

UDK 616.36-002

616.37-006.6-073/-079

COBISS.SR-ID 278641932

ISSN 0350-2899. - Vol. 44, br. 2 (2019), str. 81-85.

KARCINOM PANKREASA KOD PACIJENTA SA HRONIČNIM B HEPATITISOM - PRIKAZ SLUČAJA**PANCREATIC CARCINOMA IN A PATIENT WITH CHRONIC B HEPATITIS - CASE REPORT**

Danijela Ćirić (1), Tamara Stanulović (2), Dragana Mitrović (3), Milan Stojanović (4), Tanja Mladenović (5)

(1) ZDRAVSTVENI CENTAR ZAJEČAR, (2) DOM ZDRAVLJA PETROVAC NA MLAVI, (3) ZDRAVSTVENI CENTAR KNJAŽEVAC, (4) MAGNA PLUS REZONANCA, NIŠ (5) NIŠ

Sažetak: **Uvod:** Karcinom pankreasa je najčešće lokalizovan u glavi pankreasa. Ima visok mortalitet, najčešće zbog kasne kliničke manifestacije bolesti i odsustva ranih simptoma, kao i visokog procenta recidiva posle hiruške terapije i rezistencije na konvencionalnu onkološku terapiju. Faktori rizika za nastanak karcinoma pankreasa su pušenje, prekomerno unošenje masti i mesa, gojaznost, dijabetes mellitus, hronični pankreatitis. Neke studije ukazuju na povezanost hronične infekcije hepatitisom B sa pojavom karcinoma pankreasa. Cilj rada je ukazivanje na značaj primarne prevencije i izmene stila života s obzirom da ne postoji skrining program za rano otkrivanje bolesti. **Prikaz slučaja:** Pacijent muškog pola, star 51 godinu žali se na nelagodnost u epigastrijumu koja traje nekih desetak dana, ređe stolice, gubitak na telesnoj težini 10 kilograma za godinu dana i žutu prebojenost beonjača. Boluje od hroničnog hepatitisa B, šećerne bolesti i od hipertenzije. U porodičnoj anamnezi majka boluje od DM tip 2 i HTA, otac bolovao od sarkoma. Zaposlen, oženjen, troje dece; pušio je 20 godina po 10-15 cigareta, ne puši unazad 5 godina; Alkoholna pića konzumira povremeno u umerenim količinama. Negira alergije na hranu i lekove. Inspekcijom se uočava ikterična koža i sklere. Abdomen je u ravni grudnog koša, palpatorno mek, lako bolno osetljiv u epigastrijumu. Jetra se palpira 3 centimetra ispod desnog rebarnog luka. Ostali nalaz je uredan. Laboratorijske analize: povišene transaminaze, GGT, alkalna fosfataza. Vrednost tumorskog markera CA19.9 je 550. Na kompjuterizovanoj tomografiji (CT) abdomena je nadjeno uvećanje glave pankreasa sa tumorskom promenom 25mm. Pacijent je podvrgnut hirurškoj intervenciji u dva navrata, histopatološki nalaz (HP) je bio: adenocarcinoma ductale invasivum capitis pancreatis. Nakon toga je sprovedena hemioterapija po protokolu 5-FU/LV. Nakon IV ciklusa savetovana je hemioiradijacija. Nakon sprovedene terapije redovno se kontroliše skoro 3 godine i nema znakova recidiva bolesti. **Zaključak:** I pored primenjene terapije karcinom pankreasa i dalje ima visok mortalitet. Treba raditi na modifikaciji faktora rizika i izmeni stila života, kao i sprovođenje mera zaštite radi sprečavanja nastanka hepatitisa B uključujući i vakcinaciju protiv B hepatitisa kod osoba koje su u riziku.

