

BIOLOGIA MOLECULAR DEL CÀNCER DE PÀNCREES

Gabriel Capellà i Félix Lluís*

El càncer es pot considerar com una malaltia genètica de les cèl·lules somàtiques¹. La transformació neoplàsica és el resultat de l'acumulació de diverses alteracions genètiques que comporten l'activació d'oncogens i la inactivació de gens supressors tumorals². Els oncogens són les formes activades de gens (protooncogens) que juguen un paper important en el control de la proliferació i la diferenciació cel·lular normal. La seva activació condiciona l'aparició de la neoplàsia de forma dominant. Els gens supressors tumorals regulen de forma negativa aquests processos i és l'absència de la seva funció, la seva inactivació, la que permet el desenvolupament de la neoplàsia. Són diverses les alteracions genètiques (per exemple, translocacions, amplificacions, delecions, mutacions puntuals) que poden donar com a resultat l'activació dels oncogens o en la inactivació dels gens supressors tumorals. Les mutacions puntuals (els canvis en la seqüència d'un sol parell de bases) són les que es troben amb una freqüència superior; a més, són les més subtils i, per tant, les més difícils de detectar.

El càncer de pàncrees (des d'ara, CP) exocrí és una neoplàsia freqüent en el nostre medi. La supervivència mitjana després del diagnòstic és de 6 mesos, i no ha variat en els últims 30 anys, fet pel qual, en l'actualitat, el CP és la quarta causa de mort per càncer en el món occidental³. En els últims anys s'ha començat a definir un perfil molecular multiseqüencial per a la tumorigènesi pancreàtica ductal en el qual es troben activats gens amb diferents funcions en el control de la diferenciació i la proliferació cel·lular. Així, el receptor per al factor de creixement epidèrmic (*epidermal growth factor receptor*) es troba sobreexpressat en molts d'aquests tumors⁴. A més, la majoria dels carcinomes del pàncrees exocrí (60-100%) contenen mutacions en el gen *K-ras*⁵, implicat en la traducció de senyals iniciada per aquest receptor. Dos gens supressors (*p53* i *p16*) que tenen un paper central en el control de la fase G1 del cicle cel·lular es troben inactivats en la majoria d'aquests tumors. El 30-70% dels CP tenen el gen *p53* inactivat^{6,7} i en el 80% dels casos⁸ el gen supressor *p16* no és funcional. Al-

tres vies que normalment inhibeixen el creixement de la cèl·lula normal també es troben alterades. Recentment, s'ha identificat un gen supressor localitzat en el cromosoma 18, el gen *DPC4*, que està implicat en el senyal de traducció iniciada pel factor inhibidor del creixement TGF- β , que està mutat en el 30% dels tumors pancreàtics⁹. Altres gens implicats en aquesta via de traducció i que contribueixen al control del cicle cel·lular (per exemple, *p15*) es troben alterats en un altre subgrup d'aquests tumors. L'objecte d'aquest manuscrit és revisar, de forma breu, algunes de les alteracions genètiques més rellevants en el càncer de pàncrees així com la utilitat de la detecció d'aquestes alteracions en la pràctica clínica.

Oncogen *K-ras*. Els tres membres de la família de protooncogens *ras* (*c-H-ras*, *N-ras*, *c-K-ras*) són els oncogens més freqüentment activats en tumors humans. Són gens altament conservats al llarg de l'evolució que codifiquen proteïnes de 185-186 aminoàcids lligats a la membrana (*p21*). Aquestes proteïnes, que posseeixen una alta afinitat per GTP i GDP, actuen com a mediadores del senyal entre receptors tirosina cinasa de la superfície cel·lular i la cascada de serina treonina cinasa i activen l'expressió de factors nuclears fonamentals en la regulació de la proliferació i la diferenciació cel·lulars. La translocació de les proteïnes *Ras* a la cara interna de la membrana plasmàtica és un factor crític a l'hora de poder realitzar la seva activitat biològica. L'associació amb la membrana és conseqüència de tres modificacions posteriors a la traducció (farnesilació, proteòlisi i carboximetilació). Aquestes modificacions augmenten la hidrofobicitat de les proteïnes i promouen la interacció específica entre les proteïnes *Ras* i les seves proteïnes reguladores.

