

Современное состояние лучевой диагностики рака поджелудочной железы (обзор литературы)

¹ ФГУ «Российский Научный Центр Радиологии и Хирургических Технологий», Санкт-Петербург

² ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И.Мечникова», Санкт-Петербург

Реферат

В статье рассмотрена роль методов лучевой визуализации в выявлении и дифференциальном диагнозе рака поджелудочной железы. Освещена проблема диагностики рака поджелудочной железы на ранних стадиях, возможные пути её решения. В результате анализа литературы установлено, что выявление и дифференциальная диагностика мелких образований поджелудочной железы трудна и требует мультимодального подхода. Ни один из современных методов не может считаться «золотым стандартом» выявления и дифференциального диагноза рака поджелудочной железы.

Ключевые слова: рак поджелудочной железы, компьютерная томография, магнитно-резонансная томография, позитронно-эмиссионная томография, эндоскопическое ультразвуковое исследование.

Вступление

В клинической практике диагноз рака поджелудочной железы достаточно редко устанавливается на основании данных одного метода исследования. Как правило, используют мультимодальный подход с применением методов лучевой, лабораторной и патоморфологической диагностики. В этом обзоре литературы мы, в первую очередь, старались оценить роль методов лучевой диагностики.

Другие методики рассмотрены в объёме, необходимом для получения общей картины диагностического процесса рака поджелудочной железы и демонстрации места методов лучевой диагностики. Мы не останавливались подробно на трансабдоминальном ультразвуковом исследовании (УЗИ). Роль этого метода подробно изучена в конце XX века и за последние 10 лет исследований диагностической эффективности трансабдоминального УЗИ практически не проводилось. Также подробно не рассматривалась ретроградная холангио-панкреатография (РХПГ). В группу «нелучевых» методов РХПГ попала в связи с тем, что в рекомендациях по диагностике рака поджелудочной железы РХПГ описывается преимущественно как метод лечения и один из способов получения биопсийного материала. Диагностические возможности собственно рентгенологической картины при этом исследовании существенно ниже, чем изображений, получаемых при магнитно-резонансной холангиопанкреатографии (МРХПГ). МРХПГ стала стандартом в изучении протоковой системы поджелудочной железы и печени, хотя это признаётся не всеми авторами [3].

Задачами лучевой диагностики рака поджелудочной железы являются: выявление, дифференциальный диагноз и оценка распространённости. результатам отдельных исследований 80-90х годов каждая отдельно взятая методика (КТ, магнитно-резонансная томография (МРТ), ПЭТ, УЗИ, РХПГ) показала превосходные возможности. Даже методы лабораторной диагностики позволяют определить операбельность опухоли [76]. Отчётливо

прослеживается тенденция авторов при сопоставлении возможностей в решении диагностических задач отдавать предпочтения изучаемой методике. Вполне можно заключить, что выбор может быть обусловлен технологической оснащённостью или субъективными предпочтениями. Более того, за последние десять лет качество исследований и технологические характеристики методов улучшились. Следовательно, должны вырасти и операционные характеристики¹ С другой стороны, это было время активного внедрения новых революционных подходов и важных технологических изменений в имеющиеся. Многие исследования проводились с разными протоколами сканирования, что снижало сопоставимость их результатов. Внимание исследовательских групп было привлечено к отработке протоколов и определению сферы применения новых возможностей визуализации. За последние 10 лет таких внедрений не происходило, эйфория от технологических нововведений прошла. Для большинства случаев определены оптимальные протоколы сканирования, что позволило оценить влияние современных методов на выживаемость, их экономическую эффективность. И хотя при анализе отечественной и зарубежной литературы мы обнаружили более 50 литературных обзоров, их библиографические списки более чем на половину состояли из данных полученных, в 90х годах.

Цель данной статьи определить современные взгляды на проблему лучевой диагностики рака поджелудочной железы

Для сравнения диагностической эффективности исследований и отдельных симптомов мы указываем их чувствительность и специфичность. Для более точного представления о реальных показателях диагностической эффективности мы их приводим вместе с 95% доверительным интервалом (ДИ) в виде: «Значение % (нижняя граница 95% ДИ - верхняя граница 95% ДИ)». Если авторы не вычисляли показатели чувствительности и специфичности или доверительные интервалы, но необходимая для этого информация содержалась в работах, мы вычисляли их самостоятельно. Вычисление производили в языке программирования «R» с помощью пакета «mada».

Выявление

В практической работе рентгенолога задачи выявления и дифференциального диагноза разделить достаточно сложно. На подсознательном уровне оба процесса происходят одновременно. В этом разделе будут описаны результаты исследований с репрезентативной выборкой, в которых перед рентгенологом ставилась задача диагностирования рака поджелудочной железы у пациентов с ещё не установленными изменениями в поджелудочной железе. Исследования выполненные по модели «случай-контроль» будут освещены в разделе посвященном дифференциальному диагнозу.

Рак поджелудочной железы выявляют как с помощью визуализационных методов, так и методами лабораторной диагностики. В доступной нам литературе не удалось найти данных о частоте выявления рака поджелудочной железы с помощью УЗИ в клинической практике. Многие авторы указывают на трансабдоминальное УЗИ, как «первый рубеж диагностики» у пациентов с желтухой [15, 46]. Однако, операционные характеристики трансабдоминального УЗИ уступают спиральной компьютерной томографии (СКТ) и МРТ, а наличие газа в кишке значительно затрудняет осмотр поджелудочной железы. От других методов УЗИ отличает невозможность ретроспективного анализа результатов исследования. Улучшить УЗ-визуализацию поджелудочной железы можно с помощью контрастных веществ, режима тканевой гармоник и эластографии [36]. Однако, доказательная база

¹под операционными характеристиками понимаются показатели чувствительности, специфичности, прогностической ценности положительного результата, прогностической ценности отрицательного результата и др.

по этим подходам пока довольно бедна, а недостатки метода затрудняют исследования в этой области.

Ключевую роль в визуализации рака поджелудочной железы выполняют СКТ и МРТ. Эндоскопическое УЗИ (эндоУЗИ) с биопсией стало предпочтительным методом для установления гистологического диагноза до операции. В комбинации с методами лучевой диагностики оказались полезны лабораторные методы, в частности анализ онкомаркеров. С этой целью могут быть использованы СЕА, СА19-9, SPan-1, DUPAN-2, MIC-1, alpha4GnT, РАМ4, степень метилирования ДНК секрета поджелудочной железы и KRAS в кале. Самым широко применяемым из перечисленных является СА19-9 [46].

