

胰腺癌的研究进展

王登基¹, 王晓临^{2*}

¹青海大学, 青海 西宁

²青海大学附属医院肝胆胰外科一, 青海 西宁

收稿日期: 2022年5月10日; 录用日期: 2022年5月27日; 发布日期: 2022年6月13日

摘要

胰腺癌是发达国家癌症死亡的主要原因之一, 也是世界上最致命的恶性肿瘤之一。其发病率逐年升高, 且结局差。尽管胰腺癌的手术和肿瘤治疗取得了进展, 但很少有患者能够治愈。本文旨在概述胰腺癌流行病学、危险因素、诊断、治疗等方面进行综述。

关键词

胰腺癌, 流行病学, 危险因素, 诊断, 治疗, 综述

Research Progress in Pancreatic Cancer

Dengji Wang¹, Xiaolin Wang^{2*}

¹Qinghai University, Xining Qinghai

²Department of Hepatobiliary and Pancreatic Surgery I, Qinghai University Affiliated Hospital, Xining Qinghai

Received: May 10th, 2022; accepted: May 27th, 2022; published: Jun. 13th, 2022

Abstract

Pancreatic cancer is one of the leading causes of cancer death in developed countries and one of the most deadly malignant tumors in the world. The incidence increased year by year and the outcome was poor. Despite advances in surgery and cancer treatment for pancreatic cancer, few patients are cured. This article reviews the epidemiology, risk factors, diagnosis and treatment of pancreatic cancer.

*通讯作者。

Keywords

Pancreatic Cancer, Epidemiology, Risk Factors, Diagnosis, Treatment, Review

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 流行病学

1.1. 发生率

胰腺癌的发病率因地区和人群而异。2012年,北美(每10万人中有7.4人)和西欧(每10万人中有7.3人)的胰腺癌发病率最高,其次是欧洲其他地区和澳大利亚/新西兰(每10万人6.5人)。在中非和中南亚观察到的比例最低(每10万人约1.0人)。发病率差异为发病率最高的人群和发病率最低的人群之间的20倍。超过一半的新发病例(55.5%)登记在较发达地区。2012年,亚洲各国记录的所有胰腺癌新发病例略低于一半(41.0%) [1]。

按性别划分,胰腺癌的发病率存在显著的地理差异[1] [2]。2012年男性胰腺癌的发病率为每10万人4.9人,女性为每10万人3.6人。在男性中,亚美尼亚(11.9)和捷克共和国(11.8),斯洛伐克和匈牙利(11.5)患胰腺癌的风险很高,然后是日本和立陶宛(10.6)。相比之下,男性患胰腺癌的风险在巴基斯坦(0.5)和几内亚(0.4)最低。女性胰腺癌发病率最高的地区是北美(每10万人中有6.4人)、西欧(6.3人)、北欧和澳大利亚/新西兰(分别为5.9人和5.4人)。胰腺癌发病率最低的在中非和波利尼西亚(低于每10万人1.0人)。生活在匈牙利、丹麦、芬兰和亚美尼亚的妇女死于胰腺癌的风险最大(每10万人中7.5人),而坦桑尼亚、几内亚、喀麦隆、纳米比亚和巴基斯坦的妇女患病风险最低(每10万人不到1.0人)。

两性的发病率随着年龄的增长而增加,在70岁以上时最高。在老年人的疾病中,几乎90%的病例在55岁以后被诊断出来[2]。虽然不可能完全解释世界不同地区胰腺癌发病率的差异,但胰腺癌发病率的大多数国际差异都归因于暴露于与生活方式或环境相关的已知或疑似危险因素[3]。除此之外,国际差异可能反映了诊断能力和各种诊断方式使用的变化[4]。2012年,欧洲占总发病率的三分之一,这可能反映了更准确的胰腺癌诊断,而不是病因学。应该注意的是,全球胰腺癌发病率的一些差异可能归因于登记处的质量,其覆盖范围,完整性和准确性因国家而异。