El potencial maligne d'aquests oncogens s'activa per mitjà de mutacions puntuals (canvis d'una sola base) en els codons 12, 13 i 61, que condicionen canvis d'un sol aminoàcid en la seqüència de la proteïna. Aquestes mutacions motiven que les proteïnes quedin activades de forma constitutiva unida a GTP. Estudis previs han demostrat que la majoria (70-90%) dels carcinomes de pàncrees exocrí en l'home contenen una mutació en el codó 12 del gen *c-K-ras* (revisat en 5). Aquesta mutació es dona en els estadis precoços i tardans de la tumorigènesi pancreàtica. L'alta incidència de mutacions en els tumors del pàncrees exocrí suggereix que aquesta alteració podria ser

*Laboratori d'Investigació Gastrointestinal, Institut de Recerca, Hospital de Sant Pau, Barcelona

útil, a nivell clínic, com a marcador molecular tumoral a nivell tissular¹⁰. Tot i així, la detecció de l'alteració en lesions de potencial maligne no conegut (per exemple, hiperplàsia de cèl·lules mucinoses) n'ha qüestionat la utilitat¹¹.

El receptor per al factor de creixement epidèrmic (EGFR). Els factors de creixement regulen, entre altres funcions, la proliferació cel·lular per mitjà de la unió complexa amb receptors específics en la membrana cel·lular. Aquests receptors posseeixen una porció extracel·lular que s'uneix al lligand, una altra de transmembranosa que l'ancora a la cèl·lula i una de tercera intracel·lular, que en molts casos té activitat tirosina cinasa. Comparteixen aquestes característiques els receptors per al factor de creixement epidèrmic (*epidermal growth factor* o EGF), el factor de creixement dels fibroblasts (*fibroblast growth factor* o FGF), i el factor de creixement derivat de les plaquetes (*platelet-derived growth factor* o PDGF), a més de dos receptors més relacionats amb l'EGF denominats *c-erb B-2* i *c-erb B-3*. El receptor per a EGF és una proteïna important que controla nombrosos processos biològics en la cèl·lula ductal pancreàtica. L'EGF i el factor de creixement transformador alfa (*transforming growth factor-alfa* o TGF- α) són els seus dos lligands més ben coneguts. L'EGFR sembla jugar un paper important en el càncer de pàncrees en trobar-se sobreexpressat en el 30-50% dels tumors primaris i de línies cel·lulars tumorals pancreàtiques. A més, aquesta sobreexposició s'ha trobat en les cèl·lules ductals presents en espècimens de pacients afectats de pancreatitis crònica. Mentre que el nivell d'expressió d'EGFR és baix en la cèl·lula pancreàtica normal, en cèl·lules tumorals existeix la sobreexposició simultània d'EGF/TGF α i d'EGFR, fet que suggereix l'existència d'una estimulació autocrina en aquestes cèl·lules tumorals⁴. Encara es desconeix de quina manera la sobreexposició de l'EGFR contribueix a la promoció i el desenvolupament neoplàsic⁴. L'amplificació gènica i el reordenament del locus EGFR són alteracions freqüents en alguns tumors. Per contra, en el CP, l'amplificació del gen és rara fet pel qual la sobreexposició d'aquest gen és el resultat d'una regulació a l'alça de la seva expressió.

