

# Faktor Prediktif Rekurensi Dini Adenokarsinoma Pankreas Setelah Bedah Reseksi Kuratif: *Systematic Review*

Favian Ariiq Rahmat, Muhammad Faza Soelaeman, Aji Wahyu Wardhana  
Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta, Indonesia

## ABSTRAK

**Pendahuluan:** Adenokarsinoma pankreas merupakan salah satu jenis kanker dengan tingkat kelangsungan hidup kurang dari 5% setelah 5 tahun. Operasi reseksi merupakan satu-satunya terapi kuratif, namun hingga 85% kasus kambuh. Oleh sebab itu, untuk penatalaksanaan lebih lanjut, penting untuk mengidentifikasi faktor-faktor yang dapat memprediksi kemungkinan kekambuhan. **Metode:** Tinjauan sistematis studi yang diperoleh dari *database* PubMed MEDLINE dilakukan dengan menggunakan pedoman PRISMA. **Hasil:** Didapatkan 1.345 studi dan 34 studi dianalisis. Tiga puluh lima faktor prediktif diidentifikasi dan diklasifikasikan menjadi faktor pra-operasi dan pasca-operasi yang selanjutnya dikelompokkan menjadi karakteristik pasien, *biomarker*, karakteristik tumor, dan genetik. Faktor yang paling banyak ditemukan adalah metastasis kelenjar getah bening, kadar serum CA 19-9, dan ukuran tumor. **Simpulan:** Karakteristik pasien pra-operasi dan pasca-operasi, genetik, *biomarker*, dan karakteristik tumor dapat digunakan sebagai prediktor strategi tindak lanjut untuk meningkatkan tingkat kelangsungan hidup pasien.

**Kata Kunci:** Adenokarsinoma pankreas, faktor prediktif, kekambuhan, reseksi.

## ABSTRACT

**Introduction:** Pancreatic adenocarcinoma stands as one of the most devastating forms of cancer, with a survival rate of less than 5% after 5 years. Despite resection surgery being the only curative option, recurrence occurs in up to 85% of cases. It is crucial to identify factors that can accurately predict the probability of recurrence for more effective management strategies. **Method:** Following the PRISMA guidelines, a systematic review was carried out by extracting relevant studies from the PubMed MEDLINE database. **Results:** A total of 1,345 studies were initially identified, and 34 studies were analyzed. A total of thirty-five predictive factors were identified and classified into preoperative and postoperative categories. These factors were further subdivided into patient characteristics, biomarkers, tumor characteristics, and genetics. The most frequently observed factors were lymph node metastasis, serum CA 19-9 level, and tumor size. **Conclusion:** Preoperative and postoperative patient characteristics, genetics, biomarkers, and tumor characteristics data can be utilized to predict and implement suitable follow-up strategies aimed at enhancing patient survival rates. **Favian Ariiq Rahmat, Muhammad Faza Soelaeman, Aji Wahyu Wardhana. Predictive Factors for Early Recurrence of Pancreatic Adenocarcinoma After Curative Resection: A Systematic Review.**

**Keywords:** Pancreatic adenocarcinoma, predictive factors, recurrence, resection.



Cermin Dunia Kedokteran is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License.

## PENDAHULUAN

Kanker pankreas masih menjadi salah satu jenis kanker mematikan dengan tingkat kematian tertinggi. Berdasarkan data tahun 2022, kanker pankreas menyebabkan sekitar 467.242 kematian, sementara insidennya sekitar 510.566 orang.<sup>1,2</sup>

Sebagian besar kanker pankreas berjenis adenokarsinoma (95% dari total kasus), diikuti oleh tumor neuroendokrin.<sup>3,4</sup>

Angka harapan hidup penderita kanker pankreas sangat rendah. Kurang dari 20% orang yang dapat hidup selama 1 tahun setelah diagnosis, dan kurang dari 5% yang dapat hidup selama 5 tahun.<sup>5</sup>

Selama 20 tahun terakhir, tidak ada perbaikan signifikan dalam prognosis, insiden, dan tingkat kematian penyakit ini.<sup>6</sup> Deteksi dini kanker pankreas cukup sulit mengingat gejalanya tidak spesifik atau bahkan hampir tidak ada gejala pada tahap awal, sehingga

banyak kasus kanker pankreas terdiagnosis saat stadium lanjut. Gejala umum yang mungkin muncul meliputi kuning pada kulit dan mata (*jaundice*), penurunan berat badan, nyeri abdomen, diare, dan peningkatan lemak dalam tinja (*steatorrhea*).<sup>7</sup>

Apabila terdapat kecurigaan kanker pankreas, *CT scan* dapat mengonfirmasi diagnosis.<sup>8</sup> Selanjutnya, dilakukan biopsi untuk menentukan jenis kanker dan tingkat keganasan sel, yang akan menjadi acuan

**Alamat Korespondensi** email: Fazasoelaeman@gmail.com



pengobatan.<sup>9</sup>

Reseksi bedah merupakan satu-satunya terapi kuratif untuk adenokarsinoma pankreas. Namun, hanya 5%-25% pasien kanker pankreas yang memenuhi syarat untuk menjalani operasi; sebagian besar kasus yang cocok untuk pembedahan yaitu pada tahap awal. Meskipun demikian, bahkan pada pasien yang berhasil menjalani reseksi dengan margin negatif (R0), angka kelangsungan hidup 5 tahun hanya sekitar 20%, dengan rata-rata masa hidup selama 12-20 bulan.<sup>9</sup>

Kemoterapi adjuvan, seperti *5-fluorouracil* dan *gemcitabine*, telah terbukti dapat meningkatkan tingkat kelangsungan hidup.<sup>10</sup> Meski demikian, tingkat kekambuhan kanker pankreas tetap tinggi, mencapai 85%.<sup>11</sup>

Tingginya tingkat kekambuhan ini juga menjadi penyebab tingkat kelangsungan hidup yang rendah.

Hingga saat ini, belum ada pedoman spesifik

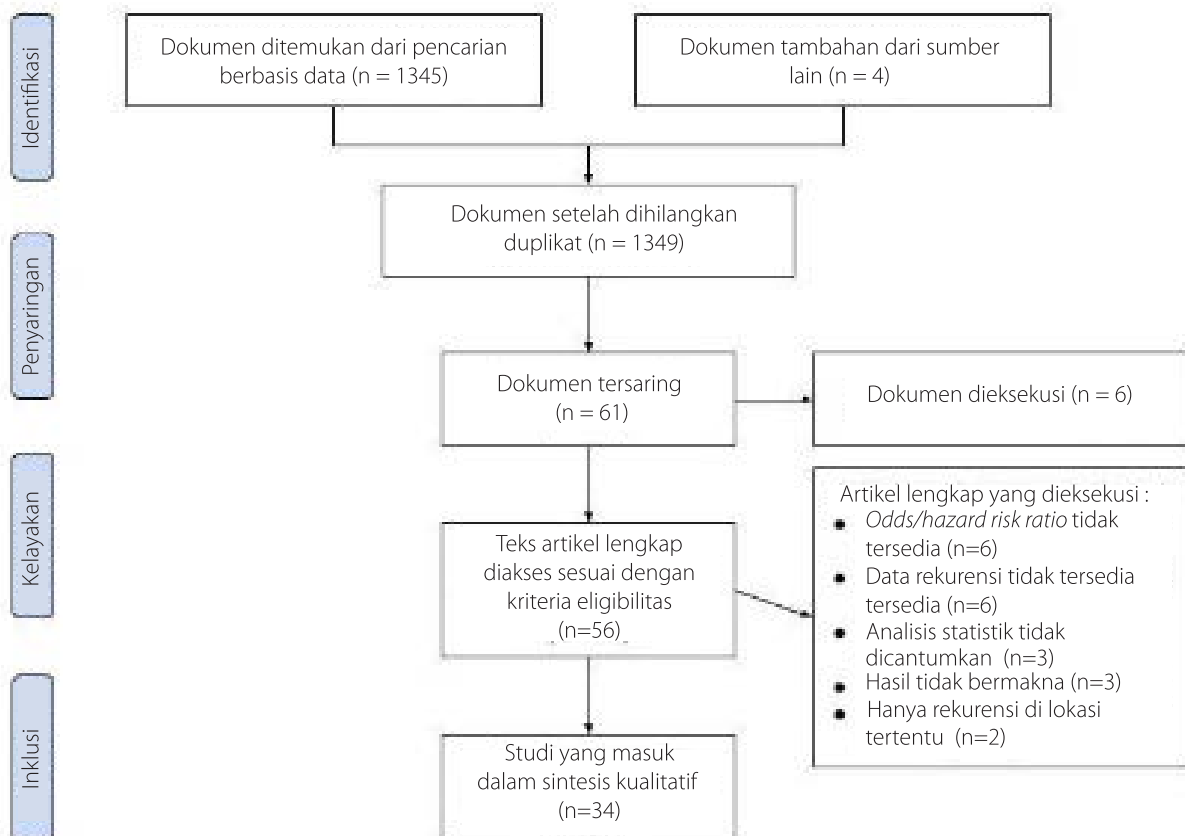
faktor-faktor yang dapat memengaruhi rencana tindak lanjut serta tata laksana pasien setelah operasi. Oleh karena itu, penting untuk mengetahui faktor prediktif kekambuhan kasus adenokarsinoma pankreas pasca-reseksi bedah yang diharapkan dapat digunakan sebagai panduan tata laksana lebih lanjut.

