

Estado actual del cáncer de páncreas con oligometástasis

Current status of pancreatic cancer with oligometastasis

Óscar Chapa-Azuela¹, María J. Corona-Torres^{1,2}, Edwin A. Ayala-Moreno¹, Paola S. Arroyo-Paredes¹, Eduardo Pérez-Torres¹, Alejandro Rodríguez-Báez¹ y Eduardo E. Montalvo-Javé^{1,2,3*}

¹Servicio de Cirugía General, Clínica de Cirugía Hepatopancreatobiliar, Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga; ²Departamento de Cirugía, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México; ³Servicio de Gastroenterología y Cirugía Gastrointestinal, Hospital Médica Sur. Ciudad de México, México

Resumen

Antecedentes. El cáncer pancreático es la séptima causa de muerte en el mundo, siendo el adenocarcinoma ductal del páncreas la neoplasia más frecuente. La mitad de los pacientes que son diagnosticados presentan metástasis al momento del diagnóstico. **Objetivo.** Se realizó una revisión sobre el tratamiento del adenocarcinoma pancreático resecable con enfermedad oligometastásica con el fin de presentar un panorama sobre la evidencia existente. **Método.** Se realizó una búsqueda bibliográfica en PubMed/Medline, Clinical Key e Index Medicus con términos MESH desde 1993 hasta 2022. **Resultados.** Los pacientes con metástasis hepáticas o pulmonares por adenocarcinoma ductal de páncreas que son sometidos a cirugía y quimioterapia tienen una mayor supervivencia en casos cuidadosamente seleccionados. **Conclusiones.** La evidencia respecto a la cirugía en pacientes con adenocarcinoma ductal de páncreas y oligometástasis es limitada y se necesitan ensayos controlados aleatorizados adicionales para ambos escenarios, así como criterios bien establecidos que ayuden a la selección de los pacientes que pueden recibir este tipo de tratamiento.

Palabras clave: Adenocarcinoma de páncreas. Cáncer de páncreas. Metástasis hepáticas. Metástasis pulmonares. Pancreatoduodenectomía. Oligometástasis.

Abstract

Background. Pancreatic cancer is the seventh leading cause of death worldwide, with ductal adenocarcinoma as the most frequent neoplasm. Half of the patients who are diagnosed have metastases at the time of diagnosis. **Objective.** A review of the treatment of resectable pancreatic adenocarcinoma with oligometastatic disease was carried out in order to present an overview of the existing evidence. **Method.** A bibliographic search was carried in PubMed/Medline, Clinical Key and Index Medicus with MESH terms, from the year 1993 to 2022. **Results.** Patients with liver or lung metastases due to pancreatic ductal adenocarcinoma who undergo surgery and chemotherapy have a longer survival in carefully selected patients. **Conclusions.** The evidence regarding surgery in patients with pancreatic ductal adenocarcinoma and oligometastasis is limited and further randomized controlled trials are needed for both scenarios. As well as established criteria that help the selection of patients who can receive this type of treatment.

Keywords: Pancreatic adenocarcinoma. Pancreatic cancer. Liver metastases. Lung metastases. Pancreatoduodenectomy. Oligometastasis.

*Correspondencia:

Eduardo E. Montalvo-Javé

E-mail: montalvoeduardo@hotmail.com

0009-7411/© 2022 Academia Mexicana de Cirugía. Publicado por Permayer. Este es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Fecha de recepción: 13-07-2022

Fecha de aceptación: 30-10-2022

DOI: 10.24875/CIRU.22000364

Cir Cir. 2023;91(2):262-267

Contents available at PubMed

www.cirurgiaycirujanos.com

Introducción

El adenocarcinoma ductal del páncreas (ACDP) representa más del 85% de las neoplasias malignas pancreáticas^{1,2}. La tasa de supervivencia a 5 años es de aproximadamente un 2-10%³⁻⁸, con una mediana de supervivencia global de menos de 12 meses, dependiendo del estadio⁹. Se estima que al momento del diagnóstico hasta un 50% de los pacientes ya presentan metástasis^{6,7}, y el sitio más frecuente es el hígado, seguido del pulmón¹⁰.

