

Je v současné době indikována chirurgická léčba jaterních metastáz adenokarcinomu pankreatu?

Robert Gürlich

Chirurgická klinika, FNKV a 3. LF UK, Praha

V době primární diagnózy je výskyt metastatického stadia duktálního adenokarcinomu pankreatu (mPDAC) až v 60 %. U těchto pacientů jsou přítomny přibližně v 1/2 synchronní vzdálené metastázy, z toho asi ve 37–42 % jaterní. Dosavadní doporučení ve IV. stadiu onemocnění neindikovala primární chirurgický výkon. V poslední době, zejména s rozvojem systémové terapie, jsou publikovány prvotní výsledky, které dokládají přínos primárního chirurgického přístupu. Dosud nemáme výsledky probíhajících randomizovaných studií. Proto nemáme dostatečně silnou evidenci k doporučení změny strategie u mPDAC. Primární chirurgický výkon má být dosud umožněn jen v rámci klinických studií v hepatopankreatobiliárních centrech.

Klíčová slova: adenokarcinom pankreatu, jaterní metastáza, chirurgická léčba.

Is surgical treatment of liver metastases from pancreatic adenocarcinoma currently indicated?

At the time of primary diagnosis, metastatic pancreatic ductal adenocarcinoma (mPDAC) occurs in up to 60%. In approximately half of these patients, synchronous distant metastases are present, with around 37–42% of them being liver metastases. The existing recommendations do not indicate a primary surgical procedure in stage IV of the disease. Recently, particularly with the advancement of systemic treatment, initial results have been published demonstrating the benefit of the primary surgical approach. The results of ongoing randomized trials have been unavailable so far; therefore, there is not strong enough evidence to recommend a change in the strategy for mPDAC. Primary surgical procedure is currently allowed only as part of clinical trials at hepatopancreatobiliary centres.

Key words: pancreatic adenocarcinoma, liver metastasis, surgical treatment.

Úvod

Adenokarcinom slinivky břišní (PDAC) představuje ~80 % případů karcinomu slinivky břišní a je v současnosti třetí nejčastější příčinou úmrtí na nádorová onemocnění. Nárůst incidence a mortality a obtíže s vývojem účinných léčebných postupů predikují, že do roku 2030 bude karcinom pankreatu druhou nejčastější příčinou úmrtí spojenou s nádorovými onemocněními ve vyspělých zemích.

S výsledky léčby nemůžeme být spokojeni a bylo zaznamenáno jen mírné zlepšení 5letého celkového přežití mezi roky 2014–2018 z 6 % na 9 % (1).

Jednou ze zásadních příčin špatného výsledku léčby je i pozdní diagnostika tohoto

onemocnění. Publikované studie uvádí výskyt metastatického stadia duktálního adenokarcinomu pankreatu (mPDAC) až v 60 % v okamžiku primární diagnózy (2). U těchto pacientů je přibližně v 1/2 nález synchronních vzdálených metastáz, z toho asi ve 37–42 % jaterních. 5leté přežití v přítomnosti jaterních metastáz dosahuje 1 %, medián celkového přežití je 2,3–5,9 měsíců (3, 4) (Tab 1).

Vzdálené metastázy u PDAC se nejčastěji vyskytují:

- a) nitrobršíšní
- jaterní
- lymfatické uzliny (aortokavální lokalizace)
- peritoneum
- b) plicní

Za jedinou potenciálně kurativní metodu léčby PDAC je považována radikální resekce (pankreatoduodenektomie s negativní resekcí liníí) následovaná adjuvantní chemoterapií.

Ačkoli chirurgická resekce je jediným možným způsobem léčby tohoto onemocnění, pouze 15–20 % případů PC je primárně resekalibilních (Tab. 2) v době stanovení diagnózy. Ostatních 30–40 % je lokálně hraničně resekalibilních a 50–60 % tvoří vzdálené metastázy. Metastatické onemocnění (synchronní/metachronní) je považováno za kontraindikaci resekcího výkonu (5).

Systémová chemoterapie s radioterapií nebo bez ní je léčbou první volby pro primárně neresekalibilní stadium (UR PC). S vývojem

nových chemoterapeutických látek můžeme dosáhnout zmenšení nádoru a kontrolu vzdálených metastáz u UR PC. Následným novým hodnocením může být za určitých okolností indikován a proveden radikální chirurgický výkon. Chirurgická resekce původně UR PC po dosažení remise po chemo(radio) terapii je definována jako konverzní operace (CS).

