SIGNOS Y SÍNTOMAS en el CÁNCER DE PÁNCREAS

Pedro Bretcha, Maria Die Trill, Rosabel Escamilla Pastor, Antonio Ferrández Izquierdo, Concepción Flores Muñoz, Adrián Herreria Lambert, Pedro Lara Jiménez, Mercè Marzo Castillejo, Fátima Matute, Andrés Muñoz, Montserrat Pérez Encinas, Cristina Sandín García, Eva C. Vaquero Raya y Antonio Zapatero Gaviria

Celgene

SIGNOS Y SÍNTOMAS en el CÁNCER DE PÁNCREAS

ÍNDICE DE CONTENIDOS

Sociedades participantes	2
Introducción	4
Factores de riesgo	7
Signos y síntomas	9
Diagnóstico en atención primaria y derivación	12
Cribado de cáncer de páncreas en la población general	13
Conclusiones	14
Bibliografía	16

Sociedades participantes

PEDRO BRETCHA BOIX
SEOQ: Sociedad Española de Oncología Quirúrgica

MARIA DIE TRILL
SEPO: Sociedad Española de PsicoOncología

ROSABEL ESCAMILLA PASTOR
SEEO: Sociedad Española de Enfermería Oncológica

ANTONIO FERRÁNDEZ IZQUIERDO
SEAP: Sociedad Española de Anatomía Patológica

CONCEPCIÓN FLORES MUÑOZ
SEMG: Sociedad Española de Médicos Generales y de Familia

ADRIÁN HERRERIA LAMBERT
SEMERGEN: Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria

PEDRO LARA JIMÉNEZ
SEOR: Sociedad Española de Oncología Radioterápica

MERCÈ MARZO CASTILLEJO
semFYC: Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria

FÁTIMA MATUTE
SERAM: Sociedad Española de Radiología Médica

ANDRÉS J. MUÑOZ MARTÍN
SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica

MONTSERRAT PÉREZ ENCINAS
SEFH: Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria

CRISTINA SANDÍN GARCÍA
ACANPAN: Asociación Cáncer de Páncreas

EVA C. VAQUERO RAYA
AEG: Asociación Española de Gastroenterología

ANTONIO ZAPATERO GAVIRIA
SEMI: Sociedad Española de Medicina Interna

Introducción

El reconocimiento precoz de los signos y síntomas del cáncer de páncreas y una atención inmediata son esenciales para un diagnóstico temprano.

El objetivo de este documento es concienciar a los profesionales sanitarios, especialmente a los médicos de atención primaria, sobre los posibles signos y síntomas de alarma del cáncer de páncreas (CP). De tal forma, se pretende que este documento sea una guía que ayude en el diagnóstico temprano del CP a través del reconocimiento de los signos y síntomas que lo caracterizan, recomendando acortar al máximo los plazos en el proceso diagnóstico y de inicio del tratamiento, y concentrando el manejo en centros de referencia con unidades multidisciplinares especializadas.

En este documento cuando hablamos de "**cáncer de páncreas**" nos referimos al **adenocarcinoma ductal de páncreas**, el cual representa más del 80% de todas las neoplasias pancreáticas[1]. Se trata del **cuarto tumor que más muertes origina en Europa,** tanto en varones, después del cáncer de pulmón, colorrectal y próstata, como en mujeres, después del de mama, colorrectal y pulmón[2]. Se estima que en 2020 será la segunda causa de muerte por cáncer en Estados Unidos, solo por detrás del cáncer de pulmón y comparable a la mortalidad por cáncer colorrectal[3] **(Figura 1)**.

En **España** se diagnostican aproximadamente **6.500 casos al año** de CP. Se estima que para el año 2030 la incidencia de esta neoplasia se situará en 9.000 casos anuales, lo que supone un incremento del 40%[4] **(Figura 2)**. En 2014, el CP fue la **tercera causa de fallecimientos por cáncer en España**, tras el cáncer de pulmón y el cáncer colorrectal, originando 6.278 muertes[5].

El CP es una enfermedad con **mal pronóstico**. Según los datos del registro EUROCARE *(European Cancer Registry based study on survival and care of cancer patients)*, la supervivencia relativa (ajustada por otras causas de muerte) del CP al año del diagnóstico es del 21%, y la supervivencia relativa a los 3 y 5 años está alrededor del 7% y 5%, respectivamente[6]. De hecho, **la supervivencia relativa del CP a los 5 años** del diagnóstico es **la más baja de todos los cánceres en España**, tanto en varones (4,6%) como en mujeres (5,4%) **(Figura 3)**[7]. En pacientes con enfermedad metastásica, la mediana de supervivencia global desde el diagnóstico es de 4,6 meses[8].

