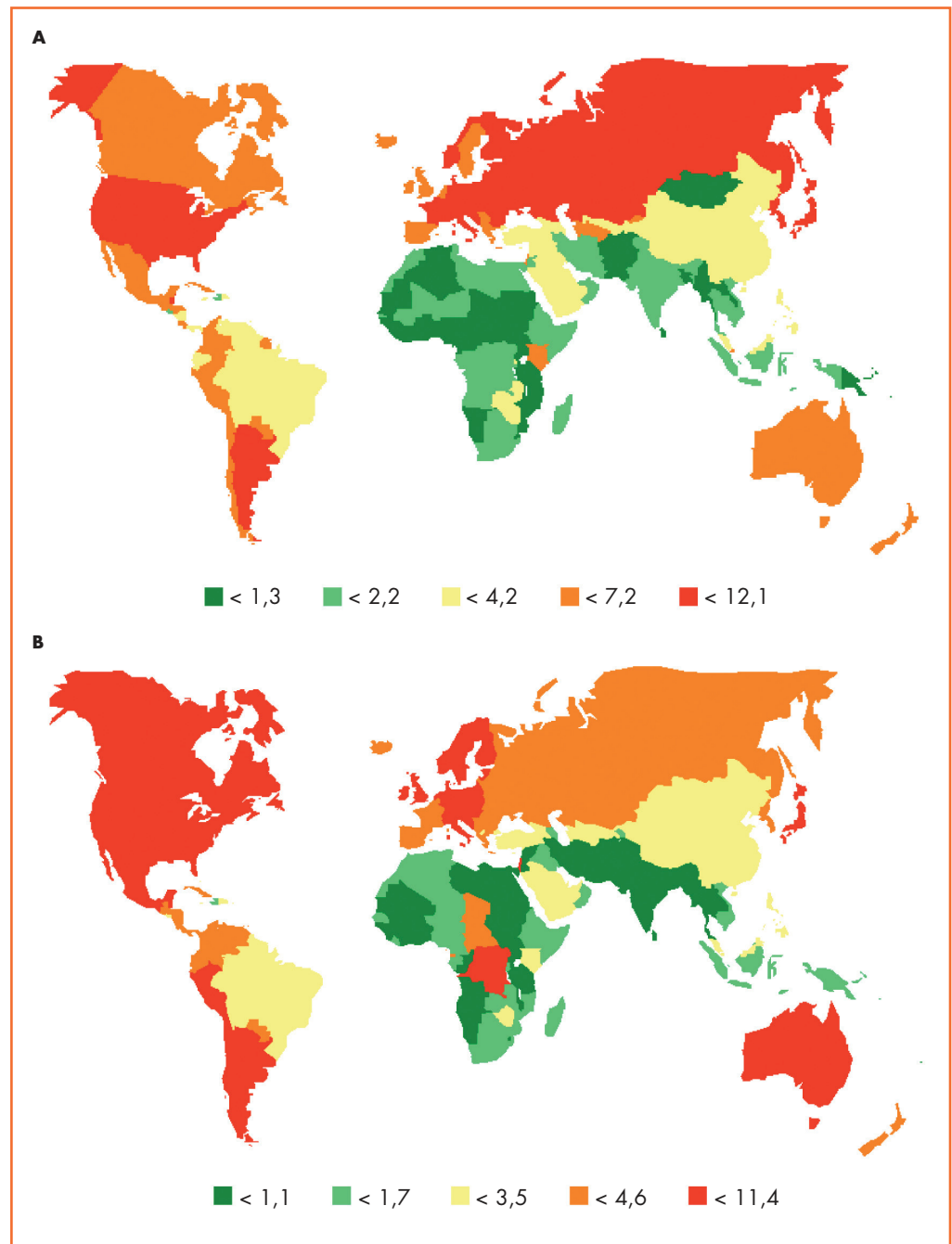
Las tasas de mortalidad por cáncer de páncreas son más elevadas en varones, varían entre países y aumentan con la edad.

Las mutaciones en los oncogenes *K-ras*, *AKT2* y *MYB*, y las mutaciones y deleciones en los genes supresores de tumores *p53*, *CDKN2A*, *FHIT* y *SMAD4*, son las alteraciones genéticas más frecuentes implicadas en el desarrollo y la progresión del cáncer de páncreas.

El cáncer de páncreas es una enfermedad compleja en la que varios factores ambientales y genéticos, así como interacciones entre ellos, tienen un papel en su proceso etiológico.