### METODE

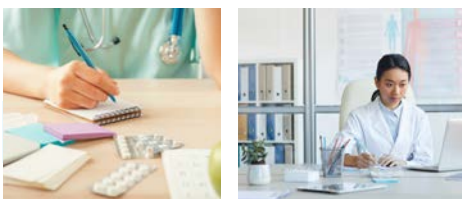
Pedoman *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis (PRISMA)*<sup>12</sup> digunakan pada studi ini. Dilakukan peninjauan sistematis atas studi observasional yang dipublikasi dalam 15 tahun terakhir hingga sebelum 5 Januari 2023 dengan tujuan menganalisis faktor prediktif rekurensi dini pada kanker pankreas. Pencarian literatur yang relevan hanya menggunakan data dari PubMed MEDLINE, karena keterbatasan akses. Studi ini menggunakan kata kunci 'adenokarsinoma', 'pankreas', 'rekurensi', dan 'predictor'. Penggunaan persamaan kata kunci tersebut dan *Boolean term* "OR" dilakukan untuk memperluas cakupan pencarian.

Strategi pencarian studi ini menggunakan beberapa kombinasi kata kunci sebagai berikut: ((((((*pancreatic OR pancreas*) AND (*cancer OR adenocarcinoma*))) AND (*recurrent OR recurrence OR recurred OR recur OR relapse*)) AND (*resection OR operation OR surgery OR surgical*)) AND (*predictor OR risk factor OR risk*)). Jika ditemukan studi lain yang relevan namun tidak muncul dalam hasil pencarian awal, pencarian tambahan dilakukan untuk memperoleh studi tersebut guna mendukung penelitian ini.

Setelah diperoleh hasil pencarian, langkah pertama adalah menyaring judul dan abstrak artikel-artikel tersebut. Kemudian dilakukan ekstraksi data yang relevan dari artikel-artikel lengkap serta ringkasan data teks tersebut disusun. Informasi yang diperoleh dari proses tersebut dikumpulkan dalam 1 tabel untuk dianalisis. Perbedaan pendapat dalam pengumpulan dan pemilihan studi serta data akan diselesaikan oleh para penulis melalui diskusi internal. Diagram alur proses dapat dilihat di **Gambar 1**.



**Gambar 1.** Alur diagram dalam proses seleksi studi.



Kriteria inklusi studi ini meliputi studi berbahasa Inggris berupa studi *cohort*, *case control*, *cross-sectional*, dan *clinical trial*; sedangkan *review article*, *case study*, *case report*, dan *conference abstracts* dieksklusi. Sampel yang dipilih yaitu pasien adenokarsinoma pankreas yang menjalani reseksi bedah kuratif, berusia lebih dari 18 tahun. Studi yang menggabungkan data dengan jenis tumor lain, seperti tumor periampular ataupun tumor neuroendokrin, dieksklusi.

Data diekstraksi dari artikel yang sebelumnya telah dipilih. Data yang diekstraksi meliputi penulis pertama, tahun publikasi, jenis studi, jumlah sampel, prosedur reseksi, terapi adjuvan yang digunakan, dan *hazard/risk/odds ratio* dari *disease-free survival* (DFS), *relapse-free survival* (RFS), atau *early recurrence*.

Dilakukan penilaian terhadap *bias* setiap studi yang dimasukkan dalam *systematic review*. Penilaian *bias* antar studi juga dilakukan untuk

mengidentifikasi potensi *bias* publikasi atau *bias* lainnya yang dapat memengaruhi hasil analisis secara keseluruhan. Penilaian *bias* pada studi individu menggunakan *Newcastle-Ottawa scale* (NOS).<sup>13</sup> Skala ini mengevaluasi sebuah studi berdasarkan 3 aspek utama, yaitu pemilihan kelompok yang diteliti, perbandingan antar kelompok, dan penilaian dari kedua kelompok terpapar atau hasil yang diinginkan.

**HASIL**

Pencarian awal menghasilkan 1.345 studi, ditambah 4 studi yang tidak termasuk dalam hasil awal. Selanjutnya dilakukan penyaringan judul dan abstrak atas studi-studi yang ditemukan tersebut. Setelah penyaringan, tersisa 61 artikel yang dinilai teks lengkapnya sesuai kriteria eligibilitas yang telah ditetapkan. Namun, 5 studi tidak dapat ditemukan aksesnya, sehingga harus dieksklusi. Dari 56 studi yang berhasil diakses, 22 studi dieksklusi karena tidak memenuhi kriteria eligibilitas

yang telah ditetapkan, tersisa 34 studi yang memenuhi kriteria eligibilitas dan digunakan dalam studi *systematic review* ini. Alur proses seleksi studi disajikan dalam **Gambar 1**, sedangkan karakteristik dan hasil studi yang digunakan tersaji dalam **Tabel 1**.<sup>14-46</sup>

Dari 34 studi yang dianalisis, sebanyak 31 studi dikategorikan sebagai studi retrospektif; terdapat 3 studi yang termasuk kategori studi prospektif, yang dimasukkan untuk analisis kualitatif. Berdasarkan lokasi studi, 12 studi berasal dari Jepang, 6 studi berasal dari Tiongkok, 5 studi berasal dari Amerika Serikat, 3 studi berasal dari Italia, 3 studi berasal dari Korea Selatan, 1 studi berasal dari Belgia, 1 studi berasal dari Jerman, 1 studi berasal dari Australia dan Inggris, 1 studi berasal dari Perancis dan Kanada, serta 1 studi berasal dari kerjasama beberapa negara (**Gambar 2**). Seluruh studi yang dianalisis mempunyai total sampel 8.082 pasien adenokarsinoma pankreas dan menjalani reseksi bedah.