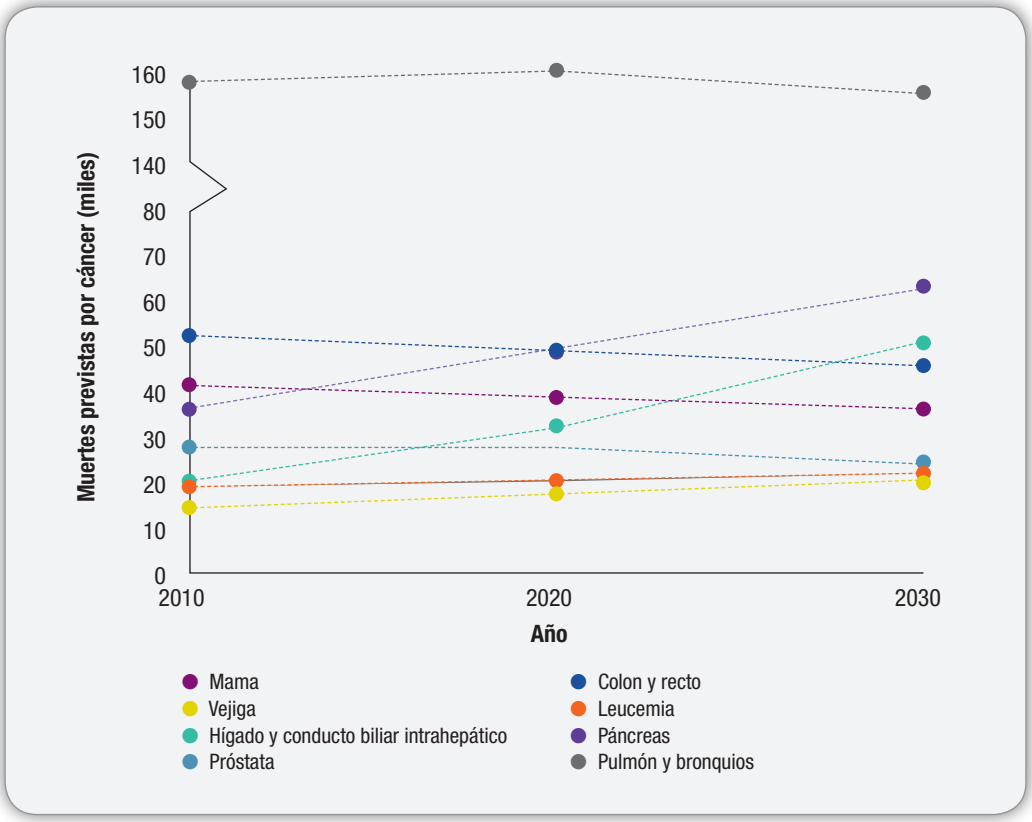


Figura 1. Proyección futura de la incidencia de mortalidad en pacientes con los cánceres de mayor letalidad.

Adaptada de: *Rahib L, et al. Cancer Res* 2014;74(11):2913-21.

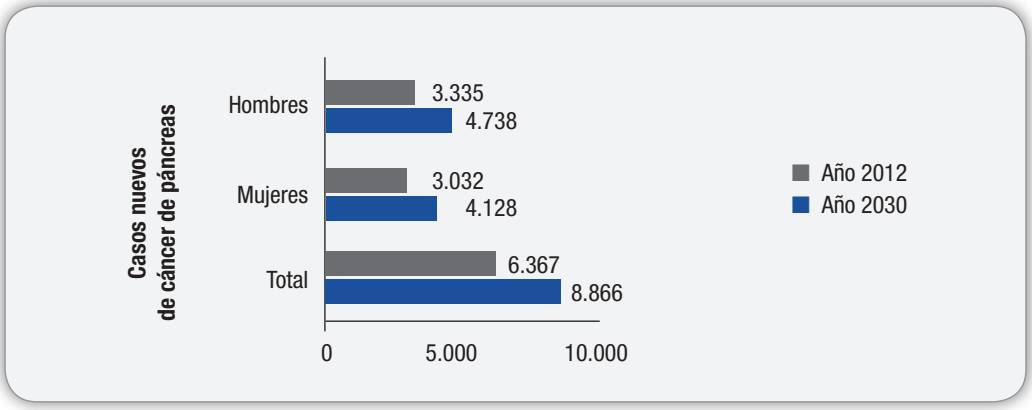


Figura 2. Incidencia de cáncer de páncreas en España en 2012 y estimación para 2030.

Adaptada de: GLOBOCAN 2012. Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide. http://globocan.iarc.fr

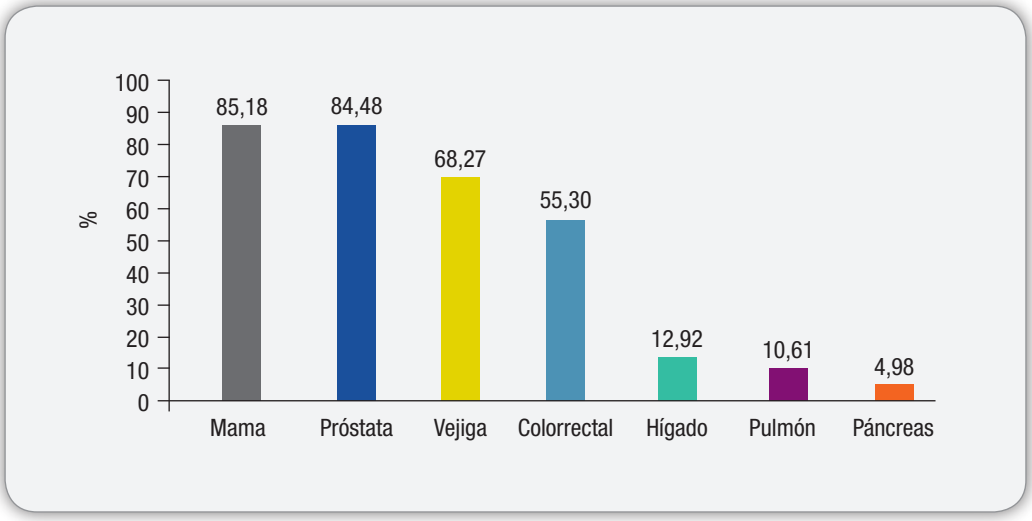


Figura 3. Supervivencia relativa (ajustada por otras causas de muerte) a los 5 años de los principales tipos de cáncer en España.

