

Atividade Física Modifica o Risco do Desenvolvimento do Câncer de Pâncreas? Revisão Narrativa

Physical Activity can Modify the Risk of Developing Pancreatic Cancer? a Review

Maria Laura Resem Brizio^a; Marlos Rodrigues Domingues^{b*}

^aUniversidade Federal de Pelotas, Curso de Educação Física. RS, Brasil.

^bUniversidade Federal de Pelotas, Curso de Epidemiologia. RS, Brasil.

*E-mail: coriolis@vetorial.net

Resumo

O fumo, diabetes, intolerância à glicose e obesidade são fatores de risco para o câncer de pâncreas (cerca de 2% de todos os tipos de câncer diagnosticados e por 4% do total de mortes por essa doença, no Brasil). O objetivo desse estudo foi realizar uma revisão narrativa sobre atividade física e risco de câncer de pâncreas. A busca foi feita nas bases Medline e Highwire, usando os descritores: atividade física, exercício físico, fatores do estilo de vida e câncer pancreático. A revisão não dá suporte à associação entre atividade física e câncer de pâncreas, uma vez que doze estudos dos vinte analisados não encontraram essa associação. As intensidades que oferecem maiores benefícios ainda precisam ser discutidas, além de serem necessários instrumentos capazes de mensurar a atividade física em todos os domínios e as intensidades da forma mais fidedigna possível. Enquanto essa deficiência persistir, a frequência, intensidade e o tipo de atividade física necessária para reduzir o risco do câncer de pâncreas ainda não podem ser claramente definidos.

Palavras-chave: Atividade Motora. Epidemiologia. Neoplasias Pancreáticas.

Abstract

Smoking, diabetes, glucose intolerance and obesity are risk factors for pancreatic cancer (about 2% of all cancers diagnosed and 4% of deaths from this disease in Brazil). The aim of this study was to perform a narrative review on physical activity and risk of pancreatic cancer. The search was made in Medline and Highwire bases, using the keywords: physical activity, exercise, lifestyle factors and pancreatic cancer. The review does not support the association between physical activity and pancreatic cancer, once twelve of the twenty studies analyzed did not find such correlation. The intensities that offer greater benefits need to be further discussed together with instruments to measure physical activity precisely. Until this problem persists, the frequency, intensity and type of physical activity required to reduce the risk of pancreatic cancer cannot be clearly defined.

Keywords: Motor Activity. Epidemiology. Pancreatic Neoplasms.

1 Introdução

Os tumores de pâncreas mais comuns são do tipo adenocarcinoma, correspondendo a 90% dos casos diagnosticados. O pâncreas é constituído por três partes: o corpo (centro), a cabeça (lado direito do órgão) e a cauda (lado esquerdo). Na maioria dos casos, o lado direito do órgão (a cabeça) é afetado. Por ser de difícil detecção, por conta do diagnóstico tardio e de seu comportamento agressivo, o câncer de pâncreas apresenta alta taxa de mortalidade, sendo responsável por cerca de 2% de todos os tipos de câncer diagnosticados e por 4% do total de mortes por essa doença no Brasil¹. Nos Estados Unidos, o câncer pancreático é a quinta principal causa de mortalidade relacionada ao câncer².

O câncer de pâncreas é raro antes dos 30 anos e torna-se mais comum a partir dos 60 anos. Além disso, a incidência é mais significativa em homens do que em mulheres³. O fumo é somente um dos fatores de risco para essa doença fatal. O diabetes também é fator de risco para o câncer pancreático, no entanto outros fatores estão associados com a intolerância à glicose, obesidade e a falta de atividade física - AF⁴.

Altos níveis de glicose e baixa sensibilidade à insulina são características de obesidade e diabetes em estágio inicial, podendo levar a danos nas células do pâncreas e, posteriormente, aumentando o risco do desenvolvimento de câncer⁵.

A AF teoricamente auxiliaria na proteção para esse câncer ao aumentar a sensibilidade à insulina por meio da redução do depósito de gordura intra-abdominal. A AF, independente dos seus efeitos sobre o peso, tem sido associada com a melhora do metabolismo da glicose e redução dos níveis da insulina plasmática, dessa forma, podendo atuar na prevenção do câncer pancreático⁴⁻¹².

Portanto, o objetivo deste estudo foi verificar a associação entre a prática de atividade física ao longo da vida e o risco de desenvolver câncer de pâncreas.