**Tabel 1.** Karakteristik dan hasil studi.

No	Sumber	Jumlah Sampel	Periode Studi	Metodologi Studi	Tipe Reseksi	Tipe Terapi Adjuvan	Faktor Prediktif
1	Matsu-moto I, et al, 2015. <sup>26</sup>	968	2001 - 2012	Retrospektif	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Pankreatikoduodenektomi (n = 641)</li> <li>▪ Pankreatektomi distal (n = 298)/ total (n = 29)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Monoterapi <i>gemcitabine</i> (n = 436)</li> <li>▪ Monoterapi S-1 (n = 58)</li> <li>▪ <i>Gemcitabine plus S-1</i> (n = 135)</li> <li>▪ <i>Gemcitabine plus 5-fluorouracil</i> (n = 106)</li> <li>▪ Regimen lain (n = 60)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Rekurensi dini (&lt;6 bulan)</li> <li>▪ Nilai prognostik <i>modified Glasgow</i> = 2 (OR: 2,06; 95% CI 1,05-3,95)</li> <li>▪ CA 19 – 9 pra-operatif &gt;300 (OR: 1,94; 95% CI 1,29-2,90)</li> <li>▪ Ukuran tumor &gt;3 cm (OR: 1,72; 95% CI 1,16-2,56)</li> </ul>
2	Huang YK, et al, 2014. <sup>46</sup>	51	Februari 2007 – April 2010	Kohort retrospektif	Tidak dilaporkan	Tidak dilaporkan	DFS <i>Microvessel</i> densitas tinggi (HR: 1,227; 95% CI 1,107-1,361)
3	Shirai Y, et al, 2015. <sup>18</sup>	131	2000 - 2013	Kohort retrospektif	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Pankreatikoduodenektomi (n = 87)</li> <li>▪ Pankreatektomi distal (n = 41)/ sentral (n = 1)/ total (n = 2)</li> </ul>	Tidak dilaporkan	DFS Keterlibatan nodal positif (HR: 1,853; 95% CI 1,143-3,002) Diferensiasi tumor sedang/buruk (HR: 1,855; 95% CI 1,188 – 2,897) Rasio trombosit terhadap limfosit (HR: 1,528; 95% CI 1,005 – 2,322)



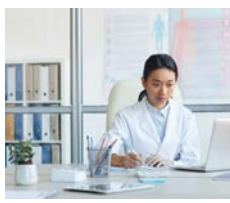
No	Sumber	Jumlah Sampel	Periode Studi	Metodologi Studi	Tipe Reseksi	Tipe Terapi Adjuvan	Faktor Prediktif
4	Okomura S, et al, 2017. <sup>19</sup>	301	2004 - 2015	Kohort retrospektif	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Pankreatikoduodenektomi (n = 196)</li> <li>■ Pankreatektomi distal (n = 88)/ total (n = 17)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Monoterapi <i>gemcitabine</i></li> <li>■ Monoterapi S-1</li> <li>■ <i>Gemcitabine plus S-1</i></li> </ul>	Rasio area lemak visceral dan subkutan yang tinggi (HR: 1,41; 95% CI 1,04-1,90) Indeks massa otot rangka rendah (HR: 1,60; 95% CI 1,18-2,16) Atenuasi otot rendah (HR: 1,37; 95% CI 1,02-1,84) Peningkatan kadar CA 19-9 (HR: 1,60; CI 95% 1,19-2,16) Invasi mikrovaskular (HR: 1,46; 95% CI 1,06-2,02) Nodal metastasis (HR: 2,06; 95% CI 1,49-2,15)
5	Xu HX, et al, 2017. <sup>31</sup>	353	2010 - 2014	Kohort retrospektif	Tidak dilaporkan	Tidak dilaporkan	RFS Ukuran tumor <4 cm (HR: 1,544; 95% CI 1,064-2,239) Level CA125 pasca-operasi (HR: 1,564; 95% CI 1,081-2,262)
6	Chen J, et al, 2017. <sup>45</sup>	52	Juni 2009 – Desember 2016	Kohort retrospektif	Tidak ada	Tidak ada	DFS Ekspresi rendah gen BTG3 (RR: 3,366; 95% CI 1,040-10,889)
7	Sugiura T, et al, 2012. <sup>40</sup>	154	Oktober 2002 – Desember 2008	Kohort retrospektif	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Pankreatikoduodenektomi (n = 114)</li> <li>■ Pankreatektomi distal (n = 38)/ total (n = 2)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Monoterapi <i>gemcitabine</i></li> <li>■ Monoterapi S-1</li> <li>■ <i>Gemcitabine plus S-1</i></li> </ul>	Rekurensi dini CA 19-9 >100 (HR: 11,2; 95% CI 4,6-27,8)
8	Hendifar A, et al, 2016. <sup>23</sup>	106	2007 - 2013	Kohort retrospektif	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Pankreatikoduodenektomi (n = 93)</li> <li>■ Pankreatektomi distal (n = 13)</li> </ul>	Tidak disebutkan	DFS Keterlibatan nodus limfatik (HR: 2,935; p=0,009)
9	Fleming J, et al, 2009. <sup>24</sup>	285	Januari 1999 – Oktober 2006	Kohort retrospektif	Tidak dilaporkan	Tidak disebutkan	Rekurensi penyakit BMI >35 (HR: 1,65; p=0,045) Keterlibatan nodus limfatik (HR: 1,78; p=0,002)
10	Ling Q, et al, 2017. <sup>27</sup>	64	Tidak disebutkan	Kohort retrospektif	Tidak disebutkan	Tidak ada	DFS (Faktor protektif) Usia (umur >60 vs ≤60 tahun) (RR: 0,443; 95% CI 0,210-0,935) Letak (badan/ekor vs kepala) (RR: 0,441; 95% CI 0,218-0,893) Ekspresi gen miR-501-3p (RR: 1,186; 95% CI 1,046-1,346)
11	Lee SH, et al, 2014. <sup>28</sup>	67	Mei 2003 – November 2008	Kohort retrospektif	Tidak dilaporkan	<i>Gemcitabine</i> (n = 31)	RFS CD24 positif (HR: 5,185; 95% CI 1,017-26,431) S100A4 positif (HR: 2,490; 95% CI 1,256-4,937)



No	Sumber	Jumlah Sampel	Periode Studi	Metodologi Studi	Tipe Reseksi	Tipe Terapi Adjuvan	Faktor Prediktif
12	Shiba H, <i>et al</i> , 2013. <sup>29</sup>	82	Januari 2001 – Desember 2010	Retrospektif	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Pankreatikoduodenektomi (n = 56)</li> <li>■ Pankreatektomi distal (n = 23)/sentral (n = 1)/total (n = 2)</li> </ul>	Tidak ada	<p>DFS</p> <p>Stadium tumor tingkat lanjut (III/IV) (HR: 1,905; 95% CI 0,920-3,947)</p> <p>Serum CEA &gt;10 ng/mL (HR: 2,635; 95% CI 1,210-5,738)</p> <p>Serum CA 19-9 ≥200 (HR: 1,922; 95% CI 1,059-3,487)</p> <p>Reseksi R1 (HR:2,241; 95% CI 1,271-3,951)</p> <p>Transfusi FFP perioperatif (HR: 2,158; 95% CI 1,145-4,067)</p>
13	Takahasi K, <i>et al</i> , 2018. <sup>30</sup>	56	2013 - 2017	Kohort retrospektif	Tidak disebutkan	Tidak ada	<p>DFS</p> <p>Ukuran tumor (HR: 3,60; 95% CI 1,52-9,19)</p> <p>Invasi vaskular (HR: 7,08; 95% CI 1,92-8,73)</p> <p>Ekspresi miR-451a (HR: 2,87; 95% CI 1,23-7,23)</p>
14	Aoyama T, <i>et al</i> , 2018. <sup>14</sup>	189	2005 - 2014	Retrospektif	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Pankreatikoduodenektomi (n = 129)</li> <li>■ Pankreatektomi distal (n = 46)/total (n = 14)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Monoterapi <i>gemcitabine</i></li> <li>■ Monoterapi S-1</li> </ul>	<p>RFS</p> <p>Rasio nodus limfa metastatik ≥10% (OR: 1,537; 95% CI 1,049-2,251)</p> <p>Invasi limfovaskular positif (OR: 2,050; 95% CI 1,214-3,461)</p>
15	La Torre M, <i>et al</i> , 2014. <sup>16</sup>	177	Januari 2003 – Desember 2011	Retrospektif	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Pankreatikoduodenektomi (n = 140)</li> <li>■ Pankreatektomi distal (n = 35)/total (n = 2)</li> </ul>	Tidak ada	<p>Rekurensi dini</p> <p>Model A (Grup A – Grup B)</p> <p>Penilaian pra-operatif (HR: 3,98; 95% CI 1,17-15,32)</p> <p>pN= pN0 vs pN1 (HR: 1,15; 95% CI 1,10-9,85)</p> <p>R= R0 vs R1 (HR: 3,25; 95% CI 1,20-10,99)</p> <p>Stadium= &lt;IIa vs ≥IIa (HR: 5,24; 95% CI 1,24-14,25)</p> <p>Model B (penilaian independen masing-masing pra-operatif)</p> <p>LNR (HR: 1,51; 95% CI 1,65-18,12)</p> <p>pN= pN0 vs pN1 (HR: 1,22; 95% CI 1,33-9,12)</p> <p>R= R0 vs R1 (HR: 4,15; 95% CI 1,33-9,91)</p> <p>Stadium= &lt;IIa vs ≥IIa (HR: 4,15; 95% CI 1,03-15,33)</p>
16	Okamoto K, <i>et al</i> , 2011. <sup>32</sup>	58	April 2007 – Juni 2009	Kohort	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Pankreatikoduodenektomi (n = 37)</li> <li>■ Pankreatektomi distal (n = 16)/total (n = 2)</li> </ul>	<i>Gemcitabine hydrochloride</i> (n = 42)	<p>Rekurensi dini SUV max. ≥5,5 (OR: 4,31; 95% CI 1,34-13,82)</p>
17	Balzano G, <i>et al</i> , 2016. <sup>33</sup>	296	Januari 2008 – Oktober 2012	Kohort prospektif	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Pankreatikoduodenektomi (n = 173)</li> <li>■ Pankreatektomi distal (n = 72)/total (n = 36)</li> </ul>	Tidak dilaporkan	<p>Rekurensi diabetes (HR: 1,45; 95% CI 1,06-1,99)</p>