1.2. 死亡率

胰腺癌的死亡率与其发病率几乎相同,因为它是最致命的恶性肿瘤之一[5]。胰腺癌死亡率存在实质性差异的原因尚未完全阐明。由于疾病和死亡原因的诊断发生变化和发病率和/或死亡率的变化,可能会产生差异。世卫组织公布的发病率/死亡率数据在所有国家的质量并不相同[5]。虽然在大多数发展中国家,死亡原因登记的准确性、完整性和信息的覆盖面有限,但登记处往往仍然是唯一可用的来源。在塞尔维亚、俄罗斯联邦和希腊,症状、体征和未充分定义的病症作为死亡的根本原因,比在美利坚合众国、英国和芬兰等更发达国家被提及的次数要多得多,这表明在国际比较中需要对死亡率数据统计数据进行谨慎地解释[5]。胰腺癌很难诊断。恶性胰腺肿瘤是尸检研究中最常见的癌症之一[4] [6]。众所周知,对于胰腺癌,没有可行的筛查,早期发现和有效治疗方式,其结果是发达国家和发展中国家之间的存活率差异很小[7]。目前可用的胰腺癌治疗选择有限。由于诊断晚期,80%~90%的患者有不可切除的肿瘤,手术

切除后的长期生存率较差[4] [6] [8]。高吸烟率已被广泛认为是胰腺癌高死亡率的主要原因[4] [9]。大量证据支持饮食(动物脂肪和肉类消费等)在胰腺癌的发展中起作用。此外, 东欧国家胰腺癌死亡率最高的情况表明, 其他因素(包括糖尿病, 肥胖症, 酒精使用率)可能会影响胰腺癌的死亡率[10]。胰腺癌仍然是最致命的常见癌症类型之一: 死亡率/发病率为 98%。总体五年生存率约为 6%, 但这部分反映了全球数据质量的差异。对于胰腺癌, 发达国家和发展中国家之间的存活率差异非常小。根据美国国家癌症研究所对两性及所有种族的胰腺癌数据, 9.4%在局部阶段被诊断出来, 而 2006~2012 年期间局部疾病的 5 年生存率为 29.3%。超过一半(52%)的病例在远处阶段被诊断出来, 5 年生存率为 2.6%。

2. 病因及危险因素

迄今为止, 胰腺癌的病因仍然知之甚少, 尽管已经确定了某些危险因素。人们患胰腺癌的风险更高, 任何危险因素, 如吸烟, 肥胖, 遗传, 糖尿病, 饮食, 不活动[3] [5] [11]。

2.1. 吸烟

在 2011 年在英国进行的研究中, 估计男性中约有 26.2%的胰腺癌和女性的 31.0%与吸烟有关[3]。国际癌症研究机构证实吸烟与胰腺癌有因果关系[4]。最近一项包含 82 项研究的 Meta 分析发现, 目前患胰腺癌的风险为 $RR = 1.7$, 前吸烟者 $RR = 1.2$ [12]。与不吸烟者相比, 吸烟导致胰腺癌风险增加 75%, 并且在戒烟后风险持续至少 10 年[12]。2012 年的欧洲(EPIC)研究显示, 每天吸香烟五支以上的风险会增加 [13]。此外, 同一研究注意到, 被动吸烟可以将胰腺癌的风险增加 50% [12]。

2.2. 年龄

患胰腺癌的风险随着年龄的增长而增加[14]。超过 80%的胰腺癌发生在 60 至 80 岁之间。胰腺癌很少发生在 40 岁之前, 超过一半的胰腺癌病例发生在 70 岁以上的人身上。胰腺癌对男性和女性的影响相同[14]。其中一些增加的风险可能是由于社会经济因素和吸烟[9] [14]。

2.3. 肥胖

根据美国癌症协会的一项研究, 肥胖与胰腺癌死亡率增加有关: 与正常体重指数(<25)的男性和女性相比, 肥胖(体重指数 $BMI \geq 30$)男性和女性患胰腺癌的风险为 $RR = 2.08$ [15]。2011 年发表的一项负担研究估计, 在英国, 男性中约有 12.8%的胰腺癌和女性中的 11.5%可归因于超重/肥胖[3]。最近的 Meta 分析证实了一般和腹部肥胖与胰腺癌风险增加相关的假设[16]。此外, 缺乏身体活动与胰腺癌风险增加有关。

