

**OLCZYK, Krzysztof. Pancreatic cancer - diagnosis, risk factors and treatment. Literature review. Journal of Education, Health and Sport. 2023;17(1):178-192. eISSN 2391-8306. DOI <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2023.17.01.016>
<https://apcz.umk.pl/JEHS/article/view/45697>
<https://zenodo.org/record/8330279>**

The journal has had 40 points in Ministry of Education and Science of Poland parametric evaluation. Annex to the announcement of the Minister of Education and Science of December 21, 2021. No. 32343. Has a Journal's Unique Identifier: 201159. Scientific disciplines assigned: Physical Culture Sciences (Field of Medical sciences and health sciences); Health Sciences (Field of Medical Sciences and Health Sciences). Punkty Ministerialne z 2019 - aktualny rok 40 punktów. Załącznik do komunikatu Ministra Edukacji i Nauki z dnia 21 grudnia 2021 r. Lp. 32343. Posiada Unikatowy Identyfikator Czasopisma: 201159. Przynależność dyscypliny naukowej: Nauki o kulturze fizycznej (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu); Nauki o zdrowiu (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu).
© The Authors 2023;
This article is published with open access at License Open Journal Systems of Nicolaus Copernicus University in Torun, Poland
Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Noncommercial License which permits any noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author (s) and source are credited. This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non commercial license Share alike. (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.
The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this paper.
Received: 13.08.2023. Revised: 24.08.2023. Accepted: 06.09.2023. Published: 13.09.2023.

Pancreatic cancer - diagnosis, risk factors and treatment. Literature review

Krzysztof Olczyk

<https://orcid.org/0009-0002-5007-5396>

Provincial Specialist Hospital No. 5 St. Barbara`s in Sosnowiec, Poland

krzysztof.olczyk@interia.pl

Abstract

Pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC) is a highly aggressive tumor. Due to the lack of characteristic symptoms, it is usually detected in the advanced stage. Resection of the tumor is possible only in 10-20% of all patients, which significantly extends and improves the quality of their life. Therefore, new diagnostic methods are sought to detect PDAC at an early stage. Biomarkers are also increasingly being used in the diagnosis of pancreatic cancer, as well as genetic testing to better identify those at risk and use screening among them. Despite the development of treatments for pancreatic cancer, it still has a low 5-year survival rate, so there is a constant need for research into more effective therapeutic modalities.

Key words: pancreatic cancer, surgical treatment, systemic treatment, chemotherapy, biomarkers, risk factors.

Wstęp

Gruźlakorak przewodowy trzustki (PDAC) jest śmiertelną chorobą, której liczba zachorowań z roku na rok rośnie. Rokowanie u pacjentów z tym guzem jest bardzo złe, ze względu na to, że 90% zmian nowotworowych jest wykrywanych w późnym stadium, a w >50% przypadków z przerzutami odległymi [1,2]. Od chwili postawienia diagnozy rok przeżywa około 25% chorych, a wskaźnik przeżycia 5-letniego wynosi zaledwie 10% [3]. Tylko około 15-20% pacjentów kwalifikuje się do operacji w chwili rozpoznania [1].

Przegląd piśmiennictwa wskazuje na stały wzrost zainteresowania badaczy poznaniem dokładnych procesów prowadzących do powstania i rozwoju PDAC możliwością wczesnego wykrywania tej choroby, a także nowymi sposobami jej leczenia. W tym artykule omówiony zostanie aktualny stan wiedzy na temat sposobów diagnozowania tej choroby, jej objawów, czynników predysponujących, markerów wczesnego wykrywania a także metod jej leczenia.

Czynniki ryzyka

Do czynników ryzyka jakie możemy powiązać z występowaniem raka trzustki należy palenie papierosów. Badania na licznej grupie pacjentów wskazały, że palenie papierosów zwiększa ryzyko wystąpienia raka trzustki o 1,74 w stosunku do osób które nigdy nie paliły. Oddziaływania między zwiększonym ryzykiem raka trzustki, a paleniem papierosów prawdopodobnie wynikają z wielu czynników. Wśród nich możemy wyróżnić uszkodzenie DNA, a także zapalenie i zwłóknienie trzustki [4]

Kolejnym z czynników ryzyka jest spożywanie alkoholu. Wypijanie powyżej 6 drinków dziennie zwiększa ryzyko wystąpienia raka trzustki o 1,6 razy w porównaniu do grupy niepijącej.

Istotny wpływ na zwiększenie ryzyka wystąpienia raka trzustki ma także cukrzyca. W tym wypadku ryzyko wzrasta dla pacjentów przewlekle chorych oraz tych ze świeżo rozpoznaną chorobą [5]. W przypadku cukrzycy, która trwa powyżej 3 lat, ryzyko zwiększa się od 1,5 do 2,4 raza [6]. W przypadku cukrzycy o nowym początku (NOD) wystąpienie cukrzycy jest prawdopodobnie skutkiem, a nie przyczyną PDAC [7]. Ostatnie badania pokazują, że u około 1% pacjentów z NOD, PDAC rozwinie się w ciągu 3 lat [8]. Przy czym istotną rolę odgrywają tutaj również czynniki rasowe oraz wiek pacjenta. W badaniach wykazano, że u białych mężczyzn po 50 roku życia chorujących na NOD ryzyko wystąpienia PDAC wzrasta o 3% [7].

