

# **Evaluación de una Propuesta para la Detección Precoz del Cáncer de Páncreas en Pacientes con Pancreatitis Hereditaria mediante Biopsia Líquida**

## **I. Resumen Ejecutivo**

Este informe evalúa una propuesta innovadora para la monitorización de pacientes con pancreatitis crónica (PC), con un enfoque en la identificación de la pancreatitis hereditaria (PH) y la subsiguiente vigilancia periódica mediante biopsia líquida para la detección de mutaciones en el gen *KRAS*. El objetivo final es desarrollar una prueba diagnóstica integral que identifique tanto los marcadores genéticos de la PH como la mutación *KRAS*, un indicador temprano de adenocarcinoma ductal pancreático (PDAC). Esta estrategia busca anticipar el diagnóstico del cáncer de páncreas, actualmente realizado en etapas avanzadas (IV o superior), a fases tempranas (idealmente Fase I) en esta cohorte de alto riesgo.

El análisis subraya la sólida base científica de la propuesta, dada la asociación establecida entre la PH y un riesgo significativamente elevado de PDAC, y el papel crucial de la mutación *KRAS* como evento iniciador en la carcinogénesis pancreática. La utilización de una plataforma de biopsia líquida basada en CRISPR-Cas13 para la detección de estos biomarcadores es prometedora, ofreciendo alta sensibilidad y especificidad.

Los principales impactos clínicos anticipados incluyen un diagnóstico precoz y preciso, una potencial reducción de la mortalidad, la provisión de una herramienta de monitorización no invasiva y repetible, la personalización del seguimiento y tratamiento, y la optimización de los recursos sanitarios. No obstante, la implementación enfrenta desafíos significativos, tales como la validación rigurosa de la prueba en entornos clínicos reales para confirmar su precisión diagnóstica (sensibilidad, especificidad, valor predictivo), la definición de vías claras de manejo clínico post-diagnóstico, la superación de obstáculos tecnológicos y logísticos, la demostración de la rentabilidad y la cuidadosa consideración de las implicaciones éticas inherentes al cribado genético y la vigilancia a largo plazo.

Las recomendaciones estratégicas se centran en la optimización de los paneles de biomarcadores, el diseño de estudios de validación clínica prospectivos y robustos, incluyendo análisis de rentabilidad, y el desarrollo de una hoja de ruta clara para la adopción clínica, abordando los aspectos regulatorios y la integración en las guías de práctica clínica. A pesar de los desafíos, la propuesta representa un avance potencialmente transformador en la lucha contra el cáncer de páncreas en

poblaciones de alto riesgo, con la capacidad de mejorar sustancialmente los resultados para los pacientes.

## **II. Contexto y Justificación: La Necesidad Urgente de Detección Precoz del Cáncer de Páncreas en Poblaciones de Alto Riesgo**

### **A. Pancreatitis como Precursora: Comprendiendo el Riesgo Elevado**

#### **Pancreatitis Crónica (PC) y Adenocarcinoma Ductal Pancreático (PDAC)**

La pancreatitis crónica (PC) se define por una inflamación persistente del páncreas que conduce a daño estructural permanente, incluyendo fibrosis, estenosis ductales y, con el tiempo, a un declive de la función exocrina y endocrina.<sup>1</sup> Esta condición inflamatoria crónica es un factor de riesgo bien documentado para el desarrollo de adenocarcinoma ductal pancreático (PDAC).<sup>1</sup> De hecho, los pacientes con PC presentan un riesgo significativamente elevado de desarrollar PDAC.<sup>3</sup> Un desafío clínico importante en estos pacientes radica en la dificultad para distinguir el PDAC en estadio temprano de los cambios inflamatorios inherentes a la PC utilizando técnicas de imagen convencionales.<sup>3</sup> Esta limitación subraya la necesidad crítica de herramientas diagnósticas moleculares que puedan ofrecer una diferenciación más precisa.

#### **Pancreatitis Hereditaria (PH): Susceptibilidad Genética y Riesgo Magnificado**

La pancreatitis hereditaria (PH) se refiere a casos de pancreatitis que están causalmente ligados a variantes germinales en uno o más genes de predisposición pancreática.<sup>4</sup> En estos pacientes, el riesgo de desarrollar PDAC es considerablemente mayor en comparación con otras etiologías de PC.<sup>1</sup> La probabilidad de transformación maligna a lo largo de la vida es notablemente superior en individuos con PH.<sup>3</sup>

Los genes clave implicados en la PH incluyen *PRSS1* (gen del tripsinógeno catiónico), *SPINK1* (inhibidor de la serina peptidasa de tipo Kazal 1), *CTRC* (quimotripsina C) y *CFTR* (gen regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística).<sup>1</sup> Las mutaciones en estos genes alteran la regulación normal de las enzimas pancreáticas y el equilibrio de fluidos en el páncreas, lo que contribuye a episodios recurrentes de inflamación y, consecuentemente, a un incremento en el riesgo de cáncer. El riesgo de PDAC es particularmente alto durante los primeros 2-5 años tras el diagnóstico de PC, aunque permanece elevado a largo plazo.<sup>3</sup>

La relación entre la inflamación crónica y el cáncer es un proceso bien establecido, pero este continuo parece estar especialmente acelerado y ser más pronunciado en el contexto de la PH. La PC, por su naturaleza, implica una inflamación crónica que es

un factor de riesgo conocido para el cáncer.<sup>1</sup> La PH, siendo una forma de PC impulsada genéticamente, a menudo se manifiesta con un inicio más temprano y ataques agudos recurrentes que progresan a cronicidad.<sup>4</sup> Los defectos genéticos específicos en la PH, como las mutaciones de ganancia de función en *PRSS1* que llevan a la activación prematura de la tripsina<sup>4</sup>, probablemente generan un microambiente proinflamatorio y dañino más intenso o persistente que en la PC no hereditaria. Esta lesión crónica intensificada y de raíz genética explica lógicamente por qué la PH confiere un riesgo vital "notablemente superior" y "magnificado" de PDAC en comparación con la PC general.<sup>1</sup> Por lo tanto, los pacientes con PH representan un grupo de "ultra alto riesgo", donde la transición de la inflamación a la displasia y al carcinoma podría ser más predecible o rápida, convirtiéndolos en candidatos ideales para una vigilancia intensiva.

## **B. El Desafío de los Diagnósticos Actuales y el Pronóstico del Cáncer de Páncreas**

El PDAC se diagnostica frecuentemente en etapas avanzadas (por ejemplo, Estadio IV o metastásico), en gran medida debido a la naturaleza inespecífica de sus síntomas tempranos y la localización anatómica profunda del páncreas, que dificulta su detección precoz.<sup>6</sup> Este diagnóstico tardío es un factor principal que contribuye al pronóstico extremadamente desfavorable de la enfermedad, con tasas de supervivencia a cinco años inferiores al 10-13% para todos los estadios combinados.<sup>6</sup>

En contraste, cuando la enfermedad se detecta en una etapa localizada, y por lo tanto es potencialmente resecable, la tasa de supervivencia a cinco años mejora significativamente, alcanzando aproximadamente el 44%.<sup>8</sup> Este dato subraya la importancia crítica de la detección temprana. La propuesta bajo evaluación tiene como objetivo explícito cambiar el momento del diagnóstico a la Fase I, donde las intervenciones curativas son más factibles. Actualmente, los métodos diagnósticos carecen de biomarcadores tempranos fiables para la detección no invasiva de tumores resecables<sup>7</sup>, una necesidad clínica no cubierta fundamental que esta propuesta busca abordar.

