

Санкт-Петербургский государственный университет

На правах рукописи

Кудашкина
Александра Сергеевна

**ВОЗМОЖНОСТИ 3D-МОДЕЛИРОВАНИЯ МЕТОДОВ ЛУЧЕВОЙ
ДИАГНОСТИКИ В ОЦЕНКЕ РАСПРОСТРАНЁННОСТИ РАКА
ГОЛОВКИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

Научная специальность

3.1.25. Лучевая диагностика

диссертация на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук,
доцент Камышанская
Ирина Григорьевна

Санкт-Петербург

2024

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМ ЭПИДЕМИОЛОГИИ, МУЛЬТИПАРАМЕТРИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ РАКА ГОЛОВКИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ	11
1.1 Эпидемиология рака головки поджелудочной железы.....	11
1.2 Клинико-лучевая диагностика рака головки поджелудочной железы на современном этапе	20
1.2.1 Современные возможности ультразвукового исследования и рентгеновской компьютерной томографии в оценке распространенности рака головки поджелудочной железы	21
1.2.2 Роль эндоскопической ультрасонографии в стадировании рака головки поджелудочной железы	27
1.2.3 Роль магнитно-резонансной томографии в стадировании рака головки поджелудочной железы	30
1.2.4 Роль трехмерного моделирования в оценке распространенности опухолей головки поджелудочной железы.....	33
1.3 Классификация рака головки поджелудочной железы	36
1.4 Методы лечения рака головки поджелудочной железы в зависимости от стадии.....	39
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	46
2.1. Клиническая характеристика больных	46
2.2 Методы исследования больных	49
2.2.1 Магнитно-резонансно-томографическое исследование в оценке образований панкреатодуоденальной зоны.....	49
2.2.2 Эндоскопическое ультрасонографическое исследование в оценке степени инвазии и лимфогенного метастазирования образований панкреатодуоденальной зоны.....	57

2.2.3 Оценка инвазии опухолевого процесса с использованием трехмерного моделирования	58
ГЛАВА 3. СРАВНИТЕЛЬНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ДООПЕРАЦИОННОГО СТАДИРОВАНИЯ РАКА ГОЛОВКИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И ИНТРАОПЕРАЦИОННЫХ НАХОДОК.....	61
3.1. Результаты магнитно-резонансной томографии в диагностике степени инвазии и регионарного метастазирования рака головки поджелудочной железы.....	61
3.2. Результаты эндоскопической ультрасонографии в диагностике степени инвазии и лимфогенного метастазирования рака головки поджелудочной железы.....	64
3.3. Роль трехмерного моделирования в диагностике местного распространения онкологического процесса.....	66
3.4. Результаты дооперационного 3D-моделирования у больных, перенёвших хирургическое вмешательство	72
3.5. Сравнительный анализ 3D-моделирования на основе КТ и МРТ	78
ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ И ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	82
ВЫВОДЫ.....	90
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	91
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	92
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	93

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность и степень разработанности темы диссертационного исследования

Рак головки поджелудочной железы занимает 6-7 место среди онкологических заболеваний и 4-5 место среди причин смертности, при этом только 5% больных достигают пятилетней выживаемости [3, 15, 173, 177]. К причинам неудовлетворительных результатов лечения в первую очередь относится поздняя диагностика заболевания. По данным патологоанатомических вскрытий 10% пациентов с неустановленным прижизненным источником канцероматоза брюшины страдали раком поджелудочной железы [174].

Хирургическое лечение возможно лишь у 20% пациентов, у которых опухоль дооперационно признана резектабельной (T1-2 N0-1 M0). По данным литературы, на первом этапе рекомендуется проведение хирургического лечения, при этом, более, чем у 80% больных отмечается рецидив заболевания в течение первого года после операции, а медиана выживаемости составляет до 8,9-19 мес [6, 16, 181, 192]. При проведении химиотерапии в паллиативном режиме клинический ответ на лечение достигает 20-36,7%; при медиане выживаемости 5,1-10,1 мес [24, 192].

Первичное выявление, равно как и определение резектабельности при раке головки поджелудочной железы зависит от лучевых методов обследования, включая ультразвуковое исследование, компьютерную и магнитно-резонансную томографию. Диагностическая ценность этих методов в распознавании образований панкреатодуоденальной зоны составляет: МРТ чувствительность 90,2%, точность 87,8%; МСКТ чувствительность 89,4%, точность 91,8%; ЭндоУЗИ чувствительность 76,4%, точность 86,1%. При сочетании методов точность определения рака поджелудочной железы достигает 98,4% [28, 38, 44]. К основным критериям резектабельности неметастатического рака поджелудочной железы (ПЖ) относится отсутствие

распространения образования на магистральные сосуды. Лишь у 15-18% больных опухоль признается резектабельной. У 40% больных, которым планируется радикальное хирургическое вмешательство, в итоге выполняется паллиативный объём операции ввиду констатации местной распространенности процесса при интраоперационной ревизии [6]. Наряду с ранним распознаванием рака ПЖ, определение резектабельности опухоли является актуальной задачей, стоящей перед дооперационной диагностикой.

Поздняя диагностика рака ПЖ объясняется крайне скудной клинической симптоматикой на ранней стадии заболевания. Инструментальные методы исследования, включая лучевую диагностику, зачастую констатируют факт наличия образования, без чёткой характеристики инвазии его в прилежащие структуры. Внедрение в обязательный перечень обследования таких современных методов, как МРТ, КТ, ЭУС, не всегда позволяет получить комплексную объективную картину онкологического процесса [19].

Таким образом, учитывая неоднозначность ранней диагностики и определение резектабельности рака ПЖ, совершенствование способов лучевой диагностики, анамнеза, анализа конкретной информации, включая 3D-моделирования, имеет важное значение для клинической практики и результатов лечения больных [18, 20].

Цель исследования

Повысить точность диагностики и оценки распространённости рака головки поджелудочной железы на основе комплексного использования лучевых методов исследования с 3D-реконструкций панкреатодуоденальной зоны.

Основные задачи:

1. Уточнить возможности мультимодальной лучевой диагностики с использованием эндоскопической ультрасонографии, компьютерной томографии и магнитно-резонансной томографии в дооперационной оценке распространённости рака головки поджелудочной железы.

2. Оценить результаты гибридной 3D модели (МРТ-ЭУС) в определении дооперационной стадии опухолевого процесса панкреатодуоденальной зоны.

3. Провести сравнительный анализ результатов МРТ и КТ 3D-моделирования панкреатодуоденальной зоны.

4. Провести сопоставления лучевой и интраоперационной картины в оценке резектабельности рака головки поджелудочной железы.

Научная новизна исследования

1. На основе мультимодальных данных магнитно-резонансной томографии и эндоскопической ультрасонографии осуществлена трехмерная реконструкция билиопанкреатодуоденальной зоны пациентов, страдающих раком поджелудочной железы.

2. Оптимизирована оценка дооперационного стадирования рака поджелудочной железы на основе построения трехмерной реконструкции с усовершенствованием визуального определения инвазии опухоли в магистральные сосуды и метастазирования в регионарные лимфатические узлы.

3. Оптимизированы критерии резектабельности рака головки поджелудочной железы с оценкой опухолевой инвазии на фоне применения синтетических аналогов вазопрессина.

Практическая значимость

Выполненная работа позволила уточнить и расширить показания к хирургическому лечению рака головки ПЖ. Установлено, что трехмерная реконструкция панкреатодуоденальной зоны является высокоинформативным методом для оценки опухолевого процесса с чувствительностью 92% и специфичностью 67,8% при раке головки поджелудочной железы в условиях измененных анатомо-топографических взаимоотношений нормальных и патологических структур. Магнитно-резонансная томография и эндоскопическая ультрасонография брюшной полости, применяемые для оценки степени распространения опухоли в прилежащие магистральные сосуды и уточнения стадии регионарной лимфаденопатии, особо значимы для хирургического лечения больных. Установление стадии заболевания и степени распространения опухолевого процесса имеет важное практическое значение для оценки операбельности больного и выбора характера операции.

Положения, выносимые на защиту

1. Применение 3D-визуализации позволяет провести объективную оценку резектабельности опухоли головки поджелудочной железы и определить объём оперативного вмешательства.

2. 3D-моделирование панкреатодуоденальной зоны, основанное на МРТ и ЭУС, является высокоинформативной методикой оценки регионарной инвазии карциномы головки поджелудочной железы с чувствительностью до 92,0% и специфичностью до 67,8%.

3. Использование 3D-модели на основе МРТ либо КТ улучшает топическую диагностику и стадирование опухолей поджелудочной железы в условиях изменения анатомо-топографического расположения, представляя картину, максимально приближенную к интраоперационной, что позволяет планировать как объём, так и ход оперативного вмешательства.

Основные научные результаты

1. Статья «Роль 3D-моделирования в хирургии поджелудочной железы» (стр. 23-36, 80-85, [19] в списке литературы) описывает возможности различных методов лучевой диагностики, а также мультимодальный подход при построении трехмерных моделей в оценке распространенности рака головки поджелудочной железы на основе данных современной литературы, а также сравнение результатов исследования различных методов в ежедневной практике в условиях многопрофильного стационара.

2. Статья «Значение 3D моделирования в оценке резектабельности рака головки поджелудочной железы» (стр. 5, 35, [20] в списке литературы демонстрирует собственные статистические данные возможностей трехмерного моделирования в оценке инвазии рака головки поджелудочной железы, дооперационного стадирования онкологического процесса на основе различных методов лучевой диагностики, а также на основе мультимодальных 3D моделей.

3. Статья «Роль 3D моделирования в оценке распространённости рака головки поджелудочной железы» (стр. 5, 35, [18] в списке литературы демонстрирует результаты исследования возможностей трехмерного моделирования в оценке инфильтрации опухоли головки поджелудочной железы прилежащих магистральных сосудов с оценкой точности дооперационного стадирования онкологического процесса.

4. Патент №202490274 от 09.02.2024г. «Способ диагностики опухолевой инвазии при раке головки ПЖ» (стр. 47, 53) составлен на основе сравнения 3D моделей панкреатодуоденальной зоны, построенных на основе магнитно-резонансно-томографического исследования до и после введения синтетического аналога вазопрессина. Метод сформирован на основе оценки спазма магистральных венозных сосудов после введения аналога вазопрессина, и, как следствие, более точной диагностики инвазии венозных

структур при распространенном онкологическом процессе головки поджелудочной железы.

Соответствие диссертации паспорту специальности

Тематика, методы исследования, представленные в диссертации, соответствуют паспорту научной специальности 3.1.25 – Лучевая диагностика.

Степень достоверности, апробация работы и реализация результатов исследования

Основные результаты диссертационного исследования и апробация работы были представлены в виде докладов на Невском радиологическом форуме 07-08.04.2023г, на заседании кафедры онкологии с курсом лучевой диагностики и лучевой терапии Санкт-Петербургского государственного университета 14.06.2022г.

Личный вклад соискателя

Автором самостоятельно получены научные результаты, обобщенные в диссертационной работе. Автор принимал непосредственное участие в обследовании пациентов, анализе результатов исследований, определении диагностической эффективности методов исследования, статистической обработке полученных данных.

Публикации

По теме диссертационной работы опубликовано 6 работ, из них 5 статей в журналах, входящих в перечень научных изданий, рекомендованных ВАК РФ.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 117 страницах компьютерного текста, состоит из введения, трех глав, заключения, выводов, практических рекомендаций,

списка сокращений и списка литературы, который включает 37 отечественных и 166 иностранных источников. Представленный материал иллюстрирован 24 рисунками и 11 таблицами.

ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМ ЭПИДЕМИОЛОГИИ, МУЛЬТИПАРАМЕТРИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ РАКА ГОЛОВКИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

В последние десятилетия, несмотря на успехи диагностики, заболеваемость аденокарциномой головки ПЖ неуклонно растёт, а проблема раннего выявления, точной диагностики и стадирования остается актуальной. Разработанные несколько лет назад критерии резектабельности рака ПЖ, основанные на степени вовлечения в опухоль крупных сосудов, не унифицированы и имеют несколько версий.

1.1 Эпидемиология рака головки поджелудочной железы

В начале 2021 года были опубликованы новые глобальные статистические данные о заболеваемости и смертности от 36 типов рака в 185 странах мира. Согласно полученным данным, онкологическая патология является ведущей причиной смерти и тяжелым барьером на пути продления продолжительности жизни населения в большинстве стран мира [179].

На сегодняшний день рак поджелудочной железы (РПЖ) занимает четвертое место в западных странах среди причин смерти, связанных со злокачественными новообразованиями. Резектабельность РПЖ или оценка распространённости опухоли остается низкой (10-20%), а 5-летняя выживаемость не превышает 5% [5, 22, 125, 132, 150].

Если проанализировать полученные статистические данные по наиболее распространенным типам рака (молочной железы, лёгких, простаты, толстой кишки, печени, прямой кишки, шейки матки, пищевода, щитовидной железы, мочевого пузыря), то количество новых диагнозов существенно преобладает над количеством случаев смерти. Что касается РПЖ, то за 2020 год в мире

было зафиксировано 495 773 новых случая рака этой локализации (2,6% от всех случаев рака различных локализаций) и 466 003 случая смерти от него (4,7% от всех летальных исходов вследствие рака).

РПЖ развивается чаще у мужчин, чем у женщин с частотой встречаемости 4,9 и 3,6 на 100 000 населения, соответственно. Пожилой возраст является значимым фактором риска при развитии РДЖ. Возраст-специфическая частота встречаемости РПЖ составляет 10,4 на 100 тыс. населения в возрастной группе 55-59 лет, 24,0 и 55,7 на 100 тыс. населения в возрастных группах 65-69 и ≥ 75 лет, соответственно [175].

Большое число новых больных зарегистрировано в странах Азии (233 701) и Европы (140 116) [179]. Прогнозы Американской ассоциации по изучению рака (AACR) показали, что до 2030 года в структуре смертности от рака, РПЖ и рак печени займут второе и третье места, и соответственно опередят рак молочной, предстательной железы и колоректальный рак. Новые достижения в скрининге, профилактике и лечении онкологических заболеваний могут повлиять на уровень заболеваемости и/или смертности от рака, но для реализации этой цели необходимо тесное сотрудничество учёных и работников системы здравоохранения [160].

Согласно данным МАИР, наша страна является регионом, характеризующимся высокими показателями заболеваемости и смертности от РПЖ [7, 8]. В 2019 году показатели заболеваемости РПЖ составляли для мужчин – 9,31 и для женщин – 5,68. В ряде регионов Российской Федерации заболеваемость РПЖ выше среднероссийских показателей (Рис. 1).