La resección quirúrgica es el único tratamiento potencialmente curativo para el cáncer de páncreas¹. Este trabajo presenta una revisión sistemática de la literatura sobre el tratamiento del adenocarcinoma de páncreas localmente resecable con enfermedad oligometastásica con el objeto de presentar un panorama sobre la evidencia existente.

Método

Se realizó una búsqueda bibliográfica sobre el cáncer de páncreas, sus metástasis a distancia en hígado y pulmón, así como el impacto que tiene el tratamiento quirúrgico y no quirúrgico en la supervivencia de los pacientes. A través de PubMed/Medline, Clinical Key e Index Medicus, con términos MESH, se hizo una búsqueda de estudios publicados en inglés y español de 1993 a 2022. Se incluyeron artículos de revisión sistemática, estadísticas epidemiológicas, guías de práctica clínica, ensayos clínicos aleatorizados, metaanálisis, estudios de casos y controles, reportes de caso y estudios observacionales. Se emplearon las siguientes palabras clave: adenocarcinoma de páncreas, cáncer de páncreas, metástasis hepáticas, metástasis pulmonares, pancreatoduodenectomía, neoplasias pancreáticas y oligometástasis.

Resultados

Se incluyeron en total 37 artículos: 4 ensayos clínicos aleatorizados, 1 guía de práctica clínica, 5 metaanálisis, 3 estudios de casos y controles, 3 reportes de caso, 2 análisis estadísticos y 19 artículos de revisión. Los estudios seleccionados anteriores al año 2016 se emplearon para el contexto histórico. Se realizó una evaluación exhaustiva de la calidad de todos los estudios incluidos y se logró la síntesis de los resultados mediante una revisión narrativa.

La enfermedad oncológica oligometastásica define un estado intermedio entre una etapa tumoral localmente resecable y la presencia de una enfermedad metastásica a distancia en un solo órgano¹¹. Puede definirse como la presencia de menos cinco metástasis en un solo órgano, y todos los sitios metastásicos deben ser tratables de forma segura^{12,13}.

El manejo quirúrgico de las metástasis hepáticas en otros tipos de tumores (cáncer colorrectal, carcinoma neuroendocrino) ha mostrado buenos resultados en la supervivencia a 5 años, logrando que la resección de las metástasis, además de ser un procedimiento seguro, mejore el pronóstico de los pacientes¹⁴⁻¹⁶. En los últimos años, nueva evidencia respecto al tratamiento quirúrgico del cáncer de páncreas ha mostrado resultados útiles en ciertos pacientes. Sin embargo, aún existen controversias para el manejo de los pacientes con ACDP y oligometástasis.

Kandel et al.¹⁷ reportaron una mayor supervivencia y mejores resultados en un grupo de pacientes con ACDP que presentaban oligometástasis (a pulmón o hígado) y fueron tratados de forma multimodal con quimioterapia neoadyuvante, resección metastásica o ablación por radiofrecuencia y resección del tumor primario, con una supervivencia a 2 años del 62%. Comparativamente, aquellos pacientes con resección del tumor primario sin metástasis tuvieron una supervivencia a 2 años del 44% y aquellos con metástasis que únicamente recibieron quimioterapia mostraron una supervivencia a 2 años de tan solo 7%. Mostraron una media de supervivencia global de 2.7 años el grupo tratado de forma multimodal, y de 0.9 años aquellos pacientes con metástasis que solo recibieron quimioterapia.

Existen pocos estudios que demuestren la seguridad de la resección de lesiones metastásicas hepáticas por ACDP. La serie con mayor número de casos (85 pacientes), de Hackert et al.¹⁸, reportó pacientes que fueron sometidos a resección sincrónica (72.9%), resección metacrónica (22.4%) con un rango de 18.4 meses tras la cirugía del tumor primario y 4 pacientes (4.7%) que tuvieron resección de metástasis hepáticas durante una exploración inicial, seguida de quimioterapia y resección del tumor primario¹⁸. En los casos de resección sincrónica se reportaron una morbilidad del 45% y una mortalidad del 2.9% a 30 días. En cuanto a la resección en dos tiempos, se reportó menor morbilidad (21.7%), pero una mayor mortalidad del 4.3% a 30 días. Posterior a la cirugía, el 74% de los pacientes recibieron quimioterapia adyuvante. Respecto a la supervivencia, se encontró que tras la

resección de metástasis hepáticas la mediana de supervivencia fue de 12.3 meses, con una supervivencia a 5 años del 8.1%, sin encontrar diferencia significativa en la supervivencia entre la resección sincrónica y la metacrónica.

