

بررسی فراوانی یافته‌های کلینیکی و پاراکلینیکی بیماران مبتلا به تومورهای پری آمپولار و سر پانکراس: یک مطالعه گذشته‌نگر طی سال‌های 1389 تا 1394

دکتر کوروش شمیمی*، دکتر سید مهدی جلالی**، دکتر دلیر یزدانی***
دکتر مهرداد اعتصام****، مریم زیدانی*****

چکیده:

زمینه و هدف: سرطان پانکراس به عنوان یکی از کشنده‌ترین بدخیمی‌های حاضر می‌باشد که سالیانه موجب مرگ و میر زیادی در ایران و جهان می‌شود. علیرغم پیشرفت‌های پزشکی و اطلاعات جدید در مورد سرطان‌ها، تومورهای پانکراس می‌تواند با علائم بالینی و آزمایشگاهی مختلفی بروز و در نتیجه تشخیص داده شود. لذا، این مطالعه با هدف بررسی یافته‌های کلینیکی و پاراکلینیکی بیماران مبتلا به تومور پری آمپولار و سر پانکراس انجام شده است.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه مقطعی، بیماران مبتلا به توده سر پانکراس و ناحیه پری آمپولار که در بیمارستان امام خمینی تهران طی سال‌های 1389 تا 1394 جراحی شده بودند، بر حسب معیارهای ورود و خروج وارد مطالعه شدند. با مراجعه به پرونده بیماران اطلاعات فردی شامل سن، جنس، سابقه مصرف الکل و علائم بالینی بیماران ثبت شد. سپس یافته‌های آزمایشگاهی و تصویربرداری (سی تی اسکن و سونوگرافی) و همچنین نوع توده جراحی شده بر اساس گزارش پاتولوژی جمع‌آوری شد.

یافته‌ها: این مطالعه شامل 65 بیمار بود که فراوانی مردان (67/6 درصد) بیشتر از زنان (32/4 درصد) بود. میانگین سنی بیماران 60/6 سال بود. هیچ بیماری زمینه‌ای گزارش نشد و سابقه مصرف الکل در 18 مورد (27/6%) وجود داشت. زردی شایع‌ترین شکایت بود که در همه بیماران وجود داشت و اسهال کمترین علامت (12 بیمار) بود. میزان مرگ و میر 4/6 درصد بود. میانگین سطح بیلی روبین کل $13/4 \pm 3/3$ بود که بیشتر بیماران (44 نفر) دارای سطوح بالاتر از 8 بودند. میانگین بیلی روبین مستقیم $10/9 \pm 2/2$ بود که در بیشتر بیماران (39 نفر) از 8 بیشتر بود. مقادیر آلکالین فسفاتاز، PT، AST و ALT نیز افزایش یافته و بالاتر از محدوده طبیعی بود. سونوگرافی شکم در همه بیماران انجام شد که گشادی مجاری داخل و خارج کبدی را نشان داد. سایر یافته‌های تصویربرداری شامل توده سر پانکراس، اتساع کیسه صفرا و متاستازهای کبدی بود. سی تی اسکن که در 45 مورد انجام شد، یافته‌های مشابهی همراه با کانون‌های هیپودنس در پانکراس و متاستازهای کبدی را نشان داد. شایع‌ترین پاتولوژی مشاهده شده در مطالعه حاضر آدنوکارسینوم (34 بیمار، 52/3%) بود، در حالی که کیست آدنوم سروزی تنها در 1 بیمار (1/5%) گزارش شد.

نتیجه‌گیری: یافته‌های مطالعه حاضر نشان داد که شیوع سرطان پانکراس در افراد مسن‌تر و مردان بیشتر است. همچنین زردی و اتساع مجاری داخل و خارج کبدی به عنوان شایع‌ترین یافته به ترتیب کلینیکی و پاراکلینیکی بود. همچنین افزایش بیلی روبین و آلکالین فسفاتاز نیز از علائم آزمایشگاهی شایع در بیماران و آدنوکارسینوما نیز بیشترین پاتولوژی گزارش شده در بیماران مبتلا به سرطان پانکراس بوده است.