Ključne reči: karcinom pankreasa, hepatitis B, prevencija

Summary: Introduction: Pancreatic cancer is usually occur in head of the pancreas. It has high percentage of mortality because of lack of symptoms and recidives after surgical resection and bad reaction on oncology treatment. The established risk factors for pancreatic cancer are cigarette smoking, food overuse, especially red meat, obesity, diabetes mellitus, and pancreatitis chronica. Hepatitis B infection is one of the important causative agents recognized. The aim of this work is to indicate significance of primary prevention and lifestyle changing because there is no screening strategy to detect early pancreatic cancer. **Case report:** 51 years old men came to GP and complained about abdominal discomfort, diarrhea, loss of weight almost 10 kg for one year and yellow color of skin and mucous membranes of eyeballs. He suffering from chronic hepatitis B infection, type 2 diabetes and hypertension. His mother has DM type 2 and hypertension, and father had sarcoma. He is employed, married, has 3 children. He has smoked 20 years 10-15 cigarette on day, but he had stoped

Adresa autora: Danijela Ćirić, Zdravstveni centar Zaječar; 19000 Zaječar, Srbija

E-mail: danijela1683@gmail.com

Rad primljen: 22.05.2019. Elektronska verzija objavljena: 21.08.2019.

www.tmg.org.rs

before 5 years. He use alcohol periodically in small doses. At examination we found jaundice of skin, sensitive stomach and enlargement of liver. Blood tests shows elevation of some analysis and cancer marker CA 19-9 was 550. Computed tomography-CT scan detected 25 mm large tumor. Patient go to surgery 2 times, histopathological analysis show that he had adenocarcinoma ductale invasivum capitis pancreatis, and after that he receive chemotherapy and chemoradiation treatment and after 3 years his disease is stable. Conclusion: Beside therapy pancreatic carcinoma has high mortality. We should work on lifestyle changes and modified risk factor and use protection and vaccination for hepatitis B infection at patient with high risk level.

Key words: pancreatic cancer, hepatitis B infection, prevention

UVOD

Pankreas je žlezda sa endokrinim i egzokrinim lučenjem. Smešten je retroperitonealno i dužine je 12-20 cm i mase između 70 i 100 g. Na pankreasu razlikujemo glavu, telo, rep i vrat. Glava pankreasa je smeštena u vijuzi duodenuma koja ima oblik slova C, a rep se pruža koso pozadi prema hilusu slezine [1,2,3]. Egzokrini deo predstavljaju acinusi i produkt sekrecije ovog dela žlezde je pankreasni sok koji se uliva u descendentni deo dudenuma, preko glavnog Wirsungovog i pomoćnog Santorinijevog kanala, koji se obično spajaju u visini istmusa, kroz ampulu Vateri [2,4]. Endokrini deo predstavlja skup Langerhansovih ostrvaca unutar kojih se nalaze 3 grupe ćelija, A ćelije koje sekretuju glukagon, B ćelije koje sekretuju insulin i D ćelije koje sekretuju somatostatin, gastrin i slične peptide [1].

Karcinom pankreasa predstavlja jednu od najčešćih neopastičnih bolesti sa visokim procentom mortaliteta, najčešće zbog kasne kliničke manifestacije bolesti i odsustva ranih simptoma, kao i visokog procenta recidiva posle hiruške terapije i rezistencije na konvencionalnu onkološku terapiju. Najčešće nastaje u glavi pankreasa, oko 60%, trupu 15, repu 5% i u 20% je zahvaćen ceo pankreas [3,5]. Klasifikacija i nomenklatura, bazira se na modifikovanoj klasifikaciji predloženoj od strane Svetske Zdravstvene Organizacije (WHO). Tip ćelija tumora potseća na jedan od 3 glavna tipa epitelnih ćelija pankreasa: ćelije duktusa, ćelije acinusa i endokrine ćelije. Većina egzokrinih tumora pokazuje duktalno-ćelijski fenotip, te su stoga označeni kao duktalni adenokarcinomi. Kada se govori o raku ili karcinomu pankreasa, odnosno adenokarcinomu, zapravo se misli na ovaj tumor i njegove varijante (adenoskvamozni karcinom, nediferentovani karcinom i sl.) [6]. Duktalni adenokarcinom čini 95% malignih tumora pankreasa i spada u veoma agresivne karcinome. Incidenca je 11 na 100000

stanovnika za muškarce i 7,1 na 100000 za žene [3].

Broj novoobolelih slučajeva od karcinoma pankreasa kod muškaraca u 2015. godini za Zaječarski okrug iznosio je 11 i predstavljao je šesti karcinom po učestalosti iza karcinoma pluća, kolona, prostate, mokraćne bešike i karcinoma bubrega sa stopom incidence od raka na 100000 stanovnika od 19,9 i stopom mortaliteta od 14,5. Broj novoobolelih slučajeva karcinoma pankreasa kod žena u 2015. godini za Zaječarski okrug iznosio je 16 i bio 6. po učestalosti nakon karcinoma dojke, cerviksa, kolona, pluća i jajnika sa stopom incidence od raka na 100000 stanovnika od 27,7 i stopom mortaliteta od raka na 100000 stanovnika od 19,0 [7].