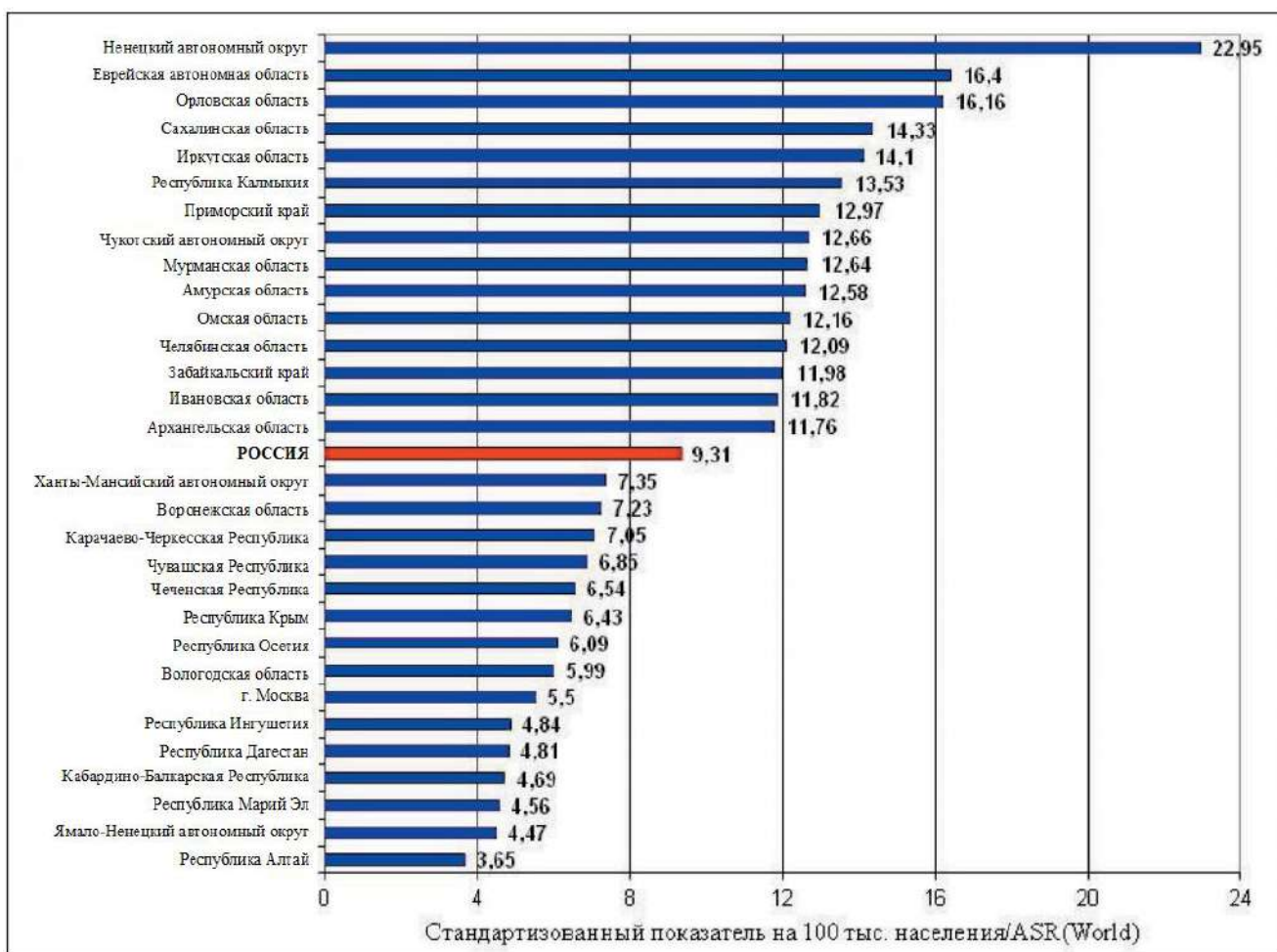


Рисунок 1 – Регионы РФ с наибольшими и наименьшим показателями заболеваемости РПЖ, 2019 г. (на 100 тыс. населения)

Как видно из рисунка 1 самая высокая заболеваемость отмечена в Ненецком автономном округе (22,95), Еврейской автономной области (16,4) и Орловской области (16,16), а самые низкие показатели заболеваемости РПЖ зарегистрированы в Республике Алтай (3,65) [7, 8].

Показатели смертности от РПЖ в России также высокие [3, 6, 13, 174]. Смертность от РПЖ в 2019 году составила 9,26 у мужчин и 5,27 у женщин. В России, как и в других странах, смертность от РПЖ коррелирует с заболеваемостью, т. е. она большая в регионах с высокой заболеваемостью и низка там, где заболеваемость низкая. Так, самая высокая смертность от РПЖ у мужчин в Еврейской автономной области составила 20,88, в Ненецком автономном округе – 17,27, низкая – в Чеченской Республике (2,15). В России

также значительно варьируют показатели смертности от РПЖ у женщин: лидирует Ненецкий автономный округ (9,94), далее следуют Сахалинская область (8,64), Амурская область (8,6), самая низкая смертность – в Республике Ингушетия (0,96) [7, 8].

Показатели заболеваемости и смертности от РПЖ практически не отличаются друг от друга. Пятилетняя выживаемость больных РПЖ в России не превышает 1%. В некоторые годы смертность была выше заболеваемости, что указывает на недоучёт при жизни больных РПЖ [7, 8]. На рисунке 2 представлена динамика заболеваемости и смертности от РПЖ в России среди мужчин и женщин за 10 лет, начиная с 1990 года.

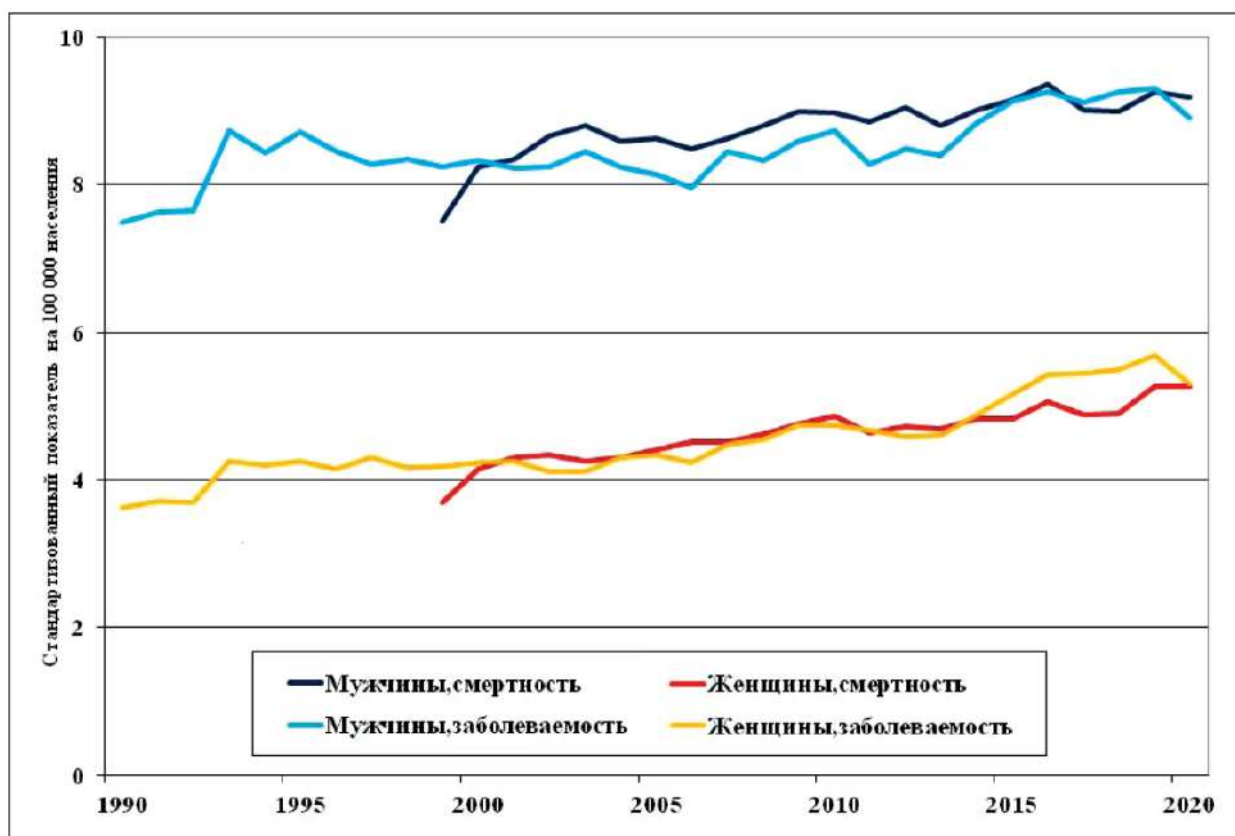


Рисунок 2 – Динамика заболеваемости и смертности раком поджелудочной железы в России

Как видно на рисунке 2 последнее десятилетие в России наблюдается рост заболеваемости и смертности от РПЖ, как у мужчин, так и у женщин. С

1990 года заболеваемость и смертность от РПЖ у мужчин выросла примерно на 50%. Наиболее выраженный рост заболеваемости и смертности от РПЖ наблюдается у женщин: заболеваемость и смертность от РПЖ выросла в 2 раза. По-видимому, это гендерное различие в динамике показателей связано с более широким распространением факторов риска РПЖ среди женщин. Например, распространенность ожирения значительно выше среди российских женщин по сравнению с мужчинами [1]. РПЖ, как правило, является болезнью пожилых людей, поскольку 90% вновь диагностированных пациентов старше 55 лет [78]. Анализ смертности по возрастным группам показал рост смертности в старших возрастных группах (60–64, 65–69, 70–74, 75–79) как у мужчин, так и у женщин. В более молодых возрастных группах (35–39, 40–44, 45–49, 50–54, 55–60) тенденции роста не наблюдаются.

Таким образом, чаще всего опухоль исследуемой локализации возникает у пожилых пациентов со средним возрастом в дебюте заболевания 71 год у мужчин и 75 лет у женщин.

Современная классификация злокачественных новообразований основана на их клеточной дифференциации (протоковая, ацинарная или нейроэндокринная) и их макроскопических характеристиках (солидные или кистозные). Внутрипротоковая аденокарцинома ПЖ составляет 90% всех злокачественных новообразований данной локализации. Среди других злокачественных новообразований ПЖ (панкреатические нейроэндокринные опухоли, солидно-псевдопапиллярные опухоли, ацинарно-клеточная карцинома и панкреатобластома), нейроэндокринные опухоли встречаются наиболее часто, составляя 5% злокачественных панкреатических опухолей [26, 42, 152, 187].

Инфильтрирующая протоковая аденокарцинома ПЖ развивается из различных неинвазивных предопухолевых повреждений, к которым относят внутрипротоковые папиллярные муцинозные неоплазии, муцинозные

кистозные неоплазии и панкреатические внутрипротоковые неоплазии (PanIn).

Внутрипротоковые папиллярные муцинозные неоплазии представляют собой неинвазивные муцин-продуцирующие эпителиальные опухоли, формирующие длинные пальцевидные сосочковые разрастания.

Муцинозные кистозные неоплазии представляют собой муцин-продуцирующие эпителиальные опухоли, формирующие кисты, с наличием особой стромальной ткани.

PanIn представляют собой неинвазивные эпителиальные опухоли небольшого размера, которые располагаются в мелких протоках поджелудочной железы и характеризуются цитологической и архитектурной атипией. Существует несколько стадий PanIn в зависимости от гистологических изменений протокового эпителия [26, 42, 152, 187].

Эволюция PanIn1 в PanIn3 определяется ростом клеточной и ядерной атипии. PanIn3 часто проявляется в сочетании с инвазивной протоковой аденокарциномой поджелудочной железы. Важным является тот факт, что типичным свойством панкреатического рака является формирование плотной стромы, которая состоит из клеточных и фибриллярных элементов – десмопластической реакции. Ключевая роль в десмопластической реакции принадлежит звездчатым клеткам, которые активируются с помощью трансформирующего фактора роста 1 (TGF-1), фактора роста фибробластов (FGF) и тромбоцитарного фактора роста (PDGF). Это приводит к их дифференциации в миофибробласты, которые активно секретируют коллаген и другие компоненты внеклеточного матрикса [15, 25, 48, 62, 185].

Десмопластической реакции принадлежит главная роль в формировании опухоли, её прогрессии, инвазивности и метастазировании. Особенностью стромы панкреатического рака является её способность вызывать иммуносупрессию, что приводит к угнетению противоопухолевого иммунитета. Кроме того, было показано, что звездчатые клетки способствуют

модификации опухолевого метаболизма путём секреции незаменимых аминокислот, в частности аланина, который способствует использованию глюкозы и углерода, поставляемых глютамином в качестве источника энергии в цикле трикарбоновых кислот. Эти метаболические изменения снижают зависимость опухоли от глюкозы и питательных веществ сыворотки крови [152].

Генетические аномалии при РПЖ довольно разнообразны. Точечная мутация онкогена KRAS обнаруживается уже на ранних стадиях, что наблюдается, как при различных предраковых повреждениях, так и при РПЖ. Дальнейшие мутации, которые приводят к непластическим изменениям PanIn наблюдаются в генах-супрессорах опухоли (CDKN2A, TP53 и SMAD4). Дальнейшее накопление генетических и эпигенетических повреждений приводят к превращению предопухолевых повреждений в инвазивную карциному ПЖ. Реже при внутрипротоковой аденокарциноме ПЖ наблюдаются мутации в генах MLL3, TGFBR2, ATM, ARID1A, ROBO2 и KDM6A. Необходимо отметить, что мутации в генах, регулирующихся хроматином (MLL, MLL2, MLL3 и ARID1A), ассоциируются с повышением сроков выживаемости, в то время как потеря SMAD4 – с ухудшением прогноза [1, 23, 77, 126, 143].

Большинство мутаций отмечаются в небольшом проценте наблюдений при опухолях, поэтому их считают «пассажирами» канцерогенеза. Вместе с тем, недавно предложена теория, которая предполагает, что несколько генов «пассажиров» со слабыми канцерогенными эффектами, объединяясь, могут играть значительную роль в канцерогенезе. Важно отметить, что, несмотря на большое разнообразие генетических мутаций при РПЖ, основное значение имеют повреждения определенных сигнальных путей, в частности Wnt / Notch и TGF- β , а также нарушение контроля повреждений ДНК. Поэтому таргетная терапия, направленная на сигнальные пути, должна быть более эффективной по сравнению с лечением таргетных повреждений специфических генов [85].

Пост-транскрипционная регуляция или сайленсинг экспрессия генов происходит в основном с помощью некодирующих РНК. Наиболее исследованными из них являются микроРНК (miR). Нарушение регуляции miR может дать информацию о транскрипционной регуляции, а также служить в качестве биомаркера выживаемости и раннего обнаружения опухоли. Проведенные исследования показали повышение регуляции miR-21, 23a, 31, 100, 143, 155 и 221, а также снижение регуляции miR-148a, 217 и 375 при внутрипротоковой аденокарциноме ПЖ. Кроме того, было показано, что высокая экспрессия miR-21, miR - 31 и низкая экспрессия miR-375 являются маркерами неблагоприятного прогноза и низкой выживаемости при внутрипротоковой аденокарциноме поджелудочной железы [85, 91, 150].

Основными приобретенными факторами риска развития РПЖ являются курение (общий относительный риск 1,74) и повышенное употребление алкоголя (общий относительный риск 1,45) [54, 65, 93, 178].

Значимым фактором риска развития РПЖ является ожирение. Канцерогенез усиливается при избытке жировой ткани, вероятно, через механизм атипичного метаболизма глюкозы. Ожирение при индексе массы тела $> 30 \text{ кг/м}^2$ соответствует более высокому уровню смертности от РПЖ на 20-40% [43, 57, 61, 116, 135, 173].

Ряд исследований продемонстрировали наличие ассоциаций между сахарным диабетом 1-го и 2-го типа и РПЖ, причем соотношение рисков составило до 2,0 и 1,8 соответственно. Результаты ряда метаанализов подтверждают, что сахарный диабет ассоциирован с повышенным риском развития РПЖ. Сахарный диабет является, как ранним проявлением, так и этиологическим фактором РПЖ [56, 159, 169, 200].

Хронический панкреатит давно определён, как фактор риска развития РПЖ [169]. Однако только у 1,8% этих пациентов РПЖ в течение 10 лет с момента постановки диагноза и у 4% – через 20 лет [87]. Считается, что значительная доля случаев панкреатита является следствием панкреатической

гипертензии [49], что указывает на то, что это состояние может быть либо фактором риска, либо признаком раннего заболевания.

Диетические факторы влияют до 30-50% на возникновение РПЖ и есть доказательства того, что некоторые продукты связаны с более высоким риском, в то время как другие даже являются защитными [133, 137, 202]. Независимо от их роли в возникновении ожирения: сливочное масло, насыщенные жиры, красное мясо и переработанные продукты питания явно связаны с РПЖ [84, 139, 149]. В то время как высокое потребление фруктов и пищевых компонентов, содержащих фолиевую кислоту, может снизить риск развития РПЖ [45, 73, 130, 155].

Сообщалось, что различные химические вещества увеличивают относительный риск развития РПЖ, среди которых: хлорбензол, хлорированный углеводород, никель, хром и их соединения, пыль кремнезема и другие [40, 107, 120, 172].

Подводя итог, следует заметить, что от 5% до 10% случаев РПЖ связаны с генетическими изменениями. У остальных 90% основными факторами риска являются курение, инфекция *Helicobacter pylori* и факторы, связанные с пищевыми привычками (потребление мяса, низкое потребление фруктов и овощей, диабет, потребление алкоголя). Некоторые факторы трудно интерпретировать, например, хронический панкреатит, который известен как фактор риска, но может быть связан с употреблением алкоголя, что само по себе фактор риска. Диабет также известен как фактор риска, но это может быть начальным проявлением РПЖ, а также может быть симптомом хронического панкреатита.

