

0.1 Современное состояние лучевой диагностики рака поджелудочной железы (обзор)

1ФГУ «Российский Научный Центр Радиологии и Хирургических Технологий», Санкт-Петербург 2ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И.Мечникова», Санкт-Петербург

0.1.1 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 выполнять роль «золотого стандарта» выявления и дифференциального диагноза рака поджелудочной железы. Ключевые слова: рак поджелудочной железы, компьютерная томография, магнитно резонансная томография, позитронно-эмиссионная томография, эндоскопическое ультразвуковое исследование.

0.1.2 Вступление

В клинической практике диагноз рака поджелудочной железы 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 рака поджелудочной железы и демонстрации места методов лучевой диагностики. Мы не останавливались подробно на трансабдоминальном 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 во всех рекомендациях к диагностике рака поджелудочной железы [РХПГ описывается преимущественно как метод лечения и один способов получения биопсийного материала. Диагностические возможности собственно рентгенологической картины существенно ниже, чем магнитно-резонансной холангиопанкреатографии (МРХПГ). Хотя МРХПГ в качестве диагностического метода при обследовании больных рака поджелудочной железы признаётся не всеми авторами, она стала стандартом в изучении протоковой системы поджелудочной железы и печени [5]. Задачами лучевой диагностики рака поджелудочной железы 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 [75].

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 субъ-

ективными 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 «mada».

0.1.3 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 исследования, в которых перед рентгенологом ставилась задача диагностирования рака поджелудочной железы 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 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 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 гармоник и эластографии [36]. 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 невозможность ретроспективного анализа и оценки коэффициента согласия нескольких специалистов в установлении диагноза.

Основными методами визуализации рака поджелудочной железы являются 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 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 [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,

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

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, пахреатической и/или билиарной гипертензии. Различия в васкуляризации опухоли и паренхимы позволяют визуализировать опухоль как гиподенсное образование на изображениях, полученных после контрастного усиления [9].

Следует применять только болюсное контрастирование с использованием автоматического иньектора [46]. «Ручное» введение контрастного вещества не позволяет достичь нужной степени контрастного усиления и диагностическая ценность такого исследования лишь немного превышает диагностическую ценность бесконтрастной СКТ [2]. 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 исследованиями, проведенными в портальную и на 35% в артериальную фазу [8].

Использование контрастных веществ с высокой концентрацией йода позволяет достичь более высокой СКТ плотности сосудов и паренхимы поджелудочной железы, тем самым облегчая визуализацию [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, 48, 54]. 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 [67]. Числовых данных о степени их влияния на диагностическую эффективность в доступной литературе не найдено.

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

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

Около 5-10% опухолей поджелудочной железы при контрастном усилении по данным визуальной оценки изоденсны паренхиме [2, 30]. Однако, если измерить денситометрическую плотность в проекции опухоли, то она 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 [53]. 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 [6]. Исследований физиологии восприятия по этому вопросу в доступной нам литературе опубликовано не было.

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	-	-	68,8	-	16
Seo et al., 2008 [58]	<20	-	-	81,3	-	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 [74]	<20	27	-	-	-	59
Maguchi et al., 2006 [40]	<20	43	-	-	95	21

В связи с отсутствием когортных исследований, посвященных скринингу рака поджелудочной железы с помощью всего спектра методов лучевой диагностики, оценить реальную распространенность опухолей такого рода невозможно. В среднем размер изоденсивных опухолей измеренных на макропрепарате составляет 30 мм (от 15 до 40 мм). Иногда такие опухоли не удается визуализировать даже на макропрепарате [10]. Гистологически изоденсные раки поджелудочной железы характеризуются более низкой клеточной плотностью, бóльшим числом ацинусов и меньшим некрозов, что расценивается как ранние изменения [74]. 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]. Диагностическая эффективность ПЭТ, возможно, мало отличается от CA19-9 [30], а в ряде 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 иньекторов 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 неповрежденной паренхимы, как правило, можно на 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, 45].

Качество визуализации вирсунгова протока при МР холангио-панкреатографии соответствует ЭРХПГ [66] 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 [3]. 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).