No	Sumber	Jumlah Sampel	Periode Studi	Metodologi Studi	Tipe Reseksi	Tipe Terapi Adjuvan	Faktor Prediktif
18	Marechal R, <i>et al</i> , 2009. <sup>20</sup>	71	1998 - 2006	Retrospektif	Duodenopancreatiktomi (n = 71)	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Gemcitabine monoterapi (n = 12)</li> <li>■ Gemcitabine + radiasi (n = 30)</li> </ul>	DFS Metastasis nodus limfatik (OR: 3,03; 95% CI 1,49-6,17) Diferensiasi tumor poor (OR: 2,40; 95% CI 1,14-5,05)
19	Rieser CJ, <i>et al</i> , 2018. <sup>34</sup>	525	Januari 2010- Mei 2016	Retrospektif	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Pankreatikoduodenektomi (n = 409)</li> <li>■ Pankreatektomi distal (n = 90)</li> <li>■ Pankreatektomi distal dengan reseksi aksis seliak (n = 21)</li> <li>■ Pankreatektomi total (n = 5)</li> </ul>	Tidak dilaporkan	RFS Normalisasi Ca 19-9 persisten (HR: 0,57; 95% CI 0,38-0,85) Normalisasi Ca 19-9 periodik (HR: 1,31; 95% CI 0,94-1,81) Ca 19-9 selalu meningkat
20	Arima K, <i>et al</i> , 2018. <sup>35</sup>	142	2004 - 2014	Retrospektif	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Pankreatikoduadenektomi (n = 90)</li> <li>■ Pankreatektomi distal (n = 47)</li> <li>■ Pankreatektomi total (n = 5)</li> </ul>	Tidak dilaporkan	RFS Rasio CRP/albumin tinggi pada hari ke-14 pasca-perioperatif (HR: 1,595; 95% CI 1,03-2,49)
21	Zhang SR, <i>et al</i> , 2018. <sup>36</sup>	303	Januari 2010 – Desember 2011 dan Januari 2012 – Desember 2013	Retrospektif	Tidak dilaporkan	Tidak dilaporkan	RFS Tumor-infiltrating platelets (HR: 3,112; 95% CI 2,370-4,085)
22	Ghaneh P, <i>et al</i> , 2017. <sup>37</sup>	1.151	Juli 2000 – Juni 2003	Retrospektif	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Pankreatikoduodenektomi parsial (n = 631)</li> <li>■ Pylorus preserving partial pankreatoduodenektomi (334)</li> <li>■ Pankreatektomi distal (n = 83)</li> <li>■ Pankreatektomi total (n = 44)</li> </ul>	Tidak dilaporkan	RFS Margin positif 1 (HR: 1,31; 95% CI 1,14-1,52) Margin positif 2 (HR: 1,45; 95% CI 1,18-1,78) Margin positif 3 (HR: 1,67; 95% CI 1,15-2,43)
23	Johnson B, <i>et al</i> , 2016. <sup>38</sup>	62	1998 - 2011	Retrospektif	Tidak dilaporkan	Tidak dilaporkan	PFS Ekspresi KOC tinggi (HR: 2,04; 95% CI 0,97-4,29)



No	Sumber	Jumlah Sampel	Periode Studi	Metodologi Studi	Tipe Reseksi	Tipe Terapi Adjuvan	Faktor Prediktif
24	Groot VP, et al, 2019. <sup>15</sup>	957	2000 - 2013	Retrospektif	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Pankreatoduodenektomi parsial (n = 386)</li> <li>■ Pylorus preserving partial pankreatoduodenektomi (n = 415)</li> <li>■ Pankreatektomi distal (n = 125)</li> <li>■ Pankreatektomi total (n = 32)</li> </ul>	Tidak dilaporkan	<p>Rekurensi dini pra-operatif: Charison age-comorbidity index <math>\geq 4</math> (OR: 1,65; 95% CI 1,06-2,55) Ukuran tumor <math>&gt;3</math> cm di CT (OR: 1,53; 95% CI 1,11-1,95) Kadar CA 19-9 <math>&gt;210</math> U/mL (OR: 2,30; 95% CI 1,51-3,50)</p> <p>Pasca-operatif Diferensiasi tumor buruk (OR: 1,66; 95% CI 1,10-2,51) Invasi limfovaskular mikroskopik (OR: 1,70; 95% CI 1,10-2,63) Rasio nodus limfatik <math>&gt;0,2</math> (OR: 2,49; 95% CI 1,62-3,84) Kadar CA 19-9 <math>&gt;37</math> U/mL (OR: 3,38; 95% CI 2,25-5,08)</p>
25	Piro G, et al, 2017. <sup>39</sup>	90	Tidak disebutkan	Kohort prospektif	Tidak dilaporkan	Gemcitabine (n = 72)	DFS IL4 (HR: 2,75; 95% CI 1,465-5,175)
26	Motoi F, et al, 2018. <sup>22</sup>	539	2001-2012	Kohort retrospektif	Tidak dilaporkan	Tidak dilaporkan	<p>Rekurensi ukuran tumor <math>\geq 25</math> mm (HR: 1,86; 95% CI 1,17-2,95) Metastasis nodus limfatik (HR: 1,76; 95% CI 1,11-2,79) Peningkatan kadar CA 19-9 <math>\geq 37</math> U/mL pasca-operatif (HR: 4,05; 95% CI 2,49-6,57)</p>
27	Aoyama T, et al, 2018. <sup>42</sup>	23	2005 - 2015	Kohort prospektif	Tidak dilaporkan	Tidak dilaporkan	RFS Jenis kelamin laki – laki (OR: 3,514) Variabel lain yang dianalisis secara univariat
28	Kim H, et al, 2015. <sup>41</sup>	34	Mei 2008 – April 2013	Retrospektif	■ Pankreatikoduodenektomi (n = 34)	Tidak dilaporkan	Rekurensi dini Ekspresi Ki-67 (OR: 27,219; 95% CI 1,403-528,135)
29	Aoyama T, et al, 2017. <sup>42</sup>	101		Retrospektif	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Pankreatikoduodenektomi (n = 70)</li> <li>■ Pankreatomi distal (n = 8)</li> <li>■ Total pancreatic resection (n = 3)</li> </ul>	Gemcitabine	RFS Status reseksi (OR: 2,322) Lokasi tumor di kepala (OR: 1,85) Invasi limfatik (OR: 1,704) RRM1 tinggi (OR: 1,61)
30	Cassinoto C, et al, 2017. <sup>43</sup>	99	Januari 2009 – Juni 2015	Retrospektif	■ Tidak dilaporkan	Tidak diperlukan	Rekurensi dini Rasio nodus limfatik (HR:1,02; 95% CI 1,01-1,04) Central AV (HR: 0,98; 95% CI 0,97-0,99)



