

Diagnostika nádorů jater a pankreatu, možnosti screeningu

Tomáš Sokop

Adenokarcinom pankreatu

Screening

- cílem je včas odhalit **prekurzorové léze/časné stadium invazivního karcinomu**
- CAPS (Cancer of the Pancreas Screening Study) konsensus:
 - vhodní pacienti:
 1. **familiární adenokarcinom pankreatu**
 - a) 3 nebo více příbuzných s PAD + 1 FDR
 - b) 2 FDRs
 2. **hereditární syndromy**
 - a) Peutz-Jeghersův sy (bez ohledu na RA)
 - b) BRCA2 mutace
 - c) PALB2 mutace
 - d) p16 mutace
 - e) Lynchův syndrom
 - f) ATM mutace
 - g) sy hereditární pankreatitidy

➤ + alespoň 1 FDR nebo 2 a více příbuzných bez ohledu na stupeň
- musí být **kandidát k operaci**, bez ohledu na věk

Table 1. Genetic syndromes associated with elevated risk of development of pancreatic ductal adenocarcinoma

Syndrome	Risk	Comments
Peutz-Jeghers syndrome	Relative risk of 132, 36% lifetime risk [45, 46]	Mean age at diagnosis of 41–52 years [45, 46]
Familial atypical multiple mole melanoma	Relative risk of 39, lifetime risk of 17–25% [30, 47, 48]	N/A
Hereditary breast and ovarian cancer	BRCA-1: relative risk of 2 [8, 9] BRCA-2: relative risk of 3-10 [9, 21, 49]	Accounts for highest number of cases of pancreatic ductal adenocarcinoma with a known genetic predisposition [8, 12, 21]
Lynch syndrome/hereditary nonpolyposis colorectal cancer	Relative risk of 7–8.61, lifetime risk of 3.7% [50, 51]	Median age at diagnosis of 65 [50, 51]
Hereditary pancreatitis	Relative risk of 87, risk of 53% by age 75 [52], 44.0% risk at 70 years post-symptom onset [53]	Smoking further increases risk and decreases average age of onset [36, 53]
Familial adenomatous polyposis	Relative risk of 4.5 [54]	21.4 Cases per 100,000 person-years [54]

Lindquist et al.

Screening

- výsledky metaanalýzy (Lindquist et al., 2018) – 1040 pacientů ve screeningu z toho **6,7%** potvrzených nebo suspektních **zresekovaných** pankreatických neoplázií
- většina studií udává **0-10% “zisk”** ze screeningu, počátek screeningu mezi 40-50 lety vs. většina z nich udává **benefit screeningu u starších pacientů**

Doporučené diagnostické modality

- EUS (cystické léze)/MRI (solidní léze), FNA bez jednoznačného doporučení
- CT k ověření suspektní léze, jinak nedostatečné
- doporučeno á 12 měsíců, věk začátku není daný (většina nad 50 let)

Otázkou je řešení prekurzorových lézí (cílem je vyhnout se zbytečné pankreatektomii)...

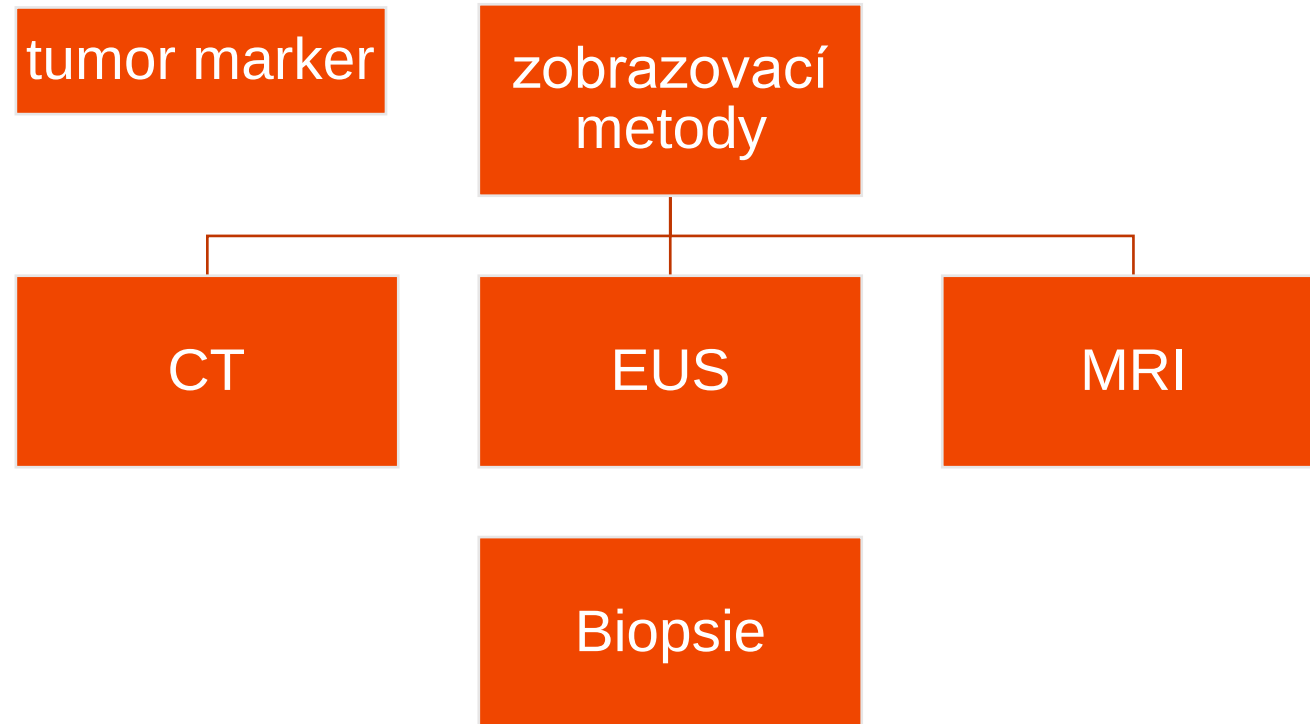
Screening MOÚ

A	100 SH/rok	Osoby s <i>chronickým onemocněním slinivky v rámci cystické fibrózy, chronické pancreatitis</i>	zvýšené riziko 5-10x	
B	100 SH/rok	Osoby s <i>dědičnou predispozicí k nádorovým onemocněním</i>		
A	GASTRO	Osoby s <i>chronickým onemocněním slinivky v rámci cystické fibrózy, chronické pancreatitis</i>	Kontroly gastroenterologem Endoskopická ultrasonografie Laboratorní vyšetření	1x za 3 roky 1x za 3 roky 1x za 3 roky
B	PREVENCE	Osoby s <i>dědičnou predispozicí k nádorovým onemocněním</i>	Kontroly klinickým onkologem Endoskopická ultrasonografie Magnetická rezonance Laboratorní vyšetření Další specifická vyšetření k příslušnému hereditárnímu syndromu	á 6-12M dle doporučení genetika 1x za 2 roky 1x za 1 rok 1x za 1 rok Dle doporučení genetika
C	PREVENCE	Osoby s pozitivní rodinnou anamnézou karcinomu slinivky bez prokázaného dědičného syndromu	Kontroly klinickým onkologem Endoskopická ultrasonografie Laboratorní vyšetření	á 6-12M dle doporučení genetika 1x za 2 roky 1x za 1 rok
		prokázaného dědičného syndromu		osoby a alespoň jeden s výskytem karcinomu pankreatu do 65 let věku. Současně se minimálně u jednoho příbuzného nejedná o vznik ca. pankreatu ve vazbě na toxonutritivní faktory.

