

Prekancerózní stavy a rizikové faktory karcinomu pankreatu a žlučových cest

Precancerous Conditions and Risk Factors for Pancreatic and Bile Duct Cancer

Novotný I.

Gastroenterologické oddělení, Masarykův onkologický ústav, Brno

Souhrn

Karcinom pankreatu má jednu z nejnepříznivějších prognóz ze všech nádorů. Jeho časná detekce a chirurgická resekce dává v současnosti největší šanci na zlepšení přežití. Avšak příznaky vedoucí k diagnóze se objevují v době, kdy nádor již není kurabilně resekovatelný. Časná detekce u asymptomatických osob cestou screeningu by mohla poskytnout naději na zlepšení výsledků léčby. Nízká incidence karcinomu pankreatu a v současnosti nedostatečně senzitivní diagnostické metody však neumožňují plošný screening populace. Dostupné diagnostické metody lze uplatnit u specifických skupin ohrožených zvýšeným rizikem vzniku karcinomu pankreatu. Dědičné rizikové faktory postihují asi 10 % pacientů s karcinomem pankreatu (familiární karcinom pankreatu, hereditární pankreatitida, Peutz-Jeghersův syndrom). Další nedědičné rizikové faktory umožní postupně vytipovat rizikové populace vhodné pro screening. Současně je třeba hledat efektivní a minimálně invazivní diagnostické prostředky. Kombinace vhodných sérových a genetických markerů a zobrazovacích technik je nejslibnější pro budoucnost screeningu pankreatického karcinomu.

Klíčová slova

karcinom pankreatu – karcinom žlučníku – prekancerózní stavy – rizikové faktory

Summary

Pancreatic cancer has one of the worst prognoses of any type of cancer. Early detection and surgery is the best chance for cure. However, symptoms are typically vague and occur when the cancer is unresectable. Early detection through screening is likely to be the best hope to improve survival. The relatively low incidence of pancreatic cancer and the insensitive screening techniques currently available render this approach expensive and inefficient in the general population. Early detection and screening for pancreatic cancer in the current state should be limited to high-risk patients. But hereditary factors account about 10% of patients with pancreatic cancer (familial pancreatic cancer, hereditary pancreatitis, Peutz-Jegher's syndrom etc.). Continued efforts are needed to discover effective test to identify patients with nonhereditary risk factors who will benefit from screening and also to develop less invasive and more cost-effective screening modalities aimed at controlling pancreatic cancer. A combined approach of serum markers, genetic markers and specific imaging studies may prove to be the future of pancreatic screening.

Key words

pancreatic cancer – gallbladder cancer – precancerous conditions – risk factors

Autor deklaruje, že v souvislosti s předmětem studie nemá žádné komerční zájmy.

The author declare he has no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE "uniform requirements" for biomedical papers.



MUDr. Ivo Novotný, CSc.

Gastroenterologické oddělení
Masarykův onkologický ústav

Žlutý kopec 7

656 53 Brno

e-mail: ivo.novotny@mou.cz

Obdrženo/Submitted: 16. 9. 2013

Přijato/Accepted: 27. 9. 2013

Karcinom pankreatu má jednu z nejnepříznivějších prognóz ze všech nádorů (5leté přežití kolem 5 %, medián přežití kolem 6 měsíců). Diagnóza je ve většině případů stanovena pozdě, tedy v době, kdy kurabilní resekce je možná u méně než 20 %. Zlepšení 5letého přežití má šanci nejvíce ovlivnit časná diagnostika a následná chirurgická léčba, jež 5leté přežití v kombinaci s chemoterapií zlepšit asi na 21 %.

Základní problémy jsou absence varovných symptomů umožňujících časnou diagnózu a pokročilost onemocnění v čase stanovení diagnózy. Avšak i v případech chirurgické resekce karcinomu pankreatu s kurabilním záměrem 5leté přežití nepřevyšuje 20 %. Hlavní parametry rozhodující o prognóze nemocného jsou velikost nádoru, postižení lymfatických uzlin a perineurální šíření [1]. Malé karcinomy o velikosti pod 1 cm bez postižení lymfatických uzlin mají významně lepší prognózu. Ariyama et al [2] uvádějí 100% 5leté přežití u pacientů s nádory menšími než 1 cm. Jiná japonská studie [3] uvádí 5leté přežití pacientů s nádorem ve stadiu T1 48,1 %, v porovnání s pacienty s nádorem T3, bez infiltrace tr. celiacus a horní mezenterické tepny, kde přežití bylo 27,9 %.