El tabaquismo es el factor de riesgo mejor establecido para el cáncer de páncreas, con un riesgo cerca del doble de posibilidades para los fumadores.

Los estudios publicados hasta la actualidad no han proporcionado resultados concluyentes sobre el aumento del riesgo de cáncer de páncreas debido al consumo de alcohol.



**Figura 1.** Incidencia del cáncer de páncreas a escala mundial en varones (A) y mujeres (B). Tasas por 100.000 personas ajustadas por la población mundial.

## Estilos de vida

### Consumo de tabaco

El tabaquismo es el factor de riesgo mejor establecido para el cáncer de páncreas. Comparado con los no fumadores, el riesgo de desarrollar este tumor en los fumadores es cerca del doble, aunque algunos estudios han proporcionado estimaciones más elevadas<sup>1</sup>. Posiblemente hay una relación entre la dosis y la respuesta con la cantidad de cigarrillos fumados y se ha descrito que, en un período de 10 años después de dejar de fumar, el riesgo se asemejaría al de los no fu-

madores. En global, un tercio de los casos de cáncer de páncreas se atribuye al tabaco<sup>4,5</sup>. Las aminas aromáticas son los principales carcinógenos implicados en la carcinogénesis pancreática<sup>1</sup>. En el páncreas, se han detectado aductos entre ácido desoxirribonucleico (ADN) y aminas aromáticas<sup>6</sup> que indican que estos compuestos alcanzan el tejido y afectan al ADN. Pocos estudios han analizado la asociación entre tabaco y mutaciones en *K-ras* y *Tp53*, y de estos estudios, solamente Berger et al<sup>7</sup> encontraron una asociación estadísticamente significativa entre fumar y mutaciones en *K-ras*.

### Consumo de alcohol

Aunque no está bien establecido, en múltiples ocasiones el consumo de alcohol se ha implicado en la carcinogénesis pancreática. Algunos estudios de casos y controles han hallado que la asociación está presente solamente entre los grandes consumidores<sup>1,8</sup>. Algunos aspectos metodológicos pueden explicar la inconsistencia de resultados entre estudios. El hecho de que los grandes bebedores de alcohol desarrollan frecuentemente enfermedades benignas pancreáticas y hepáticas, indica que el efecto carcinogénico del alcohol en el páncreas sea indirecto y que el aumento de riesgo de cáncer esté asociado a la patología inicialmente benigna.

### Dieta, aportación calórica y técnicas de cocción

El efecto protector de los vegetales, la fruta, la fibra y la vitamina C es consistente entre los estudios<sup>9</sup>. En cuanto a otros grupos de alimentos, los resultados indican que la carne, la grasa, los valores elevados de colesterol y proteínas aumentan el riesgo de cáncer de páncreas<sup>1,8</sup>. Mientras que en el proyecto SEARCH, un estudio de casos y controles con 802 casos y 1.669 controles, se observó un riesgo aumentado de cáncer de páncreas asociado con un alto consumo calórico<sup>10</sup>, otros autores observan un efecto inverso<sup>11</sup>. Algunas técnicas de cocción pueden dar lugar a la producción de aminas heterocíclicas y de hidrocarburos policíclicos aromáticos durante la preparación de la carne y de los pescados, con lo que se aumenta el riesgo de cáncer de páncreas. Actualmente, experimentos en ratas han proporcionado algunas evidencias

sobre cómo las aminas heterocíclicas alcanzan el páncreas y producen aductos de ADN<sup>12</sup>.

### Consumo de café y té

El papel del café como factor de riesgo para el cáncer pancreático todavía no es concluyente. El primer artículo que describe esta asociación presentaba un sesgo de selección de controles<sup>13</sup>. Estudios posteriores no han replicado la asociación entre el consumo de café y el cáncer de páncreas. Se ha indicado que la cafeína y otros compuestos del café pueden modular procesos celulares, como la reparación del ADN<sup>14,15</sup>. Nuestro grupo observó que las mutaciones en *K-ras* eran más frecuentes en bebedores habituales que en no habituales de café<sup>16</sup>. La asociación con el consumo de té no se ha explorado tan ampliamente como con el café y no se puede extraer ningún resultado concluyente de los pocos estudios publicados hasta ahora.