No	Sumber	Jumlah Sampel	Periode Studi	Metodologi Studi	Tipe Reseksi	Tipe Terapi Adjuvan	Faktor Prediktif
31	Kim NH, et al, 2018. <sup>44</sup>	81	Januari 2004 – Mei 2015	Retrospektif	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Whipple atau PPPD (n = 59)</li> <li>■ Pankreatektomi distal (n = 21)</li> <li>■ Pankreatektomi total (n = 1)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Monoterapi <i>gemcitabine</i> (n = 46)</li> <li>■ <i>Gemcitabine plus eriotinib</i> (n = 8)</li> <li>■ <i>Gemcitabine plus cisplatin</i> (n = 3)</li> <li>■ <i>5-fluorouracil plus leucovorin</i> (n = 3)</li> </ul>	Rekurensi dini CRP >3 mg/dL (OR: 8,866; 95% CI 1,898-41,414) Penurunan jumlah limfosit total signifikan saat pra-operasi (>50% nilai dasar (OR: 3,994; 95% CI 1,083-14,731) UV max di PET-CT pra-operatif (OR:1,417; 95% CI 1,024-1,962)
32	Wang T, et al, 2013. <sup>17</sup>	67	1984 - 2009	Retrospektif	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Whipple atau PPPD (n = 58)</li> <li>■ Pankreatektomi distal (n = 4)</li> <li>■ Pankreatektomi total (n = 2)</li> <li>■ <i>En block resection</i> (n = 2)</li> <li>■ Non-definitif (n = 1)</li> </ul>	Tidak dilaporkan	RFS Rasio nodus limfatik (HR: 3,84; 95% CI 1,96-7,52) Distribusi nukleus-sitosol gen BRCA1 (HR:1,40)
33	Chen T, et al, 2015. <sup>21</sup>	199	Maret 2010- Mei 2012	Retrospektif	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Pankreatikoduodenektomi (n = 124)</li> <li>■ Pankreatektomi distal (n = 72)</li> <li>■ Pankreatektomi total (n = 3)</li> </ul>	Monoterapi <i>gemcitabine</i> atau kombinasi kemoradiasi dan <i>gemcitabine</i>	RFS Metastasis nodus limfatik (HR: 2,321; 95% CI 1,642-3,282) Stadium TNM tinggi (HR: 1,962; 95% CI 1,256-3,066) Kadar serum CA125 pre-operatif >18,6) U/ mL (HR: 1,841; 95% CI 1,301-2,606) Kadar serum CA 19-9 pre-operatif >37 U/ mL (HR: 2,343; 95% CI 1,444- 3,803) Kadar serum CA125 pre-operatif >18,6) U/mL pada pasien dengan hiperbilirubinemia (HR: 2,31; 95% CI 1,284-4,166)
34	Vashist, et al, 2011. <sup>25</sup>	250	1997 - 2006	Retrospektif	Tidak dilaporkan	Tidak dilaporkan	Rekurensi metastasis nodus (HR: 2,7; 95% CI 1,3-5,8) Grading 3 (HR: 4,9; 95% CI 1,1-22,4) Genotip SS Gen HO-1

Dari studi yang melaporkan jenis reseksi, sebanyak 3.157 pasien menjalani reseksi pankreatikoduodenektomi (baik klasik maupun *pylorus preserving*), 1.141 pasien menjalani pankreatektomi distal, 201 pasien menjalani pankreatektomi distal, 2 pasien menjalani pankreatektomi, 2 pasien menjalani reseksi *en bloc*, dan 1 pasien menjalani reseksi nondefinitif.<sup>14-46</sup>

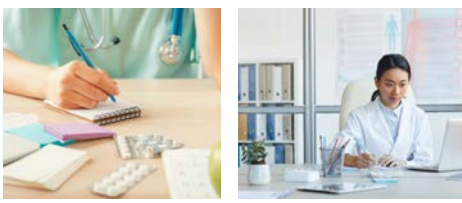
Tidak semua studi melaporkan penggunaan terapi adjuvan, meskipun beberapa pasien dalam studi tersebut telah menerima kemoterapi adjuvan setelah reseksi bedah. Dari studi yang melaporkan informasi tersebut,

terapi adjuvan yang umum yaitu monoterapi *gemcitabine*, kombinasi terapi *gemcitabine* dengan kemoradiasi, serta kombinasi terapi *gemcitabine* dengan kemoterapi lainnya, seperti *5-fluorouracil*. Terdapat 12 studi kesintasan tanpa rekurensi (*recurrence-free survival*), 12 studi memiliki *outcome* berupa rekurensi dini (*early recurrence*), 9 studi berupa kesintasan bebas penyakit (*disease-free survival*), dan 1 studi berupa kesintasan bebas progresivitas (*progression-free survival*).<sup>14-46</sup>

Dari analisis seluruh studi, teridentifikasi 35 faktor prediktif rekurensi pada pasien adenokarsinoma pankreas setelah menjalani

reseksi bedah. Faktor-faktor ini kemudian diklasifikasikan menjadi faktor pra-operatif sebanyak 18 faktor dan faktor pasca-operatif sebanyak 17 faktor. Faktor-faktor pra-operatif mencakup karakteristik pasien, *biomarker*, karakteristik tumor, dan genetik. Terdapat 9 faktor karakteristik pasien di antaranya jenis kelamin laki-laki, usia >60 tahun, obesitas dengan BMI >35, riwayat diabetes melitus, serta rasio lemak visceral dan subkutan yang tinggi; 5 faktor *biomarker* yaitu kadar serum CA 19-9, kadar serum CA 125, kadar CRP serum, rasio trombosit terhadap limfosit, dan nilai prognostik *modified Glasgow*; 2 faktor karakteristik tumor yaitu ukuran tumor >3 cm





dan letak tumor di caput pankreas; 2 faktor genetik yaitu ekspresi gen BRCA1 dan gen BTG3. Pada faktor pasca-operatif, terdapat 8 faktor *biomarker* seperti kadar serum CA 19-9, kadar serum CA 125, kadar serum CEA, dan rasio CRP/albumin tinggi; serta 10 faktor karakteristik tumor seperti diferensiasi tumor buruk, invasi atau metastasis nodus limfatik,

margin positif, dan reseksi R1. Faktor-faktor prediktif tersebut tersaji pada **Tabel 2** dan **Tabel 3**. Dalam analisis ini, beberapa faktor prediktif yang paling sering dibahas dalam studi yang digunakan adalah persebaran ke nodus limfatik (13 studi), kadar serum CA 19-9 (7 studi), dan ukuran tumor (5 studi).<sup>14-46</sup>



**Gambar 2.** Peta persebaran studi.

**Tabel 2.** Faktor prediktif pre-operatif.

PRE-OPERATIF			
Karakteristik Pasien	Biomarker	Karakteristik Tumor	Genetik
Rasio area lemak visceral dan subkutan yang tinggi	Kadar serum CA125	Ukuran tumor >3 cm	Gen BTG3
Indeks massa otot rangka rendah	Kadar serum CA19-9	Letak kanker di kepala prankeas	Gen BRCA1
Pedoman otot rendah	Rasio trombosit terhadap limfosit		
Nilai prognostik <i>modified Glasgow</i>	Nilai prognostik <i>modified Glasgow</i> >2		
<i>Gender (male)</i>	Kadar CRP serum		
Usia >60 tahun			
BMI >35			
<i>Charlson age-comorbidity index</i> >3			
Diabetes			

