

**ZALECENIA**  
**SEKCJI STANDARYZACJI NADZORU PO LECZENIU ONKOLOGICZNYM**  
**POLSKIEGO TOWARZYSTWA ONKOLOGICZNEGO**  
**W ZAKRESIE RAKA GRUCZOŁOWEGO TRZUSTKI**

Gruczolakorak przewodowy trzustki (PDAC) jest jedną z najczęstszych przyczyn umieralności z powodu nowotworów w Europie [1, 2]. W przypadku pacjentów z chorobą zlokalizowaną radykalna resekcja w połączeniu z terapią systemową daje największe szanse na długotrwałe przeżycie [3, 4]. Jednak prawie u wszystkich pacjentów w pewnym momencie obserwacji dochodzi do miejscowego i/lub odległego nawrotu choroby [5–8]. Dlatego nawet po resekcji PDAC mediana całkowitego przeżycia pozostaje poniżej 2 lat, a jedynie 4% pacjentów przeżywa ponad 10 lat [3, 9].

W większości krajów europejskich obecnie brakuje obecnie aktywnej, ukierunkowanej na nawrót obserwacji po operacji PDAC.

Nadzór po resekcji raka trzustki z zamiarem wyleczenia jest bardzo zróżnicowany. Duże rozbieżności w wytycznych dotyczących nadzoru (Tab. 1.) oraz brak jednoznacznej standaryzacji rekomendacji sprzyjają dowolności w ich stosowaniu, co może ostatecznie skutkować późnym wykryciem nawrotu, a co za tym idzie opóźnieniem leczenia i skrócenie przeżycia całkowitego.

Tabela 1. Aktualnie stosowane na świecie wytyczne dotyczące nadzoru pooperacyjnego PDAC.

Stowarzyszenie	Rekomendacje
National Comprehensive Cancer Network (NCCN—2024) [10]	Ocena kliniczna co 3–6 miesięcy przez 2 lata, następnie co roku; oznaczanie CA 19–9 oraz wykonywanie tomografii komputerowej co 3–6 miesięcy przez 2 lata, następnie co roku
European Society for Medical Oncology (ESMO—2023) [11]	Niewiele jest dowodów na to, że regularne kontrole po terapii mającej na celu wyleczenie mają jakikolwiek wpływ na wynik Jest prawdopodobne, że pacjenci objęci programami aktywnego nadzoru mają większą szansę na to, że ich nawrót zostanie wykryty w stadium bezobjawowym i że otrzymają wczesne leczenie – jednakże jego wpływ na przeżycie całkowite (OS) pozostaje niejasny.

Japan Pancreas Society (2022) [12]	Pomiar markerów nowotworowych oraz tomografia komputerowa co 3 do 6 miesięcy przez 2 lata po operacji, a następnie co 6 do 12 miesięcy, co najmniej przez 5 lat po operacji
American Society of Clinical Oncology (ASCO—2019) [13]	Wywiad, ocena fizykalna oraz oznaczanie Ca19.9 co 3–6 miesięcy po zakończeniu terapii. Brak jednoznacznych zaleceń dotyczących badań obrazowych i czasu trwania obserwacji. Skupiono się głównie na toksyczności związanej z leczeniem, problemach z przeżyciem i monitorowaniem nawrotów.

### Programy aktywnego nadzoru pooperacyjnego ukierunkowane na nawrót

Wczesne wykrycie nawrotu choroby, jeszcze w stadium bezobjawowym, intuicyjnie wydaje się być dla chorego najkorzystniejsze.

Próbę odpowiedzi na pytanie czy wczesne wykrycie nawrotu daje szansę na wyleczenie podjęto w pracy Halle-Smith et al. [14]. W badaniu tym do przeglądu literatury włączono dziesięć badań, z czego pięć kwalifikowało się do metaanalizy (łącznie 1596 pacjentów). Prawdopodobieństwo wykrycia nawrotu choroby w fazie bezobjawowej było większe u pacjentów objętych programami aktywnego nadzoru (odsetek zbiorczy: 49,3% vs. 19,1%,  $p = 0,043$ ). W badaniach opisujących te wyniki pacjenci z bezobjawowym nawrotem częściej otrzymywali leczenie z powodu nawrotu (iloraz szans 3,49; 95% CI: 1,73–7,07;  $p < 0,001$ ) i mieli dłuższe przeżycie całkowite (średnia różnica: 9,5 miesiąca; 95% CI : 4,1–14,8;  $p < 0,001$ ) niż osoby z objawami w momencie nawrotu. Analiza ta podkreśla sens programów aktywnego nadzoru.