Wśród czynników powodujących zwiększających ryzyko wystąpienia PDAC wymieniana jest także otyłość. Jednak ze względu na korelacje występowania cukrzycy u osób chorujących na otyłość czynnik ten jest trudny do jednoznacznego określenia [5,7]. Jednak w niektórych badaniach mimo brania pod uwagę historii cukrzycy ryzyko związane z PDAC wciąż było większe u osób otyłych co pokazuje, że otyłość może być kolejnym niezależnym czynnikiem ryzyka, nie wynikającym tylko z istnienia choroby współistniejącej jaką jest

cukrzyca [9]. Aktualne dane pokazują, że ryzyko rozwoju PDAC u osób ze wskaźnikiem masy ciała $> 30\text{kg/m}^2$ jest prawie dwukrotnie wyższe od osób, które ten wskaźnik mają niższy [6].

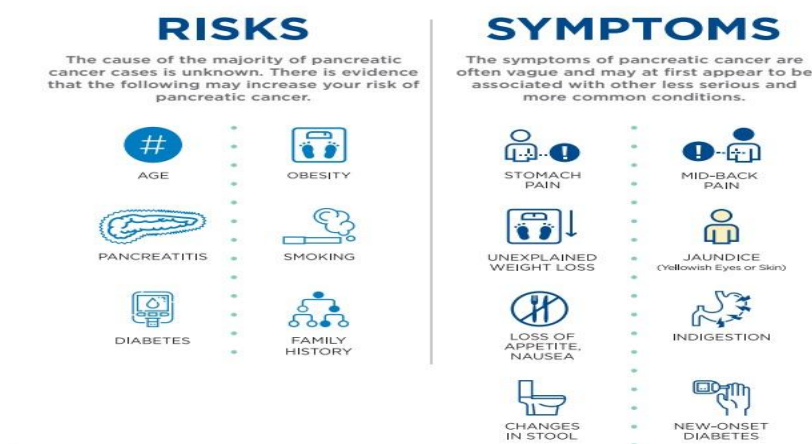
Występowanie przewlekłego zapalenia raka trzustki również wiąże się z zwiększonym ryzykiem występowania PDAC. Jednak czynnik ten podobnie jak w przypadku cukrzycy jest trudny do jednoznacznego interpretowania. Trudność ta wynika z faktu, że PDAC powoduje niedrożność przewodów trzustkowych, co prowadzi do wystąpienia przewlekłego zapalenia trzustki. Ze względu na to, że podwyższone ryzyko PDAC występuje nawet po długoterminowej obserwacji chorego z przewlekłym zapaleniem trzustki można traktować to zapalenie jako niezależny czynnik ryzyka [10]. Rozpoznanie tego czynnika ryzyka nie ułatwia również fakt, że zarówno w przypadku PDAC jak i przewlekłego zapalenia trzustki czynnikami ryzyka są palenie papierosów i spożywanie alkoholu komplikując jednoznaczną ocenę tego czynnika ryzyka [10,11].

Istotnym czynnikiem ryzyka są również oddziedziczone warianty DNA. W przypadku wystąpienia raka trzustki w wywiadzie rodzinnym ryzyko PDAC wzrasta o 10%. Wystąpienie zwiększonego ryzyka jest też efektem występowania kilku dziedzicznych zespołów takich jak: rodzinny zespół znamion dysplastycznych (spowodowany przez mutacje *CDKN2A*) oraz zespół Peutza-Jeghersa (spowodowany przez mutacje *STK11*). W przypadku obu tych zespołów ryzyko wystąpienia raka trzustki ale też innych narządów jest znacząco podwyższone [12,13].

Ryzyko zachorowania wzrasta również u pacjentów z dziedzicznym zapaleniem trzustki, co wynika z powodu nawracających zapaleń. Pacjenci którzy posiadają konstytucyjne mutacje genu *PRSSI* (najlepiej scharakteryzowany gen dziedzicznego zapalenia trzustki) mają ryzyko PDAC wynoszące około 50% w wieku 75 lat [14]. Jeśli w rodzinie pacjenta 2 krewnych w pierwszej linii chorowało na PDAC mówimy o „rodzinnym raku trzustki”. Powoduje to zwiększenie ryzyka zachorowania na raka trzustki. Czasem mutacje te związane są ze zmianami występującymi w dobrze scharakteryzowanych genach, jednak w większości przypadków podłoże genetyczne tego zjawiska pozostaje nieznane [15,16].