1.2 Клинико-лучевая диагностика рака головки поджелудочной железы на современном этапе

У большинства пациентов, страдающих РПЖ, процесс развивается в бессимптомной стадии до метастатического или местно-распространенного состояния, когда уже присутствует инвазия соседних сосудов. Хирургическое вмешательство является радикальным методом лечения даже для отдельных пациентов с инвазией магистральных сосудов, с пятилетней выживаемостью после резекции $\approx 20\%$, но это возможно только у 15-20% пациентов [153, 171, 185]. Поэтому точное определение резектабельности опухоли, когда могут быть затронуты соседние сосуды, например верхняя брыжеечная вена, воротная вена, представляет собой критически важный вопрос диагностики и лечения. В настоящее время решения относительно резектабельности РПЖ основаны на методах лучевой визуализации, задачами которых являются:

1. Выявить и охарактеризовать опухолевую массу ПЖ, имеющую признаки злокачественности.

2. Выявить или исключить связь образования с двенадцатиперстной кишкой, тощей кишкой и её брыжейкой, с основными артериями и венами в области нахождения опухоли.

3. Выявить отдаленные метастазы, метастазы в регионарные лимфатические узлы, а также поражение печени и брюшины, исключающие хирургическое вмешательство.

Следовательно, основной целью клинико-лучевой диагностики при РПЖ наряду с выявлением опухоли, оценки её параметров, является определение признаков, указывающих на степень распространенности процесса, позволяющих хирургам принять решение о резектабельности образования.

1.2.1 Современные возможности ультразвукового исследования и рентгеновской компьютерной томографии в оценке распространенности рака головки поджелудочной железы

Ультразвуковое исследование широко распространено в диагностике новообразований панкреатодуоденальной зоны. В преобладающем числе обследований пациентов с диагнозом механическая желтуха УЗИ является первым методом исследования. УЗИ высокоинформативно, безопасно для пациента и не имеет противопоказаний. По результатам последних исследований, диагностическая точность УЗИ в первичном выявлении опухолей головки поджелудочной железы сопоставима с данными компьютерной томографии и достигает 87-90%, а при использовании цветового доплеровского картирования – 94% [111, 118, 144].

УЗИ позволяет оценить протяженность онкопроцесса в поджелудочной железе, вторичные изменения в лимфатических узлах, печени, а в некоторых случаях определять диссеминацию по брюшине. Поджелудочная железа является органом забрюшинного пространства со сложными топографо-анатомическими взаимоотношениями, и поэтому чувствительность трансабдоминального ультразвукового исследования является относительно низкой для оценки резектабельности рака поджелудочной железы [59, 91, 166]. Чувствительность по данным литературы варьирует от 48% до 89% с меньшей специфичностью и точностью, причем вариация этих показателей зависят от размера опухоли и опыта диагноста [53, 74]. Применение цветового доплеровского картирования (ЦДК) позволяет точнее описать сосудистую архитектуру перипанкреатической области и оценить степень опухолевого вовлечения сосудистой стенки.

Планирование радикального хирургического лечения при онкопатологии головки ПЖ требует информации об инвазии карциномы в магистральные сосуды. Ранее вовлеченные в опухолевый процесс воротная и

верхняя брыжеечная вены останавливали хирургов от проведения радикального лечения, сегодня проведению операции препятствует только врастание опухоли в стенку верхней брыжеечной артерии, печеночной артерии, чревного ствола [51, 105, 109]. Оценка сосудистой инвазии в режиме ЦДК при УЗИ характеризуется чувствительностью 87-93% [47, 124, 190, 199].

К критериям вовлечения сосудов в опухолевый процесс по ЭХО-картине в режиме ЦДК относят: отсутствующую границу между опухолью и стенкой сосуда, визуализацию сосуда в опухоли, сужение просвета сосуда, стенозирование и тромбоз сосуда [41, 69, 70].

Таким образом, УЗИ является наиболее доступным методом на начальном этапе обследования пациента, позволяющим выявить факт наличия опухоли, признаки местного и отдаленного метастазирования и занимает первое место в алгоритме обследования больных.

Компьютерная томография (КТ) является «золотым стандартом» для оценки опухолей головки поджелудочной железы с чувствительностью от 76% до 92% в диагностике рака поджелудочной железы [72, 183]. Доказано, что КТ имеет точность 85-95% для обнаружения опухоли, положительное прогностическое значение 89-100% для нерезектабельности и отрицательное прогностическое значение 45-79% для резектабельности [154].

Оптимальным является выполнение КТ до билиарного стентирования, поскольку стент вызывает артефакты в головке поджелудочной железы, которые могут маскировать поражение, кроме того, травма от введения стента может вызывать воспалительные изменения, которые порой неотличимы от опухоли [38, 95].

Протокол КТ поджелудочной железы с болюсным контрастированием должен представлять собой, как минимум, двухфазное исследование с получением изображений во время панкреатической и печеночной фаз.

Прямой КТ-признак РПЖ является – гиподенсный очаг (≥ 10 HU) по отношению к окружающей паренхиме, для которого чаще всего характерны

нечеткие неровные контуры, он расположен на фоне неизменной паренхимы органа. К непрямым КТ-признакам РПЖ относят взбухание контура органа с локальным увеличением размеров, панкреатическую и билиарную гипертензию (Вирсунгов проток расширен >5 мм и общий желчный проток >8 мм) с блоком на уровне образования, метастатическое поражение печени, асцит [88, 89, 90].

Кроме того, поджелудочная железа дистальнее опухоли обычно оказывается атрофичной, что визуализируется на КТ, как достаточно равномерное диффузное истончение паренхимы органа. В большинстве случаев выявляется увеличение регионарных лимфатических узлов (верхних, нижних, передних панкреатодуоденальных, лимфоузлов вокруг общего желчного протока, проксимальных брыжеечных лимфоузлов, селезеночных и чревных) более 1 см при измерении по короткой оси узла, с увеличением их количества и, в некоторых случаях, повышение денситометрических показателей. По мере роста опухоли она, как правило, инфильтрирует перипанкреатические структуры и может привести к закупорке соседних сосудов, а в некоторых случаях и соседних органов [14, 32, 156, 170, 184].

В современной литературе встречаются весьма противоречивые данные о точности КТ-данных в оценке опухолевой инвазии. Основной причиной различий КТ-признаков сосудистой инвазии артерий и вен является то, что стенки вен тоньше и податливее, чем стенки артерий. При окружении опухолью вены, ее стенки становятся неровными приводя к сужению просвета вены. Скорость тока крови по венам низкая. Зачастую опухоль прорастает стенку сосуда, что приводит к венозному тромбозу, обуславливающему окклюзию вены. Артериальные сосуды, наоборот отличаются более толстыми стенками, большей упругостью, меньшим калибром, поэтому, даже при расположении артерий в структуре опухоли, их просвет часто не изменен и равномерен при контрастном усилении [27, 36, 88, 89, 90].

В литературе описаны различные критерии резектабельности рака головки ПЖ. К этим критериям относится: отсутствие отдаленных метастазов, отсутствие опухолевого поражения крупных артерий и обширной венозной инвазии. В последние годы предпочтения отдаются принципам NCCN (версия 1.2017), в которых резектабельность представлена 3 формами: резектабельный рак, погранично резектабельный рак и нерезектабельный рак головки поджелудочной железы (рис. 3).

Категории	Артериальная инвазия	Венозная инвазия
Резектабельный	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Нет артериальной инвазии ЧС, ВБА, ОПА 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Нет инвазии в ВБВ и ВВ или контакт с сосудом $\leq 180^\circ$ окружности без нарушения целостности контура
Погранично резектабельный	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Опухоль контактирует с ОПА без распространения на ЧС ✓ Опухоль контактирует с ВБА $\leq 180^\circ$ вариантная анатомия (добавочная или замещающая правая печеночная артерия и др.) и контакт опухоли с данными сосудами 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Опухоль контактирует с ВБВ или ВВ более чем на 180°, с неровностью контура вен или их тромбозом, но с неизменным сосудом выше и ниже вовлеченного сегмента и возможностью резекции и реконструкции ✓ Опухоль контактирует с НПВ
Нерезектабельный	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Контакт опухоли с ВБА $\geq 180^\circ$ ✓ Контакт опухоли с ЧС $\geq 180^\circ$ ✓ Контакт опухоли с первой ветвью ВБА 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Невозможность реконструкции воротнобрыжеечной венозной оси из-за массивной инвазии опухоли или протяженного тромбоза ✓ Опухоль контактирует с первой ветвью ВБВ

Рисунок 3 – Критерии артериальной и венозной инвазии при раке головки

ПЖ:

ЧС – чревный ствол, ВБА – верхняя брыжеечная артерия, ОПА – общая печеночная артерия, ВБВ – верхняя брыжеечная вена, ВВ – воротная вена, НПВ – нижняя полая вена

Если опухоль окружает сосуд более чем на 180° градусов и окклюзирует верхнюю брыжеечную вену (ВБВ) / воротную вену (ВВ) без хирургических

вариантов реконструкции, то она считается болезнью T4 и является нерезектабельной [12, 35, 161, 162]. Недавними исследованиями показано, что чувствительность КТ для нерезектабельного заболевания составляет от 52% до 91%, а специфичность – от 92% до 100% [127, 151, 180].

Использование КТ-ангиографии также имеет ключевое значение для оценки особенностей анатомии венозного русла. Множественными тощекишечными ветвями, впадающими в верхнюю брыжеечную вену, осложняется венозная реконструкция, зачастую делая ее невозможной. Также исключают возможность вмешательства такие неблагоприятные варианты артериальной анатомии, как низкое отхождение общей печеночной артерии от чревного ствола с расположением под воротной веной, а также отхождение общей печеночной артерии от верхней брыжеечной артерии и ее распространение через ретроперитонеальный край резекции мягких тканей. Однако, изменения ангиоархитектоники могут поспособствовать выполнению резекции. К примеру, когда общая печеночная артерия отходит непосредственно от аорты (чревный ствол снабжает кровью только селезеночную и гастродуоденальную артерии) или добавочная правая и левая печеночные артерии отходят от верхней брыжеечной артерии или левой желудочной артерии [13, 33, 55, 79, 98, 115], что только подтверждает важность знания сосудистой архитектоники операции.

Наиболее ценным преимуществом КТ является возможная мультипланарная реконструкция (МПР) изображений, а также создание трехмерных моделей. МПР позволяют достигать изображений высокого разрешения, с возможностью изучения зон интереса во всех плоскостях, делают изображения более наглядными и привычными для хирургов. При трехмерном моделировании на основе КТ с болюсным контрастным усилением возможно создавать объемные изображения анатомических зон, с демонстрацией соотношений патологического очага, сосудов, окружающих органов [9, 11, 34, 114, 193]. Такие обработанные изображения позволяют

значительно расширить диагностические возможности КТ, улучшить визуализацию панкреатических сосудов и протоков ПЖ. Приводятся данные о том, что МПР изображения значительно повысили диагностические возможности КТ в выявлении опухолей ПЖ, особенно при малых размерах [11, 21, 96, 108, 122, 186].

Тем не менее, компьютерно-томографический метод имеет и определенные недостатки. Главным, из которых является дооперационные характеристики вторично пораженных лимфатических узлов брюшной полости и наличия отдаленных метастазов небольших размеров (<2см). В то время как в целом безопасный, неинвазивный и относительно недорогой метод визуализации, контрастная КТ сопровождается риском нефротоксичности от йодсодержащего контрастного вещества, а также воздействием радиации. Несмотря на это, большинство центров по-прежнему поддерживают использование КТ в качестве метода выбора первой линии для диагностики рака поджелудочной железы [9, 10, 37, 114, 193].

Что же касается N-критерия, используя короткий размер оси 10 мм, КТ имеет чувствительность только 15% для обнаружения узловых метастазов [17, 80, 129]. При использовании порога в 5 мм чувствительность КТ увеличивается до ~ 70%, а специфичность снижается до 65%. При этом по данным литературы, в 40-60% лимфатических узлов, признанных по данным КТ метастатически пораженными, при гистологическом исследовании была выявлена доброкачественная гиперплазия. К тому же, метастатически пораженные лимфатические узлы не всегда увеличены в размерах [63, 128, 147].

Относительно применения трехмерных моделей в оценке распространенности онкологического процесса и предоперационного стадирования при раке ПЖ, то подобные методики активно применяются для построения 3D изображений магистральных сосудов и оценки степени их поражения.

Таким образом, трехфазная, контрастно-усиленная, тонко-срезовая, мультidetекторная, спиральная компьютерная томография с трехмерной реконструкцией служит предпочтительным способом визуализации взаимосвязи между опухолью и близлежащей сосудистой сетью и тем самым позволяет определить резектабельность. Однако с учетом того, что на данный момент выявлен единственный прямой признак наличия образования, метод компьютерной томографии нельзя признать универсальным. В связи с этим, необходимо усовершенствование КТ либо метод следует применять в комплексе с другими методами визуализации. При этом сильные стороны КТ могут быть использованы другими томографическими методами.

1.2.2 Роль эндоскопической ультрасонографии в стадировании рака головки поджелудочной железы

Эндоскопическая ультрасонография (ЭУС) - современный метод выявления опухолей поджелудочной железы, ее стадирования и определения резектабельности, который показал себя эффективным в оценке степени инвазии опухоли, а также в выявлении регионарной метастатической лимфаденопатии. ЭУС включает в себя эндоскопическое исследование верхних отделов желудочно-кишечного тракта с использованием эхоэндоскопа. Датчик эхоэндоскопа расположен в желудке, в непосредственной близости от поджелудочной железы, что позволяет детализировать с высоким разрешением изображение поджелудочной железы и окружающих сосудов, лимфатических узлов и левой доли печени, имеющие высокое разрешение. Особенно важна роль ЭУС для оценки образований размерами менее 2см, а также наличие возможности провести биопсию опухоли [31, 75, 131].

Аденокарцинома поджелудочной железы чаще всего возникает в головке поджелудочной железы (65%) и обычно представляет собой

гипоэхогенную твердую массу с плохо определенными краями [58]. Опухоль в головке поджелудочной железы вызывает обструкцию протоков с вторичной дилатацией как общего желчного, так и панкреатического протока [30, 148, 157]. В доплеровских исследованиях протоковая аденокарцинома поджелудочной железы характеризуется плохой васкуляризацией, а следовательно, плохим усилением на всех фазах контрастирования. Это может быть вызвано также выраженной десмоплазией, низкой средней плотностью сосудов или возможным наличием некроза и муцина [8, 62, 81, 189, 196]. Было показано, что диагностическая точность ЭУС при отсутствии выявления опухоли при спиральной КТ составила 92% [68, 112, 113, 176]. Определенную роль играют фиброзные параканкрозные и воспалительные изменения, снижающие достоверность данных. Это в некоторых случаях может приводить к ошибочной интерпретации выполненного ЭУС-исследования, а именно к не распознаванию опухолевой природы образования и глубины её инвазии. В крупных мета-анализах ЭУС с тонкой игольчатой аспирацией (EUS-FNA) была доказана высокая точность метода в диагностике опухолей поджелудочной железы с чувствительностью более 85% и специфичностью 96% [119, 168]. Также ЭУС зарекомендовала себя в качестве надежного метода для оценки стадирования процесса с чувствительностью и специфичностью 72% и 90%, соответственно для стадии T1-T2, 90% и 72%, соответственно для стадии T3-T4, и 87%, и 92%, соответственно для сосудистой инвазии [119]. Однако отмечено, что точность метода снижается при наличии стентов, установленных в желчных протоках. При этом результаты исследования зависят от опыта специалиста, выполняющего исследование.

Показано также, что ЭУС является надежным методом визуализации для выявления сосудистой, особенно венозной, инвазии, с точностью 82%, при общей частоте осложнений до 0,85% (включая инфекцию, острый постманипуляционный панкреатит) [82, 83, 104, 191].