واژه‌های کلیدی: سرطان پانکراس، کیسه صفرا، زردی، آدنوکارسینوما

نویسنده پاسخگو: دکتر کوروش شمیمی
تلفن: 88360247

E-mail: kshamimi@yahoo.com

* استاد گروه جراحی عمومی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، بیمارستان تهران

** جراح عمومی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

*** متخصص بیماری‌های قلب و عروق

**** پزشک عمومی

***** گروه پرستاری، دانشکده پرستاری و مامایی، دانشگاه علوم پزشکی جندی‌شاپور اهواز

تاریخ وصول: 1404/02/02

تاریخ پذیرش: 1404/05/12

doi: [10.22034/ij.s.2025.738057](https://doi.org/10.22034/ij.s.2025.738057)

زمینه و هدف

سرطان پانکراس یک بدخیمی بسیار کشنده است و نسبت مرگ و میر به بروز آن 90 درصد است.¹ شواهد حاکی از آن است که سرطان پانکراس هفتمین علت شایع مرگ و میر ناشی از سرطان است و پیش آگهی بسیار بدی دارد و میزان بقای کلی 5 ساله تنها 10 درصد است.² دشواری پیشگیری به دلیل عدم وجود عوامل خطر خاص و تشخیص دیر هنگام به دلیل فقدان یا غیر اختصاصی بودن علائم بالینی اولیه یا نشانگرهای بیولوژیکی قابل اعتماد و همچنین سرعت گسترش تومور است.³ لذا تومورهای پانکراس به دلیل ماهیت تهاجمی و اغلب تشخیص دیررس خود، چالش‌های بالینی قابل توجهی را بوجود می‌آورند.⁴ از این رو، درک فراوانی یافته‌های بالینی و پاراکلینیکی مرتبط با این تومورها برای تشخیص دقیق، برنامه‌ریزی درمانی مناسب و نظارت بر نتایج بیمار بسیار مهم است.

یافته‌های بالینی در بیماران مبتلا به تومورهای پانکراس اغلب با علائم غیراختصاصی ظاهر می‌شوند که به راحتی می‌توان آنها را نادیده گرفت یا به سایر بیماری‌های خوش‌خیم نسبت داد.^{5,6} درد شکم و زردی از مهمترین و همچنین شایعترین علائم گزارش شده در بیماران مبتلا به سرطان پانکراس می‌باشد.⁷ با این حال، فراوانی و شدت این علائم ممکن است در بین افراد متفاوت باشد و تشخیص را چالش‌برانگیز کند. لذا شناخت شیوع و الگوهای این علائم بالینی می‌تواند به پزشکان کمک کند تا علائم خطر بالقوه را برای تشخیص و مداخله زودتر تشخیص دهند.^{8,9}

از طرف دیگر یافته‌های پاراکلینیکی نقش مهمی در تشخیص و مرحله‌بندی تومورهای پانکراس دارند. به عبارت دیگر، مطالعات تصویربرداری مانند سی تی اسکن، ام آر آی و سونوگرافی آندوسکوپی در ارزیابی اندازه تومور، محل و درگیری ساختارهای مجاور ضروری هستند.¹⁰ علاوه بر این، بیوپسی و بررسی‌های هیستوپاتولوژیک اطلاعات ضروری را برای طبقه‌بندی دقیق تومور فراهم می‌کند.¹¹

درک فراوانی یافته‌های بالینی و پاراکلینیکی و همچنین نتایج درمان، در بیماران مبتلا به تومورهای پانکراس کمک زیادی به تصمیم‌گیری مبتنی بر شواهد می‌کند. علاوه بر توسعه استراتژی‌های درمانی شخصی، به مداخلات متناسب بر اساس ویژگی‌های فردی بیمار و شناسایی نشانگرهای پیش آگهی برای بهینه سازی مدیریت بیماران نیز کمک

می‌کند.¹² بنابراین، این مطالعه با هدف بررسی فراوانی علائم بالینی و یافته‌های کلینیکی بیماران مبتلا به سرطان پانکراس جراحی شده در بیمارستان امام خمینی تهران طی سال‌های 1379 تا 1383 انجام شده است.