Symptomy

- dlouho asymptomatický
- úvodní příznaky z “objemu“ tumoru
- 60-70% hlava pankreatu, 20-25% těla a ocas, ostatní difuzní postižení
- žloutenka, bolest břicha nebo zad, ztráta na váze, steatorrhea, nově vzniklý diabetes, horní ileus

Diagnostika



Tumor markery

- **ca 19-9 není vhodný k primární diagnostice** (80% pac. pozitivní)
- s ohledem na nízkou prevalenci PDA – 1% falešně pozitivních případů
- ca 19-9 koreluje s hladinou bilirubinu = u cholestázy může být vyšší
- může být využíván jako **prediktor**
- vyšší hladiny preoperačně = horší prognóza po operaci

Zobrazovací metody

- účelem je zjistit velikost nádoru, vztah k ostatním orgánům a cévám a vztah ke žlučovodu
- extrapancreatický rozsah – LAP (retroportální prostor), jaterní nebo peritoneální MTS jsou nejčastějším místem diseminace

= neresekabilní/borderline/resekabilní (15-20%)

- vztah k cévám (**truncus coeliacus, SMA a a. hepatica communis**/**v. portae a SMV**)
 - $<180^\circ$, bez deformace arterií
 - $>180^\circ$, bez deformace
 - s deformací
 - (u vén navíc tzv. tear drop deformation, trombus, odlišnosti tukové tkáně)
- tato kritéria spolehlivě odhadnou nonresekabilitu, ale pouze z 50% prediktivní hodnotou odhadnout resekabilitu

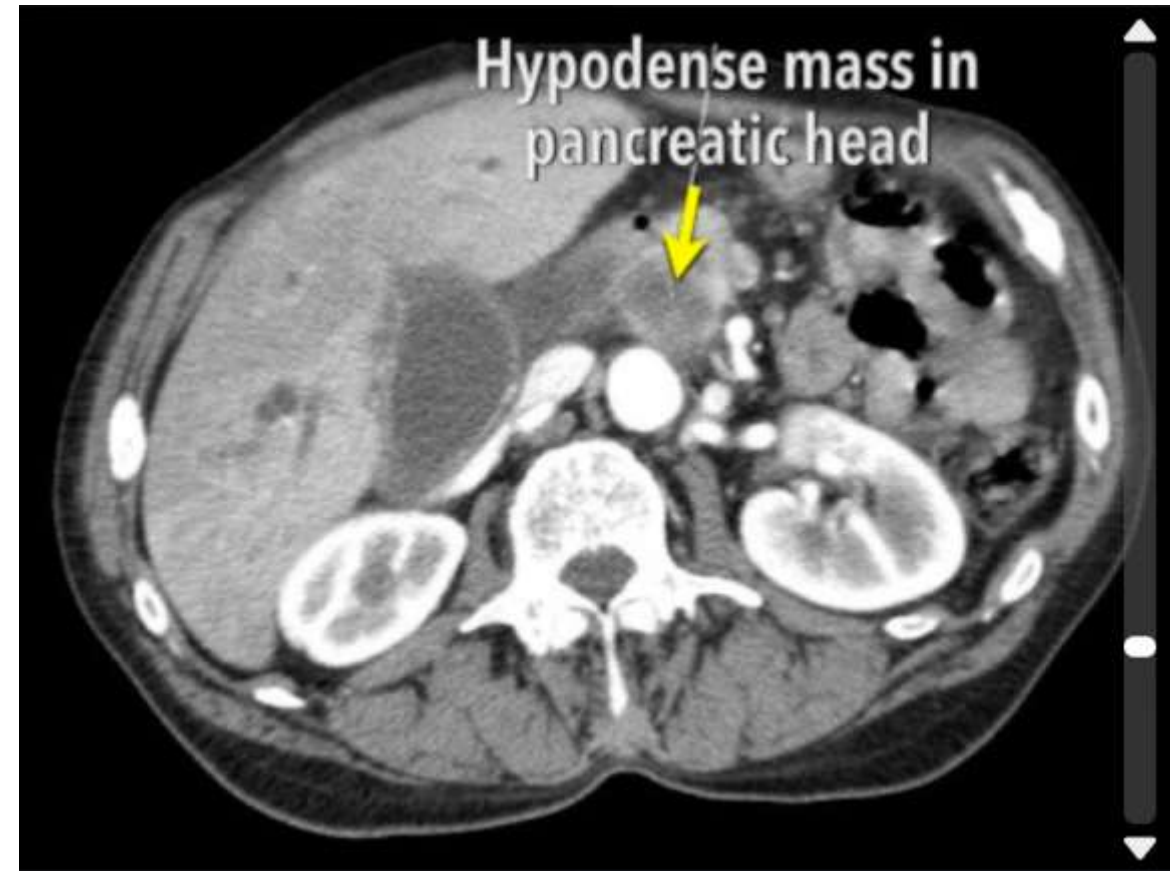
CT

- radiologické studie by měly zahrnovat **CT angiografii** (arteriální i venózní fázi) – v arteriální fázi kromě arterií hodnocení samotného tumoru (resp. pancreatic phase), ve venózní kromě žil i stav jater (hypodenzní MTS)
- pokud je karcinom zjištěný na běžném CT, měla by být doplněno vyšetření s angiografií
- v arteriální fázi (CT) nízce sytící se, homogenní, neohraničená léze