СКТ

Уже при первом научном исследовании, посвященном роли СКТ, сделан вывод, что эта методика является оптимальной для исследования больных раком поджелудочной железы [26]. Высокие операционные характеристики теста, простота выполнения, безопасность, доступность, воспроизводимость и возможность ретроспективной экспертной оценки сделали СКТ основным методом диагностики этого заболевания [36].

Визуализация рака поджелудочной железы основана на выявлении разницы денситометрической плотности опухоли и окружающей ткани, масс-эффекта, панкреатической и/или билиарной гипертензии. Различия в васкуляризации опухоли и паренхимы позволяют визуализировать опухоль как гиподенсное образование на изображениях, полученных после контрастного усиления.

Необходимость внутривенного контрастирования сегодня не вызывает сомнений, но, следует иметь в виду, что речь идёт только о болюсном введении контрастного вещества с помощью автоматического инъектора [46]. «Ручное» введение контрастного вещества не позволяет достичь нужной степени контрастного усиления и диагностическая ценность такого исследования лишь немного превышает диагностическую ценность бесконтрастной СКТ [5]. Сканирование следует проводить в фазу наибольшего усиления паренхимы поджелудочной железы, которая наступает в промежутке от 30 до 70 с после начала введения контрастного вещества. Исследования, проведенные в панкреатическую фазу, обладают на 24% большей чувствительностью по сравнению с проведенными в портальную и на 35% в артериальную фазу [8].

Использование контрастных веществ с высокой концентрацией йода позволяет достичь более высокой денситометрической плотности сосудов и паренхимы поджелудочной железы, тем самым облегчая выявление [20]. По другим данным, явных преимуществ в отношении визуализации опухоли применение высококонтрастных веществ не имеет [18].

Выполнение мультипланарных реконструкций не требует много времени и позволяет повысить диагностическую эффективность исследования [44]. Роль криволинейных реконструкций и реконструкций в проекции минимальной интенсивности не совсем ясна. Их использование позволяет визуализировать протоковую систему с качеством, сопоставимым с ЭРХПГ [22]. Однако процесс построения занимает достаточно много времени, связан с возможным искажением размеров и формы анатомических структур, увеличивает операторозависимость в процессе получения изображений.

Рекомендуется выполнять исследование до стентирования общего желчного протока в связи с тем, что наличие стента вызывает появление артефактов [68]. Числовых данных о степени их влияния на диагностическую эффективность в доступной литературе не найдено.

В клинической практике чувствительность СКТ в выявлении рака поджелудочной железы составляет 75–100% , специфичность 70–100% [7–14]. Выявление образований диаметром больше 2 см, как правило, не представляет проблем для СКТ, чувствительность

метода в данном случае превышает 98% [10]. Ложно-отрицательные результаты могут быть получены в редких случаях на фоне сочетания асцита и портального тромбоза [14].

Чувствительность СКТ, рассчитанная для опухолей диаметром до 20 мм, лежит между 18 и 78%. Результаты определения чувствительности СКТ в выявлении мелких раков поджелудочной железы представлены в таблице 1.

Таблица 1: Чувствительность различных методов в выявлении мелких аденокарцином поджелудочной железы

Исследование	Размеры	СКТ	МРТ	ПЭТ	эндоУЗИ	Число больных
Okano et al., 2011 [49]	<20	40	0	100	-	5
Matsumoto et al., 2013 [43]	<20	-	-	68	-	16
Seo et al., 2008 [58]	<20	-	-	81	-	16
Bronstein et al., 2004 [10]	<20	78	-	-	-	18
Legmann et al., 1998 [39]	<15	67	-	-	100	6
Ichikawa et al., 1997 [28]	<20	58	-	-	-	12
Rose et al., 1999 [56]	<21	18	-	-	-	-
Dewitt et al., 2004 [14]	<25	53	-	-	89	19
Yoon et al., 2011 [75]	<20	27	-	-	-	59
Maguchi et al., 2006 [40]	<20	43	-	-	95	21

В перечисленных работах нет подробного описания причин ложно отрицательных результатов. Не совсем ясно, является ли это исключительно проблемой выявления или обусловлено сложностью трактовки природы выявленных образований малого объёма. В таком случае, чувствительность и специфичность будут зависеть от прогностической ценности положительного результата в связи с психологическими особенностями диагностического процесса. Следует учитывать, что около 5-10% опухолей поджелудочной железы при контрастном усилении по данным визуальной оценки изоденсны паренхиме [5, 30]. Однако, если измерить денситометрическую плотность в проекции опухоли, то она может отличаться от паренхимы поджелудочной железы. В исследовании Prokesh et al. разница в денситометрической плотности между «изоденсной» опухолью и паренхимой составила $9.25 \pm 11.3 HU$ в панкреатическую фазу и $4.15 \pm 8.5 HU$ в портальную [53]. Для гиподенсных опухолей разница была $74.76 \pm 35.61 HU$. Есть мнение, что для распознавания образования разность денситометрической плотности между опухолью и паренхимой должна составлять не менее 10 HU [6]. Исследований физиологии восприятия по этому вопросу в доступной нам литературе опубликовано не было. И видимо, требуют уточнения в современных условиях, т.к. повысились детализация и качество изображений.

В связи с отсутствием когортных исследований, посвященных скринингу рака поджелудочной железы с помощью всего спектра методов лучевой диагностики, оценить реальную распространенность таких опухолей невозможно. В среднем размер изоденсивных опухолей, измеренных на макропрепарате, составляет 30 мм (от 15 до 40 мм). Иногда такие опухоли не удастся визуализировать даже на макропрепарате [10]. Гистологически изоденсные раки поджелудочной железы характеризуются более низкой клеточной плотностью, большим числом ацинусов и меньшим некрозов, что расценивается как ранние изменения [75]. Заподозрить наличие опухоли в таких случаях можно по косвенным признакам: масс-эффекту, обрыву и расширению панкреатического протока, атрофии паренхимы поджелудочной железы дистальнее места обрыва протока.