De la misma forma, Tachezy et al.¹⁹ reportaron 69 pacientes con ACDP metastásico a hígado a quienes se les realizó resección sincrónica del tumor primario y metástasis hepáticas, y se compararon con el mismo número de pacientes a los que solamente se les realizó cirugía paliativa sin resección del tumor primario. En cuanto a la morbilidad, en el grupo de pacientes sometidos a resección fue del 68% y la del grupo control fue del 48% ($p = 0.025$). Los pacientes con resección del tumor primario y de las metástasis tuvieron una supervivencia de casi el doble en comparación con el grupo control, 14.5 vs. 7.5 meses ($p < 0.001$), y una supervivencia a 5 años de 5.8% vs. 0%.

Zanini et al.²⁰ describieron los resultados de 15 pacientes con metástasis hepáticas aisladas sincrónicas o metacrónicas de cáncer de páncreas que fueron sometidos a resección hepática. Se realizó pancreatoduodenectomía en 10 casos (67%), pancreatetectomía total en 3 casos (20%) y pancreatetectomía izquierda en 2 casos (13%), así como una hepatectomía derecha, una bisegmentectomía y 13 resecciones en cuña. Después de la resección, todos los pacientes recibieron quimioterapia. De estos pacientes, 11 fueron sometidos a resección del tumor primario y metástasis hepáticas sincrónicas, y a 4 pacientes se les practicó resección del tumor primario, seguida de resección de las metástasis hepáticas metacrónicas en otro tiempo. La mediana de supervivencia global fue significativamente mayor en los pacientes con metástasis metacrónicas que en aquellos con metástasis sincrónicas (11.4 vs. 8.3 meses; $p = 0.038$).

Dünschede et al.²¹ compararon en un grupo de pacientes la resección sincrónica/metacrónica de las metástasis hepáticas frente a la quimioterapia neoadyuvante con gemcitabina sin intervención quirúrgica, con el objetivo de evaluar la supervivencia y el intervalo libre de enfermedad. Incluyeron 23 pacientes de un grupo de 193 (excluyendo aquellos con datos de enfermedad locorregional avanzada y metástasis que no fueran hepáticas), de los que 14 tenían metástasis hepáticas sincrónicas y 9 metástasis metacrónicas. De estos, 13 pacientes (4 por metástasis metacrónicas y 9 por metástasis sincrónicas) fueron sometidos a resección quirúrgica del tumor primario más hepatectomía parcial, y 10 fueron tratados con quimioterapia neoadyuvante.

No se encontró diferencia significativa en la supervivencia de los pacientes con metástasis hepáticas sincrónicas en comparación con los tratados con neoadyuvancia (8 vs. 11 meses). Sin embargo, en los pacientes con metástasis hepáticas metacrónicas la media de supervivencia desde la detección de las metástasis aumentó después de la resección quirúrgica en comparación con aquellos en manejo solo con quimioterapia (31 vs. 11 meses), demostrando que la resección podría ofrecer una supervivencia prolongada y un intervalo libre de recurrencia en pacientes seleccionados.

Un reporte italiano sugirió el uso de quimioterapia neoadyuvante para mejorar los resultados en la supervivencia al practicar la cirugía en el ACDP con metástasis hepáticas. Crippa et al.²² analizaron 127 pacientes que recibieron diferentes esquemas de quimioterapia, observando un aumento en la supervivencia y una reducción de las metástasis hepáticas. Posterior a la quimioterapia se reestadificó y de acuerdo a sus criterios se seleccionaron solo 11 pacientes para resección pancreática tras una media de 12 meses desde el diagnóstico inicial, de los cuales tres se sometieron a resección sincrónica de las metástasis hepáticas y el resto a pancreatoduodenectomía con preservación del píloro. La media de supervivencia global se reporta de 11 meses en toda la cohorte (127 pacientes), con una media de supervivencia de 14 meses en 56 pacientes que tuvieron una respuesta parcial o completa tras la quimioterapia. Sin embargo, la supervivencia de los 11 pacientes sometidos a cirugía fue de 39 meses, frente a 11 meses en los 116 pacientes restantes ($p < 0.0001$).