2 Desenvolvimento

A busca foi feita de maneira eletrônica nas bases de dados Medline/Pubmed (www.pubmed.com) e Highwire (Stanford University – www.highwire.stanford.edu), sem restrição de

período ou linguagem, idade, sexo, etnia ou tipo de estudo. As buscas dos artigos finalizaram em maio de 2014.

Os seguintes descritores foram utilizados: *physical activity* (atividade física), *exercise* (exercício físico), *lifestyle factors* (fatores do estilo de vida) e *pancreatic cancer* (câncer de pâncreas). As buscas resultaram num total de 205 artigos, sendo que a maioria era comum às duas bases.

A primeira avaliação dos artigos resultantes da busca foi feita pelos títulos e resumos. Nesta fase, foram excluídos os artigos de revisão (n = 3). Restaram 202 artigos originais, sendo que a maioria (n = 170) apresentava pelo menos um dos descritores no título ou no resumo, mas não tratava do tema específico do objetivo do nosso estudo.

Após a avaliação pelos títulos e resumos, restaram 32 artigos. Estes 32 artigos foram lidos na íntegra, mas apenas 20 tratavam exclusivamente da associação entre a atividade física e o câncer de pâncreas. É importante ressaltar que os

artigos incluídos na revisão foram aqueles que verificaram exclusivamente a associação entre a atividade física e o câncer de pâncreas. Artigos que mensuraram o câncer de pâncreas e outros tipos de cânceres foram excluídos da revisão, pela pouca informação, dificultando a análise dos dados.

De posse dos artigos relevantes para a revisão, foi feita uma busca na lista de referências dos artigos, verificando se os artigos citados por outros autores já se encontravam na listagem dos artigos revisados. Encerrada as fases da revisão, foram incluídos 20 artigos.

A qualidade dos estudos foi avaliada por um dos autores, de acordo com o sugerido por Stroup *et al.*³, que propuseram um instrumento para avaliação da qualidade de estudos observacionais. Não foi observada diferença discrepante na qualidade dos estudos, independentemente do delineamento utilizado. As principais características dos artigos estão descritas no Quadro 1.

Quadro 1: Características dos estudos

Continua...

Autores	País/Ano	N	Domínio de AF	Delineamento	Principais resultados
Patel AV ¹⁶	Estados Unidos, 2005	145.627 entre homens e mulheres.	AF de lazer.	Coorte.	Foi observado um aumento no risco em homens e mulheres obesos (IMC>30) quando comparados àqueles com peso normal (IMC<25). [RR= 2,08; (IC 95%), 1,48-2,93, p de tendência = 0,0001].
Calton BA ⁴	Estados Unidos, 2008	33.530 mulheres.	AF total.	Coorte.	Houve uma relação dose-resposta entre os níveis de AF total e o risco de câncer de pâncreas (p=0,04).
Michaud DS ¹³	Estados Unidos, 2001	46.648 entre homens e mulheres.	AF de lazer.	Coorte.	Uma inversa relação foi encontrada em AF moderadas (RR,=0,45; IC 95%, 0,29-0,70)
Gonzalez AB ⁵	Em dez países Europeus, 2006	438.405 entre homens e mulheres.	AF de lazer, ocupacional e doméstica.	Coorte.	Os dados não apresentaram significância na redução do risco em relação à AF total (RR=0,82; IC 95%, 0,50-1,35 para os mais ativos versus menos ativos).
Hanley AJG ²¹	Canadá, 2001	312 casos e 2.919 controles entre homens e mulheres.	AF de lazer.	Caso e Controle.	Homens que reportaram participação em > ou = 8,2 h/mês de AF vigorosas têm uma redução significativa do risco de câncer de pâncreas (RO= 0,59, IC 95% 0,29–0,87).
Lee IM ¹⁰	Estados Unidos, 2002	32.687 entre homens e mulheres.	AF de lazer.	Coorte.	Na análise ajustada por sexo e idade, altos níveis de energia gasta não mostraram redução na mortalidade por câncer de pâncreas (p de tendência = 0,28).
Sinner PJ ¹⁷	Estados Unidos, 2005	41.836 mulheres.	AF de lazer.	Coorte.	Não houve associação entre AF e câncer de pâncreas.
Stolzenberg-Solomon RZ ¹⁸	Estados Unidos, 2008	495.035 entre homens e mulheres	AF total.	Coorte.	Os autores não observaram associação com a AF.
Lin Y ¹¹	Japão, 2007	110.792 entre homens e mulheres.	AF lazer e deslocamento.	Coorte.	A AF não foi associada com a redução do risco de câncer de pâncreas em homens ou mulheres.
Eberle CA ²⁰	Estados Unidos, 2005.	718 casos e 1701 controles entre homens e mulheres.	AF de lazer.	Caso e Controle.	A atividade física vigorosa foi considerada como fator de proteção em ambos os sexos (RO mulheres = 0,78 IC95% 0,52–1,2 e RO homens = 0,84 IC95% 0,84 0,56–1,3).