El fracaso de las técnicas de imagen actuales para diferenciar de manera fiable el PDAC temprano de los cambios inflamatorios crónicos en la PC constituye un cuello de botella importante, que los marcadores moleculares están en una posición única para superar. La PC induce por sí misma cambios estructurales, inflamación y fibrosis en el páncreas.<sup>1</sup> El PDAC temprano también puede presentarse como una masa o una lesión infiltrante, a menudo con inflamación circundante.<sup>3</sup> Las técnicas de imagen convencionales, como la tomografía computarizada (TC) o la resonancia magnética (RM), detectan cambios morfológicos que pueden ser ambiguos en un páncreas

crónicamente enfermo.<sup>3</sup> En cambio, los marcadores moleculares, como las mutaciones en *KRAS*, son específicos de la transformación neoplásica y no suelen estar presentes en los cambios inflamatorios benignos.<sup>3</sup> Por consiguiente, una prueba que detecte estas firmas moleculares podría ofrecer una distinción definitiva que la imagen por sí sola no puede proporcionar, especialmente en etapas tempranas y sutiles.

Además, el enfoque de la propuesta en la detección en Estadio I se dirige directamente al punto de máximo apalancamiento terapéutico en el PDAC. La supervivencia del PDAC es sombría cuando se diagnostica tardíamente (supervivencia a 5 años del 3% para enfermedad distante).<sup>8</sup> La cirugía es la principal opción curativa, pero solo es viable para la enfermedad localizada.<sup>9</sup> La enfermedad en Estadio I, por definición, es localizada y de menor tamaño, ofreciendo la mayor probabilidad de resección exitosa y curación; la supervivencia a 5 años para la enfermedad localizada es del 44%.<sup>8</sup> El objetivo declarado por el usuario de cambiar el diagnóstico "a ser posibles a fase I" [User Query] se alinea perfectamente con estas estadísticas de supervivencia, lo que indica una clara comprensión de dónde se puede lograr el mayor impacto en la mortalidad.

### III. Evaluación Crítica de la Estrategia de Detección Dual Propuesta

#### A. Componente 1: Identificación de la Pancreatitis Hereditaria

##### Marcadores Genéticos y su Significado Clínico

La propuesta identifica correctamente los genes clave asociados con la PH: *PRSS1*, *SPINK1*, *CTRC* y *CFTR*.<sup>3</sup>

- ***PRSS1***: Las mutaciones en este gen, como la variante R122H, provocan la activación prematura de la tripsina o resisten su degradación, lo que lleva a la autodigestión pancreática y a la pancreatitis. La herencia es típicamente autosómica dominante, con una alta penetrancia (por ejemplo, aproximadamente un 80% de riesgo de desarrollar pancreatitis a lo largo de la vida para los portadores de R122H).<sup>4</sup> Esto convierte a *PRSS1* en un candidato robusto para identificar individuos de alto riesgo.
- ***SPINK1***: Codifica un inhibidor de la tripsina. Las variantes en *SPINK1* se consideran alelos de riesgo y, a menudo, son insuficientes por sí solas para causar pancreatitis, pero pueden exacerbar el riesgo en combinación con otros factores ambientales o variantes genéticas. Su herencia es compleja o multifactorial.<sup>4</sup> La variante común N34S está presente en aproximadamente el 1%

de la población general, la mayoría de los cuales no desarrollan pancreatitis.<sup>4</sup>

- **CTRC:** Codifica la quimotripsina C, una enzima implicada en la regulación de la tripsina. Las variantes en *CTRC* también se consideran alelos de riesgo, que probablemente requieren otros factores contribuyentes para manifestar la enfermedad.<sup>4</sup>
- **CFTR:** Las mutaciones en este gen afectan la función del canal de cloruro, alterando la secreción de fluidos pancreáticos. La herencia de dos variantes patogénicas causa fibrosis quística, mientras que la presencia de una sola variante puede predisponer a la pancreatitis. Los patrones de herencia son complejos.<sup>4</sup>

La justificación para el cribado de estos genes es identificar el subconjunto de pacientes con PC que tienen una predisposición hereditaria, ya que estos individuos conllevan el mayor riesgo de desarrollar PDAC.<sup>1</sup>

**Tabla 1: Genes Clave en Pancreatitis Hereditaria y Riesgo Asociado de Cáncer de Páncreas.**

Gen	Función Proteica/Rol en Páncreas	Variantes Patogénicas Clave/Comunes	Modo de Herencia y Penetración para Pancreatitis	Implicación para el Riesgo de PDAC
<i>PRSS1</i>	Tripsinógeno catiónico; proenzima digestiva principal que activa otras enzimas pancreáticas.	R122H, N29I	Autosómica dominante; alta penetrancia (ej. ~80% para R122H). <sup>4</sup>	Riesgo significativamente aumentado debido a la progresión a pancreatitis crónica severa. <sup>1</sup>
<i>SPINK1</i>	Inhibidor de la serina peptidasa Kazal tipo 1; inhibe la tripsina activada dentro del páncreas.	N34S, P55S	Multifactorial/alelo de riesgo; no suficiente por sí solo, modula el riesgo. <sup>4</sup>	Aumenta el riesgo de PC, que es un factor de riesgo para PDAC; puede actuar como modificador. <sup>1</sup>

<i>CTRC</i>	Quimotripsina C; regula la activación y degradación de la tripsina y otras enzimas digestivas.	c.180C>T (p.G60=), c.760C>T (p.R254W)	Alelo de riesgo; no suficiente por sí solo, contribuye al riesgo de PC. <sup>4</sup>	Contribuye al riesgo de PC, un precursor de PDAC; su papel directo como modificador del riesgo de PDAC es menos claro. <sup>4</sup>
<i>CFTR</i>	Regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística; canal de cloruro.	ΔF508, y muchas otras	Autosómica recesiva para FQ; heterocigotos o ciertas combinaciones pueden causar PC; multifactorial. <sup>4</sup>	Aumenta el riesgo de PC, que es un factor de riesgo para PDAC. <sup>1</sup>

Esta tabla consolida información genética compleja, resalta la relevancia clínica de cada gen para la pancreatitis y el riesgo de PDAC, informa el diseño del panel genético y ayuda a comprender la heterogeneidad del riesgo.