Gen supressor p53. El gen supressor p53 és el gen que amb més freqüència es troba alterat en els tumors humans. La proteïna P53, un factor de transcripció nuclear, desenvolupa un paper molt important en la regulació del cicle cel·lular, ja que promou la parada del cicle cel·lular en la fase G1. Aquesta parada permet a la cèl·lula la posada en marxa dels mecanismes encarregats de reparar els danys produïts en el DNA o, si no n'hi ha, incloure la cascada apoptòtica. D'aquesta manera, impedeix que les alteracions quedin fixades en el genoma de la cèl·lula; per aquests motius, es considera que la proteïna P53 fa un paper de semàfor cel·lular. El dany en el DNA, diferents situacions d'estrès cel·lular i altres estímuls, incrementen l'expressió de la proteïna P53, la qual, de forma directa, induïx la transcripció de diferents gens que codifiquen

proteïnes implicades en el control del cicle cel·lular (per exemple, p21) o en la reparació del DNA (per exemple, GADD45). Les cèl·lules amb la funció p53 alterada o absent no frenen en fase G1 després de l'exposició a diferents agents genotòxics, fet pel qual acumulen múltiples mutacions que poden conduir a la transformació neoplàstica.

El gen p53 necessita que s'inactiven, en la majoria dels casos, les dues còpies del gen. Els mecanismes més freqüents d'inactivació són les mutacions més puntuals i/o les pèrdues al·lèliques. Entre el 30 i el 70% dels carcinomes de pàncrees contenen mutacions en el gen p53^{6,7}. Les mutacions en el gen p53 que amb més freqüència es detecten en els carcinomes de pàncrees (més del 90%) són substitucions de bases (*missense mutations*) que es localitzen en els dominis conservats de la proteïna (exons 5-8) i que comporten la substitució d'un aminoàcid per un altre; aquests canvis poden ser tant transicions (canvi d'una pirimidina per una altra) com transversions (canvi d'una pirimidina per una purina o viceversa). Aproximadament el 30% de totes les mutacions en els tumors de pàncrees són transicions: aquest valor és un punt mig entre l'alta proporció detectada en el càncer de còlon i recte (70%) i la baixa incidència reportada en els carcinomes de pulmó. A diferència dels tumors de còlon i recte, en els tumors de pàncrees existeix una proporció significativa de *mutacions intragèniques frameshift*, la majoria de delecions que es detecten en regions riques en GpC o homocopolímers⁷.

Gen supressor p16. La progressió durant el cicle cel·lular està regulada per una família de proteïnes complexes: les cinases dependents de ciclines (*cyclin-dependent kinases* o CDKs), que contribueixen a la formació de diversos punts de control o *checkpoints* definits (revisat en 12). Els complexos CDKs estan formats per una subunitat catalítica amb activitat cinasa i una subunitat reguladora anomenada ciclina. En les cèl·lules humanes s'han descrit múltiples CDKs implicades en el control del cicle cel·lular. L'activació de la CDK4 per la ciclina D1 determina la progressió en G1 després de produir-se la hiperfosforilació de la proteïna del retinoblastoma (Rb). El complex CDK2/ciclina E també participa en la fase G1. La progressió en la fase S i l'entrada en la fase M necessita, respectivament, els complexos CDK2/Ciclina A i CDC2/Ciclina B (186, 187). La inactivació de les CDKs pot donar-se per diferents mecanismes com són: regulació a la baixa dels nivells de la proteïna, per fosforilació i defosforilació, o per interacció amb proteïnes inhibidores de cinases dependents de ciclines (*cyclin-dependent inhibitors*, CKIs). Aquestes CKI són un conjunt de proteïnes CDK / ciclines, que inhibeixen així la progressió durant la fase G1.

El gen *p16* (*p16^{INK4}*, CDK4I, CDKN2 o MTS1) localitzat en el cromosoma 9, 9p21, és un inhibidor específic de les CDK4 i les CDK6. Aquest gen supressor es caracteritza perquè, en moltes ocasions, es produeix la inactivació dels seus dos al·lèls per pèrdua en l'homozigosi. Les dades de què es disposa indiquen que la inactivació del gen *p16* és específica de teixit i diversos

tipus de tumors (esòfag, melanomes, carcinomes de pulmó) presenten una alta freqüència de mutacions. A més, s'han detectat alteracions en la línia germinal d'aquest gen en alguns pacients amb melanoma familiar. En el 80% dels adenocarcinomes de pàncrees, així com en línies cel·lulars, s'han detectat alteracions en aquest gen. Mentre que la incidència de mutacions en el gen p16 en carcinomes de pàncrees és molt elevada, existeixen poques evidències d'expressió anormal del producte del gen del retinoblastoma en aquests tumors. Aquesta relació inversa entre l'estat mutacional del p16 i del Rb és lògica, ja que tots dos formen part de la mateixa via de control del cicle cel·lular.

