

0.1 Лучевая диагностика рака поджелудочной железы

0.1.1 Вступление

В клинической практике диагноз рака поджелудочной железы (РПЖ) на основании данных одного метода исследования устанавливается достаточно редко. 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 РПЖ и показать место методов лучевой диагностики. Мы не останавливались подробно на трансабдоминальном УЗИ. Роль этого метода подробно изучена в конце 20 века и за последние 10 лет исследований диагностической эффективности трансабдоминального УЗИ практически не проводилось. *РХПГ и УЗИ в обзоре не рассмотрены по двум причинам. Во-первых за последние 10 лет практически не опубликовано исследований посвящённых диагностической эффективности этих методов.* Также подробно не рассматривалась ретроградная холангио-панкреатография (РХПГ) и трансабдоминальное УЗИ. В группу «нелучевых» методов РХПГ попала в связи с тем, что во всех рекомендациях к диагностике РПЖ [РХПГ описывается преимущественно как метод лечения и один способов получения биопсийного материала. Диагностические возможности собственно рентгенологической картины существенно ниже, чем магнитно-резонансная холангио панкреато графия (МРХПГ). Хотя МРХПГ в качестве диагностического метода при обследовании больных РПЖ признаётся не всеми авторами, она стала стандартом в изучении протоковой системы поджелудочной железы и печени [1].

Задачами лучевой диагностики РПЖ являются: выявление, дифференциальный диагноз и оценка распространённости. По данным ряда исследований каждый из методов может успешно решать все эти задачи. Даже методы лабораторной диагностики довольно часто дают правильный ответ на вопрос об операбельности опухоли.

Результаты многих исследований 80-90х годов показали превосходные возможности всех методик. Если рассматривать эти исследования по отдельности, то вполне можно заключить, что выбор метода может быть обусловлен технологической оснащённостью и субъективными предпочтениями. Более того за последние десять лет качество исследований, технологические характеристики методов улучшились. Следовательно должны вырасти операционные характеристики ¹.

Цель данной статьи определить роль основных методы 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 их работах мы вычисляли их самостоятельно. Вычисление производили в языке программирования «R» с помощью пакета «bdrv».

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

0.1.2 Выявление

Задачи выявления и дифференциального диагноза разделить достаточно сложно. В этом разделе будут описаны исследования в которых перед рентгенологом ставилась задача диагностирования РПЖ у пациентов с ещё не установленными изменениями в поджелудочной железе.

Выявление рака поджелудочной железы осуществляется с помощью визуализационных методов и методов лабораторной диагностики. В доступной нам литературе не удалось найти данных о частоте выявления РПЖ с помощью УЗИ в клинической практике. Многие авторы указывают на трансабдоминальное УЗИ, как «первый рубеж диагностики» у пациентов с желтухой [2,3]. Однако, операционные характеристики трансабдоминального УЗИ уступают СКТ и МРТ, а наличие газа в кишке значительно затрудняет осмотр всей поджелудочной железы. Часть проблем УЗ-визуализации поджелудочной железы может быть решена с помощью контрастных веществ, режима тканевой гармоники и эластографии [4]. Однако, доказательная база по этим подходам довольно бедна, а высокая операторозависимость и невозможность экспертной оценки результатов исследования затрудняют сравнительный анализ его с другими подходами.

От других методов УЗИ отличает и невозможность ретроспективного анализа и оценки коэффициента согласия нескольких специалистов в установлении диагноза.

Основными методами визуализации РПЖ являются СКТ и МРТ. Эндоскопическое УЗИ (эндоУЗИ) стало предпочтительным методом для установления гистологического диагноза до операции. Также в комбинации с методами лучевой диагностики полезны лабораторные методы, в частности анализ онкомаркеров. С этой целью могут быть использованы CEA, CA19-9, SPan-1, DUPAN-2, MIC-1, alpha4GnT, PAM4, степень метилирования ДНК секрета поджелудочной железы и KRAS в кале. Самым широко применяемым из перечисленных является CA19-9.

СКТ

СКТ предлагается как оптимальный метод исследования больных РПЖ начиная с первого исследования [5]. Высокие операционные характеристики теста, простота выполнения, безопасность, доступность, воспроизводимость и возможность ретроспективной экспертной оценки сделали СКТ основным методом диагностики этого заболевания [4].

Визуализация РПЖ 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 [6].

Следует применять только болюсное контрастирование с использованием автоматического иньектора [2]. «Ручное» введение контрастного вещества не позволяет достичь нужной степени контрастного усиления и диагностическая ценность такого исследования лишь немного превышает диагностическую ценность бесконтрастной КТ [7]. Сканирование следует проводить в фазу наибольшего усиления паренхимы ПЖ, 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 исследованиями, проведенными в портальную и на 35% в артериальную фазу [8].

Использование контрастных веществ с высокой концентрацией йода позволяет достичь более высокой КТ плотности сосудов и паренхимы поджелудочной железы, тем самым облегчая визуализацию [9]. По другим данным явных преимуществ в отношении визуализации опухоли применение высококонтрастных веществ не имеет [10].