### Fármacos

Aunque hay evidencias bien documentadas de que la aspirina y otros antiinflamatorios no esteroideos pueden ser factores protectores del cáncer del aparato gastrointestinal, los datos disponibles sobre cáncer de páncreas son limitados<sup>17</sup>. Dos estudios recientes de cohorte proporcionan resultados contradictorios<sup>18,19</sup>.

## Exposiciones ocupacionales

Muy pocas exposiciones ocupacionales se han asociado de modo concluyente con el cáncer de páncreas, entre ellas los disolventes<sup>20</sup>. Sin

### Lectura rápida



El efecto protector de la verdura, la fruta, la fibra y la vitamina C es consistente entre los estudios. El consumo de carne y grasa, así como los valores elevados de colesterol y proteínas aumentan el riesgo de presentar cáncer de páncreas.

La exposición ocupacional a disolventes aumenta el riesgo de cáncer de páncreas.

Los individuos expuestos a insecticidas organoclorados, presentes en el agua o como contaminantes de la dieta, experimentan un débil aumento del riesgo de cáncer de páncreas.

Antecedentes patológicos de diabetes mellitus tipo 2 (no dependiente de la insulina) y de pancreatitis crónica aumentan el riesgo de presentar este tumor.

Hay hipótesis indicativas sobre el aumento de riesgo de cáncer de páncreas en personas obesas, aunque los mecanismos causales no están dilucidados.



**Tabla 1.** Oncogenes y genes supresores alterados en cáncer de páncreas exocrino

Oncogenes	Localización cromosómica	Frecuencia (%)
<i>K-ras</i>	12p	55-90
<i>AKT2</i>	19q	10-20
<i>MYB</i>	6q	10
Genes supresores de tumores	Localización cromosómica	Frecuencia (%)
<i>TP53</i>	17p	31-70
<i>CDKN2A</i>	9p	27-98
<i>CDKN2B</i>	9p	27-48
<i>SMAD4</i>	18q	50-55
<i>FHIT</i>	3p	66-70
<i>RB1</i>	13q	0-10
<i>BRCA2</i>	13q	7-10

Tomada de Soto et al<sup>3</sup>.

## Lectura rápida



Hay evidencias sobre el papel de hormonas esteroides y digestivas, como la secretina y la colecistocinina, en la promoción de este cáncer.

Tener antecedentes familiares de cáncer de páncreas proporciona riesgos de 2-3 veces superiores a no tenerlos y el riesgo atribuible estimado es de alrededor del 10%.

Mutaciones en genes de alta penetrancia (*BRCA2*, *CDKN2A*, *STK11*, *p53*, *APC*, *HNPCC*, *AT*, *FANCC* y *FANCG*) implicados en síndromes de cáncer hereditarios, también se han asociado con el cáncer de páncreas.

Existe el cáncer de páncreas familiar, que sigue un patrón dominante autosómico con afectación de múltiples familiares de primer grado y que se ha ligado a una región situada en el cromosoma 4q32.34.

Hay evidencias, aunque limitadas, de la implicación de polimorfismos en genes de baja penetrancia, en la etiopatogenia pancreática.



embargo, medir exposiciones ocupacionales es complejo y las dificultades metodológicas pueden explicar inconsistencias en los resultados.

## Las exposiciones ambientales

### Infecciones

Entre los pocos datos disponibles sobre factores de riesgo infecciosos en esta enfermedad, se encuentran las fiebres tifoidea y paratifoidea<sup>21</sup> e infecciones crónicas por *Helicobacter pylori*<sup>11</sup>. Puesto que no hay evidencia para la colonización del páncreas por este microorganismo, se ha propuesto que la acidez gástrica y duodenal crónica, resultante de la infección del antro gástrico, junto con la exposición a compuestos nitrosos y a factores genéticos implicados en la respuesta inflamatoria, pueden participar en la carcinogénesis pancreática<sup>22</sup>.

### Pesticidas

En un metaanálisis publicado recientemente, se observó un débil exceso de riesgo en los individuos expuestos a insecticidas organoclorados<sup>20</sup>. En nuestro estudio, observamos que los casos con mutaciones en *K-ras* tenían valores séricos más elevados de compuestos organoclorados que los casos con tumores no mutados<sup>23</sup>, lo que indica un mecanismo por el cual estos compuestos pueden contribuir al cáncer pancreático.

Entre otras exposiciones ambientales, se ha indicado que la exposición pasiva al tabaco, al agua clorada, al cadmio y a las radiaciones ionizantes podrían aumentar el riesgo de este tumor. No obstante, las evidencias son aún muy limitadas.