La variabilidad en la penetrancia y la herencia compleja de algunos genes asociados a la PH, como *SPINK1*, *CTRC* y *CFTR*, exigen una interpretación cautelosa de los resultados y un asesoramiento genético exhaustivo. Un hallazgo positivo para variantes en estos genes no equivale automáticamente a un desarrollo inevitable de PDAC. Mientras que las mutaciones en *PRSS1* a menudo muestran una herencia autosómica dominante con alta penetrancia para la pancreatitis<sup>4</sup>, las variantes en *SPINK1*, *CTRC* y *CFTR* se describen frecuentemente como "alelos de riesgo" o parte de un patrón de herencia "multifactorial". Esto significa que pueden no ser suficientes por sí solas para causar la enfermedad y su penetrancia puede ser variable.<sup>4</sup> Por ejemplo, la variante N34S de *SPINK1* es relativamente común, pero la mayoría de los portadores no desarrollan pancreatitis.<sup>4</sup> Esto implica que la identificación de tales variantes requiere una contextualización con la historia familiar, factores ambientales (como el tabaquismo y el consumo de alcohol<sup>4</sup>) y, potencialmente, la presencia de variantes en otros genes. Por lo tanto, el paso de "identificación de pancreatitis hereditaria" no es una simple respuesta de sí/no, sino el comienzo de una evaluación de riesgo más matizada, con implicaciones directas en cómo se comunican los resultados a los pacientes y la necesidad de un asesoramiento genético experto.

Asimismo, la definición de "pancreatitis hereditaria" para la inclusión de pacientes en

el programa de monitorización de *KRAS* debe ser precisa, considerando el espectro que va desde la PH monogénica de alta penetrancia hasta el riesgo poligénico/multifactorial. La propuesta tiene como objetivo monitorizar a los pacientes con PH [User Query]. Sin embargo, la PH puede variar desde una enfermedad claramente relacionada con *PRSS1* de herencia autosómica dominante hasta casos en los que variantes en *SPINK1*, *CTRC* y *CFTR* contribuyen al riesgo pero no actúan como causas únicas.<sup>4</sup> El riesgo de PDAC podría diferir significativamente entre un portador de una mutación en *PRSS1* y alguien con un solo alelo de riesgo en *SPINK1*. Si la monitorización de *KRAS* es intensiva en recursos, se necesitará un umbral o definición clara de "PH cualificada". ¿Calificará un portador de una variante única en *SPINK1* sin antecedentes familiares? ¿O se restringirá a aquellos con mutaciones patogénicas en *PRSS1* o una constelación más fuerte de factores de riesgo genéticos? Esta decisión impacta el tamaño de la población objetivo para la segunda parte de la propuesta y la efectividad y rentabilidad general de la estrategia.

## **B. Componente 2: Monitorización de la Mutación *KRAS* mediante Biopsia Líquida**

### ***KRAS* como un Impulsor Oncogénico Temprano en PDAC**

Las mutaciones en el gen *KRAS* son una característica distintiva del PDAC, ocurriendo en aproximadamente el 85-95% de los tumores.<sup>7</sup> De manera crucial, se consideran un *evento temprano* en la tumorigénesis pancreática, a menudo presentes incluso en lesiones precursoras como la Neoplasia Intraepitelial Pancreática (PanIN).<sup>3</sup> Un estudio indica que más del 99% de las lesiones PanIN-1 de grado más bajo y en etapa más temprana contienen mutaciones en *KRAS* u otros genes relacionados, y se encontraron mutaciones en *KRAS* en el 96.4% de todas las PanIN analizadas.<sup>10</sup> Esta aparición temprana convierte a *KRAS* en un objetivo ideal para detectar el PDAC en su fase incipiente, antes de que se vuelva clínicamente avanzado.<sup>3</sup>

### **La Promesa y el Panorama Técnico de las Biopsias Líquidas para la Detección de ctDNA**

Las biopsias líquidas ofrecen un método no invasivo para detectar ADN tumoral circulante (ctDNA), que porta mutaciones específicas del tumor como las de *KRAS*.<sup>11</sup> Esto es particularmente ventajoso para la monitorización periódica, como se propone.

- **CRISPR-Cas13:** La propuesta menciona específicamente una plataforma CRISPR-Cas13.<sup>3</sup> Esta tecnología ofrece una alta sensibilidad (>95%) y especificidad (>99%) para la detección de ácidos nucleicos, es rápida y potencialmente de bajo costo.<sup>13</sup> Su actividad de escisión colateral puede ser aprovechada para la generación de señales.<sup>13</sup> Aunque prometedora para el diagnóstico, la adopción clínica generalizada aún está emergiendo, y existen



complejidades operativas para algunos ensayos CRISPRDx.<sup>14</sup>

● **Otras Tecnologías (para comparación y contexto):**

- **ddPCR (PCR Digital de Gotitas):** Un método basado en PCR con alta sensibilidad para detectar y cuantificar mutaciones conocidas. Es rápido y adecuado para análisis dirigidos.<sup>11</sup>
- **NGS (Secuenciación de Nueva Generación):** Permite un análisis genómico más amplio, capaz de detectar una amplia gama de mutaciones y potencialmente nuevas. Sin embargo, puede ser más costosa y tener tiempos de respuesta más largos. Se están desarrollando métodos de NGS más sensibles para superar los bajos niveles de ctDNA en cánceres en etapa temprana.<sup>11</sup> La elección de la tecnología dependerá de equilibrar la sensibilidad para variantes raras de ctDNA, la especificidad, el rendimiento, el costo y el tiempo de respuesta. La fracción muy baja de ctDNA en el cáncer en etapa temprana hace que la alta sensibilidad sea primordial.<sup>11</sup>

**Tabla 2: Panorama Comparativo de Tecnologías de Biopsia Líquida para la Detección de ctDNA de KRAS**

Tecnología	Principio de Detección	Sensibilidad Reportada para ctDNA (bajas fracciones alélicas)	Especificidad Reportada	Límite de Detección (LoD)	Capacidad de Multiplexación	Costo Relativo por Muestra	Tiempo de Respuesta	Ventajas Clave para la Aplicación Propuesta	Desventajas/Desafíos Clave
CRISPR-Cas13 (ej. SHERLOCK)	Reconocimiento de ARN/A DN guiado por crRN	>95% (para ARN viral, necesita validación específica)	>99% <sup>13</sup>	Attomolar (aM) a zeptomolar (zM). <sup>13</sup>	Modera (ortólogos Cas13)	Bajo a escala <sup>13</sup>	Rápido (<2 horas) <sup>13</sup>	Alta sensibilidad teórica, rapidez, bajo	Adopción clínica emergente, complejidad operativa



