

· 共识与指南 ·

中国胰腺癌高危人群早期筛查和监测共识
意见(2021, 南京)

中华医学会消化内镜学分会胰腺疾病协作组

通信作者: 邹晓平, 南京大学医学院附属鼓楼医院消化内科, 南京 210008, Email:

zouxp@nju.edu.cn; 令狐恩强, 解放军总医院第一医学中心消化科, 北京 100853, Email:

linghuenqiang@vip.sina.com

【摘要】 胰腺癌恶性度高, 五年生存率低, 主要原因在于早期诊断困难。目前国内尚无胰腺癌早期筛查的规范化流程, 本共识结合国内外研究进展, 针对胰腺癌早期筛查的目标、高危人群、起始筛查年龄、随访问隔、筛查项目及手术时机等问题, 共提出 26 条推荐意见, 最终形成国内胰腺癌高危人群早期筛查和监测共识意见。

【关键词】 胰腺癌; 筛查; 高危人群; 遗传性胰腺癌高危个体; 新发糖尿病; 慢性胰腺炎; 胰腺囊性肿瘤

Chinese consensus for early pancreatic cancer screening and surveillance in high-risk population (2021, Nanjing)

Pancreatic Disease Collaborative Group of Chinese Society of Digestive Endoscopy

Corresponding author: Zou Xiaoping, Department of Gastroenterology, Nanjing Drum Tower Hospital, The Affiliated Hospital of Nanjing University Medical School, Nanjing 210008, China, Email: zouxp@nju.edu.cn; Linghu Enqiang, Department of Gastroenterology, The First Medical Center of Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China, Email: linghuenqiang@vip.sina.com

【Summary】 Pancreatic cancer is highly malignant with a low five-year survival rate because it hard to be diagnosed in early stages. So far, there is no standardized procedure for early screening of pancreatic cancer in China. Based on updated research evidence, a total of 26 recommendations for early screening of pancreatic cancer were proposed including the screening aims, high-risk individuals, initial screening age, follow-up interval, screening programs and timing of operation, which finally formed the Chinese consensus for early pancreatic cancers screening and surveillance in high-risk individuals.

【Key words】 Pancreatic cancer; Screening; High-risk individuals; Hereditary pancreatic cancer; New-onset diabetes; Chronic pancreatitis; Pancreatic cystic tumor

胰腺癌是一种恶性程度极高的消化系统肿瘤, 五年生存率约为 10%^[1]。据全国肿瘤登记中心统计, 胰腺癌占我国肿瘤发生率的第 9 位, 死亡率占第 6 位^[2], 主要原因在于早期诊断困难。研究报道从胰腺发生病变开始到发展为转移性胰腺癌需要近 21 年的时间^[3], 这为胰腺癌的早期筛查提供了足够的时间窗。然而, 我国胰腺癌的早期诊断率和国际先进水平仍有差距, 胰腺癌高危人群早期筛查尚未普及, 因此有必要制定中国高危人群胰腺癌筛查和监测的专家共识。

为此, 中华医学会消化内镜学分会胰腺疾病协作组牵头, 组织国内胰腺疾病领域专家, 结合国内外研究进展, 采用改良 Delphi 法, 通过多轮投票与集体讨论的方式, 针对胰腺癌早期筛查的目标、目标人群、起始筛查年龄、随访问隔、筛查项目及手术时机等问题, 共提出了 26 条推荐意见。由南京大学医学院附属鼓楼医院消化科成立共识起草小组对共识意见进行起草和修订, 最终共同制定本共识。本共识基于推荐意见分级的评估、制定及评价 (grading of

DOI: 10.3760/cma.j.cn321463-20211223-00768

收稿日期 2021-12-23 本文编辑 朱悦 唐涌进

引用本文: 中华医学会消化内镜学分会胰腺疾病协作组. 中国胰腺癌高危人群早期筛查和监测共识意见 (2021, 南京)[J]. 中华消化内镜杂志, 2022, 39(2): 85-95. DOI: 10.3760/cma.j.cn321463-20211223-00768.



recommendation assessment, development and evaluation, GRADE)方法,将证据质量分为高(A)、中(B)、低(C)、极低(D)4个等级,将推荐意见分为强、弱2个级别。

一、胰腺癌早期筛查的目标

推荐意见 1:发现 I 期胰腺癌和高级别胰腺上皮内瘤变(pancreatic intraepithelial neoplasia, PanIN)是胰腺癌早期筛查的目标。(证据质量:A;推荐强度:强推荐)

I 期胰腺癌(T1N0M0/T2N0M0)局限于胰腺原位,肿瘤最大径≤4 cm,无淋巴结或远处转移,属可切除性胰腺癌,行根治性切除术结合辅助性化疗可显著延长患者的总体生存期^[4]。研究报道,接受胰腺癌早期筛查的高危人群,大多数被诊断为可切除性胰腺癌^[5-7]。PanIN 为胰腺癌前病变^[8],其及时检出、跟踪监测、必要时及时手术,将有助于防止胰腺癌的发生。大部分胰腺癌被认为由 PanIN 发展而来,包括散发性胰腺癌患者以及具有家族性或遗传性胰腺癌易感性的患者^[9]。现有的二分类法根据疾病的进展将 PanIN 分为低级别 PanIN 和高级别 PanIN^[8]。低级别 PanIN 发展为胰腺癌的概率很低^[10],而高级别 PanIN 为不可逆癌前病变,且通常伴随胰腺癌出现^[11],因此将高级别 PanIN 列为胰腺癌早期筛查的目标之一。为切实提高我国胰腺癌早诊早治率,延长胰腺癌患者生存期,改善患者预后,本指南基于国内外胰腺癌筛查和诊疗规范,将发现 I 期胰腺癌和高级别 PanIN 作为筛查目标。

二、胰腺癌早期筛查的目标人群

推荐意见 2:不推荐对无症状非高危人群进行胰腺癌筛查。(证据质量:D;推荐强度:弱推荐)

推荐意见 3:遗传性胰腺癌高危个体、新发糖尿病、慢性胰腺炎、胰腺囊性肿瘤这4类人群为胰腺癌高危人群,推荐进行胰腺癌早期筛查。(证据质量:B;推荐强度:强推荐)

胰腺癌的发病率不高,年发病率约为 12.9/10 万^[12]。目前尚无在一般人群中筛查胰腺癌而获益的相关报道,并且早期胰腺癌筛查可能增加被筛查人群的心理负担^[12]。因此,结合成本效益考虑,不推荐对无症状的非高危人群进行胰腺癌筛查。

胰腺癌高危人群主要包括遗传性胰腺癌高危个体^[13]、新发糖尿病^[14-15]、慢性胰腺炎^[16-17]及胰腺囊性肿瘤^[18-20],对这4类人群进行早期胰腺癌筛查有助于提高检出率^[21],同时降低筛查成本,提高社会效益。另外本共识建议,在随访筛查人群中剔除高龄、基础状态差、不能耐受外科手术的患者。

1. 遗传性胰腺癌高危个体

推荐意见 4:推荐对具有胰腺癌家族史的个体(所在家族中有2个互为一级亲属的成员患有胰腺癌)进行胰腺癌早期筛查。(证据质量:B;推荐强度:强推荐)

推荐意见 5:无论患者是否有胰腺癌家族史,推荐对所有 Peutz-Jeghers 综合征的患者[种系丝氨酸-苏氨酸蛋白激酶 11(serine-threonine kinase 11, STK11)基因突变携带

者]以及所有种系细胞周期依赖激酶抑制剂 2A(cyclin dependent kinase inhibitor 2A, CDKN2A)基因突变携带者进行胰腺癌早期筛查。(证据质量:A;推荐强度:强推荐)

推荐意见 6:乳腺癌易感基因 1(breast - cancer susceptibility gene 1, BRCA1)、BRCA2、BRCA2 定位协作基因(partner and localizer of breast-cancer susceptibility gene 2, PALB2)、共济失调症突变蛋白(ataxia telangiectasia mutated, ATM)、mutL 同源物 1(mutL homolog 1, MLH1)、mutS 同源物 2(mutS homolog 2, MSH2)、MSH6 或腺瘤性结肠息肉病基因(adenomatous polyposis coli, APC)突变携带者,且至少有1个受累的一级亲属者,推荐对其进行胰腺癌早期筛查。(证据质量:B;推荐强度:强推荐)

遗传性胰腺癌高危个体指具有胰腺癌家族史或已证实携带胰腺癌易感基因(以下简称突变携带者)的个体^[5]。如果1个家庭中至少有2个互为一级亲属的成员被诊断为胰腺癌,则认为其具有胰腺癌家族史^[22]。胰腺癌家族史家系中的个体患胰腺癌的风险与具有患胰腺癌一级亲属的数量直接相关,有1个患胰腺癌一级亲属的个体患癌风险为一般人群的4~6倍,当一级亲属患癌数量达到3个时,该个体患癌风险增加至一般人群的17~32倍^[23-24]。随着家族中胰腺癌发病年龄的降低,风险可能进一步增加^[24]。具有家族性胰腺癌的高危群体终生具有患胰腺癌风险。因此,建议对有胰腺癌家族史的个体进行胰腺癌筛查。

Peutz-Jeghers 综合征患者(STK11 基因突变携带者)患胰腺癌风险为一般人群的132倍^[25],且诊断为胰腺癌的年龄较年轻(平均发病年龄为40.8岁);而CDKN2A基因突变携带者患胰腺癌风险为一般人群的13~39倍^[26-27]。对胰腺癌高危个体长期随访结果表明,在已确定的高危基因突变携带者中,胰腺癌诊断率较高,其中Peutz-Jeghers 综合征患者(2/9)和CDKN2A基因突变携带者(7/96,7%)的发病率很高^[5]。因此本共识建议对所有 Peutz-Jeghers 综合征患者(STK11 基因突变携带者)和CDKN2A基因突变携带者进行胰腺癌早期筛查,无论患者是否有胰腺癌家族史。