Diagnostyka

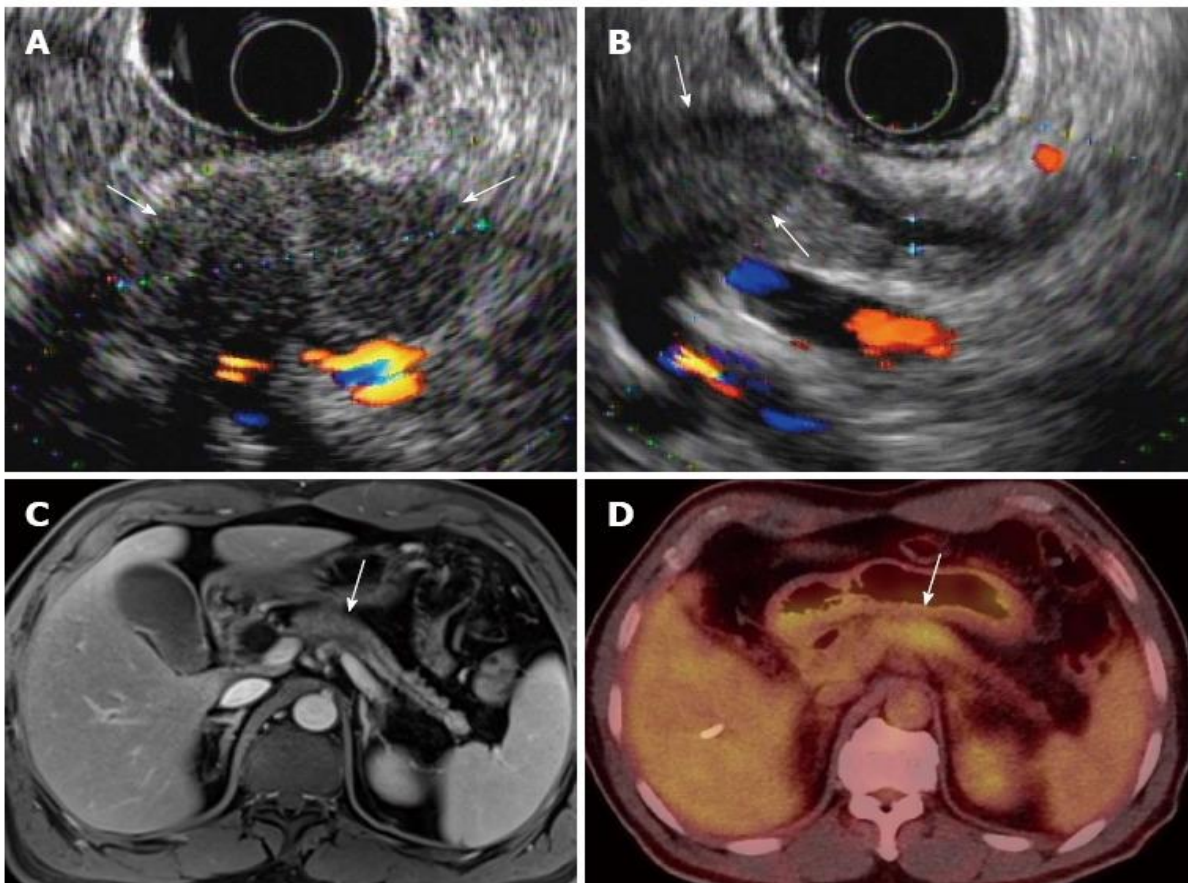
Diagnostykę raka trzustki powinno się zacząć od przeprowadzenia pełnego wywiadu i badania fizykalnego. Następnie pacjent powinien zostać skierowany na badania obejmujące pełną morfologię krwi, panel elektrolitów oraz testy czynnościowe wątroby. Te ostatnie są przeprowadzane aby ocenić czy występuje niedrożność dróg żółciowych. Czasami w przypadku nowotworu głowy trzustki występuje bezbolesna żółtaczka. Występnie żółtego zabarwienia skóry i białkówki oczu jest często pierwszym widocznym symptomem choroby. Wtedy niezbędne jest przeprowadzenie protezoplastyki u osoby chorej. Jeśli u pacjenta występuje ból w nadbrzuszu lub okolicy pleców wtedy należy przeprowadzić badanie zawartości amylazy w surowicy aby sprawdzić czy występuje ostre zapalenie trzustki. Często PDAC towarzyszy również znaczna, niewyjaśniona utrata masy ciała, spadek apetytu, nudności, niestrawność oraz występowanie stolców tłuszczowych [17]. Do diagnozy występowania PDAC stosowany jest biomarker CA19-9. W jego przypadku czułość oraz swoistość są na poziomie około 80% u pacjentów u których wystąpiły objawy choroby [18]. Wpływ na poziom CA19-9 ma wielkość guza oraz występowanie przerzutów, co przekłada się na rokowaniu pacjenta [18]. Biomarker ten jest również wykorzystywany do śledzenia odpowiedzi na terapię ogólnoustrojową. CA19-9 może być również podwyższone w przypadku łagodnej choroby trzustki i dróg żółciowych oraz niedrożności dróg żółciowych. W przypadku 10% chorych nie występuje podwyższony poziom CA19-9 i marker ten nie wnosi żadnej informacji w procesie diagnostyki PDAC [19].



Rycina 1. Graficzne przedstawienie czynników ryzyka oraz objawów raka trzustki. (Źródło: Hirshberg Foundation for Pancreatic Cancer Foundation www.pancreatic.org [dostęp: 7.08.2023 r.] [20])

Obrazowanie

Badaniem obrazowym do oceny gruczolakoraka trzustki jest tomografia komputerowa (TK) jamy brzusznej z kontrastem. Badanie to wykazuje czułość na poziomie 76-96% [21]. PDAC jest zwykle obrazowany jako hipodensyjny obraz w stosunku do mięszu trzustki. Jest to efektem słabego przenikania kontrastu do guzów które uległy desmoplazji i z tego powodu mają wysokie ciśnienie śródmiąższowe. Ze względu na to, że TK dostarcza lepszych szczegółów anatomicznych niż rezonans magnetyczny (MRI) to TK jest badaniem z wyboru. Jednak w przypadku pacjentów u których występuje alergia na kontrast lub ostra niewydolność nerek diagnostyka obrazowa opiera się na MRI. Pozytonowa emisyjna tomografia komputerowa (PET/CT) zwykle nie jest stosowana w przypadku PDAC. Jednak może być wykorzystywana w przypadku nieproporcjonalnie zwiększonego poziomu CA 19-9 do stopnia zaawansowania nowotworu. Dzięki temu możliwe jest określenie utajonych przerzutów. Do pozyskiwania tkanek w celu potwierdzenia raka trzustki jest wykorzystywana ultrasonografia endoskopowa. Metoda ta może być również przydatna w wykrywaniu małych, izodensyjnych zmian [21].



