

胰腺癌流行现状和影响因素的研究

孙惠昕^{1,2}, 贾海晗^{2,3}, 王婉莹^{2,3}, 张茂祥^{1,2}, 宋冰冰^{1,2}

(1. 哈尔滨医科大学肿瘤防治研究所, 黑龙江 哈尔滨 150081;

2. 黑龙江省癌症中心, 黑龙江 哈尔滨 150081;

3. 哈尔滨医科大学附属肿瘤医院, 黑龙江 哈尔滨 150081)

摘要:胰腺癌是全世界最致命的恶性肿瘤之一,也是发达国家癌症死亡率的主要原因之一。尽管已经确定了某些危险因素,如吸烟、肥胖、遗传、糖尿病等可以导致胰腺癌的发生,但目前仍没有关于胰腺癌的筛查建议,因此一级预防至关重要。了解胰腺癌的流行病学和危险因素是阐明胰腺癌病因的关键,也是制定预防策略的基石。本文就胰腺癌流行现状和影响因素作一综述,以期对胰腺癌的一级预防提出防治策略。

关键词:胰腺癌;慢性胰腺炎;流行病学

中图分类号:R735.9

文献标识码:A

DOI: 10.3969/j.issn.1006-1959.2022.11.014

文章编号:1006-1959(2022)11-0047-04

The Prevalence and Influencing Factors of Pancreatic Cancer

SUN Hui-xin^{1,2}, JIA Hai-han^{2,3}, WANG Wan-ying^{2,3}, ZHANG Mao-xiang^{1,2}, SONG Bing-bing^{1,2}

(1. Institute of Cancer Prevention and Treatment, Harbin Medical University, Harbin 150081, Heilongjiang, China;

2. Heilongjiang Cancer Center, Harbin 150081, Heilongjiang, China;

3. Harbin Medical University Cancer Hospital, Harbin 150081, Heilongjiang, China)

Abstract: Pancreatic cancer is one of the most lethal malignant tumors in the world, and it is also one of the main causes of cancer mortality in developed countries. Although some risk factors have been identified, such as smoking, obesity, genetics and diabetes, which can lead to the occurrence of pancreatic cancer, there is still no screening proposal for pancreatic cancer, so primary prevention is crucial. Therefore, understanding the epidemiology and risk factors of pancreatic cancer is the key to clarify the etiology of pancreatic cancer and the cornerstone for formulating prevention strategies. This article reviews the prevalence and influencing factors of pancreatic cancer, in order to put forward prevention and treatment strategies for primary prevention of pancreatic cancer.

Key words: Pancreatic cancer; Chronic pancreatitis; Epidemiology

胰腺癌(pancreatic cancer)恶性程度很高,死亡率非常接近其发病率^[1]。胰腺癌在晚期和不可治愈阶段之前没有具体可观察到的症状,因此会隐匿地发展^[2]。由于诊断较晚,胰腺癌患者的5年生存率是所有癌症中最低的。目前,胰腺癌死亡人数正在逐年增加,预计到2030年,胰腺癌将成为美国癌症相关死亡的第2大原因^[3,4]。同样,据报道^[4],欧洲人群的胰腺癌死亡率也有所上升。我国胰腺癌的发病率和死亡率从2000-2011年稳步上升^[5]。与大多数恶性肿瘤相似,胰腺癌是环境因素和遗传因素共同作用的结果^[6]。虽然关于胰腺癌的病因学研究已经达成共识,但不同研究中确定的胰腺癌流行病学病因各不相同,这些因素对胰腺癌的影响仍存在争议^[7]。目前,吸烟已被确定为全球范围内胰腺癌最常见的

危险因素。在最近的研究中发现年龄、糖尿病和慢性胰腺炎也与胰腺癌有关^[8]。由于胰腺癌发生的多因素性质,风险因素之间可能存在相互作用。本文就目前胰腺癌的流行现状以及危险因素的进展作一综述,旨在为胰腺癌的一级预防提供依据。

1 胰腺癌的流行状况

据GLOBCAN 2018数据库显示^[9],2018年胰腺癌发病顺位排在所有癌症的第12位,死亡排第7位;胰腺癌发病世标率最高的是欧洲西部,为8.3/10万,发病世标率最低的为中南亚,为1.1/10万,世界发病世标率平均水平为4.8/10万。从性别来看,男性胰腺癌发病世标率最高的是欧洲中东部,为9.9/10万,最低的为中南亚,为1.1/10万;女性胰腺癌发病世标率最高的是欧洲西部,最低的为中南亚。从发病年龄看,男女发病率随年龄增长而增加,70岁以上的发病率最高,可见胰腺癌在老年人群发病率较高,几乎90%的病例是在55岁以后诊断的^[10]。虽然无法完全解释世界不同地区胰腺癌发病率的差异,但胰腺癌发病率的主要差异应归因于暴露于生活方式或环境相关的已知或疑似风险因素。男性胰腺癌发病率