Желательно анализировать не только аксиальные изображения, но и выполнять мультипланарные реконструкции. Выполнение мультипланарных реконструкций не требует много времени и позволяет повысить диагностическую эффективность исследования [11]. Роль криволинейных реконструкций и реконструкций в проекции минимальной интенсивности не совсем ясна. Их использование позволяет визуализировать протоковую систему с качеством, сопоставимым с ЭРХПГ [12–14]. Однако процесс построения занимает достаточно много времени, связано с возможным искажением размеров и формы анатомических структур, добавляет операторозависимость в процесс получения изображений.

Рекомендуется выполнять исследование до стентирования общего желчного протока, в связи с тем, что наличие стента вызывает появление артефактов [15]. Числовых данных о степени их влияния на диагностическую эффективность в доступной литературе не найдено.

Для опухолей любых размеров чувствительность КТ в выявлении РПЖ составляет 75–100%, специфичность 70–100% [7–14]. Выявление образований диаметром выше 2 см, как правило, не представляет проблем для КТ, чувствительность метода в данном случае превышает 98% [10]. Ложно-отрицательные результаты могут быть получены на фоне сочетания асцита и портального тромбоза [16].

Чувствительность СКТ в выявлении опухолей диаметром до 20 мм лежит между 18 и 78%. Результаты определения разными авторами чувствительности СКТ в выявлении мелких РПЖ представлены в таблице ??.

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

Исследование	Размеры	СКТ	МРТ	ПЭТ	эндоУЗИ	Число больных
Okano et al., 2011 [17]	<20	40%	0%	100%	-	5
Matsumoto et al., 2013 [18]	<20	-	-	68,8	-	16
Seo et al., 2008 [19]	<20	-	-	81,3	-	16
Bronstein et al., 2004 [20]	<20	78	-	-	-	18
Legmann et al., 1998	<15	67	-	-	100	6
Ichikawa et al., 1997	<20	58	-	-	-	12
Rose et al., 1999	<21	18	-	-	-	-
Dewitt et al. [16]	<25	53	-	-	89	19
Yoon et al., 2011 [21]	<20	27	-	-	-	59
Maguchi et al., 2006 [22]	<20	43	-	-	95	21

Около 5-10% опухолей ПЖ при контрастном усилении по данным визуальной оценки изоденсны паренхиме [7,23]. Вместе с тем, сравнение денситометрической плотности участка поджелудочной железы в проекции опухоли может отличаться от паренхимы поджелудочной желзы. В исследовании Prokesh et al. разница в денситометрической плотности между «изоденсной» опухолью и паренхимой составила $9.25 \pm 11.3HU$ в панкреатическую фазу и $4.15 \pm 8.5HU$ в портальную [24]. Для гиподенсных опухолей разница была $74.76 \pm 35.61HU$. Есть мнение, что для распознавания образования разность денситометрической плотности между опухолью и паренхимой должна составлять не менее 10 HU [25]. Исследований с точки зрения физиологии восприятия по этому вопросу в доступной нам литературе опубликовано не было.

В связи с отсутствием когортных исследований, посвященных скринингу РПЖ с помощью всего спектра методов лучевой диагностики, оценить реальную распространенность опухолей такого рода невозможно. В среднем размер изоденсивных опухолей измеренной на макропрепарате составляет 30 мм (от 15 до 40 мм). Иногда такие опухоли не удается визуализировать на макропрепарате [8]. Гистологически изоденсные РПЖ характеризуются

более низкой клеточной плотностью, бóльшим числом ацинусов и меньшим некрозов, что расценивается как ранние изменения [18]. Заподозрить наличие опухоли в таких случаях можно по косвенным признакам: масс-эффекту, обрыву и расширению панкреатического протока, атрофии паренхимы ПЖ дистальнее места обрыва протока.

Прямая визуализация таких опухолей возможна с помощью МРТ или ПЭТ с ¹⁸F-ФДГ [26]. Иногда их удаётся визуализировать с помощью МРТ без контрастного усиления, используя только диффузионно взвешенные последовательности [27]. Диагностическая эффективность ПЭТ, возможно, мало отличается от СА19-9 [23], а в ряде случаев при СКТ удаётся выявить больше мелких опухолей, чем при МРТ [17]. Таким образом вопрос об алгоритме исследования пациентов с подозрением на мелкую опухоль по-прежнему остаётся открытым. Оптимальным подходом, на сегодняшний день, выглядит профессионально выполненное эндоУЗИ с аспирационной биопсией, с повторным исследованием (включая биопсию) в случае отрицательного результата первичной биопсии при положительном результате эндоУЗИ [28].

МРТ

Исследование рекомендуется проводить на высокопольных томографах (> 1 Т), обязательно использование фазированных поверхностных катушек, автоматических инъекторов для введения контрастного вещества, мощных градиентов и быстрых импульсных последовательностей для уменьшения артефактов, связанных с дыханием [3]. РПЖ 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 [29]. Применение быстрых программ (например 15-ти секундная FLAME) также позволяет получить «многофазное» изображение поджелудочной железы [30]. Паренхима поджелудочной железы, лежащая дистальнее опухоли, также может иметь гипоинтенсивный сигнал. Отграничить опухоль от непораженной паренхимы как правило можно на ДВИ [31].

