

03. Dezember 2020

Chronische Pankreatitis: Risikofaktor für Pankreaskarzinome

Dezember 2020

Mit seiner über die letzten Jahrzehnte kontinuierlich steigenden Inzidenz und weiterhin schlechten Prognose nimmt das Pankreaskarzinom eine Sonderstellung innerhalb der gastrointestinalen Tumoren ein. Ein anerkannter Risikofaktor für die Entwicklung eines Pankreaskarzinoms ist die chronische Pankreatitis (cP). Im klinischen Alltag stellt die Detektion eines Pankreaskarzinoms bei cP-Patienten jedoch häufig eine große diagnostische Herausforderung dar. Differenziert werden muss zwischen einer erworbenen und einer hereditären Pankreatitis, da bei letzterer ein höheres relatives Risiko für die Entwicklung eines Pankreaskarzinoms besteht. Dieses Kollektiv sollte daher hinsichtlich der Tumurvorsorge besondere Beachtung finden.

Die cP stellt eine relativ häufige gastroenterologische Erkrankung dar, die v.a. ambulant behandelt wird. In der westlichen Welt beträgt die Inzidenz der cP ca. 5-12/100 000, die Prävalenz liegt bei ca. 50/100 000 (1, 2). Weltweit variiert die Zahl der Neuerkrankungen stark, was insbesondere soziokulturellen Unterschieden beim Alkoholkonsum zuzuschreiben ist. Die cP wird als Erkrankung der Bauchspeicheldrüse definiert, bei der durch eine persistierende Inflammation mit rezidivierenden Entzündungsschüben das Pankreasparenchym durch fibrotisches Bindegewebe ersetzt wird (3). Als Folge des fibrotischen Gewebeumbaus kommt es zu einem fortschreitenden Verlust der exokrinen und endokrinen Organfunktion mit sekundären Komplikationen.

Risikofaktoren für die Entwicklung einer cP

Die cP ist eine komplexe und in den meisten Fällen multifaktorielle Erkrankung. Bei 75% der Patienten werden 2 oder mehr Risikofaktoren für die Entwicklung und Aufrechterhaltung der cP identifiziert (4). Dabei stellen einige Risikofaktoren der cP sowie letztlich auch die cP selbst eigenständige Risikofaktoren für die Entwicklung eines duktales Adenokarzinoms des Pankreas (PDAC) dar.

Erworbene cP

Der vorherrschende Risikofaktor für die Entwicklung einer cP in der westlichen Welt ist chronischer Alkoholkonsum. Dieser findet sich bei etwa 50% der Fälle einer cP als auslösender Faktor und ist somit die überwiegende prädisponierende Ursache im Erwachsenenalter (1). Obwohl eine dosisabhängige Assoziation zwischen Alkoholkonsum und cP existiert, konnte nur für einen schweren Alkoholkonsum mit ≥ 5 alkoholischen Getränken pro Tag ein klarer Zusammenhang gezeigt werden (5). Dabei scheint die Art des konsumierten Alkohols nicht von Bedeutung zu sein. Interessanterweise entwickeln weniger als 5% schwer alkoholkranker Patienten eine cP (6, 7), sodass weitere Kofaktoren eine wesentliche Rolle spielen; Nikotinkonsum ist der bedeutendste Kofaktor (8), der insbesondere beim Fortschreiten der Erkrankung relevant ist (9) und sowohl für die cP als auch für das Pankreaskarzinom (10) ein unabhängiger Risikofaktor ist. Weitere seltene Risikofaktoren, die zur akuten und chronischen Schädigung des Pankreas führen können, sind Hypertriglyzeridämien (Triglyzerid-Werte > 1.000 mg/dl), Hyperkalzämien, biliäre Obstruktionen oder medikamentös-toxische Effekte. Eine Vielzahl der chronischen Pankreatitiden ohne bekannte Risikofaktoren muss als idiopathisch deklariert werden, wobei sich in diesen Fällen gehäuft genetische Suszeptibilitätsfaktoren finden.