První studie analyzující výsledky synchronního odstranění primárního tumoru slinivky břišní i metastáz prezentovaly vysokou morbiditu operovaných až 68 % a vysokou 30denní mortalitu > 9,1 %. Celkové přežití nebylo vyšší než 6 měsíců. Medián přežití pacientů po současné resekci synchronních metastáz PaC nebyl statisticky delší než u pacientů jen po CHT (8 vs. 11 m.) (6). Tyto výsledky byly logickým podkladem kontraindikace resekčních výkonů u mPDAC.

V posledních letech byla publikována řada prací, které uváděly nové termíny v onkochirurgii:

- Oligometastáza – jako mezistupeň mezi lokalizovaným a diseminovaným onemocněním (7)
 - Limitované metastatické onemocnění (13)
- ≤ než 5 ložisek v jednom orgánu (8).

S těmito termíny se začaly objevovat práce popisující výsledky po radikálních resekčních výkonech u mPDAC, které splňovaly pro danou práci podmínky „oligometastatického, nebo limitovaně metastatického onemocnění“.

Z důvodu zlepšení celkové perioperační péče a standardizace chirurgické techniky tyto práce již nebyly zatíženy tak vysokou morbiditou, ani mortalitou.

Publikované pozitivní výsledky chirurgické léčby u mPDAC byly dosaženy použitím účinnějších systémových protinádorových léků.

U pacientů s metastatickým karcinomem pankreatu (mPDAC) současná doporučení u jedinců s dobrým celkovým stavem uvádí jako režimy první linie paliativní léčby FOLFIRINOX, nebo gemcitabin plus nab-paklitaxel (6). Ve velkých randomizovaných studiích bylo prokázáno, že tento přístup vykazuje vyšší a delší celkové přežití než klasická monoterapie (8).

Synchronní jaterní metastázy

Mezi prvními studiemi, které prezentovaly pozitivní výsledky, byla case-control studie, publikovaná Kandlem (10).

Ve studii srovnal tři skupiny pacientů: 1. pacienty, kteří podstoupili léčbu kombinovanou modalitou (CHT + operace) s kurativním záměrem (skupina s operací M1; 6 [14 %], nádor [T]3, uzlina [N]1 a oligometastázy [M]1), byli porovnání se dvěma kontrolními skupinami (M0 operace a M1 bez operace). Skupina s operací M0 (18 [43 %], T3, N1 a M0) zahrnovala pacienty bez metastáz, kteří podstoupili resekci. Skupina M1 bez operace (18 [43 %], T3, N1 a M1) zahrnovala pacienty s metastázami PDAC, kteří podstoupili paliativní chemoterapii bez chirurgické resekce.

Oligometastatické onemocnění bylo definováno jako mPDAC (celkem < 2 metastatické nádory v játrech, nebo plicích, každý < 4 cm), pacienti, kteří podstoupili neoadjuvantní chemoterapii (FOLFIRINOX nebo gemcitabin/nab-Paclitaxel).

Medián celkového přežití ve skupinách M1 s operací, M0 s operací a M1 bez operace byl 2,7 roku (95 %), interval spolehlivosti [CI], 0,71–3,69, 2,02 roku (95 % CI, 0,98–3,05) a 0,98 roku (95 % CI, 0,55–1,25). Multivariátní analýza ukázala, že pacienti s operací M1 měli lepší přežití ve srovnání s pacienty M1 bez operace a podobné přežití jako u pacientů s operací M0 (Tab 3).

Shao (11) publikoval retrospektivní case-control study. Ve studii stejně jako Kandel srovnával tři skupiny pacientů. Pacienti, kteří podstoupili pankreatoduodenektomii (PD) se synchronní metastasektomií jater (M1 resekční skupina, n = 50), byli porovnání v poměru 1 : 1 na základě stadia nádoru a uzlin, věku, pohlaví, indexu tělesné hmotnosti a souběžného onemocnění se dvěma kontrolními skupinami (M0 resekce, n = 50 a M1 bez resekce, n = 50). Skupina s resekcí M0 zahrnovala pacienty, kteří podstoupili PD bez metastáz.