Faktori rizika za nastanak karcinoma pankreasa su pušenje, prekomerno unošenje masti i mesa, gojaznost, dijabetes mellitus, hronični pankreatitis, operacija zbog želudačnog ulkusa, holecistektomija, produženo izlaganje hemikalijama [5,8,9]. Neke studije ukazuju na povezanost hronične infekcije hepatitisom B sa pojavom karcinoma pankreasa [10,11]. Najčešći simptomi jesu gubitak u telesnoj težini, abdominalni bol, žutica često udružena sa svrabom kože uz pogoršanje uveče i noću. Bolesnici imaju tamnu mokraću i svetlu stolicu. Od nespecifičnih simptoma ističu se anoreksija, nadutost i flatulencija, kao i moguće povraćanje. Migratorni tromboflebitis se može javiti u uznapređovalom stadijumu karcinoma tela i repa (Trousseauov znak) [3]. Rano metastaziraju u regionalne limfne noduse i peritoneum, a hematogeno u jetru, pluća i kosti. Zbog kasnog javljanja simptoma veći broj pacijenata se javi tek u kasnijem stadijumu bolesti, pa je prognoza veoma loša [3]. U postavljanju sumnje na dijagnozu tumora pankreasa imaju značaj anamneza, fizikalni nalaz i laboratorijske analize. U fizikalnom nalazu se zapažaju znaci naglog mršavljenja, palpatorna bolnost trbuha, hepatomegalija kod

metastaza u jetri, splenomegalija kod tromboze lijenalne vene i u 1/3 bolesnika bezbolna, distendirana žučna kesa (Courvoisierov znak). Laboratorijske analize mogu biti u početnom stadijumu normalne au kod opstrukcije hloedohusa pozitivni biohumoralni markeri holestaze. Korišćenje tumorskih markera u skriningu nema značaja, ali ide u prilog dijagnoze, povećanje karcinoembrionalnog antigena (CEA) i markera CA19.9 uz pozitivne vizuelizacije (imidžing) metode. Dijagnoza tumora pankreasa se postavlja jednom od vizuelizacionih metoda: Ehotomografijom abdomena, Kompjuterizovanom tomografijom (CT) abdomena, Magnetnom rezonancom i endoskopskom retrogradnom holangiopankreatografijom. Definitivna dijagnoza histološkog tipa tumora postavlja se aspiracionom biopsijom finom iglom ili hirurškom biopsijom. Radiografija pluća je takođe neophodna za određivanje stadijuma. U terapiji najvažniju ulogu ima hirurgija, ali se koristi i polihemioterapija i zračna terapija, kao i kombinacija ovih metoda [5,12].

PRIKAZ SLUČAJA

Podaci su dobijeni iz zdravstvenog kartona i ostale dostupne medicinske dokumentacije. Pacijent muškog pola, star 51 godinu žali se na nelagodnost u epigastrijumu koja traje nekih desetak dana, praćena je ređim stolicama 1-2 puta dnevno, bez prisustva krvi i sluzi. Nije bilo povišene telesne temperature. Pacijent je izgubio je na telesnoj težini 10 kilograma za godinu dana. 4-5 dana pre javljanja lekaru, primetio je žutu prebojenost beonjača. U ličnoj anamnezi pacijent boluje od hroničnog hepatitisa B. Lečen 10 godina kapsulama lamivudina do decembra 2015. god. kada je terapija prekinuta pri normalnim vrednostima serumskih aminotransferaza. Boluje od šećerne bolesti od 2014. godine, na peroralnoj terapiji metforminom i od hipertenzije. Iz porodične anamneze saznajemo da majka boluje od šećerne bolesti (DM) tip 2 i HTA, i da je otac bolovao od sarkoma. Iz socijalno epidemiološkog statusa saznajemo da je zaposlen, oženjen, ima troje dece; pušač 20 godina po 10-15 cigareta, ne puši unazad 5 godina. Alkoholna pića konzumira povremeno u umerenim količinama. Iz fizikalnog nalaza: afebrilan, eupnoičan, srednje osteomuskularne gradje i uhranjenosti (telesna visina (TV) 176 cm, telesna masa (TM) 66kg, BMI 21,31 kg/m²).