Pokud má být šance na vyléčení, musí být nádor diagnostikován v časném stadiu. V době, kdy vytváří příznaky, je již pokročilý a naše diagnostické možnosti jej odhalit včas jsou nedostatečné.

Celopopulační screening karcinomu pankreatu není reálný pro malou incidenci (8–12/100 000) a chybění diagnostických metod vhodných pro použití v screeningu.

Lze však vytipovat skupiny populace významně ohrožené rizikem karcinomu pankreatu (prekancerózní stavy) a jak dostupné, tak i vyvíjené screeningové metody aplikovat u nich (tab. 1).

Prekancerózy

Jedná se o patologické změny tkáně, které nelze definovat jako nádorové bujení, ale jež za určitých okolností mohou ve zlovolné nádorové bujení přejít. Stav předcházející vznik maligního nádoru – standardní morfoloogická alterace tkáně, v níž vzniká nádorový proces statisticky významně častěji než ve zdravé tkáni

stejně histogenetického původu a stejné anatomické lokalizace.

Rozdělení prekanceróz

Stacionární prekanceróza je charakterizována tím, že nejví žádné známky nasvědčující nádorovému rozvratu. Ovšem ze zkušenosti víme, že k němu může dojít.

Progredientní prekanceróza neboli prekanceróza v užším smyslu se odlišuje v histologickém obrazu od stacionární prekancerózy kvantitou změn ve smyslu diferenciacie struktury tkáně. Vedoucí znaky pro rozlišení jsou – strukturální neklid, růstová aktivita a proliferace, která nedosahuje vysloveně nádorové povahy.

Karcinoma *in situ* je již zhoubný nádor s méně obvyklým nebo nerozvinutým obrazem. Zařazení tohoto patologického obrazu do skupiny prekanceróz má víceméně teoretický smysl.

Prekancerózní stav

Je všeobecný stav asociovaný s významně zvýšeným rizikem vzniku karcinomu, není-li léčebně ovlivněn. Pokud není léčen, může vést ke vzniku maligního nádoru.

Současné možnosti diagnostiky nádoru pankreatu

Sérologické

Nádorový marker CA 19-9. V klinické praxi se často používá jako součást diagnostiky, ale je třeba si uvědomit jeho omezenou senzitivitu, specifitu a zejména pozitivní prediktivní hodnotu. Chybí senzitivita pro časně nádory a u karcinomů velikosti do 3 cm je zvýšen pouze u 50 %, nízké diferencované nádory vytvářejí nižší sérové hladiny v porovnání s nádory dobře diferencovanými [4]. CA 19-9 není specifický ukazatel pro karcinomy pankreatu, zvýšení jeho hladiny se objevuje také u kolo- rektálního karcinomu, karcinomu žaludku, cholangiokarcinomu, ale též u benigních onemocnění, akutní a chronické pankreatitidy, cholestázy, tyreoiditidy apod. [5,6]. U symptomatických pacientů s karcinomem pankreatu při hraniční koncentraci 37 U/ml je senzitivita 81–85 %, specifita 81–90 % [7]. Mohl by být užitečný u asymptomatických pacientů, jeho prediktivní hodnota je však velmi nízká. Kim et al [8] v jiho-

korejské populaci asymptomatických pacientů zjistili senzitivitu 100 % a specifitu 98,5 %, avšak pozitivní prediktivní hodnota byla pouze 0,9 %, což činí CA 19-9 nepoužitelným ve screeningu v populaci asymptomatických pacientů. Americká společnost klinické onkologie nedoporučila použití CA 19-9 jako screeningové metody pro karcinom pankreatu [9]. Ani několik dalších uvažovaných markerů, jako *p53*, *K-ras*, nebylo pro nedostatečnou senzitivitu doporučeno ke klinickému využití.

Zobrazovací metody

Multidetektorová počítačová tomografie (MDCT)

Metoda je vynikající pro posouzení pokročilosti nádoru pankreatu, k posouzení vztahu k rozhodujícím cévním strukturám (tr. celiacus, a. mesenterica superior, a. hepatica, v. portae). Při použití v screeningu vyvstává jako zásadní nevýhoda radiační zátěže, zejména v případě každoroční dispenzarizace. Proto se pro screeningové použití uvažuje spíše o magnetické rezonanci (MR).