基金项目:2020年度黑龙江省省属高等学校基本科研业务费科研项目(编号:2020-KYYWF-1472)

作者简介:孙惠昕(1985.10-),男,黑龙江哈尔滨人,博士研究生,助理研究员,主要从事肿瘤流行病学研究

通讯作者:宋冰冰(1974.7-),女,黑龙江哈尔滨人,硕士,研究员,主要从事肿瘤流行病学研究

较高的原因仍不明确,可能是女性不太容易患胰腺恶性肿瘤,或与较少接触导致其发生的环境危险因素有关^[11]。胰腺癌在一些国家间生存率差异不同,英格兰和威尔士的男女5年生存率不到3%,丹麦和瑞典为3.8%,意大利为1.2%^[12]。欧洲关怀组织工作组分析了22个欧洲国家1990–1994年诊断出的癌症患者的生存率,结果显示男性在爱沙尼亚5年生存率最高(7.0%),女性在捷克斯拉夫的5年生存率最高(7.5%),而马耳他男性的5年生存率最低(0),斯洛文尼亚女性的5年生存率最低(1.3%)^[13]。

2 危险因素

2.1 年龄 胰腺癌在老年人群中最为常见。患者在30岁前确诊极为罕见,新确诊患者90%年龄在55岁以上,大部分在70~80岁。发病高峰的年龄因国家而异。在美国,患者在70岁出现发病高峰期,而印度胰腺癌患者在60岁出现发病率高峰期^[14]。Bo X等^[15]研究发现,胰腺癌在老年人中更常见,并且与老年相关的风险明显更高。Ilic M等^[16]回顾性分析了207例胰腺癌患者的临床资料,发现年龄是胰腺癌发病的独立危险因素,且与年轻组相比,老年组患胰腺癌的相对风险增加了约1.78倍,据预测随着人口老龄化的继续加快,胰腺癌的发病率将继续上升。

2.2 家族史 研究表明^[17],有胰腺癌家族风险因素的人群患病风险比没有胰腺癌家族史的人群高9倍,如果有3个或更多一级亲属被诊断为胰腺癌,这一风险将增加到32倍。另有研究显示^[18],有胰腺癌家族史的人群(至少有1个一级亲属为胰腺癌患者)与没有家族史的人群相比,患胰腺癌的风险增加80%(RR=1.8,95%CI:1.48~2.12)。Hassan MM等^[19]研究也表明,胰腺癌家族史(OR:2.20,95%CI:1.16~4.19)和黑色素瘤(OR:1.74,95%CI:1.03~2.95)是胰腺癌的危险因素。

2.3 糖尿病 糖尿病可能是胰腺癌的危险因素。有研究发现^[19],28%的患者在患癌前已被诊断为糖尿病,其中胰腺癌患者的比例最高(57.1%),表明糖尿病可能是胰腺癌的危险因素之一,建议对糖尿病患者进行常规筛查,以早期诊断胰腺癌。然而,Liao KF等^[20]研究发现,病程小于2年的糖尿病与胰腺癌相关,可能是胰腺癌的早期表现有关。Menini S等^[21]研究发现,1型糖尿病人群患胰腺癌的风险是没有患1型糖尿病人群的2倍(RR=2.00,95%CI:1.37~3.01)。You JH等^[22]研究表明,2型糖尿病人群患胰腺癌的风险增加幅度相似(OR=1.82,95%CI:1.66~1.89)。然