Adaptada de: REDECAN - Estimaciones de la Incidencia y la Supervivencia del Cáncer en España y su Situación en Europa. http://redecan.org/es

El CP es un tumor de **difícil diagnóstico** en fases iniciales, **muy agresivo** y de crecimiento rápido. La mayoría de pacientes con CP desarrollan una enfermedad localmente avanzada o metastásica durante la fase asintomática del tumor[9]. Los síntomas iniciales son a menudo inespecíficos, lo que alarga el proceso diagnóstico y contribuye a que la mayoría de los pacientes (hasta el 80-85%) no sean diagnosticados hasta fases avanzadas de la enfermedad, cuando el tumor ya está localmente avanzado o ha desarrollado metástasis[10]. Por este motivo, **el intervalo de tiempo** entre la sospecha y el diagnóstico y tratamiento **debe ser lo más corto posible**. Desde el sistema sanitario se ha de incidir en reducir el intervalo diagnóstico (desde la fecha de primera consulta por parte del paciente a la fecha de confirmación del diagnóstico) y el intervalo de tratamiento (desde la fecha de confirmación del diagnóstico a la fecha de inicio del tratamiento)[11].

Debido al retraso en el diagnóstico, la resección quirúrgica solo es posible en el 15-20% de los pacientes, pero incluso con tratamiento quirúrgico la supervivencia a los 5 años es de aproximadamente el 20%[9].

Por otra parte, probablemente debido al mal pronóstico de la enfermedad, el manejo del CP posiblemente se ha asociado con un cierto nihilismo en el abordaje terapéutico, tanto en España[11] como en otros países[12].

A pesar del mal pronóstico, la supervivencia aumenta cuando los pacientes son tratados por equipos multidisciplinares, en centros que atienden un número elevado de casos, con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad[13,14]. Además, en los últimos años se ha observado por primera vez un incremento en la supervivencia incluso en pacientes con enfermedad metastásica debido al uso de esquemas de quimioterapia más eficaces[15,16].

Factores de riesgo

Cerca del 90% de los casos de CP son esporádicos, sin que haya factores hereditarios subyacentes. El **factor de riesgo ambiental** más claramente relacionado con el CP es el **consumo de tabaco**, que podría ser responsable del 25% de los casos de CP[9].

Por otra parte, en un 5-10% de los casos de CP existen **factores hereditarios** que pueden desempeñar un papel en el desarrollo del cáncer[9,17]. En este grupo se incluyen síndromes hereditarios asociados a una mutación germinal, como son el síndrome hereditario de cáncer de mama y ovario (mutaciones en los genes *BRCA*1, *BRCA2 y PALB*), síndrome del melanoma múltiple (mutaciones en *p16/CDKN2A*), síndrome de Peutz-Jeghers (mutaciones en *STK11/LKB1*), síndrome de Lynch (mutaciones en *MLH1/MSH2/MSH6/PMS2*), la poliposis atenuada familiar (mutaciones en *APC*), síndrome de Li Fraumeni (mutaciones en *TP53*), y el síndrome de ataxia telangiectasia (mutaciones en *ATM*). Otras situaciones hereditarias asociadas a un mayor riesgo de cáncer de páncreas son el **cáncer de páncreas hereditario** (≥ 2 familiares de primer grado o ≥ 3 familiares de cualquier grado de parentesco con cáncer de páncreas sin una causa genética determinada) y enfermedades hereditarias como la pancreatitis crónica hereditaria (mutaciones en el gen *PRSS1*)[9,18].

Otros factores de riesgo que se han relacionado con el CP son **la obesidad, la diabetes, el consumo excesivo de alcohol o de carne roja, el bajo consumo de fruta, la pancreatitis crónica o la infección por *Helicobacter pylori***[9,17]. Los factores de riesgo en los que se ha encontrado un mayor nivel de evidencia de describen en la **Tabla 1**[19]. Muchos de estos **factores de riesgo** son **potencialmente modificables**, lo que supone una buena oportunidad para diseñar medidas preventivas.

También se han descrito en la literatura **factores protectores** del CP, que se asocian a una menor probabilidad de sufrir la enfermedad, como son el consumo elevado de frutas y de folatos en la dieta (vitamina que se encuentra en verduras, legumbres y algunas frutas) y una actividad física intensa **(Tabla 2)**[19].