临床研究对BRCA1、BRCA2、PALB2、ATM、MLH1、MSH2、MSH6和APC等基因突变进行了胰腺癌发生风险的评估^[28-30],不同易感基因突变导致患胰腺癌增加的风险有显著差别。其中,BRCA1、BRCA2和PALB2基因突变携带者患胰腺癌的风险为一般人群的2~9倍^[31-33],ATM基因突变携带者患胰腺癌的风险为一般人群的6.5倍^[34],而DNA错配修复基因包括MLH1、MSH2和MSH6基因突变携带者患胰腺癌的风险为一般人群的8.6~11倍^[22]。此外,APC基因突变携带者患胰腺癌的风险为一般人群的5倍以上^[35]。是否具有家族史也是上述易感基因突变携带者患胰腺癌风险高低的一个重要因素,尽管目前尚缺乏强有力的数据去佐证,本共识推荐也将上述易感基因突变携带者家族史纳入考虑的范畴。综上,本共识推荐BRCA1、BRCA2、PALB2、ATM、MLH1、MSH2、MSH6或APC基因突变携带者,且至少有一个

受累的一级亲属者,应接受胰腺癌早期筛查。

2. 新发糖尿病

推荐意见 7:50 岁以上且体重指数低和(或)不明原因体重减轻以及短期内血糖波动较大的新发糖尿病患者,推荐进行胰腺癌早期筛查。(证据质量:B;推荐强度:强推荐)

推荐意见 8:无论年龄大小,遗传性胰腺癌高危个体中的新发糖尿病患者推荐接受胰腺癌早期筛查。(证据质量:B;推荐强度:强推荐)

目前尚无对新发糖尿病的权威定义,结合已发表高质量文献,本共识将新发糖尿病定义为既往无糖尿病病史、24 个月内诊断的糖尿病^[36-37]。越来越多的研究表明,新发糖尿病是无症状胰腺癌的临床表现。研究发现≥50 岁新发糖尿病患者是散发型胰腺癌的高风险人群^[38],0.85% 的 50 岁以上新发糖尿病患者会在 3 年内被诊断为胰腺癌^[14]。2020 年意大利一项针对新发糖尿病患者胰腺癌早期预测的多学科共识指出,诊断糖尿病时年龄>50 岁、体重指数低和(或)不明原因突然体重减轻、空腹血糖水平高或血糖难以控制的人群患胰腺癌风险较高^[15]。基于诊断新发糖尿病时的年龄、体重变化、血糖变化等组成的评分系统构建的胰腺癌新发糖尿病富集模型(enriching new-onset diabetes for pancreatic cancer, END-PAC),有助于确定新发糖尿病患者中胰腺癌高危人群^[39-40]。但是目前尚无统一完善的 END-PAC 模型,对新发糖尿病相关胰腺癌的早期监测方案也无定论。结合目前国内外最新研究进展,本共识推荐 50 岁以上且体重指数低和(或)出现不明原因体重减轻以及短期内血糖波动较大的新发糖尿病患者进行胰腺癌早期筛查。

一项前瞻性研究随访了接受胰腺癌筛查的遗传性胰腺癌高危人群,该研究发现在接受胰腺癌筛查的高危人群中,20% 的个体存在空腹血糖异常,其中 1 例患者被诊断出新发糖尿病^[41]。如果同时具有胰腺癌家族史、糖尿病史以及吸烟史,则该人群患胰腺癌的风险将增加至正常人群的 10 倍以上^[42]。因此,本共识推荐遗传性胰腺癌高风险个体中的新发糖尿病患者应进行胰腺癌早期筛查。

3. 慢性胰腺炎

推荐意见 9:推荐对慢性胰腺炎患者进行胰腺癌早期筛查。(证据质量:B;推荐强度:强推荐)

推荐意见 10:存在阳离子胰蛋白酶原基因 1(cationic trypsinogen gene 1, PRSSI)突变携带的慢性胰腺炎患者,癌变风险较其他慢性胰腺炎患者明显升高。对病因不明的慢性胰腺炎患者,推荐进行基因突变检测,尤其是 PRSSI 基因突变检测。(证据质量:C;推荐强度:弱推荐)

慢性胰腺炎是胰腺实质逐渐被纤维组织取代并造成胰腺功能和形态发生不可逆改变的炎症过程^[43]。我国慢性胰腺炎研究组发起的一项多中心回顾性研究发现,1996—2003 年慢性胰腺炎患病率逐年增加,从 3.08/10 万增加至 13.52/10 万^[44],与西方国家慢性胰腺炎患病率相当^[43]。我国慢性胰腺炎患者以特发性为主(占 76.6%),其次为酒精

性(18.8%)、胰管解剖异常(2.9%)和遗传性(1.2%)^[45]。因为胰腺炎引起的炎症和损伤可导致腺泡导管化生,并逐渐发展为胰腺癌^[16],因此慢性胰腺炎同样也是胰腺癌的危险因素。1993 年包括 6 个国家共计 1 552 例慢性胰腺炎患者的大型多中心队列研究结果发现,慢性胰腺炎患者在 10 年和 20 年的累积胰腺癌发生风险分别为 1.8% 和 4%^[46]。中国人群中慢性胰腺炎患者 3 年、5 年和 10 年的胰腺癌累积患病率为 0.6%、1.0% 和 1.3%^[47-48]。因此,慢性胰腺炎作为胰腺癌发生的高危因素,应纳入胰腺癌早期筛查。

遗传性胰腺炎是一种罕见的慢性胰腺炎类型,仅占非酒精性慢性胰腺炎的 8.7%^[49],患病率(0.13~0.57)/10 万^[50-51],在我国仅占慢性胰腺炎发病原因的 1.2%^[45]。与其他原因引起的胰腺炎相比,遗传性胰腺炎的特点包括发病早和患胰腺癌的风险显著增加。遗传性胰腺炎是一种常染色体显性遗传疾病,65%~100% 的遗传性胰腺炎是由 PRSSI 的功能突变引起,其中 p.R122H 和 p.N29I 是最常见的突变位点^[52]。PRSSI 突变携带者症状发生后 70 年的癌症累积发生风险高达 44%^[17]。当慢性胰腺炎患者具有胰腺炎家族史或临床上经相关辅助检查不能明确原因时(排除酒精性、胆源性、高脂血症、药物性和先天性等原因),需高度怀疑遗传性胰腺炎,推荐对患者行外周血基因突变检测,尤其是明确是否携带 PRSSI 基因突变^[53]。

据报道,约 51.4% 的慢性胰腺炎患者存在慢性胰腺炎的易感基因突变^[54],除 PRSSI 以外,还包括糜蛋白酶 C(chymotrypsin C, CTSC)^[55]、囊性纤维化跨膜传导调节蛋白(cystic fibrosis transmembrane conductance regulator, CFTR)^[56]、丝氨酸蛋白酶抑制剂 Kazal I 型(serine protease inhibitor Kazal type 1, SPINK1)^[57],这些基因突变被认为与慢性胰腺炎的早期发生显著相关。此外,羧基酯脂肪酶(carboxyl ester lipase, CEL)-HYB 杂合基因最近被鉴定为慢性胰腺炎的危险因素^[58],但在亚洲人群中 CEL-HYB 和羧肽酶 A1(carboxypeptidase A1, CPA1)基因与慢性胰腺炎发生无关^[59-60]。一项基于中国人群的前瞻性研究显示相对于未携带基因突变的慢性胰腺炎患者,携带 SPINK1 基因突变的慢性胰腺炎患者胰腺癌发生风险并不升高^[48]。基于目前的研究,除 PRSSI 基因以外,其他易感基因包括 SPINK1、CFTR、CTSC、CPA1、CEL-HYB 与胰腺癌的发生关联性证据不足^[61-62]。

4. 胰腺囊性肿瘤

推荐意见 11:推荐对较高癌变风险的胰腺囊性肿瘤患者,包括黏液性囊性肿瘤(mucinous cystic neoplasm, MCN)、实性假乳头状肿瘤(solid pseudopapillary neoplasm, SPN)、囊性神经内分泌肿瘤(cystic neuroendocrine tumours, cNET)、胰腺导管内乳头状黏液瘤(intraductal papillary mucinous neoplasm, IPMN)患者进行胰腺癌早期筛查。建议对 MCN、SPN、cNET、主胰管型胰腺导管内乳头状黏液瘤(main duct type IPMN, MD-IPMN)和混合型胰腺导管内乳头状黏液瘤(mix type IPMN, MT-IPMN)患者进行多学科诊疗模式(multi

disciplinary team, MDT) 讨论和择期外科切除术, 推荐将分支胰管型胰腺导管内乳头状黏液瘤(branch duct type IPMN, BD-IPMN)患者纳入筛查流程。(证据质量: B; 推荐强度: 强推荐)

随着影像学检查的普及, 无症状胰腺囊性肿瘤的发现率逐年升高^[63]。与一般人群相比, 胰腺囊性肿瘤患者患胰腺癌风险更高, 相对危险度可能高达 22.5 (95%CI: 11.0~45.3)^[19-20]。胰腺囊性肿瘤涵盖范围很广, 不同类型胰腺囊性肿瘤的恶性风险差异很大^[64], 其中黏液性胰腺囊性肿瘤被认为具有较高的癌变风险。高达 15% 的胰腺癌被认为是由黏液性胰腺囊性肿瘤引起的, 包括 IPMN 和 MCN^[18], 其中前者占大多数。IPMN 是指源于主胰管和(或)分支胰管有大量黏液分泌的乳头状肿瘤, 根据胰腺内受累的位置和程度可以将 IPMN 分为 MD-IPMN、BD-IPMN 和 MT-IPMN^[64]。据报道, MD-IPMN 和 MT-IPMN 患者的恶变风险较高, 为 38%~68%, 而 BD-IPMN 患者的恶变风险相对较低, 文献报道在 11%~30% 不等^[43, 65]。除此之外, 一些少见的胰腺囊性肿瘤包括 SPN 和 cNET 也被认为具有潜在恶性倾向^[66]。