而,虽然糖尿病可能是胰腺癌的危险因素,但胰腺癌也可以表现为糖尿病的新发症状^[23],因此需引起临床重视。

2.4 吸烟和饮酒 吸烟是胰腺癌最重要的可改变的危险因素。Zhang C等^[24]研究结合了来自12个病例对照研究的数据,其中有6507个癌症病例和12890个对照,结果表明剂量反应显著增加了吸烟者患胰腺癌的风险。Lugo A等^[25]研究发现,与从不吸烟者相比,当前吸烟者患胰腺癌的风险增加了74%(OR=1.74,95%CI:1.61~1.87),曾经吸烟者的风险增加了20%(OR=1.20,95%CI:1.11~1.29),且患者戒烟后,其患胰腺癌风险至少会持续10年。而Zhang Y等^[26]研究表明,患者戒烟后,其患胰腺癌风险可能需要更长时间才能回到基线水平。Maisonneuve P等^[27]的胰腺癌队列研究发现,随着吸烟持续时间的延长(>50年,OR=2.13,95%CI:1.25~3.62)和吸烟数量的增加(每天吸烟超过30支,OR=1.75,95%CI:1.27~2.42)均会增加胰腺癌患病风险。此外,酒精被证明能促进胰腺癌M2巨噬细胞数量的增加,并轻微增强纤维化^[28],其原因为M2巨噬细胞可以通过抑制免疫机制和阻止T细胞募集到肿瘤中来促进胰腺癌的发生、发展^[29]。

2.5 肥胖 肥胖与胰腺癌风险增加有关。Dawson DW等^[30]建立胰腺癌小鼠模型,通过选择性地使用胰腺特异性Cre驱动因子过度表达组成性活性的KrasG12D,导致了PanIN的形成,只有10%的胰腺导管发生了PanIN-1a损伤;然而,当这些老鼠被喂以高脂肪高热量的食物而变得肥胖时,45%的导管细胞产生了PanINs,表明肥胖加速了胰腺癌的进展。肥胖的一个标志是脂肪组织炎症,它可以通过分泌促炎细胞因子来促进癌症的生长。脂肪组织中许多细胞可以释放多种促炎细胞因子,例如肿瘤坏死因子- α 、转化生长因子 β 、白细胞介素-6和瘦素,这些因子可以反过来刺激癌细胞增殖^[31]。Hertzer KM等^[32]研究表明,喂食高脂肪、高热量饮食的KrasG12D胰腺癌小鼠模型在胰周脂肪组织中表现出强烈的炎症,促炎细胞因子升高,表明肥胖诱导的脂肪组织炎症在胰腺癌发展中起重要作用。Xu M等^[33]研究表明,慢性炎症、胰岛素抵抗和肠道菌群的变化都与肥胖的致癌作用有关,但其中机制仍需临床进一步探索。

2.6 慢性胰腺炎 张洁^[34]研究表明,慢性胰腺炎可明显加速表达K-RasG12V致癌基因小鼠的胰腺癌发展,而阻断Notch信号通路可以通过减轻慢性胰腺炎,抑

制 PanINs 上皮细胞的增殖活性并诱导其凋亡进而延缓慢性胰腺炎诱导胰腺癌的进程。Kirkegård J 等^[35]研究发现,慢性胰腺炎患者胰腺癌的相对风险为2.3~18.5。此外,Raimondi S 等^[36]研究发现,慢性胰腺炎患者患胰腺癌的风险是非慢性胰腺炎患者的20倍。此外,慢性胰腺炎患者的染色体不稳定也有会导致胰腺癌的发生。因此,慢性胰腺炎患者应被视为胰腺癌的高危人群,并及早进行预防干预和早期检测计划。

3 胰腺癌的早期筛查

大多数胰腺癌患者确诊时即为晚期,其原因很多,包括与疾病相关的非特异性症状和容易被肿瘤侵犯的主要血管紧密邻近有关^[37]。这些因素意味着80%~85%的肿瘤在发现时已无法切除。目前,手术切除是胰腺癌唯一可能的治疗方法。由于胰腺癌的发病风险较低,因此不建议对普通居民进行基于人群的筛查^[38]。国际胰腺癌筛查协会建议,符合家族性胰腺癌定义的个体是筛查的潜在目标。对于何时开始筛查这些高风险人群存在分歧,超过一半的共识认为筛查应在50岁开始^[39]。此外,一些潜在的生物标志物也是胰腺癌研究的重点领域。血清癌症抗原19-9(CA19-9)是美国食品和药物管理局批准用于胰腺癌常规管理的唯一标记物^[40]。CA19-9的低阳性预测值意味着它在无症状患者的大规模筛查中不起作用,仅适用于监测治疗反应和作为疾病复发的标志物^[41]。DaVee T 等^[42]通过对肿瘤组织代谢物的质谱分析发现,与癌旁组织相比,早期胰腺癌中特定代谢副产物的水平增加。然而,从肿瘤组织和血浆样本中鉴定的水平之间存在不一致,这表明如果要开发基于血液的生物标志物,仍需要进一步研究。Capello M 等^[43]通过对基于血浆的代谢物组分析表明,在CA19-9中加入TIMP1和LRG1免疫分析可显著提高早期胰腺癌的检出率。