Według badania Andersson [15] istnieją dowody sugerujące, że programy nadzoru przynoszą pewne korzyści kliniczne. Z punktu widzenia pacjenta dają komfort, a wykrycie bezobjawowego nawrotu może potencjalnie poprawić przeżycie. Ogólne przesłanki wskazują, że nadzór prowadzony za pomocą biomarkerów krwiopochodnych może być dobrym rozwiązaniem, obniżającym koszty i wykrywającym potencjalny nawrót przed weryfikacją radiologiczną.

Być może jednoznacznie rozstrzygnie tę kwestię aktualnie prowadzone badanie RADAR-PANC [16] - międzynarodowe (brytyjsko-holenderskie), randomizowane badanie kontrolne dotyczące nadzoru pooperacyjnego ukierunkowanego na nawrót. Badanie to skupia pacjentów po resekcji

chirurgicznej histologicznie potwierdzonego PDAC u których osiągnięto marginesy resekcji R0 lub R1. Uczestnikom przydzielonym losowo do grupy badawczej zapewniona jest aktywna obserwacja ukierunkowana na nawrót w skład której wchodzi: ocena kliniczna, badanie antygenu raka w surowicy (CA) 19-9 oraz tomografia komputerowa (CT) klatki piersiowej i brzucha ze wzmocnieniem kontrastowym co trzy miesiące przez pierwsze 2 lata po operacji. Uczestnicy grupy kontrolnej badania zostaną poddani niestandardowej obserwacji klinicznej, składającej się zazwyczaj z obserwacji klinicznej z obrazowaniem i badaniem markerów nowotworowych w surowicy jedynie w przypadku wystąpienia objawów, zgodnie z lokalną praktyką w uczestniczącym szpitalu. Pierwszorzędownym punktem końcowym jest przeżycie całkowite. Drugorzędowe punkty końcowe obejmują jakość życia, wzorce nawrotów, przestrzeganie zaleceń i koszty obserwacji skoncentrowanej na nawrotach oraz wpływ na leczenie ukierunkowane na nawroty.

Tab. 2. Potencjalne zalety i wady wczesnego wykrycia nawrotu PDAC

Zalety	Wady
Potencjalne dłuższe przeżycie całkowite [14, 15]	Ekonomiczne: potencjalny wzrost kosztów związanych ze wzmożonym nadzorem
Niekorzystne konsekwencje charakterystyczne dla zaawansowanego nowotworu, takie jak sarkopenia, utrata masy ciała i utrata stanu sprawności, mają mniejszy wpływ na pacjenta [17, 18, 19]	Kliniczne: ograniczone możliwości leczenia przyczynowego nawet przy wczesnym nawrocie
Potencjalne większe możliwości leczenia związane z systematycznym doskonaleniem metod leczenia wznów miejscowych i przerzutów odległych. Na wybór różnych schematów chemioterapii i nowych metod leczenia duży wpływ ma stan sprawności, co potwierdza potrzebę wcześniejszego wykrywania w celu poszerzenia możliwości oferowanych terapii. [14, 20 - 24]	Psychospołeczne: wzmożony nadzór nie jest pozbawiony obciążeń i wiąże się ze znacznym niepokojem pacjenta. Lęk pacjentów spowodowany jest głównie zwiększającą częstością kontroli lekarskich - w przypadku raka przełyku w badaniu ENSURE porównano intensywny nadzór ze standardowym nadzorem u ponad 4200 pacjentów [25] Intensywny nadzór wiązał się z wyższym poziomem lęku wśród pacjentów, chociaż nie miało to znaczącego wpływu na jakość życia. Wykazano, że nastawienie lekarza na wsparcie i możliwość zadawania lekarzowi pytań i zgłaszania wątpliwości

	minimalizuje u pacjenta niepokój i zwiększa poczucie bezpieczeństwa [26]
--	--

### 1. Metody diagnostyki wczesnego nawrotu powinny być ciągle ulepszone

Obecne metody nadzoru najczęściej obejmują połączenie tomografii komputerowej i pomiaru markera nowotworowego Ca 19.9, który nadal pozostaje podstawowym markerem w rozpoznawaniu nawrotu PDAC. Warto jednak zaznaczyć u 60% pacjentów Ca19.9 wykrywa nawrót 3 miesiące wcześniej niż w obrazowaniu konwencjonalnym, jednak u 30% wzrost Ca19.9 i wykrywanie w obrazowaniu występują jednocześnie, a 10–20% pacjentów w ogóle nie wydziela Ca19.9. [30]. Zestawienie metod diagnostycznych prezentuje Tab. 3.

