



## PROGRESOS EN GASTROENTEROLOGÍA

# Factores de riesgo y diagnóstico temprano del cáncer de páncreas

Antonio López Serrano

Servicio de Medicina Digestiva, Hospital Universitario Manises, Universidad Católica de Valencia, Valencia, España

Recibido el 6 de octubre de 2009; aceptado el 20 de octubre de 2009  
Disponible en Internet el 10 de diciembre de 2009

### PALABRAS CLAVE

Neoplasias  
pancreáticas;  
Factores de riesgo;  
Diagnóstico temprano

### KEYWORDS

Pancreatic neoplasms;  
Risk factors;  
Early diagnosis

### Resumen

El cáncer de páncreas (CP) es una enfermedad que suele ser incurable. La identificación de grupos de riesgo de CP podría mejorar su pronóstico. De éstos, el síndrome de Peutz-Jeghers, la pancreatitis hereditaria y tener una historia familiar de CP son los factores de riesgo más claramente relacionados, si bien otros, como la edad avanzada y el tabaquismo, han de tenerse en cuenta. El cribado de CP sólo es útil en individuos de muy elevado riesgo. Son necesarias herramientas que permitan identificar el tumor en las etapas tempranas de su evolución para aplicar tratamientos con intención curativa. En este contexto, sólo la ecoendoscopia con análisis citológico de las lesiones pancreáticas sospechosas ha ofrecido cierta utilidad.

© 2009 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

### Risk factors and early diagnosis of pancreatic cancer

### Abstract

Pancreatic cancer (PC) is usually incurable. Identifying people at risk for developing PC may improve the prognosis of this entity. The main risk factors for PC are Peutz-Jeghers syndrome, hereditary pancreatitis and a history family of PC. Other factors, such as advanced age and smoking, should also be taken into account. PC screening is only useful in very high risk individuals. Tools that allow tumors to be identified in the early stages are required in order to apply appropriate curative treatments. In this scenario, only endoscopic ultrasound with cytological analysis of suspicious pancreatic lesions has proved to be useful.

© 2009 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

El cáncer de páncreas (CP) suele diagnosticarse en fases tardías de su evolución, por lo que menos del 20% de los pacientes son candidatos a una resección tumoral curativa<sup>1</sup>.

Para mejorar este pésimo pronóstico es necesario conocer los factores de riesgo que predisponen a su desarrollo. La finalidad sería, por una parte, identificar a los individuos candidatos a incluirse en un programa de diagnóstico temprano de CP y, por otra, conocer qué herramientas

Correo electrónico: alopez@hospitalmanises.es

serían las más adecuadas para ello. Esta revisión no pretende abarcar el tratamiento de lesiones pancreáticas precursoras del CP, como el tumor mucinoso papilar intraductal o el tumor quístico mucinoso, lesiones que, una vez diagnosticadas, suelen precisar de resección quirúrgica<sup>2</sup>.

De los factores de riesgo de CP descritos, el factor de riesgo demográfico más importante es la edad avanzada, pues el 80% de los casos comienza entre los 60–80 años, su aparición es rara antes de los 40 años<sup>3</sup>. Otros factores demográficos, pero asociados con poca intensidad al CP, son el sexo masculino o la raza negra<sup>4</sup>. El resto de los factores de riesgo deben diferenciarse entre hereditarios y no hereditarios.

## A. Factores de riesgo de cáncer de páncreas hereditarios

La predisposición genética es el principal factor de riesgo para el desarrollo de CP. Se estima que más del 10% de los pacientes tiene algún familiar de primer o de segundo grado con CP<sup>5</sup>. Además, en algunos de estos pacientes existen diversos síndromes hereditarios conocidos asociados. Por esto, tras el 4.º Simposio Internacional de Enfermedades Hereditarias del Páncreas celebrado en el año 2003, se redactó una serie de recomendaciones respecto a la necesidad de realizar un estudio genético en individuos de alto riesgo de CP<sup>6</sup>. Cabe tener en cuenta los antecedentes familiares de CP, los síndromes hereditarios y otras alteraciones genéticas ligadas al desarrollo de este tumor.

### A.1. Antecedentes familiares de cáncer de páncreas

Una historia de CP en un familiar de primer grado se asocia a un incremento en el riesgo de CP, con un riesgo relativo (RR) de 2,5 a 5,3<sup>7–15</sup>. Este riesgo aumenta cuanto mayor es el número de familiares afectados; así, el RR es de 6,4 a 18,0, con un intervalo de confianza (IC) del 95% de entre 1,8 y 44,5 en individuos con 2 familiares afectados y con un RR de 32,0 a 35,0 (IC del 95%:10,2–175) en aquellos individuos que tienen 3 familiares afectados<sup>16,17</sup>.

### A.2. Síndromes hereditarios con elevado riesgo de cáncer de páncreas

Aproximadamente, un 10% de los CP se presenta en miembros de familias de alto riesgo. En algunos casos se ha podido identificar una causa genética causante de la herencia del CP. Foulkes et al han clasificado estas alteraciones genéticas en función del RR de CP que presentan en individuos heterocigotos (portadores monoalélicos)<sup>18</sup>.

#### A.2.1. Riesgo relativo de cáncer de páncreas superior o igual a 5,0

En este grupo se incluyen las siguientes mutaciones genéticas: *serine-threonine protein kinase 11*, causante del síndrome de Peutz-Jeghers (RR: 132; IC del 95%: 44–261)<sup>19</sup>; *protease serine 1* y *serine protease inhibitor Kazal type 1*, causantes de la pancreatitis hereditaria en una

gran parte de pacientes (RR: 53; IC del 95%: 23–105)<sup>20</sup>, con elevado riesgo de CP a partir de los 50 años de edad<sup>21,22</sup>; *breast-cancer gene 2*, con un RR de 5,9 (IC del 95%: 3,2–10,0)<sup>23</sup>; mutación del gen *p16*, presente en una cuarta parte de las familias con melanoma pigmentado múltiple atípico familiar (RR: 16)<sup>24,25</sup>; mutación del gen *tumor protein 53 (TP53)*, descrito en el síndrome de Li-Fraumeni y con una asociación con el CP moderada<sup>26</sup>, y la mutación del gen que codifica el *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR)*, causante de la fibrosis quística (RR: 5,3; IC del 95%: 2,4–10,1) y asociado al CP en pacientes jóvenes (mediana: 35 años; rango: 18–58 años)<sup>27</sup>.

#### A.2.2. Riesgo relativo de cáncer de páncreas superior o igual a 1,5 e inferior a 5

Se incluyen la mutación de los genes *BRCA1*, *MSH2* y *MLH1*, los 2 últimos asociados al cáncer colorrectal hereditario no polipósico (síndrome de Lynch). Otras asociaciones descritas son la mutación D1853N del gen *ATM*<sup>28</sup>, la mutación del gen *APC* (RR: 4,46; IC del 95%: 1,2–11,4)<sup>29</sup> y la mutación del gen *PALLD*, codificador de la proteína del citoesqueleto “palladin” y que se expresa de forma importante en algunos pacientes con CP<sup>30</sup>, pero no en otros<sup>31</sup>.

### A.3. Polimorfismos genéticos y otras alteraciones genéticas asociadas al cáncer de páncreas

Algunos estudios han contrastado la influencia de los polimorfismos genéticos en la mayor o menor susceptibilidad para el desarrollo de CP<sup>4,28</sup>. Las variaciones genéticas en la reparación del ADN parecen actuar por sí solas o también junto a otros factores de riesgo, lo que modifica el riesgo global del paciente al CP. Algunos de éstos influyen en la susceptibilidad a otros agentes, como el tabaco. Su importancia en el cribado del CP está todavía por definirse. Las mutaciones genéticas asociadas a la anemia de Fanconi, llamadas *Fanconi anemia complementation group C*, también pueden predisponer al CP<sup>32</sup>.