	A, escisión colateral de reportero fluorescente.	ífrica para ctDNA de PDAC temprano) <sup>13</sup>						costo potencial, portabilidad. <sup>13</sup>	tiva en algunos casos, validación específica para ctDNA de PDAC necesaria. <sup>14</sup>
ddPCR	Partición de la muestra en miles de gotitas, amplificación por PCR y detección binaria.	Alta (hasta ~0.01-0.1% VAF dependiendo del ensayo). <sup>11</sup>	Alta	Copias/μL, dependiente del volumen y ensayo.	Limitada (pocos objetivos)	Modo moderado	Rápido (horas)	Alta sensibilidad para mutaciones conocidas, cuantificación absoluta, flujo de trabajo establecido. <sup>11</sup>	Limitada a mutaciones conocidas, baja capacidad de multiplexación. <sup>11</sup>
NGS (paneles dirigidos)	Secuenciación masiva en paralelo	Variable (0.1-1% VAF, mejor	Alta	Dependiente de la profundidad	Alta (cientos de genes)	Alto	Modo moderado (días)	Detección de un amplio rango	Mayor costo, tiempo de respuesta

	lo de regio nes genó micas espec íficas.	a con técnic as de corre cción de errore s). <sup>11</sup>		d de secue nciaci ón y errore s.				de mutac iones, descu brimie nto de nueva s varian tes, perfil ado genó mico. <sup>1</sup> 1	más largo, análisi s bioinf ormát ico compl ejo, artefa ctos de secue nciaci ón. <sup>11</sup>
--	--	---	--	---	--	--	--	---	--

Esta tabla informa la selección de tecnología, destaca métricas críticas de rendimiento, aborda consideraciones prácticas y prepara la propuesta para el futuro.

El éxito de la monitorización de *KRAS* depende críticamente de la sensibilidad analítica y el límite de detección del ensayo de biopsia líquida elegido, dadas las cantidades minúsculas de ctDNA que se esperan en el PDAC en Estadio I. El objetivo es la detección en Estadio I [User Query]. Los cánceres en etapa temprana, especialmente el PDAC pequeño en Estadio I, son conocidos por liberar cantidades muy bajas de ctDNA a la circulación<sup>11</sup>; el ctDNA puede constituir menos del 1% del cfDNA total.<sup>12</sup> Por lo tanto, el ensayo debe ser capaz de detectar de manera fiable las mutaciones de *KRAS* con frecuencias alélicas variantes (VAF) muy bajas. Aunque CRISPR-Cas13 presume de LoDs impresionantes (rango attomolar a zeptomolar<sup>13</sup>), traducir esto a una detección consistente en muestras complejas de plasma de pacientes en etapa temprana es un desafío significativo que necesita una validación robusta. Esto implica que las afirmaciones de "alta sensibilidad" deben validarse específicamente para este contexto clínico exacto (ctDNA de PDAC temprano) y no simplemente extrapolarse de otras aplicaciones (por ejemplo, detección de ARN viral).

Si bien *KRAS* es un objetivo primario fuerte, la evolución del cáncer de páncreas podría justificar la consideración de un panel ligeramente más amplio en la biopsia líquida con el tiempo, o pruebas reflejas, para capturar la resistencia emergente u otras mutaciones accionables. *KRAS* es un oncogén iniciador.<sup>7</sup> Sin embargo, la progresión del PDAC implica otras mutaciones (por ejemplo, *TP53*, *CDKN2A*, *SMAD4*).<sup>7</sup> Aunque estos son eventos más tardíos, su detección podría proporcionar información pronóstica o predictiva adicional si se encuentra el cáncer. Si el objetivo es puramente

la detección, *KRAS* podría ser suficiente. Pero si la prueba también va a guiar posibles terapias neoadyuvantes o adyuvantes futuras, o monitorizar la recurrencia con diferentes características genéticas, una única mutación de *KRAS* podría ser limitante a largo plazo. Las biopsias líquidas basadas en NGS ofrecen inherentemente esta capacidad de panel más amplio.<sup>11</sup> Aunque la propuesta actual se centra en *KRAS* para la detección temprana, una iteración futura podría considerar una prueba NGS refleja tras la detección de *KRAS* o un panel dirigido que incluya algunos otros genes clave del PDAC si la tecnología lo permite sin comprometer la sensibilidad para *KRAS*. Esta es una consideración a más largo plazo pero relevante para la adaptabilidad de la plataforma.

La elección de CRISPR-Cas13, aunque innovadora, debe sopesarse frente a plataformas de biopsia líquida clínica más establecidas (ddPCR, NGS) en términos de vías regulatorias y validación clínica existente para aplicaciones oncológicas. Los diagnósticos basados en CRISPR están evolucionando rápidamente y muestran una inmensa promesa.<sup>13</sup> Sin embargo, ddPCR y NGS tienen una trayectoria más establecida en oncología clínica para el análisis de ctDNA, con varias pruebas aprobadas por la FDA y datos de validación clínica más extensos.<sup>11</sup> El camino hacia la adopción clínica y la aprobación regulatoria (por ejemplo, FDA, marca CE) podría estar más claramente definido actualmente para los ensayos basados en ddPCR o NGS, aunque los ensayos CRISPR como SHERLOCK están ganando terreno (por ejemplo, aprobación de la FDA para COVID-19 en laboratorios CLIA<sup>14</sup>). Esto no niega el potencial de CRISPR-Cas13, pero destaca la necesidad de una validación rigurosa específica para este contexto de cribado de PDAC y la conciencia de los paisajes de desarrollo y regulatorios potencialmente diferentes.

### **C. Integrando el Enfoque: Una Única Prueba para la Predisposición Hereditaria y la Malignidad Temprana**

La innovación central de la propuesta es el desarrollo de una "prueba final" que combine tanto la detección de genes de pancreatitis hereditaria como la mutación *KRAS*.<sup>3</sup> Este enfoque integrado tiene como objetivo primero estratificar a los pacientes por riesgo hereditario y luego aplicar una vigilancia molecular dirigida para el desarrollo del cáncer dentro de la cohorte de alto riesgo identificada. Este proceso de dos pasos, que podría culminar en una única plataforma, podría optimizar la vía diagnóstica y de monitorización para estos pacientes.<sup>3</sup>

El concepto de "prueba única" implica un sofisticado flujo de trabajo bioinformático y de procesamiento de muestras si se van a analizar tanto el ADN germinal (para los genes de PH) como el ctDNA (para *KRAS*) a partir, potencialmente, de la misma

extracción de sangre. La prueba de genes de pancreatitis hereditaria utiliza típicamente ADN germinal (de leucocitos en una muestra de sangre o saliva). La monitorización de la mutación *KRAS* para el cáncer utiliza ctDNA del plasma.<sup>11</sup> Aunque ambos pueden provenir de una extracción de sangre, la fuente de ADN y el procesamiento son diferentes (sangre total/capa leucocitaria para germinal versus plasma para ctDNA, lo que requiere un manejo preanalítico cuidadoso para evitar la contaminación del cfDNA con ADN leucocitario<sup>12</sup>). Una "prueba única" podría significar una única orden y un único informe, pero el flujo de trabajo del laboratorio podría implicar flujos de procesamiento paralelos a menos que la tecnología (por ejemplo, NGS avanzada o un sistema CRISPR altamente multiplexado) pueda manejar genuinamente ambos a partir de un único tipo de muestra procesada. Este aspecto logístico de la integración necesita una cuidadosa consideración para la viabilidad de una prueba verdaderamente unificada.