Autoimmunpankreatitis

Bei der Autoimmunpankreatitis (AIP) handelt es sich um eine seltene Form der cP, die histologisch durch ein

lymphoplasmazelluläres Infiltrat sowie eine Fibrotisierung gekennzeichnet ist (11). Klinisch zeichnet sich die AIP durch ein gutes Therapieansprechen auf Steroide aus. Es werden 2 Typen unterschieden, die sich hinsichtlich Histologie, klinischem Bild und Prognose unterscheiden. Die AIP Typ 1 ist die pankreatische Manifestation einer systemisch-sklerosierenden IgG4-assoziierten Erkrankung (12). Serologisch lassen sich bei vielen Patienten erhöhte Serum-IgG- und IgG4-Spiegel nachweisen. Zudem zeigen sich gehäuft extrapankreatische Organmanifestationen wie chronisch sklerosierende Sialadenitis, IgG4-assoziierte Cholangitis, IgG4-assoziierte tubulointerstitielle Nephritis, retroperitoneale Fibrose, chronische Thyreoiditis, Prostatitis oder Lymphadenopathie. Die seltener auftretende AIP Typ 2 ist eine IgG4-negative Form mit dem histologischen Bild einer idiopathischen gangzentrierten Pankreatitis. Es findet sich seltener eine Beteiligung anderer Organe, aber eine gehäufte Assoziation mit einem Morbus Crohn (ca. 30%). Die Diagnosestellung einer AIP erfolgt nach den HiSORT-Kriterien, die Histologie, Serologie, die Beteiligung anderer Organe und das Ansprechen auf eine Steroidtherapie einschließen. Beide Typen sprechen i.d.R. zumindest initial gut auf Steroide an, beim Typ 1 erleiden jedoch bis zu 50% der Patienten ein Rezidiv. In der klinischen Routine kann die Unterscheidung zwischen einer AIP und einem PDAC schwierig sein, da es große Parallelen im klinischen Erscheinungsbild und in der Bildgebung gibt.

Hereditäre Pankreatitis und Familiäre Pankreatitis

Die hereditäre Pankreatitis ist eine seltene, vorwiegend autosomal-dominant vererbare Form der cP. Ihre Prävalenz beträgt ca. 0,3/100 000 Einwohner (13). Klinisch ist die hereditäre Pankreatitis durch rezidivierende Schübe gekennzeichnet, die sich bereits im frühen Kindesalter manifestieren. Ätiologisch liegt meist eine Mutation im kationischen Trypsinogen-Gen (PRSS1) vor, die mit einer hohen Penetranz (bis zu 93%) krankheitsauslösend ist (14, 15, 13). Seltener liegt eine autosomal-rezessive Pankreatitis vor. Hierbei können Mutationen im SPINK1 (Serin-Peptidase-Inhibitor Kazal Typ 1), CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator), CTRC (Chymotrypsin C), CASR (calciumsensitiver Rezeptor), CPA/B (Carboxypeptidase A/B) oder CEL (Carboxylesterlipase)-Gen nachgewiesen werden (16–18). Die vorwiegende Eigenschaft der genannten Faktoren liegt in der intrapankreatischen Kontrolle und Regulation der Trypsinaktivität (19). Abzugrenzen von einer hereditären Pankreatitis ist der nicht allgemeingültig definierte Begriff der familiären Pankreatitis, welcher ein über das erwartete Maß hinaus gehäuftes Auftreten der cP innerhalb einer Familie beschreibt. I.d.R. bedeutet dies, dass 1-2 Verwandte ersten Grades an einer idiopathischen cP erkrankt sind. Eine zu Grunde liegende genetische Mutation findet sich hier nicht immer, die genannten Genvarianten können aber prädisponierend wirken. Somit kommt der ausführlichen Anamnese mit detaillierter Familienanamnese hier eine besondere Rolle zu, welche u.a. die Anzahl der Betroffenen, das Alter bei Erstdiagnose und Fälle eines Pankreaskarzinoms beinhaltet.

Risiko für die Entwicklung eines PDAC bei bestehender cP

Das Pankreaskarzinom gehört zu den Malignomen mit der höchsten krebsspezifischen Mortalität und stellt gegenwärtig die vierthäufigste Ursache krebsspezifischer Todesfälle in den westlichen Industrienationen dar. Für 2030 wird prognostiziert, dass das PDAC die zweithäufigste Krebstodesursache nach den Lungenkarzinomen sein wird (20, 21). Dies ist sowohl der steigenden Inzidenz des PDAC als auch den Fortschritten in Prävention und Therapie anderer häufiger Tumorentitäten zuzuschreiben.