Skupina s resekcí M1 měla delší operační čas, větší intraoperační krevní ztrátu a delší pooperační pobyt v nemocnici než ostatní dvě skupiny. Míra R0 resekce ve skupině M1 byla podobná jako ve skupině M0 (92 % vs. 94 %, p = 1,000). Pooperační komplikace byly v obou skupinách srovnatelné. Celkový medián přežití ve skupině s resekcí M1, resekcí M0 a skupině bez resekce M1 byl 16, 30 a 6 měsíců, v uvedeném pořadí. Kumulativní míry přežití pro 1, 2 a 3 roky u skupin M1 resekce, M0 resekce a M1 bez resekce byly nižší. Resekce byly 63,8 %, 29,0 % a 6,7 %; 94,0 %, 74,4 % a 25,1 %; 24,0 %, 2,0 % a 0 %.

Ve skupině M1 s resekcí obdrželo neoadjuvantní léčbu 41 (82 %) pacientů. Ve skupině s resekcí M0 podstoupili neoadjuvantní léčbu pouze 4 (8 %) pacienti. Všichni pacienti M1 dostali adjuvantní/paliativní chemoterapii, kromě těch ve špatném celkovém stavu – FOLFIRINOX nebo gemcitabin.

Přežití ve skupině s resekcí M1 bylo horší než ve skupině s resekcí M0 (p = 0,009), avšak mnohem lepší než u skupiny M1 bez resekce (p = 0,001).

Uzavřel, že PD se synchronní jaterní metastasektomií pro oligometastatický PDAC je bezpečná a proveditelná, mohla by přinést výhody pro přežití, zejména v případě R0 dosažené resekce u pacientů s bazální hodnotou CEA ≤ 8 ng/ml v kombinaci s účinnou neoadjuvantní chemoterapií (Tab. 4).

V metaanalýze, kterou publikoval De Simoni (12), uzavírá, že navzdory velké heterogenitě režimů chemoterapie, různým kritériím downstagingu a možným zkreslením výběru, vybraní pacienti s mPDAC, kteří vykazují dobrý PS, významnou odpověď na počáteční chemoterapii a příznivou biologii nádoru, mohou po úvodní chemoterapii podstoupit konverzní operaci a dosáhnout výrazně lepšího přežití než pacienti léčení pouze chemoterapií (Tab. 5).

Pro synchronní jaterní metastázy proto můžeme shrnout:

- Není randomizovaná studie prokazující benefit přežití.
- RO resekce u m PDAC prodlužuje přežití u selektované skupiny pacientů.
- Základem je multimodální přístup. Selekce pacientů k resekčnímu výkonu:
 - dobrý celkový stav,
 - < 3 jaterní metastázy,
 - chemosenzitivita onemocnění, klinická a radiologická odpověď na „neoadjuvantní“ chemoterapii,
 - možnost RO resekce,
 - léčba a operace provedená v high volume pankreatochirurgickém centru.

Metachronní jaterní metastázy

Schwarz (13) publikoval retrospektivní, multicentrickou studii zahrnující pacienty, kteří podstoupili hepatektomii z důvodu metachronních jaterních metastáz mPDAC.

Do této studie bylo zařazeno celkem 25 pacientů v sedmi centrech. Medián počtu

metastáz v játrech byl 1 (IQR 1–2). Bylo provedeno 8 neanatomických resekci (32 %), 15 anatomických menších (60 %) a 2 lobektomie (8 %). Byla uváděna RO resekce u 96 % pacientů.

Pooperační komplikace se vyskytly u jedenácti pacientů (osm komplikací I. stupně podle Claviene-Dinda (32 %) a tři komplikace IIIa stupně podle Claviene-Dinda (32 %)). Třicetidenní mortalita byla 0 %. Medián délky pobytu byl 8,6 dne (IQR 5–11). Medián celkového přežití po jaterní resekci byl 36,8 měsíce ve srovnání s 9,2 měsíce u pacientů s metachronní jaterní chorobou, a jaterními metastázami léčenými pouze chemoterapií ($p = 0007$). Kontrolní skupinu tvořili pacienti s oligometastatickými metachronními játry bez provedení chirurgického výkonu, léčení definitivní chemoterapií ($n = 8$) (Tab. 6).