## Antecedentes patológicos

### Diabetes mellitus

Todos los estudios de cohorte y la mayoría –aunque no todos– de los estudios de casos y controles han descrito la asociación entre la diabetes mellitus y el cáncer de páncreas. El riesgo aumentado de desarrollar este cáncer se limita a los primeros 5 años después del diagnóstico de la diabetes y, solamente, al tipo no dependiente de la insulina (diabetes mellitus tipo 2). Asombrosamente, la diabetes dependiente de la insulina se asocia de forma inversa al cáncer pancreático<sup>1,24</sup>. Las explicaciones subyacentes a estas asociaciones son: *a*) la diabetes es una consecuencia más que una causa del cáncer, debido a la invasión del páncreas endocrino por el tumor; *b*) ambas condiciones pato-

lógicas comparten un factor de riesgo común, como el tabaco, y *c*) la insulina desempeña un papel en la carcinogénesis pancreática. En cuanto a la primera explicación, los estudios epidemiológicos más recientes la excluyen al restringir los análisis a los casos con un diagnóstico de diabetes hecha por lo menos un año antes del de cáncer. El ajuste por el consumo de tabaco en los análisis de asociación permite eliminar la segunda explicación. Por lo tanto, la hipótesis biológica parece la más plausible.

### Pancreatitis crónica

La duración y el grado de inflamación pancreática puede ser un factor importante implicado en el desarrollo del cáncer pancreático y, además, el hecho de fumar parece que acelera este proceso<sup>25,26</sup>. El riesgo de cáncer de páncreas depende del tipo de pancreatitis crónica. Hay una asociación clara entre la pancreatitis tropical y el cáncer pancreático<sup>25,27</sup>. La pancreatitis hereditaria aumenta el riesgo para este cáncer con una *odds ratio* = 62 (intervalo de confianza [IC] del 95%, 38-101); este riesgo es 2 veces mayor en los varones que fuman y, entre este grupo, el diagnóstico se hace 20 años antes que en los no fumadores<sup>25,28,29</sup>. La pancreatitis alcohólica también aumenta el riesgo de este tumor<sup>29</sup>; no obstante, sigue siendo polémico el hecho de si la pancreatitis crónica idiopática y metabólica está asociada a un aumento del riesgo de cáncer pancreático<sup>1</sup>. Otros autores encuentran que el riesgo más elevado para este cáncer es independiente de la etiología de la pancreatitis<sup>30</sup>. Parece que la asociación entre el cáncer y la pancreatitis pancreáticas es causal y que la inflamación pancreática no es solamente una consecuencia de la carcinogénesis pancreática.

Otros antecedentes patológicos asociados a un aumento del cáncer de páncreas son la colecistitis y colecistectomía<sup>1</sup> y la úlcera péptica y gastrectomía, aunque los resultados no son concluyentes<sup>8,24</sup>. En cambio, antecedentes de alergia disminuirían su riesgo.

## Condiciones endógenas

### Obesidad

Pocos estudios han explorado la asociación entre la obesidad y el cáncer pancreático, y la mayoría de ellos no han confirmado esta asociación, por lo que la obesidad pudiera actuar como un confusor del aporte calórico<sup>9</sup>.

### Hormonas y factores reproductivos

Hay evidencias sobre el papel de hormonas esteroides y digestivas, como la secretina y la colecistocinina<sup>8,9</sup>, en la promoción de este



cáncer. Los factores reproductivos y ginecológicos que se han asociado a un aumento del riesgo para este tumor son: edad temprana del primer embarazo, alta paridad, endometriosis e hiperplasia ovárica<sup>1,8,9</sup>.

## Determinantes genéticos

La agregación familiar del cáncer del páncreas se ha descrito extensamente en la literatura médica<sup>31-34</sup> e indica la implicación de factores hereditarios en la patogenia de este tumor. Tener antecedentes familiares de cáncer de páncreas proporciona riesgos 2-3 veces superiores a no tenerlos y el riesgo atribuible estimado es de alrededor de 10%<sup>5</sup>. Sin embargo, la manera que se ha llegado a esta estimación considera solamente los genes de alta penetrancia implicados en síndromes familiares de cáncer. Un estudio de 44.000 pares de gemelos monocigóticos o dicigóticos estimó la contribución de factores heredados en la etiología de los principales tumores<sup>35</sup>. Los autores describieron que un 36% (IC del 95%, 0-0,53) de casos con cáncer de páncreas podría atribuirse a factores hereditarios. La magnitud de la estimación indica que los genes de baja penetrancia, más frecuentes en la población en general, podrían desempeñar un papel importante en el desarrollo de este tumor.