Прямая визуализация таких опухолей возможна с помощью МРТ или ПЭТ с ^{18}F -ФДГ [34]. Иногда их удаётся визуализировать с помощью МРТ без контрастного усиления, используя только диффузионно взвешенные последовательности [60]. С другой стороны Диагностическая эффективность ПЭТ, возможно, мало отличается от СА19-9 [30], а в ря-

де случаев при СКТ удаётся выявить больше мелких опухолей, чем при МРТ [49]. Таким образом, вопрос о рациональном алгоритме исследования пациентов с подозрением на мелкую опухоль по-прежнему остаётся открытым. Оптимальным подходом, на сегодняшний день, выглядит профессионально выполненное эндоУЗИ с аспирационной биопсией. При положительном результате эндоУЗИ и отрицательном результате биопсии исследование (включая биопсию) целесообразно повторить [61].

МРТ

Исследование рекомендуется проводить на высокопольных томографах ($> 1\text{ T}$), с обязательным использованием фазированных поверхностных катушек, автоматических инжекторов для введения контрастного вещества, мощных градиентов и быстрых импульсных последовательностей для уменьшения артефактов, связанных с дыханием [15]. Рак поджелудочной железы визуализируется как гетерогенно гипоинтенсивная опухоль на T1 взвешенных изображениях и имеет достаточно вариабельную интенсивность на T2 взвешенных изображениях. При контрастном усилении характер накопления контрастного вещества соответствует гиповаскулярному паттерну [57]. Применение быстрых программ (например 15ти секундная FLAME) также позволяет получить «многофазное» изображение поджелудочной железы [1]. Паренхима поджелудочной железы, лежащая дистальнее опухоли, также может иметь гипоинтенсивный сигнал. Отграничить опухоль от непораженной паренхимы, как правило, можно на диффузионно взвешенных изображениях (ДВИ) [31].

Данные мета-анализа Virat и др. показали, что чувствительность МРТ в выявлении рака поджелудочной железы уступает СКТ [7]. Ряд более поздних исследований демонстрирует сопоставимые с СКТ диагностические характеристики [21, 60].

Описывается ряд сценариев, когда МРТ позволяет более уверенно трактовать природу изменений, например в случае изменения контура поджелудочной железы на фоне её очаговой жировой дистрофии [33].

Качество визуализации вирсунгова протока при МР холангио-панкреатографии соответствует ЭРХПГ [67] и может быть улучшено путём введения секрета [41].

Применение 3Т МРТ, в совокупности с контрастным усилением, также не позволило добиться значимого увеличения чувствительности [37]. Для первичной диагностики солидных образований МРТ применяют при невозможности выполнения СКТ или необходимости визуализации протоковой системы [36].

ПЭТ

Рак поджелудочной железы визуализируется как очаг накопления ^{18}F -ФДГ. При этом SUV составляет 2-10.

Ряд исследований продемонстрировали удивительные возможности ПЭТ в качестве инструмента выявления рака поджелудочной железы. Специфичность и чувствительность оцениваются близкими к 100% и могут быть повышены с помощью отсроченного сканирования [4]. Сравнительные исследования также демонстрируют превосходство ПЭТ над другими методами. Безусловно, эти результаты наводят на мысль о применении ПЭТ в качестве самостоятельного и предпочтительного первого метода у пациентов с подозрением на рак поджелудочной железы. Однако, проведенные за последние 10 лет мета-анализы продемонстрировали, что чувствительность и специфичность ПЭТ сопоставимы с другими методами (Таблица 2).

Применение ПЭТ может быть целесообразно при подозрении на опухоль и отрицательных результатах СКТ. В этих случаях чувствительность ПЭТ составляет 73% [50].

Таблица 2: Операционные характеристики ПЭТ

	Чувствительность	Специфичность
Wang и др. 2013 [66]	91 (88-93)	81 (75-85)
Rijkers и др., 2014 [55]	90 (86-93)	76 (69-82)
Tang и др., 2011 [62]	88 (86-90)	88 (86-90)
Orlando и др., 2004 [50]	81 (72-88)	66 (53-77)
Wu и др., 2012 [69] (PET/CT)	87 (82-91)	83 (71-91)
В скобках указан 95% доверительный интервал		

Низкое пространственное разрешение и невозможность точной локализации очагов накопления не позволяют использовать ПЭТ в качестве самостоятельного метода. С одной стороны, проблема решается ПЭТ-КТ. Её операционные характеристики выше чем ПЭТ и могут быть повышены путём применения йод-содержащих контрастных веществ [11,69]. С другой стороны, возможность использования информации о результатах предыдущих исследований у данного больного повышает диагностическую эффективность ПЭТ и приближает её к ПЭТ/КТ [62]. В большинстве случаев выполнение ПЭТ-КТ с целью выявления опухоли, как правило, не имеет преимуществ перед выполнением ПЭТ и СКТ отдельно.

Визуализация может быть значительно затруднена при малых размерах опухоли и ее расположении вблизи участков высокого физиологического накопления ^{18}F -ФДГ. Примером такого рода опухолей являются ампулярные опухоли обычно имеющие малые размеры и расположенные вблизи стенки кишки [25]. Можно выделить две основные причины ложноотрицательных результатов при ПЭТ: гипергликемия и ранние стадии рака поджелудочной железы. По данным мета-анализа Orlando и др. у пациентов с гипергликемией чувствительность ПЭТ падает с 92% до 88% [50]. Несмотря на множество технических улучшений, за последние годы диагностическая эффективность ПЭТ и ПЭТ/КТ как минимум не изменилась, возможно даже снизилась [55]. По мнению авторов эти результаты не объясняются различиями методологии исследований и, по всей видимости, являются следствием патофизиологических особенностей рака поджелудочной железы [55]. Маловероятно, что увеличение разрешающей способности значительно повысит диагностическую эффективность метода.

Эндо-УЗИ

Одной из наиболее чувствительных методик в выявлении рака поджелудочной железы является эндоУЗИ. Данные о превосходстве эндоУЗИ над другими методами в визуализации головки поджелудочной железы были получены достаточно давно [73].

Чувствительность метода составляет 91-100% даже в отношении образований диаметром менее 2 см. Этот метод позволяет напрямую визуализировать опухоли диаметром 2 мм [24]. Применение эндоУЗИ с биопсией в качестве первого метода у пациентов с желтухой по экономической эффективности превосходит ЭРХПГ с браш-биопсией и СКТ с последующим эндоУЗИ [13].