La naturaleza secuencial de la propuesta (primero la prueba de genes de PH, luego la monitorización de *KRAS* para los positivos) es lógica, pero la "prueba final" también podría implicar un análisis concurrente en algunos escenarios, lo que tiene diferentes implicaciones para el costo y la comunicación con el paciente. La consulta del usuario describe un proceso secuencial: "determinar primero si tienen una pancreatitis hereditaria y si así fuera hacer una monitorización periódica con biopsia líquida" [User Query]. Sin embargo, la frase "el test final pretende incluir tanto la detección de los genes responsables de la pancreatitis hereditaria como el específico del cancer" [User Query] podría interpretarse como una única instancia de prueba que cubre ambos aspectos. Si es concurrente, significa que todos los pacientes con PC reciben pruebas germinales y de *KRAS* por adelantado. Esto podría ser menos rentable si la monitorización de *KRAS* solo es beneficiosa para los pacientes con PH confirmada. Si es secuencial, la "prueba final" podría referirse a la prueba de biopsia líquida de *KRAS* que también *reconfirma* o transmite la información del estado de PH. La claridad en este flujo de trabajo es importante. La interpretación inicial de las pruebas secuenciales parece la más alineada con la vigilancia dirigida.

## IV. Fortalezas y Aspectos Innovadores de la Propuesta

La propuesta presenta múltiples fortalezas y aspectos innovadores que la posicionan como un avance potencial significativo en el manejo del PDAC:

- **Población diana de alto riesgo:** Se centra en pacientes con PH, un grupo con un riesgo demostrablemente mayor de PDAC, lo que aumenta el rendimiento potencial y la rentabilidad de un programa de cribado en comparación con el cribado en la población general.<sup>1</sup>

- **Vigilancia proactiva:** Cambia de un diagnóstico reactivo (basado en síntomas, a menudo tardío) a una monitorización molecular proactiva destinada a detectar el cáncer en sus etapas más tempranas y tratables.<sup>3</sup>
- **Especificidad molecular:** Aprovecha marcadores genéticos específicos (genes de PH, mutaciones de *KRAS*) que ofrecen una mayor precisión que los síntomas inespecíficos o la vigilancia basada únicamente en imágenes en un páncreas crónicamente inflamado.<sup>3</sup>
- **Monitorización no invasiva:** Utiliza la biopsia líquida para la detección de *KRAS*, que es mínimamente invasiva y permite pruebas repetidas, cruciales para la monitorización longitudinal.<sup>3</sup>
- **Potencial de cambio de paradigma:** Si tiene éxito, este enfoque podría alterar significativamente el manejo y el pronóstico del PDAC en esta población vulnerable, sirviendo potencialmente como modelo para otros escenarios de cribado de cáncer de alto riesgo.
- **Tecnología innovadora:** Propone el uso de CRISPR-Cas13, una tecnología de vanguardia con alta sensibilidad y especificidad reportadas, para el componente de biopsia líquida.<sup>3</sup>

La fortaleza de la propuesta radica en su estratificación de riesgo de dos niveles, lo que podría optimizar la asignación de recursos para una monitorización intensiva. El cribado del cáncer de páncreas en la población de riesgo promedio no se recomienda debido a la baja incidencia y la falta de pruebas suficientemente precisas/rentables. Los pacientes con PC tienen un riesgo mayor.<sup>1</sup> Los pacientes con PH constituyen un estrato de riesgo aún mayor dentro de la población con PC.<sup>1</sup> Al identificar primero a los pacientes con PH (estratificación de Nivel 1), la propuesta reduce la cohorte para la monitorización intensiva y potencialmente costosa mediante biopsia líquida (vigilancia de Nivel 2). Este enriquecimiento para los individuos de mayor riesgo maximiza la probabilidad pre-prueba de encontrar cáncer temprano, lo que hace que la vigilancia sea más propensa a tener un impacto clínico y ser potencialmente rentable.

La naturaleza no invasiva de la biopsia líquida es clave para permitir la monitorización *periódica* propuesta, que es esencial para detectar un cáncer que se desarrolla estocásticamente. El desarrollo del cáncer es un proceso dinámico que ocurre con el tiempo. Un cribado en un solo punto temporal puede pasar por alto cánceres que se desarrollan más tarde. La propuesta exige una "monitorización periódica" [User Query]. Los métodos de monitorización invasivos (por ejemplo, USE frecuente con biopsia) tienen una mayor carga para el paciente, riesgo y costo, lo que dificulta la repetición frecuente. Las biopsias líquidas, al ser análisis de sangre, son adecuadas

para muestreos repetidos con mínimas molestias y riesgos para el paciente.<sup>3</sup> Esta capacidad de realizar controles periódicos es fundamental para el éxito potencial de la estrategia en la detección del cáncer en una ventana temprana de oportunidad.

## V. Desafíos Potenciales y Consideraciones para la Implementación

### A. Precisión Diagnóstica y Rendimiento en Entornos del Mundo Real

- **Sensibilidad:** Lograr una alta sensibilidad para detectar cantidades minúsculas de ctDNA de PDAC en Estadio I en plasma es primordial y desafiante.<sup>11</sup> Aunque CRISPR-Cas13 muestra una sensibilidad >95% en algunos estudios<sup>13</sup>, esto necesita ser validado específicamente para el ctDNA de PDAC temprano, donde las frecuencias alélicas son extremadamente bajas. Los falsos negativos socavarían el objetivo central.
- **Especificidad:** Una alta especificidad (>99% reportada para CRISPR-Cas13<sup>13</sup>) es crucial para evitar falsos positivos, que conducirían a ansiedad innecesaria, investigaciones invasivas adicionales y aumento de costos. La presencia de mutaciones de *KRAS* en algunas condiciones benignas o en la hematopoyesis clonal de potencial indeterminado (CHIP) podría ser un factor de confusión si no se aborda cuidadosamente mediante el diseño y la interpretación del ensayo.
- **Límite de Detección (LoD):** El LoD del ensayo debe ser suficiente para las bajas concentraciones de ctDNA típicas de la enfermedad en etapa temprana.<sup>11</sup>
- **Reproducibilidad y Robustez:** El ensayo debe ser reproducible en diferentes laboratorios y muestras de pacientes.

### B. Utilidad Clínica y Vías de Manejo del Paciente

- **Definición de Umbrales Accionables:** ¿Qué nivel de *KRAS* mutado se considera positivo y desencadena acciones adicionales?
- **Seguimiento de Resultados Positivos:** Se necesita una vía clara para confirmar una biopsia líquida positiva (por ejemplo, imágenes avanzadas como USE-PAAF, PET-TC). ¿Cómo localizar un tumor detectado solo por ctDNA?
- **Manejo de Cánceres Detectados por Cribado:** ¿Tendrán estos cánceres un comportamiento biológico o una respuesta al tratamiento diferentes en comparación con los cánceres detectados por síntomas?
- **Cánceres de Intervalo:** ¿Cómo manejar los cánceres que surgen entre los intervalos de cribado? ¿Cuál es la frecuencia de cribado óptima?
- **Integración con la Vigilancia Existente:** ¿Cómo se integra esta monitorización molecular con la vigilancia actual basada en imágenes (por ejemplo, USE, RM/CPRM) para individuos de alto riesgo, o cómo la reemplaza? Algunos ensayos

actuales combinan biopsias líquidas con otras modalidades.<sup>9</sup> Por ejemplo, <sup>15</sup> describe un estudio que combina marcadores de ADN metilado en jugo pancreático con CA 19-9 plasmático, logrando una alta sensibilidad (83% para etapas tempranas) y especificidad (88%). <sup>9</sup> discute el CA19-9 con una biopsia líquida basada en exosomas, mostrando una precisión del 97% para la enfermedad en Estadio I/II cuando se combinan. Estos destacan el potencial de los enfoques multimodales.