Rycina 2. 58-letni mężczyzna z rakiem trzonu trzustki. A,B: W endoskopowej ultrasonografii ukazana została hipoechogeniczna masa o wielkości 3cm w trzonie trzustki (strzałki) z poszerzeniem dystalnego przewodu trzustkowego. C: Hipointensyjna masa (strzałka) w fazie żyły wrotnej zobrazowania w badaniu rezonansu magnetycznego po wzmocnieniu kontrastowym. D: Zwiększony metabolizm w obrębie masy guza (strzałka) w badaniu PET/CT. PET: pozytonowa tomografia emisyjna; CT: tomografia komputerowa.

(Źródło: Lee ES, Lee JM. Imaging diagnosis of pancreatic cancer: a state-of-the-art review. World J Gastroenterol. 2014 Jun 28;20(24):7864-77. doi: 10.3748/wjg.v20.i24.7864. PMID: 24976723; PMCID: PMC4069314 [22].)

Metody wczesnego wykrywania

Badania przesiewowe w kierunku raka trzustki ze względu na jego stosunkowo niską częstość występowania nie są prowadzone [23]. Wysoka śmiertelność w przypadku PDAC jest spowodowana tym, że u ponad 50% chorych występują przerzuty już w momencie rozpoznania, zatem wydłużenie czasu życia jest uzależnione od małych rozmiarów guza i wczesnego stadium choroby. Dlatego tak ważne jest wczesne wykrywanie rozwijającego się procesu nowotworowego. Nadzór stosuje się jedynie u osób predysponowanych genetycznie. Do takich osób można zaliczyć między innymi nosicieli mutacji *CDKN2A*, *p16 Leiden*, *PRSS1* czy *STK11/LKB1*. Progiem do rozważenia wprowadzenia szczególnej obserwacji jest obecnie ryzyko wystąpienia PDAC w ciągu życia wynoszące 5%. Nadzór ten ma na celu wczesne wykrycie PDAC lub zmian prekursorowych wysokiego stopnia (śródnaślankowa neoplazja trzustki lub śródprzewodowy brodawkowaty nowotwór śluzowy) aby zapobiec progresji złośliwej choroby nowotworowej [24]. Wśród metod kontroli można wyróżnić endoskopowe USG, tomografię komputerową czy obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego, podczas których często wykrywane są zmiany torbielowate u osób podwyższonego ryzyka (HRI) [25]. Zaleca się także raz do roku kontrolować stężenie glukozy we krwi obwodowej lub hemoglobiny glikowanej (HbA1C) w celu rozpoznania cukrzycy *de novo*. Metaanaliza badań prospektywnych wykazała, że tylko 20% chorych wysokiego ryzyka z PDAC było dzięki programom nadzoru w IV stopniu zaawansowania [25]. Dodatkowo wykazano, że PDAC wykrywane w grupie HRI było w znacznie większym odsetku kwalifikowane do resekcji niż PDAC wykryty w populacji ogólnej. Zwraca się uwagę na problem w zastosowaniu konwencjonalnych badań przesiewowych w grupie HRI ze względu na duże koszty, inwazyjność (EUS) oraz nieoptymalną czułość i specyficzność.

Biomarkery do wczesnego wykrywania PDAC

Biomarkery mogą znaleźć swoje zastosowanie do wykrywania zmian typu PanIN albo PDAC we wczesnym stadium. Pomagają też rozstrzygnąć wątpliwości dotyczące zmiany uzyskanej za pomocą badań obrazowych, co pozwala uniknąć niepotrzebnej zwłoki w zastosowaniu leczenia zmian w trzustce, które pozornie wydają się być łagodne. W tym celu wykorzystuje się molekuly obecne w soku trzustkowym, jak na przykład zmutowane DNA *TP53/SMAD4* [26] oraz te obecne we krwi, na przykład: CA19-9 [27], krążące DNA guza [ctDNA], bezkomórkowe DNA (cfDNA) [28]. W dalszym ciągu prowadzone są badania nad

przydatnością wymienionych markerów w wykrywaniu PDAC, gdyż jednym z wyzwań jest na przykład bardzo niskie stężenie ctDNA we krwi, szczególnie we wczesnym stadium rozwoju choroby.

Leczenie :

Leczenie raka trzustki jest uzależnione od stadium zaawansowania nowotworu. Można wyróżnić guzy resekcyjne, granicznie resekcyjne, miejscowo zaawansowane oraz nieresekcyjne. W przypadku guzów resekcyjnych, bez obecności przerzutów odległych oraz w bezpiecznej odległości od naczyń wykonuje się częściowe wycięcie trzustki. W przypadku gdy zajęta jest głowa trzustki jest to pankreatoduodenektomia sposobem Whipple'a (usunięcie głowy trzustki, przylegającego do trzustki odcinka dwunastnicy, pęcherzyka żółciowego oraz usunięcie części odźwiernikowej żołądka) lub zabieg metodą Traverso-Longmire'a (operacja z zaoszczędzeniem odźwiernika, przy jednoczesnym usunięciu węzłów chłonnych okołotrzustkowych, gdzie wskazane jest wycięcie i zbadanie minimum 11 węzłów chłonnych) w przypadku obecności nowotworu w ogonie wykonuje się dystalną pankreatektomię z usunięciem śledzony. Czasami usuwa się chirurgicznie całą trzustkę, gdy procesem chorobowym zajęty jest cały narząd [29]. Po resekcji w ciągu 4-8 tygodni wprowadza się terapię adjuwantową. Schemat leczenia uzależniony jest od stanu pacjenta oraz stadium nowotworu. Dzięki postępom poczynionym w wykrywaniu biomarkerów genetycznych, użyciu krążącego DNA nowotworowego (ctDNA) jako wskaźnika zaawansowania choroby oraz rozwojowi metod obrazowania możliwa jest lepsza optymalizacja leczenia i dobór terapii uzupełniającej, na co zwracają uwagę Turpin i wsp [30].