Прогностическая значимость положительного теста находится в пределах 92-98%, прогностическая значимость отрицательного теста в пределах 90-100%. Вместе с тем, специфичность исследования низка [12] Этой позиции противоречат данные Tang и др., которые оценивают эндоУЗИ как высокоспецифичный метод, чувствительность которого ниже, чем ПЭТ [62]. Визуализация опухолей с помощью эндоУЗИ затруднена у пациентов с хроническим панкреатитом, из-за кальцинатов и изменений окружающей опухоль паренхимы.

У пациентов с неопределёнными результатами СКТ чувствительность и специфичность эндоУЗИ с биопсией составляли 87% и 98%, соответственно [65].

Использованию методу на первых рубежах диагностики мешают стандартные недостатки УЗИ – сложность выполнения, операторозависимость, невозможность экспертной оценки [19].

Дифференциальный диагноз

Дифференцировать аденокарциному поджелудочной железы следует от других ее гиповаскулярных солидных образований. Дифференциальный диагноз между различными гистологическими вариантами аденокарциномы представляет скорее академический интерес и не влияет на тактику лечения. С точки зрения определения тактики лечения наиболее важно отличить рак поджелудочной железы от очаговых форм хронического псевдотуморозного и аутоимунного панкреатита.

Мультимодальный подход, включающий лучевые и лабораторные методы, позволяет достаточно точно дифференцировать локальные формы аутоимунного панкреатита. К признакам аутоимунного панкреатита относится стеноз сегмента Вирсунгова протока протяженностью свыше 3 см, при диаметре супрастенотической части Вирсунгова протока не выше 6 мм, отсутствие атрофии паренхимы поджелудочной железы дистальнее места обструкции [42]. Ведущую роль в этой клинической ситуации играют методы лабораторной диагностики, в частности определение уровня IgG и IgG4. Однако, Kim et al. отмечают, что иногда они могут быть повышены у пациентов с изоденсным раком поджелудочной железы [34]. Недостаточное число публикаций по этой тематике не позволяет сделать выводы о распространенности проблемы.

Очаговые формы хронического панкреатита гораздо сложнее дифференцируются с аденокарциномой. Очаги визуализируются как гипо-/изоденсные образования при СКТ и гипоинтенсивные образования при МРТ [39–42]. Так как очаговый панкреатит является очагом воспаления, степень накопления глюкозы в нём выше, чем в окружающей паренхиме, что затрудняет дифференциальный диагноз с помощью ПЭТ [43].

Достаточно полезно определение уровня СА19-9. Метод прост в использовании и при дифференциальном диагнозе обладает чувствительностью до 90 % [2]. Чувствительность и специфичность зависят от выбранного порога. Однако, ряд авторов не нашли статистически значимых различий в концентрации СА19-9 среди больных раком поджелудочной железы и хроническим псевдотуморозным панкреатитом [32]. Также ложноположительные результаты возможны при опухолях других локализаций [25].

Симптомами, характерными для панкреатита, являются умеренная атрофия тела железы, постепенное сужение вирсунгова протока, визуализация не расширенных протоков, проходящих сквозь опухоль, (“duct penetrating sign”), неровность контуров протока, кальцификаты в поджелудочной железе. В свою очередь, для рака поджелудочной железы характерна резкая обструкция протока поджелудочной железы с атрофией ее паренхимы дистальнее места обструкции [29]. Возможно, значение имеет не только расширение обоих протоков как таковое, но и характер их обструкции. Симптом может быть обнаружен с помощью СКТ, МРТ и ЭРХПГ. Исследование 1982 года показало, что ЭРХПГ картина расширения протоков не специфична (Таблица 3).

Повышение концентрации контрастного вещества в образовании

Гиповаскулярные образования поджелудочной железы не имеют четкого паттерна контрастирования, позволяющего их дифференцировать. Если речь идёт о крупных образованиях, очевидной опухолевой инвазии сосудов, метастатическом поражении печени,

Таблица 3: Диагностическая эффективность симптома «двустволки» по данным Plumley et al., 1982 [52]

Симптом	Чувствительность	Специфичность
Неровные контуры на уровне расширения как минимум одного из протоков	61 (48-74)	31 (18-49)
Резкая обструкция одного из протоков	76(62-86)	68(51-81)
Резкая обструкция холедоха	81(61-92)	85(62-96)
Резкая обструкция Вирсунгова протока	71(51-86)	50(28-72)
В скобках указан 95% доверительный интервал		

проблем с дифференциальным диагнозом нет. Дискуссии вызывает дифференциальный диагноз маленьких образований или диффузных изменений поджелудочной железы.

Некоторые исследования продемонстрировали потенциальную возможность дифференциального диагноза на основании динамики накопления контрастного вещества. Анализ кривых «интенсивность сигнала/время» является полезным подходом, т.к. аденокарцинома имеет более поздний пик накопления по сравнению с псевдотуморозным панкреатитом (медленный подъем до пика на 180 секунде был характерен для аденокарцином). Yamada et al. продемонстрировали возможность дифференциального диагноза между двумя патологиями на основании анализа кривых «концентрация/время» при СКТ. При псевдотуморозном панкреатите авторы определяли отсроченное вымывание контрастного вещества, в то время как при раке поджелудочной железы наблюдали постепенное увеличение плотности с пиком после 150 секунды [72].

Диффузионно взвешенные изображения

Диффузионно взвешенные МРТ также являются многообещающим подходом в дифференциальном диагнозе [70]. Опухоли, для которых характерно снижение диффузии в связи с высокой плотностью клеток, имеют сигнал высокой интенсивности и более низкий кажущийся коэффициент диффузии (ККД) по сравнению с нормальной тканью. В исследовании диффузионно взвешенной МРТ 38 пациентов, Fattahi et al. обнаружили, что при значении «b» 600 с/мм^2 , псевдотуморозный панкреатит не был отличим от ткани поджелудочной железы, в то время как аденокарциномы имели гиперинтенсивный сигнал. Средний ККД для аденокарциномы ($1.46 \pm 0.18 * 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{сек}$) был значительно ниже, чем его значение для псевдотуморозного панкреатита ($2.09 \pm 0.18 * 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{сек}$) или нормальной паренхимы ($1.78 \pm 0.07 * 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{сек}$) [17]. Вместе с тем, диффузионно взвешенные изображения не рационально использовать для прямой визуализации образований в связи с тем, что примерно в половине случаев опухоль и дистальная часть паренхимы имеют гиперинтенсивный сигнал [48].