目前关于胰腺囊性肿瘤的管理仍然存在一定的争议, 本共识结合国内外相关指南^[67-70], 推荐对较高癌变风险的胰腺囊性肿瘤(包括 MCN、SPN、cNET、IPMN)患者进行胰腺癌早期筛查, 对 MCN、SPN、cNET、MD-IPMN 和 MT-IPMN 患者建议 MDT 讨论和择期外科切除, 将 BD-IPMN 患者纳入筛查程序。鉴于临床上难以明确胰腺囊性肿瘤具体类型, 部分病变随访策略争议较大, 建议一旦诊断为胰腺囊性肿瘤即至高级胰腺中心进行胰腺癌早期筛查, 必要时经多学科讨论制定随访监测方案。

三、胰腺癌早期筛查的起始年龄

推荐意见 12: 有胰腺癌家族史的个体胰腺癌推荐起始筛查年龄为 50 岁, 或者比最年轻的受累血亲年轻 10 岁; 患有 Peutz-Jeghers 综合征的患者或 *CDKN2A* 基因突变携带者胰腺癌推荐起始筛查为年龄 40 岁; *BRCA1*、*BRCA2*、*PALB2*、*ATM*、*MLH1*、*MSH2*、*MSH6* 或 *APC* 基因突变携带者起始筛查年龄为 50 岁, 或比最年轻的受累血亲年轻 10 岁。(证据质量: B; 推荐强度: 强推荐)

推荐意见 13: 50 岁以上新发糖尿病患者, 若出现不明原因的体重减轻和(或)短期内血糖波动范围较大的情况或新发糖尿病患者中有遗传性胰腺癌高危风险的个体, 一经诊断, 推荐开始接受胰腺癌早期筛查。(证据质量: B; 推荐强度: 强推荐)

推荐意见 14: 推荐慢性胰腺炎患者胰腺癌起始筛查年龄为 40 岁。(证据质量: B; 推荐强度: 弱推荐)

推荐意见 15: BD-IPMN 患者发现后, 推荐开始接受胰腺癌早期筛查。(证据质量: B; 推荐强度: 强推荐)

胰腺癌高危个体若仅仅具有家族史(无已知的易感基因突变), 大部分于 55 岁以后被诊断出胰腺癌, 诊断平均年龄低于无家族史的个体^[7, 30, 71]。对于具有胰腺癌家族史(无明确基因突变)的个体, 胰腺癌早期筛查始于 50 岁, 也有部分专家认为这部分人群可从 55 岁开始进行胰腺癌早期筛

查^[13]。本共识建议有胰腺癌家族史的个体胰腺癌起始筛查年龄为 50 岁, 或者比家族中最年轻的患者年轻 10 岁。患有 Peutz-Jeghers 综合征的患者或 *CDKN2A* 基因突变携带者发生胰腺癌的平均年龄更早, Peutz-Jeghers 综合征患者通常在 30~40 岁被诊断为胰腺癌, 而 16% 的 *CDKN2A* 突变携带者在 45 岁前被诊断为胰腺癌^[22]。因此, 本共识建议 Peutz-Jeghers 综合征患者和 *CDKN2A* 基因突变携带者的胰腺癌筛查起始年龄为 40 岁。对胰腺癌高危人群长期随访结果显示, 突变携带者确诊为胰腺癌的平均年龄为 52 岁^[5]。本共识建议, 对于基因突变携带者(*BRCA1*、*BRCA2*、*PALB2*、*ATM*、*MLH1*、*MSH2*、*MSH6* 或 *APC* 基因突变携带者), 推荐初筛年龄为 50 岁, 或比最年轻的受累血亲年轻 10 岁。

目前国际上尚无对新发糖尿病患者的胰腺癌早期筛查起始年龄的相关共识。基于国内外研究, 本共识推荐 50 岁以上新发糖尿病患者, 若出现体重不明原因减轻和(或)短期内血糖波动范围较大的情况, 应开始行胰腺癌早期筛查。而新发糖尿病患者中有遗传性胰腺癌高危风险的个体, 建议无论年龄大小, 一经诊断, 应开始接受胰腺癌早期筛查^[13]。

对于慢性胰腺炎患者, 目前国际共识推荐对具有 *PRSS1* 突变的慢性胰腺炎患者是 40 岁后开始胰腺癌筛查^[72]。一项研究发现 402 例慢性胰腺炎患者中有 5 例发生胰腺癌, 平均诊断年龄为 50.9 岁, 标准差为 10.1 岁^[73]。另外一项纳入 581 例慢性胰腺炎患者的研究中 6 例诊断为胰腺癌, 从诊断为慢性胰腺炎到发生胰腺癌的平均时间约为 5.0 年^[74]。根据欧洲遗传性胰腺炎和胰腺癌登记处(European Registry of Hereditary Pancreatitis and Pancreatic Cancer, EUROPAC)研究结果, 418 例仅纳入遗传性胰腺炎患者的队列中 26 例(6%)被诊断为胰腺癌, 风险从 40 岁开始增加^[17]。一项对 497 例遗传性胰腺炎患者进行随访的研究, 发现 19 例患者进展为胰腺癌, 其中仅 3 例在 40 岁前发生胰腺癌, 且这 3 例均为吸烟者^[75]。这些研究结果表明, 在 40 岁之前对慢性胰腺炎患者进行胰腺癌筛查的收益不大, 因此不推荐对 <40 岁的慢性胰腺炎患者进行胰腺癌监测。

IPMN 患者的发病年龄通常在 50~70 岁, 对于 BD-IPMN 患者, 推荐一经诊断即开始进行胰腺癌早期筛查, 具体的筛查策略见下文。

四、胰腺癌高危人群的随访问隔时间

推荐意见 16: 在无胰腺异常, 或无报警征象的情况下, 对满足筛查条件的遗传性胰腺癌高危个体、新发糖尿病患者、慢性胰腺炎患者的推荐监测间隔时间为 12 个月。若存在如下报警征象: 实性病变直径 <10 mm 或存在可疑实性病变, 主胰管直径 5~9.9 mm, 无明显实性病变情况下主胰管局限性狭窄或扩张 ≥6 mm, 推荐监测间隔时间为 3~6 个月。(证据质量: B; 推荐强度: 强推荐)

推荐意见 17: 对于 BD-IPMN 患者, 在无报警征象的情况下随访问隔取决于肿瘤大小, 直径 <2 cm 者推荐随访问隔时间为 12 个月, 直径 2~3 cm 者推荐随访问隔时间为 6 个月。若存在如下报警征象: 出现新发糖尿病, IPMN 所致的

复发性胰腺炎,囊性肿瘤直径 ≥ 3 cm,增强的壁结节直径 < 5 mm,囊壁增厚强化,主胰管直径为 $5\sim 9.9$ mm,主胰管直径改变伴远端胰腺萎缩,血清糖类抗原 19-9(carbohydrate antigen 19-9, CA19-9)升高,囊性肿瘤增长速率 > 5 mm/2年和淋巴结肿大,推荐筛查间隔为3~6个月。同时报警征象为相对手术指征,可以经MDT讨论后,结合患者意愿,必要时择期手术切除。(证据质量:B;推荐强度:强推荐)

推荐意见 18:对于手术切除后患者,推荐随访策略如下:①如果无残余病变,推荐术后每年复查CA19-9及MRI/MRCP、EUS或CT检查;②对于切缘低级别PanIN的患者,推荐每年至少进行2次CA19-9检测及MRI/MRCP、EUS或CT检查。(证据质量:B;推荐强度:强推荐)

在无胰腺异常的情况下,推荐对遗传性胰腺癌高风险个体和新发糖尿病患者的监测间隔时间为12个月。对于慢性胰腺炎患者的胰腺癌筛查间隔,目前缺乏高质量的随机对照研究、Meta分析和指南共识,但由于筛查成本较高,对于首次随访未发现可疑胰腺病变的遗传性胰腺炎患者建议每1~2年进行一次随访^[76]。随访中若存在如下报警征象:实性病变 < 10 mm或可疑实性病变,主胰管直径 $5\sim 9.9$ mm,无明显病变情况下主胰管直径狭窄或扩张 ≥ 6 mm,应进行密切随访(每次间隔3~6个月)。

BD-IPMN患者的随访策略尚存在争议,现有指南对BD-IPMN的报警征象和高危征象进行了定义^[67-70],报警征象包括:出现新发糖尿病,IPMN所致的复发性胰腺炎,囊性肿瘤直径 ≥ 3 cm,增强的壁结节直径 < 5 mm,囊壁增厚强化,主胰管直径为 $5\sim 9.9$ mm,主胰管直径改变伴远端胰腺萎缩,CA19-9升高,囊性肿瘤增长速率 > 5 mm/2年和淋巴结肿大;高危征象包括:出现肿瘤相关的黄疸,增强的壁结节直径 ≥ 5 mm,主胰管 ≥ 10 mm,内镜超声引导下细针抽吸术(endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration, EUS-FNA)病理恶性或可疑恶性。BD-IPMN患者若存在报警征象,应进行密切随访(每3~6个月1次),同时这些征象也是相对手术指征,可以经MDT讨论后,结合患者意愿,择期手术切除;若存在高危征象,为绝对手术指征,推荐进行MDT讨论后外科手术。对于囊性肿瘤直径 < 3 cm且不伴有上述报警征象和高危征象的患者,随访策略应根据肿瘤直径进行分层,若囊性肿瘤直径 < 2 cm,监测间隔时间为12个月;若囊性肿瘤直径为 $2\sim 3$ cm,监测间隔应缩短至6个月^[77]。

对于术后患者,后续的监测应按照手术方式和术后病理结果制定残胰评估方案。如果切缘为阴性,建议每年进行MRI检查对残余胰腺进行评估^[67]。对于切缘低级别PanIN患者,推荐每年至少进行2次CA19-9及MRI/MRCP、EUS或CT检查^[78]。因此本指南推荐,对于手术切除后患者,如果无残余病变,术后每年复查CA19-9及MRI/MRCP、EUS或CT;如果切缘为低级别PanIN的患者,每年至少进行2次CA19-9检测及MRI/MRCP、EUS或CT检查。