Erworbene chronische Pankreatitis

Eine Metaanalyse aus dem Jahr 2017, für die 13 Studien analysiert wurden, zeigte als Ergebnis, dass das Risiko für die Entwicklung eines PDAC aus einer cP 16-fach und bei Vorliegen des Risikofaktors Rauchen 25-fach erhöht ist (22). Die Differenzierung zwischen einer cP und einem PDAC sowie die Detektion eines Karzinoms innerhalb einer cP stellt häufig eine diagnostische Herausforderung dar. Die zugrunde liegenden Krankheitsmechanismen zwischen einer cP und der Entwicklung eines PDAC konnten noch nicht vollständig aufgeklärt werden. Im Mausmodell konnte gezeigt werden, dass die Induktion einer akuten Pankreatitis über Aktivierung einer onkogenen KRAS-Mutation zu einer beschleunigten Entwicklung eines PDAC führt (23). Es wird angenommen, dass bei chronischer Inflammation Zytokine und reaktive Sauerstoffradikale gebildet werden, die über eine Akkumulation von DNA-Schäden zu einer malignen Transformation führen. Die Karzinogenese wird dabei als multifaktorieller Prozess verstanden, der durch Inflammation, genetische Faktoren und Umweltfaktoren beeinflusst wird (24).

Hereditäre Pankreatitis

Bei der hereditären Pankreatitis besteht das höchste kumulative Risiko, ein PDAC zu entwickeln. Gegenüber einer entsprechenden Vergleichspopulation geht man von einem kumulativen Risiko für die Entwicklung eines PDAC zwischen 7,2% und 18,8% aus (14, 25), wobei die Datenlage sehr heterogen ist. Das Risiko nimmt dabei mit zunehmendem Alter und Risikofaktoren wie Nikotinkonsum deutlich zu. Das relative Risiko für ein PDAC beträgt in einer aktuellen Metaanalyse für eine chronische Pankreatitis 13,3 (95%-KI: 6,1-28,9%) und 69 für eine hereditäre Pankreatitis (95%-KI: 56,4-84,4) (26). Das Lebenszeitrisko für die Entwicklung eines PDAC liegt dabei bei ca. 40% (27, 28). Insgesamt ist die Mortalität bei einer hereditären Pankreatitis ohne PDAC im Vergleich zur Normalbevölkerung nicht wesentlich erhöht (29). Die Entwicklung eines PDAC stellt den ungünstigsten Prognosefaktor dar.

Herausforderungen in der Differentialdiagnose cpP und PDAC

Klinische Betrachtung

Die klinische Differenzierung zwischen Beschwerden, die durch eine cP oder durch ein PDAC hervorgerufen werden, kann oft schwierig sein. Typischerweise stellen gürtelförmige Oberbauchschmerzen mit Ausstrahlung in den Rücken das Hauptsymptom der cP dar. Dabei kann die Schmerzsymptomatik rezidivierend auftreten, postprandial exazerbieren oder kontinuierlich bestehen. Mit der Erkrankungsdauer nimmt die Schmerzintensität häufig ab, was als „burn out of pain“ bezeichnet wird. Auch beim PDAC finden sich gehäuft unspezifische Symptome wie abdominelle Schmerzen, Rückenschmerzen, Inappetenz oder Gewichtsverlust, sodass anhand des klinischen Erscheinungsbildes keine Unterscheidung zwischen cP und PDAC getroffen werden kann.

Die endokrine Insuffizienz kann durch eine Dysfunktion und einem Untergang von Langerhans-Inseln zu einem pankreopriven Diabetes mellitus (DM) führen. Einerseits kann sowohl die cP als auch das PDAC zur Entwicklung eines pankreopriven DM führen, andererseits stellt der DM Typ 2 auch einen eigenständigen Risikofaktor für die Entwicklung eines PDAC dar (30). Bei ca. 50% aller neu diagnostizierten Pankreaskarzinome liegt ein DM vor und bei 74% der Patienten ist der DM in den letzten 2 Jahren vor Diagnose neu diagnostiziert worden (31). Es konnte gezeigt werden, dass ein über längere Zeit bestehender DM das Risiko, ein PDAC zu entwickeln, um ca. 50% erhöht (32). Ca. 1% der 50-jährigen Patienten mit Erstdiagnosen eines DM entwickeln innerhalb der folgenden 3 Jahre ein Pankreaskarzinom (33). Daher sollte besonders bei Erstdiagnose des DM ab einem Lebensalter von 50 Jahren eine Abklärung hinsichtlich eines Pankreaskarzinoms erfolgen.

Unter exokriner Pankreasinsuffizienz versteht man die funktionelle Einschränkung der Pankreasenzym- und Bikarbonatsekretion, die zu typischen Symptomen wie abdominalen Beschwerden, Steatorrhoe, Meteorismus, Maldigestion und damit einhergehenden Malnutrition mit Gewichtsverlust führt. Die exokrine Insuffizienz kann sowohl bei der cP als auch beim PDAC auftreten.