Cerca del 90% de los casos de cáncer de páncreas son esporádicos. En un 5-10% de los casos de cáncer de páncreas existen factores hereditarios asociados al desarrollo de la enfermedad. Existen factores de riesgo ambientales que incrementan el riesgo de desarrollar cáncer de páncreas, destacando entre ellos el consumo de tabaco.

Tabla 1. Principales factores no genéticos de riesgo de cáncer de páncreas

Riesgo	Factor de riesgo	Nivel de evidencia de la asociación
Alto riesgo (RR: ≥ 2)	Historia de pancreatitis crónica	++
Riesgo moderado (RR: 1,5-1,9)	Tabaco	++
	Diabetes mellitus	++
	Uso de antidiabéticos diferentes de metformina	++
	Historia familiar	++
Bajo riesgo (RR: 1,1-1,4)	Obesidad (IMC elevado)	++
	Infección por el virus de la hepatitis B	++
	Grupo sanguíneo diferente al 0	++
	Consumo elevado de alcohol	++
	Talla alta	++
	Índice cintura/cadera elevado	++
	Infección por *Helicobacter pylori*	+
	Historia de gastrectomía	++
	Historia de colecistectomía	+

IMC: índice de masa corporal. RR: riesgo relativo. ++: nivel de evidencia fuerte, +: nivel de evidencia moderada.

Adaptada de: Maisonneuve P, et al. Int J Epidemiol. 2015;44(1):186-98.

Tabla 2. Principales factores protectores de cáncer de páncreas

Protección	Factor protector	Nivel de evidencia de la asociación
Factores protectores (RR: 0,5-0,9)	Consumo elevado de frutas	+
	Consumo elevado de folatos en la dieta	+
	Actividad física intensa ocupacional	+
	Uso de metformina (en diabéticos)	+
	Niveles elevados de adiponectina	+
	Historia de alergia	++

RR: riesgo relativo. ++: nivel de evidencia fuerte, +: nivel de evidencia moderada.

Adaptada de: Maisonneuve P, et al. Int J Epidemiol. 2015;44(1):186-98.

Signos y síntomas

La falta de especificidad de los primeros síntomas de CP hace que puedan transcurrir meses desde el inicio de los síntomas hasta que el paciente consulta al médico de atención primaria. Se añade además el tiempo de espera para la realización de las pruebas solicitadas por el médico de atención primaria o la derivación a la atención especializada. Ello contribuye, sin duda, a que la mayoría de los pacientes (hasta el 80-85%) no sean diagnosticados hasta fases muy avanzadas de la enfermedad, muchas veces a través de los servicios de urgencias, cuando la enfermedad presenta extensión local o a distancia[10].

Los síntomas del CP dependen a menudo de su **localización** (cabeza, cuerpo o cola del páncreas), así como del tamaño tumoral y estadio[17]. Cerca del 60-70% se localizan en la cabeza, un 20-25% en el cuerpo y la cola, y el 10-20% restante afectan al páncreas de manera difusa[9].

Entre los signos y síntomas de presentación clásicos están la **ictericia**, el **dolor abdominal, dolor dorsal**, la **pérdida de peso**, la diarrea por **esteatorrea** o la **diabetes de inicio reciente**. También pueden aparecer otros síntomas inespecíficos como **náuseas** y **vómitos**[9,17].