Добавление ДВИ позволяет достичь специфичности в дифференциальном диагнозе 91% (71%-98%) превышающей ПЭТ/КТ [69]. Предметом дискуссий остаётся пороговое значение «b» коэффициента, т.к. при его низких значениях ККД может быть повышен в связи с движением жидкости в капиллярах, а высокие значения снижают отношение сигнал/шум, требуют более длительного времени сканирования. Опубликованы данные о хороших дифференциально диагностических возможностях при «b» как 500 с/мм^2 [31], так и 1000 с/мм^2 [42].

ПЭТ

Злокачественные опухоли и очаги воспаления обладают высоким метаболизмом глюкозы, различить их с помощью ПЭТ достаточно трудно при любой локализации изменений. Если расценивать как опухоль любой очаг повышенного накопления глюкозы в поджелудочной железе, то специфичность метода составит 21 %, Таблица 4.

Для улучшения дифференциально-диагностических возможностей необходимо оценивать максимальный стандартизированный уровень захвата (SUVmax²). Хотя SUVmax при очаговом панкреатите и раке поджелудочной железы статистически значимо различаются, определить пороговое значение SUVmax для разграничения двух патологий не удаётся [32]. По всей видимости, уверенно диагностировать рак поджелудочной железы можно при значениях SUVmax выше 7,7 через 1 час и 9,98 через 2 часа после инъекции, а хронический псевдотуморозный панкреатит при SUVmax ниже 3,37 через 1 час и 3,53 через 2 часа [32].

Таблица 4: Диагностическая эффективность ПЭТ в дифференциальном диагнозе рака поджелудочной железы

	Чувствительность, %	Специфичность, %
Matsumoto et al., 2013 [43]*	94 (90 - 96)	21 (6 - 47)
Van Kouwen et al., 2005 [63]*	92 (78 - 99)	87 (79 - 93)
Rose et al., 1999 [56]*	92 (83 - 97)	85 (59 - 97)
Nakamoto et al., 2000 [47] Пороговое значение SUV через 1 ч - 2.8	96 (84 - 100)	75 (54 - 90)
Nakamoto et al., 2000 [47] Пороговое значение SUV через 2 ч - 2.4	100 (89 - 100)	75 (54 - 90)
Nakamoto et al., 2000 [47] Пороговое значение SUV через 2 ч - 2.4 + изменение SUV на 15%	100 (89 - 100)	80 (60 - 93)
Ozaki et al., 2008 [51]*	73 (55 - 87)	0 (0 - 18)
Heinrich et al., 2005 [23]*	89 (78 - 96)	69 (43 - 89)
Lee et al., 2009 [38]*, **	82 (76 - 87)	0 (0 - 16)
Lee et al., 2009 [38]***	97 (93 - 99)	53 (31 - 74)
Kato et al., 2013 [32] повышение SUV	67 (50 - 81)	36 (14 - 65)
Nakamoto et al., 2000 [47] повышение SUV	81 (65 - 92)	85 (66 - 96)

*-визуальный анализ накопления, **-сравнение с аутоимунным панкреатитом, ***-локальное накопление расценивалось как рак поджелудочной железы, диффузное как аутоимунный панкреатит

Возможным решением является оценка накопления ¹⁸F-ФДГ в динамике. Большинство исследований демонстрируют увеличение SUV в период от 1 до 2 часов после инъекции ¹⁸F-ФДГ у больных раком поджелудочной железы, в то время как в доброкачественных образованиях SUV уменьшается [60]. Использование этого подхода позволяет повысить диагностическую точность. В исследовании Тлостановой М.С. и др. чувствительность и специфичность ПЭТ были повышены с 97% и 95% до 100% [4].

²от standardized uptake value

Не ясна зависимость SUV от размеров опухоли [30, 58]. Наличие такой зависимости, с одной стороны, может объяснить данные о специфичности ПЭТ (21%) [43], и ставит под вопрос целесообразность оценки SUV_{max} у пациентов с малыми размерами очага.

Увеличение разрешающей способности ПЭТ за счёт коррекции аттенюации вряд ли повышает её дифференциально-диагностические возможности [32], вместе с тем сама коррекция может повлиять на измеряемый SUV [35]

Ложно положительные результаты ПЭТ могут наблюдаться у пациентов с ретроперитонеальным фиброзом, разделенной поджелудочной железой и сопутствующим панкреатитом, тромбозом портальной вены, кровоизлиянием в псевдокисту поджелудочной железы, постлучевым панкреатитом, в зонах недавнего оперативного вмешательства или биопсии, стентирования холедоха, после установки назобилиарного катетера. [59] В описанных случаях дифференциальный диагноз может быть выполнен с помощью других методов.

Эндо-УЗИ

Чувствительность и специфичность эндоУЗИ в отношении дифференциального диагноза рака поджелудочной железы и панкреатита составляет 81% (79-84) и 93% (91-95) [62]. ЭндоУЗИ позволило добиться 91% чувствительности и 86% специфичности в группе пациентов с гистологически верифицированным панкреатитом, ошибочно прооперированным на основании результатов СКТ [64].

Наличие хронического панкреатита снижает диагностические характеристики эндоУЗИ [62]. К недостаткам исследования можно отнести невозможность оценки вторичного поражения печени. Зачастую дифференциальный диагноз может быть выставлен на основании именно этого «симптома».

Хотя некоторые исследователи и рекомендуют использование эндоУЗИ в качестве высокоспецифичного метода [62], большинство же склоняется к тому, что исключительно УЗИ-картина опухоли и очагового панкреатита практически не отличается.

Проведение при эндоУЗИ тонкоигольной биопсии позволяет повысить чувствительность до 94-100% [12]. Несмотря на инвазивность, процедура довольно безопасна – осложнения возникают в 2% случаев [16].

Несмотря на свои преимущества, биопсия не имеет абсолютной чувствительности. Доля ложно отрицательных результатов составляет 15-20%. Они возникают по причине сопутствующего панкреатита или фиброза, неверного выбора места биопсии, аспирации крови, ошибочной интерпретации полученного материала.