Эндоскопическая диагностика особенно информативна при наличии образований, которые могут имитировать рак поджелудочной железы, такие как аутоиммунный панкреатит или лимфома [76, 145, 146] и является достоверным методом для окончательного гистологического диагноза опухолевой массы методом EUS-FNA [56, 81, 189, 196].

Определение и оценка степени метастатической лимфоаденопатии вызывает достаточно большие трудности в дооперационном стадировании рака поджелудочной железы. При диагностике различных групп лимфатических узлов определяется только их размер и денситометрические показатели плотности. Разрешающая способность ЭУС, кроме размера лимфатических узлов, может охарактеризовать их форму, чёткость контуров, структуру, показатели эхогенности и точно дифференцировать корковый и мозговой слой лимфоузла, чего нельзя оценить при КТ. Исходя из этого, по сравнению с другими известными способами, достоверность эндо-УЗИ в стадировании N-критерия рака поджелудочной железы выше [67, 141, 163, 198].

Таким образом, ЭУС является безопасной, хорошо переносимой процедурой и имеет дополнительное преимущество, позволяя проводить тонкоигольную аспирацию для получения материала для цитопатологического диагноза. Это особенно важно при опухолях менее 2 см, в случае клинического подозрения на рак поджелудочной железы, когда другие способы не позволили идентифицировать опухолевую массу и выполнить биопсию.

Вместе с тем в условиях мультимодального мультипараметрического исследования вопросы стадирования онкологического процесса могут оставаться нерешенными на дооперационном этапе из-за сложных топографо-анатомических взаимоотношений, затрудняющих проведение биопсии.

1.2.3 Роль магнитно-резонансной томографии в стадировании рака головки поджелудочной железы

Магнитно-резонансная томография при опухолях поджелудочной железы в отличие от КТ, УЗИ и ЭУС обладает более высокой тканевой чувствительностью. Использование различных последовательностей, диффузионно-взвешенных изображений позволяет распознавать наличие и природу объёмных образований, давать характеристику их структур, в том числе дифференцировку солидного и кистозного компонента, зон некроза и геморрагий. Тем самым удается определять органную принадлежность, размеры, связь с прилежащими структурами и сосудами, наличие метастазов в лимфоузлах, печени, брюшине и др. Для диагностики протоковой аденокарциномы поджелудочной железы рекомендуется выполнение МРТ органов брюшной полости с динамическим внутривенным контрастированием. Оптимальный протокол должен обеспечить очевидный контраст между нормальной паренхимой поджелудочной железы и пораженной структурой органа [29, 142, 178].

Минимально допустимый протокол МР-визуализации для поджелудочной железы должен включать T1-взвешенные изображения, T2-взвешенные изображения, магнитно-резонансную холангиопанкреатографию (МРХПГ), диффузно-взвешенное изображение (ДВИ) и динамическое усиление с артериальной фазой, фазой воротной вены и фазой на задержке дыхания, с использованием быстрой последовательности градиентного эхо.

МР-сигнал от зоны злокачественного поражения головки поджелудочной железы характеризуется гипоинтенсивным сигналом на T1-ВИ, с умеренно гиперинтенсивным сигналом на T2-ВИ, ДВИ относительно здоровой ткани железы. При динамическом контрастном усилении гадолинием определяется более медленное накопление КВ, и более медленное вымывание, чем у неизменной ткани поджелудочной железы [64, 158, 197].

Также необходимо выполнение магнитно-резонансной холангиопанкреатографии для визуализации панкреатического протока, природы и протяжённости стеноза общего желчного протока при раке головки ПЖ, патологических включений, выявления ретенционных кист, кроме того, МРХПГ информативна для определения наличия камней в качестве альтернативной причины расширения желчных протоков или протоков поджелудочной железы [161, 162].

Учитывая большой контраст мягких тканей на МРТ по сравнению с КТ, существует несколько конкретных клинических ситуаций, в которых МРТ превосходит КТ. К их числу относятся небольшие размеры опухоли, гипертрофированная головка поджелудочной железы и фокальная жировая инфильтрация паренхимы органа [39, 110, 188]. Хотя КТ в настоящее время играет важную роль в оценке образований ПЖ, МРТ с МРХПГ позволяет более успешно обнаруживать опухоль на ранней стадии, позволяя осуществлять всесторонний анализ морфологических изменений паренхимы поджелудочной железы, а также панкреатического протока.

Диффузно-взвешенные изображения также используется для характеристики поражений поджелудочной железы в случае различных патологических образований: кистозных поражений, панкреатите и злокачественных опухолях. МРТ имеет преимущество благодаря превосходному контрасту мягких тканей, что важно для обнаружения малых опухолей или опухолей не деформирующих проток, которые могут быть обнаружены при стандартном протоколе МРТ. Использование диффузионно-взвешенной визуализации может позволить более раннее обнаружение аденокарциномы поджелудочной железы, так как данные новообразования характеризуются повышенной интенсивностью сигнала на диффузионно-взвешенных изображениях и высокими показателями коэффициента взвешенности ($b > 500 \text{ C/мм}^2$), относительно низкими значениями ИКД вследствие ограниченной диффузии, обусловленной фиброзом [48, 92, 94].

Модель некогерентного движения (IVIM), учитывая эти источники распада сигнала, обеспечивает теоретическую основу для получения параметров диффузии и перфузии из ДВИ. Недавно IVIM-подход с множественными B -значениями был включен в протокол диагностики опухолей поджелудочной железы, и несколько работ показали многообещающие результаты относительно дифференцирования рака поджелудочной железы от неизмененной ткани ПЖ [71, 117, 165, 203]. ДВИ способствует визуализации небольших метастазов, которые имеют высокую интенсивность сигнала, в отличие от других последовательностей.

Современная технология МРТ позволяет получать 3D реконструкции для исследования перипанкреатических сосудов. Продемонстрировано оптимальное время получения изображения сосудистой сети перипанкреатической области: двухфазная визуализация через 15 с и 45 с после поступления контрастного вещества (гадолиния) в брюшную аорту [71, 117, 165, 203].

Точность МРТ для сосудистой визуализации весьма близка к точности КТ [165, 203]. К МР-признакам поражения крупных сосудов относятся: прилегание опухоли к сосуду при наличии опухолевой инфильтрации периваскулярной ткани. Визуализация циркулярного контакта опухоли с сосудом более чем на $\frac{1}{2}$ окружности может свидетельствовать об инвазии в стенку сосуда; если сосуд проходит сквозь толщу опухоли, либо при наличии деформации сосуда по одной из стенок протяженностью более чем 2 см или окклюзии сосуда с наличием, либо отсутствием коллатералей, вероятно прорастание сосуда опухолью.

В настоящее время МРТ используется на первичном этапе диагностики при раке головки поджелудочной железы, осложненном билиарной гипертензией и желтухой для выяснения причины и оценки распространенности в случае опухоли. Точность МРТ-оценки сосудистой инвазии сопоставима с КТ и, следовательно, благодаря визуализационным

достоинствам, может быть рекомендована как первичная диагностическая процедура пациентам с противопоказаниями к КТ (аллергия на йодсодержащие контрастные препараты, почечная недостаточность, беременность) либо с недостаточной информативностью КТ-данных.

1.2.4 Роль трехмерного моделирования в оценке распространенности опухолей головки поджелудочной железы

В связи с особой анатомической взаимосвязью между поджелудочной железой и прилежащими магистральными сосудами, трехмерные реконструкции помогают получить дополнительную информацию об этой взаимосвязи, что, в настоящее время, является наиболее ценным преимуществом КТ-возможность мультипланарной реконструкции (МПП). С помощью МПП достигается хорошее качество изображения с высоким разрешением, что позволяет анализировать зоны интереса во всех плоскостях. 3D моделирование на основе КТ с болюсным контрастным усилением позволяет создавать объемные изображения анатомических зон, с уточнением соотношений патологического очага, сосудов и окружающих органов. 3D реконструкции основаны на слиянии фаз каждого исследуемого объекта в его максимальную (пиковую) контрастную фазу. При этом аксиальные срезы, являющиеся сырыми данными, более информативны, и наложение фаз методами постпроцессинга играет важную роль при оценке взаимоотношений органов, сосудистых структур, образований только в случае точного сопоставления с аксиальными срезами [60, 90, 106].

Инвазию воротной вены или верхней брыжеечной вены в хирургии ПЖ сегодня не относят к противопоказаниям к вмешательству, при этом возможность при поражении большой протяженности протезирование может быть сложным. 3D изображения лучше позволяют в полной мере отобразить

уровень инвазии и ее протяженность, что способствует формированию тактики хирурга [105, 136].

Для хирурга важно иметь возможность видеть опухоль, как саму по себе, так и в контексте окружающих ее структур, в трех измерениях со всех сторон, причем особый интерес, очевидно, уделяется наличию и степени контакта с соответствующими сосудами или окружающими органами. Также возможна уверенная оценка объема опухоли в отношении здоровой паренхимы ПЖ. Свободно вращающееся трехмерное изображение позволяет хирургу представить степень венозной инвазии более четко.

Для 3D визуализации первичных данных необходима полуавтоматическая сегментация интересующих структур: поджелудочной железы, опухоли, желудка, печени, селезенки, почек и любых кист. Опухоли ПЖ наиболее трудоемкий и проблематичный процесс сегментации, так как трудно распознаются границы между тканями органа и опухолью, и окружающими структурами из-за роста за пределами границ органа. К подготовке данных относятся все важные органы и сосудистые структуры брюшной полости, для обеспечения хирурга максимальной информацией, что позволяет включить в хирургическое планирование возможные проблемы в экспозиции ПЖ [20, 97, 121, 172, 194].

Таким образом, процедуру реконструкции для визуализации РПЖ сегодня все еще отличает необходимость в большом количестве усилий, прежде всего технического характера и временных затрат. Также невозможной остается объективная и точная локализация опухоли, вследствие сегментации, проводимой по субъективной интерпретации рентгенолога. Сегментация опухоли невозможна с применением автоматической процедуры обработки изображений, что обусловлено зачастую незначительными различиями толщины ткани органа и опухолью, которые не могут быть распознаны компьютерной программой. Однако, существуют весьма перспективные подходы к сегментированию органов, которые делают

автоматическую процедуру осязаемой. Статистические модели форм изучают среднюю форму органа с ее вариантами из обучающих данных. Используя даже современные модели, можно показать, что работа сегментации может быть значительно снижена для печени [97, 121, 194].

Можно сказать, что трехмерная визуализация карцином поджелудочной железы с окружающими ее сосудами и органами в настоящее время сдерживается большим количеством прилагаемых усилий, но она в первую очередь предоставляет хирургу ценную дополнительную информацию. Изображения после обработки данных значительно расширяют диагностические возможности КТ, позволяя оценивать распространенность онкологического процесса и проводить предоперационное стадирование при РПЖ, улучшая визуализацию панкреатических сосудов и протоков ПЖ [123, 160, 164].

Таким образом, методы клинико-лучевой диагностики играют сегодня решающую роль в диагностике и ведении пациентов с аденокарциномой поджелудочной железы. КТ – наиболее широкодоступный и проверенный метод визуализации аденокарциномы ПЖ. Для максимального повышения диагностической эффективности КТ обязательным является использование протокола ПЖ. Чувствительность КТ для диагностики аденокарциномы поджелудочной железы (89-97%) и ее положительная прогностическая ценность для прогнозирования нерезектабельности (89-100%) являются высокими. Положительная прогностическая ценность КТ для прогнозирования резектабельности (45-79%) является низкой, поскольку диагностические критерии распознавания сосудистой инвазии опухолью отдают предпочтение специфичности над чувствительностью, чтобы избежать отказа в операции пациентам с потенциально резектабельной опухолью [19, 97, 121, 194].

Кроме того, чувствительность КТ при небольших метастазах в печень и брюшину ограничена. Магнитно-резонансная томография не показала лучшей

эффективности, чем КТ, для диагностики и стадирования аденокарциномы поджелудочной железы, но может быть полезна в качестве дополнения к КТ, особенно для оценки небольших поражений печени, которые не могут быть полностью охарактеризованы КТ. УЗИ часто является первым исследованием, полученным у пациентов с обструктивной желтухой или необъяснимой болью в животе, но его полезность для диагностики аденокарциномы поджелудочной железы ограничена [18, 20]. Эндоскопическое УЗИ обычно считается более совершенным по сравнению с КТ для диагностики и местного стадирования рака поджелудочной железы, но ее самостоятельное применение ограничено невозможностью оценки отдаленных метастазов.

1.3 Классификация рака головки поджелудочной железы

Положительный отдаленный исход лечения рака ПЖ основан на максимально точном клиническом стадировании заболевания. Современная клиническая классификация рака поджелудочной железы по системе TNM предложена в 7 издании Американского объединенного сообщества по исследованию рака (AJCC - American Joint Committee on Cancer). Система стадирования рака поджелудочной железы была пересмотрена в соответствии с возможностью резектабельности опухоли и основана на взаимоотношениях опухоли с сосудистыми структурами, а также возможностью достижения отрицательного края резекции во время операции.

Согласно этому положению, пациентов с I и II стадиями, а также большинство больных III стадии относили к резектабельным. Инвазия в брюшной ствол, или верхнюю брыжеечную артерию менее 180° по окружности, или общую печеночную артерию без распространения на брюшной ствол (как правило у устья гастродуоденальной артерии) определяется как предельная резектабельность (Табл. 1).

Таблица 1 – Стадирование рака поджелудочной железы, предложенное американским объединенным сообществом с исследования рака (7 издание)

Стадия	T	N	M
0	Tis	N0	M0
IA	T1	N0	M0
IB	T2	N0	M0
IIA	T3	N0	M0
IIB	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
	T3	N1	M0
III	T4	Любая N	M0
IV	Любая T	Любая N	M1

Вместе с тем, по данным NCCN (National Comprehensive Cancer Network), предельно резектабельный рак поджелудочной железы определяется как опухолевая инвазия в вены, включая верхнюю брыжеечную или воротную вены, а также в артерии: гастродуоденальную, верхнюю брыжеечную, общую печеночную или в брюшной ствол.

Таким образом, существует четкое различие между предельно резектабельным и местнораспространенным раком поджелудочной железы. В обоих случаях отмечается инвазия рядом расположенных тканей и мезентериальных сосудов. Однако, в первом случае инвазия является минимальной, что позволяет достичь макроскопически чистого края резекции. При этом необходимо помнить, что их распространенность значительно больше, чем у потенциально резектабельных опухолей, поэтому микроскопически положительный край резекции (R1) встречается достоверно чаще, при выполнении хирургического вмешательства, как первого этапа лечения [171].

Исследование A021501 показало, что R0-резекции возможны у 64% пациентов, однако сосудистые резекции приходится делать в 80% случаев.

В 8-м издании классификации Американского объединенного сообщества по исследованию рака (2017 г.), в отличие от 7-го издания (2010 г.), стадирование экзокринного и эндокринного рака поджелудочной железы

различны. Категория T от описательных характеристик пересмотрена в пользу определения на базе размера. Кроме того, опухоли, соответствующие категории T4, не могут рассматриваться как резектабельные, поскольку определение резектабельности не согласовано среди различных лечебных учреждений и эволюционирует вместе с достижениями хирургической техники [56].

Кроме того, категория N в классификации 8 просмотра учитывает не только наличие метастазов в регионарных лимфатических узлах, но и количество пораженных лимфоузлов [50]. Стадирование рака экзокринного панкреатического рака предложенное в 8 издании Американского объединенного сообщества для исследования рака приведены в таблице 2.

Таблица 2 – Стадирование рака поджелудочной железы, предложенное американским объединенным сообществом с исследования рака (8 издание)

Стадия	T	N	M
0	Tis	N0	M0
IA	T1	N0	M0
IB	T2	N0	M0
IIA	T3	N0	M0
IIB	T1-T3	N1	M0
III	любая T	N2	M0
	T4	любая N	M0
IV	любая T	любая N	M1

Компьютерная томография – метод визуализации первой линии при подозрении на рак поджелудочной железы считается лучшим методом первичной диагностики рака поджелудочной железы, поскольку она обеспечивает достаточно высокое качество изображения. Магнитно-резонансная томография – это метод второго ряда при подозрении на рак поджелудочной железы, который обычно применяется для сомнительных случаев. Как компьютерная томография, так и МРТ являются высокочувствительными для выявления и стадирования по T-критерию рака

поджелудочной железы, с чувствительностью до 96% и 93,5% соответственно. Компьютерная томография превосходит МР в оценке резектабельности опухоли с показателями точности до 86,8% и 78,9%, соответственно [50].