2.4. 饮食

有证据表明, 摄入红肉或加工肉和高温烹饪可能会增加患胰腺癌的风险。在 2016 年的一项大型英国队列研究中, 与普通肉食者相比, 低肉食者(死亡率降低约 30%~45%)以及素食者和纯素食者(死亡率降低约 50%)的胰腺癌死亡率较低。EPIC 研究发现, 摄入红肉和加工肉类与胰腺癌风险之间没有关联, 而家禽消费与风险增加有关。最近对 11 项前瞻性研究进行的 Meta 分析发现, 胰腺癌发病率与加工肉类消费之间存在正相关[17]。但是, 一些研究并不支持这些发现, 或者仅为男性之间的关联提供支持[18]。另一方面, 频繁食用坚果与女性患胰腺癌的风险成反比[19]。2010 年最近的一项大型病例对照研究显示, 即使消费 60 克/天或更多的白酒(烈酒), 风险也会增加, 并且发现与啤酒或葡萄酒没有关联[20]。最新 Meta 分析的结果支持水果和蔬菜摄入量与胰腺癌的风险成反比[21]。此外, 对 Meta 分析研究的总结回顾显示, 主要保护因素是增加水果或叶酸的摄入量, 相应的人群可预防分数为 0~12%。在意大利人群中, 11.9%的胰腺癌可归因于对地中海饮食的低依从性[22]。

2.5. 糖尿病

糖尿病与胰腺肿瘤风险增加有关。I型和II型糖尿病使胰腺癌的风险增加了一倍[23]。意大利人群的胰腺癌负担研究估计, 9.7%的胰腺癌可归因于糖尿病。美国国家癌症研究所估计, 与白人和黑人相比, 糖尿病与胰腺癌风险增加1.8倍有关, 特别是在西班牙裔男性和亚洲人中[24]。胰腺癌风险随糖尿病的持续时间而降低, 但在糖尿病诊断后, 30%的超额风险持续超过二十年[25]。口服抗糖尿病药物或胰岛素使用与降低胰腺癌风险相关[24] [25]。

2.6. 胰腺炎

胰腺炎患者, 特别是慢性或复发性患者, 具有中度过量的胰腺癌风险[26]。大约4%的慢性胰腺炎患者发展为胰腺癌[27]。据估计, 1.34%的胰腺癌可归因于慢性胰腺炎, 但对于65岁以下的患者, 风险高出两倍[28]。遗传性胰腺炎患者(罕见的常染色体显性遗传性疾病, 通常发生在年轻时)的风险是预期的50~60倍[29]。

2.7. 遗传因素

据估计, 5%~10%的胰腺癌是遗传性的[3] [12]。父母, 兄弟姐妹或孩子的胰腺癌家族史与胰腺癌风险增加有关。至少有两个一级亲属(母亲, 父亲, 兄弟, 姐妹)患有胰腺癌的人在其家庭中几乎没有胰腺癌的人的风险几乎翻了一番。

2.8. 遗传性遗传性疾病

已知有许多遗传性遗传性疾病会增加胰腺癌的风险, 包括Lynch综合征, Peutz-Jeghers综合征, 家族性非典型多发性痣黑色素瘤综合征, 遗传性乳腺癌和卵巢癌综合征, Li-Fraumeni综合征, 家族性腺瘤性息肉病等[30]。PRSS1, K-ras, p16, p53和BRCA2等基因突变或删除的个体患胰腺癌的风险增加。一些发现显示胰腺癌与以前的癌症(胆囊癌, 肺癌, 胃癌, 子宫癌, 乳腺癌, 结肠癌等)和其他疾病(克罗恩病, 胃溃疡)之间存在联系[30]。

2.9. 其他

其他潜在危险因素包括阿司匹林的使用, 某些农药的职业暴露以及饮食因素, 如碳水化合物或糖的摄入量[30]。大多数胰腺癌危险因素与疾病仅弱相关。此外, 许多胰腺癌患者没有任何一个特定的危险因素。

3. 病理组织

胰腺癌及其变异体占有胰腺癌的90%。非导管肿瘤如腺泡细胞癌和神经内分泌肿瘤将不在这里讨论。大约60%-70%的胰腺癌出现在胰腺头部, 其余的在体内(15%)和尾部(15%)发现。在诊断时, 大多数胰腺癌已经扩散到胰腺以外, 淋巴结转移并不罕见[31]。世界卫生组织胰腺肿瘤分类中认可的胰腺腺癌形态变异与传统胰腺癌相比具有不同的组织学特征。这些变异在预后方面也有所不同, 并且可能具有不同的分子特征[31] [32]。胰腺腺癌的主要变异型有: 腺鳞癌、胶体/粘液癌、未分化/间变性癌、髓样癌、肝样癌。导管腺癌及其变异体占胰腺恶性肿瘤的90%以上[30]。这种疾病的主要特征可能包括体重减轻, 黄疸, 吸收不良, 疼痛, 消化不良和恶心; 然而, 许多患者无症状, 尚未确定胰腺癌的早期预警体征。