Заключение

Диагностика рака поджелудочной железы на ранних стадиях проблематична как для функциональных, так и для морфологических методов, и вряд ли может быть решена увеличением их разрешающей способности.

Несмотря на значительный прогресс в методике выполнения исследований и интерпретации их результатов, существенный успех достигнут лишь для крупных опухолей.

Выявление и дифференциальная диагностика мелких образований поджелудочной железы трудны, требуют мультимодального подхода. Для многих наблюдений остаются справедливыми выводы первых исследований диагностики злокачественных образований поджелудочной железы, говорящие о невозможности уверенного дифференциального диагноза.

Ни один из рассмотренных подходов не подходит на роль «золотого стандарта» выявления и дифференциального диагноза рака поджелудочной железы. По-прежнему требуется индивидуальный подход к каждому отдельному клиническому случаю.

Литература

1. Араблинский А. В. Уточненная диагностика опухолей поджелудочной железы с помощью компьютерной и магнитно-резонансной томографии (лекция) // Медицинская Визуализация. — 2010. — № 4. — С. 13–24.
2. Климов А. Е., Иванов В. А., Габоян А. С. и др. Дифференциальная диагностика рака головки поджелудочной железы и хронического головчатого панкреатита // Вестник Российского Университета Дружбы Народов. Серия: медицина. — 2006. — № 2. — С. 160–165.
3. Кабанов М. Ю., Соловьев И. А., Семенцов К. В. и др. Рак поджелудочной железы – современные взгляды на проблему // Анналы Хирургической Гепатологии. — 2012. — № 4. — С. 106–110.
4. Тлостанова М. С., Тютин Л. А., Рыжкова Д. В. и др. Роль ПЭТ с 18F-ФДГ в лучевой диагностике объемных образований поджелудочной железы // Вопросы онкологии. — 2008. — Т. 54. — № 4. — С. 439–444.
5. Кармазановский Г. Г., Ахлынова О. Ю. Целесообразность и диагностическая эффективность болюсного контрастного усиления при компьютерно-томографической диагностике рака поджелудочной железы // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. — 2009. — № 1. — С. 60–67.
6. Baron R. L. Understanding and optimizing use of contrast material for CT of the liver. // [American Journal of Roentgenology](#). — 1994. — Vol. 163. — № 2. — P. 323–331.
7. Bipat S., Phoa S. S. K. S., van Delden O. M. et al. Ultrasonography, computed tomography and magnetic resonance imaging for diagnosis and determining resectability of pancreatic adenocarcinoma: a meta-analysis // [Journal of computer assisted tomography](#). — 2005. — Vol. 29. — № 4. — P. 438–445.
8. Boland G. W., O'Malley M. E., Saez M. et al. Pancreatic-phase versus portal vein-phase helical CT of the pancreas: optimal temporal window for evaluation of pancreatic adenocarcinoma. // [American Journal of Roentgenology](#). — 1999. — Vol. 172. — № 3. — P. 605–608.
9. Bronstein Y. L., Loyer E. M., Kaur H. et al. Detection of small pancreatic tumors with multiphasic helical CT // [American Journal of Roentgenology](#). — 2004. — Vol. 182. — № 3. — P. 619–623.
10. Buchs N. C., Bühler L., Bucher P. et al. Value of contrast-enhanced 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in detection and presurgical assessment of pancreatic cancer: a prospective study // [Journal of gastroenterology and hepatology](#). — 2011. — Vol. 26. — № 4. — P. 657–662.

11. Chang D. K., Nguyen N. Q., Merrett N. D. et al. Role of endoscopic ultrasound in pancreatic cancer // [Expert review of gastroenterology & hepatology](#). — 2009. — Vol. 3. — № 3. — P. 293–303.
12. Chen V. K., Arguedas M. R., Kilgore M. L., Eloubeidi M. A. A cost-minimization analysis of alternative strategies in diagnosing pancreatic cancer // [The American journal of gastroenterology](#). — 2004. — Vol. 99. — № 11. — P. 2223–2234.
13. DeWitt J., Devereaux B., Chriswell M. et al. Comparison of Endoscopic Ultrasonography and Multidetector Computed Tomography for Detecting and Staging Pancreatic Cancer // [Annals of Internal Medicine](#). — 2004. — Vol. 141. — № 10. — P. 753–763.
14. D'Onofrio M., Gallotti A., Pozzi Mucelli R. Imaging techniques in pancreatic tumors. // [Expert review of medical devices](#). — 2010. — Vol. 7. — № 2. — P. 257–273.
15. Eloubeidi M. A., Varadarajulu S., Desai S. et al. A prospective evaluation of an algorithm incorporating routine preoperative endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration in suspected pancreatic cancer // [Journal of gastrointestinal surgery: official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract](#). — 2007. — Vol. 11. — № 7. — P. 813–819.
16. Fattahi R., Balci N. C., Perman W. H. et al. Pancreatic diffusion-weighted imaging (DWI): comparison between mass-forming focal pancreatitis (FP), pancreatic cancer (PC), and normal pancreas // [Journal of magnetic resonance imaging: JMRI](#). — 2009. — Vol. 29. — № 2. — P. 350–356.
17. Fenchel S., Fleiter T. R., Aschoff A. J. et al. Effect of iodine concentration of contrast media on contrast enhancement in multislice CT of the pancreas // [The British journal of radiology](#). — 2004. — Vol. 77. — № 922. — P. 821–830.
18. Fujii L. L., Levy M. J. Pitfalls in EUS FNA // [Gastrointestinal Endoscopy Clinics of North America](#). — 2014. — Vol. 24. — № 1. — P. 125–142.
19. Fukukura Y., Hamada H., Kamiyama T. et al. Pancreatic adenocarcinoma: analysis of the effect of various concentrations of contrast material // [Radiation medicine](#). — 2008. — Vol. 26. — № 6. — P. 355–361.
20. Fusari M., Maurea S., Imbriaco M. et al. Comparison between multislice CT and MR imaging in the diagnostic evaluation of patients with pancreatic masses. // [La Radiologia medica](#). — 2010. — Vol. 115. — № 3. — P. 453–466.
21. Gong J.-S., Xu J.-M. Role of curved planar reformations using multidetector spiral CT in diagnosis of pancreatic and peripancreatic diseases // [World journal of gastroenterology: WJG](#). — 2004. — Vol. 10. — № 13. — P. 1943–1947.
22. Heinrich S., Goerres G. W., Schäfer M. et al. Positron emission tomography/computed tomography influences on the management of resectable pancreatic cancer and its cost-effectiveness // [Annals of surgery](#). — 2005. — Vol. 242. — № 2. — P. 235–243.
23. Helmstaedter L., Riemann J. F. Pancreatic cancer—EUS and early diagnosis // [Langenbeck's archives of surgery / Deutsche Gesellschaft für Chirurgie](#). — 2008. — Vol. 393. — № 6. — P. 923–927.
24. Herreros-Villanueva M., Gironella M., Castells A., Bujanda L. Molecular markers in pancreatic cancer diagnosis // [Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry](#). — 2013. — Vol. 418. — P. 22–29.