1.4 Методы лечения рака поджелудочной железы в зависимости от стадии

Традиционно в лечении рака ПЖ используются хирургический, лучевой, химиотерапевтический методы лечения. В большинстве случаев прибегают к комбинированному или комплексному лечению опухоли, но вместе с тем они могут применяться и самостоятельно.

Панкреатодуоденальная резекция является единственным методом, позволяющим рассчитывать на достижение радикального результата лечения при раке поджелудочной железы. Вместе с тем для повышения резектабельности предложены разные варианты неoadьювантного лечения.

Необходимо отметить, что варианты экономной панкреатодуоденальной резекции, такие, как например, операция Михайличенко В.А. (1964) в настоящее время выполняются только в исключительных случаях и имеют более исторический интерес, так как они не отвечают онкологическим стандартам. Значительная роль в улучшении результатов лечения больных с предельно резектабельным раком поджелудочной железы принадлежит неoadьювантной полихимиотерапии и лучевой терапии [102, 103].

В настоящее время во всем мире продолжает изучаться роль различных вариантов неoadьювантной полихимиотерапии при раке поджелудочной железы. В клиниках Америки, Европы и Азии проводятся исследование возможности применения разных химиопрепаратов и их комбинаций при предельно резектабельном панкреатическом раке.

В качестве монотерапии рассматривается возможность применения гемцитабина, капецитабина, 5-фторурацила и доцетаксела. Среди

полихимиотерапевтических схем неoadъювантного лечения рака поджелудочной железы чаще всего рассматриваются комбинации на основе гемцитабина и 5-фторурацила.

Схемы полихимиотерапии на основе гемцитабина следующие: гемцитабин + оксалиплатин; гемцитабин + S1 (тегафур); гемцитабин + цисплатин; гемцитабин + 5-фторурацил + цисплатин; гемцитабин + доцетаксел; гемцитабин + капецитабин; гемцитабин + капецитабин + доцетаксел; гемцитабин + бевацизумаб; гемцитабин + цетуксимаб; гемцитабин+5-фторурацил+цетуксимаб.

Среди схем полихимиотерапии, в основе которых лежит 5-фторурацил, встречаются следующие: 5-фторурацил + цисплатин ± цитарабин; 5-фторурацил + иринотекан + оксалиплатин.

Так, в работе, основанной на анализе 39 исследований, посвященных результатам применения неoadъювантной химиотерапии при раке поджелудочной железы у 145 пациентов, показано, что полный ответ опухоли (по данным радиологического исследования) был достигнут в 3,8% наблюдений, что отмечено в 8 из анализируемых исследований (20,51%). Частичный опухолевый ответ был достигнут в 20,9% случаев. Стабилизация опухолевого процесса отмечена у 54,3% больных, а прогрессия рака – в 16% наблюдений. При этом авторы обращают внимание на то, что схемы на основе гемцитабина показали лучшие результаты по сравнению со схемами на основе 5-фторурацила. Кроме того, назначение комбинации препаратов показало преимущество сравнительно с монотерапией химиопрепаратами. Также частичный ответ опухоли и стабилизация процесса были более выражены в группе пациентов с предельно резектабельным раком по сравнению с резектабельной опухолью. При этом было установлено, что применение радиохимиотерапии показывает лучшие результаты по сравнению с химиотерапией [200].

Среди 1458 пациентов были оперированы 1131, при этом резекции были выполнены 897 больным. Общая резектабельность составила 57,7%, при этом у резектабельных пациентов удалось осуществить резекционные вмешательства в 73,0% наблюдений, а у предельно резектабельных – в 40,2% случаев.

Чистый край резекции (R0) был достигнут в 84,2% наблюдений: 88,2% и 79,4% у резектабельных и предельно резектабельных пациентов при местнораспространенном раке поджелудочной железы, соответственно.

Вместе с тем, наиболее перспективными схемами неоадьювантной полихимиотерапии рака поджелудочной железы являются: FOLFIRINOX (5-фторурацил / лейковорин + иринотекан + оксалиплатин) и гемцитабин + nab (nanoparticle albumin-bound) - паклитаксел. Схема FOLFIRINOX является первой линией полихимиотерапии в лечении больных метастатическим раком поджелудочной железы по результатам исследований PRODIGY 4/ACCORD 11 [195].

Исследования, проведенные в Америке и Японии, указывают на перспективность применение неоадьювантных схем полихимиотерапии FOLFIRINOX и гемцитабин + наб-паклитаксел, однако отмечено, что для установления их эффективности требуется дальнейшее проведение клинических исследований. Кроме того, по мнению исследователей возможна коррекция схем неоадьювантной полихимиотерапии.

Вместе с тем, по данным S. Heinrich и соавт. (2017), несмотря на отсутствие доказательной базы относительно эффективности использования неоадьювантной полихимиотерапии при раке поджелудочной железы, повышающей вероятность R-0 резекций у пациентов с предельно резектабельными опухолями поджелудочной железы. Среди методов предоперационного лечения, позволяющих прогнозировать улучшение результатов лечения рака поджелудочной железы, можно выделить разные варианты лучевого воздействия на опухоль. К ним относятся: 3D-конформная

радиотерапия, радиотерапия с модулированной интенсивностью, лучевая терапия под визуальным контролем, стереотаксическая радиотерапия (абляция), терапия радиоактивными частицами (фотоны, протоны, тяжелые ионы) [86].

Оценивая возможности применения указанных методов предоперационной лучевой терапии, F. Roeder (2016) приходит к выводу о возможности расширения терапевтического окна в лечении рака поджелудочной железы за счет снижения токсичности химиопрепаратов, повреждающего эффекта лучевой терапии, а также повышения биологического эффекта неoadьювантного лечения. Кроме того, автор отмечает, что использование комбинации интраоперационной радиотерапии совместно с послеоперационной дистанционной лучевой терапией позволяет значительно снизить вероятность развития локорегионарного рецидива [163].

Использование неoadьювантного химиолучевого лечения также позволяет улучшить результаты лечения больных предельно резектабельным раком поджелудочной железы. В исследованиях проводимых S.-H. Zhan и соавт. (2018), показано, что использование радиохимиотерапии позволило в большем количестве наблюдений добиться как полного, так и частичного опухолевого ответа по сравнению с химиотерапией. В то же время стабилизация опухолевого процесса была достоверно выше у пациентов, получавших только химиотерапию [201].

Кроме того, использование химиорадиотерапии не позволяет добиться увеличения частоты резекции у пациентов с предельно резектабельными опухолями поджелудочной железы, в то время как частота R0-резекций была достоверно выше в группе радиохимиотерапии по сравнению с группой, получавшей только химиотерапевтическое лечение (86,5% против 75,3% соответственно). Вместе с тем J. B. Rose и соавт (2014), отмечают, что применение химиолучевого лечения позволяет повысить резектабельность при неэффективности предоперационной химиотерапии [167].

Необходимо отметить, что гемцитабин обладает радиосенсибилизирующими свойствами и его использование в качестве основы схемы радиохимиотерапевтического лечения позволяет добиться лучших результатов лечения и выживаемости.

Для повышения выживаемости и улучшения результатов лечения больных раком поджелудочной железы рассматриваются различные варианты послеоперационного лечения. К ним можно отнести: адьювантную химио- и лучевую терапию, иммунотерапию и генную терапию. Следует отметить, что в Европе предпочтение отдается химиотерапевтическому подходу (исследование Conko-001), в то время как в США – химиолучевому методу лечения [99].

Для адьювантной химиотерапии используются те же препараты, что и для неoadьювантной химиотерапии рака поджелудочной железы. Как было уже указано, основными схемами являются FOLFIRINOX и гемцитабин-паклитаксел. В настоящее время ведутся исследования, посвященные определению очередности проведения химиотерапии. Большинство исследователей склоняются к возможности использования схемы FOLFIRINOX как первой линии химиотерапевтического лечения, позволяющей добиться или стабилизации опухолевого процесса или контроля заболевания. Вместе с тем высокая токсичность подобной схемы заставляет тщательно относиться к выбору пациентов.

При этом исследования, проводимые в настоящее время, показывают, что уже получены результаты применения схемы FOLFIRINOX у пациентов с R0-резекциями, которые достаточно обнадеживающие, что может привести к разработке новой стратегии лечения рака поджелудочной железы [115]. Однако, M. Krishnan и соавторы (2017) указывают на то, что все преимущества адьювантной химиотерапии у пациентов с предельно резектабельным панкреатическим раком (III стадия заболевания) отмечаются только на ранних стадиях лечения [110].

Различные варианты лучевой терапии применяются после радикального хирургического лечения, однако, по данным N. Ma и соавторов (2017), использование радиохимиотерапевтического метода позволяет достичь лучшей выживаемости по сравнению с лучевой терапией. По данным L.M. Miller-Oscin и соавторов (2017) использование радиохимиотерапии в послеоперационном периоде позволяет улучшить результаты лечения, общую выживаемость у пациентов, у которых расстояние от опухоли до края резекции было ≤ 1 мм [138].

Иммунотерапия рака поджелудочной железы базируется на комбинации препаратов, направленных на блокаду иммунных контрольных точек. Варианты иммунной терапии могут быть разделены на 3 категории:

1. Терапия, направленная на повышение антигенных свойств опухолевых клеток для активации противоопухолевой активности Т-клеток;
2. Модуляция микросреды, окружающей опухоль для ослабления иммуносупрессии;
3. Терапия, направленная на разрушение десмопластического барьера, окружающего опухоль, что ведет к инфильтрации ее Т-клетками.

Следует отметить, что, несмотря на теоретическую перспективность иммунотерапии при раке поджелудочной железы, все исследования, посвященные применению любого иммунопрепарата в монотерапии, показали их неэффективность, в связи с чем в настоящее время идет поиск вариантов комбинированной иммунотерапии.

Еще одним перспективным направлением в лечении рака поджелудочной железы является генная терапия. В настоящее время генная терапия находится на стартовом этапе клинических испытаний и ее внедрение в лечебную программу лечения рака поджелудочной железы будет не скорым [168].

На сегодняшний день основными направлениями генной терапии являются использование генов-супрессоров опухоли (TP53, p21WAF1,

p16INK4A или DPC); генов, препятствующих ангиогенезу и проапоптических генов; применение малых некодируемых мРНК, интерферентной РНК, а также антисенс-терапии; применение онколитической виротерапии (Oncorine H101, Опух-15, T-VEC, Talimogen laherparepvec, Imlygic и др.) [168].

Предлагаются разные методы проведения генной терапии: внутривенные, подкожные введения препаратов, а также введение непосредственно в опухоль под контролем эндосонографии. Несмотря на большое количество проведенных исследований и обнадеживающие результаты на первой стадии, результаты второй стадии клинических исследований не показали существенной разницы между стандартными методами лечения и генно-направленной терапии, в связи с чем в настоящее время производится поиск новых вариантов генной терапии.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Клиническая характеристика больных

В наше исследование были включены 93 пациента, получавших лечение с 2019 по 2022 годы в хирургическом отделении Городской Мариинской больницы с образованиями панкреатодуоденальной зоны. Мужчин было 44 (47,31%), женщин – 49 (52,69%). Возраст находился в интервале 44-90 лет, средний возраст пациентов определен как $67 \pm 0,74$ лет.

Как показали результаты патогистологического исследования, представленные на рисунке 6, у большинства обследованных – 68 (73,12%) патогистологически выявлена аденокарцинома различных степеней дифференцировки, у 5 человек (5,38%) цистаденома. Также выявлены образования БДС у 7 (7,53%) человек, терминального отдела холедоха у 12 (12,90%) пациентов, двенадцатиперстной кишки у 1 (1,08%) больного.

Распределение пациентов по результатам гистологии, методам лечения и типам паллиативных вмешательств показано на рисунках 4 - 6.

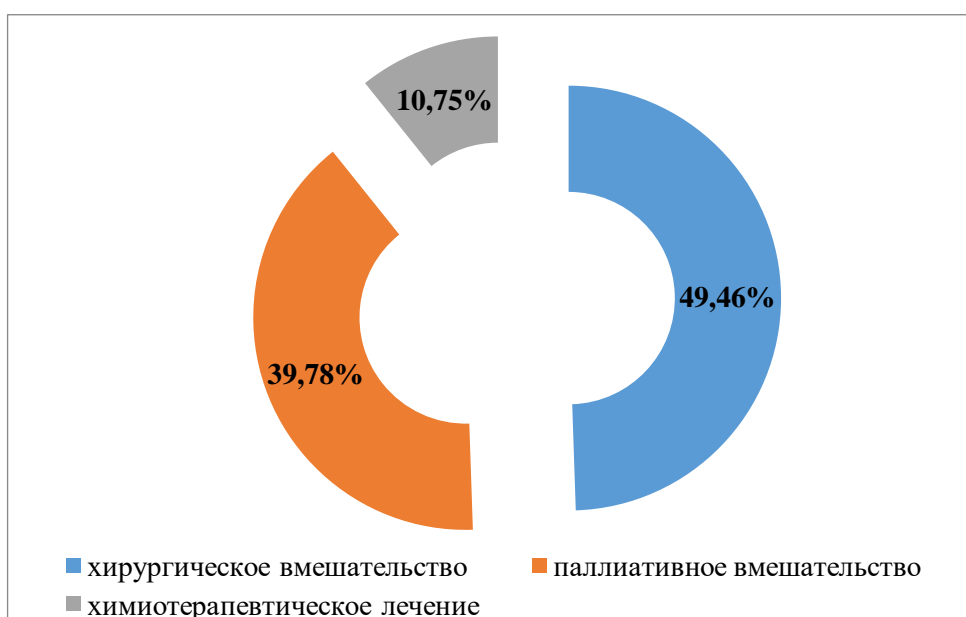


Рисунок 4 – Распределение пациентов по методам лечения

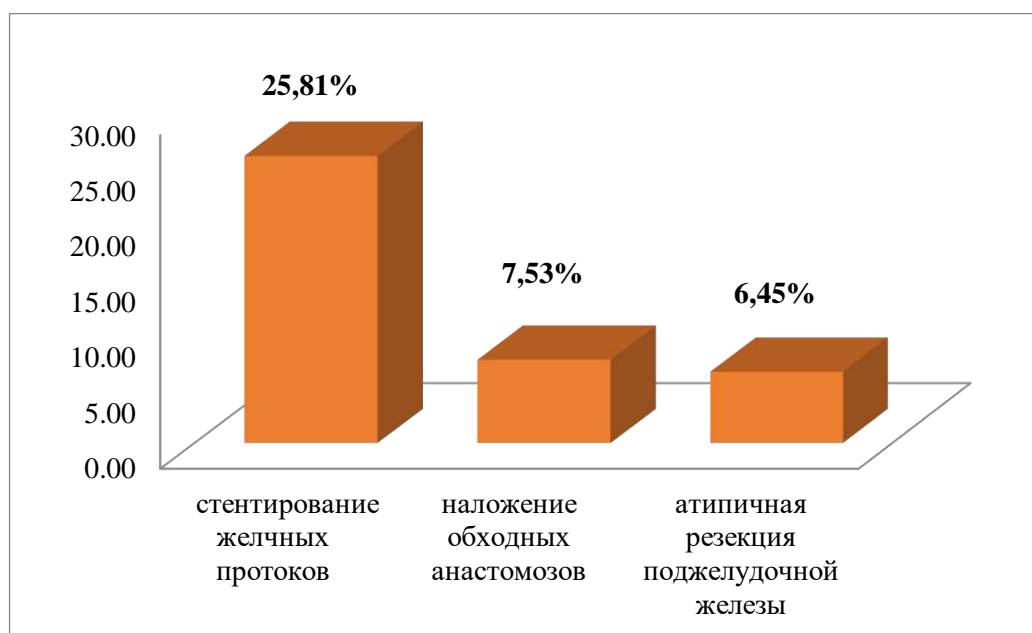


Рисунок 5 – Типы выполненных паллиативных вмешательств

Как видно на рисунке 4 из общего числа пациентов 46 (49,46%) выполнено хирургическое вмешательство – панкреатодуоденальная резекция со стандартным вариантом лимфодиссекции.