Данные мета-анализа Virat и др. показали, что чувствительность МРТ в выявлении РПЖ уступает СКТ [32]. Ряд более поздних исследований демонстрирует сопоставимые с КТ диагностические характеристики [27, 33].

Есть ряд сценариев, когда МРТ позволяет более уверенно трактовать природу изменений, например изменение контура поджелудочной железы на фоне её очаговой жировой дистрофии [34, 35].

Качество визуализации вирсунгова протока при МР холангио-панкреатографии может заменять ЭРХПГ [36] и может быть улучшено путём введения секретина [37].

Применение 3Т МРТ, в совокупности с контрастным усилением, также не позволяет добиться значимого увеличения чувствительности [38]. Для первичной диагностики МРТ применяется при невозможности выполнения КТ или если результаты КТ неубедительны [4].

ПЭТ

Рак ПЖ визуализируется как очаг накопления ¹⁸F-ФДГ. При этом SUV составляет 2-10.

Ряд исследований продемонстрировали удивительные возможности ПЭТ в качестве инструмента выявления РПЖ. Специфичность и чувствительность оцениваются близкими к 100% и могут быть повышены с помощью отсроченного сканирования [39]. Сравнительные исследования также демонстрируют превосходство ПЭТ над другими методами.

Безусловно, эти результаты наводят на мысль о применении ПЭТ в качестве самостоятельного первого метода у пациентов с подозрением на РПЖ. Однако, проведенные за последние 10 лет мета-анализы продемонстрировали, что чувствительность и специфичность ПЭТ сопоставимы с другими методами (Таблица 2).

Таблица 2: Операционные характеристики ПЭТ

	Чувствительность	Специфичность
Wang и др. 2013 [40]	91% (95% ДИ: 88%-93%)	81% (95% ДИ: 75%-85%)
Rijkers и др., 2014 [41]	90% (95% ДИ: 86%-93%)	76% (95% ДИ: 69%-82%)
Tang и др., 2011 [42]	88% (95% ДИ: 86%-90%)	88% (95% ДИ: 86%-90%)
Orlando и др., 2004 [43]	81% (95% ДИ: 72%-88%)	66% (95% ДИ: 53%-77%)
Wu и др., 2012 [44] (PET/CT)	87% (95% ДИ: 82%-91%)	83% (95% ДИ: 71%-91%)

Применение ПЭТ может быть целесообразно при отрицательных результатах КТ, где её чувствительность составляет 73% [43].

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 [44,45]. С другой стороны, возможность использования информации о результатах предыдущих исследований у данного больного повышает диагностическую эффективность ПЭТ и приближает её к ПЭТ/КТ [42]. В большинстве случаев выполнение ПЭТ-КТ с целью выявления опухоли, как правило, не имеет преимуществ перед выполнением ПЭТ и КТ отдельно.

Визуализация может быть значительно затруднена при малых размерах опухоли и ее расположении вблизи участков высокого физиологического накопления 18F-ФДГ. Примером такого рода опухолей являются ампулярные опухоли, обычно имеющие, малые размеры и расположенные вблизи стенки кишки [25]. Можно выделить две основных причины ложноотрицательных результатов при ПЭТ: гипергликемия и ранние стадии рака ПЖ. По данным мета-анализа Orlando и др. у пациентов с гипергликемией чувствительность ПЭТ падает с 92% до 88% [43]. Несмотря на множество технических улучшений, за последние годы диагностическая эффективность ПЭТ и ПЭТ/КТ как минимум не изменилась, возможно даже снизилась [41]. По мнению авторов эти результаты не объясняются различиями методологии исследований и, по всей видимости, являются следствием патофизиологических особенностей РПЖ [41]. Маловероятно, что увеличение разрешающей способности значительно повысит диагностическую эффективность метода.

эндо-УЗИ

Одним из наиболее чувствительных методик в выявлении РПЖ является эндоУЗИ. Данные о превосходстве эндоУЗИ над другими методами в визуализации головки поджелудочной железы были получены достаточно давно [46].

Чувствительность метода составляет 91-100%, даже в отношении образований диаметром менее 2см. Этот метод позволяет напрямую визуализировать опухоли диаметром 2 мм [47]. 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 [48].

Прогностическая значимость положительного теста (ПЗПТ) находится в пределах 92-98%, прогностическая значимость отрицательного результата теста в пределах (90-100%). Вместе с тем, специфичность исследования низка [49] Этой позиции противоречат данные

Tang и др., которые преподносят эндоУЗИ, как высокоспецифичный метод, чувствительность которого ниже чем ПЭТ [42]. 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-Б составила 87.3% и 98.3% соответственно [50].

Использованию методу на первых рубежах диагностики мешают стандартные недостатки УЗИ – сложность выполнения, операторозависимость, невозможность экспертной оценки [51].