Diagnostische Betrachtung

Die Diagnose akute Pankreatitis ist über eine typische abdominelle Schmerzsymptomatik zusammen mit einem über das 3-Fache der Norm erhöhten Serumspiegel für Amylase oder Lipase und/oder dem radiologischen Bild einer Pankreatitis definiert (3). Rezidivierende Schübe einer Pankreatitis ohne typische bildgebende oder histologische Veränderungen werden als rezidivierende akute Pankreatitis (RAP) bezeichnet. Die akute Pankreatitis, RAP und cP werden inzwischen als ein Erkrankungskontinuum mit fließenden Übergängen verstanden.

Die Diagnose der chronischen Pankreatitis basiert auf klinischen, morphologischen und funktionellen Parametern. Funktionelle Tests beinhalten u.a. den fäkalen Elastase-Test zur Bestimmung der exokrinen Funktion. Als bildgebende Verfahren sollen initial vor allem die Computertomographie (CT) und Magnetresonanztomographie (MRT) zum Einsatz kommen. Die Endosonographie (EUS) und Magnetresonanztomographie-Cholangiopankreatikographie (MRCP) können ergänzend eingesetzt werden (34). Es können dabei morphologische Veränderungen des Pankreasgangs (Strikturen, Unregelmäßigkeiten, intraduktale Konkrementen), des Pankreasparenchyms (Parenchymverkalkungen, Organgröße und -textur), Pseudozysten sowie eine Atrophie der Bauchspeicheldrüse nachweisbar sein. Dies wird in unterschiedlichen Scoring-Systemen auch zur Diagnose und Schweregrad-Einteilung herangezogen wie z.B. der Cambridge-Klassifikation (mit Adaptation für EUS, CT/MRCP) und den Rosemont-Kriterien für EUS (3, 35). Insbesondere die EUS kann ergänzend zur oft schwierigen Differenzierung zwischen inflammatorischen Pseudotumoren und malignen Tumoren herangezogen werden. Im Zweifelsfall kann

eine EUS-gestützte Feinnadelpunktion erwogen werden. Bei hochgradigem Malignitätsverdacht und Operabilität sollte diese leitliniengerecht durchgeführt werden (3). Die Wertigkeit einer neoadjuvanten Therapie ist noch nicht abschließend geklärt. Sensitivität und Spezifität des Biomarkers CA19-9 sind zu gering für eine ausreichende Differenzierung zwischen einer cP und einem vorliegenden Karzinom. Alternative Ansätze wie die Anwendung von Liquid Biopsies zur Differenzierung von cP und Frühstadien des PDAC sind derzeit noch experimentell (36). Zusammenfassend sollte die diagnostische Betrachtung immer im Kontext von Bildgebung, Anamnese (bereits aufgetretene Pankreatitis), klinischer Symptomatik, Laborparametern und Risikokonstellation erfolgen (37, 38).

Komplikationen und Behandlung der cp und des PDAC

cP

Der individuelle Krankheitsverlauf der cP kann nur eingeschränkt vorhergesagt werden und hängt v.a. von der zugrunde liegenden Genese und der konsequenten Vermeidung von Noxen ab. Durch die endokrine Insuffizienz entwickeln ca. 40% der Patienten im Verlauf der Erkrankung einen pankreopriven DM (39). Ein chronisches Schmerzsyndrom ist das häufigste Symptom der cP. Eine adäquate Schmerztherapie sollte nach dem WHO-Stufenschema erfolgen, wobei eine operative Therapie die effektivste langfristige Schmerztherapie bei cP darstellt. Der Nutzen von Antioxidantien zur besseren Schmerzkontrolle wird bei cP-Patienten kontrovers diskutiert und ist derzeit nicht klar zu bewerten (40). Eine Ernährung mit mehrmals täglichen, kleinen, hochkalorischen Portionen wird zur besseren Schmerzkontrolle und Reduktion von Komplikationen empfohlen (41). Eine Fettrestriktion sollte insbesondere bei Malnutrition vermieden werden (42). Die Indikation zur Substitution mit Pankreasenzymen bei exokriner Pankreasinsuffizienz ist bei Auftreten eines Gewichtsverlusts von mehr als 10% des Körpergewichts, einer Steatorrhoe mit Stuhlfettausscheidung von mehr als 15g/d, dyspeptischen Beschwerden mit starkem Meteorismus oder Diarrhoe gegeben (3). Bei Auftreten eines Diabetes ist meist eine Insulintherapie erforderlich. Ca. 10% der Patienten entwickeln Pseudozysten, welche lokale Komplikationen wie Superinfektion, intestinale oder biliäre Obstruktion auslösen können. Bei schwerem Krankheitsverlauf können pankreaschirurgische Eingriffe bis hin zur Pankreatektomie indiziert sein. Um die Progredienz der chronischen Pankreatitis zu vermeiden, wird eine konsequente Raucherentwöhnung und Alkoholabstinenz empfohlen. Die Sterblichkeit der cP ist 3,6-fach erhöht. Die 10-Jahres-Überlebensrate beträgt 70%, die 20-Jahres-Überlebensrate 45% im Vergleich zu 93% und 65% der altersadjustierten Kohorte (43).