Magnetická rezonance (MR)

Spolehlivost v posouzení resekability nádoru pankreatu dle De Witt et al [10] je u MR a MDCT porovnatelná a u MR lepší v detekci nádoru pankreatu. S ohledem na využití v screeningu je limitující vysoká cena vyšetření, dosažitelnost a stávající kapacita přístrojového vybavení. Avšak dynamika technologického vývoje je u obou těchto metod příslibem.

Endoskopická sonografie (EUS)

EUS má ze zobrazovacích metod nejvyšší senzitivitu v detekci ložiskových změn pankreatu. Senzitivita pro nádory do velikosti 3 cm je kolem 93 %. De Witt et al udávají senzitivitu 98 % [10]. EUS vyšetření je však v praxi prováděno převážně poté, kdy CT nebo MR již odhalily ložisko pankreatu. Bez této výhody, při použití v screeningu, je spolehlivost EUS méně jistá. Nevýhodou je také jeho relativní invazivita.

Endoskopická retrográdní cholangiopankreatografie (ERCP)

Je vynikající metoda zobrazující pankreatický systém vývodů se senzitivitou 96 % a specifitou 92 % v diagnostice

Tab. 1. Specifické cílové populace uvažované pro screeningové vyšetřování.**Dědičné rizikové faktory**

- hereditární pankreatitida
- familiární karcinom pankreatu
- cystická fibróza

Dědičné syndromy asociované s karcinomem pankreatu

- Peutz-Jeghersův syndrom
- hereditární nepolypózní kolorektální karcinom – Lynchův syndrom
- familiární atypický mnohočetný kožní melanom (FAMMM)
- syndrom melanom-karcinom pankreatu
- hereditární karcinom prsu a ovaria
- familiární adenomatózní polypóza (FAP)

Nedědičné rizikové faktory karcinomu pankreatu

- kouření tabáku
- diabetes mellitus
- chronická pankreatitida
- cystické leze pankreatu (mucinózní neoplazie – IPMN)
- obezita

karcinomu pankreatu [11]. ERCP umožňuje odběr cytologických vzorků vývodu a vzorků sekretu pro další diagnostiku. Významnou nevýhodou je invazivita vyšetření a potenciální možnost následných, i závažných komplikací.

Pozitronová emisní tomografie (PET)

PET s fluorodeoxyglukózou vykazuje pro karcinom pankreatu senzitivitu 88–92 % a specificitu 83–85 %, avšak chybí informace o anatomických topografických detailech. Tuto nevýhodu řeší fúze zobrazení PET a CT, která poskytuje informace o anatomických detailech, jež u PET chybí [12]. PET zobrazení může selhat v případě dezplastické léze i v případě absence zvýšeného metabolismu v ložisku. Také porucha glukózového metabolismu u diabetiků snižuje senzitivitu metody. Budoucí role PET v screeningu karcinomu pankreatu je sporná. Uplatní se omezeně v určení stadia nemoci, ale zejména v hodnocení efektu chemoterapie a recidiv nemoci.

Molekulární vyšetření pankreatického sekretu

Biomarkery karcinomu pankreatu mohou být identifikovány v pankreatickém sekretu získaném při ERCP. Ve studii Yana et al [13] byly analyzovány vzorky 146 pacientů s chronickou pankreatitidou, cho-

ledocholitiázou a karcinomem pankreatu na *p53*, *K-ras*, *p16*. Kombinovaná molekulární analýza zvyšuje spolehlivost rozlišení mezi pacienty s maligním a benigním onemocněním a umožní pacienty z rizikových skupin stratifikovat na ty se zanedbatelným rizikem a ty s více než 50% rizikem karcinomu. Nakashima et al [14] měřili ve vzorcích pankreatického sekretu získaného předoperačně od 114 pacientů s karcinomem pankreatu expresi humánní telomeráza-reverzní transkriptázy (hTERT). Expres hTERT byla pozitivní u 84 % pacientů, zatímco cytologické vyšetření bylo pozitivní u 62 %. Limitací této metody je invazivita získávání vzorků pankreatického sekretu.