Alteracions en la traducció de senyals de TGF-beta: els gens Smad4 (DPC4) i p15. La resistència a l'acció inhibidora del TGF-beta és una característica comuna a moltes cèl·lules tumorals. Recentment s'ha descrit en el cromosoma 18 (18p21.1) l'existència del gen *Smad4* (DPC4), candidat a gen supressor tumoral, que presenta delecions en homozigosi en el 30 % dels tumors pancreàtics. Aquest gen pertany a la família dels gens *Smad*, proteïnes que juguen un paper fonamental en la via de transmissió del senyal iniciat per la unió del TGFβ1 amb el seu receptor, que posseeix activitat serina treonina cinasa. S'han identificat, com a mínim, tres membres més d'aquesta família de gens en humans dels quals es desconeix si estan alterats en el CP.

El gen supressor p15, un altre gen implicat en la traducció de senyals iniciada per TGF-beta, es troba inactivat en una proporció significativa d'aquests tumors. En resposta a la TGF-beta les concentracions de p15, un inhibidor dels complexos ciclines / CDKs, està elevada. El gen p15 es localitza en la regió 9p21, prop del gen p16. Atès que les delecions homozigòtiques en el gen p16 s'estenen, amb freqüència, fins a la zona del gen p15¹², es pensa que la deleció simultània dels dos gens podria ser molt freqüent. Tot i així, la incidència real d'alteracions en aquest gen encara no ha estat establerta.

Diagnòstic molecular del càncer de pàncrees

La localització retroperitoneal del CP motiva una simptomatologia tardana i, a vegades, inespecífica que en dificulta el diagnòstic. Els mètodes de diagnòstic per la imatge (l'ecografia o la tomografia computada [TC]), que permeten la identificació de masses pancreàtiques, són els que proporcionen una major eficàcia diagnòstica quan se sospita CP. Tan l'ecografia com la TC permeten la punció-aspiració percutània de qualsevol massa pancreàtica i l'obtenció d'un material que possibilita un diagnòstic histològic definitiu en una proporció important d'aquests pacients.

Mutacions en el gen K-ras en punció-aspiració-biòpsia de masses pancreàtiques. El material obtingut per mitjà de pun-

ció-aspiració-biòpsia percutània de tumors pancreàtics és la primera mostra que s'obté d'aquest tumor i, sovint, és l'únic teixit disponible per a realitzar l'estudi histopatològic. Malgrat l'alta sensibilitat de l'examen citològic del material fresc i en bloc cel·lular, el citopatòleg no sempre pot proporcionar un diagnòstic definitiu.

A l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau s'ha analitzat la utilitat de les mutacions en el gen K-ras en el material obtingut de puncions aspiracions pancreàtiques amb guia ecogràfica o TC de masses pancreàtiques en 93 malalts atesos en l'esmentat centre entre gener de 1985 i desembre de 1991 (51 homes, 42 dones; edat mitjana 62,1 ± 13,3 anys). El diagnòstic morfològic es va dur a terme per mitjà d'una extensió convencional i bloc cel·lular. Les mutacions en el gen c-K-ras (codon 12) es detecten per mitjà de la tècnica de RFLP/PCR que permet de detectar la mutació encara que només sigui present en el 25% dels al·lèls analitzats. El diagnòstic de càncer de pàncrees es va establir si: a) hi havia biòpsia quirúrgica positiva per a carcinomes o tumors amb conegut potencial maligne (per exemple, adenomes), i/o b) mort durant el primer any des del diagnòstic amb evolució clínica compatible amb càncer terminal. El seguiment clínic va ser complet en tots els malalts. En 76 dels 93 malalts (81,7%) es va confirmar l'existència de neoplàsia. En 4 malalts es va diagnosticar tumors endocrins. En 13 casos (17%) el diagnòstic final va ser malaltia no neoplàsica (pancreatitis crònica amb masses quístoses en cinc, quists de desaparició espontània en sis i pseudoquists en dos).