Pro metachronní jaterní metastázy proto můžeme shrnout podobné závěry jako pro synchronní:

- Není randomizovaná studie prokazující benefit přežití.
 - RO resekce u mPDAC prodlužuje přežití u selektované skupiny pacientů.
- Kritéria výběru k operaci:

1. dobrý PS,
2. > 50% snížení nebo normalizace Ca 19-9,
3. radiologický downstaging bez, nebo s limitovanými reziduálními metastázami,
4. operace po 9,7–12 m od primární diagnózy,
5. předpoklad RO resekce.

Dosud bylo publikováno pouze několik prací hodnotících výsledky konverzních operací pro mPDAC.

Crippa (14) uvádí u 11 pacientů s mPDAC a metastázami omezenými do jater, kteří podstoupili konverzní operaci po předoperační chemoterapii medián přežití 39 měsíců. Pouze 3 z těchto 11 pacientů podstoupili synchronní jaterní resekci během operace pankreatu, přičemž v definitivním patologickém nálezu byla přítomna fibróza, zatímco u ostatních 8 pacientů nebyly intraoperačně prokázány žádné metastázy.

Studie Wrighta (15) ze dvou center uvádí celkové přežití 18,2 měsíců od operace u 23 pacientů s dobrou odpovědí na předoperační chemoterapii, kteří podstoupili resekci primár-

ního nádoru a metastatických ložisek včetně jater, plic a plicní tkáně a peritonea.

Rozsah patologické odpovědi a zejména kompletní patologická odpověď synchronních metastáz po předoperační chemoterapii je důležitým prediktorem přežití u pacientů s metastázami IV. stadia kolorektálního karcinomu a karcinomu žaludku.

U hraničně resekalibilního a lokálně pokročilého PDAC byly jako důležité prediktory přežití po resekci stanoveny stadium ypTNM a patologická odpověď primárního nádoru po předoperační chemoterapii.

Hank (20) ve své studii poprvé prokázal významný přínos kompletní patologické odpovědi metastáz pro přežití (ypM0) ve srovnání s reziduálními metastázami (ypM1) u pacientů s mPDAC. Zatímco resekční výkon byl významně spojen s nižšími hladinami Ca 19-9 a nižším podílem peritoneálních metastáz, pacienti s ypM0 měli také častěji stav ypN0 a nižší hladiny CEA.

Frigerio a kol. (16) definoval radiologické vymizení metastáz a normalizaci Ca 19-9 jako důležitá kritéria výběru pro resekci po chemoterapii i u mPDAC. Medián intervalu neoadjuvantní chemoterapie a operace byl 2 měsíce, nedošlo k žádnému úmrtí. Ve sledovaném souboru bylo RO resekce dosaženo u 88 % případů, přičemž v 17 % případů bylo dosaženo kompletní patologické odpovědi. Pozitivní uzliny byly nalezeny u 9/24 pacientů s mediánem poměru uzlin 0,37 a OS a DFS činily 56, resp. 27 měsíců.

Potvrdil, že důležitou součástí pro úspěšnou léčbu je pečlivé sledování radiologické a biologické (Ca 19-9 a CEA) odpovědi jako prediktorů stavu ypM0, který byl potvrzen jako nezávislý prediktor přežití. Optimální léčebný režim a délku předoperační léčby je třeba určit v budoucích studiích.

Studie z Heidelbergu (17) zkoumala radikální resekci u vybraných pacientů se synchronními a metachronními metastázami. Mediánem a zjistila, že celkové přežití po operaci bylo pouze 12 měsíců, ale pětiletá přežití byla téměř 10 %, což naznačuje, že vybraní pacienti mohou mít z resekce prospěch.

Schwarz (18) publikoval multicentrickou studii 25 pacientů, kteří podstoupili resekci

jater pro PDAC s metachronními jaterními metastázami. Uvádí medián celkového přežití 36,8 měsíce po resekci jater ve srovnání s 9,2 měsíce v kontrolní skupině bez resekce. Autoři přičítají příznivé onkologické výsledky použití předoperační chemoterapie v jejich studijní kohortě.

Kromě toho byla v nedávné době publikována prospektivní multicentrická studie japonských autorů (19), která uvádí povzbudivé výsledky u pacientů s mPDAC a peritoneální karcinózou. Pacienti podstoupili konverzní operaci po systémové a intraperitoneální chemoterapii. Míra konverze činila 20 % a s ní spojený medián celkového přežití činil 32 měsíců. Samotní autoři však uzavírají, že jsou nezbytné další prospektivní studie zkoumajících úlohu konverze a intraoperační chemoterapie u pacientů s peritoneální karcinózou.