### C. Obstáculos Tecnológicos y Logísticos

- **Integridad de la Muestra:** Las variables preanalíticas (tubos de recolección de sangre, tiempo de procesamiento, almacenamiento) impactan significativamente la calidad y cantidad de cfDNA/ctDNA.<sup>12</sup> La estandarización es crítica.
- **Estandarización del Ensayo y Control de Calidad:** Asegurar un rendimiento consistente requiere una validación robusta del ensayo, estandarización entre sitios (si es multicéntrico) y control de calidad continuo.
- **Tiempo de Respuesta:** Aunque CRISPR puede ser rápido <sup>13</sup>, todo el flujo de trabajo desde la recepción de la muestra hasta el informe accionable debe ser eficiente para la utilidad clínica.
- **Análisis e Interpretación de Datos:** Los datos complejos de las pruebas genéticas y las biopsias líquidas requieren bioinformática sofisticada e interpretación experta.

### D. Rentabilidad e Integración en el Sistema de Salud

- **Costo de la Prueba Dual:** Las pruebas germinales más las biopsias líquidas periódicas de *KRAS* incurrirán en costos. Una prueba basada en CRISPR podría ser económica por reacción (\$0.05/prueba a escala <sup>13</sup>), pero se deben evaluar los costos generales, incluyendo mano de obra, reactivos, equipo e interpretación. Las pruebas de biopsia líquida actuales pueden ser costosas (por ejemplo, un promedio de \$2800 en 2022 para algunas aplicaciones <sup>16</sup>).
- **Análisis de Rentabilidad:** El costo del cribado debe justificarse por mejores resultados para los pacientes (mayor supervivencia, reducción de los costos de tratamiento para la enfermedad en etapa tardía). Estudios sobre biopsia líquida para otros cánceres (por ejemplo, colorrectal) sugieren que el costo puede ser una barrera si no se reduce sustancialmente.<sup>16</sup> Este análisis será crucial para la adopción por los sistemas de salud.
- **Reembolso:** Asegurar el reembolso por parte de los pagadores será esencial para el uso clínico generalizado.

### E. Consideraciones Éticas en el Cribado Genético y la Vigilancia



- **Consentimiento Informado:** Los pacientes deben comprender las implicaciones de las pruebas germinales (riesgos, beneficios, limitaciones, potencial de variantes de significado incierto, implicaciones para los miembros de la familia) y la naturaleza de la vigilancia continua (potencial de falsos positivos/negativos, ansiedad).<sup>18</sup>
- **Asesoramiento Genético:** Esencial antes y después de las pruebas germinales para interpretar los resultados, discutir el riesgo familiar y manejar el impacto psicosocial.<sup>19</sup>
- **Privacidad y Confidencialidad de los Datos:** La información genética es sensible y debe protegerse.<sup>19</sup>
- **Potencial de Discriminación:** Preocupaciones sobre la discriminación genética en seguros o empleo, aunque existen protecciones legales en algunas regiones.<sup>18</sup>
- **Impacto Psicosocial:** Vivir con el conocimiento de un alto riesgo genético y someterse a un cribado regular del cáncer puede causar una ansiedad significativa ("pacientes en espera").

El desafío de localizar un tumor basándose únicamente en una señal positiva de ctDNA (mutación de *KRAS*) en un paciente por lo demás negativo en imágenes es un obstáculo clínico significativo que podría limitar la utilidad inmediata de una prueba altamente sensible. Las biopsias líquidas pueden detectar ctDNA antes de que un tumor sea visible en las imágenes estándar.<sup>3</sup> Si se detecta *KRAS* en plasma, pero las imágenes (TC, RM) son negativas, el dilema clínico es dónde está el tumor y cómo confirmarlo/tratarlo. Este escenario de "ctDNA positivo, imagen negativa" requiere una vía de investigación predefinida, que potencialmente involucre imágenes más avanzadas o experimentales, o una vigilancia muy estrecha hasta que el tumor se manifieste. Esto podría llevar a un período de incertidumbre y ansiedad para el paciente y a una toma de decisiones compleja para los médicos. El éxito del estudio de la Clínica Mayo que combina marcadores de jugo pancreático (más localizados) con CA19-9 plasmático<sup>15</sup> podría ofrecer pistas, sugiriendo que los marcadores más cercanos a la fuente podrían ayudar a la localización.

La definición de "detección temprana" debe considerar no solo el estadio del tumor, sino también el tiempo de anticipación ganado por el cribado y si este tiempo de anticipación se traduce en un beneficio tangible de supervivencia versus solo un conocimiento más temprano de la enfermedad (sesgo de tiempo de anticipación). La propuesta apunta a la detección en Estadio I [User Query]. El cribado, por definición, tiende a detectar cánceres antes de que se vuelvan sintomáticos, creando un tiempo de anticipación. Es crucial demostrar que esta detección más temprana conduce a un tratamiento más efectivo y a una mejor supervivencia general, no solo a un período

más largo de saber que se tiene cáncer sin cambiar el resultado final. Esto requiere ensayos clínicos prospectivos bien diseñados con grupos de control apropiados y seguimiento a largo plazo, observando la mortalidad específica por PDAC y la supervivencia general como criterios de valoración clave.

La adherencia del paciente a un programa de monitorización periódico a largo plazo será crítica para la efectividad del programa y está influenciada por factores psicosociales, el beneficio percibido y la facilidad de acceso. La propuesta implica una "monitorización periódica" [User Query]. Los programas de vigilancia a largo plazo a menudo sufren una disminución de la adherencia con el tiempo. Los factores que influyen en la adherencia incluyen la ansiedad del paciente, la comprensión del riesgo, la confianza en el sistema médico, el costo y la carga de las pruebas repetidas (incluso si es solo una extracción de sangre). Si los pacientes no se adhieren al programa recomendado, los beneficios potenciales de la detección temprana podrían perderse. Por lo tanto, la educación del paciente, los sistemas de apoyo y la minimización de las barreras para las pruebas serán tan importantes como el rendimiento analítico de la propia prueba.