### Síndromes de cáncer hereditario

Mutaciones en genes de alta penetrancia (*BRCA2*, *CDKN2A*, *STK11*, *p53*, *APC*, *HNPCC*, *AT*, *FANCC* y *FANCG*) se han asociado al cáncer de páncreas<sup>31,36-41</sup>. Mientras que el efecto de estos genes no se puede modificar sustancialmente por factores ambientales, se ha descrito que los efectos de *BRCA2* en el cáncer de páncreas podrían variar en diversas poblaciones<sup>36,40,42</sup>, probablemente debido a los factores genéticos y ambientales que afectaban a su penetrancia. Otros genes implicados en funciones específicas del tejido también desempeñan un papel en formas familiares de cáncer pancreático. Este es el caso de genes implicados en la pancreatitis hereditaria<sup>28</sup> o la fibrosis quística<sup>43</sup>, 2 enfermedades no neoplásicas que pueden representar etapas intermedias en la etiopatogenia del cáncer del páncreas. Los efectos de estos genes son compatibles con su modificación por influencias ambientales<sup>44,45</sup>.

### Cáncer de páncreas familiar

Además de los casos afectados por los síndromes hereditarios de cáncer mencionados, se ha descrito un subgrupo de cáncer de páncreas que afecta a múltiples familiares de primer

grado y que sigue un patrón dominante autosómico y se ha ligado (LOD score = 4,56) a una región situada en el cromosoma 4q32,34<sup>46</sup>, aunque el gen implicado es desconocido.

### Polimorfismos en genes de baja penetrancia

Este grupo incluye los genes que modifican la susceptibilidad al cáncer solamente en la presencia de otros factores de riesgo ambientales/genéticos, con el aumento o la disminución de su efecto. Estos genes están implicados en una variedad amplia de procesos fisiológicos, incluido el metabolismo de carcinógenos, la reparación del ADN, el transporte de xenobióticos, la inflamación y el estrés oxidativo, la transducción de señales, el crecimiento y el control del ciclo celular. Sin embargo, hay pocas evidencias de esta clase de interacciones en la carcinogénesis pancreática hasta el momento<sup>47</sup>. Entre los polimorfismos/alelos estudiados están los de enzimas metabolizadoras de fase I, como *CYP1A1*, *CYP2E1* y *CYP2D6*; de enzimas de la fase II, como *GSTM1*, *GSTT*, *NAT2*, *NAT1*, *NQO1* y *UGT1A7*, y enzimas de reparación del ADN, como *XRCC1*.

¿Por qué los estudios no han podido identificar, todavía, las causas del cáncer de páncreas exocrino? Varios escenarios podían explicar esto. Primero, el cáncer de páncreas puede no ser una sola entidad molecular. Los tumores se pueden subclasificar, considerando los genes y las alteraciones epigenéticas implicadas en su desarrollo (es decir, *K-ras*, *Tp53*, *p16*, etc.). En segundo lugar, factores endógenos, como estado hormonal, daño oxidativo y de peroxidación lipídica, pueden contribuir al desarrollo y/o la progresión de este tumor. Estos factores se han considerado, raramente, en estudios epidemiológicos. Tercero, hay probablemente una relación compleja entre el componente endocrino y exocrino del páncreas (es decir, efectos del paracrinón) que es difícil de analizar. Y en cuarto lugar, los polimorfismos genéticos, los fenómenos de la epistasia, y las interacciones entre los factores ambientales implicados en la carcinogénesis del páncreas también pueden explicar una proporción del riesgo atribuible de este cáncer.

Ya se han identificado varias piezas del rompecabezas etiológico del cáncer de páncreas, aunque todavía está pendiente de identificar las piezas centrales que deben proporcionar la información crucial para obtener un cuadro completo. Como de costumbre, la información que falta es la más difícil de alcanzar y requiere de mayores esfuerzos que deben canalizarse en llevar a cabo estudios colaborativos.

## Bibliografía recomendada

Soto JL, Barberá V, Saceda M, Carrato A. Molecular biology of exocrine pancreatic cancer. *Clin Transl Oncol.* 2006;8:306-12.