0.1.3 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 РПЖ от очаговых форм хронического псевдотуморозного (ХПП) и аутоиммунного панкреатита (АИП).

Опухоль, расположенная в головке поджелудочной железы, может вызывать обструкцию общего желчного протока и главного протока поджелудочной железы (так называемый симптом «двустволки», «двух протоков»). Возможно, значение имеет не только расширение обоих протоков как таковое, но и характер их обструкции. Симптом может быть обнаружен с помощью КТ, МРТ и ЭРХПГ. Исследование 1982 года показало, что ЭРХПГ картина расширения протоков не специфична (Таблица 3).

Таблица 3: Диагностическая эффективность симптома «двустволки»

Исследование	Симптом	Чувствительность	Специфичность
Plumley et al., 1982 [52]	Неровные контуры на уровне расширения как минимум одного из протоков. расширенных 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 Вирсунга	71(51-86)	50(28-72)

В скобках указан 95% доверительный интервал

Мультимодальный подход, включающий лучевые и лабораторные методы, позволяет достаточно точно дифференцировать локальные формы АИП.

Дифференциальный диагноз между хроническим псевдотуморозным панкреатитом и раком поджелудочной железы представляет проблему для всех методов диагностики, в том числе и для гистологического и иммуногистохимического исследования микропрепаратов.

Достаточно полезно определение уровня СА19-9. Метод прост в использовании и при дифференциальном диагнозе обладает чувствительностью до 90.9 % [53]. Однако ряд авторов не нашли статистически значимых различий в концентрации СА19-9 среди пациентов

с РПЖ и ХПП [54]. Также ложноположительные результаты возможны при опухолях других локализаций [55]

Оба процесса отображаются как гипоехогенные при УЗИ, гиподенсные при КТ, и имеют одинаковую интенсивность сигнала на T1- и T2- взвешенных МРТ изображениях. Симптом «двухстволки», стриктуры протоков, инфильтрация парапанкреатической клетчатки, вовлеченность артерий и перипанкреатическая венозная обструкция могут присутствовать при обеих патологиях [38].

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. Для РПЖ характерна резкая обструкция протока поджелудочной железы с атрофией ее паренхимы дистальнее места обструкции [56].

Очаговые формы панкреатита гораздо сложнее дифференцируются с аденокарциномой. Очаги визуализируются как гипо-/изоденсные образования при КТ 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]. 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 ПЖ [26]. Недостаточное число публикаций по этой тематике не позволяет сделать выводы о распространенности проблемы.

Характерным признаком АИП считается стеноз сегмента Вирсунгова протока протяженностью свыше 3 см, при диаметре супрастенотической части Вирсунгова протока не выше 6 мм [42]. Ни у кого из 7 пациентов с АИП при РХПГ не было визуализировано расширенного до 5 мм вирсунгова протока с сопутствующей атрофией паренхимы поджелудочной железы дистальнее места обструкции [42].

СКТ

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

Некоторые исследования продемонстрировали потенциальную возможность дифференциального диагноза на основании динамики накопления КВ. 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 КТ. При псевдотуморозном панкреатите авторы определяли отсроченное вымывание КВ, в то время как при РПЖ наблюдали постепенное увеличение плотности с пиком после 150 секунды [57].

МРТ

Диффузионно взвешенные МРТ также являются многообещающими подходами в дифференциальном диагнозе [58]. 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 sec/mm^2 , псевдотуморозный панкреатит не был отличим от ткани поджелудочной железы, в то время как аденокарциномы имели гиперинтенсивный сигнал. Средний ККД для аденокарциномы ($1.46 \pm 0.18 * 10 - 3 \text{ mm}^2/\text{sec}$) был значимо ниже, чем его значение для псевдотуморозного панкреатита ($2.09 \pm 0.18 * 10 - 3 \text{ mm}^2/\text{sec}$) или нормальной паренхимы ($1.78 \pm 0.07 * 10 - 3 \text{ mm}^2/\text{sec}$) [47]. 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% (95% ДИ: 71%–98%) превышающей ПЭТ/КТ [44]. Предметом дискуссий остаётся пороговое значение «b» коэффициента, т.к. при его низких значениях кажущийся коэффициент диффузии 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 c/mm^2 [31], так и 1000 c/mm^2 [59, 60].

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% (6 – 47%) Таблица.4.

Для улучшения дифференциально-диагностических возможностей необходимо оценивать максимальный стандартизированный уровень захвата ($\text{SUV}_{\text{max}}^2$). Хотя SUV_{max} при ОП и РПЖ статистически значимо различаются, определить пороговое значение SUV_{max} для разграничения двух патологий не удаётся [54]. По всей видимости, уверенно диагностировать РПЖ можно при значениях SUV_{max} выше 7.7 через 1 час и 9.98 через 2 часа после инъекции, а ХПП при SUV_{max} ниже 3.37 через 1 час и 3.53 через 2 часа [54].

Также рассматривается целесообразность его оценки в динамике.

Ряд исследований показали превосходство ПЭТ в оценке природы гиповаскулярных образований ПЖ [39].