**Tabel 3.** Faktor prediktor post-operatif.

PASCA-OPERATIF	
Penanda Biomarker	Karakteristik Tumor
Kadar serum CA125	Ekspresi CD4 dan S1004 di sel kanker
Kadar serum CA19-9	Margin positif
Kadar serum CEA	Reseksi R1
Rasio CRP/albumin tinggi	<i>SUVmax</i> pada <i>PET/CT scan</i>
<i>Tumor infiltrating platelet</i>	<i>Microvessel</i> densitas tinggi
Peningkatan IL4 serum	<i>High KOC</i> di kanker
Ekspresi miR-451a	Diferensiasi tumor buruk
Ekspresi gen miR-501-3p	Metastasis nodus limfatik
	Invasi mikrovaskular

## PEMBAHASAN

Berdasarkan analisis, didapatkan beberapa faktor yang bisa dipertimbangkan sebagai pedoman untuk membantu mengidentifikasi risiko kekambuhan pasien. Pertama, karakteristik pasien dapat menjadi faktor yang relevan. Misalnya, jenis kelamin laki-laki berusia lebih dari 60 tahun dengan BMI di atas 35 (obesitas II dan III) sesuai klasifikasi WHO, dan/atau memiliki riwayat diabetes melitus, dipertimbangkan sebagai indikasi awal pasien akan mengalami kekambuhan. Kemudian, hasil pencitraan, terutama ukuran dan letak kanker, juga dapat dipertimbangkan.

Studi ini juga menunjukkan ada beberapa pemeriksaan yang dapat dilakukan untuk menilai risiko kekambuhan adenokarsinoma pankreas setelah reseksi bedah kuratif. Pemeriksaan pertama yaitu pengukuran kadar CA 19-9 seperti yang telah direkomendasikan oleh pedoman National Comprehensive Cancer Network (NCCN).<sup>47</sup> Pemeriksaan kedua yaitu pengukuran kadar CA 125 saat pemeriksaan pra-operatif. Pemeriksaan ketiga yaitu pengukuran kadar CEA, sebagaimana yang dilakukan pada pasien kanker kolorektal, dan pengukuran rasio CRP/albumin. Selain itu, hasil evaluasi histopatologi juga penting untuk melihat invasi ke nodus limfatik, invasi ke pembuluh darah, diferensiasi tumor yang buruk, dan residu tumor. Kemudian, pemeriksaan mikro RNA, ekspresi antigen pada sel, dan ekspresi sitokin juga dapat dilakukan, akan tetapi tidak direkomendasikan.

Salah satu faktor risiko yang paling sering ditemukan pada studi ini yaitu penyebaran kanker ke nodus limfatik. Dalam analisis studi ini, penyebaran kanker ke nodus limfatik telah ditemukan sebagai salah satu faktor utama yang cukup signifikan dalam memengaruhi kekambuhan dan metastasis kanker pankreas. Penyebaran kanker ke nodus limfatik mencerminkan ketahanan sel kanker, sehingga mampu terhindar dari sistem imun. Dengan demikian, sel kanker akan sulit dihancurkan, mampu bermetastasis dengan mudah, bahkan dapat membuat suatu *niche* baru di nodus limfatik, yang meningkatkan risiko kekambuhan.<sup>48</sup>

Terdapat 13 studi yang menggunakan analisis multivariat untuk mengevaluasi dan mengidentifikasi faktor-faktor yang berhubungan dengan persebaran nodus



limfatik pada kanker pankreas. Dari 13 studi tersebut, ditemukan rentang HR/OR rekurensi kanker, rekurensi hepatik, DFS, dan RFS, yaitu antara 1,49-3,84.<sup>14-25</sup> Sebanyak 4 dari 13 studi tersebut menggunakan metode *lymph node ratio* (LNR). Berdasarkan studi Aoyama, *et al*, disebutkan bahwa pengukuran LNR akan berdampak klinis jika nilai *cut-off* universal dapat ditentukan.<sup>14</sup> Hasil 4 studi dengan metode pengukuran LNR menunjukkan rentang HR/OR antara 1,51-3,84 dengan *cut-off* berbeda, yaitu 0,1, 0,2, dan 0,3.<sup>14-17</sup> Overekspresi CXCR4, RRM1, dan BMI>35 juga berdampak pada penyebaran limfatik.<sup>14,20,25</sup>

CA 19-9 adalah *biomarker* yang sering digunakan dalam penilaian prognosis pasien kanker pankreas. Peningkatan CA 19-9 memiliki signifikansi prognostik pada adenokarsinoma pankreas, baik pada tahap awal maupun akhir. Studi Kang, *et al*, menyebutkan peningkatan CA 19-9 pra-operatif memiliki korelasi signifikan dengan hasil buruk pasca-operasi.<sup>49</sup> Studi kohort Hartwig, *et al*, juga mengonfirmasi bahwa perubahan kadar CA 19-9 pasca-operasi berkorelasi dengan tingkat kekambuhan.<sup>50</sup> Oleh karena itu, penting dilakukan pemantauan dan evaluasi kadar CA 19-9 serta perubahan setelah reseksi untuk menentukan prognosis selanjutnya.

Terdapat 7 studi yang membahas kadar serum CA 19-9 dalam konteks kanker pankreas. Diketahui 3 dan 7 studi tersebut membahas kadar CA 19-9 pra-operatif, 4 studi lainnya membahas kadar CA 19-9 pasca-operatif. Studi-studi ini menggunakan analisis multivariat untuk mengevaluasi hubungan antara kadar serum CA 19-9 dan faktor-faktor lain yang relevan. Studi Matsumoto, *et al*, dan Sugiura, *et al*, yang menilai kadar CA 19-9 pra-operatif menyatakan kadar CA 19-9 pre-operatif  $\geq 300$  U/mL (OR 1,94) dan  $\geq 100$  U/mL (OR 11,2) menjadi faktor risiko prediktif kekambuhan awal kanker pankreas.<sup>26,40</sup> Studi Chen, *et al*, menyatakan bahwa kadar

CA 19-9 pra-operatif  $>37$  U/mL (HR 2,343) sudah cukup menjadi indikasi kekambuhan kanker pankreas.<sup>21</sup> Berdasarkan 4 studi yang membahas kadar CA 19-9 pasca-operatif, nilai HR/OR rekurensi dini, DF, dan RFS memiliki jangkauan antara 1,60-4,05, nilai HR tertinggi ditemukan dalam studi Motoi, *et al*, dengan *cut-off* kadar CA 19-9 pasca-operatif  $\geq 37$  U/mL menghasilkan prognosis buruk.<sup>15,19,22,29</sup> Selain itu, studi ini menunjukkan bahwa kadar CA 19-9 pra-operatif ataupun pasca-operatif yang meningkat menjadi salah satu faktor risiko yang berhubungan dengan rekurensi kanker pankreas. Kemudian, studi Rieser, *et al*, menemukan hal yang menarik, bahwa normalisasi persisten kadar CA 19-9 pasca-operatif menjadi faktor protektif rekurensi (HR 0,57), menghasilkan RFS lebih panjang jika dibandingkan dengan peningkatan persisten kadar CA 19-9 (HR 3,31) yang menghasilkan RFS jauh lebih pendek. Dengan demikian, normalisasi CA 19-9 mampu meningkatkan *survival rate*.<sup>34</sup>

Berdasarkan pedoman NCCN, terdapat beberapa faktor risiko pra-operatif yang dapat memengaruhi risiko rekurensi adenokarsinoma pankreas, salah satunya adalah ukuran tumor.<sup>22</sup> Ukuran tumor adenokarsinoma pankreas berkaitan dengan *biomarker* tertentu, seperti CA 19-9 dan miR-451a. Peningkatan kadar kedua *biomarker* ini telah dikaitkan dengan peningkatan risiko rekurensi dini.<sup>30,31</sup>