Tab. 3. Markery nowotworowe oraz metody obrazowania służące do wykrywania miejscowych i/lub odległych nawrotów choroby po resekcji z powodu PDAC - opracowano na podstawie [27]. Nie należy jednak zapominać, że podstawą wszelkiej diagnostyki nadal pozostaje wywiad i badanie fizykalne pacjenta [39].

Metoda	Czułość	Specyficzność	Referencje
Poziom markera Ca19.9 w surowicy	68-89%	77-89%	[31-35]
Poziom markera CEA w surowicy	50%	65%	[31, 33]
Obrazowanie tomografii komputerowej (CT)	70%	80%	[36]
Obrazowanie pozytonowej tomografii emisyjnej (PET-CT)	88%	89%	[36]
Obrazowanie rezonansu magnetycznego (MRI)	42-70%	80-86%	[37, 38]
Obrazowanie dyfuzyjne rezonansu magnetycznego (MRI z DWI)	85-100%	73-100%	[37, 38]

Metody diagnostyczne powinny jednakże nieustannie ewoluować. Aktualnie duże nadzieje związane są z badaniem krążących komórek nowotworowych (CTC). CTC stanowią podzbiór komórek nowotworowych występujących we krwi pacjentów chorych na raka. CTC są wydalone z guza pierwotnego i przemieszczają się przez układ naczyniowy do miejsca wtórnego, gdzie przy zapewnieniu odpowiedniego środowiska osiadają i rozmnażają się, tworząc w ten sposób guz przerzutowy [40]. CTC były szeroko badane w leczeniu raka piersi, jelita grubego i prostaty jako nieinwazyjna ocena postępu choroby i rokowania [41-43]. W przypadku PDAC badania w dużej mierze skupiały się na zdolności prognostycznej CTC, gdzie obecność i liczba CTC została skorelowana z gorszym przeżyciem [44,45]. W badaniu Hugenschmidt et al. [46] przeanalizowano wpływ obecności CTC na wzorce nawrotów i przeżycie u 98 pacjentów poddanych resekcji z powodu PDAC z 5- i 10-letnią obserwacją. CTC wykryto u 7 z 98 pacjentów. CTC przewidywały znacznie krótszą medianę przeżycia wolnego od choroby (DFS) wynoszącą 3,3 w porównaniu z 9,2 miesiąca i medianę przeżycia specyficznego dla nowotworu (CSS) wynoszącą 6,3 w porównaniu z 18,5 miesiąca. Stan nawrotu choroby potwierdzono badaniami obrazowymi u 87 pacjentów. Spośród nich u 58 pacjentów wystąpiły przerzuty odległe (DM), a u 29 rozwinęła się izolowana wznowa lokalna (ILR), będąca pierwszą oznaką nawrotu nowotworu. U wszystkich pacjentów z CTC wystąpiła DM. Wśród badanych czynników ryzyka tylko CTC przewidywały znacząco krótsze przeżycie specyficzne dla nowotworu, wolne od choroby i po nawrocie. Autorzy wnioskują że obecność CTC u pacjentów z wyciętym PDAC przewidywała wczesne przerzuty odległe i pogorszenie przeżycia. Być może oznaczanie CTC stanie się wkrótce kolejną metodą diagnostyczną wchodzącą w schemat nadzoru pooperacyjnego.