*Revisión exhaustiva y actualizada de las alteraciones genómicas, genéticas y epigenéticas asociadas con el cáncer de páncreas. Los autores listan los principales oncogenes y genes supresores alterados en este tumor y describen los mecanismos implicados en su alteración. Asimismo, comentan las posibilidades de tratamiento génico en este cáncer.*

Lowenfels AB, Maisonneuve P, Cavallini G, Ammann RW, Lankisch PG, Andersen JR, et al. Pancreatitis and the risk of pancreatic cancer. *International Pancreatitis Study Group. N Engl J Med.* 1993;328:1433-7.

*Este artículo es una referencia clásica sobre la asociación entre pancreatitis crónica y cáncer de páncreas, mediante un estudio de cohortes con 2.015 individuos con pancreatitis crónica de 6 países diferentes. Los autores concluyen que el riesgo de cáncer de páncreas se asocia al antecedente de pancreatitis en ambos sexos e independientemente del país de origen y del tipo de pancreatitis. Aunque estudios posteriores indican que el riesgo se asocia, sobre todo, a la pancreatitis tropical y a la hereditaria.*



## Bibliografía recomendada

Ojajarvi IA, Partanen TJ, Ahlbom A, Boffetta P, Hakulinen T, Jourenkova N, et al. Occupational exposures and pancreatic cancer: a meta-analysis. *Occup Environ Med.* 2000;57:316-24.

*Los autores llevan a cabo un metaanálisis con 92 estudios que cubren 161 poblaciones, publicados entre 1965 y 1998, sobre exposiciones ocupacionales y riesgo de cáncer de páncreas. Las evidencias más significativas fueron para los disolventes con un metarriesgo de 1,4 (intervalo de confianza del 95%, 1,0-1,8), seguidas de níquel, cromo, hidrocarburos policíclicos aromáticos, insecticidas organoclorados y polvo de sílice.*

Ekblom A, Hunter D. Pancreatic cancer. En: Adami HO, Hunter D, Trichopoulos D. *Textbook of cancer epidemiology.* New York: Oxford University Press; 2002.

*Capítulo de libro de referencia sobre la epidemiología del cáncer de páncreas. Éste es el texto de revisión más actualizado sobre el tema.*

Lichtenstein P, Holm NV, Verkasalo PK, Iliadou A, Kaprio J, Koskenvuo M, et al. Environmental and heritable factors in the causation of cancer—analyses of cohorts of twins from Sweden, Denmark, and Finland. *N Engl J Med.* 2000;343:78-85.

*Estudio de heredabilidad llevado a cabo con 44.000 pares de gemelos monogigóticos y dicigóticos incluidos en los registros nacionales de los países nórdicos. Los autores estiman la variancia (%) atribuida a factores heredables y factores ambientales compartidos y no compartidos entre gemelos. Los autores estiman que un 36% (intervalo de confianza del 95%, 0-0,53) de los tumores pancreáticos se atribuyen a factores hereditarios.*