五、胰腺癌高危人群筛查项目

推荐意见 19:初次检测推荐使用空腹血糖和(或)糖化血红蛋白(hemoglobin A1C, HbA1c)、血清CA19-9联合MRI/MRCP、EUS或CT检查。(证据质量:A;推荐强度:强推荐)

推荐意见 20:随访中推荐定期检测空腹血糖和(或)HbA1c、血清CA19-9,并交替使用MRI/MRCP、EUS或CT检查。(证据质量:B;推荐强度:强推荐)

推荐意见 21:在随访监测中若发现胰腺实性病变,有报警征象和高危征象的胰腺囊性肿瘤,推荐采用EUS-FNA。(证据质量:B;推荐强度:强推荐)

初次接受早期胰腺癌筛查的高危人群应行空腹血糖和(或)HbA1c检测,并定期监测血糖和体重变化。研究发现HbA1c升高与胰腺癌发生风险增加呈正相关^[79-81],对胰腺癌发生具有预测意义^[82]。Meta分析显示空腹血糖浓度和胰腺癌发生率之间存在很强的线性剂量-反应关系,空腹血糖每升高 0.56 mmol/L,胰腺癌发病率就会增加 14% ^[83]。血清CA19-9检测是目前胰腺癌筛查中唯一被使用的生物学标志物。尽管还没有研究证明CA19-9在有家族/基因风险高危人群中的作用,但CA19-9在胰腺癌早期诊断中的作用已被广泛研究^[84]。虽然其特异性有限,单独应用价值不高,但CA19-9联合其他检测手段可以增加灵敏度和特异度^[85]。

胰腺癌早期筛查的影像学手段包括CT、MRI和EUS,3种方法各有优劣。胰腺CT易于操作,成本低,增强CT对胰腺可疑病变的识别具有一定价值,可以有效区分胰腺占位与周围结构,并显示病灶的血供特点。但CT有电离辐射的风险,且CT检测小的胰腺病变和区分良恶性胰腺病变的灵敏度低于MRI和EUS^[86-91]。研究比较CT、MRI和EUS在胰腺癌高危人群中检测到胰腺异常的比例,分别为 11% 、 33.3% 和 42.6% ^[92-94]。EUS有助于评估与恶性肿瘤相关的特征,例如局灶性低回声、壁结节、实性病灶、主胰管扩张、主胰管充盈缺损和血管浸润^[69,95]。对比EUS和MRI,EUS检测实性病变的敏感度高于MRI或MRCP^[96-97]。然而因为EUS的诊断率高度依赖操作者,使得这一方法的开展具有局限性^[98]。对于首次筛查,3种影像学手段均可以使用,但在随访中发现可疑征象,优先推荐使用MRI和EUS。

若发现胰腺实性病变,有报警征象和高危征象的胰腺囊性肿瘤,EUS-FNA具有较高的灵敏度和特异度^[99-101]。此外对于胰腺囊性肿瘤患者,EUS-FNA还可以进行囊液成分分析,如癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)和淀粉酶,对鉴别囊性肿瘤性质具有参考意义^[102-103],此外通过囊液进行Kirsten大鼠肉瘤病毒癌基因同源物(Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog, KRAS)和GNAS复合体基因座(GNAS complex locus, GNAS)突变的分子分析有助于区分IPMN和MCN^[104]。

许多符合胰腺癌筛查标准的高危个体(特别是突变携带者)患其他癌症的风险也会增加,这类患者应接受针对生殖系突变状态和癌症家族史的其他癌症的监测。此外,推荐对临床证据显示胰腺炎相关疾病或病因不明的慢性胰腺炎患者,尤其是年轻患者,进行基因检测^[52]。对影像学无可

疑病变的患者进行胰腺癌检测非常困难,经内镜逆行胰胆管造影(endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP)联合进一步胰液细胞学检查为这类患者提供了可行的方法^[105]。研究发现经内镜鼻胰管引流(endoscopic naso-pancreatic drainage, ENPD)进行重复胰液细胞学检查对胰腺癌诊断的敏感度达到80%~100%^[106-107]。对于多次EUS随访仍未发现明显占位性病变,但有胰管狭窄伴近端胰管扩张疑诊为早期肿瘤的患者,ERCP及胰液连续抽吸细胞学活检(serial pancreatic-juice aspiration cytologic examination, SPACE)有助于早期诊断胰腺癌^[108]。虽然目前还没有相关的前瞻性研究,但对影像学未发现实性占位,仅有胰管局限性狭窄或扩张的高危个体,此类检查可以获取细胞学,对治疗决策的制定仍具有一定的参考价值,可作为EUS的补充手段。同时,对于这类患者也可在胰管狭窄周围进行EUS-FNA或内镜超声引导下细针活检术(endoscopic ultrasound-guided fine needle biopsy, EUS-FNB)。此外,胰管镜检查(spyglass)也有助于对IPMN等累及胰管的病变进行评估,并且可以在直视下对胰管可疑病变进行活检^[109],对发现恶性胰管病变具有一定的帮助^[110]。

六、胰腺癌高危人群的手术指征

推荐意见 22: EUS-FNA 病理结果为恶性或可疑恶性, 推荐进行 MDT 讨论后择期手术切除。(证据质量: A; 推荐强度: 强推荐)

推荐意见 23: 当实性病灶直径>10 mm, 主胰管狭窄或扩张≥10 mm, 但 EUS-FNA 不能明确病变性质, 推荐进行 MDT 讨论及手术探查进一步明确病变性质, 必要时对病灶进行切除。(证据质量: A; 推荐强度: 强推荐)

推荐意见 24: 对具有高危征象(出现实性病变, 肿瘤相关的黄疸, 增强的壁结节直径>5 mm, 主胰管≥10 mm)的 BD-IPMN 患者推荐 MDT 讨论后择期手术切除。(证据质量: A; 推荐强度: 强推荐)

在决定被筛查人群是否应进行手术切除时, 需要考虑多种因素, 包括患者的手术风险、合并症和预期寿命等。手术决策应该由经验丰富的多学科专家团队讨论后决定。首先, 无论实性病变或囊肿性肿瘤, FNA 病理结果为恶性或可疑恶性的患者, 都应接受外科手术^[111]。此外, 对有实性病变的患者, 如果额外的检测如 EUS-FNA 不能得出明确的术前病理学诊断, 但实性病变>10 mm, 或有主胰管狭窄和(或)扩张≥10 mm, 推荐进行 MDT 讨论及手术探查进一步明确病变性质, 必要时对病灶进行切除。

对于胰腺囊性肿瘤手术适应证, 目前不同的共识指南略有不同。上文中提到由于 SPN、cNET、MCN、MD-IPMN 和 MT-IPMN 患者具有潜在恶性风险, 目前对于上述患者均建议手术切除^[70]。但也有研究发现, 当 MD-IPMN 和 MT-IPMN 患者主胰管直径<10 mm, 无增强的壁结节时, 进展为恶性的风险降低, 可以选择随访而不是立刻接受手术^[112]。而对于 BD-IPMN 患者, 当出现高危征象时推荐进行手术切除^[67, 69, 113]。胰腺癌高危人群筛查的处理决策流程见图 1。

七、针对胰腺癌高危人群的生活习惯建议

推荐意见 25: 推荐患者戒烟戒酒, 均衡健康饮食, 并适度进行体育锻炼, 避免肥胖。(证据质量: B; 推荐强度: 强推荐)

环境因素也会增加高危人群患胰腺癌的风险。多项前瞻性研究表明吸烟和饮酒患胰腺癌的额外风险增加^[51, 75, 114-115]。研究发现吸烟会使患胰腺癌的风险增加 2~6 倍^[116], 避免吸烟和饮酒可能有助于减缓慢性胰腺炎进展, 也可能直接和间接降低患胰腺癌的风险。此外, 肥胖也是胰腺癌发生的危险因素之一, 体重指数升高与胰腺癌的发生具有显著的正相关性^[117]。在部分多中心的病例对照研究中发现适当进食水果蔬菜是减少胰腺癌发生的保护因素^[72, 118]。

八、早期胰腺癌的筛查机构

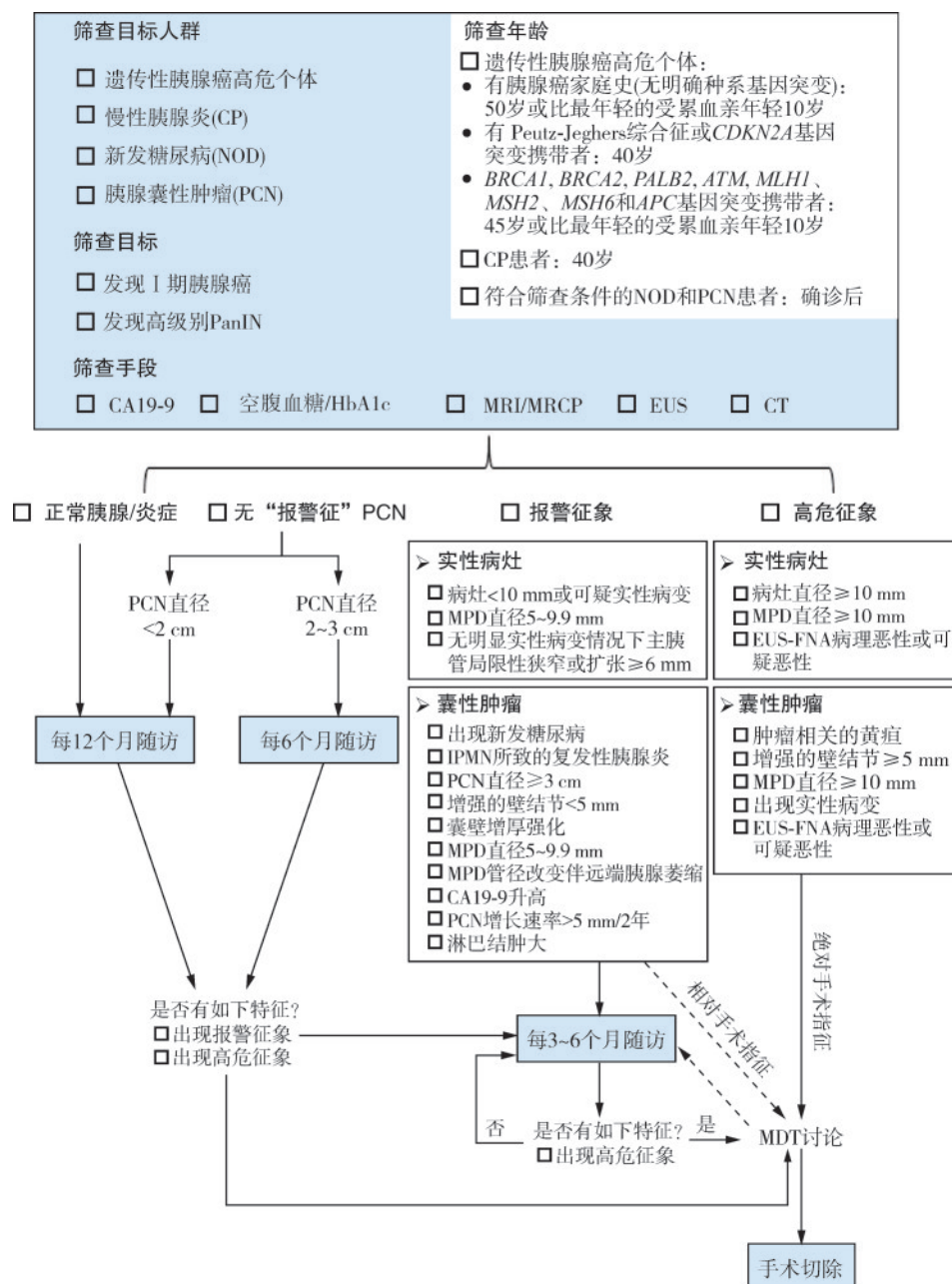
推荐意见 26: 满足筛查条件的 4 类高危人群(遗传性胰腺癌高危个体、新发糖尿病、慢性胰腺炎和胰腺囊性肿瘤)的胰腺癌监测推荐在胰腺专科中心进行。(证据质量: B; 推荐强度: 强推荐)