مواد و روش‌ها

این مطالعه مقطعی بر روی بیماران مبتلا به سرطان پانکراس جراحی شده در بیمارستان امام خمینی تهران طی 1379 تا 1383 انجام شده است.

معیارهای ورود به مطالعه شامل 1. تشخیص قطعی سرطان پانکراس در ناحیه سر و پری آمپولار که توسط بررسی پاتولوژیک تایید شده‌اند، 2. سن 18 سال یا بیشتر، 3. تمایل به شرکت در مطالعه و ارائه رضایت آگاهانه. همچنین بیماران با 1. اطلاعات ناقص پرونده بالینی، 2. ابتلای به سرطان‌های همراه مانند کیسه صفرا از مطالعه خارج شدند.

در ابتدا ویژگی‌های فردی بیماران شامل سن، جنس، بیماری زمینه‌ای، علائم بالینی و سابقه مصرف الکل توسط چک لیست از پیش طراحی شده با استفاده از پرونده بیماران جمع‌آوری شد. سپس یافته‌های مربوط به بررسی‌ها تصویربرداری شامل سی تی اسکن و سونوگرافی و یافته‌های آزمایشگاهی شامل بیلی روبین توتال و مستقیم، آلکالین فسفاتاز، AST، ALT و PT ثبت شد. همچنین نوع هیستوپاتولوژی تومور پانکراس با استفاده از گزارشات موجود در پرونده جمع‌آوری شد. در انتها داده‌ها به صورت فراوانی و درصد، یا میانگین و انحراف معیار گزارش شده‌اند.

یافته‌ها

ویژگی‌های فردی

در مجموع 65 بیمار شامل 44 مرد (67/6 درصد) و 21 زن (32/4 درصد) با میانگین سنی 60/6 سال (انحراف معیار 15/8 سال) وارد مطالعه شدند. اکثر بیماران (30 نفر، 46/1 درصد) در بازه سنی 60 تا 80 سال قرار داشتند. بیماری زمینه‌ای همراه در هیچ کدام از بیماران گزارش نشد و سابقه مصرف الکل در 18 مورد (27/6 درصد) وجود داشت.

علائم بالینی

مطابق جدول 1، شایعترین شکایت بیماران زردی (در 100 درصد افراد) و اسهال به عنوان کم شایعترین علامت بالینی (12 نفر) دیده شد. در این مطالعه میزان مرگ و میر 4/6 درصد (3 بیمار) بوده است.

جدول 1- فراوانی علائم بالینی بیماران مبتلا به توده سر پانکراس

علامت بالینی	درصد	فراوانی
زردی	100	65
بی‌اشتهایی و کاهش وزن	58/4	38
درد شکم	69/2	45
اسهال	18/4	12
خارش	89/2	58
تهوع و استفراغ	36/9	24
مپاتومگالی	27/6	18

یافته‌های آزمایشگاهی

میانگین بیلی روبین توتال $13/4 \pm 3/3$ (محدوده 0/15 تا 41) بود. میزان بیلی روبین توتال در اکثر بیماران (44 نفر) در محدوده بیشتر از 8 قرار داشت. میانگین بیلی روبین مستقیم $10/9 \pm 2/2$ (محدوده 0/01 تا 39/3) بود که این میزان در اکثر بیماران (39 نفر) در محدوده بیشتر از 8 قرار داشت. میانگین مقدار آلکالن فسفاتاز $91/9 \pm 1224$ (محدوده 247 تا 4384)، میانگین PT 3 ± 14 (محدوده 9 تا

20/5)، میانگین AST $18 \pm 133/2$ (محدوده 16 تا 989) و میانگین ALT $15 \pm 91/9$ (محدوده 13 تا 583) بوده است.