Niekiedy dodatkowo wprowadza się leczenie neoadjuwantowe (chemioterapia i/lub radioterapia), po którym dopiero wykonuje się zabieg chirurgiczny. Ma to miejsce w przypadku nowotworów miejscowo zaawansowanych i służy poprawie odsetka resekcji z ujemnym marginesem oraz potencjalnemu obniżeniu stopnia zaawansowania choroby. Dzięki technikom operacyjnym, a także wstępnemu pobraniu materiału poprzez biopsję stało się możliwe badanie ekspresji różnych immunologicznie istotnych białek i komórek oraz ekspresję genów w komórkach nowotworowych raka trzustki [31,32]. Na tej postawie Farrena i wsp. [33] odkryli istotne różnice w wyciętych tkankach nowotworowych z nieleczonych guzów trzustki w porównaniu do guzów leczonych terapią neoadjuwantową, na korzyść tych ostatnich.

W przypadku choroby nieoperacyjnej i przerzutowej schemat leczenia zależy od kilku czynników: od odpowiedzi na leczenie, ogólnego stanu chorego, obecności różnych mutacji genetycznych oraz fenotypów. W pierwszym rzucie zwykle stosuje się leczenie według schematu FOLFIRIOX (leukoworyna, fluorouracyl, irinotekan oraz oksaliplatyna) lub gemcytabinę z paklitakselem związanym z albuminami (nab), czy też gemcytabinę w monoterapii [31]. Pierwsze dwa schematy dotyczą chorych w stopniu 0-1 w skali sprawności wg Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG), natomiast monoterapia gemcytabiną jest ordynowana u pacjentów z minimum 2 punktami w ECOG. Obecnie dostępnych jest niewiele wyników badań dotyczących kolejnych linii chemioterapii. W drugiej linii leczenia u chorych, którzy wyjściowo byli poddani terapii schematem FOLFIRINOX można rozważyć zastosowanie gemcytabiny. Natomiast u osób z rakiem trzustki, którzy są w dobrym stanie sprawności, a którzy wcześniej nie otrzymywali leczenia fluoropirymidynami można rozważyć schemat OFF (oksalipiatyna, 5-fluorouracyl, folian wapnia), lub FOLFOX-4 (oksalipiatyna, 5-fluorouracyl, leukoworyna) [34].

Zgodnie z zleceniami Europejskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (2015 i 2017), National Comprehensive Cancer Network (2018) i Amerykańskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (2018) nanoliposomalny irinotekan jest zalecany jako lek drugiej linii u chorych na uogólnionego raka trzustki po niepowodzeniu leczenia gemcytabiną, jednak nie jest on refundowany w Polsce [34].

W 2022 roku w Polsce na liście leków refundowanych do leczenia podtrzymującego znalazł się olaparib. Należy on do inhibitorów poli(ADP-rybozy) [35]. Można go jednak zastosować u bardzo wąskiego grona pacjentów z tego względu, że warunkiem jego zastosowania jest obecność mutacji w genach BRCA1/2 oraz ukończenie co najmniej 16-tygodniowego cyklu chemioterapii z udziałem pochodnych platyny [36].

W ostatnich latach badano także możliwości leczenia immunologicznego w niektórych wariantach PDAC, np. w przypadku obecności niestabilności mikrosatelitarnej [MSI] [37]. Przykładem jest pembrolizumab – przeciwciało przeciwko receptorom programowanej śmierci komórki typu 1 (PD-1), obecnym na powierzchni limfocytów T. Zapobiega ono wiązaniu się PD-1 z ligandem programowanej śmierci-1 PD-L1 obecnym na komórkach nowotworowych i przekazaniu sygnału hamującego dla limfocyta. Dzięki temu limfocyty cytotoksyczne mogą efektywnie rozpoznawać i eliminować komórki nowotworowe [34]. Trudnością w leczeniu okazuje się duża ilość komórek immunosupresyjnych oraz cechy

tkanki zrębowej guza. Zaobserwowano obiecujące wyniki u pacjentów z wysokim MSI, ale nie u chorych z niskim MSI. Obecnie próbuje się łączyć pembolizumab z innymi metodami leczenia – chemioterapią, radioterapią i innymi immunoterapiami aby zwiększyć jego skuteczność [37].

Część badań skupia się obecnie na leczeniu podtrzymującym raka trzustki z minimalną chorobą resztkową, wykrywaną przy użyciu ctDNA w celu poprawy długości życia. Próby kliniczne, w których badano połączenie 5-fluorouracylu i leukoworyny lub gemcytabiny w terapii podtrzymującej dały zachęcające wyniki [38,39].

Przegląd piśmiennictwa wskazuje na stały wzrost zainteresowani badaczy tematem rozwoju technik wczesnego wykrywania raka trzustki oraz sposobów jego leczenia. Mimo postępów poczynionych w diagnostyce odsetek chorych, u których rozpoznaje się chorobę we wczesnym stadium jest wciąż niezadowalający, a aktualnie dostępne metody terapeutyczne niewystarczające. Zatem niezbędne jest dalsze prowadzenie badań nad wprowadzaniem bardziej swoistych i czułych metod wykrywania PDAC, oraz doskonalszych sposobów leczenia co miałyby przełożenie na jakość i długość życia chorych.

1. Zgoda pacjenta: nie dotyczy

2. Dane pozyskano z PubMed i Google Scholar.

3. Ocena etyczna: nie dotyczy

4. Wkład autora:

-Konceptualizacja Krzysztof Olczyk

-Metodologia Krzysztof Olczyk

-Oprogramowanie Krzysztof Olczyk

-Analiza formalna Krzysztof Olczyk

-Przechowywanie danych Krzysztof Olczyk

-Wizualizacja Krzysztof Olczyk

-Nadzór Krzysztof Olczyk

Wszyscy autorzy przeczytali i zgodzili się z opublikowaną wersją manuskryptu.