La rentabilidad de esta estrategia dependerá en gran medida de la prevalencia de hallazgos accionables (PH que lleva a la detección de *KRAS* que lleva a un cáncer curable) y la reducción real de costos al evitar el tratamiento en etapa tardía. El cribado es costoso, especialmente con pruebas moleculares avanzadas y monitorización a largo plazo.<sup>16</sup> El cálculo costo-beneficio debe tener en cuenta: el costo del panel de genes de PH, el costo de las biopsias líquidas periódicas de *KRAS*, el costo de las investigaciones de seguimiento para resultados positivos. Los beneficios incluyen: ahorros de costos al tratar el PDAC en Estadio I versus Estadio IV (que implica quimioterapia prolongada, cuidados paliativos) y aumento de los años de vida ajustados por calidad (AVAC). La prevalencia relativamente baja de PH en la población general con PC, y luego el desarrollo subsecuente de PDAC incluso en PH, significa que muchos pacientes serán cribados para detectar pocos cánceres. La estrategia de enriquecimiento ayuda, pero los números serán clave. Será esencial un modelo económico de salud detallado.

## **VI. Recomendaciones Estratégicas para Avanzar en la Investigación**

### **A. Optimización de Paneles de Biomarcadores y Diseño de Ensayos**

- **¿Más allá de *KRAS* para la detección?:** Aunque *KRAS* es central, se debe explorar si un pequeño panel de otros marcadores tempranos de ctDNA de PDAC

<sup>15</sup> podría mejorar la sensibilidad o especificidad del componente de biopsia líquida, sin aumentar indebidamente el costo o la complejidad si se utiliza CRISPR.

- **Refinamiento del Panel de Genes de PH:** Asegurar que el panel de genes de PH sea completo pero enfocado en genes clínicamente significativos con vínculos establecidos con el riesgo de PDAC. Se deben considerar las directrices de las sociedades de genética.
- **Optimización del Ensayo para VAF Baja:** Centrar la I+D en maximizar la sensibilidad analítica del ensayo de detección de *KRAS* para fracciones alélicas variantes muy bajas, típicas de la liberación temprana de ctDNA.
- **Integración de CA19-9:** Evaluar la incorporación de CA19-9, un biomarcador conocido (aunque imperfecto) de PDAC, junto con los marcadores moleculares, ya que los estudios muestran que los enfoques combinados pueden mejorar la precisión.<sup>9</sup>

## B. Consideraciones para la Validación Clínica y el Diseño del Estudio

- **Estudios de Cohorte Prospectivos:** Diseñar estudios de cohorte longitudinales, prospectivos y a gran escala en pacientes con PC bien caracterizados (estratificados por estado de PH).
- **Grupos de Control:** Incluir grupos de control apropiados (por ejemplo, PC sin PH, individuos sanos si la especificidad es una preocupación).
- **Criterios de Valoración:** Definir claramente los criterios de valoración primarios y secundarios (por ejemplo, tasa de detección de PDAC en Estadio I, mortalidad específica por PDAC, supervivencia general, métricas de precisión diagnóstica, AVAC).
- **Intervalos de Cribado:** Investigar los intervalos de cribado óptimos basados en las tasas estimadas de crecimiento tumoral y la dinámica de liberación de ctDNA.
- **Protocolos Estandarizados:** Desarrollar protocolos estandarizados para la recolección, procesamiento y análisis de muestras para garantizar la calidad y comparabilidad de los datos.
- **Evaluación Económica de la Salud:** Integrar un análisis económico de la salud en el diseño del ensayo desde una etapa temprana.
- **Aprendizaje de Ensayos Existentes:** Adaptar elementos de diseño exitosos de ensayos de detección temprana en curso, como los mencionados en <sup>9</sup>, que a menudo utilizan enfoques multimodales y se dirigen a grupos de alto riesgo.

## C. Camino hacia la Adopción Clínica

- **Estrategia Regulatoria:** Planificar tempranamente la interacción con agencias regulatorias (por ejemplo, FDA, EMA) para comprender los requisitos para la aprobación diagnóstica.

- **Guías Clínicas:** Aspirar a generar datos que puedan informar e influir en las guías de práctica clínica para el cribado de PDAC en individuos de alto riesgo.
- **Participación de las Partes Interesadas:** Involucrar a grupos de defensa de pacientes, médicos y pagadores durante todo el proceso de desarrollo para asegurar que la prueba satisfaga las necesidades clínicas y aborde las preocupaciones de los pacientes.
- **Iniciativas Educativas:** Desarrollar materiales educativos para médicos y pacientes sobre el uso e interpretación de la prueba.

Un enfoque por fases para la validación clínica, comenzando con la prueba de concepto en cohortes de PH de alta incidencia (por ejemplo, portadores de *PRSS1*) y luego expandiéndose, podría ser una estrategia pragmática. La validación de una prueba de cribado requiere muchos participantes y un seguimiento prolongado, lo cual es intensivo en recursos. El riesgo absoluto más alto de PDAC dentro del espectro de la PC se encuentra probablemente en individuos con mutaciones genéticas de PH de alta penetrancia como *PRSS1*. Comenzar la validación en estas cohortes "enriquecidas" maximizaría la posibilidad de observar eventos (detección de *KRAS*, desarrollo de cáncer) antes y con menos participantes, proporcionando una prueba de concepto más temprana de la utilidad del ensayo. Los resultados positivos aquí podrían justificar la expansión a poblaciones de PH más amplias con genéticas más complejas o un riesgo absoluto menor.

El desarrollo de una estrategia de "prueba refleja" dentro del componente de biopsia líquida podría optimizar el costo y el rendimiento de la información: un cribado inicial de *KRAS* altamente sensible, seguido de un panel NGS más amplio si se detecta *KRAS*. El objetivo principal es la detección temprana mediante *KRAS* [User Query]. CRISPR o ddPCR podrían ofrecer un cribado específico para *KRAS* altamente sensible y rentable. Si se detecta *KRAS*, la confirmación del PDAC y la comprensión de su panorama genómico más amplio para fines pronósticos o terapéuticos se vuelven importantes. En este punto, un panel NGS reflejo en la misma muestra de biopsia líquida o en una posterior podría proporcionar información sobre *TP53*, *SMAD4*, *CDKN2A* y otras mutaciones accionables o marcadores de heterogeneidad tumoral. Este enfoque escalonado reserva el análisis NGS más costoso y amplio para los casos en los que es probable que exista un tumor, equilibrando la sensibilidad para la detección inicial con una caracterización integral.

La colaboración con registros de enfermedades pancreáticas y consorcios existentes podría acelerar significativamente el reclutamiento y la recopilación de datos para los estudios de validación. Identificar y reclutar un número suficiente de pacientes con PH para estudios prospectivos puede ser un desafío debido a la relativa rareza de

estas condiciones.<sup>5</sup> Los registros nacionales o internacionales establecidos de pancreatitis/riesgo de PDAC a menudo tienen cohortes de pacientes bien caracterizadas con datos longitudinales y bioespecímenes almacenados. La asociación con tales entidades podría proporcionar acceso a estos recursos, reduciendo el tiempo y los costos de reclutamiento, y potencialmente permitiendo la validación retrospectiva en muestras almacenadas antes de embarcarse en grandes ensayos prospectivos.