La citologia va identificar cèl·lules malignes en 46 casos sense falsos positius i 43 casos es van dictaminar com a negatius (17 veritables negatius o VN, i 26 falsos negatius o FN, 15 dels quals amb cèl·lules atípiques). Es va poder extreure DNA per a realitzar l'anàlisi de les mutacions en 88 dels 93 casos (94%). La mutació es va detectar en 42 casos (41 carcinomes i 1 cistoadenoma). 46 casos van ser negatius (17 VN i 29 FN). L'anàlisi de la mutació va contribuir al diagnòstic, en confirmar la presència de cèl·lules neoplàsiques, en 15 casos (13,9%): 7 de 15 citologies sospitoses, 3 de 22 citologies negatives i 3 dels 4 casos que el patòleg va considerar no valorables. Aquests resultats, obtinguts d'una sèrie àmplia, suggereixen que la detecció de mutacions en l'oncogen K-ras pot ser útil com a marcador tumoral a nivell tissular, ja que pot millorar l'eficàcia diagnòstica de la citologia en l'anàlisi morfològica de les puncions-aspiracions-biòpsies de masses pancreàtiques, sense falsos positius. Aquesta tècnica estaria indicada quan la citologia mostra la presència de cèl·lules atípiques o aparentment benignes. En la sèrie estesa no s'han detectat mutacions en aspiracions amb hiperplàsia de cèl·lules mucinoses, una entitat patològica de potencial maligne desconegut¹¹ tal com ha estat prèviament descrit en FNA¹² o secrecions pancreàtiques¹². Aquestes diferències poden ser a causa del tipus de població inclòs en els diferents estudis. La interpretació dels resultats de l'anàlisi molecular ha de tenir sempre en compte la resta de la informació clínica del pacient.

Mutacions en el gen K-ras en altres mostres biològiques: suc pancreàtic, sang perifèrica i femtes. El diagnòstic primerenc del CP necessita exploracions més sensibles i entre les que tenen un major potencial destaca l'estudi citològic del suc pancreàtic obtingut durant la colangiopancreatografia retrògrada (CPRE). La sensibilitat de la CPRE amb estudi citològic del suc pancreàtic és del 76% i augmenta fins al 90% quan el tumor està localitzat en el cap de la glàndula. Aquesta tècnica comporta una alternativa diagnòstica en els casos en què no és possible obtenir una punció citològica o una biòpsia del tumor.

La sensibilitat de la CPRE amb estudi citològic del suc pancreàtic es pot també incrementar si es complementa amb l'estudi genètic de la detecció de mutacions del gen K-ras. S'ha avaluat, de forma preliminar, la utilitat diagnòstica de la detecció de mutacions en suc pancreàtic en 28 pacients utilitzant tècniques convencionals. Mentre que la citologia només va identificar cèl·lules malignes en 3 dels 13 carcinomes estudiats, les tècniques convencionals van detectar mutacions en 9 de 13. L'anàlisi molecular va aportar informació clínica addicional i decisiva en dos d'aquests casos. En uns altres dos casos es va detectar la mutació en absència d'una altra evidència de neoplàsia; el seguiment d'aquests pacients ens ajudarà a interpretar aquests resultats. Finalment, en 7 casos de patologia pancreàtica no maligna ni la citologia ni l'anàlisi molecular van obtenir falsos positius.