25. Hessel S. J., Siegelman S. S., McNeil B. J. et al. A prospective evaluation of computed tomography and ultrasound of the pancreas. // [Radiology](#). — 1982. — Vol. 143. — № 1. — P. 129–133.
26. Ichikawa T., Haradome H., Hachiya J. et al. Pancreatic ductal adenocarcinoma: preoperative assessment with helical CT versus dynamic MR imaging. // [Radiology](#). — 1997. — Vol. 202. — № 3. — P. 655–662.
27. Ichikawa T., Sou H., Araki T. et al. Duct-penetrating Sign at MRCP: Usefulness for Differentiating Inflammatory Pancreatic Mass from Pancreatic Carcinomas1 // [Radiology](#). — 2001. — Vol. 221. — № 1. — P. 107–116.
28. Izuishi K., Yamamoto Y., Sano T. et al. Impact of 18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography on the management of pancreatic cancer // [Journal of gastrointestinal surgery: official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract](#). — 2010. — Vol. 14. — № 7. — P. 1151–1158.
29. Kartalis N., Lindholm T. L., Aspelin P. et al. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging of pancreas tumours. // [European radiology](#). — 2009. — Vol. 19. — № 8. — P. 1981–1990.
30. Kato K., Nihashi T., Ikeda M. et al. Limited efficacy of (18)F-FDG PET/CT for differentiation between metastasis-free pancreatic cancer and mass-forming pancreatitis // [Clinical nuclear medicine](#). — 2013. — Vol. 38. — № 6. — P. 417–421.
31. Kim H. J., Byun J. H., Park S. H. et al. Focal fatty replacement of the pancreas: usefulness of chemical shift MRI // [AJR. American journal of roentgenology](#). — 2007. — Vol. 188. — № 2. — P. 429–432.
32. Kim J., Park S., Yu E. et al. Visually isoattenuating pancreatic adenocarcinoma at dynamic-enhanced CT: frequency, clinical and pathologic characteristics, and diagnosis at imaging examinations // [Radiology](#). — 2010. — Vol. 257. — № 1. — P. 87–96.
33. Kinahan P. E., Hasegawa B. H., Beyer T. X-ray-based attenuation correction for positron emission tomography/computed tomography scanners // [Seminars in nuclear medicine](#). — 2003. — Vol. 33. — № 3. — P. 166–179.
34. Kinney T. Evidence-Based Imaging of Pancreatic Malignancies // [Surgical Clinics of North America](#). — 2010. — Vol. 90. — № 2. — P. 235–249.
35. Koelblinger C., Ba-Ssalamah A., Goetzinger P. et al. Gadobenate dimeglumine-enhanced 3.0-T MR imaging versus multiphasic 64-detector row CT: prospective evaluation in patients suspected of having pancreatic cancer. // [Radiology](#). — 2011. — Vol. 259. — № 3. — P. 757–766.
36. Lee T. Y., Kim M.-H., Park D. H. et al. Utility of 18F-FDG PET/CT for differentiation of autoimmune pancreatitis with atypical pancreatic imaging findings from pancreatic cancer // [AJR. American journal of roentgenology](#). — 2009. — Vol. 193. — № 2. — P. 343–348.
37. Legmann P., Vignaux O., Dousset B. et al. Pancreatic tumors: comparison of dual-phase helical CT and endoscopic sonography. // [American Journal of Roentgenology](#). — 1998. — Vol. 170. — № 5. — P. 1315–1322.
38. Maguchi H., Takahashi K., Osanai M., Katanuma A. Small pancreatic lesions: is there need for EUS-FNA preoperatively? What to do with the incidental lesions? // [Endoscopy](#). — 2006. — Vol. 38 Suppl 1. — P. S53–56.

39. Matos C., Bali M. A., Delhaye M., Devière J. Magnetic resonance imaging in the detection of pancreatitis and pancreatic neoplasms // [Best practice & research. Clinical gastroenterology](#). — 2006. — Vol. 20. — № 1. — P. 157–178.
40. Matsuki M., Inada Y., Nakai G. et al. Diffusion-weighted MR imaging of pancreatic carcinoma // [Abdominal imaging](#). — 2007. — Vol. 32. — № 4. — P. 481–483.
41. Matsumoto I., Shirakawa S., Shinzaki M. et al. 18-Fluorodeoxyglucose positron emission tomography does not aid in diagnosis of pancreatic ductal adenocarcinoma. // [Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association](#). — 2013. — Vol. 11. — № 6. — P. 712–718.
42. Mehmet Erturk S., Ichikawa T., Sou H. et al. Pancreatic adenocarcinoma: MDCT versus MRI in the detection and assessment of locoregional extension // [Journal of computer assisted tomography](#). — 2006. — Vol. 30. — № 4. — P. 583–590.
43. Muniraj T., Jamidar P. A., Aslanian H. R. Pancreatic cancer: A comprehensive review and update // [Disease-a-Month](#). — 2013. — Vol. 59. — № 11. — P. 368–402.
44. Nakamoto Y., Higashi T., Sakahara H. et al. Delayed 18F-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography scan for differentiation between malignant and benign lesions in the pancreas // [Cancer](#). — 2000. — Vol. 89. — № 12. — P. 2547–2554.
45. Okano K., Kakinoki K., Akamoto S. et al. 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the diagnosis of small pancreatic cancer. // [World journal of gastroenterology : WJG](#). — 2011. — Vol. 17. — № 2. — P. 231–235.
46. Orlando L. A., Kulasingam S. L., Matchar D. B. Meta-analysis: the detection of pancreatic malignancy with positron emission tomography // [Alimentary pharmacology & therapeutics](#). — 2004. — Vol. 20. — № 10. — P. 1063–1070.
47. Ozaki Y., Oguchi K., Hamano H. et al. Differentiation of autoimmune pancreatitis from suspected pancreatic cancer by fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography // [Journal of gastroenterology](#). — 2008. — Vol. 43. — № 2. — P. 144–151.
48. Plumley T., Rohrmann C., Freeny P. et al. Double duct sign: reassessed significance in ERCP // [American Journal of Roentgenology](#). — 1982. — Vol. 138. — № 1. — P. 31–35.
49. Prokesch R. W., Chow L. C., Beaulieu C. F. et al. Isoattenuating pancreatic adenocarcinoma at multi-detector row CT: secondary signs // [Radiology](#). — 2002. — Vol. 224. — № 3. — P. 764–768.
50. Rijkers A. P., Valkema R., Duivenvoorden H. J., van Eijck C. H. J. Usefulness of F-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography to confirm suspected pancreatic cancer: A meta-analysis. // [European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology](#). — 2014.
51. Rose D. M., Delbeke D., Beauchamp R. D. et al. 18Fluorodeoxyglucose-Positron Emission Tomography in the Management of Patients With Suspected Pancreatic Cancer // [Annals of Surgery](#). — 1999. — Vol. 229. — № 5. — P. 729.
52. Sahani D. V., Shah Z. K., Catalano O. A. et al. Radiology of pancreatic adenocarcinoma: current status of imaging // [Journal of gastroenterology and hepatology](#). — 2008. — Vol. 23. — № 1. — P. 23–33.