4. 诊断和筛查

胰腺癌是一项重大的诊断挑战, 大多数病例出现较晚, 伴有局部晚期或转移性疾病。其原因是多因

素的, 包括与疾病相关的非特异性症状以及容易被肿瘤侵入的主要血管的接近[33]。这些因素意味着 80%~85% 的肿瘤在就诊时不可切。目前, 手术切除是治疗胰腺癌的唯一潜在方法, 尽管复发率很高, 长期生存率不可避免地令人沮丧。

由于胰腺癌的终生风险较低(约 1%), 因此不建议对未选定的人群进行基于人群的筛查[34] [35] [36]。国际胰腺癌筛查联盟建议符合家族性胰腺癌定义(如表 2 中概述)的个体是筛查的潜在目标[35]。对于何时开始筛查这些高危人群存在分歧, 超过一半的共识组投票认为筛查应从 50 岁开始。如果发现非可疑囊肿, 应每 6~12 个月重复监测一次。实体病变, 不符合立即切除的标准, 以及主胰管狭窄应在 3 个月后重复成像[35]。

虽然已经确定了需要筛查的高危人群, 但应针对的最佳诊断成像方式和病变的定义不太明确[35]。当用作一次性筛查方式时, Secretin 增强磁共振成像(MRI)和磁共振胰胆管造影(MRCP)已被证明与内窥镜超声(EUS)结果具有良好至极好的一致性, 并避免了电离辐射的风险[35]。然而, 与 CT 和 MRI 相比, EUS 对识别实体胰腺病变(小于 2 cm)具有更高的敏感性[37]。EUS 还能够识别胰腺囊肿中令人担忧的特征, 并且可以与细针穿刺细胞学相结合, 以帮助进一步表征这些病变[35]。从历史上看, 人们认为 PanIN 无法在成像上可靠地识别[38]。然而, 有新出现的证据表明, 它可能与以小叶为中心的萎缩有关, 导致与 EUS 上的慢性胰腺炎相似的表现。在胰腺筛查联盟国际癌症小组概述的高危人群中, 共识是 EUS 和 MRI/MRCP 的组合是推荐的筛查这些个体的成像方式[35]。

虽然已经概述了筛查的适当人群和影像学检查方式, 但对于任何已发现的异常的适当管理仍然存在, 需要进一步研究。最近对胰腺癌高风险人群的筛查计划的荟萃分析发现, 与对照组相比, 治愈性切除率更高, 中位生存期更长[39]。这些发现是有希望的, 尽管必须与筛查人群中焦虑加剧的问题相平衡[39]。

虽然不建议进行基于人群的一般筛查, 但已经开展了各种宣传活动, 以突出胰腺癌通常模糊的症状, 并鼓励个人尽早就医。一项研究强调, 许多最终被诊断患有胰腺癌的人在过去几个月中对其症状的间歇性性质感到虚假的保证[40]。胰腺癌的相对罕见性也意味着许多初级保健医生平均每年只看到一例。因此, 必须保持这些专业人员的意识, 以便及时和适当地对有相关症状的人进行调查。

5. 治疗

5.1. 手术治疗

手术切除是唯一能够治愈胰腺癌的治疗方法, 胰十二指肠切除术, 远端或全胰腺切除术是根据肿瘤或肿瘤的解剖位置切除胰腺癌的手术选择。随着外科医生专业知识的增加, 医疗服务的重组以及将这些程序限制在高容量中心改善了结果。技术和操作技术的创新旨在进一步减少不良后果并提高生存率。手术切除的目的是实现 R0 切除, 因为与 R1 切除术相比, 这与显着提高生存率相关[41]。

5.2. 辅助治疗

具有里程碑意义的随机 CONKO-001 研究支持辅助化疗的使用, 该研究对完全手术切除后的吉西他滨辅助治疗与单独手术进行了比较。该研究显示, 中位无病生存期(13.4 个月对 6.7 个月)和总生存率显着提高, 五年生存率为 20.7%对 10.4%, 十年生存率为 12.2%和 7.7% [41]。然而, 尽管有这些有希望的结果, 中位总生存期仅从 20 个月提高到 23 个月($P = 0.01$) [41]。

5.3. 新辅助治疗

新辅助治疗 尽管辅助治疗已被证明具有生存获益, 但仍有 71%至 76%的患者在两年内复发。此外, 由于与手术相关的并发症, 高达 40%的患者不适合进展为辅助治疗[42]。这些数字加上新辅助治疗在其