PDAC

In den fortgeschrittenen Stadien des PDAC treten häufig lokale Komplikationen wie Verschlussikterus, duodenale Obstruktion, Malabsorption und Diarrhöen, Aszites bei Peritonealkarzinose, Kachexie sowie venöse Thromboembolien auf. Die Behandlung des PDAC hängt wesentlich vom Erkrankungsstadium ab. Neben der TNM-Klassifikation und der darauf basierenden Klassifikation nach UICC (Union internationale contre le cancer) wird im klinischen Alltag basierend auf radiologischen Kriterien primär eine Unterteilung in resektabel, grenzwertig resektabel, lokal fortgeschritten oder metastasiert getroffen. Die operative Resektion mit adjuvanter Chemotherapie, für die weniger als 20% der Patienten in Frage kommen, bleibt die einzige kurative Therapieoption. Bei lokal fortgeschrittenem PDAC wird meist analog der palliativen Situation eine Chemotherapie mit dem Ziel einer möglichen sekundären Resektabilität eingeleitet. In der palliativen Situation kann durch eine Chemotherapie bei Patienten in gutem bis mäßigem Allgemeinzustand (ECOG-Score 0 bis 2) eine signifikante Verbesserung der Lebensqualität und eine Verlängerung der Überlebenszeit erreicht werden (44–46). Insgesamt bleibt die relative 5-Jahres-Überlebensrate beim PDAC mit ca. 8% über alle Stadien gemittelt jedoch weiterhin sehr schlecht (21).

Überwachung und Krebsprävention bei Risikopatienten mit cP

Derzeit besteht keine ausreichende Evidenz für eine systematische Überwachung von Patienten mit chronischer Pankreatitis. Die Vermeidung von Noxen ist die wichtigste Maßnahme zur Krankheitsprävention. Allgemeingültige Empfehlungen wie eine ausgewogene Ernährung, Vermeidung von Über-/Untergewicht und ausreichend körperliche Betätigung sind von Bedeutung, auch wenn keine Aussage zur spezifischen Wertigkeit getroffen werden kann. Aufgrund des erhöhten Pankreaskarzinomrisikos wird aus klinischer Sicht allerdings eine jährliche Kontrolle mit Anamnese, klinischer Untersuchung, Labor inklusive HbA1c/Nüchternblutglukose zur Identifikation eines neu aufgetretenen DM und transabdomineller Sonographie zum Tumorscreening empfohlen (3). Einen besonderen

Stellenwert muss in den Verlaufskontrollen der Anamnese zukommen. Ein ungewollter Gewichtsverlust, Ikterus oder Veränderung des Schmerzcharakters sind als Alarmsignale zu werten und bedürfen einer weiterführenden Diagnostik. Tumormarker wie CA19-9 sind für das Screening bei Patienten mit cP ungeeignet.

Empfehlungen zur genetischen Testung bei V.a. hereditäre Pankreatitis

Eine Mutationsanalyse im PRSS1-Gen wird bei folgenden Patienten empfohlen:

1. positive Familienanamnese mit ? 1 Verwandten ersten Grades mit idiopathischer cP
2. ? 2 Schübe einer akuten Pankreatitis ohne identifizierbare Ursache vor dem 25. Lebensjahr
3. Erstdiagnose einer symptomatischen idiopathischen cP vor dem 25. Lebensjahr. Darüber hinaus kann bei asymptomatischen Familienmitgliedern eines bekannten PRSS1-Gen-Mutationsträgers eine Mutationsanalyse erwogen werden. Da es sich hier um Keimbahnmutationen handelt, müssen eine entsprechende humangenetische Beratung und Testung erfolgen. Mutationsanalysen der Gene SPINK1, CFTR, CTSC, CPA1 und CASR können zur vertieften Ursachenabklärung nachrangig erfolgen und sind teilweise bereits in den angebotenen Panels enthalten. Eine genetische Testung ist bei idiopathischer cP primär nicht indiziert, mit Ausnahme in den vorgenannten Situationen bei Hinweisen auf eine hereditäre Pankreatitis. Interessanterweise finden sich bei bis zu 23% der vermeintlich idiopathischen cPs Mutationen im SPINK1-Gen (47, 48) und gehäuft Mutationen im CFTR-Gen, teilweise auch koexistent (49). Eine allgemeine Testung bei idiopathischer cP ist nicht indiziert, da sich z.B. SPINK1- und CFTR-Mutationen gehäuft in der asymptomatischen Bevölkerung finden. So sind fast 2% der Normalbevölkerung Träger einer SPINK1-Mutation, jedoch tritt eine solche bei weniger als 1% der Träger tatsächlich auf (50, 51).