## Podsumowanie

Aktualnie brakuje w Polsce uniwersalnych wytycznych dotyczących monitorowania pooperacyjnego pacjentów z PDAC. Niezbędny wydaje się dalszy rozwój metod diagnostycznych oraz prowadzenie badań prospektywnych celem oceny czy wzmożony pooperacyjny nadzór może przełożyć się na poprawę przeżycia. Ze względu na to, że nawrót PDAC dotyczy zdecydowanej większości (około 80%) pacjentów poddanych operacji, zwłaszcza w ciągu pierwszych 2 lat [51], skonstruowanie ogólnopolskich zasad nadzoru onkologicznego ma kluczowe znaczenie: korzyści zdrowotne są możliwe do osiągnięcia, jednak tylko złożona współpraca multidyscyplinarna oraz rozwój metod diagnostycznych może umożliwić postęp i poprawę wyników leczenia w tym trudnym obszarze terapeutycznym.

**Autorzy: dr n. med. Magdalena Gajda, prof. dr hab. n. med. Sławomir Mrowiec.**

## Bibliografia:

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin.* 2020;70(1):7–30. doi: 10.3322/caac.21590.
2. Rahib L, Smith BD, Aizenberg R, Rosenzweig AB, Fleshman JM, Matrisian LM. Projecting cancer incidence and deaths to 2030: the unexpected burden of thyroid, liver, and pancreas cancers in the United States [published correction appears in *Cancer Res.* 2014 Jul 15;74(14):4006]. *Cancer Res.* 2014;74(11):2913–2921. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-14-0155.
3. Latenstein AEJ, van der Geest LGM, Bonsing BA, et al. Nationwide trends in incidence, treatment and survival of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Eur J Cancer.* 2020;125:83–93. doi: 10.1016/j.ejca.2019.11.002.
4. Conroy T, Hammel P, Hebbar M, et al. FOLFIRINOX or gemcitabine as adjuvant therapy for pancreatic cancer. *N Engl J Med.* 2018;379(25):2395–2406. doi: 10.1056/NEJMoa1809775.
5. Jones RP, Psarelli EE, Jackson R, et al. Patterns of recurrence after resection of pancreatic ductal adenocarcinoma: a secondary analysis of the ESPAC-4 randomized adjuvant chemotherapy trial. *JAMA Surg.* 2019;154(11):1038–1048. doi: 10.1001/jamasurg.2019.3337.
6. Groot VP, Rezaee N, Wu W, et al. Patterns, timing, and predictors of recurrence following pancreatectomy for pancreatic ductal adenocarcinoma. *Ann Surg.* 2018;267(5):936–945. doi: 10.1097/SLA.0000000000002234.
7. Tanaka M, Mihaljevic AL, Probst P, et al. Meta-analysis of recurrence pattern after resection for pancreatic cancer. *Br J Surg.* 2019;106(12):1590–1601. doi: 10.1002/bjs.11295.
8. Daamen LA, Groot VP, Besselink MG, et al. Detection, treatment, and survival of pancreatic cancer recurrence in the Netherlands: a nationwide analysis. *Ann Surg.* 2022;275(4):769–775. doi: 10.1097/SLA.0000000000004093.
9. Panizza A, Hosokawa P, Henderson W, et al. Characteristics of 10-year survivors of pancreatic ductal adenocarcinoma. *JAMA Surg.* 2015;150(8):701–710. doi: 10.1001/jamasurg.2015.0668.
10. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines. Pancreatic Adenocarcinoma Version 3.2024 — August 02, 2024).
- C
11. Pancreatic cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up: Conroy, T. et al. *Annals of Oncology*, Volume 34, Issue 11, 987 - 1002
12. Okusaka t, Nakamura M, yoshida M, et al. clinical practice guidelines for pancreatic cancer 2022 from the Japan Pancreas Society: a synopsis. *int J clin Oncol.* 2023;28(4):493–511. doi:10.1007/s10147-023-02317-x.
13. Khorana AA, McKernin Se, Berlin J, et al. Potentially curable pancreatic adenocarcinoma: ASCO clinical practice guideline update. *J clin Oncol.* 2019;37(23):2082–2088. doi:10.1200/Jco.19.00946.
14. James M. Halle-Smith, Lewis Hall, Lois A. Daamen, James Hodson, Rupaly Pande, Alastair Young, Nigel B. Jamieson, Angela Lamarca, Hjalmar C. van Santvoort, Izaak Quintus Molenaar, Juan W. Valle, Keith J. Roberts, Clinical benefit of surveillance after resection of pancreatic ductal adenocarcinoma: A



systematic review and meta-analysis, *European Journal of Surgical Oncology*, Volume 47, Issue 9, 2021, Pages 2248-2255, ISSN 0748-7983, <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2021.04.031>.