Таблица 2: Операционные характеристики ПЭТ

	Чувствительность	Специфичность
Wang и др. 2013 [65]	91% (95% ДИ: 88%-93%)	81% (95% ДИ: 75%-85%)
Rijkers и др., 2014 [55]	90% (95% ДИ: 86%-93%)	76% (95% ДИ: 69%-82%)
Tang и др., 2011 [62]	88% (95% ДИ: 86%-90%)	88% (95% ДИ: 86%-90%)
Orlando и др., 2004 [50]	81% (95% ДИ: 72%-88%)	66% (95% ДИ: 53%-77%)
Wu и др., 2012 [68] (PET/CT)	87% (95% ДИ: 82%-91%)	83% (95% ДИ: 71%-91%)

Применение ПЭТ может быть целесообразно при отрицательных результатах СКТ, где её чувствительность составляет 73% [50].

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, 68]. 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

Одним 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 [72].

Чувствительность метода составляет 91-100 даже в отношении образований диаметром менее 2см. 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 преподносят 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 составила 87% и 98% соответственно [64].

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

0.1.4 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.

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 СКТ, МРТ и ЭРХПГ. Исследование 1982 года показало, что ЭРХПГ картина расширения протоков не специфична (Таблица 3).

Мультимодальный подход, включающий лучевые и лабораторные методы, позволяет достаточно точно дифференцировать локальные формы аутоимунного панкреатита. Характерным признаком аутоимунного панкреатита считается стеноз сегмента Вирсунгова про-

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. 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		

тока протяженностью свыше 3 см, при диаметре супрастенотической части Вирсунгова протока не выше 6 мм [42]. Ни у кого из 7 пациентов с аутоиммунным панкреатитом при РХ-ПГ не было визуализировано расширенного до 5 мм вирсунгова протока с сопутствующей атрофией 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 90.9 % [4]. 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. Для рака поджелудочной железы характерна резкая обструкция протока поджелудочной железы с атрофией ее паренхимы дистальнее места обструкции [29].

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 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 [71].

МРТ

Диффузионно взвешенные МРТ также являются многообещающими подходами в дифференциальном диагнозе [69]. 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/mm², 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 ($1.78 \pm 0.07 * 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sec}$) [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% (95% ДИ:71%–98%) превышающей ПЭТ/КТ [68]. 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/мм² [31], так и 1000 с/мм² [27, 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 ОП 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].

Ряд исследований показали превосходство ПЭТ в оценке природы гиповаскулярных образований поджелудочной железы [3].

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

²от standardized uptake value

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

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% [3].

Не ясна зависимость SUV от размеров опухоли [30,58]. Наличие такой зависимости, с одной стороны, может объяснить данные о специфичности ПЭТ (21%) [43], и делает выполнение ПЭТ у пациентов с малыми размерами очага в поджелудочной железе нецелесообразным. Некоторые исследователи не смогли найти такой зависимости [58].

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

эндо-УЗИ

К недостаткам исследования можно отнести невозможность оценки вторичного поражения печени. Зачастую дифференциальный диагноз может быть выставлен на основании именно этого «симптома».

Чувствительность и специфичность эндоУЗИ в отношении дифференциального диагноза рака поджелудочной железы и панкреатита составляет 81% (79-84) и 93 (91-95) [62].

Наличие хронического панкреатита, снижает диагностические характеристики эндоУЗИ [62]

Хотя некоторые исследователи и рекомендуют использование эндоУЗИ в качестве высокоспецифичного метода [62], большинство же склоняется к тому, что исключительно УЗ-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].

В проспективном исследовании Varadarajulu et al. показали, что в группе пациентов перенесших гастропанкреатодуоденальную резекцию с диагностированным при гистопатологическом исследовании хроническим панкреатитом, эндоУЗИ позволило добиться 91% чувствительности, 86% специфичности и 88% точности, в то время как СКТ 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 [76], эластография [70,73]