У 37 больных (39,78%) были выполнены паллиативные вмешательства (Рис. 5), в виде нижеследующих манипуляций:

- 24 пациентам (25,81%) – стентирование желчных протоков,
- 13 пациентам (13,98%) – наложение обходных анастомозов,

Оставшимся 10 (10,75%) пациентам было проведено химиотерапевтическое лечение ввиду распространенности процесса, выраженной коморбидной патологии.

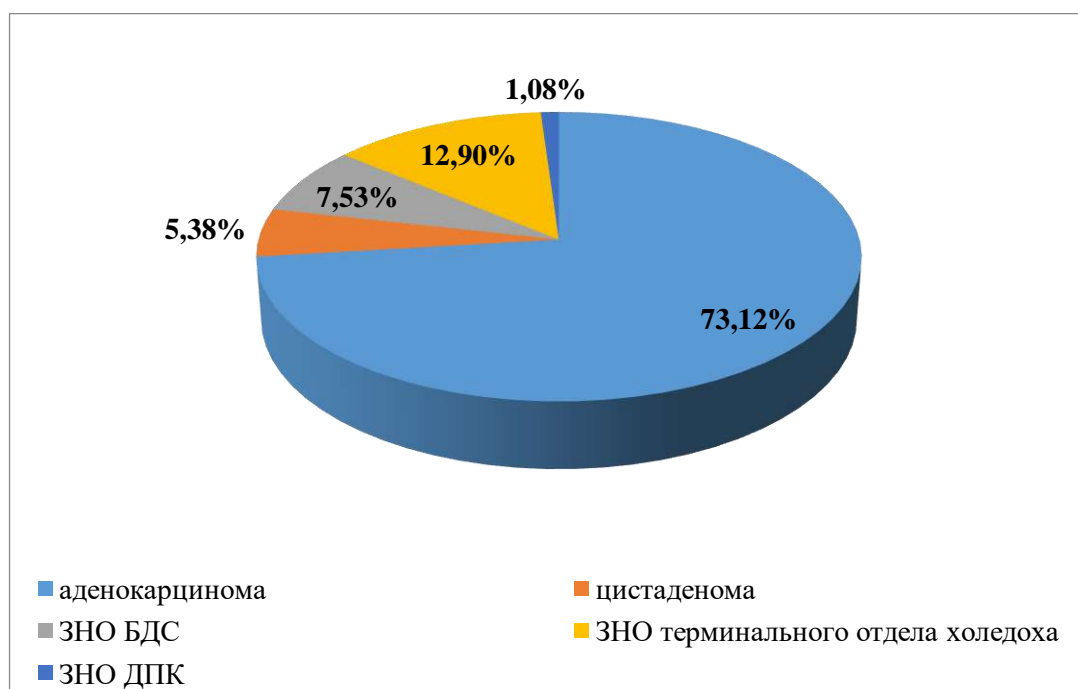


Рисунок 6 – Результаты патогистологического исследования

Стадирование онкопроцесса производили в соответствии классификацией TNM (восьмой пересмотр от 2017 года). Распределение пациентов по стадиям показано на рисунке 7.

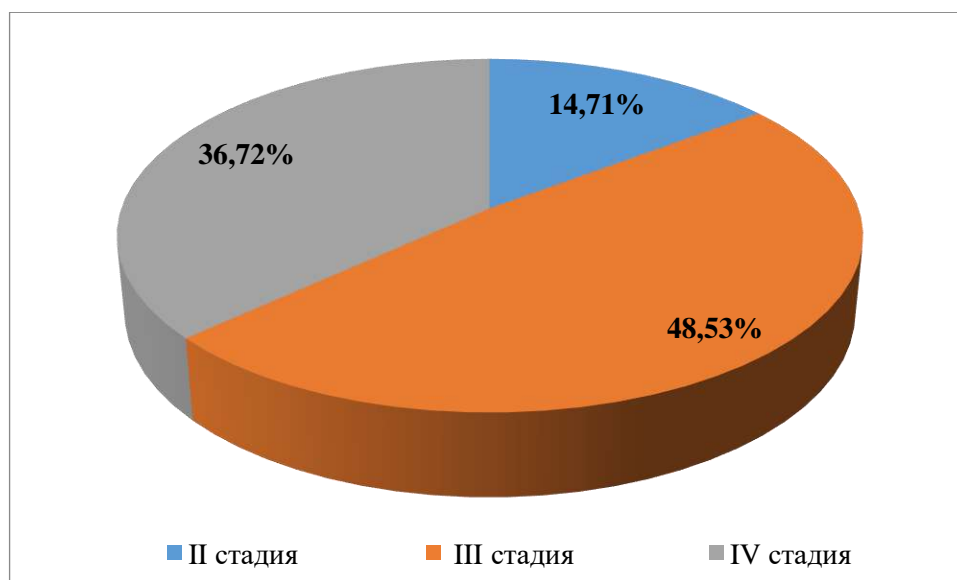


Рисунок 7 – Результаты стадирования

Как видно из диаграммы рисунка 7, аденокарцинома, соответствующая II стадии, была выявлена у 10 (14,71%) пациентов, III стадия – у 33 (48,53%) пациентов, IV стадия определена у 25 (36,72%) больных.

Всем 93 пациентам было выполнено магнитно-резонансное томографическое исследование органов брюшной полости. Эндоскопическое ультрасонографическое исследование (ЭУС) панкреатодуоденальной зоны проведено 59 (63,44%) больным, компьютерно-томографическое исследование 39 пациентам.

Трехмерная модель была построена 58 (62,37%) пациентам, из них 43 (46,24%) пациентам с интеграцией данных МРТ+ЭУС.

Также 26 (44,83%) пациентам из 58 были построены трехмерные модели как на основе МРТ, так и на основе КТ, что позволило провести сравнительный анализ.

2.2 Методы исследования больных

2.2.1 Магнитно-резонансно томографическое исследование в оценке образований панкреатодуоденальной зоны

Все исследования были выполнены на МР-томографе «Ingenia» (Philips Medical Systems, Нидерланды) с индукцией магнитного поля 3 Тл. Проводили всем пациентам нативное исследование брюшной полости и забрюшинного пространства, дополненное протоколом магнитно-резонансной холангиопанкреатографии (МРХПГ), а также динамическое контрастное усиление со сбором данных в артериальную, порталную и отложенные фазы.

Отдельной группе пациентов (16 человек) было проведено дополнительное исследование с применением синтетического аналога вазопрессина для оценки спазма венозных сосудов с целью более точной оценки инвазии ВБВ.

За двадцать минут до исследования пациенты получали внутримышечную инъекцию ингибитора перистальтики. Исследование проводили в положении «лежа на спине» для максимального удобства пациента. Руки пациента располагали вдоль туловища для обеспечения адекватного венозного доступа.

Катушка для приема радиочастотного сигнала располагалась непосредственно над зоной интереса, для правильной ориентации катушки центр ее располагали на уровне нижней границы ребер. Катушку плотно фиксировали к телу пациента при помощи фиксирующих ремней.

Для синхронизации с дыханием использовали модификации техники ROPE, снижающей двигательные артефакты по МР-изображениям. Для этого внешний датчик дыхания в виде респираторной подушки фиксировали на области диафрагмы.

В течение обследования аудиальный контакт с пациентом сохранялся для обеспечения психологического комфорта, а также мотивации для адекватного выполнения команд.

Протокол сканирования

Всем пациентам на момент исследования было выполнено УЗИ органов брюшной полости, а также проведен клинический и биохимический анализ крови, что позволяло поставить диагноз «механическая желтуха», а также выявить предполагаемый блок на уровне головки поджелудочной железы.

Поджелудочная железа, является дольчатым паренхиматозным органом с альвеолярно-трубчатым строением, расположенным забрюшинно и имеющим достаточно сложное анатомо-топографическое расположение.

Для формирования наиболее информативного протокола изначально планировали получение T2-ВИ взвешенных изображений с частичным заполнением К-пространства на задержке дыхания для получения обзорного изображения брюшной полости. Это позволяло быстро отделить пациентов с осложнениями желчнокаменной болезни (к примеру, с синдромом Мирizzi)

от пациентов группы интереса. Затем выполняли T2-ВИ изображения по технологии «турбоспин-эхо», в том числе и с жироподавлением, для оценки структурных изменений и наличия жидкости в фасциальных пространствах.

Далее в той же плоскости получали диффузионно-взвешенные изображения с построением ADC-карт для оценки целлюлярности и участков некроза в структуре образования, дифференциальной диагностики с псевдотуморозным панкреатитом, а также оценки реактивного панкреатита, ассоциированного с блоком Вирсунгова протока. В-фактор использовался таким образом, чтобы снизить влияние капиллярного кровотока по типу IVIM. Параметры последовательностей приведены в таблице 3.

Таблица 3 – Сведения о последовательностях и параметрах МРТ исследования пациентов с подозрением на рак головки поджелудочной железы

Название последовательности	Проекция	Тип	ЖП	TR, мс	TE, мс	ГОУ, мм	Толщина среза, мм	Зазор между срезами, мм	Размер вокселя, мм	Кол-во срезов
T2_VИ с половинным заполнением К-пространства	корональная	2D	нет	1100	80	450x400	5	-0,3	1,2x1,36	>42
T2_VИ с половинным заполнением К-пространства	аксиальная	2D	нет	1400	94	450x450	5	-0,3	1,2x1,36	>42
T2_VИ с половинным заполнением К-пространства	сагиттальная	2D	нет	1200	92	400x400	5	-0,3	1,2x1,36	>42
T2_VИ SPIR RT	аксиальная	2D	да, СП	878	80	300	5	0,5	1,4x1,7	>42
Диффузионно-взвешенное изображение с b=0;800;1200	аксиальная	2D	да, СП	3059	90	380	5	20	3x3	50

mDIXON T1_ВИ	аксиальная	3D	нет	3=65	1,3/2,6	450x395	3=5	1,7	1,8x1,8	60
-------------------------	------------	----	-----	------	---------	---------	-----	------------	---------	----

Использованные в таблице сокращения: TR – англ. Repetition time – время повторения; TE – англ. Echo time) – время эхо; HR англ. High resolution – изображения с высоким пространственным разрешением (BP-MPT), TSE – турбоспин-эхо последовательности, 2D – двухмерные последовательности, 3D – трехмерные последовательности, позволяющие проводить мультипланарную реконструкцию; FOV – англ Field of View - поле обзора или поле сканирования, представляющее собой площадь изображения в той или иной плоскости.

На последовательно выполненных срезах в режиме T2-ВИ удавалось проследить ход протоков, ткань поджелудочной железы, а также измененный участок в области головки органа, имеющий выраженный гипоинтенсивный МР-сигнал. Полученные изображения представлены на рисунках 8 и 9.

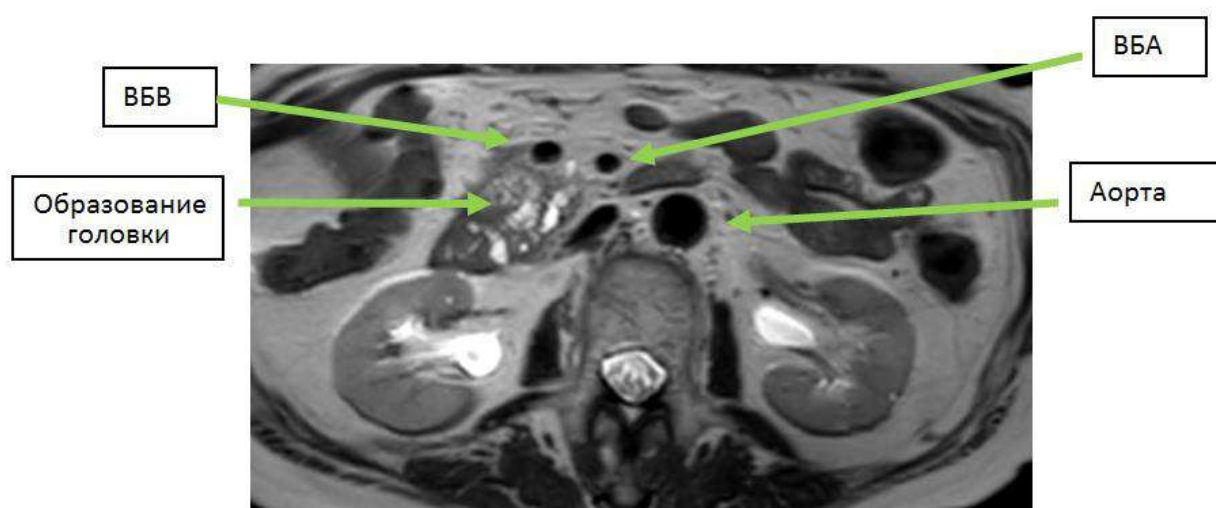


Рисунок 8 – Больной Н., 56 лет, на T2-ВИ в головке поджелудочной железы визуализировано солидное образование размерами до 30*25*32мм, распространяющееся в окружающую клетчатку, с интимным прилеганием к верхней брыжеечной вене

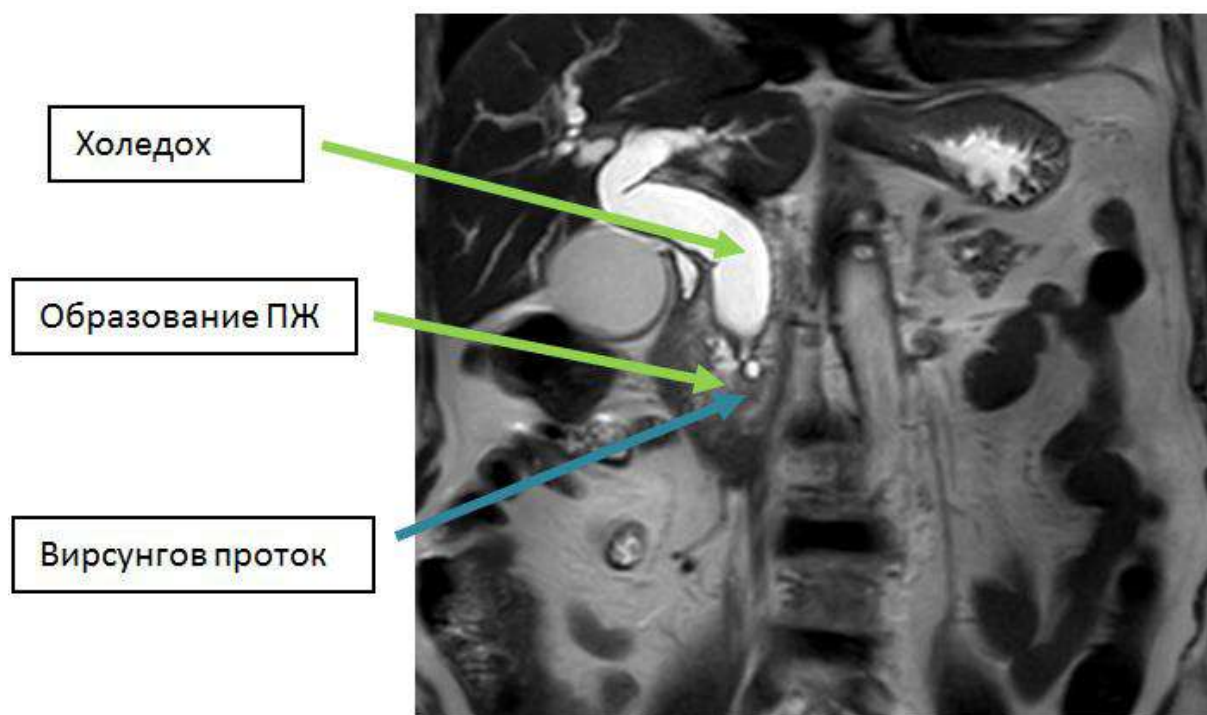


Рисунок 9 – Больной Н., 56 лет, на T2-ВИ по описанной методике визуализируется образование головки поджелудочной железы с формированием билиарной гипертензии, холедох расширен до 18мм

МРХПГ представляет собой трехмерное изображение, взвешенное по T2-ВИ с высоким временем TE, позволяющее получить трехмерное изображение желчного дерева. В случае развития билиарной гипертензии данная последовательность позволяет точно оценить уровень, на котором возникает блок желчевыводящих протоков, а также оценить его тип, протяженность, вовлечение супрапанкреатического и интрадуоденального отдела холедоха. Параметры приведены в таблице 4. Полученные изображения представлены на рисунке 10.