Vzor pro CT popis

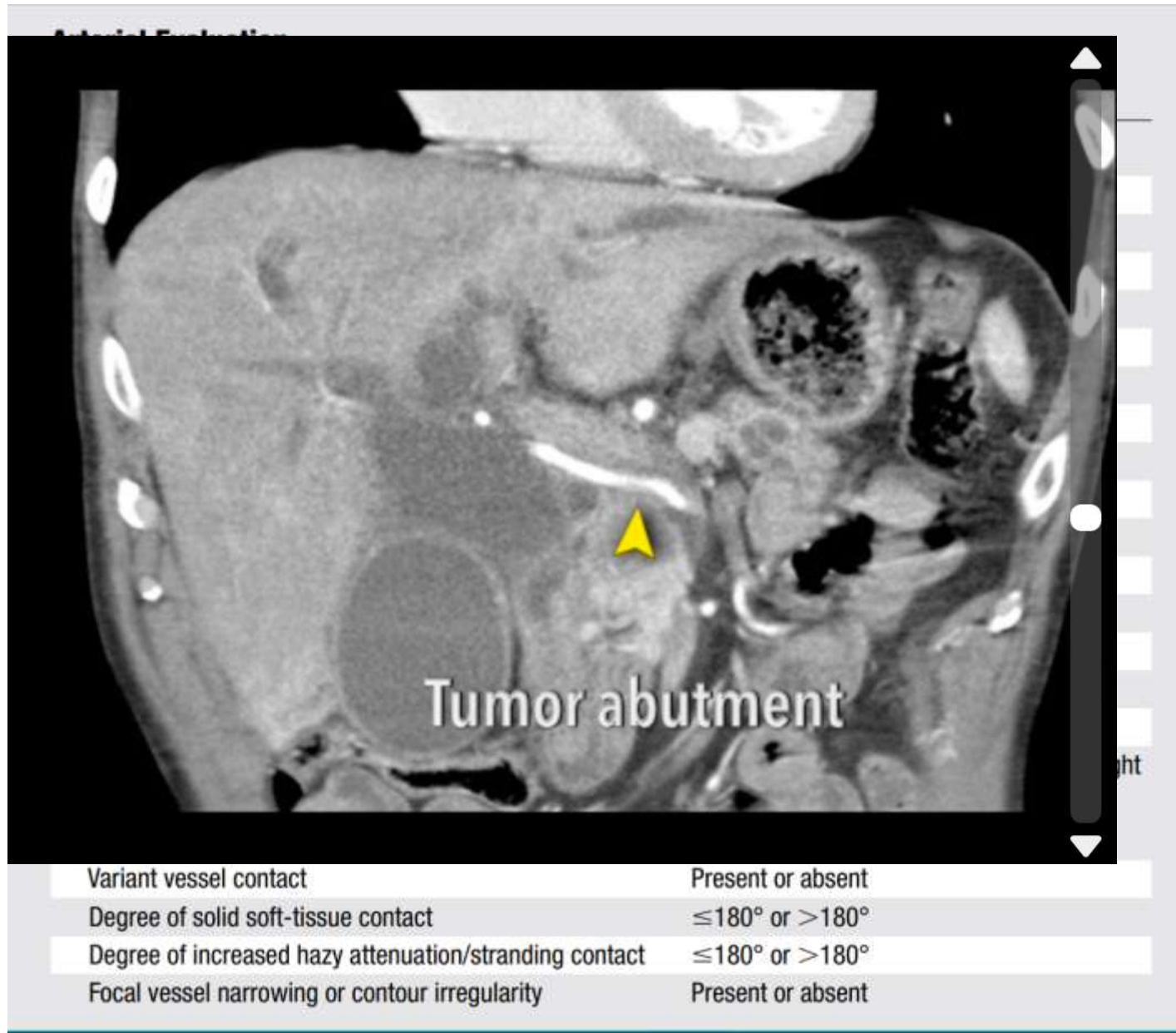
Morphologic Evaluation

Parameter	Finding
Appearance (in the pancreatic parenchymal phase)	Hypo-, iso-, or hyperattenuating
Size (maximal axial dimension in centimeters)	Measurable or nonmeasurable (isoattenuating tumors)
Location (head right of SMV, body left of SMV)	Head/uncinate or body/tail
Pancreatic duct narrowing/abrupt cut-off with or without upstream dilatation	Present or absent
Biliary tree abrupt cut-off with or without upstream dilatation	Present or absent



Mo Vzor pro CT popis

13



Al-Hawary et al.

A	Venous Evaluation	
	Parameter	Finding
	MPV	Present, absent, or complete occlusion
	Degree of solid soft-tissue contact	$\leq 180^\circ$ or $> 180^\circ$
	Degree of increased hazy attenuation/stranding contact	$\leq 180^\circ$ or $> 180^\circ$
	Focal vessel narrowing or contour irregularity (tethering or tear drop)	Present or absent
	SMV	Present, absent, or complete occlusion
	Degree of solid soft-tissue contact	$\leq 180^\circ$ or $> 180^\circ$
	Degree of increased hazy attenuation/stranding contact	$\leq 180^\circ$ or $> 180^\circ$
	Focal vessel narrowing or contour irregularity (tethering or tear drop)	Present or absent
	Extension to first draining vein	Present or absent
	Thrombus within vein	Present or absent (MPV, SMV, or splenic vein), (tumor, bland)
	Venous collaterals	Present or absent (around pancreatic head, porta hepatis, root of the mesentery, or left upper quadrant)

Vzor pro CT popis

Extrapar

Parameter

Liver lesio

Peritonea

Ascites

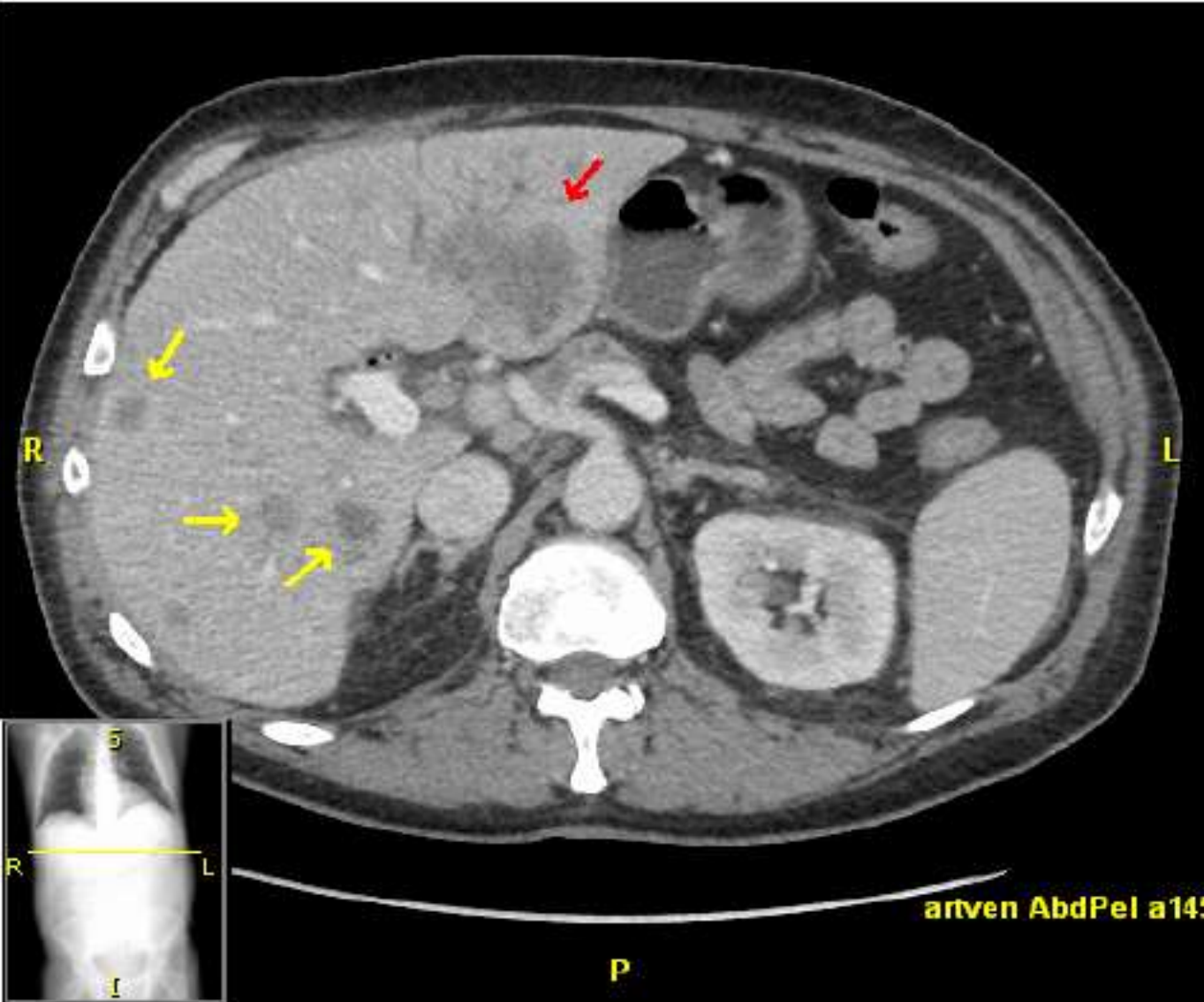
Suspiciou

Other extr
adjace

* Suspicious
characterize
as a cyst or

† Suspicious
or central ne

‡ Structures
organs.



hilum,

small to
le (such

geneity,

or other

MRI

- MRI není superiorní nad CT
- může být užitečná k detekci jaterních ložisek, MRI a MRI cholangiopankreatografie může být preferovaná pro cystické neoplasie a ke zhodnocení biliární anatomie