Koža i sklere ikterične. Pulmo et cor uredan nalaz. TA= 120/80 mmHg, EKG: sinusni ritam, levogram, srčana frekvencija 60/min, bez promena u razdražljivosti i sprovodljivosti, bez promena u ST segmentu i T talasu. Abdomen je u ravni grudnog koša, palpatorno mek, lako bolno osetljiv u epigastrijumu. Jetra se palpira 3 poprečna prsta ispod desnog rebarnog luka. Slezina se ne palpira. Renalna sukusija negativna. Ekstremiteti bez otoka, deformiteta i varikoziteta. U laboratorijskim analizama uočavaju se sledeće vrednosti: glikemija 12,1mmol/l, HbA1c 8,0%, bilirubin 171,7 umol/l, AST 176 U/l, ALT 154 U/l, GGT 1267 IU/l, AF 329 U/l, LDH 350 IU/l, CK 103IU/l, K 4,8mmol/l, Na 134mmol/l, holesterol 5,4mmol/l, trigliceridi 1,6mmol/l, albumini 46g/l, proteini 73g/l, Se 8, Le 5,8 x10⁹/l, Er 4,04 x10¹²/l, Hg 129 g/l, trombociti 285 x10⁹/l, CA 19.9 550, urin- b.o.

Na Kompjuterizovanoj tomografiji (MSCT) abdomena je viđena uvećana glava pankreasa sa tumorskom promenom oko 25mm i zbog sumnje na maligni tumor pankreasa pacijent biva upućen na Hiruršku kliniku u KCS. Pacijent je operisan zbog ikterusa i tumora glave pankreasa učinjena hloedoho-jejunalna anastomoza, holecistektomija i biopsija limfnih žlezdi duž gornje ivice pankreasa, kao operacija prvog akta, nakon čega se postepeno obezbojio. Mesec dana nakon toga ponovo je operisan u cilju radikalnog hirurškog lečenja tumora glave pankreasa kada je izvedena pilorus prezervirajuća cefalična duodenopankreatektomija. Histopatološki nalaz (HP) je: adenocarcinoma ductale invasivum capitis pancreatis, stadijum T3 N1(4/26) Mx. Nakon hirurškog lečenja prikazan je onkološkom konzilijumu za gastrointestinalne tumore i savetovano sprovođenje hemioterapije 5-fluorouracilom (5-FU/LV). Nakon IV ciklusa savetovana je kombinovana terapija: hemioiradijacija. Primio je dozu zračenja 45Gy TD u 25 seansi. Nakon sprovedene terapije redovno se kontroliše oko 3 godine, sada je na intenziviranoj insulinskoj terapiji.

Nove Analize iz 2018.godine: CEA 2,28, CA 19.9 je odlično snižen od 550 na 6,1, Se 8, Le 5,2 x10⁹/l, Er 4,07 x10¹²/l, Hg 140g/l, AST 36 U/l, ALT 33 U/l. Na MSCT-u abdomena nema znakova recidiva ni sekundarnih depozita. Od starne infektologa urađen ELISA HBsAg test- pozitivan i PCR HBV DNK 10.2017. < 6IU/ml, bolest u inaktivnoj

fazi. Preporučene su dalje kontrole hirurga i javljanje na onkološki konzilijum po planu.

DISKUSIJA

Pravovremeno postavljanje dijagnoze povećava šansu za izlečenjem, ali veliki broj pacijenata se javlja kada je bolest već uznapredovala. Lečenje duktalnih adenokarcinoma pankreasa zavisi od nekoliko faktora koji uključuju: simptome, postojeći status pacijenta, histološku klasifikaciju kancera, stadijum bolesti i prisustvo komplikacija. Vrednosti tumorskih markera su značajni više za praćenje toka bolesti i nisu pouzdani za postavljanje dijagnoze. Nedostatak markera CA 19.9 je što se dijagnostička specifičnost povećava sa napredovanjem kancera, odnosno smanjuje kod malih tumora do 3 cm. Druga ograničenja dijagnostičke korisnosti uključuju njegove povišene vrednosti kod nepankreasnih gastrointestinalnih maligniteta kao i kod različitih benignih bolesti. Zbog toga je ograničena uloga u dijagnozi pankreasnog tumora i služi kao orijentaciona metoda, urama. Glikoprotein CEA je normalno prisutan kod odraslih u malim količinama u kolonu i u endodermalnom tkivu. Kod pušača vrednosti CEA mogu biti lažno povišene, kao i kod različitih benignih bolesti kao što su bolesti jetre, ekstrahepatična holestaza i infarkt miokarda. CEA je bio više od deset godina jedini serumski tumorski marker koji se klinički koristio u praćenju i prognozi karcinoma pankreasa [13].