他几种癌症(包括直肠癌, 食管癌和胃癌)中取得的成功, 导致了对胰腺癌新辅助治疗影响的探索。新辅助治疗的理论优势包括消除微转移和原发性肿瘤的缩小, 这两个因素都与肿瘤复发发生率降低有关[43]。然而, 接受新辅助治疗的患者可能会出现并发症, 从而延缓或阻止手术进展, 并且肿瘤可能对放化疗无反应, 导致疾病进展和先前可切除的疾病变得不可切除。此外, 化疗放疗的施用诱导胰腺内纤维化, 这可以增加与胰腺切除术相关的并发症发生率。

5.4. 转移性胰腺癌的治疗

转移性胰腺癌的治疗包括症状控制, 黄疸管理和姑息性化疗, 首选化疗方案为 FOLFIRONOX (mFOLFIRINOX 与 5-氟尿嘧啶)。Conroy 等人[44]在 48 个法国中心进行了一项多中心随机试验, 患者在入组后一周内接受吉西他滨或 FOLFIRINOX。每组有 171 名患者, 并进行了治疗意图分析。FOLFIRONOX 组的中位总生存期为 11.1 个月(95%CI: 9.0~13.2), 而吉西他滨组的中位总生存期为 6.8 个月(95%CI: 5.5~7.6) (HR: 0.57 95%CI: 0.45~0.73; $P < 0.001$)。在接受 FOLFIRONOX 的组中, 不良反应的发生率增加, 然而, 该组得出结论, FOLFIRONOX 应该是转移性疾病患者的首选治疗方法[45]。

6. 展望和未来

胰腺癌是发达国家癌症死亡的主要原因之一, 也是世界上最致命的恶性肿瘤之一。胰腺癌在发达国家更常见, 这可能归因于生活方式因素。病因学仍然知之甚少, 需要进一步开展大型前瞻性研究, 以更好地了解与胰腺癌相关的危险因素。虽然胰腺癌的早期诊断仍然具有挑战性, 但过去十年中诊断技术和方法的改进有望转化为更好的结果。随着我们继续朝着更好地治疗胰腺癌迈进, 未来的重点领域将包括改善预防和早期检测, 完善我们对胰腺癌的分子理解, 开发更有效的全身疗法, 改善生活质量和手术结果, 以及患者的多学科护理。

参考文献

- [1] Ferlay, J., Soerjomataram, I., Dikshit, R., Eser, S., Mathers, C., Rebelo, M., Parkin, D.M., Forman, D. and Bray, F. (2015) Cancer Incidence and Mortality Worldwide: Sources, Methods and Major Patterns in GLOBOCAN 2012. *International Journal of Cancer*, **136**, E359-E386. <https://doi.org/10.1002/ijc.29210>
- [2] Malvezzi, M., Carioli, G., Bertuccio, P., Rosso, T., Boffetta, P., Levi, F., La Vecchia, C. and Negri, E. (2016) European Cancer Mortality Predictions for the Year 2016 with Focus on Leukaemias. *Annals of Oncology*, **27**, 725-731. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdw022>
- [3] Parkin, D.M., Boyd, L. and Walker, L.C. (2011) 16. The Fraction of Cancer Attributable to Lifestyle and Environmental Factors in the UK in 2010. *British Journal of Cancer*, **105**, S77-S81. <https://doi.org/10.1038/bjc.2011.489>
- [4] Avgerinos, D.V. and Björnsson, J. (2001) Malignant Neoplasms: Discordance between Clinical Diagnoses and Autopsy Findings in 3, 118 Cases. *APMIS: Acta Pathologica, Microbiologica, et Immunologica Scandinavica*, **109**, 774-780. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0463.2001.d01-145.x>
- [5] Levi, F., Lucchini, F., Negri, E. and La Vecchia, C. (2003) Pancreatic Cancer Mortality in Europe: The Leveling of an Epidemic. *Pancreas*, **27**, 139-142. <https://doi.org/10.1097/00006676-200308000-00006>
- [6] Sens, M.A., Zhou, X.D., Weiland, T., Marvin, C.A. and Marvin Cooley, A. (2009) Unexpected Neoplasia in Autopsies: Potential Implications for Tissue and Organ Safety. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*, **133**, 1923-1931. <https://doi.org/10.5858/133.12.1923>
- [7] Karim-Kos, H.E., De Vries, E., Soerjomataram, I., Lemmens, V., Siesling, S. and Coebergh, J.W.W. (2007) Recent Trends of Cancer in Europe: A Combined Approach of Incidence, Survival and Mortality for 17 Cancer Sites Since the 1990s. *European Journal of Cancer*, **44**, 1345-1389. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2007.12.015>
- [8] Lambe, M., Eloranta, S., Wigertz, A. and Blomqvist, P. (2011) Pancreatic Cancer; Reporting and Long-Term Survival in Sweden. *Acta Oncologica*, **50**, 1220-1227. <https://doi.org/10.3109/0284186X.2011.599338>
- [9] Weiss, W. and Benarde, M.A. (1983) The Temporal Relation between Cigarette Smoking and Pancreatic Cancer. *American Journal of Public Health*, **73**, 1403-1404. <https://doi.org/10.2105/AJPH.73.12.1403>
- [10] Jarosz, M., Sekuła, W. and Rychlik, E. (2012) Influence of Diet and Tobacco Smoking on Pancreatic Cancer Incidence