## B. Factores de riesgo de cáncer de páncreas no hereditarios

### B.1. Factores medioambientales

#### B.1.1. Tabaquismo

El consumo de tabaco es el factor de riesgo medioambiental de CP más significativo (RR: 2,5; IC del 95%: 1,7–3,6)<sup>33,34</sup> y es el causante de cerca del 25% de todos los CP<sup>35</sup>. Además, la asociación de tabaquismo con una historia familiar de CP cuadruplica el riesgo. Los resultados de un metaanálisis reciente en el que se incluyen 82 estudios muestran que el tabaco es un factor de riesgo tanto para fumadores activos (RR: 1,74; IC del 95%: 1,61–1,87) como para exfumadores (RR: 1,2; IC del 95%: 1,11–1,29), riesgo que persiste al menos tras 10 años desde el abandono de su consumo<sup>36</sup>. En pacientes con pancreatitis hereditaria, el tabaquismo dobla el riesgo de CP<sup>20,37</sup>, y aparece unos 20 años antes que en los no fumadores<sup>38</sup>. La incidencia de CP se eleva también tras la aparición de otras neoplasias malignas relacionadas con el tabaquismo, como cáncer de pulmón

(RR: 1,3; IC del 95%: 1,0–1,6 en los hombres; RR: 2,5; IC del 95%: 1,9–3,2 en las mujeres), cáncer de cabeza y cuello en las mujeres (RR: 1,8; IC del 95%: 1,2–2,5) y cáncer vesical en las mujeres (RR: 1,5; IC del 95%: 1,1–2,0); sin embargo, en los hombres existe un descenso notable del riesgo de CP después de un linfoma (RR: 0,2; IC del 95%: 0,0–0,8)<sup>39</sup>.

### B.1.2. Exposiciones laborales

El efecto de las exposiciones laborales se valoró en un metaanálisis con 92 estudios incluidos<sup>40</sup>. Los resultados revelaron que los disolventes en base a hidrocarburos clorados y otros productos afines tenían un RR de 1,4 (IC del 95%: 1,0–1,8), mientras que en el caso del níquel y sus compuestos el RR era de 1,9 (IC del 95%: 1,2–3,2). Se han descrito riesgos pequeños o insignificantes asociados a otros agentes, como compuestos de cromo, hidrocarburos aromáticos policíclicos, insecticidas organoclorados, polvo de sílice y asbesto. En un segundo metaanálisis de 14 estudios epidemiológicos que habían valorado el riesgo en profesiones expuestas al formol, los embalsamadores, anatomistas y anatomopatólogos presentaban un RR de 1,3 (IC del 95%: 1,0–1,7)<sup>41</sup>.

## B.2. Factores energéticos, nutricionales y actividad física

No existen muchos trabajos publicados que evalúen el efecto del aporte de energía total sobre el CP. Respecto al consumo de carnes rojas, los resultados de los estudios de cohorte fueron contradictorios y poco contundentes<sup>12,42–47</sup>. Con respecto a las carnes blancas, no se ha observado ninguna asociación<sup>42–46</sup>.

La dieta rica en hidratos de carbono podría ejercer un efecto cancerígeno sobre el páncreas al aumentar la glucemia y la insulinemia en ayunas<sup>48–51</sup>, aunque algunas investigaciones no han observado esta asociación<sup>52–54</sup>. En un metaanálisis que analiza 6 estudios en los que se valora la relación entre los hidratos de carbono y el CP, no se encontró ninguna relación (RR: 0,99; IC del 95%: 0,83–1,19)<sup>55</sup>.

La ingesta de grasas se ha investigado en 3 estudios de cohorte que no detectaron asociaciones uniformes<sup>12,43,46</sup>. Posteriormente, se ha podido comprobar que la dieta rica en grasas provoca una elevada insulinemia en ayunas que podría aumentar el riesgo de CP en fumadores<sup>56</sup>.

No se ha descrito ninguna asociación protectora entre el CP y la ingesta total de frutas u hortalizas<sup>12,42,57–59</sup>. Sin embargo, en un estudio de cohorte sueco se observó una asociación inversa significativa con el consumo de col (una o más raciones por semana frente a ausencia total de su consumo; RR: 0,62; IC del 95%: 0,39–0,99)<sup>59</sup>, posiblemente por su contenido en inhibidores de la carcinogénesis.

El folato dietético (importante en la síntesis y reparación del ADN) tiene un efecto protector, con una ligera reducción del riesgo de CP en los individuos que consumían la concentración más alta de folato (RR: 0,25–0,66; IC del 95%: 0,11–1,03)<sup>60–62</sup>.

En cuanto al café, el té verde y el alcohol, desde hace 2 décadas se ha estudiado su posible asociación al CP, pero no existe suficiente evidencia para apoyarlo<sup>63–66</sup>. Aún así, algunos autores piensan que el alcoholismo, junto a distintos

polimorfismos en las enzimas que metabolizan el alcohol, podría tener importancia como factor de riesgo<sup>67</sup>.

Respecto a la obesidad, en un metaanálisis en el que se incluyen un total de 6.391 pacientes con CP se comunicó una elevación del riesgo de CP del 2% (IC del 95%: 1–3) por cada incremento unitario en el índice de masa corporal (IMC)<sup>68</sup>. Posteriormente, se han publicado otros estudios prospectivos con resultados contradictorios<sup>69–76</sup>. Otro metaanálisis y un amplio estudio recientes muestran una asociación positiva débil (RR < 1,35) entre el CP y el IMC en mujeres<sup>34,77</sup>. Globalmente, la mayor parte de los datos indican una asociación positiva entre el CP y los parámetros nutricionales, como el IMC, el índice cintura/cadera o el perímetro de la cintura.

Los efectos de la actividad física sobre el riesgo de CP no son claros. Por una parte, parece no ejercer ningún efecto según 7 estudios de cohorte<sup>72–74,76,78–80</sup>. En otro, la actividad física tiene un efecto protector no significativo<sup>69</sup>. Y en otros 2 tiene un claro efecto protector, ya que la actividad física moderada parece asociarse a una menor incidencia de CP (RR: 0,45; IC del 95%: 0,29–0,70)<sup>81</sup>. Además, los hombres no sedentarios muestran un menor riesgo (RR: 0,42; IC del 95%: 0,22–0,83)<sup>82</sup>. Se necesitan más estudios que utilicen cuestionarios validados que midan todas las formas de actividad física en poblaciones representativas<sup>83</sup>.

## B.3. Patologías médicas

### B.3.1. Diabetes mellitus

La diabetes mellitus es un síntoma temprano del CP y algunos estudios han indicado que podría ser una causa de éste, aunque sigue siendo un tema controvertido<sup>84</sup>. En un metaanálisis reciente en el que se analizaron 36 estudios epidemiológicos (9.220 pacientes incluidos con CP), se comunicó una modesta asociación entre diabetes mellitus tipo 2 y CP, con una *odds ratio* (OR) de 1,82 (IC del 95%: 1,66–1,89) y se comprobó que los pacientes diabéticos diagnosticados en los 4 años anteriores al diagnóstico de CP tenían un riesgo un 50% superior que los pacientes diagnosticados 5 o más años antes (OR: 2,1 vs. 1,5; p=0,005)<sup>85</sup>. En un metaanálisis previo, la relación existente entre diabetes y CP fue independiente de la duración de la diabetes (RR: 2,1; IC del 95%: 1,6–2,8)<sup>86</sup>. Un estudio reciente ha mostrado que la diabetes está presente en el 40% de los pacientes con CP y es frecuente su diagnóstico durante los 2 últimos años antes del diagnóstico de cáncer, hecho que apoya que en estos casos la diabetes estaría inducida por el CP<sup>87</sup>. Estos datos se confirman en el metaanálisis de Pisan<sup>88</sup>.