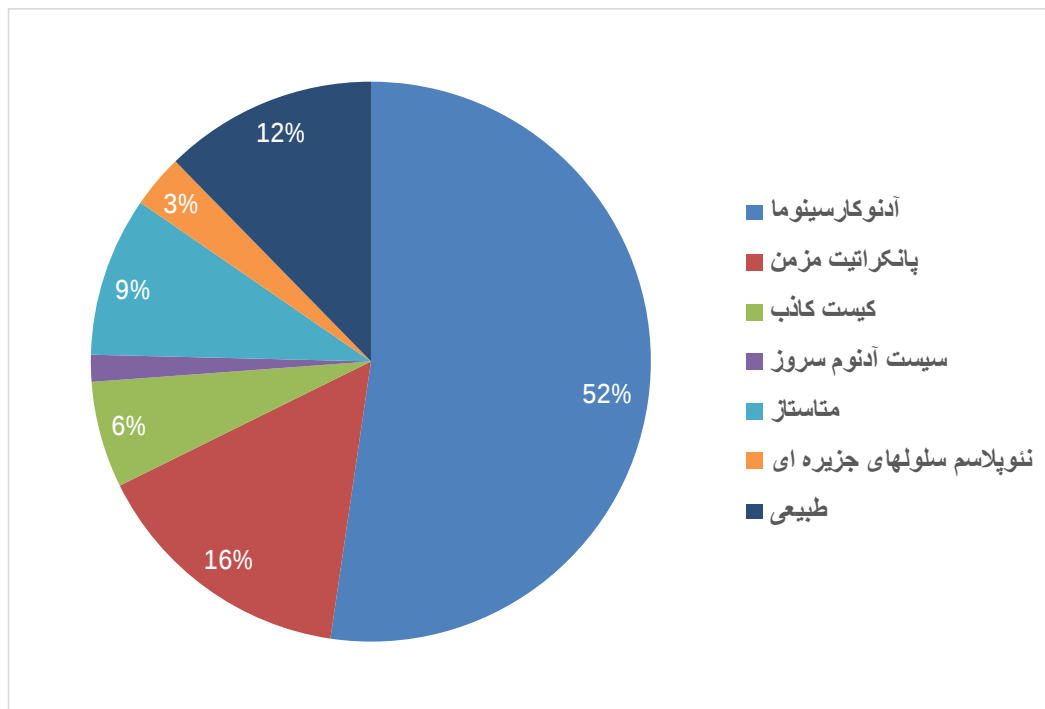
یافته‌های تصویر برداری

در این مطالعه تمام بیماران تحت سونوگرافی شکم قرار گرفته بودند. دیلاتاسیون مجاری داخل و خارج کبدی در تمام بیماران به عنوان یک یافته ثابت رویت شد. سایر یافته عبارتند از توده سر پانکراس در 28 (43 درصد) بیمار، توده سر پانکراس همراه با کیسه صفرا متسع حاوی Sludge در 10 بیمار (15/3 درصد)، توده سر پانکراس همراه با هیدروپس کیسه صفرا در 9 بیمار (13/8 درصد)، سنگ کیسه صفرا در 14 بیمار (21/5 درصد)، توده سر پانکراس همراه با دیلاتاسیون کیسه صفرا و متاستازهای متعدد کبدی در 4 بیمار (6/1 درصد).

از میان 65 بیمار مورد مطالعه، سی تی اسکن در 45 مورد انجام شده بود. علاوه بر دیلاتاسیون مجاری داخل و خارج کبدی که در تمام بیماران دیده شد، کانون هیپودنس در سر پانکراس در 16 بیمار (35/5 درصد)، کانون هیپودنس سر پانکراس همراه با کیسه صفرا برجسته در 10 بیمار (22/2 درصد)، آتروفی پانکراس همراه با کیسه صفرا متسع و انسداد بایلا در 8 بیمار (17/8 درصد)، کانون هیپودنس در سر پانکراس همراه با متاستاز کبدی در 5 بیمار (11/1 درصد)، و کانون هیپودنس در سر پانکراس همراه با کیسه صفرا طبیعی در 6 بیمار (13/4 درصد) گزارش شده بود.