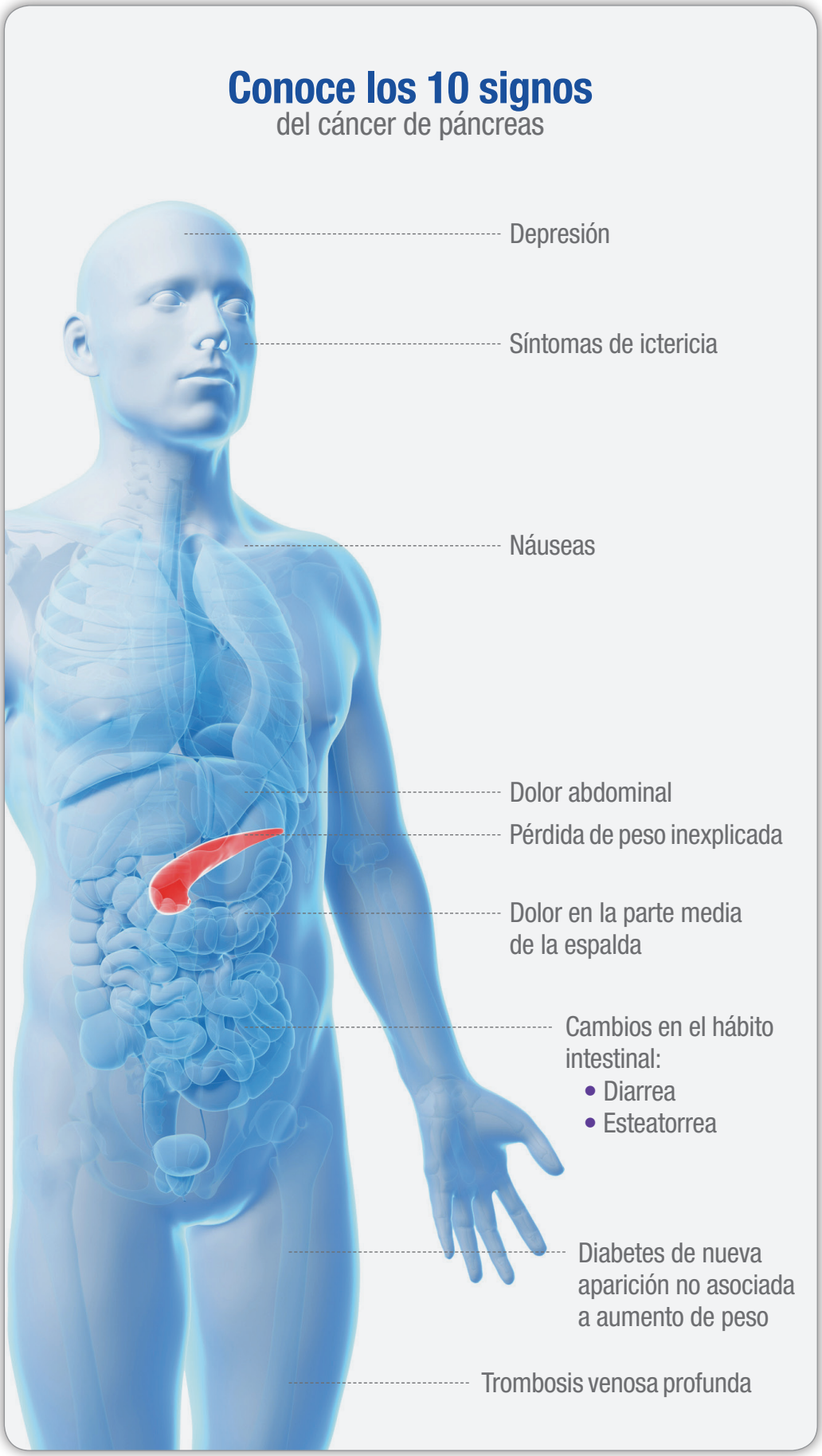
Otros signos clásicos de CP y que también podrían despertar la sospecha del clínico son la **tromboflebitis migratoria** (síndrome de Trousseau), **la trombosis venosa profunda,** o el **signo de Courvoisier** (vesícula palpable en la exploración física)[9,20]. La **depresión** también es frecuente en los pacientes con CP y en ocasiones aparece antes del diagnóstico, por lo que un diagnóstico de depresión en determinadas circunstancias podría llevar a la sospecha de CP[21].

En la **Figura 4** se resumen **10 síntomas o signos clave** que pueden ayudar a la sospecha y diagnóstico precoz del CP[22].

Los síntomas iniciales del cáncer de páncreas dependerán de la localización del tumor, pero en general son inespecíficos y similares a los que se manifiestan en otras patologías benignas.

Figura 4. Diez signos o síntomas clave de cáncer de páncreas.

Adaptado de: Action PC. What does Pancreatic Cancer Europe do? Pancreatic Cancer Action. https://pancreaticcanceraction.org



La sintomatología común que se da en algunas patologías como son **gastritis**, **gastroenteritis**, **litiasis biliar**, **enfermedades hepáticas**, o el **síndrome del intestino irritable**[22] puede confundir u obviar el diagnóstico diferencial con el CP llevando a retrasos en el diagnóstico.

Recientemente, se ha publicado un consenso entre 12 sociedades científicas, denominado consenso **PAN-TIME,** en el que se detalla el proceso asistencial del paciente con CP incluyendo los procedimientos y tiempos óptimos para su atención[11].

Respecto a **síntomas de alarma** de CP, que deben traducirse en una derivación rápida, en el consenso PAN-TIME se considera lo siguiente:

- El inicio de **diabetes sin síndrome metabólico**, en especial en individuos **mayores de 50 años**, la aparición de **síntomas gastrointestinales inespecíficos,** o la **pérdida de peso involuntaria**, son hallazgos que pueden facilitar la sospecha de CP.

- En atención primaria, ante un **paciente mayor de 40 años,** la presencia de **ictericia** debe ser motivo para remitir al paciente a un **circuito de derivación rápido** o, en su defecto, a los **servicios de urgencias.**
- En pacientes **mayores de 60 años**, la **pérdida de peso** asociada a otros **cambios gastrointestinales** (sobre todo el dolor abdominal y la diarrea), el **dolor de espalda** o **la diabetes de nueva aparición** deberían ser motivo para remitirlos al especialista en un plazo de 15 días[11].

Estas directrices del consenso PAN-TIME coinciden en la gran mayoría de puntos con las recomendaciones de otras instituciones como el *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) en Reino Unido[23], pero difieren principalmente en la edad en la que se recomienda la derivación.

Diagnóstico en atención primaria y derivación

Ante signos y síntomas inespecíficos, es esencial un alto grado de sospecha para llegar a un diagnóstico rápido del cáncer de páncreas, en especial por parte de los médicos de atención primaria que son generalmente los primeros en atender al paciente con clínica compatible con cáncer de páncreas.