En la diabetes mellitus tipo 1, un metaanálisis que incluye 3 estudios de cohorte y 6 estudios caso-control obtiene un RR de CP de 2,00 (IC del 95%: 1,37–3,01), riesgo similar al de la diabetes tipo 2<sup>89</sup>.

### B.3.2. Pancreatitis

Todas las formas de pancreatitis crónica se pueden asociar a CP en mayor o menor grado<sup>58,90–93</sup>. En 1993 Lowenfels et al publicaron un estudio de cohorte con más de 2.000 pacientes con pancreatitis crónica seguidos durante una media de 7,4 años en el que se mostró una relación

casos observados/esperados de 26,3 (IC del 95%: 19,9–34,2), con una relación casos observados/esperados de 14,4 (IC del 95%: 8,5–22,8) a los 5 años de seguimiento. El riesgo acumulado de CP a los 10 y a los 20 años tras el diagnóstico de pancreatitis fue de 1,85% (IC del 95%: 1,0–2,6) y 4,0% (IC del 95%: 2,0–5,9), respectivamente, independientemente del tipo de pancreatitis crónica<sup>90</sup>. Aunque con una menor intensidad, otros estudios posteriores han confirmado la existencia de este riesgo que no parece depender del consumo de alcohol<sup>58,91,92</sup>. Finalmente, otro estudio confirma los hallazgos de Lowenfels et al con una relación casos observados/esperados de 26,7 (IC del 95%: 7,3–68,3)<sup>93</sup>. En el estudio de lordache et al se observó en 72 pacientes con pancreatitis crónica que a mayor gravedad de la pancreatitis, mayor riesgo de CP<sup>94</sup>. Por otra parte, el riesgo es menor después de un episodio de pancreatitis aguda que ante la presencia de pancreatitis crónica<sup>58,92</sup>.

### B.3.3. Litiasis biliar y colecistectomía

Algunos estudios han asociado estas condiciones al CP (RR: 1,3–2,8)<sup>10,57,95–97</sup>, aunque otros no<sup>98–100</sup>. Probablemente, el IMC y la actividad física sean factores de confusión que han contribuido en esta asociación<sup>100</sup>.

### B.3.4. Asma y alergia

Dentro de las enfermedades del aparato respiratorio, se ha comunicado en un estudio de cohorte un aumento del riesgo de CP en pacientes con asma bronquial, con un RR de 2,2 (IC del 95%: 1,2–4,0)<sup>82</sup>. En cambio, los individuos con alergia parecen presentar un menor riesgo para CP según un metaanálisis que incluye 13 estudios (RR: 0,7; IC del 95%: 0,6–0,8)<sup>101</sup>.

### B.3.5. Infecciones

Varios estudios epidemiológicos han descrito una asociación positiva entre la infección por *Helicobacter pylori* y CP (OR: 2)<sup>102,103</sup>, datos no confirmados en un estudio de cohorte reciente<sup>104</sup>. Además, se ha comprobado la existencia de ADN de *Helicobacter* sp. en el tejido pancreático de pacientes con pancreatitis crónica y de pacientes con CP, hecho que indica que agentes infecciosos podrían ser los causantes<sup>105</sup>. También se ha comunicado que podría existir una asociación entre el CP y el contacto previo con el virus de la hepatitis B<sup>106</sup>.

### B.3.6. Fármacos

Dos metaanálisis recientes analizan el consumo de antiinflamatorios no esteroideos y el riesgo de CP<sup>107,108</sup>. En cada uno de los estudios se incluyen más de 6.300 individuos, sin evidenciarse ninguna asociación entre el uso de aspirina o antiinflamatorios no esteroideos y el riesgo de CP. A pesar de que algunos estudios experimentales mostraron que las estatinas podrían ser fármacos útiles en la quimioprevención del CP, un metaanálisis reciente que incluye 12 estudios (3 de éstos aleatorizados y controlados, 4 de cohorte y 5 casos-control) no encontró evidencia de que el uso de estatinas, en las dosis habituales para el tratamiento de la hipercolesterolemia, se asociase a un menor riesgo de CP<sup>109</sup>. En un estudio prospectivo de cohorte con 122.198 individuos se observó que la toma de vitamina D en altas dosis se asocia a un menor riesgo de CP (RR: 0,59; IC de 95%: 0,40–0,88)<sup>110</sup>.

## B.4. Factores hormonales

Varios estudios epidemiológicos han señalado que los embarazos podrían reducir el riesgo de CP<sup>111–113</sup>, con una reducción del riesgo de al menos el 20% en las mujeres que tenían 4 o 5 hijos. Sin embargo, en otros 3 estudios no se observó ninguna asociación<sup>114,115</sup>. Se piensa que la reducción en los niveles de factores de crecimiento de tipo insulínico<sup>116,117</sup> y la reducción de las reservas corporales de hierro<sup>118–120</sup> podrían ser los mecanismos biológicos causantes.

## Pruebas para el diagnóstico precoz del cáncer de páncreas

A pesar de los avances tecnológicos y una mayor capacidad en el diagnóstico precoz en muchos tipos de cáncer, no existe una prueba diagnóstica aislada ideal para el CP. El objetivo de estas técnicas es detectar la enfermedad en una fase precoz, potencialmente curable y en pacientes asintomáticos. Aun así, no existen estudios que hayan demostrado que el diagnóstico temprano del CP se traduzca en una mejor supervivencia. Dada la baja incidencia y prevalencia del CP en la población general, el cribado masivo en ésta no es coste-efectivo. Un estudio reciente estima que para que el cribado sea coste-efectivo, la probabilidad de detección de la enfermedad ha de ser del 16% o más, por lo que sólo se realizarían estas pruebas diagnósticas a los individuos con un alto riesgo para desarrollar un CP<sup>121</sup>.

El cribado puede ser primario o secundario. El cribado primario tiene como objetivo identificar a los pacientes con factores de riesgo claramente definidos. Con el cribado secundario se pretende detectar lesiones neoplásicas en un estadio precoz, potencialmente resecable (carcinoma in situ). Para esto, las pruebas diagnósticas han de presentar un elevado valor predictivo positivo (para no perder a pacientes con lesiones potencialmente reseables) y un elevado valor predictivo negativo (para prevenir una cirugía innecesaria).

En el diagnóstico precoz del CP se ha comprobado que la monitorización clínica de forma aislada no es un método eficaz, pues sólo el 8% de los pacientes presenta una enfermedad resecable en el momento en que provoca sintomatología<sup>122</sup>. También se han propuesto distintos marcadores tumorales para el diagnóstico temprano del CP, tanto de forma aislada como en combinación con pruebas de imagen. El marcador tumoral sérico *carbohydrate antigen 19-9* (CA 19-9) no es útil en el cribado del CP en la población general asintomática a causa de su bajo valor predictivo positivo (0,9%)<sup>123</sup>; además, sólo el 50% de los CP menores de 2 cm se asocia a un aumento del CA 19-9<sup>124</sup>. Por último, el análisis de distintos tipos de muestra, como plasma, heces, jugo pancreático o células pancreáticas, ofrece un futuro prometedor en este campo.