Quan es tracta de detectar cèl·lules neoplàsiques en presència d'una quantitat important de cèl·lules normals són necessàries tècniques de detecció de major sensibilitat. Amb aquesta finalitat s'han desenvolupat diferents metodologies d'alta sensibilitat per a la detecció de mutacions basada en modificacions de la tècnica original de la PCR o en la combinació de tècniques de detecció de mutacions amb immunoextracció de cèl·lules tumorals. Utilitzant aquestes tècniques d'alta sensibilitat en suc pancreàtic s'ha millorat la sensibilitat al diagnòstic fins al 90%. Tot i així, es detecten les mutacions en una proporció elevada (3 de 7) de pacients diagnosticats de pancreatitis crònica. L'especificitat de les mutacions en els gens *ras* per al teixit tumoral ha estat qüestionada per la detecció de mutacions en secrecions pancreàtiques de pacients amb hiperplàsia de cèl·lules mucinoses, una entitat clinicopatològica associada a la pancreatitis crònica i el potencial maligne de la qual és encara desconegut. En aquests pacients, la detecció de mutacions no és indicativa de malaltia neoplàsica. Tot i així, és possible que ens proporcioni informació sobre el subgrup de pacients afectats de pancreatitis crònica que presenten un risc augmentat de desenvolupar neoplàsia.

Finalment és important de recordar que per mitjà d'aquestes tècniques ha estat possible de detectar mutacions en mostres obtingudes de forma no invasiva: s'han detectat mutacions en cèl·lules circulants en sang perifèrica, i fins i tot en plasma de pacients afectats de càncer de pàncrees fet que obre la possibilitat de confirmar el diagnòstic de neoplàsia de

pàncrees en presència de masses pancreàtiques sense necessitat de practicar una punció¹³. A més, és possible de detectar aquestes mutacions en cèl·lules exfoliades del conducte pancreàtic identificades en les femtes d'aquests pacients, fet que constitueix una nova opció per al diagnòstic no invasiu¹⁴.

En resum, la detecció de mutacions en el gen K-ras ha obert el camí del diagnòstic molecular del càncer de pàncrees: a) pot complementar el diagnòstic citològic clàssic: en el material obtingut per mitjà de punció-aspiració-biòpsia de masses pancreàtiques; b) permet, en un subgrup d'aquests pacients, un diagnòstic precoç del càncer de pàncrees; c) és la primera alternativa real al diagnòstic no invasiu de la malaltia per mitjà de la detecció de mutacions en sang perifèrica. Finalment, és important de recordar que aquests estudis estan en constant evolució i que les mutacions, en un determinat context clínic, poden no estar indicant la presència de neoplàsia (benigna o maligna), sinó que poden permetre la identificació d'aquells pacients amb pancreatitis crònica amb un risc superior de desenvolupar carcinomes de pàncrees.