Zusammenfassung

Das PDAC gehört zu den Malignomen mit der höchsten krebsspezifischen Mortalität. Entscheidend für die Reduktion der Mortalität ist eine Früherkennung sowie Prävention durch Identifikation und Überwachung von Risikogruppen. Ein definierter Risikofaktor für die Entwicklung eines PDAC ist die cP. Insbesondere die hereditäre Pankreatitis hat ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines PDAC und sollte besonders im Sinne einer Tumervorsorge beachtet werden. Im klinischen Alltag stellt die Differenzierung einer cP von einem PDAC bzw. die Detektion eines Karzinoms innerhalb einer cP eine große Herausforderung dar, die besonderer Aufmerksamkeit bedarf.

Lesen Sie hierzu auch:

[Pankreaskarzinom: Keimbahn und Tumor bewerten](#)

[Pankreaskarzinom: Früherkennung mittels Künstlicher Intelligenz?](#)

Literatur:

(1) Yadav D, Timmons L, Benson JT, Dierkhising RA, Chari ST. Incidence, prevalence, and survival of chronic pancreatitis: a population-based study. *Am J Gastroenterol* 2011; 106(12):2192–9.

(2) Yadav D, Whitcomb DC. The role of alcohol and smoking in pancreatitis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2010; 7(3):131–45.

(3) S3-Leitlinie Chronische Pankreatitis. Stand 31.08.2012 (in Überarbeitung). <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/021-003.html>.

(4) Conwell DL, Banks PA, Sandhu BS, Sherman S, Al-Kaade S, Gardner TB et al. Validation of Demographics, Etiology, and Risk Factors for Chronic Pancreatitis in the USA: A Report of the North American Pancreas Study (NAPS) Group. *Dig Dis Sci* 2017; 62(8):2133–40.

(5) Yadav D, Hawes RH, Brand RE, Anderson MA, Money ME, Banks PA et al. Alcohol consumption, cigarette smoking, and the risk of recurrent acute and chronic pancreatitis. *Arch Intern Med* 2009; 169(11):1035–45.

(6) Lankisch PG, Lowenfels AB, Maisonneuve P. What is the risk of alcoholic pancreatitis in heavy drinkers? *Pancreas* 2002; 25(4):411–2.

(7) Raimondi S, Lowenfels AB, Morselli-Labate AM, Maisonneuve P, Pezzilli R. Pancreatic cancer in chronic pancreatitis; aetiology, incidence, and early detection. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2010; 24(3):349–58.

(8) Maisonneuve P, Lowenfels AB, Müllhaupt B, Cavallini G, Lankisch PG, Andersen JR et al. Cigarette smoking accelerates progression of alcoholic chronic pancreatitis. *Gut* 2005; 54(4):510–4.