5. Konflikt interesów: nie dotyczy
6. Finansowanie: nie dotyczy
7. Oświadczenie instytucjonalnej komisji rewizyjnej: nie dotyczy
8. Oświadczenie o świadomej zgodzie: nie dotyczy
9. Oświadczenie o dostępności danych: nie dotyczy

Bibliografia

1. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer Statistics, 2021. *CA Cancer J Clin.* 2021 Jan;71(1):7-33. doi: 10.3322/caac.21654. Epub 2021 Jan 12. Erratum in: *CA Cancer J Clin.* 2021 Jul;71(4):359. PMID: 33433946.
2. Kommalapati A, Tella SH, Goyal G, Ma WW, Mahipal A. Contemporary Management of Localized Resectable Pancreatic Cancer. *Cancers (Basel).* 2018 Jan 20;10(1):24. doi: 10.3390/cancers10010024. PMID: 29361690; PMCID: PMC5789374.
3. Orlewska K, Koziel D. Pancreatic cancer in Poland: an analysis of incidence, mortality and years of life lost over a period of 22 years. *Medical Studies/Studia Medyczne.* 2021;37(4):300-305. doi:10.5114/ms.2021.112385.
4. Weissman S, Takakura K, Eibl G, Pandol SJ, Saruta M. The Diverse Involvement of Cigarette Smoking in Pancreatic Cancer Development and Prognosis. *Pancreas.* 2020 May/Jun;49(5):612-620. doi: 10.1097/MPA.0000000000001550. PMID: 32433397; PMCID: PMC7249487.
5. Hassan MM, Bondy ML, Wolff RA, Abbruzzese JL, Vauthey JN, Pisters PW, Evans DB, Khan R, Chou TH, Lenzi R, Jiao L, Li D. Risk factors for pancreatic cancer: case-control study. *Am J Gastroenterol.* 2007 Dec;102(12):2696-707. doi: 10.1111/j.1572-0241.2007.01510.x. Epub 2007 Aug 31. PMID: 17764494; PMCID: PMC2423805.
6. Klein AP. Pancreatic cancer epidemiology: understanding the role of lifestyle and inherited risk factors. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2021 Jul;18(7):493-502. doi: 10.1038/s41575-021-00457-x. Epub 2021 May 17. PMID: 34002083; PMCID: PMC9265847.

7. Roy A, Sahoo J, Kamalanathan S, Naik D, Mohan P, Kalayarasan R. Diabetes and pancreatic cancer: Exploring the two-way traffic. *World J Gastroenterol*. 2021 Aug 14;27(30):4939-4962. doi: 10.3748/wjg.v27.i30.4939. PMID: 34497428; PMCID: PMC8384733.
8. Chen W, Butler RK, Lustigova E, Chari ST, Wu BU. Validation of the Enriching New-Onset Diabetes for Pancreatic Cancer Model in a Diverse and Integrated Healthcare Setting. *Dig Dis Sci*. 2021 Jan;66(1):78-87. doi: 10.1007/s10620-020-06139-z. Epub 2020 Feb 28. PMID: 32112260.
9. Andersen DK, Korc M, Petersen GM, Eibl G, Li D, Rickels MR, Chari ST, Abbruzzese JL. Diabetes, Pancreatogenic Diabetes, and Pancreatic Cancer. *Diabetes*. 2017 May;66(5):1103-1110. doi: 10.2337/db16-1477. PMID: 28507210; PMCID: PMC5399609.
10. Umans DS, Hoogenboom SA, Sissingh NJ, Lekkerkerker SJ, Verdonk RC, van Hooft JE. Pancreatitis and pancreatic cancer: A case of the chicken or the egg. *World J Gastroenterol*. 2021 Jun 21;27(23):3148-3157. doi: 10.3748/wjg.v27.i23.3148. PMID: 34163103; PMCID: PMC8218365.
11. Weissman S, Takakura K, Eibl G, Pandol SJ, Saruta M. The Diverse Involvement of Cigarette Smoking in Pancreatic Cancer Development and Prognosis. *Pancreas*. 2020 May/Jun;49(5):612-620. doi: 10.1097/MPA.0000000000001550. PMID: 32433397; PMCID: PMC7249487.
12. Goldstein AM, Fraser MC, Struewing JP, Hussussian CJ, Ranade K, Zametkin DP, Fontaine LS, Organic SM, Dracopoli NC, Clark WH Jr, et al. Increased risk of pancreatic cancer in melanoma-prone kindreds with p16INK4 mutations. *N Engl J Med*. 1995 Oct 12;333(15):970-4. doi: 10.1056/NEJM199510123331504. PMID: 7666916.
13. Latchford A, Greenhalf W, Vitone LJ, Neoptolemos JP, Lancaster GA, Phillips RK. Peutz-Jeghers syndrome and screening for pancreatic cancer. *Br J Surg*. 2006 Dec;93(12):1446-55. doi: 10.1002/bjs.5609. PMID: 17115408.
14. Weiss FU. Pancreatic cancer risk in hereditary pancreatitis. *Front Physiol*. 2014 Feb 20;5:70. doi: 10.3389/fphys.2014.00070. PMID: 24600409; PMCID: PMC3929831.
15. Roberts NJ, Norris AL, Petersen GM, Bondy ML, Brand R, Gallinger S, Kurtz RC, Olson SH, Rustgi AK, Schwartz AG, Stoffel E, Syngal S, Zogopoulos G, Ali SZ, Axilbund J, Chaffee KG, Chen YC, Cote ML, Childs EJ, Douville C, Goes FS, Herman JM, Jacobuzio-Donahue C, Kramer M, Makohon-Moore A, McCombie RW,