Las recomendaciones del consenso PAN-TIME sobre **el diagnóstico** y **la derivación** de pacientes con sospecha de CP en atención primaria son las siguientes[11]:

1. El **procedimiento diagnóstico estándar** ante la sospecha de CP debe incluir como primeros pasos la anamnesis, exploración física, analítica y ecografía:
   - Si hay una demora sustancial en la realización de ecografías, la mención de la sospecha de CP en la solicitud debe determinar la realización de la exploración con rapidez.
   - Si la ecografía no es diagnóstica debe existir un protocolo que lleve directamente a la realización de una tomografía computarizada.
   - Si la ecografía es negativa pero los síntomas son suficientemente indicativos de CP, deberá remitirse al paciente al especialista para la valoración del caso y selección de las exploraciones oportunas.
2. Los **casos de alta sospecha en atención primaria** deben remitirse a un hospital con comités de tumores multidisciplinarios con experiencia en el diagnóstico y tratamiento del CP. Los centros que no dispongan de estos comités deben remitir al paciente con diagnóstico o sospecha clara de CP a un centro de referencia que sí lo tenga. El estudio diagnóstico en esta unidad debería completarse en el plazo de 2 semanas.

Como ya se ha referido en el apartado de signos y síntomas, en atención primaria ante un paciente **mayor de 40 años** la presencia de ictericia debe ser motivo para remitir al paciente a un circuito de derivación rápido o, en su defecto, a los servicios de urgencias, y en pacientes **mayores de 60 años**, la pérdida de peso asociada a otros cambios gastrointestinales (sobre todo el dolor abdominal y la diarrea), el dolor de espalda o una diabetes de nueva aparición deberían ser motivo para remitirlos al especialista en un plazo de 15 días.

Cribado de cáncer de páncreas en la población general

En **población adulta asintomática no se recomienda el cribado de CP** ya sea con palpación abdominal, ecografía o marcadores serológicos, ya que no ha demostrado que reduzca la mortalidad[24–26]. No existen pruebas de cribado efectivas para el diagnóstico precoz del CP. Se están investigando **biomarcadores** que podrían en el futuro detectar pacientes de alto riesgo candidatos a cribado[10]. Debido a su bajo valor predictivo positivo, **no está indicado el uso** del **CA 19-9** como biomarcador para cribado de CP en individuos asintomáticos[13].

Por otra parte, existen individuos que tienen un riesgo incrementado de desarrollar un CP debido a una predisposición hereditaria. Se consideran individuos de alto riesgo de CP aquellos con[24]:

- Síndromes hereditarios asociados a mutaciones germinales con aumento de riesgo de CP (p. ej. síndrome de Peuzt-Jeghers, melanoma múltiple, cáncer de mama-ovario, síndrome de Lynch…).
- Antecedentes familiares de CP (≥ 2 familiares de primer grado o ≥ 3 familiares de cualquier grado de parentesco con cáncer de páncreas).
- Pancreatitis crónica hereditaria por mutación en el gen de *PRSS1*.

Se recomienda cribado en aquellos grupos de pacientes que muestren un riesgo > 10 al de la población normal de desarrollar cáncer de páncreas, los cuales incluyen pacientes con Peutz–Jeghers, portadores de la mutación p16, BRCA1 o BRCA2 con a menos un familiar de primer o segundo grado con CP, pacientes con historia de cáncer de páncreas hereditario y pacientes con pancreatitis hereditaria[27,28].

Se aconseja que el estudio de los individuos de alto riesgo de CP hereditario se realice en unidades de consejo genético.

Aunque no existe un consenso definido, se recomienda iniciar el cribado a **los 50 años en los pacientes con riesgo genético elevado y a los 40 en los pacientes con pancreatitis hereditaria** [17,24] y realizarlo anualmente. Las **técnicas de cribado** recomendadas son la ecoendoscopia y la colangiopancreatografía por resonancia magnética[17,24].

En población adulta asintomática no se recomienda el cribado de cáncer de páncreas. En población de alto riesgo, se sugiere empezar el cribado a los 50 años en la mayoría de los casos.

En pacientes con pancreatitis hereditaria asociada a mutaciones en el gen PRSS1 se aconseja comenzar el cribado a los 40 años.

Conclusiones

Con este documento se pretende destacar la importancia de la sospecha temprana de cáncer de páncreas mediante la detección de signos y síntomas de alarma, especialmente por parte de los médicos de atención primaria. Además, se subraya la importancia de acortar al máximo los plazos del proceso diagnóstico y de inicio del tratamiento centralizando el manejo en centros de referencia con unidades multidisciplinares especializadas.

Las conclusiones de este documento se desprenden del consenso PAN-TIME[11] sobre el proceso asistencial del paciente con CP:

1. El CP se ha asociado clásicamente a un **cierto nihilismo** en el abordaje médico. En los últimos años las mejoras terapéuticas y las **nuevas opciones de tratamiento** justifican dejar atrás este escepticismo ante unas perspectivas más alentadoras.
2. Actualmente **no hay datos que permitan respaldar un cribado sistemático del CP en pacientes asintomáticos**. Dado que los síntomas iniciales son inespecíficos o poco llamativos, es crucial un alto grado de sospecha, especialmente en atención primaria, para conseguir un diagnóstico más rápido de la enfermedad.
3. La aparición de **diabetes** sobre todo en mayores de 50 años, sin síndrome metabólico, o **cambios gastrointestinales inespecíficos** o **pérdida de peso involuntaria** son hallazgos que pueden facilitar la sospecha de CP.
4. En atención primaria, ante un paciente **mayor de 40 años** la presencia de **ictericia** debe ser motivo para remitir al paciente a un circuito de derivación rápido o, en su defecto, a los servicios de urgencias. En pacientes **mayores de 60 años**, la **pérdida de peso** con otros problemas clínicos asociados (**diarrea**, **dolor de espalda**, **dolor abdominal**, **náuseas, vómitos, estreñimiento o diabetes de nueva aparición**) debe ser motivo para iniciar procedimiento diagnóstico con exploraciones dirigidas y remitirlos al especialista adecuado en un **plazo de 15 días**.