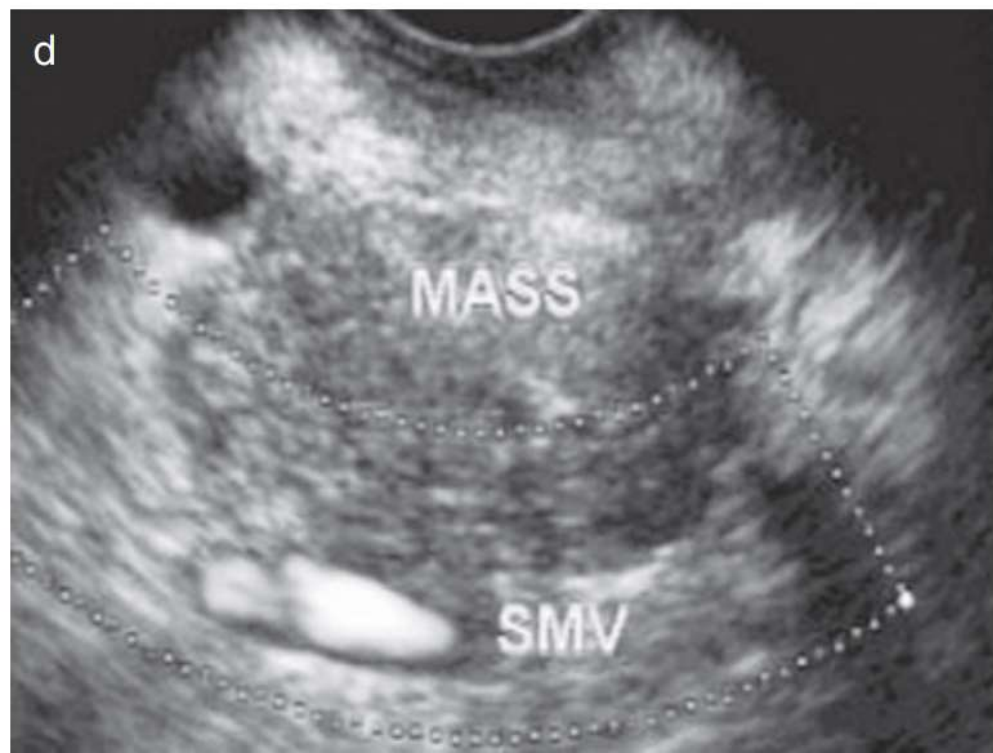
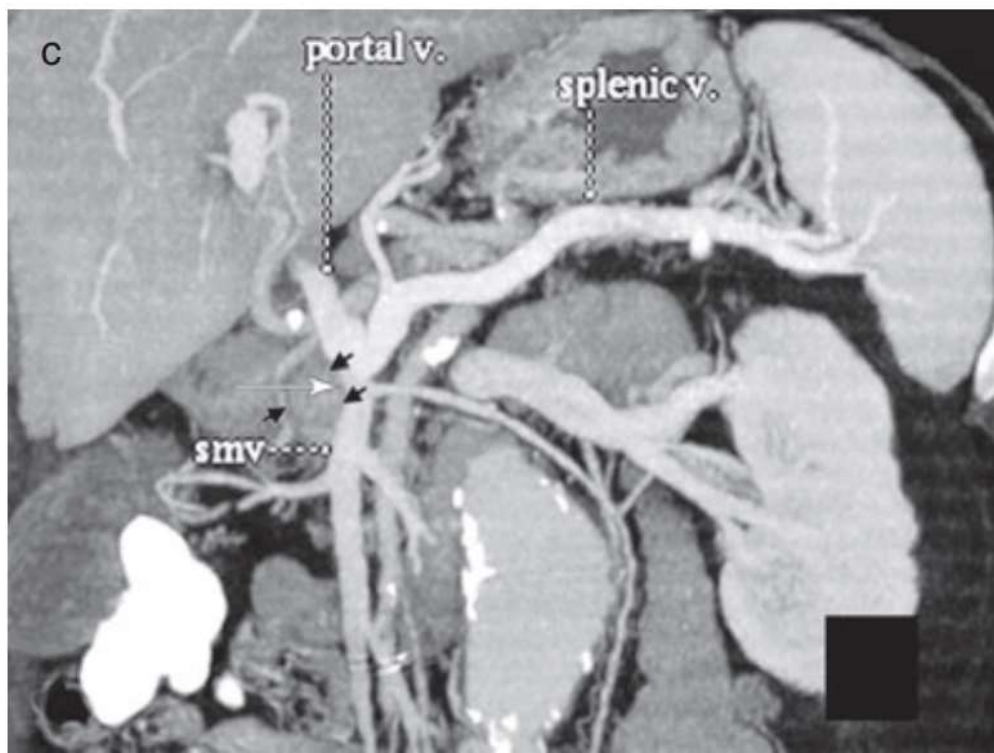
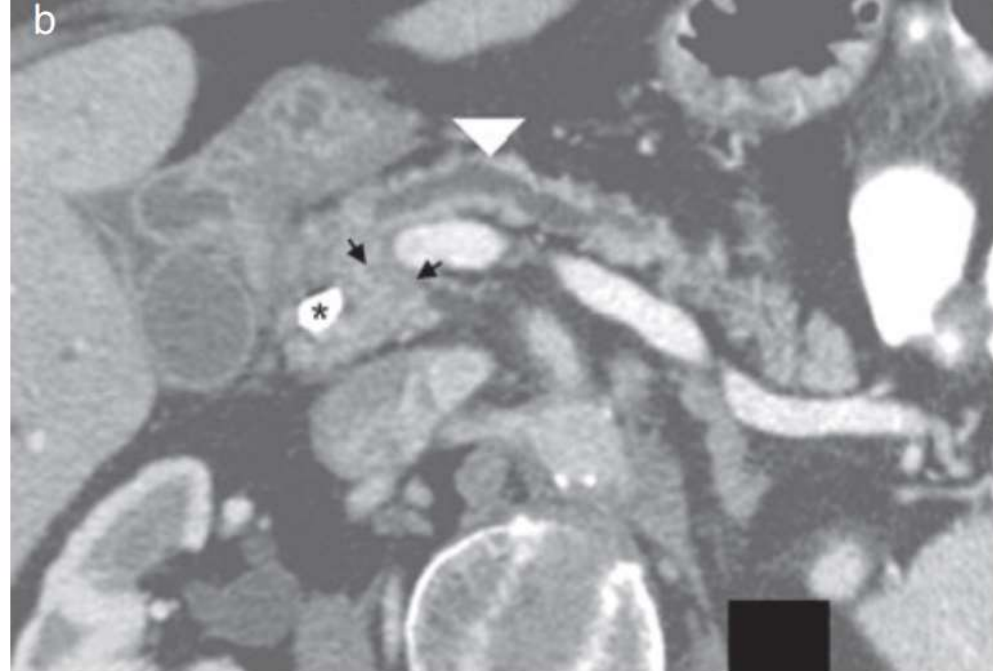
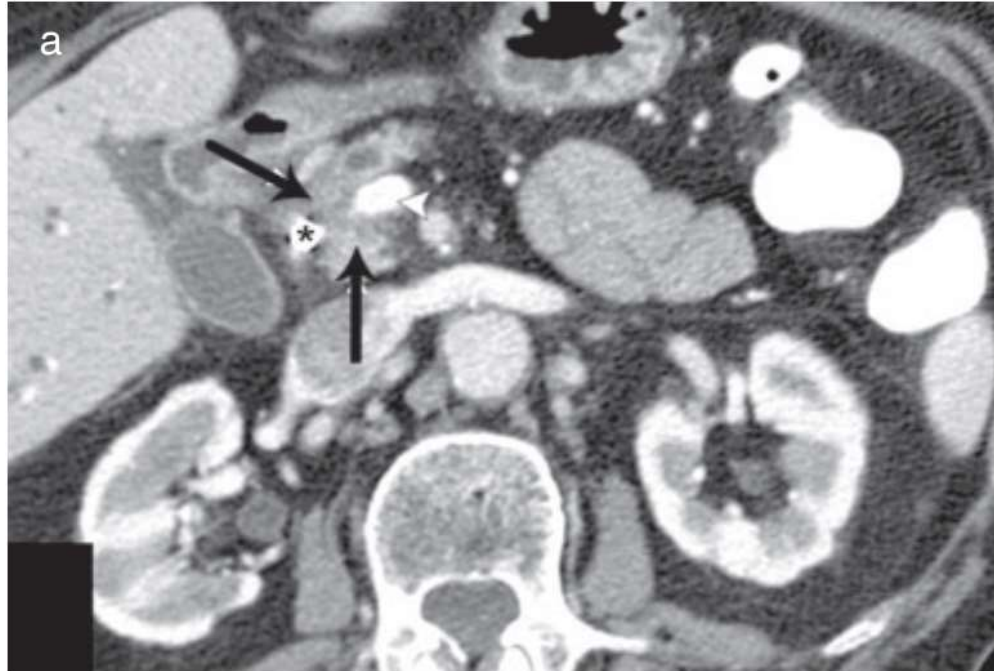
EUS