Zadnjih 5 do 10 godina usvojeni su slikovni protokoli koji omogućuju objektivniju procenu kriterijuma resektabilnosti karcinoma. To je dovelo do definicije tzv.

„borderline” resektabilnog tumora pankreasa. Tumori tela i repa odstranjuju se distalnom pankreatektomijom, a tumori glave i ampularne regije operacijom po Whipple-u ili totalnom pankreatektomijom. Hirurgija može biti radikalna i palijativna. Radikalna podrazumeva odstranjenje dela ili celog pankreasa zajedno sa tumorom primenom neke od metoda: CDP (cefalična duodenopankreatektomija ili Whippleova operacija obuhvata resekciju glave pankreasa i duodenuma, resekciju želuca različite veličine, distalnog holedoha i prve vijuge jejunuma), PPPD (pilorus prezervirajuća pankreatoduodenektomija), DP (distalna ili leva pankreatektomija), TDP (totalna duodenopankreatektomija), SDP (proširena duodenopankreatektomija), ampulektomija [4,12]. Najčešće, većina karcinoma je već proširena izvan pankreasa u vreme operacije te se takvi karcinomi bolje tretiraju palijativnim zahvatima. Neoperabilni karcinomi mogu se tretirati zračenjem i u kombinaciji s hemioterapijom. Adjuvantna terapija uključuje 5FU (5fluorouracil) ili gemcitabin. Uz hemoterapiju može se dati i adjuvantna hemoradijacija koja je u nekim istraživanjima pokazala duže preživljenje bolesnika nakon hirurškog odstranjenja karcinoma gušterače. U poslednje vreme, lečenju uznapredovale bolesti pristupa se davanjem kombinacije hemioterapeutika. Razlozi za neoadjuvantnu terapiju su pokušaji ranog suzbijanja mikrometastaza i okultne bolesti. Kod bolesnika s lokalno uznapredovalom bolešću koji nisu kandidati za hiruršku resekciju, hemoradijacijska terapija ima važnu ulogu [14]. Preživljavanje zavisi od stadijuma bolesti (tabela 1), opšteg stanja bolesnika kao i primenjenih metoda lečenja.

Tabela 1. Preživljavanje pacijenata u odnosu na stadijum bolesti (ref. 5)
Table 1. Patient survival in relation to disease stage (ref. 5)

Stadijum	Primarni tumor	Limfni nodusi	Udaljene metastaze	Petogodišnje preživljavanje
Stadijum 0	Tis	N0	M0	-
Stadijum I	T1-2	No	M0	5-35%
Stadijum II	T3	No	M0	2-15%
Stadijum III	T1-3	N1	M0	2-15%
Stadijum IVA	T4	Svaki N	M0	1-5%
Stadijum IVB	Svaki T	Svaki N	M1	<1%

Više studija ukazuju na povezanost hronične infekcije hepatitisom B sa pojavom karcinoma pankreasa [10,11]. Neke studije

nisu našle značajnu povezanost karcinoma pankrea i virusa b i C hepatitisa [15], kao što je Abe SK i saradnici na 20360 bolesnika sa

kancerom pankreasa. Desai R i saradnici [11] u najvećoj velikoj populacijskoj studiji iz 2018. godine na 69210 bolesnika sa karcinomom pankreasa nalaze 175 (2,53%) bolesnika sa hepatitisom B. Komparacijom sa grupom bolesnika bez hepatitisa B multilogističkom regresionom analizom, hepatitis B grupa ima mlađe pacijente, muškarce, crne rase sa niskim primanjima. Bolesnici sa hepatitisom B imaju za 24% veći relativni rizik za razvoj karcinoma pankreasa.