## A. Pruebas de imagen en el diagnóstico precoz del cáncer de páncreas

Las pruebas de imagen son útiles una vez que el CP es suficientemente grande, pero, en este caso, el tumor probablemente se presenta ya en un estadio localmente avanzado o



es irreseccable. Se ha comprobado que para que exista una ganancia en supervivencia apreciable, cualquier prueba de imagen utilizada para el cribado de CP ha de detectar lesiones de menos de 2 cm<sup>125</sup>. Para esto, la ultrasonografía endoscópica (USE) es la técnica de imagen de elección<sup>126-128</sup>, con la ventaja adicional de que permite la realización de una punción-aspiración con aguja fina (PAAF). De hecho, una vez detectada una masa pancreática, la USE-PAAF presenta una precisión diagnóstica elevada<sup>129</sup>. Esta superioridad frente a otras técnicas de imagen para la valoración de lesiones pancreáticas (como la tomografía computarizada, la resonancia magnética y la ecografía abdominal) convierte a la USE en una herramienta útil para el cribado de pacientes de alto riesgo para el desarrollo de CP<sup>130</sup>.

Se han diseñado muy pocos estudios que evalúen la utilidad de las pruebas de imagen para el diagnóstico precoz del CP en individuos asintomáticos y con un alto riesgo de CP. Brentnall et al comprobaron en 14 individuos con 2 o más familiares con CP a los que se les realizó colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE), USE y posterior pancreatocotomía que la USE y la CPRE permiten identificar a pacientes con displasias en el páncreas<sup>131</sup>. En este sentido, Canto et al<sup>132</sup> confirmaron la utilidad de la USE para la detección de neoplasias pancreáticas al estudiar 38 individuos asintomáticos con al menos 2 familiares de primer grado con CP seguidos durante 3 años, y se observó de nuevo la utilidad de la USE. Posteriormente, en otro estudio prospectivo y controlado con 78 pacientes, los mismos autores diagnosticaron 8 neoplasias pancreáticas (el 10% de los pacientes), 4 de éstas en el primer examen y otras 4 en el primer año de seguimiento<sup>133</sup>. También observaron que el 60% de los individuos con un alto riesgo de CP (frente al 16% en los controles) presentaron hallazgos en la USE de pancreatitis crónica, por lo que el riesgo de CP fue mayor a mayor intensidad en los hallazgos de pancreatitis con la USE. Así, estos autores concluyen que es necesario el cribado de CP en pacientes de alto riesgo debido al elevado número de pacientes asintomáticos, con signos de pancreatitis crónica y con neoplasias pancreáticas encontrados en este último estudio. El principal problema del cribado mediante USE es que se trata de una prueba dependiente del operador, con posibles errores en la interpretación de las imágenes, por lo que las consecuencias en estos individuos pueden ser muy importantes<sup>134</sup>.

## B. Nuevos marcadores de cáncer de páncreas

El análisis de mutaciones celulares<sup>135</sup>, el estudio de polimorfismos en los genes reparadores del ADN<sup>136</sup>, la toma de muestras pancreáticas para estudio citológico o histológico de displasias pancreáticas<sup>137</sup>, la detección de mutaciones del gen *k-ras* o mutaciones p53 en secreciones pancreáticas o en lesiones pancreáticas premalignas<sup>138-141</sup> y el estudio del proteoma del CP<sup>142</sup>, son herramientas con un enorme potencial para detectar a individuos con riesgo de CP, por lo que con seguridad formarán parte en el futuro de los programas de cribado del CP<sup>4</sup>.

### ¿Cuándo iniciar el cribado del cáncer de páncreas y con qué frecuencia?

El manejo de estos pacientes es claramente controvertido. En aquéllos con pancreatitis hereditaria, dado que el riesgo de CP parece ser muy elevado, se recomienda la realización

de pruebas de cribado a partir de los 35 años de edad o 10 años antes de la edad del familiar más joven afectado de CP<sup>143</sup>. Cuando aparezcan alteraciones específicas, la pancreatocotomía total profiláctica podría ser beneficiosa, por lo que el cribado con métodos de imagen estaría claramente indicado en estos casos<sup>144</sup>.

Aunque en el simposio de Chicago anteriormente mencionado no hubo un claro consenso, la mayor parte de los participantes recomendaban iniciar el cribado de CP a partir de los 50 años de edad o 10 años antes de la edad del familiar afectado más joven, con una frecuencia anual, bienal o trienal<sup>6</sup>. El tabaquismo también podría influir en la decisión de iniciar el cribado a una edad más joven, aunque en un estudio reciente llevado a cabo en 1.223 individuos con riesgo de CP de 106 familias, se propone que el cribado ha de iniciarse a los 45 años de edad o 15 años antes de la edad del familiar afectado más joven, independientemente de la coexistencia de tabaquismo en el individuo<sup>145</sup>. Pero otros autores no están de acuerdo con esta estrategia. En un estudio reciente, tras la confección de un modelo matemático, se analiza qué táctica podría ser la más adecuada en familiares de pacientes con CP en los que se detectan signos de pancreatitis crónica mediante USE. A pesar del riesgo conocido de CP en estos pacientes, la imposibilidad de cuantificar este riesgo de forma precisa y teniendo en cuenta la mortalidad, la calidad de vida, las complicaciones de los procedimientos y los costes, los autores concluyen que la estrategia más efectiva es la de no hacer nada (es decir, no hacer cribado y sólo diagnosticar el CP cuando aparezcan síntomas), en lugar de otras como realizar una pancreatocotomía total profiláctica, un seguimiento anual con USE o un seguimiento anual con USE-PAAF<sup>146</sup>.

## Conclusiones

### ¿Existen grupos de población de riesgo que puedan desarrollar cáncer de páncreas? ¿Cuál debe ser la actitud en estos casos?

Existen unos factores de riesgo de CP claramente definidos en determinados grupos de individuos. Estos factores son el síndrome de Peutz-Jeghers, la pancreatitis hereditaria y tener una historia familiar de CP. Además debe tenerse en cuenta la coexistencia de otros factores de riesgo importantes, como la edad avanzada y el tabaquismo, así como la de otros factores menos significativos, como la obesidad, la diabetes mellitus de menos de 5 años de evolución y la pancreatitis crónica.

No existe suficiente evidencia para recomendar el cribado de CP en individuos con un riesgo medio o bajo de CP. Sólo sería útil en individuos de muy elevado riesgo, en centros seleccionados y con un protocolo claramente establecido. Se ha de realizar un esfuerzo para evitar el tabaquismo, así como la obesidad, mediante la práctica de ejercicio y una dieta rica en frutas y vegetales.

### ¿Cómo debe establecerse el diagnóstico de seguridad? ¿En qué casos?

El cribado de CP se realizará en los individuos de alto riesgo de CP mediante la realización de una USE y con PAAF de las

lesiones pancreáticas sospechosas, Se podría ofrecer a los pacientes una pancreatometomía profiláctica.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