## **VII. Observaciones Finales y Perspectivas Futuras**

La estrategia propuesta para la monitorización de pacientes con pancreatitis hereditaria mediante la identificación de la predisposición genética y la subsiguiente vigilancia periódica con biopsia líquida para la detección de la mutación *KRAS* representa un enfoque con un potencial transformador considerable. Se alinea directamente con la necesidad crítica y urgente de mejorar las tasas de detección temprana del adenocarcinoma ductal pancreático en esta población de muy alto riesgo, un grupo para el cual las opciones actuales de vigilancia son limitadas y el pronóstico, una vez que se desarrolla el cáncer, sigue siendo sombrío.

La fundamentación científica es sólida, aprovechando el conocimiento sobre la progresión de la pancreatitis crónica a cáncer y el papel central de *KRAS* como un evento oncogénico temprano. La incorporación de tecnologías de biopsia líquida, especialmente plataformas innovadoras como CRISPR-Cas13, ofrece la promesa de una monitorización no invasiva, sensible y específica. Si se valida y se implementa con éxito, este enfoque podría cambiar fundamentalmente el paradigma actual, pasando de un diagnóstico predominantemente tardío a una detección en etapas potencialmente curables, con el consiguiente impacto positivo en la supervivencia y la calidad de vida de los pacientes.

No obstante, el camino hacia la implementación clínica está plagado de desafíos. La validación rigurosa de la precisión diagnóstica de la prueba en cohortes prospectivas del mundo real es primordial. Esto incluye no solo la sensibilidad y especificidad analíticas, sino también la demostración de la utilidad clínica en términos de detección de cánceres en etapa temprana que conduzcan a mejores resultados. La integración de esta estrategia en las vías de atención clínica existentes, la definición de protocolos de seguimiento claros para los resultados positivos, la superación de las barreras logísticas y tecnológicas, y la demostración de la rentabilidad son pasos cruciales. Además, las consideraciones éticas relacionadas con el cribado genético y la vigilancia a largo plazo deben abordarse de manera proactiva y exhaustiva, garantizando el consentimiento informado, el acceso al asesoramiento genético y la

protección de la privacidad del paciente.

A pesar de estos obstáculos, el potencial de la propuesta es innegable. Un enfoque riguroso y por fases para la validación y la implementación, guiado por las recomendaciones estratégicas delineadas, que incluya la optimización continua de los biomarcadores, el diseño robusto de estudios clínicos y una planificación cuidadosa para la adopción clínica, puede allanar el camino para un avance significativo en el manejo de esta enfermedad letal. Las perspectivas futuras son esperanzadoras; con investigación continua y colaboración, estrategias como la propuesta podrían, en última instancia, reducir la carga del cáncer de páncreas en aquellos con mayor riesgo.

### Works cited

1. Pancreatitis crónica - Trastornos gastrointestinales - Manual MSD versión para profesionales, accessed on June 11, 2025, <https://www.msdmanuals.com/es/professional/trastornos-gastrointestinales/pancreatitis/pancreatitis-cr%C3%B3nica>
2. Factores de riesgo para el cáncer de páncreas - American Cancer Society, accessed on June 11, 2025, <https://www.cancer.org/es/cancer/tipos/cancer-de-pancreas/causas-riesgos-prevencion/factores-de-riesgo.html>
3. Resumen estudio PAN-Dual-CRISPR-Dx.pdf
4. OncoGeneDx: Hereditary Pancreatitis Panel, accessed on June 11, 2025, <https://providers.genedx.com/Resources/TIS-Files/TIS-J899.pdf>
5. Hereditary pancreatitis - Genetics - MedlinePlus, accessed on June 11, 2025, <https://medlineplus.gov/genetics/condition/hereditary-pancreatitis/>
6. Descubren que el fármaco daraxonrasib podría inhibir mutaciones KRAS en cáncer de páncreas - Medicina y Salud Pública, accessed on June 11, 2025, <https://medicinaysaludpublica.com/noticias/oncologia/descubren-que-el-farmaco-daraxonrasib-podria-inhibir-mutaciones-kras-en-cancer-de-pancreas/27157>
7. KRAS mutation in Pancreatic Cancer - PMC - PubMed Central, accessed on June 11, 2025, <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8380752/>
8. Survival Rates for Pancreatic Cancer - American Cancer Society, accessed on June 11, 2025, <https://www.cancer.org/cancer/types/pancreatic-cancer/detection-diagnosis-staging/survival-rates.html>
9. CA19-9 Plus Liquid Biopsy Represents Diagnostic Biomarker of Interest for Early-Stage Pancreatic Cancer Detection - OncLive, accessed on June 11, 2025, <https://www.onclive.com/view/ca19-9-plus-liquid-biopsy-represents-diagnostic-biomarker-of-interest-for-early-stage-pancreatic-cancer-detection>
10. Presence of Somatic Mutations in Most Early-Stage Pancreatic Intraepithelial Neoplasia - PMC, accessed on June 11, 2025, <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3321090/>



11. A Review of Circulating Tumor DNA (ctDNA) and the Liquid Biopsy ..., accessed on June 11, 2025, <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12032849/>
12. Comparative Overview of cfDNA and ctDNA: Biology, Utility, and Extraction - CD Genomics, accessed on June 11, 2025, <https://www.cd-genomics.com/resource-cfdna-ctdna-key-differences-applications-extraction-considerations.html>
13. Development and application of sensitive, specific, and rapid ..., accessed on June 11, 2025, <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8014745/>
14. Building the Future of Clinical Diagnostics: An Analysis of Potential Benefits and Current Barriers in CRISPR/Cas Diagnostics | ACS Synthetic Biology, accessed on June 11, 2025, <https://pubs.acs.org/doi/full/10.1021/acssynbio.4c00816>
15. Prospective multicenter study tests combination of pancreatic juice ..., accessed on June 11, 2025, <https://www.mayoclinic.org/medical-professionals/digestive-diseases/news/prospective-multicenter-study-tests-combination-of-pancreatic-juice-and-blood-based-biomarkers-to-facilitate-early-pancreatic-cancer-detection/mac-20580871>
16. U.S. Liquid Biopsy Market Size to Worth USD 12,004.9 Million By 2032 - BioSpace, accessed on June 11, 2025, <https://www.biospace.com/u-s-liquid-biopsy-market-size-to-worth-usd-12-004-9-million-by-2032>
17. Cost-Effectiveness of Liquid Biopsy for Colorectal Cancer Screening in Patients Who Are Unscreened - PMC, accessed on June 11, 2025, <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10654798/>
18. Ethical and Legal Implications of Cancer Genetic Testing: Do Physicians Have a Duty to Warn Patients' Relatives About Possible Genetic Risks?, accessed on June 11, 2025, <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC2794026/>
19. Report of a WHO Meeting on Ethical Issues in Medical Genetics - World Health Organization (WHO), accessed on June 11, 2025, [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/63910/WHO\\_HGN\\_GL\\_ETH\\_98.1.pdf](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/63910/WHO_HGN_GL_ETH_98.1.pdf)