- McMahon KW, Niknafs N, Parla J, Pirooznia M, Potash JB, Rhim AD, Smith AL, Wang Y, Wolfgang CL, Wood LD, Zandi PP, Goggins M, Karchin R, Eshleman JR, Papadopoulos N, Kinzler KW, Vogelstein B, Hruban RH, Klein AP. Whole Genome Sequencing Defines the Genetic Heterogeneity of Familial Pancreatic Cancer. *Cancer Discov.* 2016 Feb;6(2):166-75. doi: 10.1158/2159-8290.CD-15-0402. Epub 2015 Dec 9. PMID: 26658419; PMCID: PMC4744563.
16. Abe K, Kitago M, Kitagawa Y, Hirasawa A. Hereditary pancreatic cancer. *Int J Clin Oncol.* 2021 Oct;26(10):1784-1792. doi: 10.1007/s10147-021-02015-6. Epub 2021 Sep 2. PMID: 34476650; PMCID: PMC8449773.
 17. Wood LD, Canto MI, Jaffee EM, Simeone DM. Pancreatic Cancer: Pathogenesis, Screening, Diagnosis, and Treatment. *Gastroenterology.* 2022 Aug;163(2):386-402.e1. doi: 10.1053/j.gastro.2022.03.056. Epub 2022 Apr 7. PMID: 35398344; PMCID: PMC9516440.
 18. O'Neill RS, Stoita A. Biomarkers in the diagnosis of pancreatic cancer: Are we closer to finding the golden ticket? *World J Gastroenterol.* 2021 Jul 14;27(26):4045-4087. doi: 10.3748/wjg.v27.i26.4045. PMID: 34326612; PMCID: PMC8311531.
 19. Scarà S, Bottoni P, Scatena R. CA 19-9: Biochemical and Clinical Aspects. *Adv Exp Med Biol.* 2015;867:247-60. doi: 10.1007/978-94-017-7215-0_15. PMID: 26530370.
 20. Hirshberg Foundation for Pancreatic Cancer Foundation www.pancreatic.org
 21. Chu LC, Goggins MG, Fishman EK. Diagnosis and Detection of Pancreatic Cancer. *Cancer J.* 2017 Nov/Dec;23(6):333-342. doi: 10.1097/PPO.0000000000000290. PMID: 29189329.
 22. Lee ES, Lee JM. Imaging diagnosis of pancreatic cancer: a state-of-the-art review. *World J Gastroenterol.* 2014 Jun 28;20(24):7864-77. doi: 10.3748/wjg.v20.i24.7864. PMID: 24976723; PMCID: PMC4069314.
 23. National Cancer Institute. Cancer stat facts: pancreatic cancer. 2021. Available at: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/pancreas.html>. Accessed July 26, 2023
 24. Goggins M, Overbeek KA, Brand R, Syngal S, Del Chiaro M, Bartsch DK, Bassi C, Carrato A, Farrell J, Fishman EK, Fockens P, Gress TM, van Hooft JE, Hruban RH, Kastrinos F, Klein A, Lennon AM, Lucas A, Park W, Rustgi A, Simeone D, Stoffel E, Vasen HFA, Cahen DL, Canto MI, Bruno M; International Cancer of the Pancreas Screening (CAPS) consortium. Management of patients with increased risk for familial pancreatic cancer: updated recommendations from the International Cancer of the Pancreas Screening (CAPS) Consortium. *Gut.* 2020 Jan;69(1):7-17. doi:

- 10.1136/gutjnl-2019-319352. Epub 2019 Oct 31. Erratum in: *Gut*. 2020 Jun;69(6):e3. PMID: 31672839; PMCID: PMC7295005.
25. Corral JE, Mareth KF, Riegert-Johnson DL, Das A, Wallace MB. Diagnostic Yield From Screening Asymptomatic Individuals at High Risk for Pancreatic Cancer: A Meta-analysis of Cohort Studies. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019 Jan;17(1):41-53. doi: 10.1016/j.cgh.2018.04.065. Epub 2018 Jun 30. PMID: 29775792.
26. Suenaga M, Yu J, Shindo K, Tamura K, Almario JA, Zaykoski C, Witmer PD, Fesharakizadeh S, Borges M, Lennon AM, Shin EJ, Canto MI, Goggins M. Pancreatic Juice Mutation Concentrations Can Help Predict the Grade of Dysplasia in Patients Undergoing Pancreatic Surveillance. *Clin Cancer Res*. 2018 Jun 15;24(12):2963-2974. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-17-2463. Epub 2018 Jan 4. PMID: 29301828; PMCID: PMC6435263.
27. Fahrmann JF, Schmidt CM, Mao X, Irajizad E, Loftus M, Zhang J, Patel N, Vykoukal J, Dennison JB, Long JP, Do KA, Zhang J, Chabot JA, Kluger MD, Kastrinos F, Brais L, Babic A, Jajoo K, Lee LS, Clancy TE, Ng K, Bullock A, Genkinger J, Yip-Schneider MT, Maitra A, Wolpin BM, Hanash S. Lead-Time Trajectory of CA19-9 as an Anchor Marker for Pancreatic Cancer Early Detection. *Gastroenterology*. 2021 Mar;160(4):1373-1383.e6. doi: 10.1053/j.gastro.2020.11.052. Epub 2020 Dec 14. PMID: 33333055; PMCID: PMC8783758.
28. Grunvald MW, Jacobson RA, Kuzel TM, Pappas SG, Masood A. Current Status of Circulating Tumor DNA Liquid Biopsy in Pancreatic Cancer. *Int J Mol Sci*. 2020 Oct 16;21(20):7651. doi: 10.3390/ijms21207651. PMID: 33081107; PMCID: PMC7589736.
29. Masiak-Segit W, Rawicz-Pruszyński K, Skórzewska M, Polkowski WP. Surgical treatment of pancreatic cancer. *Pol Przegl Chir*. 2018 Apr 30;90(2):45-53. doi: 10.5604/01.3001.0011.7493. PMID: 29773761.
30. Turpin A, El Amrani M, Bachet JB, Pietrasz D, Schwarz L, Hammel P. Adjuvant Pancreatic Cancer Management: Towards New Perspectives in 2021. *Cancers (Basel)*. 2020 Dec 21;12(12):3866. doi: 10.3390/cancers12123866. PMID: 33371464; PMCID: PMC7767489.
31. Yu Y, Zheng P, Chen Y, Wang B, Paul ME, Tao P, Wang D, Li H, Gu B, Gao L, Wang D, Chen H. Advances and challenges of neoadjuvant therapy in pancreatic cancer. *Asia Pac J Clin Oncol*. 2021 Dec;17(6):425-434. doi: 10.1111/ajco.13504. Epub 2020 Nov 8. PMID: 33164329.