- Li D, Xie K, Wolff R, Abbruzzese JL. Pancreatic cancer. *Lancet*. 2004;363:1049–57.
- Hruban RH, Maitra A, Kern SE, Goggins M. Precursors to pancreatic cancer. *Gastroenterol Clin North Am*. 2007;36:831–849.
- Lillemoe KD, Yeo CJ, Cameron JL. Pancreatic cancer: State-of-the-art care. *CA Cancer J Clin*. 2000;50:241–68.
- Vitone LJ, Greenhalf W, McFaul CD, Ghaneh P, Neoptolemos JP. The inherited genetics of pancreatic cancer and prospects for secondary screening. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2006;20:253–83.
- Brand RE, Lynch HT. Hereditary pancreatic adenocarcinoma. A clinical perspective. *Med Clin North Am*. 2000;84:665–75.
- Brand RE, Lerch MM, Rubinstein WS, Neoptolemos JP, Whitcomb DC, Hruban RH, et al. Participants of the Fourth International Symposium of Inherited Diseases of the Pancreas. Advances in counselling and surveillance of patients at risk for pancreatic cancer. *Gut*. 2007;56:1460–9.
- Falk RT, Pickle LW, Fonham ET, Correa P, Fraumeni Jr JF. Life-style risk factors for pancreatic cancer in Louisiana: A case-control study. *Am J Epidemiol*. 1988;128:324–36.
- Ghadirian P, Liu G, Gallinger S, Schmockler B, Paradis AJ, Lal G, et al. Risk of pancreatic cancer among individuals with a family history of cancer of the pancreas. *Int J Cancer*. 2002;97:807–10.
- Fernandez 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.
- Silverman DT, Schiffman M, Everhart J, Goldstein A, Lillemoe KD, Swanson GM, et al. Diabetes mellitus, other medical conditions and familial history of cancer as risk factors for pancreatic cancer. *Br J Cancer*. 1999;80:1830–7.
- Schenk M, Schwartz AG, O'Neal E, Kinnard M, Greenson JK, Fryzek JP, et al. Familial risk of pancreatic cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2001;93:640–4.
- Coughlin SS, Calle EE, Patel AV, Thun MJ. Predictors of pancreatic cancer mortality among a large cohort of United States adults. *Cancer Causes Control*. 2000;11:915–23.
- Hemminki K, Li X. Familial and second primary pancreatic cancers: A nationwide epidemiologic study from Sweden. *Int J Cancer*. 2003;103:525–30.
- McWilliams RR, Rabe KG, Olswold C, De Andrade M, Petersen GM. Risk of malignancy in first-degree relatives of patients with pancreatic carcinoma. *Cancer*. 2005;104:388–94.
- Rulyak SJ, Lowenfels AB, Maisonneuve P, Brentnall TA. Risk factors for the development of pancreatic cancer in familial pancreatic cancer kindreds. *Gastroenterology*. 2003;124:1292–1299.
- Tersmette AC, Petersen GM, Offerhaus GJ, Falatko FC, Brune KA, Goggins M, et al. Increased risk of incident pancreatic cancer among first-degree relatives of patients with familial pancreatic cancer. *Clin Cancer Res*. 2001;7:738–44.
- Klein AP, Brune KA, Petersen GM, Goggins M, Tersmette AC, Offerhaus GJ, et al. Prospective risk of pancreatic cancer in familial pancreatic cancer kindreds. *Cancer Res*. 2004;64:2634–8.
- Foulkes WD. Inherited susceptibility to common cancers. *N Engl J Med*. 2008;359:2143–53.
- 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;119:1447–1453.
- Lowenfels AB, Maisonneuve P, DiMaggio EP, Elitsur Y, Gates Jr LK, 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.
- Howes N, Lerch MM, Greenhalf W, Stocken DD, Ellis I, Simon P, et al. European Registry of Hereditary Pancreatitis Pancreatic Cancer (EUROPAC). Clinical and genetic characteristics of hereditary pancreatitis in Europe. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2004;2:252–61.
- Rebours V, Boutron-Ruault MC, Schnee M, Férec C, Le Maréchal C, Hentic O, et al. The natural history of hereditary pancreatitis: A national series. *Gut*. 2009;58:97–103.
- Van Asperen CJ, Brohet RM, Meijers-Heijboer EJ, Hoogerbrugge N, Verhoef S, Vasen HF, et al. Cancer risks in BRCA2 families: Estimates for sites other than breast and ovary. *J Med Genet*. 2005;42:711–9.
- Goldstein AM, Fraser MC, Struwing JP, Hussussian CJ, Ranade K, Zametkin DP, et al. Increased risk of pancreatic cancer in melanoma-prone kindreds with p16INK4 mutations. *N Engl J Med*. 1995;333:970–4.
- Vasen HF, Gruis NA, Frants RR, van Der Velden PA, Hille ET, Bergman W. Risk of developing pancreatic cancer in families with familial atypical multiple mole melanoma associated with a specific 19 deletion of p16 (p16-Leiden). *Int J Cancer*. 2000;87:809–11.
- Lefrou J, Godart B, de Muret A, Scotto B, Dorval E. Germline tp53 neomutation in a patient with Li-Fraumeni syndrome and pancreatic adenocarcinoma. *Gastroenterol Clin Biol*. 2006;30:484–486.
- Maisonneuve P, Marshall BC, Lowenfels AB. Risk of pancreatic cancer in patients with cystic fibrosis. *Gut*. 2007;56:1327–8.
- Li D, Suzuki H, Liu B, Morris J, Liu J, Okazaki T, et al. DNA repair gene polymorphisms and risk of pancreatic cancer. *Clin Cancer Res*. 2009;15:740–6.
- Giardiello FM, Offerhaus GJ, Lee DH, Krush AJ, Tersmette AC, Booker SV, et al. Increased risk of thyroid and pancreatic carcinoma in familial adenomatous polyposis. *Gut*. 1993;34:1394–1396.
- Pogue-Geile KL, Chen R, Bronner MP, Crnogorac-Jurcevic T, Moyes KW, Downen S, et al. Palladin mutation causes familial pancreatic cancer and suggests a new cancer mechanism. *PLoS Med*. 2006;3:e516.
- Slater E, Amrillaeva V, Fendrich V, Bartsch D, Earl J, Vitone LJ, et al. Palladin mutation causes familial pancreatic cancer: Absence in European Families. *PLoS Med*. 2007;4:e164.
- Couch FJ, Johnson MR, Rabe K, Boardman L, McWilliams R, de Andrade M, et al. Germ line Fanconi anemia complementation group C mutations and pancreatic cancer. *Cancer Res*. 2005;65:383–386.
- Fuchs CS, Colditz GA, Stampfer MJ, Giovannucci EL, Hunter DJ, Rimm EB, et al. A prospective study of cigarette smoking and the risk of pancreatic cancer. *Arch Intern Med*. 1996;156:2255–60.
- Stevens RJ, Roddam AW, Spencer EA, Pirie KL, Reeves GK, Green J, et al. Factors associated with incident and fatal pancreatic cancer in a cohort of middle-aged women. *Int J Cancer*. 2009;124:2400–5.
- Lowenfels A, Maisonneuve P. Epidemiology and risk factors for pancreatic cancer. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2006;20:197–209.
- Iodice S, Gandini S, Maisonneuve P, Lowenfels AB. Tobacco and the risk of pancreatic cancer: A review and meta-analysis. *Langenbecks Arch Surg*. 2008;393:535–45.