胰腺癌筛查应选择高水平的胰腺专科中心进行, 这些中心通常在筛查和检测过程中更有经验, 并且有利于为指南的进一步制定提供高质量的证据^[119]。高水平的专科中心如 1994 年约翰霍普金斯医院成立的国家家族性胰腺肿瘤登记处(the National Familial Pancreas Tumor Registry, NFPT)和 1996 年在利物浦成立的 EUROPAC 有利于国家直接参与并促进胰腺癌检测的顺利进行。

九、早期胰腺癌筛查未来发展方向

胰腺癌总体发病率较低, 但筛查成本高, 因此如何更有效地富集高危人群进而使他们在后续的监测中获益是胰腺癌筛查的关键。未来的胰腺癌筛查应考虑建立风险评估模型^[120]和大规模数据库^[121], 应用液体活检和影像学^[122]等。同时胰腺癌筛查也应兼顾成本与效益, 优化胰腺筛查程序, 降低医疗成本^[123]。

参加指南修订讨论及定稿的专家名单(按姓名汉语拼音排序):柴宁莉(中国人民解放军总医院第一医学中心), 陈幼祥(南昌大学第一附属医院), 丁震(华中科技大学同济医学院附属协和医院), 杜奕奇(海军军医大学第一附属医院), 戈之铮(上海交通大学医学院附属仁济医院), 郝建宇(首都医科大学附属北京朝阳医院), 何健(南京大学医学院附属鼓楼医院), 侯森林(河北医科大学第二医院), 胡兵(四川大学华西医院), 胡冰(海军军医大学第三附属医院), 黄永辉(北京大学第三医院), 冀明(首都医科大学附属北京友谊医院), 姜慧卿(河北医科大学第二医院), 姜军梅(山东第一医科大学附属省立医院), 蒋奎荣(南京医科大学第一附属医院), 蒋青伟(中国医学科学院北京协和医院), 江月萍(青岛大学附属医院), 金钢(海军军医大学第一附属医院), 金震东(海军军医大学第一附属医院), 孔波(南京大学医学院附属鼓楼医院), 李惠凯(解放军总医院第一医学中心), 李连勇(中国人民解放军战略支援部队特色医学中心), 李文(天津市人民医



注: PanIN表示胰腺上皮内瘤变; CDKN2A: 细胞周期依赖激酶抑制剂 2A; BRCA: 乳腺癌易感基因; PALB2、BRCA2 定位协作基因; ATM: 共济失调症突变蛋白; MLH1: mutL 同源物 1; MSH2: mutS 同源物 2; APC: 腺瘤性结肠息肉肉基因; CA19-9: 糖类抗原 19-9; HbA1c: 糖化血红蛋白; MRI: 磁共振成像; MRCP: 磁共振胰胆管成像; EUS: 内镜超声检查; CT: 计算机断层成像; MPD: 主胰管; EUS-FNA: 内镜超声引导下细针抽吸术; MDT: 多学科诊疗模式

图1 胰腺癌高危人群筛查的处理决策流程图

院), 李汛(兰州大学第一医院), 李延青(山东大学齐鲁医院), 令狐恩强(中国人民解放军总医院第一医学中心), 刘改芳(河北省人民医院), 刘俊(华中科技大学同济医学院附属协和医院), 吕瑛(南京大学医学院附属鼓楼医院), 毛凉(南京大学医学院附属鼓楼医院), 潘阳林(空军军医大学西京医院), 彭贵勇(第三军医大学第一附属医院), 覃山羽(广西医科大学第一附属医院), 仇毓东(南京大学医学院附属鼓楼医院), 沈珊珊(南京大学医学院附属鼓楼医院), 孙思予(中国医科大学附属盛京医院), 王邦茂(天津医科大学总医院), 王

贵齐(中国医学科学院肿瘤医院), 王雷(南京大学医学院附属鼓楼医院), 王轶(南京大学医学院附属鼓楼医院), 夏明星(海军军医大学第三附属医院), 许国强(浙江大学医学院附属第一医院), 徐红(吉林大学白求恩第一医院), 闫超(南京大学), 杨爱明(中国医学科学院北京协和医院), 于红刚(武汉大学人民医院), 张舒(南京大学医学院附属鼓楼医院), 郑汝桦(南京大学医学院附属鼓楼医院), 智发朝(南方医科大学南方医院), 钟良(复旦大学附属华山医院), 周平红(复旦大学附属中山医院), 祝荫(南昌大学第一附属医院), 邹晓平

(南京大学医学院附属鼓楼医院)

执笔者:沈珊珊、李洪祯、余媛媛(南京大学医学院附属鼓楼医院)