Возможным решением является оценка накопления ^{18}F -ФДГ в динамике. Большинство исследований демонстрируют увеличение SUV в период от 1 до 2 часов после инъекции ^{18}F -ФДГ у больных РПЖ, в то время как в доброкачественных образованиях SUV уменьшается [60]. Использование этого подхода позволяет повысить диагностическую точность. В исследовании Тлостановой М.С. чувствительность и специфичность ПЭТ были повышены с 97% и 95% до 100% [39]. Некоторые исследователи не смогли найти такой зависимости [58].

Также не ясна зависимость SUV от размеров опухоли [19, 23]. Наличие такой зависимости с одной стороны может объяснить данные о специфичности ПЭТ (21%) [18], и делает выполнение ПЭТ у пациентов с малыми размерами очага в поджелудочной железе нецелесообразным. Увеличение разрешающей способности ПЭТ за счёт коррекции аттенуации вряд ли повышает её дифференциально-диагностические возможности [54], вместе с тем сама коррекция может повлиять на измеряемый SUV [67].

Также ложно положительные результаты могут наблюдаться у пациентов с ретроперитонеальным фиброзом, разделенной поджелудочной железой и сопутствующим панкреатитом, после установки назобиларного катетера, тромбоза портальной вены, кровоизлияния в псевдокисту ПЖ, постлучевого панкреатита, зонах недавнего оперативного

²от standardized uptake value

Таблица 4: Диагностическая эффективность ПЭТ в дифференциальном диагнозе РПЖ

	Чувствительность	от	до	Специфичность	от	до
Matsumoto et al., 2013 [18]*	0.94	0.90	0.96	0.21	0.06	0.47
Van Kouwen et al., 2005 [61]*	0.92	0.78	0.99	0.87	0.79	0.93
Rose et al., 1999 [62]*	0.92	0.83	0.97	0.85	0.59	0.97
Nakamoto et al., 2000 [63] Пороговое значение SUV через 1 ч - 2.8	0.96	0.84	1.00	0.75	0.54	0.90
Nakamoto et al., 2000 [63] Пороговое значение SUV через 2 ч - 2.4	1.00	0.89	1.00	0.75	0.54	0.90
Nakamoto et al., 2000 [63] Пороговое значение SUV через 2 ч - 2.4 + изменение SUV на 15%	1.00	0.89	1.00	0.80	0.60	0.93
Ozaki et al., 2008 [64]*	0.73	0.55	0.87	0.00	0.00	0.18
Heinrich et al., 2005 [65]*	0.89	0.78	0.96	0.69	0.43	0.89
Lee et al., 2009 [66]*, **	0.82	0.76	0.87	0.00	0.00	0.16
Lee et al., 2009 [66]***	0.97	0.93	0.99	0.53	0.31	0.74
Kato et al., 2013 [54] повышение SUV	0.67	0.50	0.81	0.36	0.14	0.65
Nakamoto et al., 2000 [63] повышение SUV	0.81	0.65	0.92	0.85	0.66	0.96

*-визуальный анализ накопления, **-сравнение с аутоимунным панкреатитом,

***-локальное накопление расценивалось как РПЖ, диффузное как АИП

вмешательства или биопсии, стентирования холедоха. [68] В описанных случаях дифференциальный диагноз может быть выполнен с помощью других методов.

эндо-УЗИ

К недостаткам исследования также можно отнести невозможность оценки вторичного поражения печени. Зачастую дифференциальный диагноз может быть выставлен на основании именно этого «симптома». Также высокая разрешающая способность и динамичность исследования делают эндо-УЗИ единственным методом лучевой диагностики дифференциальный диагноз в котором производится с помощью ПоЧиФоРа ИнРиКоС.

Чувствительность и специфичность эндоУЗИ в отношении дифференциального диагноза РПЖ и панкреатита составляет 0.812 (0.787–0.835) и 0.932 (0.917–0.945) [42].

Наличие хронического панкреатита, снижает диагностические характеристики эндоУЗИ [42]

Хотя некоторые исследователи и рекомендуют использование эндоУЗИ в качестве высокоспецифичного метода [42], большинство же склоняется что исключительно УЗ-картина опухоли и очагового панкреатита практически не отличается.

Проведение при эндоУЗИ тонкоигольной биопсии позволяет повысить чувствительность до 94-100% [49] Несмотря на инвазивность, процедура довольно безопасна – осложнения возникают в 2% случаев [69].

В проспективном исследовании Varadarajulu et al. показали, что в группе пациентов перенесших ГПДР с диагностированным при гистопатологическом исследовании хроническим панкреатитом, эндоУЗИ позволило добиться 90.5% чувствительности, 85.7% специфичности и 88.1% точности, в то время как КТ не позволила провести верный дифференциальный диагноз ни в одном случае [32].

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.

Повысить дифференциально диагностическую ценность эндоУЗИ может компьютер-ассистированная обработка результатов [70], эластография [71, 72]

0.1.4 Заключение

Диагностика рака ПЖ на ранних стадия 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 спорными выводы первых исследований диагностики злокачественных образований ПЖ говорящие о невозможности уверенного дифференциального диагноза.