4 总结

胰腺癌的发病率虽然较低,但是一旦发病就会增加社会经济负担,而且致死率较高。目前对胰腺癌的治疗方法仍有限,因此一级预防至关重要。临床可戒烟戒酒、低脂肪低蛋白、高维生素饮食习惯、减少环境的致病因素,倡导健康的生活方式,防止胰腺癌的发生,逐步提升人群癌症防治意识以及健康素养。

参考文献:

[1]Drouillard A,Manfredi S,Lepage C,et al.Epidemiology of pancreatic cancer[J].Bull Cancer,2018,105(1):63-69.

[2]Buha A,Wallace D,Djordjevic V,et al.Cadmium exposure as a putative risk factor for the development of pancreatic cancer: Three different lines of evidence [J].Biomed Res Int,2017,2017: 1981837.

[3]Rahib L,Smith BD,Aizenberg R,et al.Projecting cancer incidence and deaths to 2030: The unexpected burden of thyroid, liver, and pancreas cancers in the United States [J].Cancer Res, 2014,74(11):2913-2921.

[4]Malvezzi M,Bertuccio P,Levi F,et al.European cancer mortality predictions for the year 2014 [J].Ann Oncol,2014,25 (8): 1650-1656.

[5]Wei W,Zeng H,Zheng R,et al.Cancer registration in China and its role in cancer prevention and control [J].Lancet Oncol, 2020,21(7):342-349.

[6]Jin D,Jiao Y, Ji J,et al.Identification of prognostic risk factors for pancreatic cancer using bioinformatics analysis [J].Peer J, 2020,8(18):e9301.

[7]Singhi AD,Koay EJ,Chari ST,et al.Early Detection of Pancreatic Cancer: Opportunities and Challenges[J].Gastroenterology,2019,156(7):2024-2040.

[8]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.

[9]Bray F,Ferlay J,Soerjomataram I,et al.Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J].CA Cancer J Clin, 2018,68(6):394-424.

[10]Bosetti C,Bertuccio P,Negri E,et al.Pancreatic cancer: overview of descriptive epidemiology [J].Mol Carcinog,2012,51 (1):3-13.

[11]Genkinger JM,Spiegelman D,Anderson KE,et al.A pooled analysis of 14 cohort studies of anthropometric factors and pancreatic cancer risk[J].Int J Cancer,2011,129(7):1708-1717.

[12]Gani F,Johnston FM,Nelson-Williams H,et al.Hospital volume and the costs associated with surgery for pancreatic cancer [J].J Gastrointest Surg,2017,21(9):1411-1419.

[13]Capocaccia R,Gatta G,Micheli A,et al.EUROCARE -3: survival of cancer patients diagnosed 1990-94 --results and commentary[J].Ann Oncol,2003,14 Suppl 5:v61-v118.

[14]Midha S,Chawla S,Garg PK.Modifiable and non-modifiable risk factors for pancreatic cancer:A review [J].Cancer Lett, 2016,381(1):269-277.

[15]Bo X,Shi J,Liu R,et al.Using the risk factors of pancreatic cancer and their interactions in cancer screening: a case-control study in shanghai, China[J].Ann Glob Health,2019,85(1):103.

[16]Ilic M,Ilic I.Epidemiology of pancreatic cancer [J].World J Gastroenterol,2016,22(44):9694-9705.