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, et al. Cancer Statistics, 2021[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(1): 7-33. DOI: 10.3322/caac.21654.
- [2] Chen W, Zheng R, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(2): 115-132. DOI: 10.3322/caac.21338.
- [3] Yachida S, Jones S, Bozic I, et al. Distant metastasis occurs late during the genetic evolution of pancreatic cancer[J]. Nature, 2010, 467(7319): 1114-1117. DOI: 10.1038/nature09515.
- [4] Mizrahi JD, Surana R, Valle JW, et al. Pancreatic cancer[J]. Lancet, 2020, 395(10242): 2008-2020. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30974-0.
- [5] Overbeek KA, Levink I, Koopmann B, et al. Long-term yield of pancreatic cancer surveillance in high-risk individuals[J]. Gut, 2021. DOI: 10.1136/gutjnl-2020-323611. [published online ahead of print].
- [6] Vasen H, Ibrahim I, Ponce CG, et al. Benefit of surveillance for pancreatic cancer in high-risk individuals: outcome of long-term prospective follow-up studies from three european expert centers[J]. J Clin Oncol, 2016, 34(17): 2010-2019. DOI: 10.1200/JCO.2015.64.0730.
- [7] Canto MI, Almario JA, Schulick RD, et al. Risk of neoplastic progression in individuals at high risk for pancreatic cancer undergoing long-term surveillance[J]. Gastroenterology, 2018, 155(3): 740-751.e2. DOI: 10.1053/j.gastro.2018.05.035.
- [8] Basturk O, Hong SM, Wood LD, et al. A revised classification system and recommendations from the baltimore consensus meeting for neoplastic precursor lesions in the pancreas[J]. Am J Surg Pathol, 2015, 39(12): 1730-1741. DOI: 10.1097/PAS.0000000000000533.
- [9] Roberts NJ, Norris AL, Petersen GM, et al. Whole genome sequencing defines the genetic heterogeneity of familial pancreatic cancer[J]. Cancer Discov, 2016, 6(2): 166-175. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-15-0402.
- [10] Matthaei H, Hong SM, Mayo SC, et al. Presence of pancreatic intraepithelial neoplasia in the pancreatic transection margin does not influence outcome in patients with R0 resected pancreatic cancer[J]. Ann Surg Oncol, 2011, 18(12): 3493-3499. DOI: 10.1245/s10434-011-1745-9.
- [11] Andea A, Sarkar F, Adsay VN. Clinicopathological correlates of pancreatic intraepithelial neoplasia: a comparative analysis of 82 cases with and 152 cases without pancreatic ductal adenocarcinoma[J]. Mod Pathol, 2003, 16(10): 996-1006. DOI: 10.1097/01.MP.0000087422.24733.62.
- [12] Owens DK, Davidson KW, Krist AH, et al. Screening for pancreatic cancer: US Preventive Services Task Force reaffirmation recommendation statement[J]. JAMA, 2019, 322(5): 438-444. DOI: 10.1001/jama.2019.10232.
- [13] Goggins M, Overbeek KA, Brand R, et al. Management of patients with increased risk for familial pancreatic cancer: updated recommendations from the International Cancer of the Pancreas Screening (CAPS) Consortium[J]. Gut, 2020, 69(1): 7-17. DOI: 10.1136/gutjnl-2019-319352.
- [14] Chari ST, Leibson CL, Rabe KG, et al. Probability of pancreatic cancer following diabetes: a population-based study[J]. Gastroenterology, 2005, 129(2): 504-511. DOI: 10.1016/j.gastro.2005.05.007.
- [15] Gallo M, Adinolfi V, Morviducci L, et al. Early prediction of pancreatic cancer from new-onset diabetes: an Associazione Italiana Oncologia Medica (AIOM)/Associazione Medici Diabetologi (AMD)/Società Italiana Endocrinologia (SIE)/Società Italiana Farmacologia (SIF) multidisciplinary consensus position paper[J]. ESMO Open, 2021, 6(3): 100155. DOI: 10.1016/j.esmoop.2021.100155.
- [16] Storz P. Acinar cell plasticity and development of pancreatic ductal adenocarcinoma[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2017, 14(5): 296-304. DOI: 10.1038/nrgastro.2017.12.
- [17] Howes N, Lerch MM, Greenhalf W, et al. Clinical and genetic characteristics of hereditary pancreatitis in Europe[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2004, 2(3): 252-261. DOI: 10.1016/s1542-3565(04)00013-8.
- [18] Singhi AD, Koay EJ, Chari ST, et al. Early detection of pancreatic cancer: opportunities and challenges[J]. Gastroenterology, 2019, 156(7): 2024-2040. DOI: 10.1053/j.gastro.2019.01.259.
- [19] Matsubara S, Tada M, Akahane M, et al. Incidental pancreatic cysts found by magnetic resonance imaging and their relationship with pancreatic cancer[J]. Pancreas, 2012, 41(8): 1241-1246. DOI: 10.1097/MPA.0b013e31824f5970.
- [20] Tada M, Kawabe T, Arizumi M, et al. Pancreatic cancer in patients with pancreatic cystic lesions: a prospective study in 197 patients[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2006, 4(10): 1265-1270. DOI: 10.1016/j.cgh.2006.07.013.
- [21] Poruk KE, Firpo MA, Adler DG, et al. Screening for pancreatic cancer: why, how, and who? [J]. Ann Surg, 2013, 257(1): 17-26. DOI: 10.1097/SLA.0b013e31825ffbf.
- [22] Aslanian HR, Lee JH, Canto MI. AGA clinical practice update on pancreas cancer screening in high-risk individuals: expert review[J]. Gastroenterology, 2020, 159(1): 358-362. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.03.088.
- [23] Antwi SO, Fagan SE, Chaffee KG, et al. Risk of different cancers among first-degree relatives of pancreatic cancer patients: influence of probands' susceptibility gene mutation status[J]. J Natl Cancer Inst, 2019, 111(3): 264-271. DOI: 10.1093/jnci/djx272.
- [24] Brune KA, Lau B, Palmisano E, et al. Importance of age of onset in pancreatic cancer kindreds[J]. J Natl Cancer Inst, 2010, 102(2): 119-126. DOI: 10.1093/jnci/djp466.
- [25] Hearle N, Schumacher V, Menko FH, et al. Frequency and spectrum of cancers in the Peutz-Jeghers syndrome[J]. Clin Cancer Res, 2006, 12(10): 3209-3215. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-06-0083.
- [26] DeVee T, Coronel E, Papafragkakis C, et al. Pancreatic cancer screening in high-risk individuals with germline genetic mutations[J]. Gastrointest Endosc, 2018, 87(6): 1443-1450. DOI: 10.1016/j.gie.2017.12.019.
- [27] Dudley B, Brand RE. Pancreatic cancer surveillance: who, when, and how[J]. Curr Treat Options Gastroenterol, 2019, 17(4): 681-691. DOI: 10.1007/s11938-019-00247-0.
- [28] Verna EC, Hwang C, Stevens PD, et al. Pancreatic cancer screening in a prospective cohort of high-risk patients: a comprehensive strategy of imaging and genetics[J]. Clin Cancer Res, 2010, 16(20): 5028-5037. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-09-3209.
- [29] Kastrinos F, Mukherjee B, Tayob N, et al. Risk of pancreatic cancer in families with Lynch syndrome[J]. JAMA, 2009, 302(16): 1790-1795. DOI: 10.1001/jama.2009.1529.
- [30] Hu C, Hart SN, Polley EC, et al. Association between inherited germline mutations in cancer predisposition genes and risk of pancreatic cancer[J]. JAMA, 2018, 319(23): 2401-2409. DOI: 10.1001/jama.2018.6228.
- [31] Thompson D, Easton DF. Cancer incidence in BRCA1

- mutation carriers[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2002, 94(18): 1358-1365. DOI: 10.1093/jnci/94.18.1358.
- [32] Breast Cancer Linkage Consortium. Cancer risks in BRCA2 mutation carriers[J]. *J Natl Cancer Inst*, 1999, 91(15): 1310-1316. DOI: 10.1093/jnci/91.15.1310.
- [33] Yang X, Leslie G, Doroszk A, et al. Cancer risks associated with germline PALB2 pathogenic variants: an international study of 524 families[J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(7): 674-685. DOI: 10.1200/JCO.19.01907.
- [34] Hsu FC, Roberts NJ, Childs E, et al. Risk of pancreatic cancer among individuals with pathogenic variants in the ATM gene [J]. *JAMA Oncol*, 2021, 7(11): 1664-1668. DOI: 10.1001/jamaoncol.2021.3701.
- [35] Giardiello FM, Offerhaus GJ, Lee DH, et al. Increased risk of thyroid and pancreatic carcinoma in familial adenomatous polyposis[J]. *Gut*, 1993, 34(10): 1394-1396. DOI: 10.1136/gut.34.10.1394.
- [36] Pannala R, Leirness JB, Bamlet WR, et al. Prevalence and clinical profile of pancreatic cancer-associated diabetes mellitus[J]. *Gastroenterology*, 2008, 134(4): 981-987. DOI: 10.1053/j.gastro.2008.01.039.
- [37] Maitra A, Sharma A, Brand RE, et al. A prospective study to establish a new-onset diabetes cohort: from the consortium for the study of chronic pancreatitis, diabetes, and pancreatic cancer[J]. *Pancreas*, 2018, 47(10): 1244-1248. DOI: 10.1097/MPA.0000000000001169.
- [38] Pannala R, Basu A, Petersen GM, et al. New-onset diabetes: a potential clue to the early diagnosis of pancreatic cancer[J]. *Lancet Oncol*, 2009, 10(1): 88-95. DOI: 10.1016/S1470-2045(08)70337-1.
- [39] Sharma A, Kandlakunta H, Nagpal S, et al. Model to determine risk of pancreatic cancer in patients with new-onset diabetes[J]. *Gastroenterology*, 2018, 155(3): 730-739. e3. DOI: 10.1053/j.gastro.2018.05.023.
- [40] Chen W, Butler RK, Lustigova E, et al. Validation of the enriching new-onset diabetes for pancreatic cancer model in a diverse and integrated healthcare setting[J]. *Dig Dis Sci*, 2021, 66(1): 78-87. DOI: 10.1007/s10620-020-06139-z.
- [41] Shah I, Wadhwa V, Bilal M, et al. Prospective assessment for prediabetes and new-onset diabetes in high-risk individuals undergoing pancreatic cancer screening[J]. *Gastroenterology*, 2021, 161(5): 1689-1691. e1. DOI: 10.1053/j.gastro.2021.06.055.
- [42] Matsubayashi H, Maeda A, Kanemoto H, et al. Risk factors of familial pancreatic cancer in Japan: current smoking and recent onset of diabetes[J]. *Pancreas*, 2011, 40(6): 974-978. DOI: 10.1097/MPA.0b013e3182156e1b.
- [43] Singh VK, Yadav D, Garg PK. Diagnosis and management of chronic pancreatitis: a review[J]. *JAMA*, 2019, 322(24): 2422-2434. DOI: 10.1001/jama.2019.19411.
- [44] Wang LW, Li ZS, Li SD, et al. Prevalence and clinical features of chronic pancreatitis in China: a retrospective multicenter analysis over 10 years[J]. *Pancreas*, 2009, 38(3): 248-254. DOI: 10.1097/MPA.0b013e31818f6ac1.
- [45] Hao L, Pan J, Wang D, et al. Risk factors and nomogram for pancreatic pseudocysts in chronic pancreatitis: a cohort of 1998 patients[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2017, 32(7): 1403-1411. DOI: 10.1111/jgh.13748.
- [46] Lowenfels AB, Maisonneuve P, Cavallini G, et al. Pancreatitis and the risk of pancreatic cancer. International Pancreatitis Study Group[J]. *N Engl J Med*, 1993, 328(20): 1433-1437. DOI: 10.1056/NEJM199305203282001.
- [47] Hao L, Zeng XP, Xin L, et al. Incidence of and risk factors for pancreatic cancer in chronic pancreatitis: a cohort of 1656 patients[J]. *Dig Liver Dis*, 2017, 49(11): 1249-1256. DOI: 10.1016/j.dld.2017.07.001.
- [48] Ru N, Wu SY, Wang L, et al. SPINK1 mutations and risk of pancreatic cancer in a Chinese cohort[J]. *Pancreatol*, 2021, 21(5): 848-853. DOI: 10.1016/j.pan.2021.05.304.
- [49] Coté GA, Yadav D, Slivka A, et al. Alcohol and smoking as risk factors in an epidemiology study of patients with chronic pancreatitis[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2011, 9(3): 266-273; quiz e27. DOI: 10.1016/j.cgh.2010.10.015.
- [50] Joergensen M, Brusgaard K, Crüger DG, et al. Incidence, prevalence, etiology, and prognosis of first-time chronic pancreatitis in young patients: a nationwide cohort study[J]. *Dig Dis Sci*, 2010, 55(10): 2988-2998. DOI: 10.1007/s10620-009-1118-4.
- [51] Rebours V, Boutron-Ruault MC, Schnee M, et al. The natural history of hereditary pancreatitis: a national series[J]. *Gut*, 2009, 58(1): 97-103. DOI: 10.1136/gut.2008.149179.
- [52] Sun XT, Hu LH, Xia T, et al. Clinical features and endoscopic treatment of chinese patients with hereditary pancreatitis[J]. *Pancreas*, 2015, 44(1): 59-63. DOI: 10.1097/MPA.0000000000000198.
- [53] 王子恺, 李闻. 遗传性胰腺炎诊治进展[J]. *胃肠病学和肝病杂志*, 2019, 28(6): 711-713. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5709.2019.06.026.
- [54] Ru N, Xu XN, Cao Y, et al. The Impacts of genetic and environmental factors on the progression of chronic pancreatitis[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2021. DOI: 10.1016/j.cgh.2021.08.033.[published online ahead of print].
- [55] Rosendahl J, Witt H, Szmola R, et al. Chymotrypsin C (CTRC) variants that diminish activity or secretion are associated with chronic pancreatitis[J]. *Nat Genet*, 2008, 40(1): 78-82. DOI: 10.1038/ng.2007.44.
- [56] Cohn JA, Friedman KJ, Noone PG, et al. Relation between mutations of the cystic fibrosis gene and idiopathic pancreatitis [J]. *N Engl J Med*, 1998, 339(10): 653-658. DOI: 10.1056/NEJM199809033391002.
- [57] Pfützer RH, Whitcomb DC. SPINK1 mutations are associated with multiple phenotypes[J]. *Pancreatol*, 2001, 1(5): 457-460. DOI: 10.1159/000055847.
- [58] Fjeld K, Weiss FU, Lasher D, et al. A recombined allele of the lipase gene CEL and its pseudogene CELP confers susceptibility to chronic pancreatitis[J]. *Nat Genet*, 2015, 47(5): 518-522. DOI: 10.1038/ng.3249.
- [59] Zou WB, Boulling A, Masamune A, et al. No association between CEL-HYB hybrid allele and chronic pancreatitis in Asian populations[J]. *Gastroenterology*, 2016, 150(7): 1558-1560.e5. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.02.071.
- [60] Wu H, Zhou DZ, Berki D, et al. No significant enrichment of rare functionally defective CPA1 variants in a large Chinese idiopathic chronic pancreatitis cohort[J]. *Hum Mutat*, 2017, 38(8): 959-963. DOI: 10.1002/humu.23254.
- [61] Cazacu IM, Farkas N, Garami A, et al. Pancreatitis-associated genes and pancreatic cancer risk: a systematic review and meta-analysis[J]. *Pancreas*, 2018, 47(9): 1078-1086. DOI: 10.1097/MPA.0000000000001145.
- [62] Shindo K, Yu J, Suenaga M, et al. Lack of association between the pancreatitis risk allele CEL-HYB and pancreatic cancer [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(31): 50824-50831. DOI: 10.18632/oncotarget.15137.
- [63] Mella JM, Gómez EJ, Omodeo M, et al. Prevalence of incidental clinically relevant pancreatic cysts at diagnosis based on current guidelines[J]. *Gastroenterol Hepatol*, 2018, 41(5): 293-301. DOI: 10.1016/j.gastrohep.2017.12.005.
- [64] Stark A, Donahue TR, Reber HA, et al. Pancreatic cyst disease: a review[J]. *JAMA*, 2016, 315(17): 1882-1893. DOI: 10.1001/jama.2016.4690.
- [65] Tanaka M, Fernández-del Castillo C, Adsay V, et al. International consensus guidelines 2012 for the management