فراوانی هیستوپاتولوژی

مطابق آنچه در نمودار شماره 1 نشان داده شده است، شایعترین پاتولوژی در این مطالعه آدنوکارسینوما (34 بیمار، 52/3 درصد) بوده است. در مقابل، سیست آدنوم سرورز تنها در 1 بیمار (1/5 درصد) گزارش شده بود.



نمودار 1- فراوانی هیستوپاتولوژی توده‌های پانکراس

بحث و نتیجه‌گیری

برای ابتلا به سرطان پانکراس است، به طوری که افراد سیگاری در مقایسه با افراد غیر سیگاری حدود دو برابر بیشتر در معرض خطر ابتلا به سرطان پانکراس هستند.^{17و18} شواهد مربوط به نقش مصرف الکل در ایجاد سرطان پانکراس متناقض است. به عبارت دیگر مطالعاتی که ارتباط بین این عامل خطر و سرطان پانکراس را گزارش کردند، به نقش ارتباط سیگار کشیدن و مصرف همزمان الکل اشاره کرده‌اند.¹⁹ با این با این حال، مصرف الکل یک عامل خطر شناخته شده برای پانکراتیت مزمن است که به نوبه خود یک عامل خطر برای سرطان پانکراس است.²⁰

سه علامت شایع بیماران مبتلا به سرطان پانکراس عبارتند از: درد شکمی، زردی و کاهش وزن.²¹ آن دسته از بیمارانی که تومور آنها در سر پانکراس قرار گرفته است معمولاً با یرقان، کاهش وزن و استئاتوره تظاهر می‌کنند.²² به عبارت دیگر اگر تومور در سر پانکراس قرار داشته باشد، زردی در مراحل اولیه ظاهر می‌شود و در پیش آگهی نقش دارد. بنابراین، بیمارانی که با زردی و درد شکمی مراجعه می‌کنند، در مقایسه با بیمارانی که با زردی مراجعه می‌کنند اما درد شکمی ندارند، پیش آگهی بدتری دارند.

در مطالعه حاضر میانگین سنی بیماران 60/6 سال بود. این یافته همسو با مطالعات قبلی¹³ که بروز بیشتر تومورهای پانکراس را در افراد مسن‌تر شناسایی کرده‌اند، مطابقت دارد. با این حال، میانگین سنی گزارش شده در بیشتر مطالعات بسیار بالاتر بود. به عنوان مثال، میانگین سنی گزارش شده توسط Ramia-Angel و همکارانش 69/2 سال¹⁴ بود. همچنین طبق گزارش Primavesi و همکارانش،¹³ شیوع سرطان پانکراس در گروه سنی جوان (زیر 44 سال) کمتر از 10% را موارد تشکیل می‌دادند. مطالعه حاضر نشان داد که فراوانی مردان مبتلا به سرطان پانکراس تقریباً دو برابر زنان است. این یافته به طور کلی با مطالعات قبلی¹⁵ و همچنین یافته‌های Ferlay و همکارانش،¹⁶ که نشان داد فراوانی بیماران مبتلا به تومورهای پانکراس بین مردان و زنان تقریباً یکسان است، همخوانی دارد.

در مطالعه حاضر حدود یک سوم بیماران سابقه مصرف الکل داشتند در حالیکه هیچ کدام شرح حالی از سیگار کشیدن نمی‌دادند. سیگار کشیدن یکی از عوامل خطر اصلی

نقش مهمی در شناسایی محل دقیق تومور، مرحله‌بندی، تعیین قابلیت برداشتن و همچنین اتخاذ تصمیمات درمانی ایفا می‌کند.²⁹

آدنوکارسینوم شایع‌ترین پاتولوژی مشاهده شده در این مطالعه بود که مطابق با شیوع بالای آن در تومورهای پانکراس بود. آدنوکارسینوما بسیار تهاجمی است، درمان آن دشوار است و با پیامدهای ضعیف همراه است.³⁰ بروز کمتر کیست آدنوم سروزی با پیش آگهی بهتر آن در مقایسه با آدنوکارسینوم همسو است.³¹ تشخیص دقیق هیستوپاتولوژیک برای مدیریت مناسب و درمان‌های هدفمند برای تومورهای پانکراس ضروری است.