Таблица 4 – Параметры МР-сканирования в режиме МРХПГ

Томограф	Название Последовательности	Проекция	Тип ЖП	TR, мс	TE, мс	FOV, мм	Толщина среза, мм	Зазор между срезами, мм	Размер вокселя, мм	Кол-во срезов
Philips Ingenia	MRCR	косо-корональная	3D нет	1000	500	380x440	2	-1	1x1x1	80
Philips Ingenia	MRCR	аксиальная	3D нет	1000	500	380x440	3	-1	1x1x1,5	90



Рисунок 10 – Больной Н., 56 лет, при проведении МРХПГ определяется неравномерное расширение желчных протоков и главного панкреатического протока вследствие блока на уровне головки поджелудочной железы

После оценки точной локализации поражения желчного дерева выполняли прицельные изображения для оценки местной распространенности и вместе с этим резектабельности образования. Для этого выполняли высокоразрешающие T2-ВИ изображения с использованием компенсации дыхания, как было описано выше. Высокорастворимые T2-ВИ использовали

для соотнесения распространенности образования с TNM. Применяли косо-аксиальные плоскости, перпендикулярные ходу двенадцатиперстной кишки. Для оценки соотношения с ветвями чревного ствола, воротной вены, в ряде случаев нижней полой вены, стенки двенадцатиперстной кишки. Для оценки структурных изменений использовали косо-корональную плоскость, построенную по перешейку и головке поджелудочной железы. Эта же плоскость была необходима для визуализации неизмененных тканей железы и затронутых неопластическим процессом.

Данные последовательности представляли интерес для 3D-моделирования, что, в свою очередь, обуславливало требования к нулевым промежуткам между срезами.

Выполнение контрастного усиления осуществляли динамически для оценки неоангиогенеза и интерстициального компартмента для более точной локализации границ образования, а также сосудистого строения чревного ствола. Сбор данных проводили в артериальную, портальную и отложенную фазы с учетом притока артериальной крови за счет ветвей чревного ствола и ветвей брыжеечной артерии, а также оттока в селезеночную вену и прочие притоки воротной вены. Особый интерес представляли последовательности типа 4D-THRIVE, использующие частичное заполнение К-пространства и позволяющие получать изображения с самым высоким временным разрешением, не теряя при этом пространственного разрешения. Параметры использованных последовательностей приведены в таблице 5.

При дополнительном исследовании с аналогом вазопрессина за 1 минуту до исследования пациентам внутривенно вводили препарат и дважды проводили стандартный протокол исследования, в ходе которого оценивалось отношение опухоли к магистральному венозному сосуду. В случае возникновения жировой прослойки в структуре сосуд-опухоль на фоне действия аналога вазопрессина инвазия не подтверждалась.

Таблица 5 – Параметры сбора данным при проведении динамического контрастного усиления

Томограф	Philips Ingenia
Название последовательности	4D-Thrive
Проекция	аксиальная
Тип	30
ЖП	да, Dixon
TR, мс	3
TE, мс	1,3
FOV, мм	400x350
Толщина среза, мм	3
Зазор между срезами, %	-2
Размер векселя, мм	2x2x2
Кол-во срезов	115
Время	3 сек

Основные характеристики и параметры, которые оцениваются при описании магнитно-резонансного исследования

Изначально проводили оценку локализации образования и его тип, а именно: является ли оно солидным, кистозным и имеет ли преимущественно перипротоковое распространение. При наличии перипротокового распространения по ходу холедоха определяли вовлечение его супрапанкреатического и интрадуоденальных отделов.

Далее оценивали размеры образования в трех плоскостях, а также размеры головки, тела и хвоста железы в корональной и аксиальной плоскостях. Следующим этапом был анализ местной распространенности, заключающийся в оценке вовлеченности:

- окружающей клетчатки;
- воротной вены и ее притоков;
- чревного ствола и его ветвей;
- верхней брыжеечной артерии;

- верхней брыжеечной вены.

При анализе вовлечения сосудов оценивался его тип – прилежание или его окутывание, для чего использовались косо-аксиальные и косо-корональные и косо-сагиттальные последовательности, а также последовательности типа SPACE.

На следующем этапе анализировали выраженность билиарной гипертензии, тип строения желчных протоков, а также осуществляли оценку вторичных изменений паренхимы печени для решения вопроса о возможности проведения чрескожно-чреспечочной холангиостомии.

Наряду с этим осуществляли оценку изменений лимфатических узлов, учитывающую размеры и форму узла, а также наличие жировых ворот. Локализацию лимфатических узлов проводили согласно принятой классификации JSED.

Подсчёт чувствительности и специфичности метода определяли методом ROC-анализа.

2.2.2 Эндоскопическое ультрасонографическое исследование в оценке степени инвазии и лимфогенного метастазирования образований панкреатодуоденальной зоны

Для оценки инвазии опухолей головки поджелудочной железы в сосуды и определения наличия регионарного метастазирования пациентам выполняли эндоскопическую ультрасонографию панкреатодуоденальной зоны по методике push end pull. За 12 часов до исследования пациенты прекращали прием пищи и жидкости во избежание формирования УЗ-артефактов в просвете верхних отделов желудочно-кишечного тракта. С целью обеспечения максимального комфорта и безопасности пациента, а также для завершения исследования использовали внутривенную седацию. Для выполнения указанного исследования применяли конвексный эхоэндоскоп

УСТ 180 фирмы «Olympus» с радиальным датчиком и диаметром рабочей части 13,4 мм и комбинированного процесса EUPREMIER PLUS которые интегрируются в видеосистему EVIS EXERA II-180CV фирмы «Olympus». Сектор обзора в аксиальной плоскости составлял 170 градусов, частота сканирования от 7,5 до 20 МГц. При ЭУС удалось оценить степень инвазии опухоли, ее локализацию и протяженность, а также выраженность внутрибрюшной лимфаденопатии и связь опухоли с прилежащими магистральными сосудами.

Подсчёт чувствительности и специфичности метода определялся методом ROC-анализа.

2.2.3 Оценка инвазии опухолевого процесса с использованием трехмерного моделирования

Построение трехмерных моделей

Трехмерные модели представляли собой файлы типа STL (от англ. Stereolithography), которые описывали трехмерный объект как поверхность с определенной к нему нормалью (единичным вектором, перпендикулярным поверхности). Метод состоял из двух этапов. На первом этапе пациенту выполняли МРТ органов брюшной полости в нативную, а затем в артериальную и венозную фазу с внутривенным динамическим контрастным усилением (Омнискан в дозе 0,2 мл/кг массы тела). Для построения 3D моделей использовали бесплатно распространяемые программы 3D-slicer, Mimics, которые позволили в полуавтоматическом режиме выполнять построение модели для дальнейшей оценки анатомо-топографических соотношений. Далее выполняли компьютерное моделирование путем интеграции данных о регионарных лимфатических узлах по данным ЭУС с последующим цветовым картированием пораженных узлов (Рис. 11 и 12).

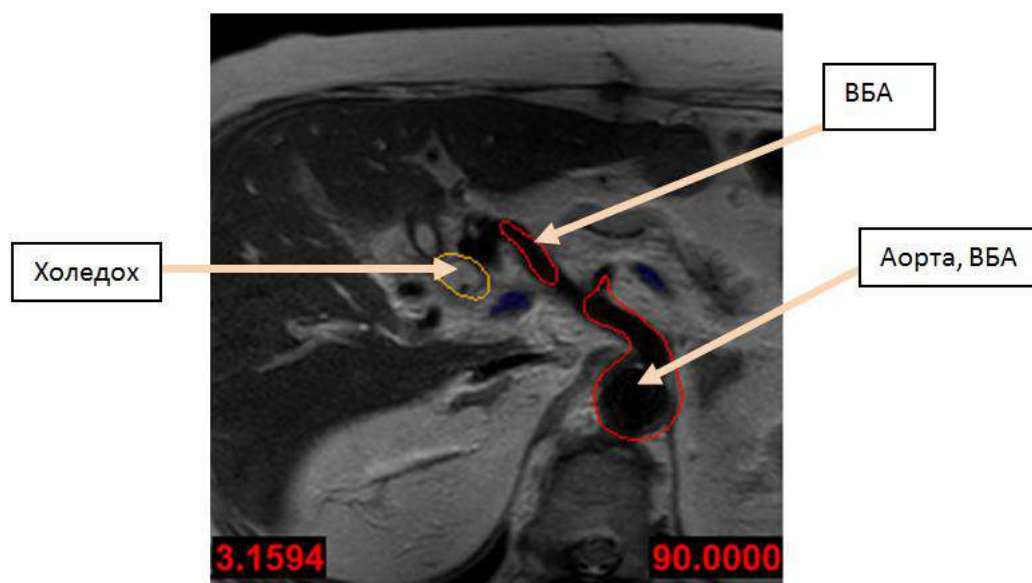
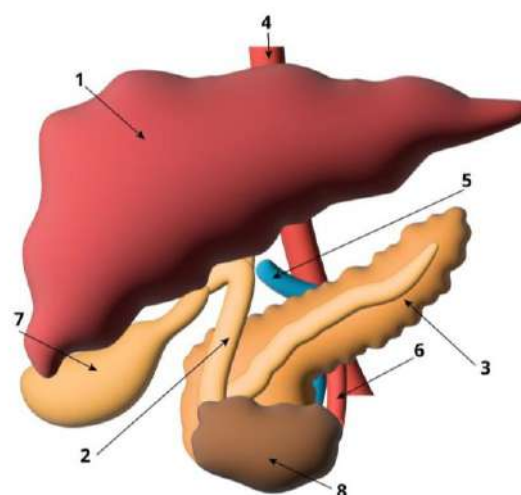


Рисунок 11 – Формирование полуавтоматической сегментации по скорости тока жидкости по системе чревного ствола, верхней брыжеечной артерии, холедоха



1. Печень
2. Холедох (желчный проток)
3. Поджелудочная железа
4. Аорта
5. Верхняя брыжеечная вена
6. Верхняя брыжеечная артерия
7. Желчный пузырь
8. Образование

Рисунок 12 – Трехмерная модель панкреатодуоденальной зоны

Трехмерные модели также строили на основе рентгеновской компьютерной томографии (РКТ). При проведении РКТ результатом исследования являлись серии срезов, выполненных с постоянным интервалом (шагом), который задаётся с учётом цели исследования и обычно находится в

диапазоне от 0,5 мм до 5 мм. Полученные плоскостные срезы изучались при помощи медицинских компьютерных программ, 3D-slicer, Mimics, которые оснащены возможностью построения трёхмерных моделей. Метод генерации трёхмерной модели из серийных снимков основан на «лофтинге» (слиянии) – процессе получения объёмных фигур из плоских объектов.

При создании трёхмерного объекта из снимков КТ происходила последовательная расстановка полученных срезов, которые затем сливались компьютерной программой по контурам размеченных на них объектов. Вот почему, чем меньше интервал между срезами, тем более достоверным будет получаемый трёхмерный объект. В случае, когда пропущен большой участок исследования, информация на нём будет отсутствовать и особенности какого-либо повреждения, патологического изменения или заболевания оценить будет невозможно.

Особенность создаваемой трёхмерной модели заключена в том, что она не является полый, как модели, созданные трёхмерным сканированием, а, следовательно, проводя анализ созданной на базе снимков КТ трёхмерной модели, возможно выделить отдельные системы и ткани, а также провести измерения и оценку различных процессов в трёх плоскостях системы координат. Трёхмерная модель может быть экспортирована в различные графические редакторы для последующей работы с ней, что уже используется в различных областях медицины.

Подсчёт чувствительности и специфичности метода определяли методом ROC-анализа.

ГЛАВА 3. СРАВНИТЕЛЬНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ДООПЕРАЦИОННОГО СТАДИРОВАНИЯ РАКА ГОЛОВКИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И ИНТРАОПЕРАЦИОННЫХ НАХОДОК

В настоящее время магнитно-резонансная томография активно используется для оценки местной распространенности рака головки поджелудочной железы и дополняется эндоскопической ультрасонографией (ЭУС), которые позволяют достоверно оценивать местное распространение карциномы и наличие вторичных изменений (местных и отдаленных).

Пациенты с наличием отдаленных метастазов по данным инструментального обследования в данное наблюдение не входили.

3.1 Результаты магнитно-резонансной томографии в диагностике степени инвазии и регионарного метастазирования рака головки поджелудочной железы

Магнитно-резонансная томография (МРТ) области живота выполнена 93 больным, по данным которой у 29 (31,2%) была выявлена нерезектабельная опухоль поджелудочной железы. Пациентам с диагностированной опухолью головки поджелудочной железы, имеющей признаки резектабельности или относительной резектабельности, в последующем выполнены операции в объеме панкреатодуоденальной резекции с лимфаденэктомией.

В последующем, данные МР-исследования сравнивались с интраоперационной картиной и результатами патологоанатомического заключения.

При оценке степени распространенности опухоли головки поджелудочной железы по данным магнитно-резонансной томографии у 26 (27,96%) пациентов выявлена инвазия, соответствующая T2, у 35 (37,63%)

пациентов, соответствующая критерию T3, а у 32 (34,41%) пациентов опухоль определялась, как T4 стадия.

Из них прооперировано 59 пациентов, где согласно интраоперационной картине и по результатам патологоанатомического ответа у 24 (25,81%) пациентов степень инвазии установлена как T2, у 41 (44,09%) как T3, у остальных 28 (31,11%) пациентов степень инвазии, была стадирована как T4, таблица 6.

Таблица 6 – Распределение пациентов в оценке степени распространенности опухоли головки поджелудочной железы по данным МРТ и интраоперационной картины

Степень инвазии	МРТ оценка резектабельности (n=59)	Интраоперационная оценка резектабельности (n=59)
T2	17 (29%)	15 (25%)
T3	22 (37%)	26 (44%)
T4	20 (34%)	18 (31%)

Таким образом, чувствительность метода МРТ в оценке размера опухолевого узла составила 93,2%, специфичность – 98,2% ($p < 0,05$).

При анализе степени инвазии опухоли головки поджелудочной железы в магистральные сосуды (по системе Андерсона) для оценки резектабельности по данным магнитно-резонансной томографии у 27 (29,03%) пациентов рак признан резектабельным, у 37 (39,78%) пациентов, выявлены признаки пограничной резектабельности, а у 29 (31,18%) пациентов опухоль соответствовала критериям нерезектабельности.

Согласно интраоперационной картине у 12 (12,90%) из 59 пациентов степень инвазии превышала критерии резектабельности, что представлено в таблице 7.

Таблица 7 – Распределение пациентов в оценке резектабельности опухолей головки поджелудочной железы по данным МРТ и интраоперационной картины

Категория	МРТ оценка резектабельности	Интраоперационная оценка резектабельности
Резектабельный	17 (29,03%)	26 (55,91%)
Погранично резектабельный	24 (39,78%)	—
Нерезектабельный	18 (31,18%)	13 (44,09%)

При последующем ROC-анализе чувствительность метода в оценке инвазии опухоли в магистральные сосуды составила 90,6%, специфичность – 76,9%, что представлено на рисунке 13.