Populační skupiny ohrožené zvýšeným rizikem vzniku karcinomu pankreatu**Dědičné rizikové faktory**
Hereditární pankreatitida

Autozomálně dominantně dědičné onemocnění popsané poprvé v roce 1952 Comfortem a Steinbergem. Tito pacienti trpí od dětství opakovanými atakami akutní pankreatitidy s vývojem chronické pankreatitidy již v mladém věku. Byly u nich identifikovány mutace genů *PRSS1* a *SPINK1*. Tito nemocní jsou vystaveni 40% riziku vzniku karcinomu pankreatu [15].

Familiární karcinom pankreatu

V roce 1989 Lynch et al popsali 12 rodin, ve kterých se vyskytl karcinom pankreatu u nejméně dvou prvostupňových příbuzných. Je definován jako duktální karcinom pankreatu vzniklý nejméně u dvou prvostupňových příbuzných, kteří nenaplní kritéria jiného dědičného syndromu asociovaného se vznikem nádorů. Odhadované riziko vzniku karcinomu pankreatu je u osoby se dvěma postiženými členy rodiny 6,4násobné, u osoby s třemi postiženými členy rodiny 32násobné (v porovnání s běžnou populací) [16]. Riziko je nezávislé na kouření. Příslušníci rodin s výskytem sporadického karcinomu pankreatu nejsou vystaveni zvýšenému riziku karcinomu [17]. Zatím nebyl identifikován gen hrající zásadní roli při vzniku tohoto syndromu, pouze *BRCA2* mutace byla identifikována v 17 % případů familiárního karcinomu pankreatu.

Cystická fibróza

Jedno z nejčastějších vrozených onemocnění pankreatu. U postižených jedinců je vyšší riziko vzniku nádorů zaživačního ústrojí asi 6,5násobné, ale výskyt karcinomu pankreatu je v rodinách postižených cystickou fibrózou velmi nízký. Neglia et al našli v souboru 28 000 jedinců s cystickou fibrózou pouze dva případy karcinomu pankreatu [18].

Dědičné syndromy asociované s karcinomem pankreatu**Peutz-Jeghersův syndrom (PJS)**

PJS je autozomálně dominantně dědičný stav typický mukokutánními pigmentacemi a hamartomatózními polypy gastrointestinálního traktu. Postižení PJS přináší zvýšené riziko vzniku karcinomu orgánů zaživačního traktu i mimo něj (testes, ovaria, prs). Nejběžnější příčinou PJS je mutace genu *STK11/LBK1*, jež se účastní regulace buněčné proliferace. Riziko vzniku karcinomu pankreatu je 136násobné, celoživotní riziko je 36% [19].

Hereditární nepolypózní kolorektální karcinom – HNPCC (Lynchův syndrom)

HNPCC je autozomálně dominantně dědičný stav asociovaný se vznikem karcinomu převážně pravé poloviny tlustého

střeva v poměrně mladém věku. Postižení jsou zatíženi také vyšším rizikem vzniku karcinomů mimo tlusté střevo, včetně pankreatu, žaludku, vaječnicků, tenkého střeva. HNPCC je zapříčiněn nejčastěji mutací genu *MLH1* a *MSH2*. Relativní riziko vzniku karcinomu pankreatu je do 6násobku rizika v běžné populaci.

Familiární atypický mnohočetný kožní melanom (FAMMM)

FAMMM (familial atypical multiple mole melanoma) je vzácně se vyskytující autozomálně dědičný syndrom charakteristický četnými dysplastickými kožními névy a melanomy. Asi 50 % postižených FAMMM má mutaci genu pro cyklin-dependentní kinázu 2A (*CDKN2A*), na kterou je pravděpodobně vázáno riziko vzniku karcinomu pankreatu. Riziko je v porovnání s běžnou populací 13násobné.

Syndrom melanom-karcinom pankreatu

V roce 1995 byla identifikována rodina s genem *CDKN2A* s výskytem karcinomu pankreatu a melanomu, ale bez fenotypu FAMMM.

Hereditární karcinom prsu a ovaria

Nosiči mutace *BRCA1* nebo *BRCA2* mají zvýšené riziko vzniku karcinomu pankreatu. Riziko je vyšší u *BRCA2* mutace. Dle Rische et al [20] je relativní riziko 3,1 u *BRCA1* a 6,6 u *BRCA2* mutace.

Nedědičné rizikové faktory karcinomu pankreatu

Kouření tabáku

Kouření zvyšuje riziko vzniku karcinomu pankreatu 2,5násobně v porovnání s nekuřáckou populací a kuřáci tvoří asi třetinu pacientů postižených karcinomem pankreatu. Riziko je závislé na dávce a významně klesá po ukončení expozice. Fuchs et al [21] dovozují, že pokles podílu kuřáků v USA předešel 25 % úmrtí následkem karcinomu pankreatu.