ZAKLJUČAK

Prikazani bolesnik sa stadijumom **T3 N1M0** ima povoljan trogodišnji tok bez recidiva i metastaza, iako je procenjeno petogodišnje preživljavanje za Stadijum III oko

2-15%. Karcinom pankreasa predstavlja malignu bolest sa lošom prognozom i visokim procentom mortaliteta, kao i visokim procentom recidiva posle hiruške terapije. Ne postoji skrining program za rano otkrivanje karcinoma pankreasa, ali se mere prevencije u rizičnoj populaciji mogu usmeriti na modifikaciju faktora rizika i izmenu stila života što podrazumeva prestanak pušenja, prestanak konzumiranja alkohola, ishranu bogatu voćem i povrćem uz smanjen unos masti i crvenog mesa, fizičku aktivnost u cilju sprečavanja gojaznosti. Takodje je od opšteg značaja sprovođenje mera zaštite radi sprečavanja nastanka hepatitisa B uključujući i vakcinaciju protiv B hepatitisa kod osoba koje su u povećanom riziku od obolevanja.

REFERENCE:

1. Čukuranović Rade, Anatomija čoveka: abdomen, Gnjilane, 2002;2:175-184.
2. Thomas E. Andreoli, Charles C. J. Carpenter, Robert C. Griggs, Joseph Loscalzo; Cecil, Suštinsko u medicini, šesto izdanje (prevod dela), Evro-Giunti, Beograd: 2008; 379-387.
3. Antić S, Ilić S, Avramović M, Bjelaković G, Burazor M, Deljanin Ilić M (et al), Interna medicina, Prosveta, Niš: 2004;1:318-320.
4. Višnjić M, Jeremić M, Mitković M, Đorđević N, Stojanović M, Konstantinović S (et al), Hirurgija, Prosveta, Niš:2005;207-219.
5. Filipović Slađana, Stanojević Zorica, Vrbić Svetislav, Pejčić Ivica, Osnovi kliničke onkologije, Grafika Galeb, Niš: 2009;148-161.
6. Hruban RH, Boffetta P, Hiraoka N i sur. Tumours of the pancreas. WHO Classification of tumours of the digestive system. Lyon: IARC, 2010;217-250.
7. Registar za rak u centralnoj Srbiji. Incidenca i mortalitet od raka u centralnoj Srbiji 2015. Institut za javno zdravlje Srbije „Dr Milan Jovanović Batut” , Beograd 2017.
8. Milena Ilić, Irena Ilić. Epidemiology of pancreatic cancer, World J Gastroenterol. 2016; 22(44): 9694–9705.
9. Gukovsky I, Li N, Todoric J i sur. Inflammation, Autophagy, and Obesity: Common Features in the Pathogenesis of Pancreatitis and Pancreatic Cancer. Gastroent 2013;144:1199-209.
10. Hassan MM, Donghui L, El-Deeb AS, Wolff RA, Bondy ML, Davila M et al. Association Between Hepatitis B Virus and Pancreatic cancer. Journal of Clinical Oncology 2008;26(28):4557-4562.
11. Desai R, Patel U, Sharma S, Singh S, Doshi S, Shaheen S et al. Association-Between-Hepatitis-B-Infection-and-Pancreatic-Cancer-A-Population-Based-Analysis-in-the-United-States. Pancreas. 2018;47(7):849-855.
12. Pavle Milošević, Matilda Đolaji, Đorđe Milošević, Nada Ikonić, Ana Popović, Radovan Veljković. Hiruške resekcija i adenokarcinom pankreasa. Med Pregl 2011; LXIV(9-10):448-452.
13. Marijana Dajak, Nada Majkić- Singh. Vodiči za primenu tumorskih markera kod duktalnog adenokarcinoma pankreasa, JMB 27: 2008;6:50-64.
14. Petra Radulović, Imunohistokemijska izraženost NEDD9, gamma-kenina i e-kadherina u adenokarcinomu gušterače, Zagreb 2015. Dostupno na: http://medlib.mef.hr/2595/1/Petra_Radulovic.pdf
15. Sarah Krull Abe ; Manami Inoue, Norie Sawada , Motoki Iwasaki , Taichi Shimazu , Taiki Yamaji et all for the JPHC Study Group. Hepatitis B and C Virus Infection and Risk of Pancreatic Cancer: A Population-Based Cohort Study (JPHC Study Cohort II). Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2016;25(3):555-7.