- (9) Talamini G, Bassi C, Falconi M, Sartori N, Vaona B, Bovo P et al. Smoking cessation at the clinical onset of chronic pancreatitis and risk of pancreatic calcifications. *Pancreas* 2007; 35(4):320–6.
- (10) Schulte A, Pandeya N, Tran B, Fawcett J, Fritschi L, Risch HA et al. Cigarette smoking and pancreatic cancer risk: more to the story than just pack-years. *Eur J Cancer* 2014; 50(5):997–1003.
- (11) Shimosegawa T, Chari ST, Frulloni L, Kamisawa T, Kawa S, Mino-Kenudson M et al. International consensus diagnostic criteria for autoimmune pancreatitis: guidelines of the International Association of Pancreatology. *Pancreas* 2011; 40(3):352–8.
- (12) Kleger A, Seufferlein T, Wagner M, Tannapfel A, Hoffmann TK, Mayerle J. IgG4-related autoimmune diseases: Polymorphous presentation complicates diagnosis and treatment. *Dtsch Arztebl Int* 2015; 112(8):128–35.
- (13) Rebours V, Boutron-Ruault M-C, Schnee M, Férec C, Le Maréchal C, Hentic O et al. The natural history of hereditary pancreatitis: a national series. *Gut* 2009; 58(1):97–103.
- (14) Howes N, Lerch MM, Greenhalf W, Stocken DD, Ellis I, Simon P et al. Clinical and genetic characteristics of hereditary pancreatitis in Europe. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2004; 2(3):252–61.
- (15) Kereszturi E, Szmola R, Kukor Z, Simon P, Weiss FU, Lerch MM et al. Hereditary pancreatitis caused by mutation-induced misfolding of human cationic trypsinogen: a novel disease mechanism. *Hum Mutat* 2009; 30(4):575–82.
- (16) Zator Z, Whitcomb DC. Insights into the genetic risk factors for the development of pancreatic disease. *Therap Adv Gastroenterol* 2017; 10(3):323–36.
- (17) Solomon S, Whitcomb DC. Genetics of pancreatitis: an update for clinicians and genetic counselors. *Curr Gastroenterol Rep* 2012; 14(2):112–7.
- (18) Cohn JA, Friedman KJ, Noone PG, Knowles MR, Silverman LM, Jowell PS. Relation between mutations of the cystic fibrosis gene and idiopathic pancreatitis. *N Engl J Med* 1998; 339(10):653–8.
- (19) Whitcomb DC. Genetic aspects of pancreatitis. *Annu Rev Med* 2010; 61:413–24.
- (20) Quante AS, Ming C, Rottmann M, Engel J, Boeck S, Heinemann V et al. Projections of cancer incidence and cancer-related deaths in Germany by 2020 and 2030. *Cancer Med* 2016; 5(9):2649–56.
- (21) Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics, 2017. *CA Cancer J Clin* 2017; 67(1):7–30.
- (22) Kirkegård J, Mortensen FV, Cronin-Fenton D. Chronic Pancreatitis and Pancreatic Cancer Risk: A Systematic Review and Meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2017; 112(9):1366–72.
- (23) Carrière C, Young AL, Gunn JR, Longnecker DS, Korc M. Acute pancreatitis markedly accelerates pancreatic cancer progression in mice expressing oncogenic Kras. *Biochem Biophys Res Commun* 2009; 382(3):561–5.
- (24) Dhar P, Kalghatgi S, Saraf V. Pancreatic cancer in chronic pancreatitis. *Indian J Surg Oncol* 2015; 6(1):57–62.
- (25) Shelton CA, Umaphathy C, Stello K, Yadav D, Whitcomb DC. Hereditary Pancreatitis in the United States: Survival and Rates of Pancreatic Cancer. *Am J Gastroenterol* 2018; 113(9):1376.
- (26) Lowenfels AB, Sullivan T, Fiorianti J, Maisonneuve P. The epidemiology and impact of pancreatic diseases in the United States. *Curr Gastroenterol Rep* 2005; 7(2):90–5.
- (27) Lowenfels AB, Maisonneuve P, Dimagno EP, Elitsur Y, Gates LK, Perrault J et al. Hereditary pancreatitis and the risk of pancreatic cancer. International Hereditary Pancreatitis Study Group. *J Natl Cancer Inst* 1997; 89(6):442–6.
- (28) Howes N, Lerch MM, Greenhalf W, Stocken DD, Ellis I, Simon P et al. Clinical and genetic characteristics of hereditary pancreatitis in Europe. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2004; 2(3):252–61.
- (29) Rebours V, Boutron-Ruault M-C, Jooste V, Bouvier A-M, Hammel P, Ruzsiewicz P et al. Mortality rate and risk factors in patients with hereditary pancreatitis: uni- and multidimensional analyses. *Am J Gastroenterol* 2009; 104(9):2312–7.
- (30) Ben Q, Xu M, Ning X, Liu J, Hong S, Huang W et al. Diabetes mellitus and risk of pancreatic cancer: A meta-analysis of cohort studies. *Eur J Cancer* 2011; 47(13):1928–37.
- (31) Pannala R, Leirness JB, Bamlet WR, Basu A, Petersen GM, Chari ST. Prevalence and clinical profile of pancreatic cancer-associated diabetes mellitus. *Gastroenterology* 2008; 134(4):981–7.
- (32) Coughlin SS, Calle EE, Teras LR, Petrelli J, Thun MJ. Diabetes mellitus as a predictor of cancer mortality in a large cohort of US adults. *Am J Epidemiol* 2004; 159(12):1160–7.
- (33) Chari ST, Leibson CL, Rabe KG, Ransom J, Andrade M de, Petersen GM. Probability of Pancreatic Cancer Following Diabetes: A Population-Based Study. *Gastroenterology* 2005; 129(2):504–11.
- (34) Gardner TB, Adler DG, Forsmark CE, Sauer BG, Taylor JR, Whitcomb DC. ACG Clinical Guideline: Chronic Pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2020; 115(3):322–39.
- (35) Catalano MF, Sahai A, Levy M, Romagnuolo J, Wiersema M, Brugge W et al. EUS-based criteria for the diagnosis of chronic pancreatitis: the Rosemont classification. *Gastrointest Endosc* 2009; 69(7):1251–61.
- (36) Berger AW, Schwerdel D, Reinacher-Schick A, Uhl W, Algül H, Friess H et al. A Blood-Based Multi Marker Assay Supports the Differential Diagnosis of Early-Stage Pancreatic Cancer. *Theranostics* 2019; 9(5):1280–7.
- (37) Dominguez-Munoz JE, Drewes AM, Lindkvist B, Ewald N, Czako L, Rosendahl J et al. Recommendations from the United European Gastroenterology