15. Andersson R, Ansari D, Haglund C. Surveillance after resection of pancreatic ductal adenocarcinoma: How to do it and what are the benefits? *Scand J Surg*. 2024 Jun;113(2):184-185. doi: 10.1177/14574969231156353. Epub 2024 Jan 30. PMID: 38288556.

16. Daamen LA, van Goor IWJM, Groot VP, Andel PCM, Brosens LAA, Busch OR, Cirkel GA, Mohammad NH, Heerkens HD, de Hingh IHJ, Hoogwater F, van Laarhoven HWM, Los M, Meijer GJ, de Meijer VE, Pande R, Roberts KJ, Stoker J, Stommel MWJ, van Tienhoven G, Verdonk RC, Verkooijen HM, Wessels FJ, Wilmink JW, Besselink MG, van Santvoort HC, Intven MPW, Molenaar IQ; Dutch Pancreatic Cancer Group. Recurrent disease detection after resection of pancreatic ductal adenocarcinoma using a recurrence-focused surveillance strategy (RADAR-PANC): protocol of an international randomized controlled trial according to the Trials within Cohorts design. *Trials*. 2024 Jun 20;25(1):401. doi: 10.1186/s13063-024-08223-5. Erratum in: *Trials*. 2024 Jul 5;25(1):456. doi: 10.1186/s13063-024-08295-3. PMID: 38902836; PMCID: PMC11188210.

17. Sakamoto, T. · Yagyu, T. · Uchinaka, E. Sarcopenia as a prognostic factor in patients with recurrent pancreatic cancer: a retrospective study *World J Surg Oncol*. 2020; 18:221

18. Crippa, S. · Dominguez, I. · Rodriguez, J.R. Quality of life in pancreatic cancer: analysis by stage and treatment. *J Gastrointest Surg*. 2008; 12:783-793 discussion 93-4

19. Iglesia, D. · Avci, B. · Kiriukova, M. Pancreatic exocrine insufficiency and pancreatic enzyme replacement therapy in patients with advanced pancreatic cancer: a systematic review and meta-analysis. *United European Gastroenterol J*. 2020; 8:1115-1125

20. Lee, J.C. · Ahn, S. · Cho, I.K. Management of recurrent pancreatic cancer after surgical resection: a protocol for systematic review, evidence mapping and meta-analysis. *BMJ Open*. 2018; 8, e017249

21. Hall, W.A. · Straza, M.W. · Chen, X. Initial clinical experience of Stereotactic Body Radiation Therapy (SBRT) for liver metastases, primary liver malignancy, and pancreatic cancer with 4D-MRI based online adaptation and real-time MRI monitoring using a 1.5 Tesla MR-Linac. *PLoS One*. 2020; 15, e0236570

22. Comito, T. · Cozzi, L. · Zerbi, A. Clinical results of stereotactic body radiotherapy (SBRT) in the treatment of isolated local recurrence of pancreatic cancer after R0 surgery: a retrospective study. *Eur J Surg Oncol*. 2017; 43:735-742

23. Mizumoto, T. · Terashima, K. · Matsuo, Y. Proton radiotherapy for isolated local recurrence of primary resected pancreatic ductal adenocarcinoma. *Ann Surg Oncol*. 2019; 26:2587-2594

24. Ruarus, A.H. · Vroomen, L. · Geboers, B. Percutaneous irreversible electroporation in locally advanced and recurrent pancreatic cancer (PANFIRE-2): a multicenter, prospective, single-arm, phase II study. *Radiology*. 2020; 294:212-220

25. Elliott, J.A. · Markar, S. · Klevebro, F. ENSURE: an international multicenter study exploring whether surveillance after esophageal cancer surgery impacts oncological and quality-of-life outcomes. *J Clin Oncol*. 2021; 39:4032

26. Deobald, R.G. · Cheng, E.S. · Ko, Y.J. A qualitative study of patient and clinician attitudes regarding surveillance after a resection of pancreatic and peri-ampullary cancer. *HPB*. 2015; 17:409-415