Continuação.

Autores	País/Ano	N	Domínio de AF	Delineamento	Principais resultados
Jiao L ⁸	China e Estados Unidos, 2010	458,070 homens e 485,689 Mulheres.	AF total.	Composto por 7 estudos de coorte.	Altos níveis de atividade física foram associados significativamente com a redução do risco para todos os participantes (RR=0,90;IC95% 0,82–0,99).
Nilsen TIL ¹⁴	Noruega, 2000	31.000 homens e 32.374 mulheres.	AF de Lazer e ocupacional.	Coorte.	Não foi encontrada uma associação entre a atividade física e a redução do risco do câncer pancreático.
Luo J ¹²	Japão, 2007	99.670 entre homens e mulheres.	AF de lazer.	Coorte.	Não foi encontrada uma associação entre a atividade física de lazer e a redução do risco do câncer pancreático.
Isaksson B ⁷	Suécia, 2002	12.204 mulheres e 9.680 homens.	AF de lazer e ocupacional.	Coorte de gêmeos.	Trabalho sedentário foi associado com o aumento do risco de câncer pancreático comparada com àqueles que fisicamente ativos no trabalho.
Nothlings U ¹⁵	Estados Unidos, 2007	77.255 homens e 90.175 mulheres.	AF total.	Coorte.	A AF não foi significativamente associada com o risco de câncer de pâncreas em homens e mulheres.
Stolzenberg-solomon RZ ¹⁹	Finlândia, 2002	29.048 homens.	AF ocupacional e de lazer.	Coorte.	AF não foi associada a redução do risco do câncer pancreático.
Zhang J ²²	Estados Unidos, 2009	186 casos e 554 controles entre homens e mulheres.	AF ocupacional e de lazer.	Caso e controle.	Após ajuste para fatores de confusão, a AF foi associada com a redução do risco, mas esse efeito protetor somente foi observado para AF leves e moderadas (RO = 0,55, IC 95% = 0,30–0,97).
Jiao L ⁹	Estados Unidos, 2009	450. 416 entre homens e mulheres.	AF total.	Coorte.	Não houve associação inversa entre a prática de AF e o risco de câncer de pâncreas em ambos os sexos.
Heinen MM ⁶	Holanda, 2012	12.085 entre homens e mulheres.	AF total.	Coorte.	Verificou uma redução do risco de câncer de pâncreas em indivíduos que participavam de atividades esportivas de 2 a 4 horas por semana (RR=0,65; IC95% 0,45-0,92).
Banin PJR ²	Reino Unido, 2014	25.639 homens e mulheres.	AF de lazer e ocupacional.	Coorte.	Não houve associação entre AF e a redução do risco do câncer de pâncreas.

Fonte: Dados da pesquisa.

Dos vinte estudos que fazem parte da revisão, dezessete são estudos de coorte²⁻¹⁹. Onze estudos foram realizados nos Estados Unidos, sendo que um destes também foi realizado na China, seis foram realizados em países europeus, dois no Japão e um no Canadá.

A amostra de dezessete estudos foi composta por homens e mulheres, dois estudos foram compostos apenas por mulheres e apenas um por homens. Todos os artigos mensuraram a atividade física através de questionário, sendo que seis estudos mensuraram a atividade física somente no lazer, dez mensuraram em todos os domínios, com objetivo de obter a atividade física total e quatro mensuraram nos domínios lazer e ocupacional. O tamanho amostral dos estudos variou de 2.416¹⁶ a 943.759 indivíduos⁸.