مطالعه حاضر با محدودیت‌هایی همراه بوده است شامل: حجم نمونه کوچک که ممکن است تعمیم یافته‌ها را محدود کند. همچنین این مطالعه در یک مرکز واحد انجام شد که می‌تواند پتانسیل سوگیری داشته باشد و تنوع جمعیت بیماران را محدود می‌کند. در نهایت این مطالعه با رویکرد گذشته‌نگر انجام شده است که می‌تواند علاوه بر سوگیری و با نقص در اطلاعات و پرونده بیماران همراه باشد.

در نتیجه، این مطالعه ویژگی‌های بالینی، آزمایشگاهی، تصویربرداری و هیستوپاتولوژیکی بیماران مبتلا به تومورهای پانکراس را نشان داد. یافته‌ها با شواهد موجود مطابقت دارند و بر اهمیت شناخت علائم خاص، تفسیر نتایج آزمایشگاهی و استفاده از روش‌های تصویربرداری در تشخیص و مدیریت تومورهای پانکراس تأکید می‌کنند. با این حال، به دلیل محدودیت‌های مطالعه، تحقیقات بیشتری با حجم نمونه بزرگتر و همکاری‌های چند مرکزی برای تقویت پایه شواهد و افزایش تعمیم‌پذیری یافته‌ها مورد نیاز است.

در مطالعه حاضر زردی به عنوان شایع‌ترین شکایت بالینی در همه بیماران گزارش شد و به دنبال آن علائم مختلفی مانند کاهش وزن، درد شکم و مشکلات گوارشی مشاهده شد. همانطور که پیش‌تر اشاره شد شیوع بالای زردی با ماهیت انسدادی تومورهای پانکراس مطابقت دارد، زیرا اغلب باعث انسداد مجرای صفراوی می‌شوند.²³ از طرف دیگر، وقوع اسپهال، اگرچه کمتر شایع است، می‌تواند به نارسایی برون ریز پانکراس نسبت داده شود.²⁴ میزان کلی مرگ و میر 4/6 درصدی مشاهده شده در مطالعه حاضر با پیش آگهی ضعیف به طور کلی مرتبط با تومورهای پانکراس مطابقت دارد.²⁵

در مطالعه حاضر سطوح افزایش یافته بیلی روبین به عنوان شایع‌ترین یافته آزمایشگاهی دیده شد. این امر نشان دهنده اختلال در عملکرد کبد به دلیل انسداد مجرای صفراوی ناشی از تومور پانکراس است. سطوح بالا آلکالین فسفاتاز، PT، AST و ALT بیشتر از وجود درگیری مجاری صفراوی داخل کبدی در تومورهای پانکراس حمایت می‌کند.²⁶ این یافته‌های آزمایشگاهی با تظاهرات بالینی شناخته شده تومورهای پانکراس مطابقت دارند و به تشخیص، نظارت و ارزیابی پیشرفت بیماری کمک می‌کنند.²⁷ سونوگرافی شکم و سی تی اسکن ویژگی‌های ثابتی مانند گشاد شدن مجاری داخل کبدی و خارج کبدی را نشان داد. این یافته‌ها نشان دهنده انسداد مجرای صفراوی است که معمولاً با تومورهای پانکراس مرتبط است.²⁸ در مطالعه حاضر، در بررسی‌های تصویربرداری حالت‌های مختلفی از توده‌های سر پانکراس، ناهنجاری‌های کیسه صفرا و متاستازهای کبدی شناسایی شد که ناهمگونی و ماهیت چند وجهی تومورهای پانکراس را برجسته می‌کند. تصویربرداری

References:

1. Klein AP. Familial pancreatic cancer. The Pancreas: An Integrated Textbook of Basic Science, Medicine, and Surgery. 2023 Aug 7; 951-6.
2. Dell'Aquila E, Fulgenzi CA, Minelli A, Citarella F, Stellato M, Pantano F, Russano M, Cursano MC, Napolitano A, Zeppola T, Vincenzi B. Prognostic and predictive factors in pancreatic cancer. *Oncotarget*. 2020 Mar 3; 11(10): 924.
3. Zhao Z, Liu W. Pancreatic cancer: a review of risk factors, diagnosis, and treatment. *Technology in cancer research & treatment*. 2020 Dec 23; 19: 1533033820962117.
4. Hu JX, Zhao CF, Chen WB, Liu QC, Li QW, Lin YY, Gao F. Pancreatic cancer: A review of epidemiology, trend, and risk factors. *World journal of gastroenterology*. 2021 Jul 7; 27(27): 4298.
5. Fernandez-del Castillo C, Howell DA, Robson KM. Clinical manifestations, diagnosis, and staging of exocrine pancreatic cancer. Up to Date. 2020 Feb.
6. Lee KG, Roy V, Laszlo M, Atkins KM, Lin KJ, Tomassian S, Hendifar AE. Symptom management in pancreatic cancer. *Current treatment options in oncology*. 2021 Jan; 22: 1-5.
7. Varghese AM, Singh I, Singh R, Kunte S, Chou JF, Capanu M, Wong W, Lowery MA, Stadler ZK, Salo-Mullen E, Saadat LV. Early-onset pancreas cancer: clinical descriptors, genomics, and outcomes. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*. 2021 Sep 1; 113(9): 1194-202.
8. Wood LD, Canto MI, Jaffee EM, Simeone DM. Pancreatic cancer: pathogenesis, screening, diagnosis, and treatment. *Gastroenterology*. 2022 Aug 1; 163(2): 386-402.
9. Miulescu R, Balaban DV, Sandru F, Jinga M. Cutaneous manifestations in pancreatic diseases-a review. *Journal of Clinical Medicine*. 2020 Aug 12; 9(8): 2611.
10. Srisajjakul S, Prapaisilp P, Bangchokdee S. CT and MR features that can help to differentiate between focal chronic pancreatitis and pancreatic cancer. *La radiologia medica*. 2020 Apr; 125: 356-64.
11. Granata V, Fusco R, Sansone M, Grassi R, Maio F, Palaia R, Tatangelo F, Botti G, Grimm R, Curley S, Avallone A. Magnetic resonance imaging in the assessment of pancreatic cancer with quantitative parameter extraction by means of dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging, diffusion kurtosis imaging and intravoxel incoherent motion diffusion-weighted imaging. *Therapeutic Advances in Gastroenterology*. 2020 May; 13: 1756284819885052.
12. Gheorghe G, Bungau S, Ilie M, Behl T, Vesa CM, Brisc C, Bacalbasa N, Turi V, Costache RS, Diaconu CC. Early diagnosis of pancreatic cancer: the key for survival. *Diagnostics*. 2020 Oct 24; 10(11): 869.
13. Primavesi F, Stättner S, Schlick K, Kiesslich T, Mayr C, Klieser E, Urbas R, Neureiter D. Pancreatic cancer in young adults: changes, challenges, and solutions. *OncoTargets and therapy*. 2019; 12: 3387.
14. Ramia-Angel JM, Jaén-Torrejíméno I, Serrablo-Requejo A, Rodríguez-Laiz GP, López-Guerra D, Abadía-Forcén T, Alenda C, Serradilla-Martín M, Blanco-Fernández G. Adenosquamous cancer of the pancreas: A multicenter retrospective study. *Gastroenterología y Hepatología*. 2022 Aug 1; 45(7): 543-51.
15. Bazine A, Fetohi M, Tores M, Tanz R, Tahiri ME, Choho A, Ichou M. Pancreatic ductal adenocarcinoma in a Moroccan population: analysis of six years experience. *International Surgery Journal*. 2018 Apr 21; 5(5): 1628-32.
16. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Parkin DM, Piñeros M, Znaor A, Bray F. Cancer statistics for the year 2020: An overview. *International journal of cancer*. 2021 Aug 15; 149(4): 778-89.
17. Raissouni S, Rais G, Mrabti H, Raissouni F, Mouzount H, Aitelhaj M, El Khoyaali S, Mohtaram A, Errihani H. Pancreatic adenocarcinoma in young adults in a moroccan population. *Journal of gastrointestinal cancer*. 2012 Dec; 43: 607-11.
18. Hadizadeh M, Padashi M, Alizadeh AH, Zali MR. Clinical, laboratory biomarkers and imaging findings of pancreatic adenocarcinoma in Iran. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. 2014; 15(10): 4349-52.
19. Ye W, Lagergren J, Weiderpass E, Nyren O, Adami HO, Ekblom A. Alcohol abuse and the risk of pancreatic cancer. *Gut*. 2002 Aug; 51(2): 236.
20. Gheorghe G, Ionescu VA, Moldovan H, Diaconu CC. Clinical and Biological Data in Patients with Pancreatic Cancer vs. Chronic Pancreatitis-A Single Center Comparative Analysis. *Diagnostics*. 2023 Jan 19; 13(3): 369.
21. Porta M, Fabregat X, Malats N, Guarner L, Carrato A, De Miguel A, Ruiz L, Jariod M, Costafreda S, Coll S, Alguacil J. Exocrine pancreatic cancer: symptoms at presentation and their relation to tumour site and stage. *Clinical and Translational Oncology*. 2005 Jun; 7: 189-97.
22. De La Cruz MS, Young AP, Ruffin IV MT. Diagnosis and management of pancreatic cancer. *American family physician*. 2014 Apr 15; 89(8): 626-32.
23. Vincent A, Herman J, Schulick R, Hruban RH, Goggins M. Pancreatic cancer. *The lancet*. 2011 Aug 13; 378(9791): 607-20.
24. Kunovský L, Dítě P, Jabandžiev P, Eid M, Poredská K, Vaculová J, Sochorová D, Janeček P, Tesaříková P, Blaho M, Trna J. Causes of exocrine pancreatic insufficiency other than chronic pancreatitis. *Journal of Clinical Medicine*. 2021 Dec 10; 10(24): 5779.
25. Mizrahi JD, Surana R, Valle JW, Shroff RT. Pancreatic cancer. *The Lancet*. 2020 Jun 27; 395(10242): 2008-20.