REFERÈNCIES BIBLIOGRÀFIQUES

1. Stoler AB. Genes and Cancer. *Br Med Bull* 1991; 47: 64-75.
2. Fearon E, Vogelstein B. A genetic model for colorectal tumorigenesis. *Cell* 1990; 61: 759-767.
3. Silverberg E, Lubera JA. Cancer statistics 1989. *Ca-A Cancer Journal for clinicians* 1989; 39: 3-20.
4. Korc M, Chandrasekar B, Yamanaka Y, Friess H, Buchler M, Berger HG. Overexpression of the epidermal growth factor receptor in human pancreatic cancer is associated with concomitant increases in the levels of epidermal growth factor and transforming growth factor alpha. *J Clin Invest* 1992; 90: 1352-1360.
5. Shibata D, Capellà G, Peruchio M. Mutational activation of the K-ras gene in human pancreatic carcinoma. *Baillière's Clin Gastroenterol* 1991; 4: 151-159.
6. Scarpa A, Capelli P, Mukai K, Zamboni G, Oda T, Iacono C et al. Pancreatic carcinomas frequently show p53 gene mutations. *Am J Pathol* 1993; 142: 1534-1543.
7. Redston MS, Caldas C, Seymour AB, Hruban RH, da Costa LT, Yeo CJ et al. p53 mutations in pancreatic carcinoma and evidence of common involvement of homopolymer tracts in DNA microdeletions. *Cancer Res* 1994; 54: 3025-3033.
8. Caldas C, Hahn SA, da Costa LT, Redston MS, Schutte M, Seymour AB et al. Frequent somatic mutations and homozygous deletions of the p16 (MTS1) gene in pancreatic adenocarcinoma. *Nat Genet* 1994; 8: 27-32.
9. Han SA, Schutte M, Shamsul Hoque ATM, Moskaluk CA, da Costa LT, Rozemblum E et al. Smad4, a candidate tumor suppressor gene at human chromosome 18q21.1. *Science* 1996; 271: 350-353.
10. Villanueva A, Reyes G, Cuatrecasas M, Martínez A, Enll N, Lerma F et al. Diagnostic utility of K-ras mutations in fine needle aspirates of pancreatic masses. *Gastroenterology* 1996; 110: 1587-1598.
11. Yanagisawa A, Ohkate K, Ohashi K, Hori M, Kitagawa T, Sugano H et al. Frequent c-Ki-ras oncogene activation in mucous cell hyperplasias of pancreas suffering from chronic inflammation. *Cancer Res* 1993; 53: 953-956.
12. Sherr CJ. Cancer cell cycles. *Science* 1974; 174: 1672-1677.
13. Tada M, Omata M, Kawai S, Saisho H, Ohto M, Saiki RK et al. Detection of ras gene mutations in pancreatic juice and peripheral blood of patients with pancreatic adenocarcinoma. *Cancer Res* 1993; 53: 2472-2474.
14. Caldas C, Hahn SA, Hruban RH, Redston MS, Yeo CJ, Kern SE. Detection of K-ras mutations in the stool of patients with pancreatic adenocarcinoma and pancreatic ductal hyperplasia. *Cancer Res* 1994; 54: 3568-3573.

CÀNCER DE PÀNCREES

La detecció de mutacions en el gen *K-ras* ha obert el camí del diagnòstic molecular del càncer de pàncrees: *a)* pot complementar el diagnòstic citològic clàssic en el material obtingut per mitjà de punció-aspiració-biòpsia de masses pancreàtiques; *b)* permet, en un subgrup d'aquests pacients, un diagnòstic primerenc del càncer de pàncrees; *c)* és la primera alternativa real al diagnòstic no invasiu de la malaltia per mitjà de la detecció de mutacions en sang perifèrica. Es recorda que aquests estudis estan en constant evolució i que les mutacions, en un determinat context clínic, poden no estar indicant la presència de neoplàsia (benigna o maligna), sinó que poden permetre la identificació d'aquells pacients amb pancreatitis crònica amb un risc superior de desenvolupar carcinomes de pàncrees.

CÀNCER DE PÁNCREAS

La detección de mutaciones en el gen *K-ras* ha abierto el camino de diagnóstico molecular del cáncer de páncreas: *a)* puede complementar el diagnóstico citológico clásico en el material obtenido mediante punción aspiración-biopsia de masas pancreáticas; *b)* permite, en un subgrupo

de estos pacientes, un diagnóstico temprano del cáncer de páncreas, y *c)* es la primera alternativa real al diagnóstico no invasivo de la enfermedad mediante la detección de mutaciones en sangre periférica. Se recuerda que estos estudios están en constante evolución y que las mutaciones, en un determinado contexto clínico, pueden no estar indicando la presencia de neoplasia (benigna o maligna), sino que pueden permitir la identificación de aquellos pacientes con pancreatitis crónica con un mayor riesgo de desarrollar carcinomas de páncreas.

CANCER OF THE PANCREAS

The detection of *K-ras* gene mutations opened the way toward the molecular diagnosis of pancreatic cancer. Molecular diagnosis *a)* can be used to complement traditional cytologic diagnosis of specimens obtained by needle or aspiration biopsy of pancreatic masses, *b)* allows early diagnosis of pancreatic cancer in some patients, and *c)* is the first truly non invasive diagnostic alternative for this disease, based on detecting mutations in peripheral blood. Research is evolving continuously and mutations in a specific clinical setting may not indicate the presence of neoplasia (benign or malignant) but rather may screen for patients with chronic pancreatitis or greater risk of developing carcinoma of the pancreas.