## Bibliografía

**GH** [www.ghcontinuada.com](http://www.ghcontinuada.com)  
Encontrará enlaces a los resúmenes de esta bibliografía

● Importante ●● Muy importante

■ Metaanálisis  
■ Epidemiología

- Ekblom A, Hunter D. Pancreatic cancer. En: Adami HO, Hunter D, Trichopoulos D, editores. *Textbook of cancer epidemiology.* New York: Oxford University Press; 2002.
- Sahmoun AE, D'Agostino RA Jr, Bell RA, Schwenke DC. International variation in pancreatic cancer mortality for the period 1955-1998. *Eur J Epidemiol.* 2003;18:801-16.
- Soto JL, Barberá V, Sacedá M, Carrato A. Molecular biology of exocrine pancreatic cancer. *Clin Transl Oncol.* 2006;8:306-12.
- Silverman DT, Dunn JA, Hoover RN, Schiffman M, Lillmoec KD, Schoenberg JB, et al. Cigarette smoking and pancreatic cancer: a case-control study based on direct interviews. *J Natl Cancer Inst.* 1994;86:1510-6.
- Fernandez E, La Vecchia C, Decarli A. Attributable risks for pancreatic cancer in northern Italy. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1996;5:23-7.
- Phillips DH. Smoking-related DNA and protein adducts in human tissues. *Carcinogenesis.* 2002;23:1979-2004.
- Berger DH, Chang H, Wood M, Huang L, Heath CW, Lehman T, et al. Mutational activation of K-ras in nonneoplastic exocrine pancreatic lesions in relation to cigarette smoking status. *Cancer.* 1999;85:326-32.
- Anderson KE, Potter JD, Mack TM. Pancreatic cancer. En: Schottenfeld D, Fraumeni JF Jr, editores. *Cancer epidemiology and prevention.* 2nd. ed. New York: Oxford University Press; 1996. p. 725-71.
- Weiderpass E, Partanen T, Kaaks R, Vainio H, Porta M, Kauppinen T, et al. Occurrence, trends and environment etiology of pancreatic cancer. *Scand J Work Environ Health.* 1998;24:165-74.
- Zatonski WA, Lowenfels AB, Boyle P, Maisonneuve P, Bueno de Mesquita HB, Ghadirian P, et al. A collaborative case-control study of nutrient intake and pancreatic cancer within the search programme. *Int J Cancer.* 1992;51:365-72.
- Stolzenberg-Solomon RZ, Pietinen P, Taylor PR, Virtamo J, Albanes D. Prospective study of diet and pancreatic cancer in male smokers. *Am J Epidemiol.* 2002;155:783-92.
- Butcher NJ, Minchin RF, Kadlubar FF, Ilett KF. Uptake of the food-derived heterocyclic amine carcinogen 2-amino-1-methyl-6-phenylimidazo[4,5-b]pyridine and its N-hydroxy metabolite into rat pancreatic acini and hepatocytes in vitro. *Carcinogenesis.* 1996;17:889-92.
- MacMahon B, Yen S, Trichopoulos D, Warren K, Nardi G. Coffee and cancer of the pancreas. *N Engl J Med.* 1981;304:630-3.
- DeFrank JS, Tang W, Powell SN. p53-null cells are more sensitive to ultraviolet light only in the presence of caffeine. *Cancer Res.* 1996;56:5365-8.
- Muller WU, Bauch T, Wojcik A, Boeker W, Streffer C. Comet assay studies indicate that caffeine-mediated increase in radiation risk of embryos is due to inhibition of DNA repair. *Mutagenesis.* 1996;11:57-60.
- Porta M, Malats N, Guarner L, Carrato A, Rifa J, Salas A, et al. Association between coffee drinking and K-ras mutations in exocrine pancreatic cancer. PANKRAS II Study Group. *J Epidemiol Community Health.* 1999;53:702-9.
- Baron JA. Epidemiology of non-steroidal anti-inflammatory drugs and cancer. *Prog Exp Tumor Res.* 2003;37:1-24.
- Schernhammer ES, Kang JH, Chan AT, Michaud DS, Skinner HG, Giovannucci E, et al. A prospective study of aspirin use and the risk of pancreatic cancer in women. *J Natl Cancer Inst.* 2004;96:22-8.
- Jacobs EJ, Connell CJ, Rodriguez C, Patel AV, Calle EE, Thun MJ. Aspirin use and pancreatic cancer mortality in a large United States cohort. *J Natl Cancer Inst.* 2004;96:524-8.
- Ojajarvi IA, Partanen TJ, Ahlbom A, Boffetta P, Hakulinen T, Jourenkova N, et al. Occupational exposures and pancreatic cancer: a meta-analysis. *Occup Environ Med.* 2000;57:316-24.
- Caygill CP, Hill MJ, Braddick M, Sharp JC. Cancer mortality in chronic typhoid and paratyphoid carriers. *Lancet.* 1994;343:83-4.
- Risch HA. Etiology of pancreatic cancer, with a hypothesis concerning the role of N-nitroso compounds and excess gastric acidity. *J Natl Cancer Inst.* 2003;95:948-60.