V tomto roce publikovaná studie Hanka (20) zahrnovala pacienty s diagnózou mPDAC a metastázami jaterními, peritoneálními (21 %) a vzdálenými metastázami lymfatických uzlin (6 %). Při nálezu peritoneální karcinózy byla častěji provedena jen explorativní laparotomie. Při provedení resekčního výkonu bylo přežití po resekci srovnatelné u pacientů s jaterními nebo peritoneálními metastázami. Studie prokázala prodloužené celkové přežití a přežití bez nemoci u obou skupin pacientů (ypM0 i ypM1). Adjuvantní chemoterapie byla potvrzena jako nezávislý prediktivní faktor přežití u pacientů podstupujících konverzní operaci.

Medián celkového přežití po konverzní operaci byl 25,5 měsíce u pacientů s kompletní patologickou odpovědí metastáz (ypM0), ale pouze 10,7 měsíce u pacientů s resekovanou aktivní metastázou (ypM1).

Na základě získaných výsledků Hank uzavírá, že koncept konverzní operace lze doporučit u pacientů s mPDAC a dobrou odpovědí na chemoterapii, u nichž se zdá být pravděpodobná úplná patologická odpověď.

Závěr

Lze shrnout, že v současné době není randomizovaná prospektivní studie potvrzující přínos lokoregionálního nebo chirurgického přístupu u mPDAC s dostatečně silnou evidencí k doporučení změny strategie u mPDAC.

Na druhé straně se uváděná celková doba přežití po chemoterapii a resekci v selektovaných kohortách pacientů pohybuje mezi 18 a 56 měsíci a je signifikantně delší než u samotné chemoterapie (22).

Na základě získaných výsledků lze souhlasit s Hankem, který ve své studii uzavírá, že konverzní operace lze doporučit u pacientů s mPDAC u nichž je pravděpodobná úplná patologická odpověď metastáz.

Konverzní operace pro mPDAC by nadále měla zůstat vyhrazena klinickým studiím na pracovištích s velkým objemem operací, kde lze očekávat prodloužení celkového přežití u selektovaného počtu pacientů. Důležitou podmínkou je správný výběr pacientů a správná strategie léčby.

Současná doporučení k výběru pacientů k indikaci resekcího výkonu u mPDAC nejčastěji uvádí následující kritéria (22):

1. dobrý PS,
2. > 50% snížení nebo normalizace Ca 19-9,
3. radiologický downstaging bez, nebo s limitovanými reziduálními metastázami,
4. operace po 9,7–12 m od primární diagnózy – umožní identifikovat pacienty s nižší biologickou agresivitou nádoru s dobrou odpovědí na CHT před chirurgickým výkonem.