in Poland in 1960-2008. *Gastroenterology Research and Practice*, **2012**, Article ID: 682156.

<https://doi.org/10.1155/2012/682156>

- [11] Anand, P., Kunnumakkara, A.B., Sundaram, C., Harikumar, K.B., Tharakan, S.T., Lai, O.S., Sung, B. and Aggarwal, B.B. (2008) Cancer Is a Preventable Disease That Requires Major Lifestyle Changes. *Pharmaceutical Research*, **25**, 2097-2116. <https://doi.org/10.1007/s11095-008-9661-9>
- [12] Vrieling, A., Bueno-de-Mesquita, H.B., Boshuizen, H.C., Michaud, D.S., Severinsen, M.T., Overvad, K., *et al.* (2010) Cigarette Smoking, Environmental Tobacco Smoke Exposure and Pancreatic Cancer Risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *International Journal of Cancer*, **126**, 2394-2403. <https://doi.org/10.1002/ijc.24907>
- [13] Lynch, S.M., Vrieling, A., Lubin, J.H., Kraft, P., Mendelsohn, J.B., Hartge, P., Canzian, F., *et al.* (2009) Cigarette Smoking and Pancreatic Cancer: A Pooled Analysis from the Pancreatic Cancer Cohort Consortium. *American Journal of Epidemiology*, **170**, 403-413. <https://doi.org/10.1093/aje/kwp134>
- [14] Talicia, T. (2012) Cancer Facts & Figures 2012. American Cancer Society (ACS). *Journal of Consumer Health on the Internet*, **16**, 366-367. <https://doi.org/10.1080/15398285.2012.701177>
- [15] Calle, E.E., Rodriguez, C., Walker-Thurmond, K. and Thun, M.J. (2003) Overweight, Obesity, and Mortality from Cancer in A Prospectively Studied Cohort of U.S. Adults. *The New England Journal of Medicine*, **348**, 1625-1638. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa021423>
- [16] Aune, D., Greenwood, D.C., Chan, D.S.M., Vieira, R., Vieira, A.R., Navarro Rosenblatt, D.A., *et al.* (2012) Body Mass Index, Abdominal Fatness and Pancreatic Cancer Risk: A Systematic Review and Non-Linear Dose-Response Meta-Analysis of Prospective Studies. *Annals of Oncology*, **23**, 843-852. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdr398>
- [17] Larsson, S.C. and Wolk, A. (2012) Red and Processed Meat Consumption and Risk of Pancreatic Cancer: Meta-analysis of Prospective Studies. *British Journal of Cancer*, **106**, 603-607. <https://doi.org/10.1038/bjc.2011.585>
- [18] Arem, H., Mayne, S.T., Sampson, J., Risch, H. and Stolzenberg-Solomon, R.Z. (2013) Dietary Fat Intake and Risk of Pancreatic Cancer in the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer Screening Trial. *Annals of Epidemiology*, **23**, 571-575. <https://doi.org/10.1016/j.annepidem.2013.06.006>
- [19] Bao, Y., Hu, F.B., Giovannucci, E.L., Wolpin, B.M., Stampfer, M.J., Willett, W.C. and Fuchs, C.S. (2013) Nut Consumption and Risk of Pancreatic Cancer in Women. *British Journal of Cancer*, **109**, 2911-2916. <https://doi.org/10.1038/bjc.2013.665>