Otro estudio que demuestra buenos resultados en la supervivencia con el uso de neoadyuvancia hace referencia de igual manera a la reestadificación. En este estudio, Frigerio et al.²³ reportaron 24 pacientes con metástasis hepáticas por ACDP a quienes se administró quimioterapia neoadyuvante con distintos esquemas, mostrando una respuesta favorable. Dichos pacientes, al ser reestadificados, se sometieron a una resección quirúrgica del tumor primario y de las metástasis. Encontraron una supervivencia global de 56 meses y una supervivencia libre de enfermedad de 27 meses desde el diagnóstico y de 13 meses desde la cirugía. Estos resultados indican que en los pacientes que se benefician de la quimioterapia puede haber un incremento de la supervivencia al implementar la resección quirúrgica.

Los pacientes con metástasis pulmonares tienen una mejor supervivencia global, comparados con aquellos que tienen metástasis hepática o peritoneal aislada.

Un estudio retrospectivo de casos y controles comparó metástasis por ACDP «solo en pulmón» y «solo en hígado», y se observaron diferencias importantes en el grupo de «solo pulmón» con respecto al de «solo hígado» en los siguientes parámetros: predominio femenino (73% vs. 43%; $p < 0.01$), más casos metacrónicos (59% vs. 11%; $p < 0.0001$), menos nódulos por paciente y menor expresión de marcadores tumorales. Reportaron una mediana de supervivencia general de 20.8 meses y 9.1 meses, respectivamente, y una mediana de supervivencia libre de progresión de 11 meses vs. 3.5 meses, respectivamente²⁴.

Se han encontrado mejores tasas de supervivencia en los pacientes tratados mediante resección quirúrgica de metástasis pulmonares en comparación con los tratados con quimioterapia dirigida a metástasis u observación^{25,26}. Los raros casos de metástasis solitarias de cáncer de páncreas en el pulmón pueden curarse con una resección agresiva, pero los criterios para la selección quirúrgica aún no están claros.

En un estudio realizado por Oweira et al.²⁷ se evaluó la supervivencia global según se realizara o no cirugía del tumor primario en pacientes con metástasis aisladas de hígado, pulmón y ganglios distantes. Se evidenció un mejor pronóstico en los pacientes con metástasis ganglionares distantes o pulmonares aisladas que en aquellos con metástasis hepáticas aisladas ($p < 0.0001$).

Yasukawa et al.²⁸ evaluaron 12 pacientes sometidos a resección de metástasis pulmonares por ACDP, de los cuales seis recibieron quimioterapia neoadyuvante. En 11 pacientes el tumor primario fue completamente resecado y recibieron quimioterapia adyuvante. Sin embargo, uno recibió quimioterapia hasta la remisión completa. No hubo recurrencia en los 12 pacientes hasta la identificación de las metástasis pulmonares. Tras la resección pulmonar, la media de supervivencia fue de 47 meses, con una supervivencia global a 3 y 5 años del 62.3% y el 31.2%, respectivamente.

Discusión

El cáncer de páncreas es una de las neoplasias con mayor mortalidad en el mundo. Su diagnóstico temprano significa un reto para los médicos, ya que presenta síntomas muy inespecíficos y cuando se sospecha una tumoración pancreática generalmente se encuentra en estadios avanzados.