5. El **procedimiento diagnóstico estándar** debe incluir como primeros pasos la anamnesis, exploración física, analítica y ecografía:
   - Si hay una demora sustancial en la realización de ecografías, la mención de la sospecha de CP en la solicitud debe determinar la realización de la exploración con rapidez.
   - Si la ecografía no es diagnóstica debe existir un protocolo que lleve directamente a la realización de una TC.
   - Si la ecografía es negativa pero los síntomas son suficientemente indicativos de CP, deberá remitirse al paciente al especialista para la valoración del caso y selección de las exploraciones oportunas.

6. Los casos de alta sospecha en atención primaria deben remitirse a un hospital con **comités de tumores multidisciplinarios** con experiencia en el diagnóstico y tratamiento del CP. Los centros que no dispongan de estos comités deben remitir al paciente con diagnóstico o sospecha clara de CP a un centro de referencia que sí lo tenga. El estudio diagnóstico en esta unidad debería completarse en el plazo de 2 semanas.

Bibliografía

1. Walter FM, Mills K, Mendonça SC, Abel GA, Basu B, Carroll N, et al. Symptoms and patient factors associated with diagnostic intervals for pancreatic cancer (SYMPTOM pancreatic study): a prospective cohort study. Lancet Gastroenterol Hepatol 2016;1(4):298-306.
2. Malvezzi M, Bertuccio P, Levi F, La Vecchia C, Negri E. European cancer mortality predictions for the year 2014. Ann Oncol 2014;25(8):1650-6.
3. Rahib L, Smith BD, Aizenberg R, Rosenzweig AB, Fleshman JM, Matrisian LM. Projecting cancer incidence and deaths to 2030: the unexpected burden of thyroid, liver, and pancreas cancers in the United States. Cancer Res 2014;74(11):2913-21.
4. GLOBOCAN 2012. Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide [Internet]. [citado 8 mayo 2017];Disponible en: http://globocan.iarc.fr/old/burden.asp?selection_pop=182724&Text-p=Spain&selection_cancer=23090&Text-c=Pancreas&pYear=18&type=0&window=1&submit=%C2%A0Execute%C2%A0
5. SEOM. Las Cifras del Cáncer en España 2017 [Internet]. [citado 8 mayo 2017] ;Disponible en: http://www.seom.org/es/prensa/el-cancer-en-espanyacom/105941-las-cifras-del-cancer-en-espana-2017?start=3
6. REDECAN - Supervivencia [Internet]. [citado 8 mayo 2017];Disponible en: http://redecan.org/es/page.cfm?id=25&title=supervivencia
7. REDECAN - Estimaciones de la Incidencia y la Supervivencia del Cáncer en España y su Situación en Europa [Internet]. [citado 8 mayo 2017];Disponible en: http://redecan.org/es/page.cfm?id=196&title=estimaciones-de-la-incidencia-y-la-supervivencia-del-cancer-en-espana-y-su-situacion-en-europa
8. Carrato A, Falcone A, Ducreux M, Valle JW, Parnaby A, Djazouli K, et al. A Systematic Review of the Burden of Pancreatic Cancer in Europe: Real-World Impact on Survival, Quality of Life and Costs. J Gastrointest Cancer 2015;46(3):201-11.
9. Ducreux M, Cuhna AS, Caramella C, Hollebecque A, Burtin P, Goéré D, et al. Cancer of the pancreas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2015;26 Suppl 5:v56-68.
10. He X-Y, Yuan Y-Z. Advances in pancreatic cancer research: moving towards early detection. World J Gastroenterol 2014;20(32):11241-8.
11. Vera R, Ferrández A, Ferrer CJ, Flores C, Joaquín C, López S, et al. Procedures and recommended times in the care process of the patient with pancreatic cancer: PAN-TIME consensus between scientific societies. Clin Transl Oncol. 2017;19(7):834-843.
12. Chang DK, Merrett ND, Biankin AV, NSW Pancreatic Cancer Network. Improving outcomes for operable pancreatic cancer: is access to safer surgery the problem? J Gastroenterol Hepatol 2008;23(7 Pt 1):1036-45.
13. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Pancreatic Adenocarcinoma. Version 2.2016 [Internet]. [citado 15 septiembre 2016];Disponible en: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/pancreatic.pdf
14. Gooiker GA, Lemmens VEPP, Besselink MG, Busch OR, Bonsing BA, Molenaar IQ, et al. Impact of centralization of pancreatic cancer surgery on resection rates and survival. Br J Surg 2014;101(8):1000-5.
15. Conroy T, Desseigne F, Ychou M, Bouché O, Guimbaud R, Bécouarn Y, et al. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. N Engl J Med 2011;364(19):1817-25.
16. Von Hoff DD, Ervin T, Arena FP, Chiorean EG, Infante J, Moore M, et al. Increased survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine. N Engl J Med 2013;369(18):1691-703.
17. Eskander MF, Bliss LA, Tseng JF. Pancreatic adenocarcinoma. Curr Probl Surg 2016;53(3):107-54.
18. de Mestier L, Danset J-B, Neuzillet C, Rebours V, Cros J, Soufir N, et al. Pancreatic ductal adenocarcinoma in BRCA2 mutation carriers. Endocr Relat Cancer. 2016;23(10):T57-67.
19. Maisonneuve P, Lowenfels AB. Risk factors for pancreatic cancer: a summary review of meta-analytical studies. Int J Epidemiol 2015;44(1):186-98.
20. Wolfgang CL, Herman JM, Laheru DA, Klein AP, Erdek MA, Fishman EK, et al. Recent progress in pancreatic cancer. CA Cancer J Clin 2013;63(5):318-48.
21. Mayr M, Schmid RM. Pancreatic cancer and depression: myth and truth. BMC Cancer 2010;10:569.
22. Action PC. What does Pancreatic Cancer Europe do? · Pancreatic Cancer Action [Internet]. Pancreat. Cancer Action [citado 8 mayo 2017];Disponible en: https://pancreaticcanceraction.org/about/what-we-do/pancreatic-cancer-europe/awareness-workstream/
23. NICE. Suspected cancer: recognition and referral | Guidance and guidelines | [Internet]. [citado 8 mayo 2017];Disponible en: https://www.nice.org.uk/guidance/ng12/chapter/1-Recommendations-organised-by-site-of-cancer#upper-gastrointestinal-tract-cancers
24. Canto MI, Harinck F, Hruban RH, Offerhaus GJ, Poley J-W, Kamel I, et al. International Cancer of the Pancreas Screening (CAPS) Consortium summit on the management of patients with increased risk for familial pancreatic cancer. Gut 2013;62(3):339-47.
25. Clinical Summary: Pancreatic Cancer: Screening - US Preventive Services Task Force [Internet]. [citado 8 mayo 2017];Disponible en: https://www.uspreventiveservicestaskforce.org/Page/Document/ClinicalSummaryFinal/pancreatic-cancer-screening
26. Summary of Recommendations for Clinical Preventive Services - cps-recommendations.pdf [Internet]. [citado 8 mayo 2017];disponible en: http://www.aafp.org/dam/AAFP/documents/patient_care/clinical_recommendations/cps-recommendations.pdf
27. Navarro S, Vaquero E, Maurel J, Bombí JA, De Juan C, Feliu J, et al. [Recommendations for diagnosis, staging and treatment of pancreatic cancer (Part I). Grupo Español de Consenso en Cáncer de Páncreas]. Med Clin (Barc) 2010;134(14):643-55.
28. Brand RE, Lerch MM, Rubinstein WS, Neoptolemos JP, Whitcomb DC, Hruban RH, et al. Advances in counselling and surveillance of patients at risk for pancreatic cancer. Gut 2007;56(10):1460-9.