Diabetes mellitus (DM)

V populaci diabetiků je výskyt karcinomu pankreatu vyšší než v běžné populaci. Z metaanalýzy 36 studií vyplývá, že diabetes mellitus 2. typu (DM) zvyšuje riziko karcinomu pankreatu o 82 % (relativní riziko 1,82) [22]. Metaanalýza provedená Stevensenem et al [23] prokázala

u diabetiků 1. typu zvýšení rizika karcinomu pankreatu na 2násobek. Chari et al [24] odhadují, že asi u 1 % diabetiků nad 50 let věku bude diagnostikován karcinom pankreatu do tří let od stanovení diagnózy DM. Vysoká prevalence DM v populaci vylučuje použití hyperglykemie jako screeningového testu pro karcinom pankreatu.

Chronická pankreatitida

Zánětlivě chronické progredující onemocnění pankreatu charakterizované postupným zánikem funkčního parenchymu a fibrotizací žlázy, které vedou k postupnému úbytku exokrinní a endokrinní funkce. Většina případů chronické pankreatitidy souvisí s nadměrnou konzumací alkoholu, k jejímu vzniku však přispívá řada dalších faktorů (dietní, kouření, genetické, imunitní). Chronická pankreatitida zvyšuje riziko vzniku karcinomu, které narůstá s délkou trvání zánětu. Lowenfels et al [25] uvádějí při 10letém trvání chronické pankreatitidy kumulativní riziko 1,8 %, při 20letém trvání 4 %. Tropická pankreatitida přináší relativní riziko 100násobné v porovnání s rizikem ve standardní populaci.

Obezita

Při BMI nad 30 kg/m² se zvyšuje relativní riziko karcinomu pankreatu na 1,72, tj. o 72 %.

Cystické léze pankreatu

Cystická ložiska pankreatu jsou běžná, často náhodný nález při vyšetření zobrazovacími metodami, včetně běžného abdominálního ultrazvukového vyšetření. Nejběžnější cystické neoplazie jsou serózní a mucinózní. Serózní cystická neoplazie (SCN) nemá významný maligní potenciál. Mucinózní neoplazie přináší vyšší riziko maligní přeměny, patří sem mucinózní cystická neoplazie (MCN) a intra- a extrahepatální papilární mucinózní neoplazie (IPMN). MCN představují asi 2–5 % tumorů exokrinního pankreatu a jsou klasifikovány jako benigní, hraničně maligní a maligní. Vyskytují se téměř výhradně u žen, nekomunikují s duktálním systémem pankreatu. Riziko maligního chování se zdá být u MCN menší než IPMN hlavního pankreatického vývodu. Kon-

centrace CEA v obsahu cystoidu nad 200 ng/ml s asi 80% pravděpodobností potvrzuje mucinózní charakter. Koncentrace amylázy je v aspirátu z MCN podobně jako u SCA nízká, protože nekomunikují s vývodným systémem pankreatu, na rozdíl od pseudocyst a IPMN, u kterých je, vzhledem ke komunikaci s pankreatickými vývody, koncentrace amylázy vysoká. MCN mají být chirurgicky vcelku resekovány a celé histologicky vyšetřeny. IPMN hlavního ductu vykazuje maligní změny (těžká dysplazie nebo invazivní karcinom) v 60–92 %, průměrně v 70 %, IPMN bočních vývodů vykazuje maligní změny s frekvencí 6–46 %, průměrně 25 % a frekvenci invazivního karcinomu 0–30 %, průměrně 15 %. Při IPMN bočních vývodů velikosti přes 3 cm s nepravidelnými septy a nástěnnými nodularitami vzniká podezření na malignitu. Pozoruhodná je asociace IPMN s hereditárními syndromy, jako Peutz-Jeghersův syndrom a familiární adenomatózní polypóza. U IPMN bočních vývodů existuje ještě asi 30% riziko multifokálního postižení pankreatu v čase resekce a z toho vyplývající možnost progresse IPMN v pahýlu pankreatu. Tím je dána potřeba pooperační dispenzarizace.