En su estadificación, la importancia de la búsqueda de lesiones metastásicas radica en su alta prevalencia y su asociación con un peor pronóstico. La National

Comprehensive Cancer Network y la Sociedad Española de Oncología Médica sugieren realizar una tomografía computada a todos los pacientes, y en algunos casos una tomografía por emisión de positrones en pacientes con indicadores de alto riesgo de enfermedad metastásica: enfermedad limítrofe reseccable, elevación del CA 19.9 por arriba de 176.66^{29,30}, tumores de gran tamaño, adenopatías regionales y pacientes muy sintomáticos³¹. Tiene utilidad en la caracterización de las lesiones, la estadificación de la enfermedad, la detección de metástasis distantes, la planificación prequirúrgica y previa a la radioterapia, y la monitorización de la respuesta metabólica evaluando diferentes tipos de tratamiento y posibles recurrencias^{29,32,33}, ya que combina la detección metabólica con información anatómica²⁹.

Los estudios de imagen son de gran importancia porque permiten una detección precisa de la ubicación y la extensión del tumor, facilitando así una planificación detallada del tratamiento individualizado de cada paciente³⁴.

Es importante tener en cuenta que uno de cada dos pacientes presenta metástasis al momento del diagnóstico, y el tratamiento de este grupo aún genera controversia entre los cirujanos.

Debido a las mejoras en las terapias locorregionales y sistémicas (neoadyuvancia), algunos pacientes con cáncer pancreático *borderline* pueden ser sometidos a una resección exitosa, como aquellos con un estado funcional según la escala ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) de 0 o 1, asociándose con una mayor probabilidad de resección tumoral sin necesidad de resecciones vasculares arteriales. En combinación con terapia adyuvante, resulta un tratamiento potencialmente curativo para pacientes con ACDP^{35,36}.

Sin embargo, el papel de la cirugía en el ACDP con oligometástasis ha sido poco estudiado y la mayoría de sus reportes son estudios retrospectivos, que suelen ser insuficientes por el pequeño tamaño de muestra y el seguimiento poco estrecho. Por ello, no existe evidencia contundente respecto a su implementación.

El estudio aleatorizado PREOPANC³⁷ comparó pacientes que recibieron quimioterapia neoadyuvante seguida de cirugía y terapia adyuvante, mostrando buenos resultados en la supervivencia a 5 años. Así, aunque la resección quirúrgica pueda ser controversial, cada día toma más adeptos. Este tipo de estudios sientan buenos precedentes para la realización de protocolos aleatorizados que nos brinden información más certera y sustentada.

Los estudios descritos en este trabajo respecto a las metástasis hepáticas por ACDP sugieren que la resección del tumor primario más hepatectomía es un procedimiento seguro y eficaz si se practica en pacientes cuidadosamente seleccionados de acuerdo al contexto específico de cada uno. Si bien muchos de los estudios reportan pacientes en condiciones similares con un cuadro clínico estable, no existe un consenso respecto a qué variables específicas puede hacer elegible a un paciente para recibir este tipo de tratamiento. Sin embargo, muestran resultados favorables en los pacientes que presentan metástasis pulmonares y metástasis metacrónicas comparados con aquellos que presentan metástasis hepáticas y metástasis sincrónicas.

La detección temprana de enfermedad a distancia, la reseabilidad local del tumor, con una adecuada estadificación y planeaciones quirúrgicas, permitirán un mejor resultado tras una resección quirúrgica. Lo anterior favorecido por las mejoras sustanciales en las técnicas quirúrgicas, el manejo pre-, peri- y posoperatorio, y los regímenes quimioterapéuticos.

Conclusiones

En el cáncer de páncreas, como se ha manifestado en esta revisión, se plantea que debido al avance en el manejo perioperatorio, la cirugía de la neoplasia principal y de las metástasis puede ser una opción para su tratamiento, considerándose una oportunidad de sobrevivida a largo plazo. Sin embargo, la evidencia es limitada y se necesitan estudios controlados aleatorizados, prospectivos y con mayor número de pacientes para establecer criterios de selección y tratamiento.