27. Ansari, D., Søreide, K., Andersson, B., Hansen, C. P., Seppänen, H., ... Sparrelid, E. (2024). Surveillance after surgery for pancreatic cancer: a global scoping review of guidelines and a nordic Survey of

- contemporary practice. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 59(9), 1097–1104. <https://doi.org/10.1080/00365521.2024.2378948>
28. Siobhan C. McKay, Samir Pathak, Keith J. Roberts, Evaluation of post-operative surveillance strategies and surgeon perceptions and beliefs of surveillance for pancreatic ductal adenocarcinoma in the UK, *HPB*, Volume 25, Issue 10, 2023, Pages 1247-1254, ISSN 1365-182X, <https://doi.org/10.1016/j.hpb.2023.06.007>.
29. Tzeng, CW.D., Abbott, D.E., Cantor, S.B. *et al.* Frequency and Intensity of Postoperative Surveillance After Curative Treatment of Pancreatic Cancer: A Cost-Effectiveness Analysis. *Ann Surg Oncol* 20, 2197–2203 (2013). <https://doi.org/10.1245/s10434-013-2889-6>
30. Azizian, A. · Ruhlmann, F. · Krause, T. CA19-9 for detecting recurrence of pancreatic cancer *Sci Rep.* 2020; 10:1332
31. Daamen A, Groot P, Heerkens HD, *et al.* Systematic review on the role of serum tumor markers in the detection of recurrent pancreatic cancer. *HPB (Oxford)*. 2018;20(4):297–304. doi:10.1016/j.hpb.2017.11.009.
32. Jung , Jang J-, Kang MJ, *et al.* he clinical usefulness of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography–computed tomography (P–) in follow-up of curatively resected pancreatic cancer patients. *HPB (Oxford)*. 2016;18(1):57–64. doi:10.1016/j. hpb.2015.06.001.
33. Matakai , akao S, Maemura K, *et al.* arcinoembryonic antigen messenger RNA expression using nested reverse transcription-PR in the peripheral blood during follow-up period of patients who underwent curative surgery for biliary-pancreatic cancer: longitudinal analyses. *lin ancer Res.* 2004;10(11):3807–3814. doi:10.1158/ 1078-0432.R-03-0130.
34. Safi F, Schlosser , Kolb G, *et al.* Diagnostic value of A 19-9 in patients with pancreatic cancer and nonspecific gastrointestinal symptoms. *J Gastrointest Surg.* 1997;1(2):106–112. doi:10.1016/ s1091-255x(97)80097-2.
35. Sperti , Pasquali , Bissoli S, *et al.* umor relapse after pancreatic cancer resection is detected earlier by 18-FDG P than by . *J Gastrointest Surg.* 2010;14(1):131–140. doi:10.1007/s11605-009-1010-8
36. The diagnostic performance of CT versus FDG PET-CT for the detection of recurrent pancreatic cancer: a systematic review and meta-analysis. Daamen, Lois A. *et al.* *European Journal of Radiology*, Volume 106, 128 - 136
37. Saponjski, D., Djuric-Stefanovic, A., Jovanovic, M.M. *et al.* Utility of MRI in detection of PET-CT proven local recurrence of pancreatic adenocarcinoma after surgery. *Med Oncol* 41, 47 (2024). <https://doi.org/10.1007/s12032-023-02271-8>
38. Shin N, Kang , Min JH, *et al.* Utility of diffusion-weighted MRI for detection of locally recurrent pancreatic cancer after surgical resection. *AJR Am J Roentgenol.* 2022;219(5):762–773. doi:10.2214/ AJR.22.27739
39. Ettrich TJ, Schulte LA, Eitel N, Ettrich K, Berger AW, Perkhofer L, Seufferlein T. Surveillance after resection of pancreatic ductal adenocarcinoma with curative intent - a multicenter survey in Germany and review of the literature. *Z Gastroenterol.* 2017 Jul;55(7):657-666. English. doi: 10.1055/s-0043-105502. Epub 2017 Apr 24. PMID: 28437802.
40. Massagué J., Obenauf A.C. Metastatic colonization by circulating tumour cells. *Nature.* 2016;529:298–306. doi: 10.1038/nature17038. [[DOI](#)] [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]