- transabdominální USG má omezenou senzitivitu diagnostiky i stagingu

- + EUS poskytuje HR
- + významná metoda
- + v detekci **vaskulárn**
- + možnost vzít vzorek



- omezená účinnost v detekci všech metastazovaných LU
 - bez možnosti zhodnotit MTS v pravém jaterním laloku a na peritoneu
 - (malé) riziko perforace duodena a krvácení, zkušenosti vyšetřujícího
- zitivita vs. 55% u CT)
a v. lienalis X v. a a.



Nádor pankreatu - biopsie

- EUS-naváděná biopsie
- perkutánní biopsie jaterní MTS
- perkutánní biopsie pankreatu je kontraindikovaná (zejména u resekabilních nálezů)

PET/CT nepřinese o moc víc informací

ERCP (patognomické při double-stop – u choledochu a d. pancreaticus), oproti CT nebo MRI malá dg. hodnota

stagingová laparoskopie (vyloučení perit. MTS) – někteří autoři

TNM klasifikace

Table 2. TNM classification 7th edition^a

Primary tumour (T)

T0 = No evidence of primary tumour

Tis = Carcinoma *in situ*

T1 = Tumour limited to the pancreas, ≤2 cm in greatest dimension

T2 = Tumour limited to the pancreas, >2 cm in greatest dimension

T3 = Tumour extends beyond the pancreas but without involvement of the coeliac axis or the superior mesenteric artery

T4 = Tumour involves the coeliac axis or the superior mesenteric artery (unresectable primary tumour)

Regional lymph nodes (N)

NX = Regional lymph nodes cannot be assessed

N0 = No regional lymph node metastasis

N1 = Regional lymph node metastasis

(A minimum number of 10 lymph nodes analysed is recommended.)

The regional lymph nodes are the peripancreatic nodes which may be subdivided as follows:

Superior Superior to head and body

Inferior Inferior to head and body

Anterior Anterior pancreaticoduodenal, pyloric (for tumours of head only), and proximal mesenteric

Posterior Posterior pancreaticoduodenal, common bile duct, and proximal mesenteric

Splenic Hilum of spleen and tail of pancreas (for tumours of body and tail only)

Coeliac For tumours of head only

Distant metastasis (M)

M1 Distant metastasis

^aBy permission of the American Joint Committee on Cancer (AJCC), Chicago, Illinois. The original source for this material is the AJCC Cancer Staging Handbook, Seventh Edition (2010) published by Springer Science and Business Media LLC, www.springer.com.

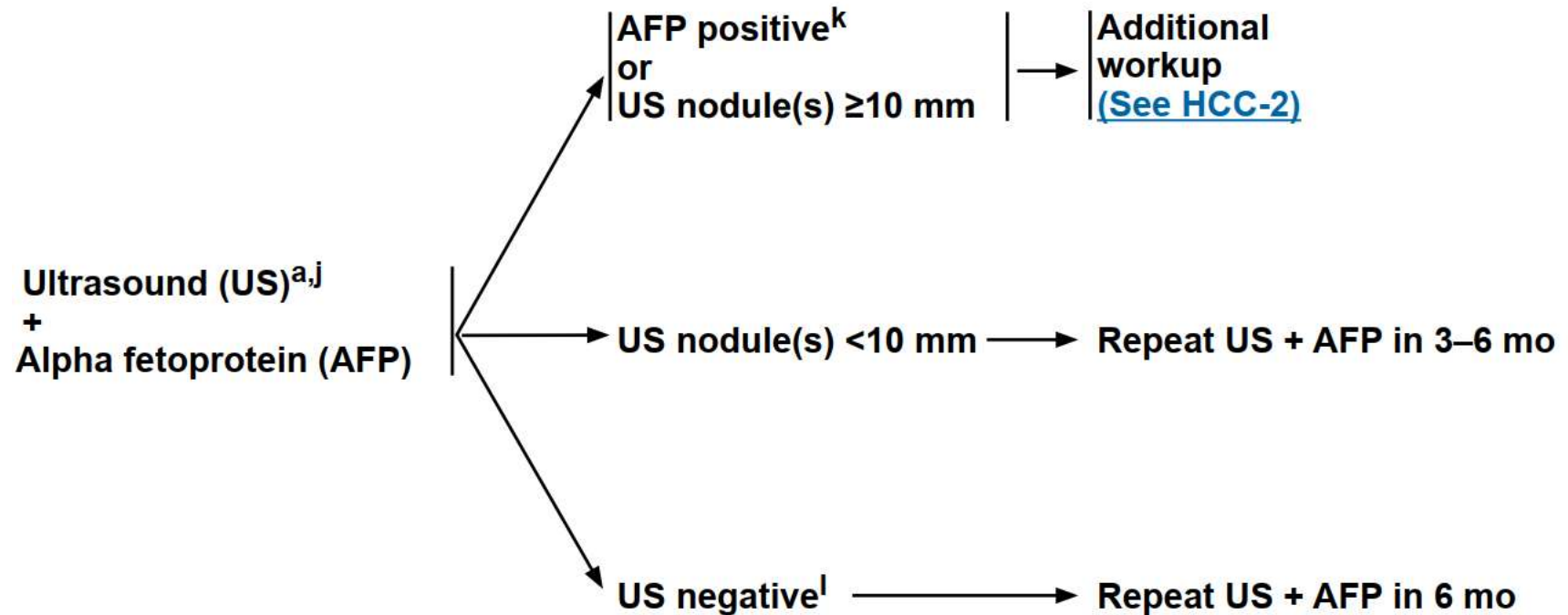
Nádory jater (HCC, CCA)

HCC surveillance/screening

- u rizikových pacientů
 - pacienti s cirhózou (bez ohledu na etiologii), pokud jaterní funkce dovolí kurativní nebo paliativní léčbu
 - HBV nosiči a HCV nakažení (bridging fibrosis), vyšší virová nálož koreluje s vyšším rizikem HCC (lepší výsledky při kontrole virové nálože)
- metodou volby sledování je transabdominální USG jater
 - Japonské studie – detekce prům. velikosti 1.6 cm
- sAFP zvyšuje úspěšnost zachytu o 6% (nicméně vyšší falešná pozitivita a horší cost-effectiveness ratio)
- surveillance vs. no surveillance (randomized control trial) – redukce mortality o 37% (nízká compliance sledování – 55%), intervaly 3 nebo 6 měsíců bez rozdílu