Financiamiento

Los autores declaran no haber recibido financiamiento para este estudio.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Bibliografía

1. Michalski CW, Erkan M, Hüser N, Müller MW, Hartel M, Friess H, et al. Resection of primary pancreatic cancer and liver metastasis: a systematic review. *Dig Surg*. 2008;25:473-80.
2. Fonseca J. Cáncer de páncreas. *Rev Med Sinergia*. 2017;2:3-6.
3. Hernández J. Cáncer de páncreas. *Rev Gastroenterol Mex*. 2015;80(Supl 1):91-2.
4. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin*. 2011;61:69-90.
5. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer statistics, 2021. *CA Cancer J Clin*. 2021;71:7-33.
6. Crippa S, Cirocchi R, Weiss M, Partelli S, Reni M, Wolfgang C, et al. A systematic review of surgical resection of liver-only synchronous metastases from pancreatic cancer in the era of multiagent chemotherapy. *Updates Surg*. 2020;72:39-45.
7. Wei M, Shi S, Hua J, Xu J, Yu X. Simultaneous resection of the primary tumour and liver metastases after conversion chemotherapy versus standard therapy in pancreatic cancer with liver oligometastasis: protocol of a multicentre, prospective, randomised phase III control trial (CSPAC-1). *BMJ Open*. 2019;9:e033452.
8. Sohal D, Kennedy E, Khorana A, Copur M, Crane C, Garrido I, et al. Metastatic pancreatic cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2018;36:2545-56.
9. Filippini DM, Grassi E, Palloni A, Carloni R, Casadei R, Ricci C, et al. Searching for novel multimodal treatments in oligometastatic pancreatic cancer. *BMC Cancer*. 2020;20:271.
10. Li H, Zhao X, Ning S. Incidence and prognosis of patients with pulmonary metastases at diagnosis of primary extrapulmonary malignancy: a population-based study. *J Clin Oncol*. 2020;38:15.
11. Gebauer F, Damanakis A, Bruns C. [Oligometastasis in pancreatic cancer: current state of knowledge and spectrum of locally therapy]. *Chirurg*. 2018;89:510-5.
12. Voss N, Izbicki JR, Nentwich MF. Oligometastases in pancreatic cancer (synchronous resections of hepatic oligometastatic pancreatic cancer: disputing a principle in a time of safe pancreatic operations in a retrospective multicenter analysis). *Ann Gastroenterol Surg*. 2019;3:373-7.
13. Lievens Y, Guckenberger M, Gómez D, Hoyer M, Iyengar P, Kindts I, et al. Defining oligometastatic disease from a radiation oncology perspective: An ESTRO-ASTRO consensus document. *Radiother Oncol*. 2020;148:157-66.
14. Lee RC, Kanhere H, Trochslers M, Broadbridge V, Maddern G, Price TJ. Pancreatic, periampullary and biliary cancer with liver metastases: should we consider resection in selected cases? *World J Gastrointest Oncol*. 2018;10:211-20.
15. Zizzo M, Galeone C, Braglia L, Ugoletti L, Siciliani A, Nachira D, et al. Long-term outcomes after surgical resection for synchronous or metachronous hepatic and pulmonary colorectal cancer metastases. *Digestion*. 2020;101:144-55.
16. Li Y, Bi X, Zhao J, Huang Z, Zhou J, Li Z, et al. Simultaneous hepatic resection benefits patients with synchronous colorectal cancer liver metastases. *Chin J Cancer Res*. 2016;28:528-35.
17. Kandel P, Wallace MB, Stauffer J, Bolan C, Raimondo M, Woodward TA, et al. Survival of patients with oligometastatic pancreatic ductal adenocarcinoma treated with combined modality treatment including surgical resection: a pilot study. *J Pancreat Cancer*. 2018;4:88-94.
18. Hackert T, Niesen W, Hinz U, Tjaden C, Strobel O, Ulrich A, et al. Radical surgery of oligometastatic pancreatic cancer. *Eur J Surg Oncol*. 2016;43:358-63.
19. Tachezy M, Gebauer F, Janot M, Uhl W, Zerbi A, Montorsi M, et al. Synchronous resections of hepatic oligometastatic pancreatic cancer: disputing a principle in a time of safe pancreatic operations in a retrospective multicenter analysis. *Surgery*. 2016;160:136-44.
20. Zanini N, Lombardi R, Masetti M, Giordano M, Landolfo G, Jovine E. Surgery for isolated liver metastases from pancreatic cancer. *Updates Surg*. 2015;67:19-25.
21. Dünschede F, Will L, von Langsdorf C, Möhler M, Galle PR, Otto G, et al. Treatment of metachronous and simultaneous liver metastases of pancreatic cancer. *Eur Surg Res*. 2010;44:209-13.
22. Crippa S, Bittoni A, Sebastiani E, Partelli S, Zanon S, Lanese A, et al. Is there a role for surgical resection in patients with pancreatic cancer with liver metastases responding to chemotherapy? *Eur J Surg Oncol*. 2016;42:1533-9.