37. Rebours V, Boutron-Ruault MC, Schnee M, Férec C, Maire F, Hammel P, et al. Risk of pancreatic adenocarcinoma in patients with hereditary pancreatitis: A national exhaustive series. *Am J Gastroenterol*. 2008;103:111–9.
38. Lowenfels AB, Maisonneuve P, Whitcomb DC, Lerch MM, DiMagno EP. Cigarette smoking as a risk factor for pancreatic cancer in patients with hereditary pancreatitis. *JAMA*. 2001;286:169–70.
39. Neugut A, Ahsan H, Robinson E. Pancreas cancer as a second-primary malignancy. A population-based study. *Cancer*. 1995;76:589–592.
40. 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.
41. Collins JJ, Esmen NA, Hall TA. A review and meta-analysis of formaldehyde exposure and pancreatic cancer. *Am J Ind Med*. 2001;39:336–45.
42. Zheng W, McLaughlin JK, Gridley G, Bjelke E, Schuman LM, Silverman DT, et al. A cohort study of smoking, alcohol consumption, and dietary factors for pancreatic cancer (United States). *Cancer Causes Control*. 1993;4:477–82.
43. 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.
44. Isaksson B, Jonsson F, Pedersen NL, Larsson J, Feychting M, Permert J. Lifestyle factors and pancreatic cancer risk: A cohort study from the Swedish Twin Registry. *Int J Cancer*. 2002;98:480–482.
45. Michaud DS, Giovannucci E, Willett WC, Colditz GA, Fuchs CS. Dietary meat, dairy products, fat, and cholesterol and pancreatic cancer risk in a prospective study. *Am J Epidemiol*. 2003;157:1115–25.
46. Nöthlings U, Wilkens LR, Murphy SP, Hankin JH, Henderson BE, Kolonel LN. Meat and fat intake as risk factors for pancreatic cancer: The multiethnic cohort study. *J Natl Cancer Inst*. 2005;97:1458–65.
47. Larsson SC, Håkansson N, Permert J, Wolk A. Meat, fish, poultry and egg consumption in relation to risk of pancreatic cancer: A prospective study. *Int J Cancer*. 2006;118:2866–70.
48. Stolzenberg-Solomon RZ, Graubard BI, Chari S, Limburg P, Taylor PR, Virtamo J, et al. Insulin, glucose, insulin resistance, and pancreatic cancer in male smokers. *JAMA*. 2005;294:2872–8.
49. Jee SH, Ohrr H, Sull JW, Yun JE, Ji M, Samet JM. Fasting serum glucose level and cancer risk in Korean men and women. *JAMA*. 2005;293:194–202.
50. Schernhammer ES, Hu FB, Giovannucci E, Michaud DS, Colditz GA, Stampfer MJ, et al. Sugar-sweetened soft drink consumption and risk of pancreatic cancer in two prospective cohorts. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2005;14:2098–105.
51. Larsson SC, Bergkvist L, Wolk A. Consumption of sugar and sugar-sweetened foods and the risk of pancreatic cancer in a prospective study. *Am J Clin Nutr*. 2006;84:1171–6.
52. Michaud DS, Liu S, Giovannucci E, Willett WC, Colditz GA, Fuchs CS. Dietary sugar, glycemic load, and pancreatic cancer risk in a prospective study. *J Natl Cancer Inst*. 2002;94:1293–300.
53. Silvera SA, Rohan TE, Jain M, Terry PD, Howe GR, Miller AB. Glycemic index, glycemic load, and pancreatic cancer risk (Canada). *Cancer Causes Control*. 2005;16:431–6.
54. Bao Y, Michaud DS. Physical activity and pancreatic cancer risk: A systematic review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2008;17:2671–82.
55. Mulholland HG, Murray LJ, Cardwell CR, Cantwell MM. Glycemic index, glycemic load, and risk of digestive tract neoplasms: A systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr*. 2009;89:568–576.
56. Meinhold CL, de González AB, Albanes D, Weinstein SJ, Taylor PR, Virtamo J, et al. Predictors of fasting serum insulin and glucose and the risk of pancreatic cancer in smokers. *Cancer Causes Control*. 2008 [Epub ahead of print].
57. Shibata A, Mack TM, Paganini-Hill A, Ross RK, Henderson BE. A prospective study of pancreatic cancer in the elderly. *Int J Cancer*. 1994;58:46–9.
58. Ekblom A, McLaughlin JK, Karlsson BM, Nyrén O, Gridley G, Adami HO, et al. Pancreatitis and pancreatic cancer: A population-based study. *J Natl Cancer Inst*. 1994;86:625–7.
59. Larsson SC, Håkansson N, Näslund I, Bergkvist L, Wolk A. Fruit and vegetable consumption in relation to pancreatic cancer risk: A prospective study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2006;15:301–5.
60. Stolzenberg-Solomon RZ, Pietinen P, Barrett MJ, Taylor PR, Virtamo J, Albanes D. Dietary and other methyl-group availability factors and pancreatic cancer risk in a cohort of male smokers. *Am J Epidemiol*. 2001;153:680–7.
61. Skinner HG, Michaud DS, Giovannucci EL, Rimm EB, Stampfer MJ, Willett WC, et al. A prospective study of folate intake and the risk of pancreatic cancer in men and women. *Am J Epidemiol*. 2004;160:248–58.
62. Larsson SC, Håkansson N, Giovannucci E, Wolk A. Folate intake and pancreatic cancer incidence: A prospective study of Swedish women and men. *J Natl Cancer Inst*. 2006;98:407–13.
63. Lin Y, Tamakoshi A, Kawamura T, Inaba Y, Kikuchi S, Motohashi Y, et al. Risk of pancreatic cancer in relation to alcohol drinking, coffee consumption and medical history: Findings from the Japan collaborative cohort study for evaluation of cancer risk. *Int J Cancer*. 2002;99:742–6.
64. Michaud DS, Giovannucci E, Willett WC, Colditz GA, Fuchs CS. Coffee and alcohol consumption and the risk of pancreatic cancer in two prospective United States cohorts. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2001;10:429–37.
65. Luo J, Inoue M, Iwasaki M, Sasazuki S, Otani T, Ye W, et al. JPHC Study Group. JPHC Study Group Green tea and coffee intake and risk of pancreatic cancer in a large-scale, population-based cohort study in Japan (JPHC study). *Eur J Cancer Prev*. 2007;16:542–548.
66. Rohrmann S, Linseisen J, Vrieling A, Boffetta P, Stolzenberg-Solomon RZ, Lowenfels AB, et al. Ethanol intake and the risk of pancreatic cancer in the European prospective investigation into cancer and nutrition (EPIC). *Cancer Causes Control*. 2009 [Epub ahead of print].
67. Kanda J, Matsuo K, Suzuki T, Kawase T, Hiraki A, Watanabe M, et al. Impact of alcohol consumption with polymorphisms in alcohol-metabolizing enzymes on pancreatic cancer risk in Japanese. *Cancer Sci*. 2008 [Epub ahead of print].
68. Berrington de González A, Sweetland S, Spencer E. A meta-analysis of obesity and the risk of pancreatic cancer. *Br J Cancer*. 2003;89:519–23.
69. Berrington de González A, Spencer EA, Bueno-de-Mesquita HB, Roddam A, Stolzenberg-Solomon R, Halkjaer J, et al. Anthropometry, physical activity, and the risk of pancreatic cancer in the European prospective investigation into cancer and nutrition. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2006;15:879–85.
70. Larsson SC, Permert J, Håkansson N, Näslund I, Bergkvist L, Wolk A. Overall obesity, abdominal adiposity, diabetes and cigarette smoking in relation to the risk of pancreatic cancer in two Swedish population-based cohorts. *Br J Cancer*. 2005;93:1310–5.
71. Patel AV, Rodríguez C, Bernstein L, Chao A, Thun MJ, Calle EE. Obesity, recreational physical activity, and risk of pancreatic cancer in a large US Cohort. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2005;14:459–66.
72. Nöthlings U, Wilkens LR, Murphy SP, Hankin JH, Henderson BE, Kolonel LN. Body mass index and physical activity as risk factors for pancreatic cancer: The Multiethnic Cohort Study. *Cancer Causes Control*. 2007;18:165–75.
73. Lin Y, Kikuchi S, Tamakoshi A, Yagyu K, Obata Y, Inaba Y, et al. JACC Study Group. Obesity, physical activity and the risk of