HCC surveillance/screening

- surveillance pacientů s rizikem vzniku HCC by mělo být prováděno **USG břicha** v intervalu **6 měsíců**, s nebo bez sledování hladin **sAFP**



Symptomy

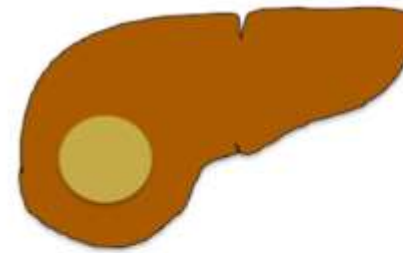
- anorexie, váhový úbytek, bolesti břicha, pocit plnosti, břišní dyskomfort
- náhlé zhoršení klinického stavu při dekompenzaci již dříve zjištěné jaterní cirhózy
- první projev u necirhotických pacientů (kromě nespecifických příznaků):
 - cholangitida při invazi nádoru do žlučových cest
 - Budd-Chiariho syndrom se vznikem trombóz při invazi do jaterních žil či vena cava inferior

Zobrazovací metody - HCC

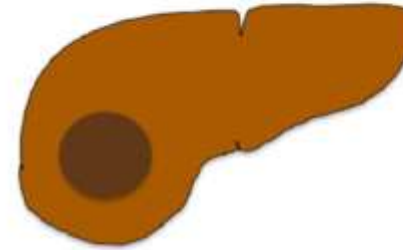
- základem je **multifazické CT**, CEMRI vyšetření břicha nebo CEUS
- k určení léze větší než 10 mm
- pro pacienty s **vysokým rizikem** vzniku HCC platí specifická diagnostická kritéria (**LI-RADS**), při naplnění téměř 100% pravděpodobnost = **bez nutnosti biopsie**
- **hlavní kritéria:**
 - 1) hyperenhancement v arteriální fázi
 - 2) washout ve venózní nebo opožděné fázi
 - 3) enhancement kapsuly
 - 4) růst (threshold)
- léze, které tato kritéria nenaplní, vyžadují další diagnostický postup (jiné zobrazovací vyšetření/biopsie)
- u pacientů s cirhózou nebo CHB je i vyšší riziko **iCCA** a smíšeného **iCCA/HCC**, většinou **nejsou naplněna** diagnostická kritéria -> biopsie

Arterial Phase**Hyperenhancement**

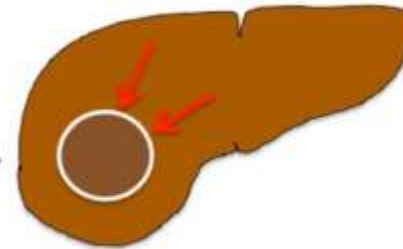
- Non-rim-like enhancement in arterial phase unequivocally greater than enhancement of liver

**„Wash-out“**

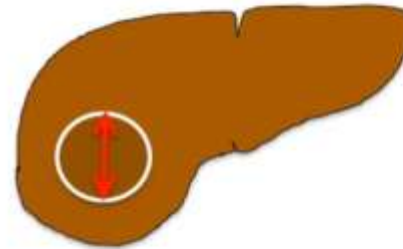
- Non-peripheral reduction in enhancement in whole or part of lesion (i.e., hypointensity/hypoattenuation in comparison to parenchyma)

**Capsule**

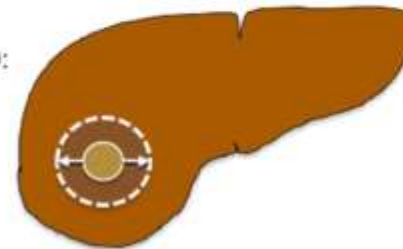
- Smooth, uniform border around most of or entire lesion
- Visible as enhancing rim on portal venous, delayed and/or transitional phase

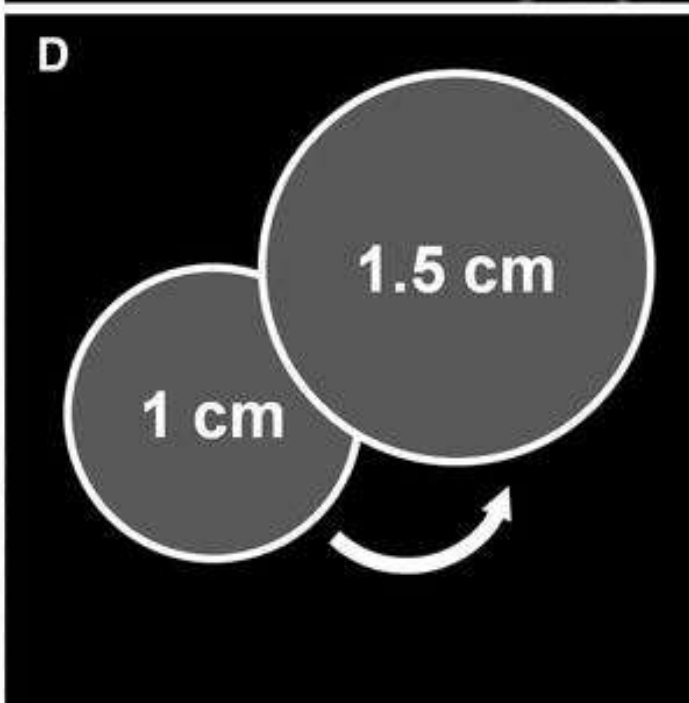
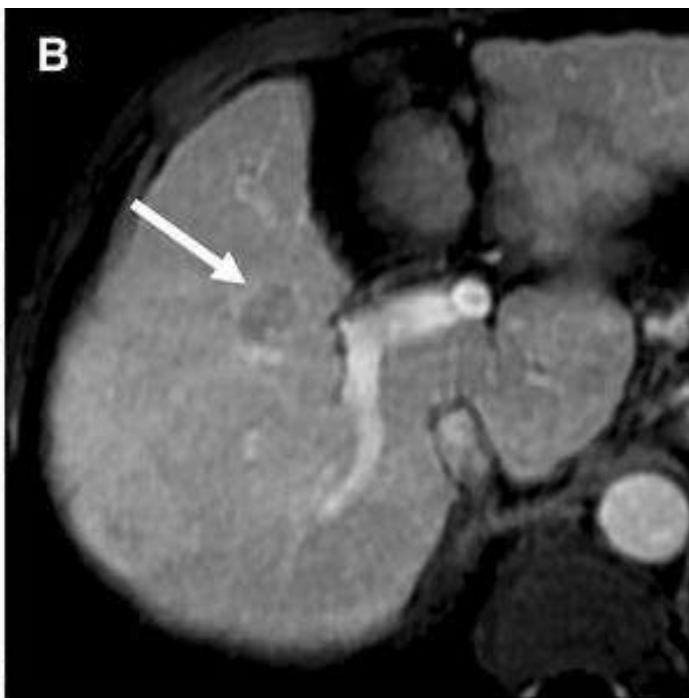
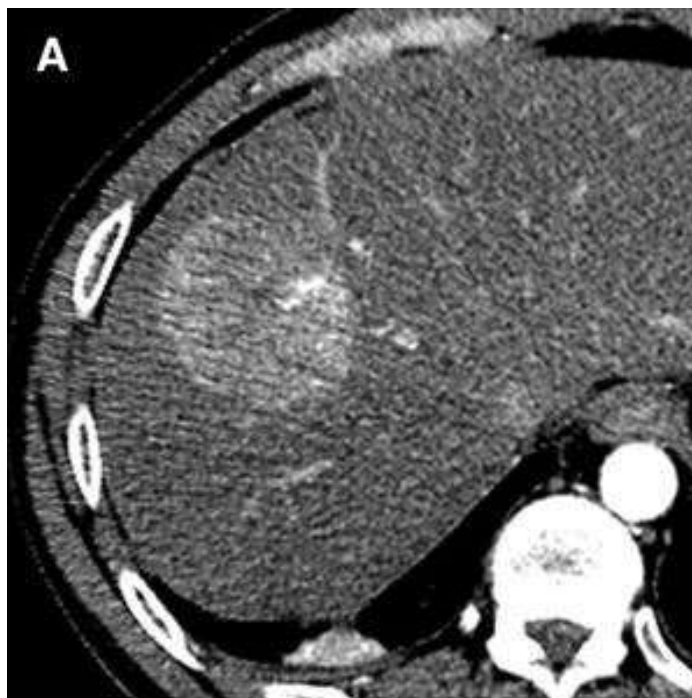
**Size of mass:**