Esta publicación ha sido patrocinada por Celgene

© 2017 de esta edición por Springer Healthcare Ibérica S.L.
© 2017 Los Autores

Ninguna parte de esta publicación podrá reproducirse o transmitirse por medio alguno o en forma alguna, bien sea electrónica o mecánicamente, tales como el fotocopiado y la grabación o a través de cualquier sistema de almacenamiento y recuperación de información sin el previo consentimiento escrito de los Autores y/o de Springer Healthcare Ibérica.

Aunque se ha tenido el máximo cuidado en la recopilación y verificación de la información contenida en esta publicación con el objeto de asegurar su veracidad, los Autores, Springer Healthcare Ibérica y sus asociados no se responsabilizarán de la actualización continuada de la información ni de cualquier omisión, inexactitud o error expresado en esta publicación. Tampoco se responsabilizarán de los posibles perjuicios y/o daños que se pudieran ocasionar a individuos o instituciones que pudieran ser consecuencia de la utilización de la información, métodos, productos, instrucciones e ideas que se proporcionen en esta publicación. Dado el rápido progreso con el que avanzan las ciencias médicas, los Autores, Springer Healthcare Ibérica y sus asociados recomiendan que se realicen las comprobaciones oportunas al margen de los diagnósticos y dosificaciones que se indican en esta publicación. La inclusión o exclusión de cualquier producto no implica que su uso esté recomendado o rechazado. El uso que se haga de marcas comerciales se destina únicamente a meros fines de identificación del producto y no implica el respaldo o patrocinio del mismo. Las opiniones manifestadas no reflejan necesariamente las de los Autores o las de Springer Healthcare Ibérica y sus asociados.

Springer Healthcare

Springer Healthcare Ibérica, S.L.
Rosario Pino, 14 - 4ª planta. 28020 Madrid. España
Centralita: +34 91 555 40 62
www.springerhealthcare.com
www.formacionspringerhealthcare.com

Part of the Springer Nature group

CGNEZZ3539

Depósito legal: M-29427-2017

ES-CELG160432c