- pancreatic cancer in a large Japanese cohort. *Int J Cancer*. 2007;120:2665–71.
74. Luo J, Iwasaki M, Inoue M, Sasazuki S, Otani T, Ye W, JPHC Study Group. Body mass index, physical activity and the risk of pancreatic cancer in relation to smoking status and history of diabetes: A large-scale population-based cohort study in Japan—the JPHC study. *Cancer Causes Control*. 2007;18:603–12.
  75. Luo J, Margolis KL, Adami HO, LaCroix A, Ye W. Women's Health Initiative Investigators. Obesity and risk of pancreatic cancer among postmenopausal women: The Women's Health Initiative (United States). *Br J Cancer*. 2008;99:527–31.
  76. Stolzenberg-Solomon RZ, Adams K, Leitzmann M, Schairer C, Michaud DS, Hollenbeck A, et al. Adiposity, physical activity, and pancreatic cancer in the National Institutes of Health-AARP Diet and Health Cohort. *Am J Epidemiol*. 2008;167:586–97.
  77. Renehan AG, Tyson M, Egger M, Heller RF, Zwahlen M. Body-mass index and incidence of cancer: A systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet*. 2008;371:569–578.
  78. Patel AV, Rodríguez C, Bernstein L, Chao A, Thun MJ, Calle EE. Obesity, recreational physical activity, and risk of pancreatic cancer in a large US Cohort. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2005;14:459–66.
  79. Lee IM, Sesso HD, Oguma Y, Paffenbarger Jr RS. Physical activity, body weight, and pancreatic cancer mortality. *Br J Cancer*. 2003;88:679–83.
  80. Sinner PJ, Schmitz KH, Anderson KE, Folsom AR. Lack of association of physical activity and obesity with incident pancreatic cancer in elderly women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2005;14:1571–3.
  81. Michaud DS, Giovannucci E, Willett WC, Colditz GA, Stampfer MJ, Fuchs CS. Physical activity, obesity, height, and the risk of pancreatic cancer. *JAMA*. 2001;286:921–9.
  82. Stolzenberg-Solomon RZ, Pietinen P, Taylor PR, Virtamo J, Albanes D. A prospective study of medical conditions, anthropometry, physical activity, and pancreatic cancer in male smokers (Finland). *Cancer Causes Control*. 2002;13:417–26.
  83. Hart AR, Kennedy H, Harvey I. Pancreatic cancer: A review of the evidence on causation. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2008;6:275–282.
  84. Teich N. Pancreatic cancer: Cause and result of diabetes mellitus. *Gastroenterology*. 2008;134:344–5.
  85. Huxley R, Ansary-Moghaddam A, Berrington de González A, Barzi F, Woodward M. Type-II diabetes and pancreatic cancer: A meta-analysis of 36 studies. *Br J Cancer*. 2005;92:2076–83.
  86. Everhart J, Wright D. Diabetes mellitus as a risk factor for pancreatic cancer. A meta-analysis. *JAMA*. 1995;273:1605–9.
  87. Chari ST, Leibson CL, Rabe KG, Timmons LJ, Ransom J, De Andrade M, et al. Pancreatic cancer-associated diabetes mellitus: Prevalence and temporal association with diagnosis of cancer. *Gastroenterology*. 2008;134:95–101.
  88. Pisani P. Hyper-insulinaemia and cancer, meta-analyses of epidemiological studies. *Arch Physiol Biochem*. 2008;114:63–70.
  89. Stevens RJ, Roddam AW, Beral V. Pancreatic cancer in type 1 and young-onset diabetes: Systematic review and meta-analysis. *Br J Cancer*. 2007;96:507–9.
  90. Lowenfels AB, Maisonneuve P, Cavallini G, Ammann RW, Lankisch PG, Andersen JR, et al. International Pancreatitis Study Group. Pancreatitis and the risk of pancreatic cancer. *N Engl J Med*. 1993;328:1433–7.
  91. Bansal P, Sonnenberg A. Pancreatitis is a risk factor for pancreatic cancer. *Gastroenterology*. 1995;109:247–51.
  92. Karlson BM, Ekblom A, Josefsson S, McLaughlin JK, Fraumeni Jr JF, Nyrén O. The risk of pancreatic cancer following pancreatitis: An association due to confounding? *Gastroenterology*. 1997;113:587–92.
  93. Malka D, Hammel P, Maire F, Rufat P, Madeira I, Pessione F, et al. Risk of pancreatic adenocarcinoma in chronic pancreatitis. *Gut*. 2002;51:849–52.
  94. Iordache S, Săftoiu A, Cazacu S, Gheonea DI, Dumitrescu D, Popescu C, et al. Endoscopic ultrasound approach of pancreatic cancer in chronic pancreatitis patients in a tertiary referral centre. *J Gastrointest Liver Dis*. 2008;17:279–84.
  95. Kalapothaki V, Tzonou A, Hsieh CC, Toupadaki N, Karakatsani A, Trichopoulos D. Tobacco, ethanol, coffee, pancreatitis, diabetes mellitus, and cholelithiasis as risk factors for pancreatic carcinoma. *Cancer Causes Control*. 1993;4:375–82.
  96. Ekblom A, Yuen J, Karlsson BM, McLaughlin JK, Adami HO. Risk of pancreatic and periampullar cancer following cholecystectomy: A population-based cohort study. *Dig Dis Sci*. 1996;41:387–91.
  97. Chow WH, Johansen C, Gridley G, Møller M, Olsen JH, Fraumeni Jr JF. Gallstones, cholecystectomy and risk of cancers of the liver, biliary tract and pancreas. *Br J Cancer*. 1999;79:640–644.
  98. Güilo L. Risk of pancreatic cancer and periampullary cancer following cholecystectomy. *Ann Oncol*. 1999;10:127–8.
  99. Ye W, Lagergren J, Nyrén O, Ekblom A. Risk of pancreatic cancer after cholecystectomy: A cohort study in Sweden. *Gut*. 2001;49:678–681.
  100. Schernhammer ES, Michaud DS, Leitzmann MF, Giovannucci E, Colditz GA, Fuchs CS. Gallstones, cholecystectomy, and the risk for developing pancreatic cancer. *Br J Cancer*. 2002;86:1081–1084.
  101. Gandini S, Lowenfels AB, Jaffee EM, Armstrong TD, Maisonneuve P. Allergies and the risk of pancreatic cancer: A meta-analysis with review of epidemiology and biological mechanisms. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2005;14:1908–16.
  102. Raderer M, Wrba F, Kornek G, Maca T, Koller DY, Weinlaender G, et al. Association between *Helicobacter pylori* infection and pancreatic cancer. *Oncology*. 1998;55:16–9.
  103. Stolzenberg-Solomon RZ, Blaser MJ, Limburg PJ, Perez-Perez G, Taylor PR, Virtamo J, et al. ATBC Study. *J Natl Cancer Inst*. 2001;93:937–41.
  104. Lindkvist B, Johansen D, Borgström A, Manjer J. A prospective study of *Helicobacter pylori* in relation to the risk for pancreatic cancer. *BMC Cancer*. 2008;8:321.
  105. Nilsson HO, Stenram U, Ihse I, Wadstrom T. *Helicobacter* species ribosomal DNA in the pancreas, stomach and duodenum of pancreatic cancer patients. *World J Gastroenterol*. 2006;12:3038–43.
  106. Hassan MM, Li D, El-Deeb AS, Wolff RA, Bondy ML, Davila M, et al. Association between hepatitis B virus and pancreatic cancer. *J Clin Oncol*. 2008;26:4557–62.
  107. Larsson SC, Giovannucci E, Bergkvist L, Wolk A. Aspirin and non-steroidal anti-inflammatory drug use and risk of pancreatic cancer: A meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2006;15:2561–4.
  108. Capurso G, Schünemann HJ, Terrenato I, Moretti A, Koch M, Muti P, et al. Meta-analysis: The use of non-steroidal anti-inflammatory drugs and pancreatic cancer risk for different exposure categories. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007;26:1089–99.
  109. Bonovas S, Filioussi K, Sitaras NM. Statins are not associated with a reduced risk of pancreatic cancer at the population level, when taken at low doses for managing hypercholesterolemia: Evidence from a meta-analysis of 12 studies. *Am J Gastroenterol*. 2008;103:2646–51.
  110. Skinner HG, Michaud DS, Giovannucci E, Willett WC, Colditz GA, Fuchs CS. Vitamin D intake and the risk for pancreatic cancer in two cohort studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2006;15:1688–95.
  111. Teras LR, Patel AV, Rodríguez C, Thun MJ, Calle EE. Parity, other reproductive factors, and risk of pancreatic cancer