0.1.5 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. аАраблинский Уточненная диагностика опухолей поджелудочной железы с помощью компьютерной и магнитно-резонансной томографии (лекция) // Медицинская Визуализация — 2010 — 4 — С. 13–24.
2. аКармазановский , Ахлынова 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.
3. аТлостанова , Тютин , Рыжкова и др. Роль ПЭТ с ^{18}F -ФДГ в лучевой диагностике объемных образований поджелудочной железы // Вопросы онкологии — 2008 — 54 — 4 — С. 439 – 444.
4. аКлимов , Иванов , Габоян и др. Дифференциальная диагностика рака головки поджелудочной железы и хронического головчатого панкреатита // Вестник Российского Университета Дружбы Народов. Серия: медицина — 2006 — 2 — С. 160–165.
5. аКабанов , Соловьев , Семенцов и др. Рак поджелудочной железы – современные взгляды на проблему // Анналы Хирургической Гепатологии — 2012 — 4 — С. 106–110.
6. Baron R. L. Understanding and optimizing use of contrast material for CT of the liver. // [American Journal of Roentgenology](#) — 1994 — 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 — 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 — 172 — 3 — P. 605–608.
9. 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 — P. 1653 –1666.
10. Bronstein Y. L., Loyer E. M., Kaur H. et al. Detection of small pancreatic tumors with multiphasic helical CT // [American Journal of Roentgenology](#) — 2004 — 182 — 3 — P. 619 –623.
11. Buchs N. C., Bühler L., Bucher P. et al. Value of contrast-enhanced ^{18}F -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 — P. 657–662.

12. Chang D. K., Nguyen N. Q., Merrett N. D. et al. Role of endoscopic ultrasound in pancreatic cancer // [Expert review of gastroenterology & hepatology](#) — 2009 — 3 — 3 — P. 293–303.
13. 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 — P. 2223–2234.
14. 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 — 141 — 10 — P. 753–763.
15. D’Onofrio M., Gallotti A., Pozzi Mucelli R. Imaging techniques in pancreatic tumors. // [Expert review of medical devices](#) — 2010 — 7 — 2 — P. 257–273.
16. 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 — 11 — 7 — P. 813–819.
17. 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 — 29 — 2 — P. 350–356.
18. 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 — 77 — 922 — P. 821–830.
19. Fujii L. L., Levy M. J. Pitfalls in EUS FNA // [Gastrointestinal Endoscopy Clinics of North America](#) — 2014 — 24 — 1 — P. 125–142.
20. Fukukura Y., Hamada H., Kamiyama T. et al. Pancreatic adenocarcinoma: analysis of the effect of various concentrations of contrast material // [Radiation medicine](#) — 2008 — 26 — 6 — P. 355–361.
21. 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 — 115 — 3 — P. 453–466.
22. 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 — P. 1943–1947.
23. 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 — 242 — 2 — P. 235–243.
24. Helmstaedter L., Riemann J. F. Pancreatic cancer—EUS and early diagnosis // [Langenbeck’s archives of surgery / Deutsche Gesellschaft für Chirurgie](#) — 2008 — 393 — 6 — P. 923–927.
25. 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 — P. 22–29.

26. Hessel S. J., Siegelman S. S., McNeil B. J. et al. A prospective evaluation of computed tomography and ultrasound of the pancreas. // [Radiology](#) — 1982 — 143 — 1 — P. 129–133.
27. Ichikawa T., Erturk S. M., Motosugi U. et al. High-b value diffusion-weighted MRI for detecting pancreatic adenocarcinoma: preliminary results // [AJR. American journal of roentgenology](#) — 2007 — 188 — 2 — P. 409–414.
28. Ichikawa T., Haradome H., Hachiya J. et al. Pancreatic ductal adenocarcinoma: preoperative assessment with helical CT versus dynamic MR imaging. // [Radiology](#) — 1997 — 202 — 3 — P. 655–662.
29. Ichikawa T., Sou H., Araki T. et al. Duct-penetrating Sign at MRCP: Usefulness for Differentiating Inflammatory Pancreatic Mass from Pancreatic Carcinomas1 // [Radiology](#) — 2001 — 221 — 1 — P. 107–116.
30. 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 — 14 — 7 — P. 1151–1158.
31. Kartalis N., Lindholm T. L., Aspelin P. et al. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging of pancreas tumours. // [European radiology](#) — 2009 — 19 — 8 — P. 1981–1990.
32. 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 — 38 — 6 — P. 417–421.
33. 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 — 188 — 2 — P. 429–432.
34. 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 — 257 — 1 — P. 87–96.
35. 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 — P. 166–179.
36. Kinney T. Evidence-Based Imaging of Pancreatic Malignancies // [Surgical Clinics of North America](#) — 2010 — 90 — 2 — P. 235–249.
37. 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 — 259 — 3 — P. 757–766.
38. 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 — 193 — 2 — P. 343–348.
39. Legmann P., Vignaux O., Dousset B. et al. Pancreatic tumors: comparison of dual-phase helical CT and endoscopic sonography. // [American Journal of Roentgenology](#) — 1998 — 170 — 5 — P. 1315–1322.