- Largest outer-to-outer dimension
- Include capsule, if present

**Threshold growth**

- Size increase by a minimum of 5 mm AND:
 - $\geq 50\%$ increase in ≤ 6 months OR
 - $\geq 100\%$ increase > 6 months OR
 - Previously (≤ 24 months) not seen on MDCT/MRI, now ≥ 10 mm

**Fig. 3** LI-RADS major imaging features



CT/MRI Liver Imaging Reporting and Data System criteria, v. 2018

Table 2. CT/MRI LI-RADS diagnostic table

Untreated observation without pathological proof in patient at high risk for HCC

Definitely benign: LR-1

Probably benign: LR-2

Not categorisable, due to image degradation or omission: LR-NC

Definite tumour in vein (TIV): LR-TIV

Probably or definitely malignant but not HCC specific (e.g. if targetoid): LR-M

Otherwise, use CT/MRI diagnostic table below

Intermediate probability of malignancy: LR-3

Probably HCC: LR-4

Definitely HCC: LR-5

Arterial phase hyperenhancement (APHE)

		No APHE		APHE (not rim)		
Observation size (mm)		< 20	≥ 20	< 10	10-19	≥ 20
Count major features:	None	LR-3	LR-3	LR-3	LR-3	LR-4
'Washout' (not peripheral)	One	LR-3	LR-4	LR-4	LR-4/LR-5 ^b	LR-5
Enhancing 'capsule'	≥ Two	LR-4	LR-4	LR-4	LR-5	LR-5
Threshold growth ^a						

^aThreshold growth definition:

≥ 50% increase in size in ≤ 6 months, OR

Previously unseen on CT or MRI, now ≥ 10 mm, in ≤ 24 months.

^bObservations in this cell are categorised based on one additional major feature: LR-4 if enhancing 'capsule'; LR-5 if non-peripheral 'washout' OR threshold growth.

CT, computed tomography; HCC, hepatocellular carcinoma; LI-RADS, Liver Imaging Reporting and Data System; LR, liver resection; MRI, magnetic resonance imaging.

Histologické vyšetření

- **biopticky** nebo peroperačně zajištěný vzorek
- současně analýza netumorózní tkáně jater (k posouzení stavu a možné etiologie)

1) v případě, že jde o **vysoce suspektní** nález na CT/MRI, ale **bez splnění dg. kritérií**

2) léze splňuje kritéria, ale:

- pacient **není rizikový**
- cirhózu má, ale **etiologie** je kardiální, kongenitální nebo vaskulární (Budd-Chiari)
- **elevace CA19-9** nebo **CEA** – susp. cholangioca. nebo smíšený tumor (HCC/CC)

Rizika biopsie

- mírné krvácení ve 3-4% případů
- vážná krvácení vyžadující transfuze – 0,5% případů
- needle track seeding – 2,7%, medián času do šíření je 17 měsíců

Workup

Multidisciplinární tým:

- anamnéza a fyzikální vyšetření, rozsah, AFP, jaterní funkce, portální tlak a PS
 - rozsah (počet a velikost nodulů, vaskulární invaze, exktrahepatální šíření) pomocí MRI nebo CT
 - CT hrudníku
 - scintigrafie skeletu není doporučena
 - není prokázaný benefit PET/CT vyšetření
- zhodnocení jaterních funkcí pomocí **Child-Pugh klasifikace**
- systém stagingu: TNM, Okuda, CLIP, JIS a **BCLC**
- spolupráce s hepatologem

3 typy HCC

1. opouzdřená masa solidního nádoru (monolokulární) - objemná masa, může obsahovat, nekrózy, tuk a/nebo kalcifikace
2. nodulární nádor (multifokální) - vícečetná ložiska variabilního vzhledu
3. infiltrativní difusní typ - může být těžko odlišitelný od samotné cirhózy

Child-Turcotte-Pugh klasifikace

Parameter	Points assigned		
	1	2	3
Ascites	Absent	Slight	Moderate
Bilirubin	<2 mg/dL (<34.2 micromol/L)	2 to 3 mg/dL (34.2 to 51.3 micromol/L)	>3 mg/dL (>51.3 micromol/L)
Albumin	>3.5 g/dL (35 g/L)	2.8 to 3.5 g/dL (28 to 35 g/L)	<2.8 g/dL (<28 g/L)
Prothrombin time (seconds over control) or INR	<4 <1.7	4 to 6 1.7 to 2.3	>6 >2.3
Encephalopathy	None	Grade 1 to 2	Grade 3 to 4

UpToDate

Skóre:

5-6 = Child-Pugh A (dobře kompenzované onemocnění)

7-9 = Child-Pugh B

10 – 15 = Child-Pugh C (1-2leté přežití = 45-35%)

Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) system

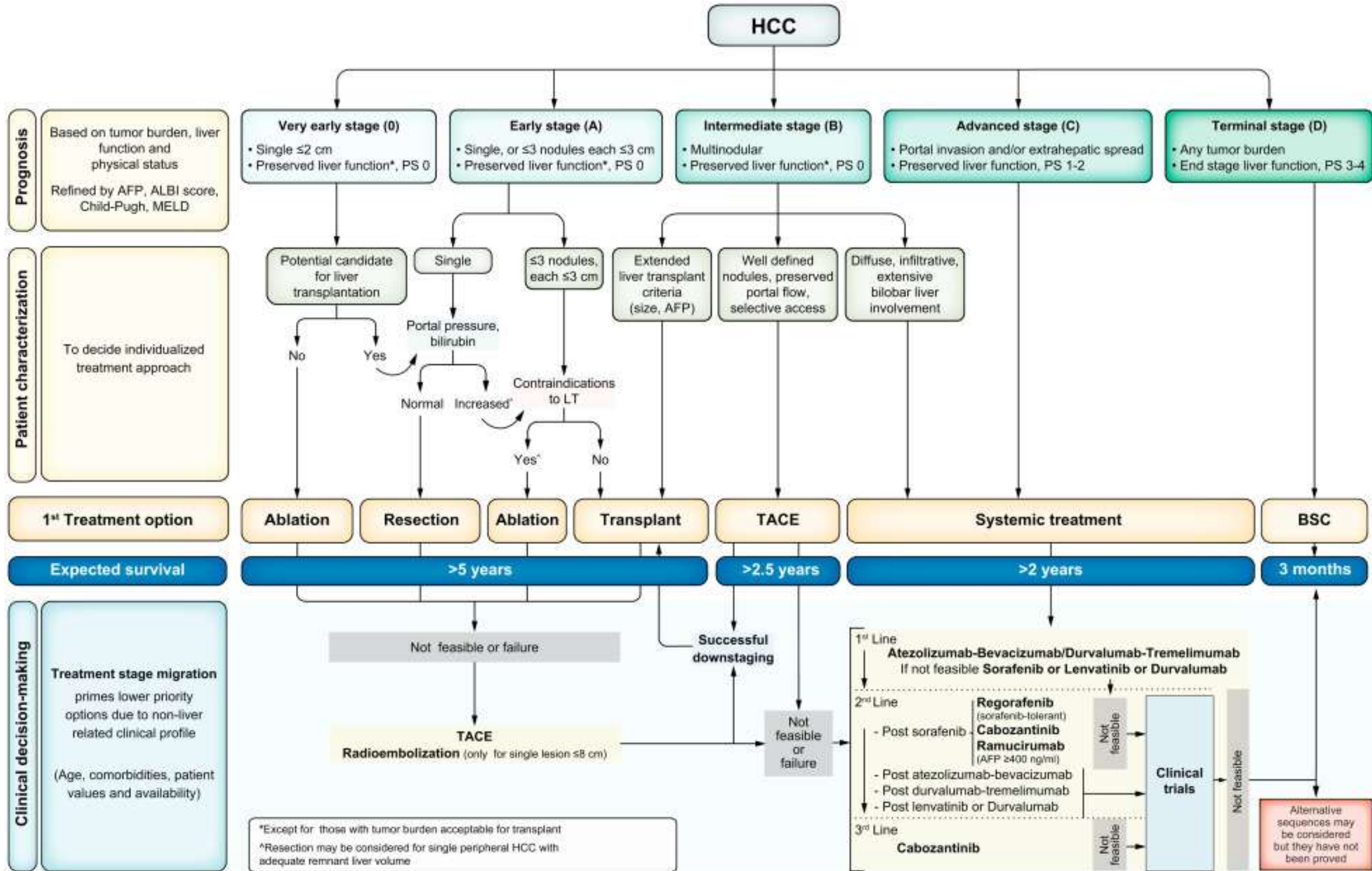
- stage 0-D
- adekvátní terapeutické přístupy
- bez léčby je median přežití u 0 a A více než 5 let, u stadia D 3 měsíce