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

Литература

1. КАБАНОВ , СОЛОВЬЕВ , СЕМЕНЦОВ , АМБАРЦУМЯН , ЯКОВЛЕВА Рак поджелудочной железы – современные взгляды на проблему Анналы Хирургической Гепатологии (4): 2012.
2. Muniraj T., Jamidar P. A., Aslanian H. R. Pancreatic cancer: A comprehensive review and update Disease-a-Month 2013; 59(11): 368–402.
3. D’Onofrio M., Gallotti A., Pozzi Mucelli R. Imaging techniques in pancreatic tumors. Expert review of medical devices 2010; 7(2): 257–273.
4. Kinney T. Evidence-Based Imaging of Pancreatic Malignancies Surgical Clinics of North America 2010; 90(2): 235–249.
5. Hessel S. J., Siegelman S. S., McNeil B. J., Sanders R., Adams D. F. A prospective evaluation of computed tomography and ultrasound of the pancreas. Radiology 1982; 143(1): 129–133.
6. Brennan D. D. D., Zamboni G. A., Raptopoulos V. D., Kruskal J. B. Comprehensive Preoperative Assessment of Pancreatic Adenocarcinoma with 64-Section Volumetric CT1 Radiographics 2007; 27(6): 1653 –1666.
7. Кармазановский , Ахлынова Целесообразность и диагностическая эффективность болюсного контрастного усиления при компьютерно-томографической диагностике рака поджелудочной железы (1): 60-67.
8. Boland G. W., O’Malley M. E., Saez M., Fernandez-del Castillo C., Warshaw A. L., Mueller P. R. Pancreatic-phase versus portal vein-phase helical CT of the pancreas: optimal temporal window for evaluation of pancreatic adenocarcinoma. American Journal of Roentgenology 1999; 172(3): 605–608.
9. Fukukura Y., Hamada H., Kamiyama T., Yoneyama T., Takumi K., Nakajo M. Pancreatic adenocarcinoma: analysis of the effect of various concentrations of contrast material Radiation medicine 2008; 26(6): 355–361.
10. Fenchel S., Fleiter T. R., Aschoff A. J., van Gessel R., Brambs H.-J., Merkle E. M. Effect of iodine concentration of contrast media on contrast enhancement in multislice CT of the pancreas The British journal of radiology 2004; 77(922): 821–830.
11. Mehmet Erturk S., Ichikawa T., Sou H., Saitou R., Tsukamoto T. Pancreatic adenocarcinoma: MDCT versus MRI in the detection and assessment of locoregional extension Journal of computer assisted tomography 2006; 30(4): 583–590.
12. Raptopoulos V., Prassopoulos P., Chuttani R., McNicholas M. M., McKee J. D., Kressel H. Y. Multiplanar CT pancreatography and distal cholangiography with minimum intensity projections Radiology 1998; 207(2): 317–324.

13. Nino-Murcia M., Jeffrey R. B., Beaulieu C. F., Li K. C. P., Rubin G. D. Multidetector CT of the Pancreas and Bile Duct System American Journal of Roentgenology 2001; 176(3): 689–693.
14. 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; 10(13): 1943–1947.
15. 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; 6(12): 1301–1308.
16. DeWitt J., Devereaux B., Chriswell M., McGreevy K., Howard T. Comparison of Endoscopic Ultrasonography and Multidetector Computed Tomography for Detecting and Staging Pancreatic Cancer Annals of Internal Medicine 2004; 141(10): 753–763.
17. Okano K., Kakinoki K., Akamoto S., Hagiike M., Usuki H. 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the diagnosis of small pancreatic cancer. World journal of gastroenterology : WJG 2011; 17(2): 231–235.
18. Matsumoto I., Shirakawa S., Shinzeki M., Asari S., Goto T. 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; 11(6): 712–718.
19. Seo S., Doi R., Machimoto T., Kami K., Masui T. Contribution of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography to the diagnosis of early pancreatic carcinoma Journal of hepato-biliary-pancreatic surgery 2008; 15(6): 634–639.
20. Bronstein Y. L., Loyer E. M., Kaur H., Choi H., David C. Detection of small pancreatic tumors with multiphasic helical CT American Journal of Roentgenology 2004; 182(3): 619–623.
21. Yoon S. H., Lee J. M., Cho J. Y., Lee K. B., Kim J. E. Small (20 mm) Pancreatic Adenocarcinomas: Analysis of Enhancement Patterns and Secondary Signs with Multiphasic Multidetector CT Radiology 2011; 259(2): 442–452.
22. 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; 38 Suppl 1: S53–56.
23. Izuishi K., Yamamoto Y., Sano T., Takebayashi R., Masaki T., Suzuki Y. 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; 14(7): 1151–1158.
24. Prokesch R. W., Chow L. C., Beaulieu C. F., Bammer R., Jeffrey R. B. Isoattenuating pancreatic adenocarcinoma at multi-detector row CT: secondary signs Radiology 2002; 224(3): 764–768.
25. Baron R. L. Understanding and optimizing use of contrast material for CT of the liver. American Journal of Roentgenology 1994; 163(2): 323–331.