40. 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 — P. S53–56.
41. 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 — P. 157–178.
42. Matsuki M., Inada Y., Nakai G. et al. Diffusion-weighted MR imaging of pancreatic carcinoma // [Abdominal imaging](#) — 2007 — 32 — 4 — P. 481–483.
43. 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 — 11 — 6 — P. 712–718.
44. 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 — 30 — 4 — P. 583–590.
45. Miller F. H., Rini N. J., Keppke A. L. MRI of adenocarcinoma of the pancreas // [AJR. American journal of roentgenology](#) — 2006 — 187 — 4 — P. W365–374.
46. Muniraj T., Jamidar P. A., Aslanian H. R. Pancreatic cancer: A comprehensive review and update // [Disease-a-Month](#) — 2013 — 59 — 11 — P. 368–402.
47. 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 — 89 — 12 — P. 2547–2554.
48. Nino-Murcia M., Jeffrey R. B., Beaulieu C. F. et al. Multidetector CT of the Pancreas and Bile Duct System // [American Journal of Roentgenology](#) — 2001 — 176 — 3 — P. 689–693.
49. 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 — 17 — 2 — P. 231–235.
50. 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 — P. 1063–1070.
51. 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 — 43 — 2 — P. 144–151.
52. Plumley T., Rohrmann C., Freeny P. et al. Double duct sign: reassessed significance in ERCP // [American Journal of Roentgenology](#) — 1982 — 138 — 1 — P. 31–35.
53. Prokesch R. W., Chow L. C., Beaulieu C. F. et al. Isoattenuating pancreatic adenocarcinoma at multi-detector row CT: secondary signs // [Radiology](#) — 2002 — 224 — 3 — P. 764–768.
54. Raptopoulos V., Prassopoulos P., Chuttani R. et al. Multiplanar CT pancreatography and distal cholangiography with minimum intensity projections // [Radiology](#) — 1998 — 207 — 2 — P. 317–324.

55. 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.
56. 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 — 229 — 5 — P. 729.
57. 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 — 23 — 1 — P. 23–33.
58. 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 — 15 — 6 — P. 634–639.
59. Serrano O. K., Chaudhry M. A., Leach S. D. The role of PET scanning in pancreatic cancer // [Advances in Surgery](#) — 2010 — 44 — P. 313–325.
60. 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 — 36 — 4 — P. 457–462.
61. 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 — 32 — 5 — P. 660–667.
62. 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 — 78 — 1 — P. 142–150.
63. 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 — 32 — 4 — P. 399–404.
64. 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 — 78 — 1 — P. 73–80.
65. 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 — 19 — 29 — P. 4808–4817.
66. 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 — P. 204–208.
67. 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 — P. 1301–1308.
68. 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 — 27 — 6 — P. 1027–1035.

69. 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 — 24 — 2 — P. 134–142.
70. Xu W., Shi J., Li X. et al. 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 — P. 218–224.
71. Yamada Y., Mori H., Matsumoto S. et al. Pancreatic adenocarcinoma versus chronic pancreatitis: differentiation with triple-phase helical CT // [Abdominal imaging](#) — 2010 — 35 — 2 — P. 163–171.
72. Yasuda K., Mukai H., Fujimoto S. et al. The diagnosis of pancreatic cancer by endoscopic ultrasonography // [Gastrointestinal endoscopy](#) — 1988 — 34 — 1 — P. 1–8.
73. Ying L., Lin X., Xie Z.-L. et al. Clinical utility of endoscopic ultrasound elastography for identification of malignant pancreatic masses: a meta-analysis // [Journal of gastroenterology and hepatology](#) — 2013 — 28 — 9 — P. 1434–1443.
74. 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 — 259 — 2 — P. 442–452.
75. 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 — 14 — 23 — P. 3750–3753.
76. Zhu M., Xu C., Yu J. et al. Differentiation of pancreatic cancer and chronic pancreatitis using computer-aided diagnosis of endoscopic ultrasound (EUS) images: a diagnostic test // [PloS one](#) — 2013 — 8 — 5 — P. e63820.