Dalam *systematic review* ini, telah dilakukan analisis multivariat pada 5 studi yang membahas hubungan antara ukuran tumor dan rekurensi kanker pankreas. Hasil analisis tersebut menunjukkan rentang nilai HR/OR untuk rekurensi dini, DF, dan RFS sebesar 1,53-3,60. Untuk nilai *cut-off* ukuran tumor bervariasi antar studi, studi Matsumoto, *et al*, dan Groot, *et al*, menyatakan bahwa nilai *cut-off* ukuran tumor  $>3$  cm dapat menjadi faktor risiko kekambuhan awal. Sementara itu, studi

Motoi, *et al*, menyatakan bahwa ukuran tumor  $\geq 25$  mm sudah cukup mengindikasikan kekambuhan awal.<sup>15,22,26</sup>

Studi yang dianalisis pada *systematic review* ini mempunyai keterbatasan tertentu yang perlu diperhatikan. Salah satu keterbatasan utama adalah perbedaan hasil dan analisis statistik masing-masing studi, yang menyulitkan perbandingan langsung antar studi. Selain itu, lokasi studi di beberapa negara maju yang memiliki demografi serta gaya hidup berbeda jika dibandingkan dengan populasi negara berkembang. Hal ini dapat memengaruhi generalisasi dan aplikasi langsung hasil studi ini pada negara berkembang, dengan faktor-faktor risiko dan pengelolaan kanker pankreas yang mungkin berbeda. Kemudian, studi ini tidak mengidentifikasi semua faktor yang diketahui memengaruhi kejadian kanker pankreas, seperti merokok.

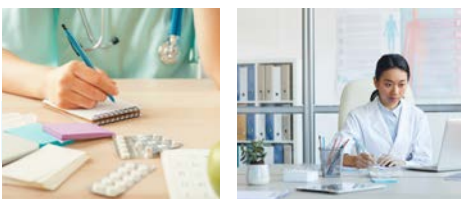
## SIMPULAN

Adenokarsinoma pankreas adalah salah satu jenis kanker yang memiliki tingkat kematian tertinggi. Reseksi bedah merupakan satu-satunya pengobatan yang memperbesar tingkat kesembuhan kanker ini. Namun, angka kekambuhan pada pasien masih tinggi, hingga mencapai 85%. Berdasarkan hasil analisis studi ini, diketahui beberapa faktor yang mampu memprediksi kejadian kekambuhan lebih awal. Faktor-faktor tersebut meliputi karakteristik pasien, *biomarker*, karakteristik tumor, dan genetik.

Hasil *systematic review* ini diharapkan dapat menjadi dasar untuk penelitian lebih lanjut, sehingga dapat dibentuk pedoman untuk perencanaan penanganan dan tindak lanjut pada pasien yang memiliki faktor-faktor prediksi kekambuhan setelah reseksi. Hal ini penting guna meningkatkan keselamatan pasien adenokarsinoma pankreas pasca-reseksi bedah.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Pourhoseingholi MA, Ashtari S, Hajizadeh N, Fazeli Z, Zali MR. Systematic review of pancreatic cancer epidemiology in Asia-Pacific Region: Major patterns in GLOBACON 2012. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench*. 2017;10(4):245-57.
2. Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2024;74(3):229-63.
3. Ducreux M, Cuhna AS, Caramella C, Hollebecque A, Burtin P, Goéré D, et al. Cancer of the pancreas: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2015;26:56-68.
4. Rishi A, Goggins M, Wood LD, Hruban RH. Pathological and molecular evaluation of pancreatic neoplasms. *Semin Oncol*. 2015;42(1):28-39.



5. Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer statistics, 2010. *CA Cancer J Clin.* 2010;60(5):277-300.
6. Malvezzi M, Bertuccio P, Levi F, La Vecchia C, Negri E. European cancer mortality predictions for the year 2014. *Ann Oncol.* 2014;25(8):1650-6.
7. Padmomartono F. Tumor pankreas. In: Sudoyo AW, Setiyohadi B, Alwi I, Simadibrata M, Setiati S, editors. *Buku ajar ilmu penyakit dalam.* 5th Ed. Jakarta: Pusat Penerbitan Departemen Ilmu Penyakit Dalam FKUI; 2009 .p. 739-46.
8. Mayer R. Pancreatic cancer. In: Kasper DL, Braunwald E, editors. *Harrison's principles of internal medicine.* 16th Ed. New York: Mc Graw-Hill; 2005 .p. 537-9.
9. Neoptolemos J, Stocken D, Smith CT, Bassi C, Ghaneh P, Owen E, et al. Adjuvant 5-fluorouracil and folinic acid vs observation for pancreatic cancer: Composite data from the ESPAC-1 and -3(v1) trials. *Br J Cancer* 2009;100(2):246-50.
10. Herman JM, Swartz MJ, Hsu CC, Winter J, Pawlik TM, Sugar E, et al. Analysis of fluorouracil-based adjuvant chemotherapy and radiation after pancreaticoduodenectomy for ductal adenocarcinoma of the pancreas: Results of a large, prospectively collected database at the Johns Hopkins Hospital. *J Clin Oncol.* 2008;26(21):3503-10.
11. Schnelldorfer T, Ware AL, Sarr MG, Smyrk TC, Zhang L, Qin R, et al. Long-term survival after pancreatoduodenectomy for pancreatic adenocarcinoma: Is cure possible? *Ann Surg.* 2008;247(3):456-62.
12. Page JM, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CK, et al. The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ.* 2021;327:n71.
13. Wells GA, Shea B, O'Connell D, Peterson J, Welch V, Losos M, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of non-randomised studies in meta-analysis. The Ottawa Hospital Research Institute [Internet]. 2021 [cited 2023 Jan 8]. Available from: [https://www.ohri.ca/programs/clinical\\_epidemiology/oxford.asp](https://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp).
14. Aoyama T, Yamamoto N, Kamiya M, Murakawa M, Tamagawa H, Sawazaki S, et al. The lymph node ratio is an independent prognostic factor in pancreatic cancer patients who receive curative resection followed by adjuvant chemotherapy. *Anticancer Res.* 2018;38(8):4877-82.
15. Groot VP, Gemenetzis G, Blair AB, Rivero-Soto RJ, Yu J, Javed AA, et al. Defining and predicting early recurrence in 957 patients with resected pancreatic ductal adenocarcinoma. *Ann Surg.* 2019;269(6):1154-62.
16. La Torre M, Nigri G, Lo Conte A, Mazzuca F, Tierno SM, Salaj A, et al. Is a preoperative assessment of the early recurrence of pancreatic cancer possible after complete surgical resection? *Gut Liver* 2014;8(1):102-8.
17. Wang T, Wentz SC, Ausborn NL, Washington MK, Merchant N, Zhao Z, et al. Pattern of breast cancer susceptibility gene 1 expression is a potential prognostic biomarker in resectable pancreatic ductal adenocarcinoma. *Pancreas* 2013;42(6):977-82.
18. Shirai Y, Shiba H, Sakamoto T, Horiuchi T, Haruki K, Fujiwara Y, et al. Preoperative platelet to lymphocyte ratio predicts outcome of patients with pancreatic ductal adenocarcinoma after pancreatic resection. *Surgery* 2015;158(2):360-5.
19. Okumura S, Kaido T, Hamaguchi Y, Kobayashi A, Shirai H, Yao S, et al. Visceral adiposity and sarcopenic visceral obesity are associated with poor prognosis after resection of pancreatic cancer. *Ann Surg Oncol.* 2017;24(12):3732-40.
20. Maréchal R, Demetter P, Nagy N, Berton A, Decaestecker C, Polus M, et al. High expression of CXCR4 may predict poor survival in resected pancreatic adenocarcinoma. *Br J Cancer* 2009;100(9):1444-51.
21. Chen T, Zhang MG, Xu HX, Wang WQ, Liu L, Yu XJ. Preoperative serum CA125 levels predict the prognosis in hyperbilirubinemia patients with resectable pancreatic ductal adenocarcinoma. *Medicine (Baltimore)* 2015;94(19):e751.
22. Motoi F, Murakami Y, Okada KI, Matsumoto I, Uemura K, Satoi S, et al. Sustained elevation of postoperative serum level of carbohydrate antigen 19-9 is high-risk stigmata for primary hepatic recurrence in patients with curatively resected pancreatic adenocarcinoma. *World J Surg.* 2019;43(2):634-41.
23. Hendifar A, Osipov A, Khanuja J, Nissen N, Naziri J, Yang W, et al. Influence of body mass index and albumin on perioperative morbidity and clinical outcomes in resected pancreatic adenocarcinoma. *PLoS One* 2016;11(3):e0152172.
24. Fleming JB, Gonzalez RJ, Petzel MQ, Lin E, Morris JS, Gomez H, et al. Influence of obesity on cancer-related outcomes after pancreatectomy to treat pancreatic adenocarcinoma. *Arch Surg.* 2009;144(3):216-21.
25. Vashist YK, Uzungolu G, Kutup A, Gebauer F, Koenig A, Deutsch L, et al. Heme oxygenase-1 germ line GTn promoter polymorphism is an independent prognosticator of tumor recurrence and survival in pancreatic cancer. *J Surg Oncol.* 2011;104(3):305-11.
26. Matsumoto I, Murakami Y, Shinzeki M, Asari S, Goto T, Tani M, et al. Proposed preoperative risk factors for early recurrence in patients with resectable pancreatic ductal adenocarcinoma after surgical resection: A multi-center retrospective study. *Pancreatolgy* 2015;15(6):674-80.
27. Ling Q, Xu X, Ye P, Xie H, Gao F, Hu Q, et al. The prognostic relevance of primary tumor location in patients undergoing resection for pancreatic ductal adenocarcinoma. *Oncotarget.* 2017;8(9):15159-67.
28. Lee SH, Kim H, Hwang JH, Shin E, Lee HS, Hwang DW, et al. CD24 and S100A4 expression in resectable pancreatic cancers with earlier disease recurrence and poor survival. *Pancreas* 2014;43(3):380-8.
29. Shiba H, Misawa T, Fujiwara Y, Futagawa Y, Furukawa K, Haruki K, et al. Negative impact of fresh-frozen plasma transfusion on prognosis of pancreatic ductal adenocarcinoma after pancreatic resection. *Anticancer Res.* 2013;33(9):4041-7.