Prekancerózní stavy a rizikové faktory karcinomu žlučníku a žlučových cest

Žlučník

Karcinom žlučníku postihuje převážně starší osoby (7. a 8. dekáda života). Za rizikové faktory se považují:

- **Konkrementy a zánět** – riziko zvyšuje přítomnost zánětu a velikost konkrementu přes 3 cm. Až 90 % pacientů se zjištěným karcinomem žlučníku má současně cholecystolitiázu a chronický zánět žlučníku. Cholecystolitiáza a cholecystitida jsou 2krát častější u žen než u mužů a také riziko karcinomu žlučníku je asi 2násobné. U objemné cholecystolitiázy (více než 3 cm) je riziko vzniku karcinomu asi 10násobné v porovnání s populací pacientů s drobnými žlučníkovými konkrementy (do 1 cm). Nicméně cholecystolitiáza je v populaci zcela běžná a u většiny karcinomu žlučníku nevznikne.
- **Porcelánový žlučník** – projev zánětu s depozity kalcia ve stěně. Žluč-

ník je nefunkční, cholecystektomie je vhodná.

- **Rodinná anamnéza nádoru žlučníku v rodině** – laboratorní a USG sledování je vhodné.
- **Polypy žlučníku** – polypy jsou většinou klinicky asymptomatické, některé jsou adenomové a mohou progredovat do karcinomu. Převážně jsou dobře identifikovatelné při ultrazvukovém vyšetření. Pokud velikosti přesahují 10 mm, jsou široce nasedající, mění a zvětšují se, je vhodná cholecystektomie. Jinak sonograficky sledovat v půlročních až ročních intervalech.
- **Žlučové cesty**
- **Ulcerózní kolitida** – bývá asociována s primární sklerotizující cholangitidou, prekancerózním stavem.
- **Kongenitální cysty žlučodů a choledochu** – stav je většinou diagnostikován v dětském věku. Následkem chronických zánětlivých změn v rozšířených úsecích žlučových cest se navyšuje riziko maligní transformace v dospělém věku. Při sledování se uplatní cholestatické markery, USG vyšetření, v případech dynamiky MRCP a MDCT.
- **Hepatitida C** – rizikový faktor pro karcinom jater i nitrojaterních žlučových cest.

Závěr

Familiární karcinom pankreatu, Peutz-Jeghersův syndrom, hereditární pankreatitida jsou rizikové faktory, kdy je screening asymptomatických osob ohajitelný. Sledování je vhodné zahájit u osob nad 40 let nebo ve věku o 10 let nižším než nejmladší postižený rodinný příslušník v případě familiárního karcinomu. U Peutz-Jeghersova syndromu ve věku 25–30 let. Optimální frekvence screeningových vyšetření je jednou

ročně [26]. Z vyšetřovacích metod má nejvyšší senzitivitu EUS. Jeho nevýhodou je cena, omezená dostupnost a invazivita. Příslibem je technologickým pokrokem se zlepšující senzitivita a specifita radiologických neinvazivních zobrazovacích metod (CT a MR). Optimálním screeningovým prostředkem by byl molekulární marker detekovatelný v krvi v časném stadiu karcinomu, takový však musí být teprve nalezen. I když v současnosti masový screening karcinomu pankreatu, žlučníku a žlučových cest s ohledem na diagnostické možnosti není vhodný, snaha o časnější diagnostiku je důležitá. I v dnešní situaci musí být klinik ostražitý, uvědomovat si dědičné i nedědičné rizikové faktory karcinomu pankreatu a žlučových cest u pacienta a v této souvislosti uvážene používat vhodné diagnostické metody, které má k dispozici.

Literatura

1. Nakao A, Harada A, Nonami T et al. Clinical significance of carcinoma invasion of the extrapancreatic nerve plexus in pancreatic cancer. *Pancreas* 1996; 12(4): 357–361.
2. Ariyama J, Suyama M, Satoh K et al. Imaging of small pancreatic ductal adenocarcinoma. *Pancreas* 1998; 16(3): 396–401.
3. Egawa S, Takeda K, Fukuyama S et al. Clinicopathological aspects of small pancreatic cancer. *Pancreas* 2004; 28(3): 235–240.
4. Steinberg W. The clinical utility of the CA 19-9 tumor-associated antigen. *Am J Gastroenterol* 1990; 85(4): 350–355.
5. Parra JL, Kaplan S, Barkin JS. Elevated CA 19-9 caused by Hashimoto's thyroiditis: review of the benign causes of increased CA 19-9 level. *Dig Dis Sci* 2005; 50(4): 694–695.
6. Pawai S, Yap SF. The clinical significance of elevated levels of serum CA 19-9. *Med J Malaysia* 2003; 58(5): 667–672.
7. Niederau C, Grendell JH. Diagnosis of pancreatic carcinoma. Imaging techniques and tumor markers. *Pancreas* 1992; 7(1): 66–86.
8. Kim JE, Lee KT, Lee JK et al. Clinical usefulness of carbohydrate antigen 19-9 as a screening test for pancreatic cancer in an asymptomatic population. *J Gastroenterol Hepatol* 2004; 19(2): 182–186.
9. Locker GY, Hamilton S, Harris J et al. ASCO 2006 update of recommendations for the use of tumor mar-