41. Bidard F.C., Peeters D.J., Fehm T., Nolé F., Gisbert-Criado R., Mavroudis D., Grisanti S., Generali D., Garcia-Saenz J.A., Stebbing J., et al. Clinical validity of circulating tumour cells in patients with metastatic breast cancer: A pooled analysis of individual patient data. *Lancet Oncol.* 2014;15:406–414. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70069-5. [\[DOI\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
42. Lim S.H., Becker T.M., Chua W., Caixeiro N.J., Ng W.L., Kienzle N., Tognela A., Lumba S., Rasko J.E., de Souza P., et al. Circulating tumour cells and circulating free nucleic acid as prognostic and predictive biomarkers in colorectal cancer. *Cancer Lett.* 2014;346:24–33. doi: 10.1016/j.canlet.2013.12.019. [\[DOI\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
43. Antonarakis E.S., Lu C., Luber B., Wang H., Chen Y., Zhu Y., Silberstein J.L., Taylor M.N., Maughan B.L., Denmeade S.R., et al. Clinical significance of androgen receptor splice variant-7 mRNA detection in circulating tumor cells of men with metastatic castration-resistant prostate cancer treated with first & second-line Abiraterone & Enzalutamide. *J. Clin. Oncol.* 2017;35:2149–2156. doi: 10.1200/JCO.2016.70.1961. [\[DOI\]](#) [\[PMC free article\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
44. Martini V., Timme-Bronsert S., Fichtner-Feigl S., Hoepfner J., Kulemann B. Circulating Tumor Cells in Pancreatic Cancer: Current Perspectives. *Cancers.* 2019;11:1659. doi: 10.3390/cancers11111659. [\[DOI\]](#) [\[PMC free article\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
45. DiPardo B.J., Winograd P., Court C.M., Tomlinson J.S. Pancreatic cancer circulating tumor cells: Applications for personalized oncology. *Expert Rev. Mol. Diagn.* 2018;18:809–820. doi: 10.1080/14737159.2018.1511429. [\[DOI\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
46. Hugenschmidt H, Labori KJ, Borgen E, Brunborg C, Schirmer CB, Seeberg LT, Naume B, Wiedswang G. Preoperative CTC-Detection by CellSearch® Is Associated with Early Distant Metastasis and Impaired Survival in Resected Pancreatic Cancer. *Cancers (Basel).* 2021 Jan 27;13(3):485. doi: 10.3390/cancers13030485. PMID: 33513877; PMCID: PMC7865868.
47. [Rachael A. Safyan et al.](#), Multidisciplinary Standards and Evolving Therapies for Patients With Pancreatic Cancer. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 44, e438598(2024). DOI:[10.1200/EDBK\\_438598](#)
48. Fogel EL, Shahda S, Sandrasegaran K, DeWitt J, Easler JJ, Agarwal DM, Eagleson M, Zyromski NJ, House MG, Ellsworth S, El Hajj I, O'Neil BH, Nakeeb A, Sherman S. A Multidisciplinary Approach to Pancreas Cancer in 2016: A Review. *Am J Gastroenterol.* 2017 Apr;112(4):537-554. doi: 10.1038/ajg.2016.610. Epub 2017 Jan 31. PMID: 28139655; PMCID: PMC5659272.
49. Hsu DS, Kumar NS, Le ST, Chang AL, Kazantsev G, Spitzer AL, Peng PD, Chang CK. Centralization of pancreatic cancer treatment within an integrated healthcare system improves overall survival. *Am J Surg.* 2022 Jun;223(6):1035-1039. doi: 10.1016/j.amjsurg.2021.09.036. Epub 2021 Oct 1. PMID: 34607651.
50. Ladekarl M, Rasmussen LS, Kirkegård J, Chen I, Pfeiffer P, Weber B, Skuladottir H, Østerlind K, Larsen JS, Mortensen FV, Engberg H, Møller H, Frstrup CW. Disparity in use of modern combination chemotherapy associated with facility type influences survival of 2655 patients with advanced pancreatic cancer. *Acta Oncol.* 2022 Mar;61(3):277-285. doi: 10.1080/0284186X.2021.2012252. Epub 2021 Dec 8. PMID: 34879787.
51. Groot P, Rezaee N, u, et al. Patterns, timing, and predictors of recurrence following pancreatectomy for pancreatic ductal adenocarcinoma. *Ann Surg.* 2018;267(5):936–945. doi:10.1097/SA.0000000000002234.