53. Seo S., Doi R., Machimoto T. et al. Contribution of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography to the diagnosis of early pancreatic carcinoma // [Journal of hepato-biliary-pancreatic surgery](#). — 2008. — Vol. 15. — № 6. — P. 634–639.
54. Serrano O. K., Chaudhry M. A., Leach S. D. The role of PET scanning in pancreatic cancer // [Advances in Surgery](#). — 2010. — Vol. 44. — P. 313–325.
55. Takakura K., Sumiyama K., Munakata K. et al. Clinical usefulness of diffusion-weighted MR imaging for detection of pancreatic cancer: comparison with enhanced multidetector-row CT // [Abdominal imaging](#). — 2011. — Vol. 36. — № 4. — P. 457–462.
56. Tamm E. P., Loyer E. M., Faria S. C. et al. Retrospective analysis of dual-phase MDCT and follow-up EUS/EUS-FNA in the diagnosis of pancreatic cancer // [Abdominal Imaging](#). — 2007. — Vol. 32. — № 5. — P. 660–667.
57. Tang S., Huang G., Liu J. et al. Usefulness of 18F-FDG PET, combined FDG-PET/CT and EUS in diagnosing primary pancreatic carcinoma: a meta-analysis // [European journal of radiology](#). — 2011. — Vol. 78. — № 1. — P. 142–150.
58. van Kouwen M. C. A., Jansen J. B. M. J., van Goor H. et al. FDG-PET is able to detect pancreatic carcinoma in chronic pancreatitis // [European journal of nuclear medicine and molecular imaging](#). — 2005. — Vol. 32. — № 4. — P. 399–404.
59. Varadarajulu S., Eloubeidi M. A. The Role of Endoscopic Ultrasonography in the Evaluation of Pancreatico-Biliary Cancer // [Surgical Clinics of North America](#). — 2010. — Vol. 90. — № 2. — P. 251–263.
60. Wang W., Shpaner A., Krishna S. G. et al. Use of EUS-FNA in diagnosing pancreatic neoplasm without a definitive mass on CT // [Gastrointestinal endoscopy](#). — 2013. — Vol. 78. — № 1. — P. 73–80.
61. Wang Z., Chen J.-Q., Liu J.-L. et al. FDG-PET in diagnosis, staging and prognosis of pancreatic carcinoma: a meta-analysis // [World journal of gastroenterology: WJG](#). — 2013. — Vol. 19. — № 29. — P. 4808–4817.
62. Wehrmann T., Eckardt A. J., Riphaus A. Magnetic resonance cholangiopancreatography (MRCP) for suspected bilio-pancreatic disease: should the endoscopist take a second look? // [Zeitschrift fur Gastroenterologie](#). — 2013. — Vol. 51. — № 2. — P. 204–208.
63. Wong J. C., Lu D. S. K. Staging of pancreatic adenocarcinoma by imaging studies // [Clinical Gastroenterology and Hepatology: The Official Clinical Practice Journal of the American Gastroenterological Association](#). — 2008. — Vol. 6. — № 12. — P. 1301–1308.
64. Wu L.-M., Hu J.-N., Hua J. et al. Diagnostic value of diffusion-weighted magnetic resonance imaging compared with fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography for pancreatic malignancy: a meta-analysis using a hierarchical regression model // [Journal of gastroenterology and hepatology](#). — 2012. — Vol. 27. — № 6. — P. 1027–1035.
65. Wu L.-M., Xu J.-R., Hua J. et al. Value of diffusion-weighted imaging for the discrimination of pancreatic lesions: a meta-analysis // [European journal of gastroenterology & hepatology](#). — 2012. — Vol. 24. — № 2. — P. 134–142.
66. Yamada Y., Mori H., Matsumoto S. et al. Pancreatic adenocarcinoma versus chronic pancreatitis: differentiation with triple-phase helical CT // [Abdominal imaging](#). — 2010. — Vol. 35. — № 2. — P. 163–171.

67. Yasuda K., Mukai H., Fujimoto S. et al. The diagnosis of pancreatic cancer by endoscopic ultrasonography // *Gastrointestinal endoscopy*. — 1988. — Vol. 34. — № 1. — P. 1–8.
68. Yoon S. H., Lee J. M., Cho J. Y. et al. Small (20 mm) Pancreatic Adenocarcinomas: Analysis of Enhancement Patterns and Secondary Signs with Multiphasic Multidetector CT // *Radiology*. — 2011. — Vol. 259. — № 2. — P. 442–452.
69. Zhang S., Wang Y.-M., Sun C.-D. et al. Clinical value of serum CA19-9 levels in evaluating resectability of pancreatic carcinoma // *World journal of gastroenterology: WJG*. — 2008. — Vol. 14. — № 23. — P. 3750–3753.