kers in gastrointestinal cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24(33): 5313–5327.

10. DeWitt J, Devereaux B, Chriswell M et al. Comparison of endoscopic ultrasonography and multidetector computed tomography for detecting and staging pancreatic cancer. *Ann Intern Med* 2004; 141(10): 753–763.
11. Niederau C, Grendell JH. Diagnosis of pancreatic carcinoma. Imaging techniques and tumor markers. *Pancreas* 1992; 7(1): 66–86.
12. Goh BK, Tan YM, Chung YF. Utility of fusion CT-PET in the diagnosis of small pancreatic carcinoma. *World J Gastroenterol* 2005; 11(24): 3800–3802.
13. Yan L, McFaul C, Howes N et al. Molecular analysis to detect pancreatic ductal adenocarcinoma in high-risk groups. *Gastroenterology* 2005; 128(7): 2124–2130.
14. Nakashima A, Murakami Y, Uemura K et al. Usefulness of human telomerase reverse transcriptase in pancreatic juice as a biomarker of pancreatic malignancy. *Pancreas* 2009; 38(5): 527–533.
15. Lowenfels AB, Maisonneuve P, DiMaggio EP et al. Hereditary pancreatitis and the risk of pancreatic cancer. International Hereditary Pancreatitis Study Group. *J Natl Cancer Inst* 1997; 89(6): 442–446.
16. Klein AP, Brune KA, Petersen GM et al. Prospective risk of pancreatic cancer in familial pancreatic cancer kindreds. *Cancer Res* 2004; 64(7): 2634–2638.
17. McFaul CD, Greenhalf W, Earl J et al. Anticipation in familial pancreatic cancer. *Gut* 2006; 55(2): 252–258.
18. Neglia JP, FitzSimmons SC, Maisonneuve P et al. The risk of cancer among patients with cystic fibrosis. Cystic Fibrosis and Cancer Study Group. *N Engl J Med* 1995; 332(8): 494–499.
19. Giardiello FM, Brensinger JD, Tersmette AC et al. Very high risk of cancer in familial Peutz-Jeghers Syndrome. *Gastroenterology* 2000; 119(6): 1447–1453.
20. Risch HA, McLaughlin JR, Cole DE et al. Population BRCA1 and BRCA2 mutation frequencies and cancer penetrances: a kincohort study in Ontario, Canada. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98(23): 1694–1706.
21. Fuchs CS, Colditz GA, Stampfer MJ et al. A prospective study of cigarette smoking and the risk of pancreatic cancer. *Arch Intern Med* 1996; 156(19): 2255–2260.
22. Huxley R, Ansary-Moghaddam A, Berrington de Gonzalez A et al. Type-II diabetes and pancreatic cancer: a meta-analysis of 36 studies. *Br J Cancer* 2005; 92(11): 2076–2083.
23. Stevens RJ, Roddam AW, Beral V. Pancreatic cancer in type 1 and young-onset diabetes: systematic review and meta-analysis. *Br J Cancer* 2007; 96(3): 507–509.
24. Chari ST, Leibson CL, Rabe KG et al. Probability of pancreatic cancer following diabetes: a population-based study. *Gastroenterology* 2005; 129(2): 504–511.
25. Lowenfels AB, Maisonneuve P, Cavallini G et al. Pancreatitis and the risk of pancreatic cancer. International Pancreatitis Study Group. *N Engl J Med* 1993; 328(20): 1433–1437.
26. Canto MI, Goggins M, Hruban RH et al. Screening for early pancreatic neoplasia in high-risk individuals: a prospective controlled study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4(6): 766–781.