BCLC **0** (velmi časné stadium): 1 uzel, velikost pod 2 cm, bez vaskulární invaze, PS0, CPA

BCLC **A** (časné stadium): 1 uzel velikosti pod 5 cm/3 uzly, každý pod 3 cm

BCLC **B** (střední stadium): velký tumor/multifokální, asymptomatický pacient

BCLC **C** (pokročilé stadium): symptomatický pacient, makrovaskulární invaze, extrahepatální rozsev



- izolovaný intrahepatální tumor, který splňuje kritéria malignity, ale ne HCC

multifazické CECT:

- hypodenzní ložisko, někdy s kalcifikacemi, homogenní, obvykle bez, hemoragií či nekróz.
- postkontrastně:
 - v arteriální fázi patrné sycení v periférii různé intenzity, které ale nemá nodulární charakter
 - v pozdní fázi se obvykle celé nasytí, centrální část s větším obsahem fibrózní tkáně se lehce sytí v pozdní fázi
 - může být patrná dilatace periferních žlučovodů za expanzí.

CEMRI: se

- intrahepatální CCC vypadá jako velká masa nízké intenzity signálu v T1 vážených obrazech
- v T2 obraze je někdy patrná hypointenzní area odpovídající centrální jizvě, postkontrastně se ložisko sytí

3 typy CCA

1. intrahepatální (periferní) - z drobných intrahepatálních žlučovodů (10%)
2. hilový (tzv. Klatskinův tumor) - v oblasti bifurkace žlučovodů
3. extrahepatální - nejčastější typ

iCCA workup

Multidisciplinární tým:

- anamnéza a fyzikální vyšetření
- laboratoř
- TM: Ca19-9, CEA, (AFP)
- CT hrudníku, (gastroduodenoskopie/kolonoskopie)
- sérologie virů hepatitidy
- biopsie (core needle)
- spolupráce s hepatologem

Zdroje

1. Dufour JF. Treatment allocation in hepatocellular carcinoma: Assessment of the BCLC algorithm. :9.
2. Sahani DV, Shah ZK, Catalano OA, Boland GW, Brugge WR. Radiology of pancreatic adenocarcinoma: Current status of imaging: Diagnostic imaging: pancreatic adenocarcinoma. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2007;23(1):23-33. doi:[10.1111/j.1440-1746.2007.05117.x](https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.2007.05117.x)
3. Kiss I, Andrašina T. Primární zhoubné nádory jater, žlučníku a žlučových cest. In: *Klinická onkologie pro mediky*. Třetí, přepracované a doplněné vydání. Lékařská fakulta Masarykovy univerzity; 2021:468.
<https://portal.med.muni.cz/clanek-661-klinicka-onkologie-pro-mediky-solidni-nadory-nadory-detskeho-veku-a-hematologicke-malignity-treti-prepracovane-a-doplnene-vydani.html>.
4. Al-Hawary MM, Francis IR, Chari ST, et al. Pancreatic Ductal Adenocarcinoma Radiology Reporting Template: Consensus Statement of the Society of Abdominal Radiology and the American Pancreatic Association. *Radiology*. 2014;270(1):248-260. doi:[10.1148/radiol.13131184](https://doi.org/10.1148/radiol.13131184)
5. Lindquist CM, Miller FH, Hammond NA, Nikolaidis P. Pancreatic cancer screening. *Abdom Radiol*. 2018;43(2):264-272. doi:[10.1007/s00261-017-1308-z](https://doi.org/10.1007/s00261-017-1308-z)
6. NCCN. National Comprehensive Cancer Network Guidelines Version 1.2022: Pancreatic Adenocarcinoma. Published online February 24, 2022.
7. NCCN. National Comprehensive Cancer Network Guidelines Version 1.2022: Hepatobiliary Cancers. Published online March 29, 2022.

Zdroje

8. Schima W, Heiken J. LI-RADS v2017 for liver nodules: how we read and report. *Cancer Imaging*. 2018;18(1):14. doi:[10.1186/s40644-018-0149-5](https://doi.org/10.1186/s40644-018-0149-5)
9. Šmajerová M. *Kontrastní ultrasonografie v hodnocení náhodných fokálních jaterních lézí - ekonomická analýza*. Disertační práce. Masarykova univerzita; 2020.
10. Vogel A, Cervantes A, Chau I, et al. Hepatocellular carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2018;29:iv238-iv255. doi:[10.1093/annonc/mdy308](https://doi.org/10.1093/annonc/mdy308)
11. Santillan C. CT and MRI of the liver for hepatocellular carcinoma. *HR*. 2020;2020. doi:[10.20517/2394-5079.2020.60](https://doi.org/10.20517/2394-5079.2020.60)
12. Ducreux M, Cuhna ASa, Caramella C, et al. Cancer of the pancreas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2015;26:v56-v68. doi:[10.1093/annonc/mdv295](https://doi.org/10.1093/annonc/mdv295)
13. Piñero F, Dirchwolf M, Pessôa MG. Biomarkers in Hepatocellular Carcinoma: Diagnosis, Prognosis and Treatment Response Assessment. *Cells*. 2020;9(6):1370. doi:[10.3390/cells9061370](https://doi.org/10.3390/cells9061370)
14. Reig M, Forner A, Rimola J, et al. BCLC strategy for prognosis prediction and treatment recommendation: The 2022 update. *Journal of Hepatology*. 2022;76(3):681-693. doi:[10.1016/j.jhep.2021.11.018](https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.11.018)
15. https://www.ikem.cz/plm_lp_LP_19504-L0000006.htm
16. Halfdanarson, Thorvardur & Haraldsdottir, Sigurdís & Borad, Mitesh. (2013). Advances in systemic therapy for advanced pancreatobiliary malignancies. F1000Research. 2. 10.12688/f1000research.2-105.v1. Metastatic-pancreatic-cancer-Multiple-small-liver-metastases-yellow-arrows-and-a.png