23. Frigerio I, Regi P, Giardino A, Scopelliti F, Girelli R, Bassi C, et al. Downstaging in stage IV pancreatic cancer: a new population eligible for surgery? *Ann Surg Oncol*. 2017;24:2397-403.
24. Decoster C, Gilabert M, Autret A, Turrini O, Oziel-Taieb S, Poizat F, et al. Heterogeneity of metastatic pancreatic adenocarcinoma: lung metastasis show better prognosis than liver metastasis — a case control study. *Oncotarget*. 2016;7:45649-55.
25. Miyasaka M, Noji T, Ohtaka K, Chiba R, Sato S, Shoji Y, et al. Long-term survival after repeated resection of metachronous lung metastases from stage IA pancreatic adenocarcinoma. *Clin J Gastroenterol*. 2018;11:53-61.
26. Kitasato Y, Nakayama M, Akasu G, Yoshitomi M, Mikagi K, Maruyama Y, et al. Metastatic pulmonary adenocarcinoma 13 years after curative resection for pancreatic cancer: report of a case and review of Japanese literature. *JOP*. 2012;13:296-300.
27. Oweira H, Petrusch U, Helbling D, Schmidt J, Mannhart M, Mehrabi A, et al. Prognostic value of site-specific metastases in pancreatic adenocarcinoma: a surveillance epidemiology and end results database analysis. *World J Gastroenterol*. 2017;23:1872-80.
28. Yasukawa M, Kawaguchi T, Kawai N, Tojo T, Taniguchi S. Surgical treatment for pulmonary metastasis of pancreatic ductal adenocarcinoma: study of 12 cases. *Anticancer Res*. 2017;37:5573-6.
29. Yi Wang X, Yang F, Jin C, Liang Fu D. Utility of PET/CT in diagnosis, staging, assessment of resectability and metabolic response of pancreatic cancer. *World J Gastroenterol*. 2014;20:15580-9.
30. Xu P, Wang XD, Qian JJ, Li ZN, Yao L, Xu A. The prognostic evaluation of CA19-9, D-dimer and TNFAIP3/A20 in patients with pancreatic ductal adenocarcinoma. *Medicine (Balt)*. 2021;100:e24651.
31. Montejo GI, Ángel RL, Sarriá OTL, Martínez MME, Ros MLH. Staging pancreatic carcinoma by computed tomography. *Radiologia*. 2018;60:10-23.
32. Priyanka J, Bijan B. PET/CT for pancreatic malignancy: potential and pitfalls. *J Nucl Med Technol*. 2015;43:92-7.
33. Dibble EH, Karantanis D, Mercier G, Peller PJ. PET/CT of cancer patients: part 1, pancreatic neoplasms. *Am J Roentgenol*. 2012;199:952-67.
34. Denecke T, Grieser C, Neuhaus P, Bahra M. Radiologic resectability assessment in pancreatic cancer. *Rofo*. 2014;186:23-9.
35. Javed A, Wright M, Siddique A, Blair A, Ding D, Burkhart R, et al. Outcome of patients with borderline resectable pancreatic cancer in the contemporary era of neoadjuvant chemotherapy. *J Gastrointest Surg*. 2019;23:112-21.
36. Tummers WS, Groen JV, Sibinga BG, Farina-Sarasqueta A, Morreau J, Putter H, et al. Impact of resection margin status on recurrence and survival in pancreatic cancer surgery. *Br J Surg*. 2019;106:1055-65.
37. Versteijne E, van Dam JL, Besselink MG, Groot Koerkamp B, Homs MYV, Wilmink JW, et al. Neoadjuvant chemoradiotherapy versus upfront surgery for resectable and borderline resectable pancreatic cancer: long-term results of the Dutch randomized PREOPANC trial. *J Clin Oncol*. 2022;40:3348-51.