32. Ferri-Borgogno S, Barui S, McGee AM, Griffiths T, Singh PK, Piett CG, Ghosh B, Bhattacharyya S, Singhi A, Pradhan K, Verma A, Nagel Z, Maitra A, Gupta S. Paradoxical Role of AT-rich Interactive Domain 1A in Restraining Pancreatic Carcinogenesis. *Cancers (Basel)*. 2020 Sep 21;12(9):2695. doi: 10.3390/cancers12092695. PMID: 32967217; PMCID: PMC7564752.
33. Farren MR, Sayegh L, Ware MB, Chen HR, Gong J, Liang Y, Krasinskas A, Maithel SK, Zaidi M, Sarmiento JM, Kooby D, Patel P, El-Rayes B, Shaib W, Lesinski GB. Immunologic alterations in the pancreatic cancer microenvironment of patients treated with neoadjuvant chemotherapy and radiotherapy. *JCI Insight*. 2020 Jan 16;5(1):e130362. doi: 10.1172/jci.insight.130362. PMID: 31830001; PMCID: PMC7030821.
34. Klank-Sokołowska E, Kucharewicz M, Wojtukiewicz M. Nanoliposomal irinotecan — new perspectives for the treatment of patients with generalized pancreatic cancer. *Oncol Prakt Klin Edu*. 2019; 5: 295–303.
35. Kindler HL, Hammel P, Reni M, Van Cutsem E, Macarulla T, Hall MJ, Park JO, Hochhauser D, Arnold D, Oh DY, Reinacher-Schick A, Tortora G, Algül H, O'Reilly EM, Bordia S, McGuinness D, Cui K, Locker GY, Golan T. Overall Survival Results From the POLO Trial: A Phase III Study of Active Maintenance Olaparib Versus Placebo for Germline BRCA-Mutated Metastatic Pancreatic Cancer. *J Clin Oncol*. 2022 Dec 1;40(34):3929-3939. doi: 10.1200/JCO.21.01604. Epub 2022 Jul 14. PMID: 35834777.
36. Golan T, Hammel P, Reni M, Van Cutsem E, Macarulla T, Hall MJ, Park JO, Hochhauser D, Arnold D, Oh DY, Reinacher-Schick A, Tortora G, Algül H, O'Reilly EM, McGuinness D, Cui KY, Schlienger K, Locker GY, Kindler HL. Maintenance Olaparib for Germline *BRCA*-Mutated Metastatic Pancreatic Cancer. *N Engl J Med*. 2019 Jul 25;381(4):317-327. doi: 10.1056/NEJMoa1903387. Epub 2019 Jun 2. PMID: 31157963; PMCID: PMC6810605.
37. Zhao P, Li L, Jiang X, Li Q. Mismatch repair deficiency/microsatellite instability-high as a predictor for anti-PD-1/PD-L1 immunotherapy efficacy. *J Hematol Oncol*. 2019 May 31;12(1):54. doi: 10.1186/s13045-019-0738-1. PMID: 31151482; PMCID: PMC6544911.
38. Petrioli R, Torre P, Pesola G, Paganini G, Paoletti L, Miano ST, Martellucci I, Francini G, Francini E. Gemcitabine plus nab-paclitaxel followed by maintenance treatment with gemcitabine alone as first-line treatment for older adults with locally

advanced or metastatic pancreatic cancer. *J Geriatr Oncol.* 2020 May;11(4):647-651. doi: 10.1016/j.jgo.2019.08.008. Epub 2019 Aug 27. PMID: 31471168.

39. Dahan L, Williet N, Le Malicot K, Phelip JM, Desrame J, Bouché O, Petorin C, Malka D, Rebischung C, Aparicio T, Lecaille C, Rinaldi Y, Turpin A, Bignon AL, Bachet JB, Seitz JF, Lepage C, François E; PRODIGE 35 Investigators/Collaborators. Randomized Phase II Trial Evaluating Two Sequential Treatments in First Line of Metastatic Pancreatic Cancer: Results of the PANOPTIMOX-PRODIGE 35 Trial. *J Clin Oncol.* 2021 Oct 10;39(29):3242-3250. doi: 10.1200/JCO.20.03329. Epub 2021 Jul 21. PMID: 34288696.