- Porta M, Malats N, Jarrod M, Grimalt JO, Rifa J, Carrato A, et al. Serum concentrations of organochlorine compounds and K-ras mutations in exocrine pancreatic cancer. *Lancet.* 1999;354:2125-9.
- Michaud DS. Epidemiology of pancreatic cancer. *Minerva Chir.* 2004;59:99-111.
- Maisonneuve P, Lowenfels AB. Chronic pancreatitis and pancreatic cancer. *Dig Dis.* 2002;20:32-7.
- Whitcomb DC. Inflammation and Cancer V. Chronic pancreatitis and pancreatic cancer. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2004;287:G315-9.
- Barman KK, Premalatha G, Mohan V. Tropical chronic pancreatitis. *Postgrad Med J.* 2003;79:606-15.
- Lowenfels AB, Maisonneuve P, DiMaggio EP, Elitsur Y, Gates LK Jr, Perrault J, et al. Hereditary pancreatitis and the risk of pancreatic cancer. International Hereditary Pancreatitis Study Group. *J Natl Cancer Inst.* 1997;89:442-6.
- Lowenfels AB, Maisonneuve P. Epidemiologic and etiologic factors of pancreatic cancer. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2002;16:1-16.
- Lowenfels AB, Maisonneuve P, Cavallini G, Ammann RW, Lankisch PG, Andersen JR, et al. Pancreatitis and the risk of pancreatic cancer. International Pancreatitis Study Group. *N Engl J Med.* 1993;328:1433-7.
- Ghadirian P, Boyle P, Simard A, Baillargeon J, Maisonneuve P, Perret C. Reported family aggregation of pancreatic cancer within a population-based case-control study in the Francophone community in Montreal, Canada. *Int J Pancreatol.* 1991;10:183-96.
- Fernández E, La Vecchia C, D'Avanzo B, Negri E, Franceschi S. Family history and the risk of liver, gallbladder, and pancreatic cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1994;3:209-12.
- Mangray S, King TC. Molecular pathobiology of pancreatic adenocarcinoma. *Frontiers in Bioscience.* 1998;3:1148-60.
- Klein AP, Brune KA, Petersen GM, Goggins M, Tersmette AC, Offerhaus GJ, et al. Prospective risk of pancreatic cancer in familial pancreatic cancer kindreds. *Cancer Res.* 2000;64:2634-8.
- Lichtenstein P, Holm NV, Verkasalo PK, Iliadou A, Kaprio J, Koskenvuo M, et al. Environmental and heritable factors in the causation of cancer—analyses of cohorts of twins from Sweden, Denmark, and Finland. *N Engl J Med.* 2000;343:78-85.
- Flanders TY, Foulkes WD. Pancreatic adenocarcinoma: epidemiology and genetics. *J Med Genet.* 1996;33:889-98.
- The Breast Cancer Linkage Consortium. Cancer risks in BRCA2 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst.* 1999;91:1310-6.
- Klein AP, Hruban RH, Brune KA, Petersen GM, Goggins M. Familial pancreatic cancer. *Cancer J.* 2001;7:266-73.
- Bartsch DK, Sina-Frey M, Lang S, Wild A, Gerdes B, Barth P, et al. CDKN2A germline mutations in familial pancreatic cancer. *Ann Surg.* 2002;236:730-7.
- Hahn SA, Greenhalf B, Ellis I, Sina-Frey M, Rieder H, Korte B, et al. BRCA2 germline mutations in familial pancreatic carcinoma. *J Natl Cancer Inst.* 2003;95:214-21.
- Rogers CD, Van der Heijden MS, Brune K, Yeo CJ, Hruban RH, Kern SE, et al. The genetics of FANCC and FANCG in familial pancreatic cancer. *Cancer Biol Ther.* 2004;3:167-9.
- Real FX, Malats N, Lesca G, Porta M, Chopin S, Lenoir GM, et al. PANKRAS II Study Group. Family history of cancer and germline BRCA2 mutations in sporadic exocrine pancreatic cancer. *Gut.* 2002;50:653-7.
- Neglia JP, FitzSimmons SC, Maisonneuve P, Schoni MH, Schoni-Affolter F, Corey M, et al. The risk of cancer among patients with cystic fibrosis. Cystic Fibrosis and Cancer Study Group. *N Engl J Med.* 1995;332:494-9.
- Lowenfels AB, Maisonneuve P, Whitcomb DC. Risk factors for cancer in hereditary pancreatitis. International Hereditary Pancreatitis Study Group. *Med Clin North Am.* 2000;84:565-73.
- Malats N, Casals T, Porta M, Guarner L, Estivill X, Real FX. Cystic fibrosis transmembrane regulator (CFTR) DeltaF508 mutation and 5T allele in patients with chronic pancreatitis and exocrine pancreatic cancer. PANKRAS II Study Group. *Gut.* 2001;48:70-4.
- Eberle MA, Pfützer R, Pogue-Geile KL, Bronner MP, Crispin D, Kimmey MB, et al. A new susceptibility locus for autosomal dominant pancreatic cancer maps to chromosome 4q32-34. *Am J Hum Genet.* 2002;70:1044-8.
- Malats N. Gene-environment interactions in pancreatic cancer. *Pancreatol.* 2001;1:472-6.