LITERATURA

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(6):394-424. doi: 10.3322/caac.21492. Epub 2018 Sep 12. Erratum in: *CA Cancer J Clin.* 2020;70(4):313. PMID: 30207593.
2. Vincent A, Herman J, Schulick R, et al. Pancreatic cancer. *Lancet.* 2011;378(9791):607-620. doi: 10.1016/S0140-6736(10)62307-0. Epub 2011 May 26. PMID: 21620466; PMCID: PMC3062508.
3. Kneuert PJ, Cunningham SC, Cameron JL, et al. Palliative surgical management of patients with unresectable pancreatic adenocarcinoma: trends and lessons learned from a large, single institution experience. *J Gastrointest Surg.* 2011;15(11):1917-1927. doi: 10.1007/s11605-011-1665-9. Epub 2011 Sep 13. PMID: 21913044; PMCID: PMC3578347.
4. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin.* 2019;69(1):7-34. doi: 10.3322/caac.21551. Epub 2019 Jan 8. PMID: 30620402.
5. Seufferlein T. ESMO-ESDO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2012;23(Suppl 7):viii33-40.
6. Tempero MA, Arnoletti JP, Behrman SW, et al. Pancreatic Adenocarcinoma, version 2.2012: featured updates to the NCCN Guidelines. *J Natl Compr Canc Netw.* 2012;10(6):703-713.
7. Hellman S, Weichselbaum RR. Oligometastases. *J Clin Oncol.* 1995;13(1):8-10. doi: 10.1200/JCO.1995.13.1.8. PMID: 7799047.
8. Gebauer F, Damanakis AI, Bruns C. Oligometastasierung beim Pankreaskarzinom: Aktueller Kenntnisstand und Spektrum der Lokalthherapie [Oligometastasis in pancreatic cancer: Current state of knowledge and spectrum of local therapy]. *Chirurg.* 2018;89(7):510-515. German. doi: 10.1007/s00104-018-0626-1. PMID: 29557488.
9. Von Hoff DD, Ervin T, Arena FP, et al. Increased survival in pancreatic cancer with nabpaclitaxel plus gemcitabine. *N Engl J Med.* 2013;369:1691-170.
10. Kandel P, Wallace MB, Stauffer J, 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(1):88-94. doi: 10.1089/pancan.2018.0011. PMID: 30631861; PMCID: PMC6319614.
11. Shao Y, Feng J, Hu Z, et al. Feasibility of pancreaticoduodenectomy with synchronous liver metastasectomy for oligometastatic pancreatic ductal adenocarcinoma – A case-control study. *Ann Med Surg (Lond).* 2020;62:490-494. doi: 10.1016/j.amsu.2020.11.037. PMID: 33680449; PMCID: PMC7917402.
12. De Simoni O, Scarpa M, Tonello M, et al. Oligometastatic Pancreatic Cancer to the Liver in the Era of Neoadjuvant Chemotherapy: Which Role for Conversion Surgery? A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancers (Basel).* 2020;12(11):3402. doi: 10.3390/cancers12113402. PMID: 33213022; PMCID: PMC7698586. Gebauer F, Chirurg. 2018;89(7):510-515.
13. Schwarz C, Fitschek F, Primavesi F, et al. Metachronous hepatic resection for liver only pancreatic metastases. *Surg Oncol.* 2020;35:169-173. doi: 10.1016/j.suronc.2020.08.005. Epub 2020 Aug 21. PMID: 32889249.
14. Crippa S, Cirocchi R, Weiss MJ, 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(1):39-45. doi: 10.1007/s13304-020-00710-z. Epub 2020 Jan 29. PMID: 31997233.
15. Wright GP, Poruk KE, Zenati MS, et al. Primary Tumor Resection Following Favorable Response to Systemic Chemotherapy in Stage IV Pancreatic Adenocarcinoma with Synchronous Metastases: a Bi-institutional Analysis. *J Gastrointest Surg.* 2016;20:1830-1835.
16. Frigerio I, Regi P, Giardino A, et al. Downstaging in Stage IV Pancreatic Cancer: A New Population Eligible for Surgery? *Ann Surg Oncol.* 2017;24:2397-2403.
17. Hackert T, Niesen W, Hinz U, et al. Radical surgery of oligometastatic pancreatic cancer. *European journal of surgical oncology: the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology.* 2017;43:358-363.
18. Schwarz C, Fitschek F, Primavesi F, et al. Metachronous hepatic resection for liver only pancreatic metastases. *Surg Oncol.* 2020;35:169-173. doi: 10.1016/j.suronc.2020.08.005. Epub 2020 Aug 21. PMID: 32889249.
19. Yamada S, Fujii T, Yamamoto T, et al. Conversion surgery in patients with pancreatic cancer and peritoneal metastasis. *J Gastrointest Oncol.* 2021;12:S110-S117.
20. Hank T, Klaiber U, Hinz U, et al. Oncological Outcome of Conversion Surgery After Preoperative Chemotherapy for Metastatic Pancreatic Cancer. *Annals of Surgery.* 2022; June 27. doi: 10.1097/SLA.0000000000005481. Epub ahead of print. PMID: 35758505.
21. Hank T, Strobel O. Conversion Surgery for Advanced Pancreatic Cancer. *J Clin Med.* 2019;8.
22. Crippa S, Bittoni A, Sebastiani E, 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;42:1533-1539.
23. Nymo LS, Myklebust TÅ, Hamre H, et al. Treatment and survival of patients with pancreatic ductal adenocarcinoma: 15-year national cohort. *BJs Open.* 2022;6(2):zrac004. doi: 10.1093/bjsopen/zrac004. PMID: 35257140; PMCID: PMC8902330.