30. Takahasi K, Iinuma H, Wada K, Minezaki S, Kawamura S, Kainuma M, et al. Usefulness of exosome-encapsulated microRNA-451a as a minimally invasive biomarker for prediction of recurrence and prognosis in pancreatic ductal adenocarcinoma. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2018;25(2):155-61.
31. Xu HX, Liu L, Xiang JF, Wang WQ, Qi ZH, Wu CT, et al. Postoperative serum CEA and CA125 levels are supplementary to perioperative CA19-9 levels in predicting operative outcomes of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Surgery* 2017;161(2):373-84.
32. Okamoto K, Koyama I, Miyazawa M, Toshimitsu Y, Aikawa M, Okada K, et al. Preoperative 18[F]-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography predicts early recurrence after pancreatic cancer resection. *Int J Clin Oncol.* 2011;16(1):39-44.
33. Balzano G, Dugnani E, Gandolfi A, Scavini M, Pasquale V, Aleotti F, et al. Effect of diabetes on survival after resection of pancreatic adenocarcinoma. A prospective, observational study. *PLoS One* 2016;11(11):e0166008.
34. Rieser CJ, Zenati M, Hamad A, Al Abbas AI, Bahary N, Zureikat AH, et al. CA19-9 on postoperative surveillance in pancreatic ductal adenocarcinoma: Predicting recurrence and changing prognosis over time. *Ann Surg Oncol.* 2018;25(12):3483-91.
35. Arima K, Yamashita YI, Hashimoto D, Nakagawa S, Umezaki N, Yamao T, et al. Clinical usefulness of postoperative C-reactive protein/albumin ratio in pancreatic ductal adenocarcinoma. *Am J Surg.* 2018;216(1):111-5.
36. Zhang SR, Yao L, Wang WQ, Xu JZ, Xu HX, Jin W, et al. Tumor-infiltrating platelets predict postsurgical survival in patients with pancreatic ductal adenocarcinoma. *Ann Surg Oncol.* 2018;25(13):3984-93.
37. Ghaneh P, Kleeff J, Halloran CM, Raraty M, Jackson R, Melling J, et al. The impact of positive resection margins on survival and recurrence following resection and adjuvant chemotherapy for pancreatic ductal adenocarcinoma. *Ann Surg.* 2017;269(3):520-9.
38. Johnson B, Khalil M, Blansfield J, Lin F, Zhu S, Kirchner HL, et al. Investigating the prognostic value of KOC (K homology domain containing protein overexpressed in cancer) overexpression after curative intent resection of pancreatic ductal adenocarcinoma. *J Gastrointest Oncol.* 2016;7(6):E113-e7.
39. Piro G, Simionato F, Carbone C, Frizziero M, Malleo G, Zanini S, et al. A circulating T(H)2 cytokines profile predicts survival in patients with resectable pancreatic adenocarcinoma. *Oncoimmunology* 2017;6(9):e1322242.
40. Sugiura T, Uesaka K, Kanemoto H, Mizuno T, Sasaki K, Furukawa H, et al. Serum CA19-9 is a significant predictor among preoperative parameters for early recurrence after resection of pancreatic adenocarcinoma. *J Gastrointest Surg.* 2012;16(5):977-85.
41. Kim H, Park CY, Lee JH, Kim JC, Cho CK, Kim HJ. Ki-67 and p53 expression as a predictive marker for early postoperative recurrence in pancreatic head cancer. *Ann Surg Treat Res.* 2015;88(4):200-7.
42. Aoyama T, Atsumi Y, Kazama K, Murakawa M, Shiozawa M, Kobayashi S, et al. Survival and the prognosticators of peritoneal cytology-positive pancreatic cancer patients undergoing curative resection followed by adjuvant chemotherapy. *J Cancer Res Ther.* 2018;14:S1129-s34.
43. Cassinotto C, Chong J, Zogopoulos G, Reinhold C, Chiche L, Lafourcade JP, et al. Resectable pancreatic adenocarcinoma: Role of CT quantitative imaging biomarkers for predicting pathology and patient outcomes. *Eur J Radiol.* 2017;90:152-8.
44. Kim NH, Kim HJ. Preoperative risk factors for early recurrence in patients with resectable pancreatic ductal adenocarcinoma after curative intent surgical resection. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* 2018;17(5):450-5.
45. Chen J, Zhou ZC, Liu WB, Wang J, Chen XJ, Shen YY, et al. Expression of B cell transposition gene 3 in pancreatic ductal adenocarcinoma and its prognostic value. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi.* 2017;55(11):863-7.
46. Huang YK, Liu H, Wang XZ, Zhu S. Annexin A2 and CD105 expression in pancreatic ductal adenocarcinoma is associated with tumor recurrence and prognosis. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2014;15(22):9921-6.
47. National Comprehensive Cancer Network. Pancreatic Adenocarcinoma [Internet]. Pennsylvania: National Comprehensive Cancer Network [Internet]. 2023 [cited 2023 Jan 8]. Available from: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1455>.
48. Jones D, Pereira ER, Padera TP. Growth and immune evasion of lymph node metastasis. *Front Oncol.* 2018;8:36.
49. Kang CM, Kim JY, Choi GH, Kim KS, Choi JS, Lee WJ, et al. The use of adjusted preoperative CA 19-9 to predict the recurrence of resectable pancreatic cancer. *J Surg Res.* 2007;140(1):31-5.
50. Hartwig W, Strobel O, Hinz U, Fritz S, Hackert T, Roth C, et al. CA19-9 in potentially resectable pancreatic cancer: perspective to adjust surgical and perioperative therapy. *Ann Surg Oncol.* 2013;20:2188-96