2.1 Atividade física total

Oito estudos mensuraram a atividade física (AF) em todos os domínios (ocupacional, lazer, deslocamento e doméstica)^{4,6,8,9,11,15,18}, com o objetivo de estimar a atividade

física total dos indivíduos. Destes, três observaram associação inversa entre a atividade física e o câncer de pâncreas^{4,6,8}.

Calton *et al.*⁴ verificaram relação dose-resposta entre os níveis de AF total e o risco de câncer de pâncreas (p=0,04). Comparando mulheres menos ativas com aquelas que reportaram elevados níveis de AF total, estas apresentaram 50% de redução do risco. Estudo realizado por Jiao *et al.*⁹ com ambos os sexos mostrou que altos níveis de atividade física foram associados significativamente com a redução do risco para todos os participantes (RR=0,90; IC95% 0,82–0,99) ajustado por sexo, IMC, histórico de fumo e diabetes, menos para indivíduos que nunca fumaram (RR=1,04; IC95% 0,88-1,24).

Um estudo holandês verificou redução do risco de câncer de pâncreas apenas em atividades esportivas. Indivíduos que participavam de atividades esportivas de 2 a 4 horas por semana apresentaram redução do risco (RR=0,65; IC95% 0,45-0,92) em comparação àqueles que não realizavam. Quando os autores analisaram o número de anos que os indivíduos estavam

engajados em atividades esportivas, aqueles que participaram de até 15 anos de alguma atividade apresentaram redução do risco de câncer de pâncreas (RR=0,68; IC95% 0,51-0,90) em comparação com os indivíduos que não participaram.

Outros estudos apresentaram falta de associação dos parâmetros, provavelmente porque a atividade física é um comportamento complexo que engloba múltiplas características (frequência, intensidade e duração) e não é precisamente mensurada na maioria dos estudos epidemiológicos.

2.2 Atividade física de lazer

Dos sete estudos que mensuraram a atividade somente no lazer^{10,12,13,16,17,20,21}, cinco não verificaram associação entre a AF e o câncer pancreático^{10,12,16-18}.

Um estudo canadense observou associação inversa entre a AF e o CA de pâncreas apenas entre homens. Homens que reportaram participação em pelo menos 8,2 horas por mês de AF vigorosas tiveram redução significativa do risco de câncer de pâncreas, quando comparados aos indivíduos sedentários (RO=0,59; IC95% 0,29-0,87). A AF não esteve associada com a redução do risco de câncer entre as mulheres após o ajuste para fatores antropométricos e estilo de vida, embora a redução do risco aumente com AF vigorosas (p de tendência linear = 0,06). A falta de associação entre as mulheres pode ser devido a um erro de classificação não diferencial na mensuração da AF nesse gênero²¹.

Sinner *et al.*¹⁷ observaram associação inversa entre AF com intensidade moderada e a redução do risco de câncer pancreático, o que não foi observado em intensidade vigorosa. Na análise multivariável agrupada, homens e mulheres nos quintis altos de AF moderada tiveram uma redução significativa no risco de câncer de pâncreas (RR=0,45; IC95%, 0,29-0,70; P.001 tendência linear), quando comparados com os quintis mais baixos.

Um estudo americano verificou que homens e mulheres que caminhavam pelo menos 4 horas por semana tiveram redução do risco de 54% quando comparados com indivíduos que caminhavam menos do que 20 minutos por semana¹³.

A AF de lazer foi considerada fator de proteção para o câncer de pâncreas em indivíduos obesos que têm maior probabilidade de serem acometidos por anormalidades na glicose e que podem, assim, ser beneficiados na melhora da resposta à insulina que está associada à prática de AF regular, principalmente se esta for realizada em intensidade moderada a vigorosa. A atividade mais associada com a redução do risco foi a caminhada. Ao avaliar os resultados dos estudos que trazem dados separados por sexo, pode-se perceber que a associação é mais forte entre os homens.

Uma grande limitação da maioria dos estudos que não

observaram associação entre a prática de AF e a redução do risco do câncer de pâncreas pode ter sido o instrumento utilizado para medição, uma vez que não questionava a frequência, duração ou intensidade da AF, tratando esta variável apenas como SIM/NÃO.