- of IPMN and MCN of the pancreas[J]. *Pancreatology*, 2012, 12(3):183-197. DOI: 10.1016/j.pan.2012.04.004.
- [66] van Huijgevoort N, Del Chiaro M, Wolfgang CL, et al. Diagnosis and management of pancreatic cystic neoplasms: current evidence and guidelines[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2019, 16(11): 676-689. DOI: 10.1038/s41575-019-0195-x.
- [67] Vege SS, Ziring B, Jain R, et al. American gastroenterological association institute guideline on the diagnosis and management of asymptomatic neoplastic pancreatic cysts[J]. *Gastroenterology*, 2015, 148(4): 819-822; quiz12-13. DOI: 10.1053/j.gastro.2015.01.015.
- [68] Tanaka M, Fernández-Del Castillo C, Kamisawa T, et al. Revisions of international consensus Fukuoka guidelines for the management of IPMN of the pancreas[J]. *Pancreatol*, 2017,17(5):738-753. DOI: 10.1016/j.pan.2017.07.007.
- [69] The European Study Group on Cystic Tumours of the Pancreas. European evidence-based guidelines on pancreatic cystic neoplasms[J]. *Gut*, 2018,67(5):789-804. DOI: 10.1136/gutjnl-2018-316027.
- [70] 中华医学会外科学分会胰腺外科学组. 胰腺囊性疾病诊治指南(2015 版)[J]. 中华消化外科杂志, 2015, 14(9):689-693. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2015.09.001.
- [71] Lowery MA, Wong W, Jordan EJ, et al. Prospective evaluation of germline alterations in patients with exocrine pancreatic neoplasms[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2018, 110(10): 1067-1074. DOI: 10.1093/jnci/djy024.
- [72] Greenhalf W, Lévy P, Gress T, et al. International consensus guidelines on surveillance for pancreatic cancer in chronic pancreatitis. Recommendations from the working group for the international consensus guidelines for chronic pancreatitis in collaboration with the International Association of Pancreatologists, the American Pancreatic Association, the Japan Pancreas Society, and European Pancreatic Club[J]. *Pancreatol*, 2020, 20(5): 910-918. DOI: 10.1016/j.pan.2020.05.011.
- [73] Midha S, Sreenivas V, Kabra M, et al. Genetically determined chronic pancreatitis but not alcoholic pancreatitis is a strong risk factor for pancreatic cancer[J]. *Pancreas*, 2016, 45(10): 1478-1484. DOI: 10.1097/MPA.0000000000000684.
- [74] Vujasinovic M, Dugic A, Maisonneuve P, et al. Risk of developing pancreatic cancer in patients with chronic pancreatitis[J]. *J Clin Med*, 2020, 9(11): 3720. DOI: 10.3390/jcm9113720.
- [75] Lowenfels AB, Maisonneuve P, Whitcomb DC, et al. Cigarette smoking as a risk factor for pancreatic cancer in patients with hereditary pancreatitis[J]. *JAMA*, 2001, 286(2): 169-170. DOI: 10.1001/jama.286.2.169.
- [76] Farrell JJ. Prevalence, diagnosis and management of pancreatic cystic neoplasms: current status and future directions[J]. *Gut Liver*, 2015,9(5):571-589. DOI: 10.5009/gnl15063.
- [77] Weinberg BM, Spiegel BM, Tomlinson JS, et al. Asymptomatic pancreatic cystic neoplasms: maximizing survival and quality of life using Markov-based clinical nomograms[J]. *Gastroenterology*, 2010, 138(2): 531-540. DOI: 10.1053/j.gastro.2009.10.001.
- [78] Keane MG, Afghani E. A review of the diagnosis and management of premalignant pancreatic cystic lesions[J]. *J Clin Med*, 2021,10(6):1284. DOI: 10.3390/jcm10061284.
- [79] Bar-Mashiah A, Aronson A, Naparst M, et al. Elevated hemoglobin A1c is associated with the presence of pancreatic cysts in a high-risk pancreatic surveillance program[J]. *BMC Gastroenterol*, 2020, 20(1): 161. DOI: 10.1186/s12876-020-01308-w.
- [80] Boursi B, Finkelman B, Giantonio BJ, et al. A clinical prediction model to assess risk for pancreatic cancer among patients with new-onset diabetes[J]. *Gastroenterology*, 2017, 152(4):840-850.e3. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.11.046.
- [81] Huang BZ, Pandol SJ, Jeon CY, et al. New-onset diabetes, longitudinal trends in metabolic markers, and risk of pancreatic cancer in a heterogeneous population[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2020, 18(8): 1812-1821. e7. DOI: 10.1016/j.cgh.2019.11.043.
- [82] Sadr-Azodi O, Gudbjörnsdóttir S, Ljung R. Pattern of increasing HbA1c levels in patients with diabetes mellitus before clinical detection of pancreatic cancer - a population-based nationwide case-control study[J]. *Acta Oncol*, 2015, 54(7): 986-992. DOI: 10.3109/0284186X.2015.1006402.
- [83] Liao WC, Tu YK, Wu MS, et al. Blood glucose concentration and risk of pancreatic cancer: systematic review and dose-response meta-analysis[J]. *BMJ*, 2015, 350: g7371. DOI: 10.1136/bmj.g7371.
- [84] O'Brien DP, Sandanayake NS, Jenkinson C, et al. Serum CA19-9 is significantly upregulated up to 2 years before diagnosis with pancreatic cancer: implications for early disease detection[J]. *Clin Cancer Res*, 2015, 21(3): 622-631. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-14-0365.
- [85] Yang J, Xu R, Wang C, et al. Early screening and diagnosis strategies of pancreatic cancer: a comprehensive review[J]. *Cancer Commun (Lond)*, 2021, 41(12): 1257-1274. DOI: 10.1002/cac2.12204.
- [86] Kauhanen SP, Komar G, Seppänen MP, et al. A prospective diagnostic accuracy study of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography, multidetector row computed tomography, and magnetic resonance imaging in primary diagnosis and staging of pancreatic cancer[J]. *Ann Surg*, 2009, 250(6): 957-963. DOI: 10.1097/SLA.0b013e3181b2fafa.
- [87] Kang HJ, Lee JM, Joo I, et al. Assessment of malignant potential in intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: comparison between multidetector CT and MR imaging with MR cholangiopancreatography[J]. *Radiology*, 2016,279(1):128-139. DOI: 10.1148/radiol.2015150217.
- [88] 中华医学会外科学分会胰腺外科学组. 中国胰腺癌诊治指南(2021)[J]. 中华外科杂志, 2021, 59(7): 561-577. DOI: 10.3760/cma.j.cn112139-20210416-00171.
- [89] Udare A, Agarwal M, Alabousi M, et al. Diagnostic accuracy of MRI for differentiation of benign and malignant pancreatic cystic lesions compared to CT and endoscopic ultrasound: systematic review and meta-analysis[J]. *J Magn Reson Imaging*, 2021,54(4):1126-1137. DOI: 10.1002/jmri.27606.
- [90] Khashab MA, Yong E, Lennon AM, et al. EUS is still superior to multidetector computerized tomography for detection of pancreatic neuroendocrine tumors[J]. *Gastrointest Endosc*, 2011,73(4):691-696. DOI: 10.1016/j.gie.2010.08.030.
- [91] 孙心竹, 孙思予. 超声内镜在胰腺癌筛查中的作用[J]. 中国实用内科杂志, 2021, 41(5): 358-361. DOI: 10.19538/j.cnk2021050102.
- [92] Canto MI, Hruban RH, Fishman EK, et al. Frequent detection of pancreatic lesions in asymptomatic high-risk individuals[J]. *Gastroenterology*, 2012, 142(4): 796-804; quiz e14-15. DOI: 10.1053/j.gastro.2012.01.005.
- [93] Harinck F, Konings IC, Kluij I, et al. A multicentre comparative prospective blinded analysis of EUS and MRI for screening of pancreatic cancer in high-risk individuals[J]. *Gut*, 2016,65(9):1505-1513. DOI: 10.1136/gutjnl-2014-308008.
- [94] Shi YJ, Li XT, Zhang XY, et al. Non-gaussian models of 3-Tesla diffusion-weighted MRI for the differentiation of pancreatic ductal adenocarcinomas from neuroendocrine tumors and solid pseudopapillary neoplasms[J]. *Magn Reson Imaging*, 2021,83:68-76. DOI: 10.1016/j.mri.2021.07.006.