26. Le N, Sund M, Vinci A, Beyer G, Javed MA, Krug S, Neessee A, Schober M. Prognostic and predictive markers in pancreatic adenocarcinoma. *Digestive and Liver Disease*. 2016 Mar 1; 48(3): 223-30.
27. Hameed AM, Lam VW, Pleass HC. Significant elevations of serum lipase not caused by pancreatitis: a systematic review. *Hpb*. 2015 Feb 1; 17(2): 99-112.
28. Chen L, Lu Y, Wu JC, Bie L, Xia L, Gong B. Diagnostic utility of endoscopic retrograde cholangiography/intraductal ultrasound (ERC/IDUS) in distinguishing malignant from benign bile duct obstruction. *Digestive diseases and sciences*. 2016 Feb; 61: 610-7.
29. Fernandez Y, Viesca M, Arvanitakis M. Early diagnosis and management of malignant distal biliary obstruction: a review on current recommendations and guidelines. *Clinical and Experimental Gastroenterology*. 2019 Nov 5: 415-32.
30. Jais B, Rebours V, Malleo G, Salvia R, Fontana M, Maggino L, Bassi C, Manfredi R, Moran R, Lennon AM, Zaheer A. Serous cystic neoplasm of the pancreas: a multinational study of 2622 patients under the auspices of the International Association of Pancreatology and European Pancreatic Club (European Study Group on Cystic Tumors of the Pancreas). *Gut*. 2016 Feb 1; 65(2): 305-12.
31. Wolfgang CL, Herman JM, Laheru DA, Klein AP, Erdek MA, Fishman EK, Hruban RH. Recent progress in pancreatic cancer. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2013 Sep; 63(5): 318-48.