26. Kim J., Park S., Yu E., Kim M., Kim J. Visually isoattenuating pancreatic adenocarcinoma at dynamic-enhanced CT: frequency, clinical and pathologic characteristics, and diagnosis at imaging examinations *Radiology* 2010; 257(1): 87–96.
27. Takakura K., Sumiyama K., Munakata K., Ashida H., Arihiro S. Clinical usefulness of diffusion-weighted MR imaging for detection of pancreatic cancer: comparison with enhanced multidetector-row CT *Abdominal imaging* 2011; 36(4): 457–462.
28. Tamm E. P., Loyer E. M., Faria S. C., Evans D. B., Wolff R. A., Charnsangavej C. Retrospective analysis of dual-phase MDCT and follow-up EUS/EUS-FNA in the diagnosis of pancreatic cancer *Abdominal Imaging* 2007; 32(5): 660–667.
29. Sahani D. V., Shah Z. K., Catalano O. A., Boland G. W., Brugge W. R. Radiology of pancreatic adenocarcinoma: current status of imaging *Journal of gastroenterology and hepatology* 2008; 23(1): 23–33.
30. Араблинский Уточненная диагностика опухолей поджелудочной железы с помощью компьютерной и магнитно-резонансной томографии (лекция) (4): 13-24.
31. Kartalis N., Lindholm T. L., Aspelin P., Permert J., Albiin N. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging of pancreas tumours. *European radiology* 2009; 19(8): 1981–1990.
32. Bipat S., Phoa S. S. K. S., van Delden O. M., Bossuyt P. M. M., Gouma D. J. Ultrasonography, computed tomography and magnetic resonance imaging for diagnosis and determining resectability of pancreatic adenocarcinoma: a meta-analysis *Journal of computer assisted tomography* 2005; 29(4): 438–445.
33. Fusari M., Maurea S., Imbriaco M., Mollica C., Avitabile G. Comparison between multislice CT and MR imaging in the diagnostic evaluation of patients with pancreatic masses. *La Radiologia medica* 2010; 115(3): 453–466.
34. Miller F. H., Rini N. J., Keppke A. L. MRI of adenocarcinoma of the pancreas *AJR. American journal of roentgenology* 2006; 187(4): W365–374.
35. Kim H. J., Byun J. H., Park S. H., Shin Y. M., Kim P. N. Focal fatty replacement of the pancreas: usefulness of chemical shift MRI *AJR. American journal of roentgenology* 2007; 188(2): 429–432.
36. 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; 51(2): 204–208.
37. 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; 20(1): 157–178.
38. Koelblinger C., Ba-Ssalamah A., Goetzinger P., Puchner S., Weber M. 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; 259(3): 757–766.
39. Тлостанова , Тютин , Рыжкова , Павловский , Попов Роль ПЭТ с ¹⁸F-ФДГ в лучевой диагностике объемных образований поджелудочной железы 2008; (4): 54.
40. Wang Z., Chen J.-Q., Liu J.-L., Qin X.-G., Huang Y. FDG-PET in diagnosis, staging and prognosis of pancreatic carcinoma: a meta-analysis *World journal of gastroenterology: WJG* 2013; 19(29): 4808–4817.

41. 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; .
42. Tang S., Huang G., Liu J., Liu T., Treven L. Usefulness of 18F-FDG PET, combined FDG-PET/CT and EUS in diagnosing primary pancreatic carcinoma: a meta-analysis *European journal of radiology* 2011; 78(1): 142–150.
43. Orlando L. A., Kulasingam S. L., Matchar D. B. Meta-analysis: the detection of pancreatic malignancy with positron emission tomography *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2004; 20(10): 1063–1070.
44. Wu L.-M., Hu J.-N., Hua J., Liu M.-J., Chen J., Xu J.-R. 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; 27(6): 1027–1035.
45. Buchs N. C., Bühler L., Bucher P., Willi J.-P., Frossard J.-L. 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; 26(4): 657–662.
46. Yasuda K., Mukai H., Fujimoto S., Nakajima M., Kawai K. The diagnosis of pancreatic cancer by endoscopic ultrasonography *Gastrointestinal endoscopy* 1988; 34(1): 1–8.
47. Helmstaedter L., Riemann J. F. Pancreatic cancer–EUS and early diagnosis *Langenbeck's archives of surgery / Deutsche Gesellschaft für Chirurgie* 2008; 393(6): 923–927.
48. 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; 99(11): 2223–2234.
49. Chang D. K., Nguyen N. Q., Merrett N. D., Dixon H., Leong R. W. L., Biankin A. V. Role of endoscopic ultrasound in pancreatic cancer *Expert review of gastroenterology & hepatology* 2009; 3(3): 293–303.
50. Wang W., Shpaner A., Krishna S. G., Ross W. A., Bhutani M. S. Use of EUS-FNA in diagnosing pancreatic neoplasm without a definitive mass on CT *Gastrointestinal endoscopy* 2013; 78(1): 73–80.
51. Fujii L. L., Levy M. J. Pitfalls in EUS FNA *Gastrointestinal Endoscopy Clinics of North America* 2014; 24(1): 125–142.
52. Plumley T., Rohrmann C., Freeny P., Silverstein F., Ball T. Double duct sign: reassessed significance in ERCP *American Journal of Roentgenology* 1982; 138(1): 31–35.
53. Климов , Иванов , Габоян , Малюга , Федоров Дифференциальная диагностика рака головки поджелудочной железы и хронического головчатого панкреатита (2): 160–165.
54. Kato K., Nihashi T., Ikeda M., Abe S., Iwano S. Limited efficacy of (18)F-FDG PET/CT for differentiation between metastasis-free pancreatic cancer and mass-forming pancreatitis *Clinical nuclear medicine* 2013; 38(6): 417–421.