2.3 Atividade física de lazer e ocupacional

Cinco estudos mensuram a AF nestes dois domínios^{2,7,14,18,22}. Um estudo sueco examinou os efeitos da dieta, café, álcool, fumo, índice de massa corporal, AF e mudanças no peso corporal sobre a incidência de câncer pancreático. O trabalho sedentário foi associado com o aumento do risco de câncer pancreático, comparado com aqueles que relataram ocupações ativas. Além disso, foi observado que níveis baixos de AF fora do trabalho estão associados com o aumento do risco de câncer pancreático¹⁸.

Um estudo associou a AF com a redução do risco, mas esse efeito protetor somente foi observado para AF com intensidade leve a moderada (RO=0,55; IC95% 0,30-0,97, p de tendência linear = 0,038 e RO=0,51; 95%IC 0,28-0,93, p de tendência linear =0,07, para alto vs. baixo quartil, respectivamente)¹⁴.

Banim *et al.*² não evidenciaram uma associação entre o aumento da AF e a redução do câncer de pâncreas (ativo versus inativo RO=1,03 (IC95% 0,52-2,01). Também não encontraram associação quando dividiram a amostra em quatro grupos: ativos, moderadamente ativos, moderadamente inativos e inativos (tendência entre as categorias RO=1,04 IC95% 0,84-1,28). Os dados da AF foram ajustados para idade, sexo, fumo, índice de massa corporal e diabetes.

As análises mostram que atividades ocupacionais sedentárias (como por exemplo, realizar atividades na posição sentada) são as mais associadas com o câncer de pâncreas. Isso pode acontecer, pois os indivíduos permanecem mais tempo em repouso, podendo obter aumento do peso e, conseqüentemente, a obesidade, que é considerada um dos principais fatores de risco para o câncer de pâncreas. Os estudos também não consideraram as atividades físicas de lazer como fator de proteção, provavelmente devido ao fato de a atividade física ter sido mensurada como uma variável dicotômica (SIM/NÃO, ou seja, ter praticado ou não a atividade).

Os resultados agrupados para cada item de análise (atividade física total, atividade física de lazer e atividade física ocupacional) estão presentes no Quadro 2.

Quadro 2: Resultados agrupados para cada item de análise (atividade física total, atividade física de lazer e atividade física ocupacional)

Tipo de AF	Principais Resultados
Atividade Física total	A associação inversa foi mais forte entre as mulheres, sendo a redução de até 50%. Atividades esportivas realizadas de 2 à 4h por semana reduziram o risco em 35%. Outro fator importante é o tempo da prática de AF regular, indivíduos engajados em AF por até 15 anos apresentaram uma redução do risco de 32%.
Atividade Física de Lazer	A associação inversa foi mais forte entre os homens. AF com intensidade moderada apresentou uma redução do risco de até 55%. AF de intensidade vigorosa realizada 8,2h por mês também foi associada à redução do risco, esta redução sendo de 41%. Indivíduos que praticam caminhadas pelo menos 4h por semana apresentaram uma proteção de até 54%.
Atividade Física Ocupacional	O trabalho sedentário foi associado com o aumento do risco de câncer pancreático comparado com aqueles que relataram ocupações ativas, além disso, foi observado que níveis baixos de AF fora do trabalho também estão associados ao aumento do risco de câncer pancreático.

Fonte: Dados da pesquisa.

A revisão não dá suporte à associação entre a AF e o câncer de pâncreas, pois doze estudos dos vinte analisados não verificaram a associação^{2,5,9,10-12,14-19}. A falta de associação encontrada nos estudos pode ter sido acarretada pela forma que a AF foi estimada, que foi mensurada, na maioria dos estudos, através de uma pergunta dicotômica, tratando esta variável apenas como SIM/NÃO. Por essa razão, alguns estudos não mensuraram a intensidade, duração e frequência da AF, dificultando a quantificação dos dados e a associação da AF na redução do câncer de pâncreas. Além disso, os estudos mensuraram a AF através de questionário que pode sofrer com o viés de memória. Atualmente, há instrumentos que mensuram de forma direta, como por exemplo, acelerômetros que fornecem dados mais fidedignos da prática de AF.

O delineamento dos estudos que não verificou essa associação foi o de coorte, que tem como principal característica fornecer melhor informação sobre a etiologia das doenças e a medida mais direta do risco de desenvolvê-las. Os três artigos de caso e controle²⁰⁻²² encontraram associação inversa entre a atividade física e o câncer de pâncreas, sendo a intensidade vigorosa a mais associada na redução do risco.