- [95] Guo T, Xu T, Zhang S, et al. The role of EUS in diagnosing focal autoimmune pancreatitis and differentiating it from pancreatic cancer[J]. *Endosc Ultrasound*, 2021, 10(4):280-287. DOI: 10.4103/EUS-D-20-00212.
- [96] Overbeek KA, Levink I, Koopmann B, et al. Long-term yield of pancreatic cancer surveillance in high-risk individuals[J]. *Gut*, 2021. DOI: 10.1136/gutjnl-2020-323611. [published online ahead of print].
- [97] Kogekar N, Diaz KE, Weinberg AD, et al. Surveillance of high-risk individuals for pancreatic cancer with EUS and MRI: A meta-analysis[J]. *Pancreatol*, 2020, 20(8): 1739-1746. DOI: 10.1016/j.pan.2020.10.025.
- [98] Wani S, Han S, Simon V, et al. Setting minimum standards for training in EUS and ERCP: results from a prospective multicenter study evaluating learning curves and competence among advanced endoscopy trainees[J]. *Gastrointest Endosc*, 2019, 89(6):1160-1168.e9. DOI: 10.1016/j.gie.2019.01.030.
- [99] Cho SH, Song TJ, Seo DW, et al. Efficacy and safety of EUS-guided through-the-needle microforceps biopsy sampling in categorizing the type of pancreatic cystic lesions[J]. *Gastrointest Endosc*, 2022, 95(2): 299-309. DOI: 10.1016/j.gie.2021.09.035.
- [100] Cho IR, Jeong SH, Kang H, et al. Comparison of contrast-enhanced versus conventional EUS-guided FNA/fine-needle biopsy in diagnosis of solid pancreatic lesions: a randomized controlled trial[J]. *Gastrointest Endosc*, 2021, 94(2):303-310. DOI: 10.1016/j.gie.2021.01.018.
- [101] 中国医师协会超声内镜专家委员会. 中国内镜超声引导下细针穿刺抽吸/活检术应用指南(2021,上海)[J]. *中华消化内镜杂志*, 2021, 38(5): 337-360. DOI: 10.3760/cma. j. cn321463-20210302-00143.
- [102] Yoon WJ, Daglilar ES, Mino-Kenudson M, et al. Characterization of epithelial subtypes of intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas with endoscopic ultrasound and cyst fluid analysis[J]. *Endoscopy*, 2014, 46(12): 1071-1077. DOI: 10.1055/s-0034-1377629.
- [103] Moris M, Raimondo M, Woodward TA, et al. Diagnostic accuracy of endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration cytology, carcinoembryonic antigen, and amylase in intraductal papillary mucinous neoplasm[J]. *Pancreas*, 2016, 45(6):870-875. DOI: 10.1097/MPA.0000000000000559.
- [104] McCarty TR, Paleti S, Rustagi T. Molecular analysis of EUS-acquired pancreatic cyst fluid for KRAS and GNAS mutations for diagnosis of intraductal papillary mucinous neoplasia and mucinous cystic lesions: a systematic review and meta-analysis[J]. *Gastrointest Endosc*, 2021, 93(5): 1019-1033.e5. DOI: 10.1016/j.gie.2020.12.014.
- [105] Hanada K, Minami T, Shimizu A, et al. Roles of ERCP in the early diagnosis of pancreatic cancer[J]. *Diagnostics (Basel)*, 2019, 9(1):30. DOI: 10.3390/diagnostics9010030.
- [106] Mikata R, Ishihara T, Tada M, et al. Clinical usefulness of repeated pancreatic juice cytology via endoscopic naso-pancreatic drainage tube in patients with pancreatic cancer[J]. *J Gastroenterol*, 2013, 48(7):866-873. DOI: 10.1007/s00535-012-0684-y.
- [107] Iiboshi T, Hanada K, Fukuda T, et al. Value of cytodiagnosis using endoscopic nasopancreatic drainage for early diagnosis of pancreatic cancer: establishing a new method for the early detection of pancreatic carcinoma in situ[J]. *Pancreas*, 2012, 41(4):523-529. DOI: 10.1097/MPA.0b013e31823c0b05.
- [108] Okusaka T, Nakamura M, Yoshida M, et al. Clinical practice guidelines for pancreatic cancer 2019 from the Japan Pancreas Society: a synopsis[J]. *Pancreas*, 2020, 49(3): 326-335. DOI: 10.1097/MPA.0000000000001513.
- [109] Vilas-Boas F, Macedo G. Pancreatic cystic lesions: new endoscopic trends in diagnosis[J]. *J Clin Gastroenterol*, 2018, 52(1):13-19. DOI: 10.1097/MCG.0000000000000945.
- [110] Nagayoshi Y, Aso T, Ohtsuka T, et al. Peroral pancreatoscopy using the SpyGlass system for the assessment of intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas[J]. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*, 2014, 21(6): 410-417. DOI: 10.1002/jhbp.44.
- [111] Pitman MB, Centeno BA, Ali SZ, et al. Standardized terminology and nomenclature for pancreatobiliary cytology: The Papanicolaou Society of Cytopathology Guidelines[J]. *Cytjournal*, 2014, 11(Suppl 1): 3. DOI: 10.4103/1742-6413.133343.
- [112] Kim TH, Song TJ, Lee SO, et al. Main duct and mixed type intraductal papillary mucinous neoplasms without enhancing mural nodules: duct diameter of less than 10 mm and segmental dilatation of main pancreatic duct are findings support surveillance rather than immediate surgery[J]. *Pancreatol*, 2019, 19(8): 1054-1060. DOI: 10.1016/j.pan.2019.09.010.
- [113] Dbouk M, Brewer Gutierrez OI, Lennon AM, et al. Guidelines on management of pancreatic cysts detected in high-risk individuals: an evaluation of the 2017 Fukuoka guidelines and the 2020 International Cancer of the Pancreas Screening (CAPS) consortium statements[J]. *Pancreatol*, 2021, 21(3): 613-621. DOI: 10.1016/j.pan.2021.01.017.
- [114] Luu HN, Paragomi P, Wang R, et al. Composite score of healthy lifestyle factors and the risk of pancreatic cancer in a prospective cohort study[J]. *Cancer Prev Res (Phila)*, 2022, 15(1):29-36. DOI: 10.1158/1940-6207.CAPR-21-0205.
- [115] Koyanagi YN, Ito H, Matsuo K, et al. Smoking and pancreatic cancer incidence: a pooled analysis of 10 population-based cohort studies in Japan[J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2019, 28(8):1370-1378. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-18-1327.
- [116] Bosetti C, Lucenteforte E, Silverman DT, et al. Cigarette smoking and pancreatic cancer: an analysis from the International Pancreatic Cancer Case-Control Consortium (PanC4)[J]. *Ann Oncol*, 2012, 23(7):1880-1888. DOI: 10.1093/annonc/mdr541.
- [117] Arslan AA, Helzlsouer KJ, Kooperberg C, et al. Anthropometric measures, body mass index, and pancreatic cancer: a pooled analysis from the Pancreatic Cancer Cohort Consortium (PanScan) [J]. *Arch Intern Med*, 2010, 170(9): 791-802. DOI: 10.1001/archinternmed.2010.63.
- [118] Maisonneuve P, Lowenfels AB. Risk factors for pancreatic cancer: a summary review of meta-analytical studies[J]. *Int J Epidemiol*, 2015, 44(1):186-198. DOI: 10.1093/ije/dyu240.
- [119] Perry LM, Bateni SB, Bold RJ, et al. Is improved survival in early-stage pancreatic cancer worth the extra cost at high-volume centers? [J]. *J Am Coll Surg*, 2021, 233(1):90-98. DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2021.02.014.
- [120] Klein AP, Wolpin BM, Risch HA, et al. Genome-wide meta-analysis identifies five new susceptibility loci for pancreatic cancer[J]. *Nat Commun*, 2018, 9(1): 556. DOI: 10.1038/s41467-018-02942-5.
- [121] Matsubayashi H, Takaori K, Morizane C, et al. Familial pancreatic cancer and surveillance of high-risk individuals[J]. *Gut Liver*, 2019, 13(5):498-505. DOI: 10.5009/gnl18449.
- [122] Kuwahara T, Hara K, Mizuno N, et al. Usefulness of deep learning analysis for the diagnosis of malignancy in intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas[J]. *Clin Transl Gastroenterol*, 2019, 10(5): 1-8. DOI: 10.14309/ctg.0000000000000045.
- [123] Corral JE, Das A, Bruno MJ, et al. Cost-effectiveness of pancreatic cancer surveillance in high-risk individuals: an economic analysis[J]. *Pancreas*, 2019, 48(4): 526-536. DOI: 10.1097/MPA.0000000000001268.