- [20] Michaud, D.S., Vrieling, A., Jiao, L., Mendelsohn, J.B., Steplowski, E., Lynch, S.M., *et al.* (2010) Alcohol Intake and Pancreatic Cancer: A Pooled Analysis from the Pancreatic Cancer Cohort Consortium (PanScan). *Cancer Causes & Control*, **21**, 1213-1225. <https://doi.org/10.1007/s10552-010-9548-z>
- [21] Wu, Q.-J., Wu, L., Zheng, L.-Q., Xu, X., Ji, C. and Gong, T.-T. (2016) Consumption of Fruit and Vegetables Reduces Risk of Pancreatic Cancer: Evidence from Epidemiological Studies. *European Journal of Cancer Prevention*, **25**, 196-205. <https://doi.org/10.1097/CEJ.0000000000000171>
- [22] Rosato, V., Polesel, J., Bosetti, C., Serraino, D., Negri, E. and La Vecchia, C. (2015) Population Attributable Risk for Pancreatic Cancer in Northern Italy. *Pancreas*, **44**, 216-220. <https://doi.org/10.1097/MPA.0000000000000251>
- [23] Haugvik, S.-P., Hedenström, P., Korsæth, E., Valente, R., Hayes, A., Siuka, D., Maisonneuve, P., *et al.* (2015) Diabetes, Smoking, Alcohol Use, and Family History of Cancer as Risk Factors for Pancreatic Neuroendocrine Tumors: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Neuroendocrinology*, **101**, 133-142. <https://doi.org/10.1159/000375164>
- [24] Li, D., Tang, H., Hassan, M.M., Holly, E.A., Bracci, P.M. and Silverman, D.T. (2011) Diabetes and Risk of Pancreatic Cancer: A Pooled Analysis of Three Large Case-Control Studies. *Cancer Causes & Control*, **22**, 189-197. <https://doi.org/10.1007/s10552-010-9686-3>
- [25] Bosetti, C., Rosato, V., Li, D., Silverman, D., Petersen, G.M., Bracci, P.M., Neale, R.E., *et al.* (2014) Diabetes, Anti-diabetic Medications, and Pancreatic Cancer Risk: An Analysis from the International Pancreatic Cancer Case-Control Consortium. *Annals of Oncology*, **25**, 2065-2072. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdu276>
- [26] Ekblom, A., McLaughlin, J.K., Karlsson, B.M., Nyrén, O., Gridley, G., Adami, H.O. and Fraumeni, J.F. (1994) Pancreatitis and Pancreatic Cancer: A Population-Based Study. *Journal of the National Cancer Institute*, **86**, 625-627. <https://doi.org/10.1093/jnci/86.8.625>
- [27] Yujin, K., Terumi, K., Hajime, A., Kensuke, T. and Naoto, E. (2011) Incidence of and Risk Factors for Developing Pancreatic Cancer in Patients with Chronic Pancreatitis. *Hepato-Gastroenterology*, **58**, 609-611.
- [28] Duell, E.J., Lucenteforte, E., Olson, S.H., Bracci, P.M., Li, D., Risch, H.A., *et al.* (2012) Pancreatitis and Pancreatic Cancer Risk: A Pooled Analysis in the International Pancreatic Cancer Case-Control Consortium (PanC4). *Annals of Oncology*, **23**, 2964-2970. <https://doi.org/10.1093/annonc/mds140>
- [29] Lowenfels, A.B., Maisonneuve, P., Whitcomb, D.C. and the International Hereditary Pancreatitis Study Group (2000) Risk Factors for Cancer in Hereditary Pancreatitis. International Hereditary Pancreatitis Study Group. *The Medical*