Dos dezessete artigos de coorte, apenas cinco mostraram uma associação significativa^{4,6,7,13,22}, uma vez que indivíduos ativos tiveram redução do risco de aproximadamente 50% em comparação com os menos ativos. Os estudos que levaram em consideração a intensidade, o tipo e o domínio da atividade

física mostraram que a atividade física total, ou seja, aquela realizada em todos os domínios de intensidade moderada a vigorosa, realizada de 2 a 4 horas semanais, foi a mais associada com a redução do risco de câncer pancreático. O tipo de atividade que mostrou uma associação inversa mais forte foi a caminhada. Essas estimativas contrariam de certa forma as recomendações de atividade física segundo o Centro de Controle e Prevenção de doenças - CDC e do Colégio Americano de Medicina do Esporte - ACSM, que são de trinta minutos de atividade física aeróbica com intensidade moderada, cinco vezes por semana ou pelo menos vinte minutos, três vezes por semana de atividade física aeróbica em intensidade vigorosa. Isso indica que o indivíduo deve realizar mais atividade física do que a recomendação para que a atividade seja considerada fator de proteção para o câncer de pâncreas.

Os resultados dos estudos ainda mostram controvérsias, pois alguns artigos verificaram uma associação inversa apenas em homens²⁰. Em relação à intensidade, alguns estudos observaram uma redução do risco apenas em atividades com intensidade de leve a moderada²², outros observaram intensidade moderada ou apenas intensidade vigorosa²⁰. Por essa razão, as intensidades que oferecem maiores benefícios ainda precisam ser mais discutidas, além de ser necessário utilizar instrumentos capazes de mensurar a atividade física em todos os domínios e as intensidades de forma mais fidedigna. Enquanto essa deficiência persistir, a frequência, intensidade e o tipo de AF necessária para reduzir o risco do câncer de pâncreas ainda não serão claramente definidos.

Além disso, há a necessidade de estudar de forma mais aprofundada a plausibilidade biológica da atividade física para reduzir o risco de câncer pancreático. A maioria dos estudos afirma que a AF pode auxiliar na redução do risco, pois aumenta a sensibilidade à insulina através da redução do depósito de gordura intra-abdominal. A AF, independentemente dos seus efeitos sobre o peso, tem sido associada com o metabolismo da glicose e redução dos níveis da insulina plasmática^{4,5,8,13,16,18,20}. A obesidade e o baixo nível de AF são fatores de risco para o diabetes, os quais têm sido extensivamente investigados como um fator de risco para o câncer pancreático¹⁵.

3 Conclusão

A revisão não dá suporte à associação entre a AF e o câncer de pâncreas, mas os resultados são bastante controversos. Por essa razão, são necessários estudos adicionais na área, que procurem compreender como um programa de atividade física pode resultar em proteção para esta doença, principalmente no que diz respeito ao estabelecimento de frequência, intensidades e tipo de atividade física necessária para que se obtenha tal benefício. O avanço na pesquisa da etiologia do câncer de pâncreas pode gerar novos conhecimentos que auxiliem os pesquisadores a explicar a plausibilidade biológica de forma mais aprofundada.