- mortality in a large cohort of US women (United States). *Cancer Causes Control*. 2005;16:1035–40.
112. Kreiger N, La Croix J, Sloan M. Hormonal factors and pancreatic cancer in women. *Ann Epidemiol*. 2001;11:563–7.
  113. Skinner HG, Michaud DS, Colditz GA, Giovannucci EL, Stampfer MJ, Willett WC, et al. Parity, reproductive factors, and the risk of pancreatic cancer in women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2003;12:433–8.
  114. Lin Y, Kikuchi S, Tamakoshi A, Kawamura T, Inaba Y, Kurosawa M, et al. Association of menstrual and reproductive factors with pancreatic cancer risk in women: Findings of the Japan Collaborative Cohort Study for evaluation of cancer risk. *J Gastroenterol*. 2006;41:878–83.
  115. Heuch I, Jacobsen BK, Albrektsen G, Kvåle G. Reproductive factors and pancreatic cancer risk: A Norwegian cohort study. *Br J Cancer*. 2008;98:189–93.
  116. Yu H, Rohan T. Role of the insulin-like growth factor family in cancer development and progression. *J Natl Cancer Inst*. 2000;92:1472–89.
  117. Holmes M, Pollak M, Hankinson SE. Life-style correlates of plasma insulin-like growth factor 1 and insulin-like growth factor binding protein 3 concentrations. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2002;11:862–7.
  118. Silverman DT, Swanson CA, Gridley G, Wacholder S, Greenberg RS, Brown LM, et al. Dietary and nutritional factors and pancreatic cancer: A case-control study based on direct interviews. *J Natl Cancer Inst*. 1998;90:1710–9.
  119. Friedman G, Van den Eeden S. Risk factors for pancreatic cancer: An explanatory study. *Int J Epidemiol*. 1993;22:30–7.
  120. Toyokuni S. Iron-induced carcinogenesis: The role of redox regulation. *Free Radic Biol Med*. 1996;20:553–66.
  121. Rulyak SJ, Kimmey MB, Veenstra DL, Brentnall TA. Cost-effectiveness of pancreatic cancer screening in familial pancreatic cancer kindreds. *Gastrointest Endosc*. 2003;57:23–29.
  122. Holly EA, Chaliha I, Bracci PM, Gautam M. Signs and symptoms of pancreatic cancer: A population-based case-control study in the San Francisco Bay area. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2004;2:510–7.
  123. 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;19:182–6.
  124. Riker A, Libutti SK, Bartlett DL. Advances in the early detection, diagnosis, and staging of pancreatic cancer. *Surg Oncol*. 1997;6:157–69.
  125. Egawa S, Takeda K, Fukuyama S, Motoi F, Sunamura M, Matsuno S. Clinicopathological aspects of small pancreatic cancer. *Pancreas*. 2004;28:235–40.
  126. Rösch T, Lorenz R, Braig C, Dancygier H, Classen M. Endoscopic ultrasound in small pancreatic tumors. *Z Gastroenterol*. 1991;29:110–5.
  127. Yasuda K, Mukai H, Nakajima M. Endoscopic ultrasonography diagnosis of pancreatic cancer. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 1995;5:699–712.
  128. De Witt J, Devereaux B, Chriswell M, McGreevy K, Howard T, Imperiale TF, et al. Comparison of endoscopic ultrasonography and multidetector computed tomography for detecting and staging pancreatic cancer. *Ann Intern Med*. 2004;141:753–63.
  129. Harewood GC, Wiersema MJ. Endosonography-guided fine needle aspiration biopsy in the evaluation of pancreatic masses. *Am J Gastroenterol*. 2002;97:1386–91.
  130. Klapman J, Malafa MP. Early detection of pancreatic cancer: Why, who, and how to screen. *Cancer Control*. 2008;15:280–7.
  131. Brentnall TA, Bronner MP, Byrd DR, Haggitt RC, Kimmey MB. Early diagnosis and treatment of pancreatic dysplasia in patients with a family history of pancreatic cancer. *Ann Intern Med*. 1999;131:247–55.
  132. Canto MI, Goggins M, Yeo CJ, Griffin C, Axilbund JE, Brune K, et al. Screening for pancreatic neoplasia in high-risk individuals: An EUS-based approach. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2004;2:606–621.
  133. Canto MI, Goggins M, Hruban RH, Petersen GM, Giardiello FM, Yeo C, et al. Screening for early pancreatic neoplasia in high-risk individuals: A prospective controlled study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006;4:766–81.
  134. Topazian M, Enders F, Kimmey M, Brand R, Chak A, Clain J, et al. Interobserver agreement for EUS findings in familial pancreatic-cancer kindreds. *Gastrointest Endosc*. 2007;66:62–7.
  135. Lal G, Liu G, Schmockler B, Kaurah P, Ozcelik H, Narod SA, et al. Inherited predisposition to pancreatic adenocarcinoma: Role of family history and germ-line p16, BRCA1, and BRCA2 mutations. *Cancer Res*. 2000;60:409–16.
  136. Li D, Suzuki H, Liu B, Morris J, Liu J, Okazaki T, et al. DNA repair gene polymorphisms and risk of pancreatic cancer. *Clin Cancer Res*. 2009;15:740–6.
  137. Rulyak SJ, Brentnall TA. Inherited pancreatic cancer: Improvements in our understanding of genetics and screening. *Int J Biochem Cell Biol*. 2004;36:1386–92.
  138. Boadas J, Mora J, Urgell E, Puig P, Roca M, Cusso X, et al. Clinical usefulness of *K-ras* gene mutation detection and cytology in pancreatic juice in the diagnosis and screening of pancreatic cancer. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2001;13:1153–1159.
  139. Takahashi K, Yamao K, Okubo K, Sawaki A, Mizuno N, Ashida R, et al. Differential diagnosis of pancreatic cancer and focal pancreatitis by using EUS-guided FNA. *Gastrointest Endosc*. 2005;61:76–9.
  140. Lohr M, Kloppel G, Maisonneuve P, Lowenfels AB, Luttges J. Frequency of *K-ras* mutations in pancreatic intraductal neoplasias associated with pancreatic ductal adenocarcinoma and chronic pancreatitis: A metaanalysis. *Neoplasia*. 2005;7:17–23.
  141. Yan L, McFaul C, Howes N, Leslie J, Lancaster G, Wong T, et al. Molecular analysis to detect pancreatic ductal adenocarcinoma in high-risk groups. *Gastroenterology*. 2005;128:2124–30.
  142. Gräntzdörffer I, Carl-McGrath S, Ebert MP, Röcken C. Proteomics of pancreatic cancer. *Pancreas*. 2008;36:329–36.
  143. Di Magno EP, Reber HA, Tempero MA. AGA technical review on the epidemiology, diagnosis, and treatment of pancreatic ductal adenocarcinoma. *American Gastroenterological Association. Gastroenterology*. 1999;117:1464–84.
  144. Martin SP, Ulrich 2<sup>nd</sup> D. Pancreatic cancer surveillance in a high-risk cohort. Is it worth the cost? *Med Clin North Am*. 2000;84:739–47.
  145. McFaul CD, Greenhalf W, Earl J, Howes N, Neoptolemos JP, Kress R, et al. European Registry of Hereditary Pancreatitis and Familial Pancreatic Cancer (EUROPAC); German National Case Collection for Familial Pancreatic Cancer (FaPaCa). Anticipation in familial pancreatic cancer. *Gut*. 2006;55:252–8.
  146. Rubenstein JH, Scheiman JM, Anderson MA. A clinical and economic evaluation of endoscopic ultrasound for patients at risk for familial pancreatic adenocarcinoma. *Pancreatol*. 2007;7:514–25.