- Clinics of North America*, **84**, 565-573. [https://doi.org/10.1016/S0025-7125\(05\)70240-6](https://doi.org/10.1016/S0025-7125(05)70240-6)
- [30] Shen, M., Boffetta, P., Olsen, J.H., Andersen, A., Hemminki, K., Pukkala, E., Tracey, E., *et al.* (2006) A Pooled Analysis of Second Primary Pancreatic Cancer. *American Journal of Epidemiology*, **163**, 502-511. <https://doi.org/10.1093/aje/kwj073>
- [31] Claudio, L., Paola, C. and Aldo, S. (2016) Pancreatic Ductal Adenocarcinoma and Its Variants. *Surgical Pathology Clinics*, **9**, 547-560. <https://doi.org/10.1016/j.path.2016.05.003>
- [32] Nagtegaal, I.D., Odze Robert, D., Klimstra, D., Paradis, V., Rugge, M., Schirmacher, P., *et al.* (2020) The 2019 WHO Classification of Tumours of the Digestive System. *Histopathology*, **76**, 182-188. <https://doi.org/10.1111/his.13975>
- [33] Canto, M.I., Harinck, F., Hruban, R.H., Offerhaus, G.J., Poley, J.-W., Kamel, I., *et al.* (2013) International Cancer of the Pancreas Screening (CAPS) Consortium Summit on the Management of Patients with Increased Risk for Familial Pancreatic Cancer. *Gut*, **62**, 399-347. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2012-303108>
- [34] Del Chiaro, M., Segersvärd, R., Lohr, M., Verbeke, C. (2014) Early Detection and Prevention of Pancreatic Cancer: Is It Really Possible Today? *World Journal of Gastroenterology*, **20**, 12118-12131. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i34.12118>
- [35] Unger, K., Mehta, K.Y., Kaur, P., Wang, Y., Menon, S.S., Jain, S.K., *et al.* (2018) Metabolomics Based Predictive Classifier for Early Detection of Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *Oncotarget*, **9**, 23078-23090. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.25212>
- [36] Poley, J.W., Kluijft, I., Gouma, D.J., Harinck, F., Wagner, A., Aalfs, C., *et al.* (2009) The Yield of First-Time Endoscopic Ultrasonography in Screening Individuals at a High Risk of Developing Pancreatic Cancer. *The American Journal of Gastroenterology*, **104**, 2175-2181. <https://doi.org/10.1038/ajg.2009.276>
- [37] Yu, J., Sadakari, Y., Shindo, K., Suenaga, M., Brant, A., Almario, J.A.N., *et al.* (2017) Digital Next-Generation Sequencing Identifies Low-Abundance Mutations in Pancreatic Juice Samples Collected from the Duodenum of Patients with Pancreatic Cancer and Intraductal Papillary Mucinous Neoplasms. *Gut*, **66**, 1677-187. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2015-311166>
- [38] Zamboni, G., Hirabayashi, K., Castelli, P. and Lennon, A.M. (2013) Precancerous Lesions of the Pancreas. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*, **27**, 299-322. <https://doi.org/10.1016/j.bpg.2013.04.001>
- [39] Mills, K., Birt, L., Emery, J.D., Hall, N., Banks, J., Johnson, M., *et al.* (2017) Understanding Symptom Appraisal and Help-Seeking in People with Symptoms Suggestive of Pancreatic Cancer: A Qualitative Study. *BMJ Open*, **7**, Article ID: e015682. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2016-015682>
- [40] Keane, M.G., Horsfall, L., Rait, G. and Pereira, S.P. (2014) A Case-Control Study Comparing the Incidence of Early Symptoms in Pancreatic and Biliary Tract Cancer. *BMJ Open*, **4**, Article ID: e005720. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2014-005720>
- [41] Ekin, D.I., Carsten, J., Melissa, S.A., Björn, K., Lynne, S., Stephan, S., *et al.* (2018) R0 versus R1 Resection Matters after Pancreaticoduodenectomy, and Less after Distal or Total Pancreatectomy for Pancreatic Cancer. *Annals of Surgery*, **268**, 1058-1068. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000002345>
- [42] McGuigan, A., Kelly, P., Turkington, R.C., Jones, C., Coleman, H.G. and McCain, R.S. (2018) Pancreatic Cancer: A Review of Clinical Diagnosis, Epidemiology, Treatment and Outcomes. *World Journal of Gastroenterology*, **24**, 4846-4861. <https://doi.org/10.3748/wjg.v24.i43.4846>
- [43] Ghosn, M., Kourie, H.R., El Rassy, E., Haddad, F.G., Hanna, C., El Karak, F., *et al.* (2016) Where Does Chemotherapy Stands in the Treatment of Ampullary Carcinoma? A Review of Literature. *World Journal of Gastrointestinal Oncology*, **8**, 745-750. <https://doi.org/10.4251/wjgo.v8.i10.745>
- [44] Zhan, H.-X., Xu, J.-W., Wu, D., Wu, Z.-Y., Wang, L., Hu, S.-Y. and Zhang, G.-Y. (2017) Neoadjuvant Therapy in Pancreatic Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Prospective Studies. *Cancer Medicine*, **6**, 1201-1219. <https://doi.org/10.1002/cam4.1071>
- [45] Diego, A.S., Koong, T.A.J., Poultsides, G.A., Visser, B.C., Haraldsdottir, S., Koong, A.C., *et al.* (2018) Management of Borderline Resectable Pancreatic Cancer. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, **100**, 1155-1174. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2017.12.287>