evidence-based guidelines for the diagnosis and therapy of chronic pancreatitis. *Pancreatology* 2018; 18(8):847–54.

(38) Perkhofer L, Besold T, Schmidberger J, Seufferlein T, Hann A, Müller M et al. Etiology and Morphology Impact on the Clinical Course of Chronic Pancreatitis. *Digestion* 2020:1–7.

(39) Machicado JD, Chari ST, Timmons L, Tang G, Yadav D. A population-based evaluation of the natural history of chronic pancreatitis. *Pancreatology* 2018; 18(1):39–45.

(40) Ahmed Ali U, Jens S, Busch ORC, Keus F, van Goor H, Gooszen HG et al. Antioxidants for pain in chronic pancreatitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; (8):CD008945.

(41) Gardner TB, Adler DG, Forsmark CE, Sauer BG, Taylor JR, Whitcomb DC. ACG Clinical Guideline: Chronic Pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2020; 115(3):322–39.

(42) Löhner JM, Dominguez-Munoz E, Rosendahl J, Besselink M, Mayerle J, Lerch MM et al. United European Gastroenterology evidence-based guidelines for the diagnosis and therapy of chronic pancreatitis (HaPanEU). *United European Gastroenterol J* 2017; 5(2):153–99.

(43) Andrén-Sandberg A, Dervenis C, Lowenfels B. Etiologic links between chronic pancreatitis and pancreatic cancer. *Scand J Gastroenterol* 1997; 32(2):97–103.

(44) Sultana A, Smith CT, Cunningham D, Starling N, Neoptolemos JP, Ghaneh P. Meta-analyses of chemotherapy for locally advanced and metastatic pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25(18):2607–15.

(45) Conroy T, Desseigne F, Ychou M, Bouché O, Guimbaud R, Bécauarn Y et al. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med* 2011; 364(19):1817–25.

(46) Vogel A, Römmeler-Zehrer J, Li JS, McGovern D, Romano A, Stahl M. Efficacy and safety profile of nab-paclitaxel plus gemcitabine in patients with metastatic pancreatic cancer treated to disease progression: a subanalysis from a phase 3 trial (MPACT). *BMC Cancer* 2016; 16(1):817.

(47) Schneider A, Barmada MM, Slivka A, Martin JA, Whitcomb DC. Clinical characterization of patients with idiopathic chronic pancreatitis and SPINK1 Mutations. *Scand J Gastroenterol* 2004; 39(9):903–4.

(48) Witt H, Luck W, Hennies HC, Classen M, Kage A, Lass U et al. Mutations in the gene encoding the serine protease inhibitor, Kazal type 1 are associated with chronic pancreatitis. *Nat Genet* 2000; 25(2):213–6.

(49) Schneider A, Larusch J, Sun X, Aloe A, Lamb J, Hawes R et al. Combined bicarbonate conductance-impairing variants in CFTR and SPINK1 variants are associated with chronic pancreatitis in patients without cystic fibrosis. *Gastroenterology* 2011; 140(1):162–71.

(50) Fink EN, Kant JA, Whitcomb DC. Genetic counseling for nonsyndromic pancreatitis. *Gastroenterol Clin North Am* 2007; 36(2):325-33, ix.

(51) Pfützer RH, Barmada MM, Brunskill AP, Finch R, Hart PS, Neoptolemos J et al. SPINK1/PSTI polymorphisms act as disease modifiers in familial and idiopathic chronic pancreatitis. *Gastroenterology* 2000; 119(3):615–23.

(52) Kleeff J, Whitcomb DC, Shimosegawa T, Esposito I, Lerch MM, Gress T et al. Chronic pancreatitis. *Nat Rev Dis Primers* 2017; 3:17060.