55. Herreros-Villanueva M., Gironella M., Castells A., Bujanda L. Molecular markers in pancreatic cancer diagnosis *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry* 2013; 418: 22–29.
56. Ichikawa T., Sou H., Araki T., Arbab A. S., Yoshikawa T. Duct-penetrating Sign at MRCP: Usefulness for Differentiating Inflammatory Pancreatic Mass from Pancreatic Carcinomas *Radiology* 2001; 221(1): 107–116.
57. Yamada Y., Mori H., Matsumoto S., Kiyosue H., Hori Y., Hongo N. Pancreatic adenocarcinoma versus chronic pancreatitis: differentiation with triple-phase helical CT *Abdominal imaging* 2010; 35(2): 163–171.
58. Wu L.-M., Xu J.-R., Hua J., Gu H.-Y., Zhang X.-F. Value of diffusion-weighted imaging for the discrimination of pancreatic lesions: a meta-analysis *European journal of gastroenterology & hepatology* 2012; 24(2): 134–142.
59. Matsuki M., Inada Y., Nakai G., Tatsugami F., Tanikake M. Diffusion-weighted MR imaging of pancreatic carcinoma *Abdominal imaging* 2007; 32(4): 481–483.
60. Ichikawa T., Erturk S. M., Motosugi U., Sou H., Iino H. High-b value diffusion-weighted MRI for detecting pancreatic adenocarcinoma: preliminary results *AJR. American journal of roentgenology* 2007; 188(2): 409–414.
61. van Kouwen M. C. A., Jansen J. B. M. J., van Goor H., de Castro S., Oyen W. J. G., Drenth J. P. H. FDG-PET is able to detect pancreatic carcinoma in chronic pancreatitis *European journal of nuclear medicine and molecular imaging* 2005; 32(4): 399–404.
62. Rose D. M., Delbeke D., Beauchamp R. D., Chapman W. C., Sandler M. P. 18Fluorodeoxyglucose-Positron Emission Tomography in the Management of Patients With Suspected Pancreatic Cancer *Annals of Surgery* 1999; 229(5): 729.
63. Nakamoto Y., Higashi T., Sakahara H., Tamaki N., Kogire M. Delayed 18F-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography scan for differentiation between malignant and benign lesions in the pancreas *Cancer* 2000; 89(12): 2547–2554.
64. Ozaki Y., Oguchi K., Hamano H., Arakura N., Muraki T. Differentiation of autoimmune pancreatitis from suspected pancreatic cancer by fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography *Journal of gastroenterology* 2008; 43(2): 144–151.
65. Heinrich S., Goerres G. W., Schäfer M., Sagmeister M., Bauerfeind P. Positron emission tomography/computed tomography influences on the management of resectable pancreatic cancer and its cost-effectiveness *Annals of surgery* 2005; 242(2): 235–243.
66. Lee T. Y., Kim M.-H., Park D. H., Seo D. W., Lee S. K. 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; 193(2): 343–348.
67. 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; 33(3): 166–179.
68. Serrano O. K., Chaudhry M. A., Leach S. D. The role of PET scanning in pancreatic cancer *Advances in Surgery* 2010; 44: 313–325.

69. Eloubeidi M. A., Varadarajulu S., Desai S., Shirley R., Heslin M. J. 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; 11(7): 813–819.
70. Zhu M., Xu C., Yu J., Wu Y., Li C. Differentiation of pancreatic cancer and chronic pancreatitis using computer-aided diagnosis of endoscopic ultrasound (EUS) images: a diagnostic test *PloS one* 2013; 8(5): e63820.
71. Ying L., Lin X., Xie Z.-L., Hu Y.-P., Tang K.-F., Shi K.-Q. Clinical utility of endoscopic ultrasound elastography for identification of malignant pancreatic masses: a meta-analysis *Journal of gastroenterology and hepatology* 2013; 28(9): 1434–1443.
72. Xu W., Shi J., Li X., Zeng X., Lin Y. Endoscopic ultrasound elastography for differentiation of benign and malignant pancreatic masses: a systemic review and meta-analysis *European journal of gastroenterology & hepatology* 2013; 25(2): 218–224.