[17]Hruban RH,Canto MI,Goggins M,et al.Update on familial

- pancreatic cancer[J]. *Adv Surg*, 2010, 44: 293–311.
- [18] Macklin SK, Kasi PM, Jackson JL, et al. Incidence of Pathogenic Variants in Those With a Family History of Pancreatic Cancer[J]. *Front Oncol*, 2018, 8: 330.
- [19] Hassan MM, Bondy ML, Wolff RA, et al. Risk factors for pancreatic cancer: case-control study [J]. *American Journal of Gastroenterology*, 2007, 102(12): 2696.
- [20] Liao KF, Lai SW, Li CI, et al. Diabetes mellitus correlates with increased risk of pancreatic cancer: a population-based cohort study in Taiwan[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2012, 27(4): 709–713.
- [21] Menini S, Iacobini C, Vitale M, et al. Diabetes and Pancreatic Cancer—A Dangerous Liaison Relying on Carbonyl Stress [J]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(2): 313.
- [22] You JH, Song SO, Kang MJ, et al. Metformin and gastrointestinal cancer development in newly diagnosed type 2 diabetes: a population-based study in Korea[J]. *Clin Transl Gastroenterol*, 2020, 11(11): e00254.
- [23] Grote VA, Rohrmann S, Nieters A, et al. Diabetes mellitus, glycosylated haemoglobin and C-peptide levels in relation to pancreatic cancer risk: a study within the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) cohort [J]. *Diabetologia*, 2011, 54(12): 3037–3046.
- [24] Zhang C, Qin YY, Chen Q, et al. Alcohol intake and risk of stroke: a dose-response meta-analysis of prospective studies [J]. *Int J Cardiol*, 2014, 174(3): 669–677.
- [25] Lugo A, Peveri G, Bosetti C, et al. Strong excess risk of pancreatic cancer for low frequency and duration of cigarette smoking: A comprehensive review and meta-analysis [J]. *Eur J Cancer*, 2018, 104: 117–126.
- [26] Zhang Y, Zhu S, Yuan Z, et al. Risk factors and socio-economic burden in pancreatic ductal adenocarcinoma operation: a machine learning based analysis [J]. *BMC Cancer*, 2020, 20(1): 1161.
- [27] 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.
- [28] Xu S, Chheda C, Ouhaddi Y, et al. Characterization of mouse models of early pancreatic lesions induced by alcohol and chronic pancreatitis [J]. *Pancreas*, 2015, 44(6): 882–887.
- [29] Quail DF, Joyce JA. Molecular pathways: deciphering mechanisms of resistance to macrophage-targeted therapies [J]. *Clin Cancer Res*, 2017, 23(4): 876–884.
- [30] Dawson DW, Hertzner K, Moro A, et al. High-fat, high-calorie diet promotes early pancreatic neoplasia in the conditional KrasG12D mouse model [J]. *Cancer Prev Res (Phila)*, 2013, 6(10): 1064–1073.
- [31] Kwon H, Pessin JE. Adipokines mediate inflammation and insulin resistance [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2013, 4: 71.
- [32] Hertzner KM, Xu M, Moro A, et al. Robust early inflammation of the peripancreatic visceral adipose tissue during diet-induced obesity in the KrasG12D model of pancreatic cancer [J]. *Pancreas*, 2016, 45(3): 458–465.
- [33] Xu M, Jung X, Hines OJ, et al. Obesity and pancreatic cancer: overview of epidemiology and potential prevention by weight loss [J]. *Pancreas*, 2018, 47(2): 158–162.
- [34] 张洁. Notch 信号通路在慢性胰腺炎诱导胰腺癌发生过程中的作用机制 [D]. 北京: 北京协和医学院, 2012.
- [35] Kirkegård J, Mortensen FV, Cronin-Fenton D. Chronic pancreatitis and pancreatic cancer risk: a systematic review and meta-analysis [J]. *Am J Gastroenterol*, 2017, 112(9): 1366–1372.
- [36] Raimondi S, Lowenfels AB, Morselli-Labate AM, et al. Pancreatic cancer in chronic pancreatitis, aetiology, incidence, and early detection [J]. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 2010, 24(3): 349–358.
- [37] Zhang Y, Zhu SB, Yuan ZQ, et al. Risk factors and socio-economic burden in pancreatic ductal adenocarcinoma operation: a machine learning based analysis [J]. *BMC Cancer*, 2020, 20(1): 1161.
- [38] Song J, Sokoll LJ, Pasay JJ, et al. Identification of serum biomarker panels for the early detection of pancreatic cancer [J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2019, 28(1): 174–182.
- [39] Ansari D, Gustafsson A, Andersson R. Update on the management of pancreatic cancer: surgery is not enough [J]. *World J Gastroenterol*, 2015, 21(11): 3157–3165.
- [40] Choe JW, Kim HJ, Kim JS, et al. Usefulness of CA 19-9 for pancreatic cancer screening in patients with new-onset diabetes [J]. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*, 2018, 17(3): 263–268.
- [41] Fahrman JF, Bantis LE, Capello M, et al. A plasma-derived Protein-metabolite multiplexed panel for early-stage pancreatic cancer [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2019, 111(4): 372–379.
- [42] DaVee 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.
- [43] Capello M, Bantis LE, Scelo G, et al. Sequential validation of blood-based protein biomarker candidates for early-stage pancreatic cancer [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2017, 109(4): djw266.

收稿日期: 2021-08-10; 修回日期: 2021-08-30

编辑/杜帆