Referências

1. Instituto Nacional do Câncer – INCA. Tipos de câncer. [acesso em 24 abr 2014]. Disponível em www.inca.gov.br.
2. Banim PJR, Luben R, Khaw KT, Wareham N, Hart AR. Physical activity and the risk of developing pancreatic cancer - data from a UK prospective study (EPIC-NORFOLK). *BMJ Group*. 2011;60. doi:10.1136/gut.2011.239301.159
3. Stroup DF, Morton SC, Olkin I. Meta-analysis of observational studies in Epidemiology: a Proposal for Reporting. *American Medical Association. JAMA*. 2000;283(15):2008-12.
4. Calton BA, Stolzenberg-Solomon RZ, Moore SC, Schatzkin A, Schairer C, Albanes D, *et al*. A prospective study of physical activity and the risk of pancreatic cancer among women (United States). *BMC Cancer* 2008;63(8). doi: 10.1186 / 1471-2407-8-63.
5. Gonzalez AB, Spencer EA, Bueno-de-Mesquita HB, Roddam A, Stolzenberg-Solomon R, Halkjær J, *et al*. Anthropometry, physical Activity, and the risk of pancreatic cancer in the European prospective investigation into cancer and nutrition. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006;15(5):879-85.
6. Heinen M, Verhage AJ, Goldbohm AR, Lumey LH, A van den Brandt P. Physical activity, energy restriction, and the risk of pancreatic cancer: a prospective study in the Netherlands. *Am J Clin Nutr* 2011;94(5):1314-23.
7. Isaksson B, Jonsson F, Pedersen NL, Larsson J, Feychting M, Permert J. Lifestyle factors and pancreatic cancer risk: a cohort study from the Swedish twin registry. *Int J Cancer* 2002;98(3):480-2.
8. Jiao L, Berrington de Gonzalez A, Hartge P, Pfeiffer RM, Park Y, Freedman DM, *et al*. Body mass index, effect modifiers, and risk of pancreatic cancer: a pooled study of seven prospective cohorts. *Cancer Causes Control* 2010;21(8):1305-14.
9. Jiao L, Mitrou PN, Reedy J, Graubard BI, Hollenbeck AR, Schatzkin A, *et al*. A combined healthy lifestyle score and risk of pancreatic cancer in a large cohort study. *Arch Intern Med* 2009;169(8):764-70.
10. Lee IM, Sesso HD, Oguma Y, Paffenbarger RS. Physical activity, body weight, and pancreatic cancer mortality. *Br J Cancer* 2003;88(5):679-83.
11. Lin Y, Kikuchi S, Tamakoshi A, Yagyu K, Obata Y, Inaba Y, *et al*. Obesity, physical activity and the risk of pancreatic cancer in a large Japanese cohort. *Int J Cancer* 2007;120(12):2665-71.
12. Luo J, Iwasaki M, Inoue M, Sasazuki S, Otani T, Ye W, *et al*. Body mass index, physical activity and the risk of pancreatic cancer in relation to smoking status and history of diabetes: a large-scale population-based cohort study in Japan–The JPHC study. *Cancer Causes Control* 2007;18(6):603-12.
13. Michaud DS, Giovannucci E, Willett WC, Colditz GA, Stampfer MJ, Fuchs CS. Physical activity, obesity, height and the risk of pancreatic cancer. *JAMA* 2001;286(8):921-9.
14. Nilsen TIL & Vatten LJ. A prospective study of lifestyle factors and the risk of pancreatic cancer in Nord-Trøndelag, Norway. *Cancer Causes Control* 2000;11(7):645-52.
15. Nothlings U, Murphy SP, Hankin JH, Henderson BE, Kolonel LN. Body mass index and physical activity as risk factors for pancreatic cancer: the multiethnic cohort study. *Cancer Causes Control* 2007;18(2):165-75.
16. Patel AV, Rodriguez C, Bernstein L, Chao A, Thun MJ, Calle EE. Obesity, recreational physical activity, and risk of pancreatic cancer in a large U.S. cohort. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14(2):459-66.
17. Sinner PJ, Schmitz KH, Anderson KE. Lack of association of physical activity and obesity with incident pancreatic cancer in elderly women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14(6):1571-3.
18. Stolzenberg-Solomon RZ, Adams K, Leitzmann M, Schairer C, Michaud DS, Hollenbeck A, *et al*. Adiposity, physical activity, and pancreatic cancer in the national institutes of health-AARP diet and health cohort. *Am J Epidemiol* 2008;167(5):586-97.
19. Stolzenberg-Solomon RZ, Pietinen P, Taylor PR, Virtamo J, Albanes D. A prospective study of medical conditions, anthropometry, physical activity, and pancreatic cancer in male smokers (Finland). *Cancer Causes Control* 2002;13(5):417-26.
20. Eberle CA, Bracci PM, Holly EA. Anthropometric factors and pancreatic cancer in a population-based case-control study in the San Francisco Bay area. *Cancer Causes Control* 2005;16(10):1235-44.
21. Hanley AJG, Johnson KC, Villeneuve PJ, Mao Y. Physical activity, anthropometric factors and risk of pancreatic cancer: results from the Canadian enhanced cancer surveillance system. *Int J Cancer* 2001;94(1):140-7.
22. Zhang J, Dhakal IB, Gross MD, Lang NP, Kadlubar FF, Harnack LJ, *et al*. Physical activity, diet, and pancreatic cancer: a population-based, case-control study in Minnesota. *Nutr Cancer* 2009;61(4):457-65.