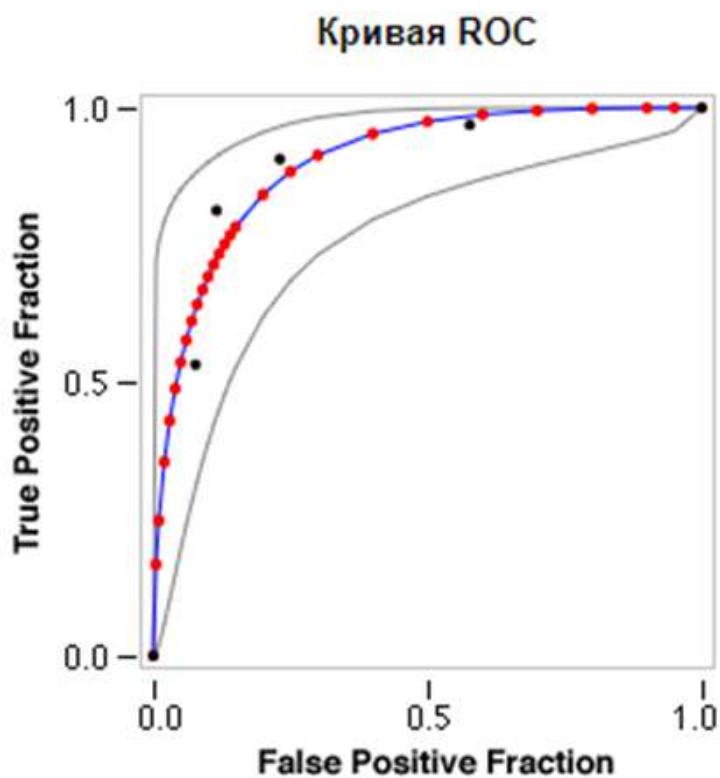


Рисунок 13 – Результаты ROC-анализа инвазии опухоли в магистральные сосуды

При интраоперационной и патологоанатомической оценке лимфоколлекторов у 13 (22,0%) из 59 пациентов при МРТ диагностировали секундарное поражение лимфатических узлов, у 10 (17,2%) больных при этом данные подтверждены гистологически.

У 8 (14%) из 59 пациентов, у которых по данным МРТ изменения лимфатических узлов, которые были расценены, как неспецифическая лимфоаденопатия, у 3 было констатировано метастатическое поражение при гистологической оценке, у остальных вторичной лимфаденопатии не было выявлено.

Чувствительность МРТ в выявлении метастатического поражения регионарных лимфатических узлов в области опухоли головки поджелудочной железы составила 50%, специфичность – 84,9%.

Таким образом, МРТ является информативным методом дооперационного стадирования рака головки поджелудочной железы, однако выраженность регионарной лимфаденопатии не всегда удается оценить достаточно точно. Следовательно, магнитно-резонансная томография не может рассматриваться, как самостоятельный метод для достоверной оценки изменения лимфатических узлов, а значит и определения объема оперативного вмешательства.

3.2 Результаты эндоскопической ультрасонографии в диагностике степени инвазии и лимфогенного метастазирования рака головки поджелудочной железы

Эндоскопическая ультрасонография проведена 59 больным. Из них 40 пациентам были выполнены хирургические вмешательства в виде панкреатодуоденальной резекции, а также паллиативных вмешательств в виде наложения обходных гастроэнтероанастомозов. Затем результаты сравнивались с интраоперационной картиной и результатами гистологического

исследования. По данным ЭУС наличие объемного образования головки поджелудочной железы было визуализировано у 52 (88,1%) больных. При этом у 6 (10,2%) пациентов степень распространения оценена, как T4, а при гистологическом исследовании соответствовала T3. У 4 (6,7%) пациентов стадия распространения обозначена как T3, а при гистологической оценке являлась T2. У 2 (3,4%) больных определена как T2, а при гистологическом исследовании выявлена стадия T3, как показано в таблице 8.

Таблица 8 – Сравнительный анализ данных ЭУС и патогистологического исследования

Данные ЭУС		Патогистологическое исследование	
Степень инвазии (сT)	Кол-во больных (n)	Степень инвазии (pT)	Кол-во больных (n)
T2	15	T2	15
T3	20	T3	26
T4	24	T4	18

Как видно из таблицы 8, полное соответствие результатов ЭУС с патологоанатомическими данными было определено в 40 (67,8%) случаях. Чувствительность ЭУС в оценке стадии T составила 76,9%, специфичность – 50%.

По данным ЭУС вторично измененные лимфатические узлы визуализировали у 18 (30,5%) больных из 59 обследуемых, что подтверждено результатами гистологического исследования. При этом у 2 (3,4%) больных вторичная лимфаденопатия не была подтверждена. Таким образом, чувствительность ЭУС в выявлении метастатически пораженных лимфатических узлов составила 90,0%, а специфичность – 100%.

Следовательно, ЭУС панкреатодуоденальной зоны является эффективным методом в определении местной распространенности опухолей

головки поджелудочной железы и в оценке выраженности регионарной лимфаденопатии. Данный метод позволяет планировать оперативное вмешательство с учётом объёма лимфаденэктомии. Однако, недостатком метода явилась субъективная оценка размеров образования, что сопровождалось повышением числа ложноположительных результатов.

3.3 Роль трехмерного моделирования в диагностике местного распространения онкологического процесса

Предложенный метод трехмерного моделирования панкреатодуоденальной зоны по данным МРТ и ЭУС позволяет оценить размеры и локализацию опухоли, стадию инвазии и связь рака с прилежащими анатомическими структурами и, что наиболее важно, с магистральными сосудами. Данные параметры опухолевого процесса дают возможность планировать последовательность лечения пациентов, а также объем оперативного вмешательства с индивидуальным подбором варианта лимфодиссекции.

Основной задачей данного метода является повышение достоверности дооперационной стадии онкологического процесса при раке головки поджелудочной железы методом формирования индивидуальной трехмерной модели панкреатодуоденальной зоны с визуальной картиной регионарных лимфатических узлов. 3D-модель создана на основе мультипланарной реконструкции МРТ изображений органов брюшной полости и дополнена интегрированными данными ЭУС регионарных лимфатических узлов для каждого конкретного пациента. Представленная трехмерная модель позволяет объединить достоинства обоих методов и достигнуть дооперационной наглядной визуализации опухолевого процесса, степени его инвазии в сосуды и регионарного лимфогенного метастазирования.

Представленный способ отличается наиболее точным макетом патологических изменений панкреатодуоденальной зоны, построенным индивидуально для каждого больного, чем отличается от всех известных. Меняя плоскости обзора трехмерной модели, появляется возможность ее всесторонней визуальной оценки. Кроме того, цветное изображение облегчает восприятие дооперационной картины лечащим врачом, планирующим хирургическое вмешательство. Гибридный характер трехмерной модели повышает диагностические возможности и ценность метода.

В результате, путем трехмерной визуализации на мультимодальной основе полученных цветных изображений с интеграцией измененных лимфатических коллекторов, обеспечивается положительный результат метода, в виде дооперационной оценки онкологического процесса, планирования первичного способа лечения и оперативного вмешательства с учетом объема лимфодиссекции.

Для иллюстрации полученных результатов приводим несколько клинических примеров.

Пациент С., 65 лет, госпитализирован 20.09.2012 г. в Мариинскую больницу Санкт-Петербурга. При поступлении жаловался на желтушность кожных покровов, немотивированную потерю веса до 13 кг. Клинических данных за острую хирургическую патологию при первичном осмотре не выявлено. В ходе дальнейшего обследования в стационаре у больного диагностировано образование головки поджелудочной железы ТхNхM0. По данным МРТ и ЭУС выявлена опухоль головки ПЖ с признаками относительной резектабельности (опухоль контактирует с верхней брыжеечной веной более, чем на 180°), без признаков лимфогенного метастазирования (Рис. 14,15,16).

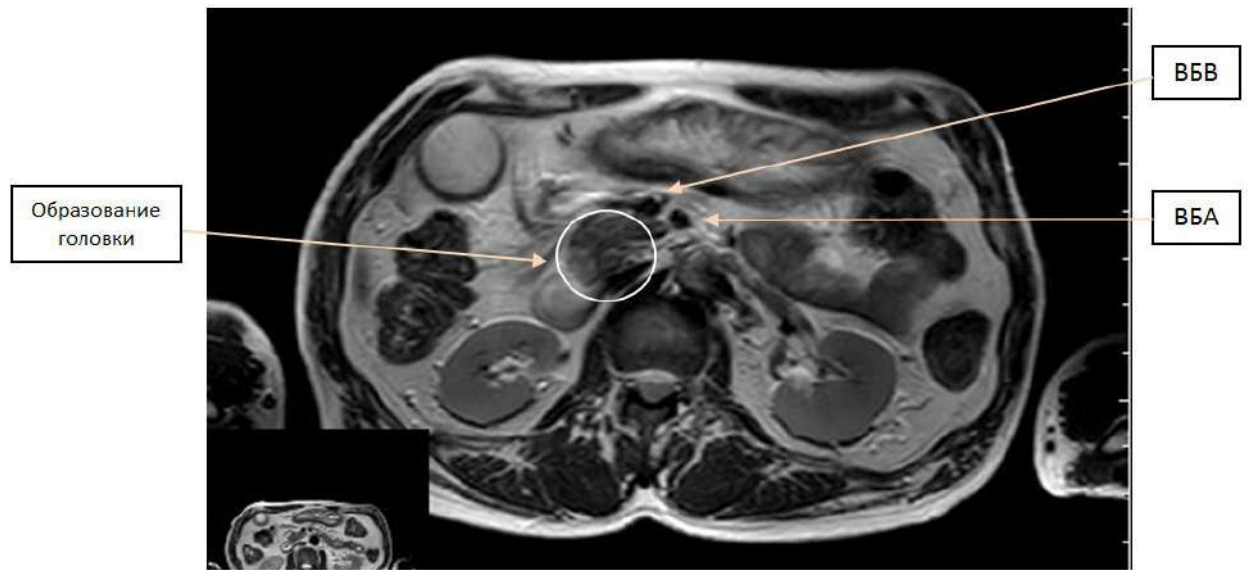


Рисунок 14 – Магнитно-резонансная томограмма, T2-ВИ. Визуализируется объемное образование головки поджелудочной железы, обхватывающее ВБВ $>180^\circ$

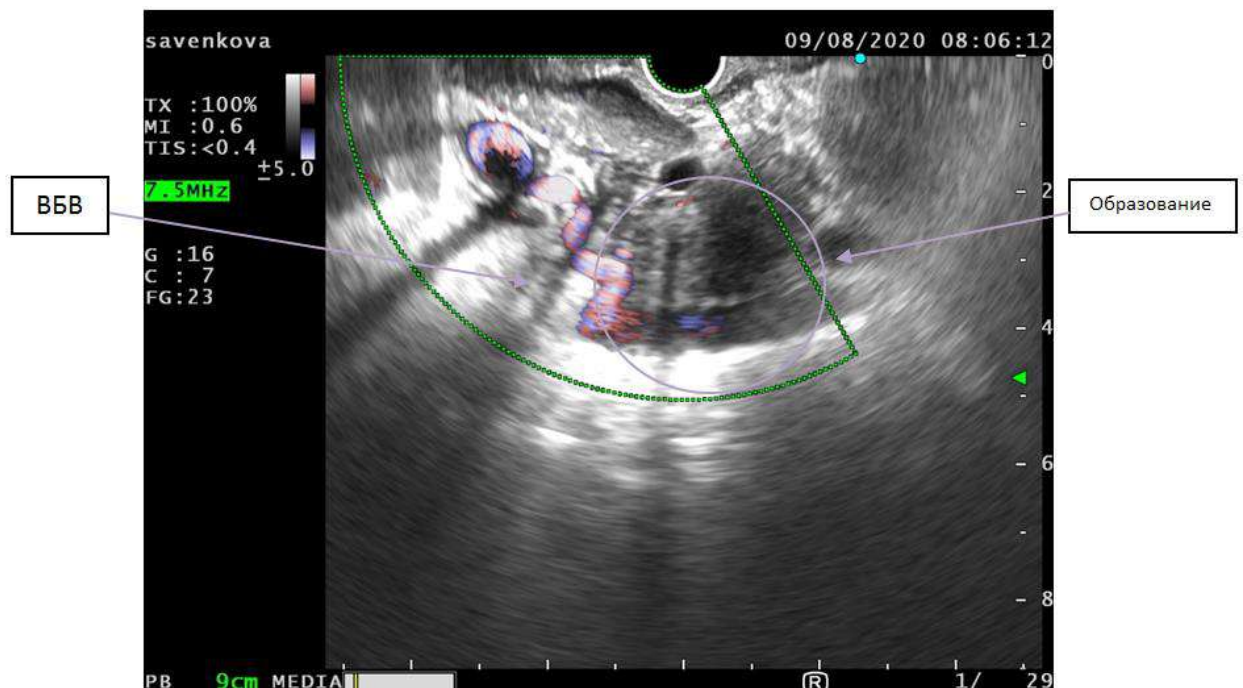


Рисунок 15 – Эндосонограмма. В проекции головки поджелудочной железы определяется гипоэхогенное образование неправильной формы с признаками инвазии в ВБВ

На основе графических данных с помощью вышеуказанного способа выполнено трехмерное моделирование панкреатодуоденальной области, при

этом была определена протяженность контакта опухоли с верхней брыжеечной веной (ВБВ) не превышает 180° окружности, на протяжении до 5 мм, что является признаком резектабельности головки поджелудочной железы и соответствует стадии T3 N0 (Рис. 16).

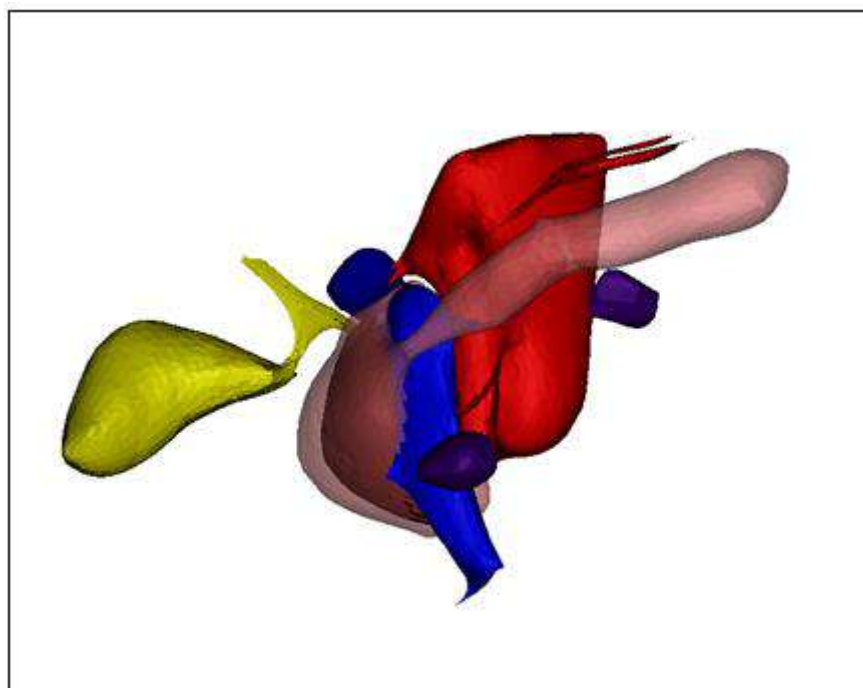


Рисунок 16 – 3D-модель панкреатодуоденальной зоны больного С.

Интраоперационно обнаружена опухоль головки поджелудочной железы размерами до 3,3 см, выходящая за пределы органа, с интимным прилежанием к ВБВ, без признаков ее инвазии (Рис. 8). Больному была произведена панкреатодуоденальная резекция, лимфодиссекция в объеме D2.

В удовлетворительном состоянии пациент выписан на 13 сутки после операции под наблюдение онколога по месту жительства. При контрольном обследовании пациента через 6 месяцев данных за продолженный рост опухоли получено не было.

Больной М., 77 лет, госпитализирован в Мариинскую больницу Санкт-Петербурга с жалобами на желтушность кожных покровов, умеренные боли в животе. После госпитализации проведено комплексное обследование, при

котором выявлено образование головки поджелудочной железы T3 Nx M0. По данным магнитно-резонансной томографии в головке поджелудочной железы определяется образование размерами до 4,5 см, интимно прилежащее к НПВ, вовлекающее в себя ВБВ (Рис. 17). По данным ЭУС визуализированы структурно измененные лимфатические узлы.



Рисунок 17 – Магнитно-резонансная томограмма брюшной полости. Визуализируется объемное образование головки ПЖ, с формированием билиарной гипертензии.

На основании графических данных МРТ выполнено 3D-моделирование панкреатодуоденальной зоны. Визуализирована опухоль головки ПЖ, интимно прилежащая к нижней полой вене, без ее инвазии, однако с признаками инвазии верхней брыжеечной вены, менее 180° окружности (Рис. 18). Данные соответствуют стадии T3 N1.

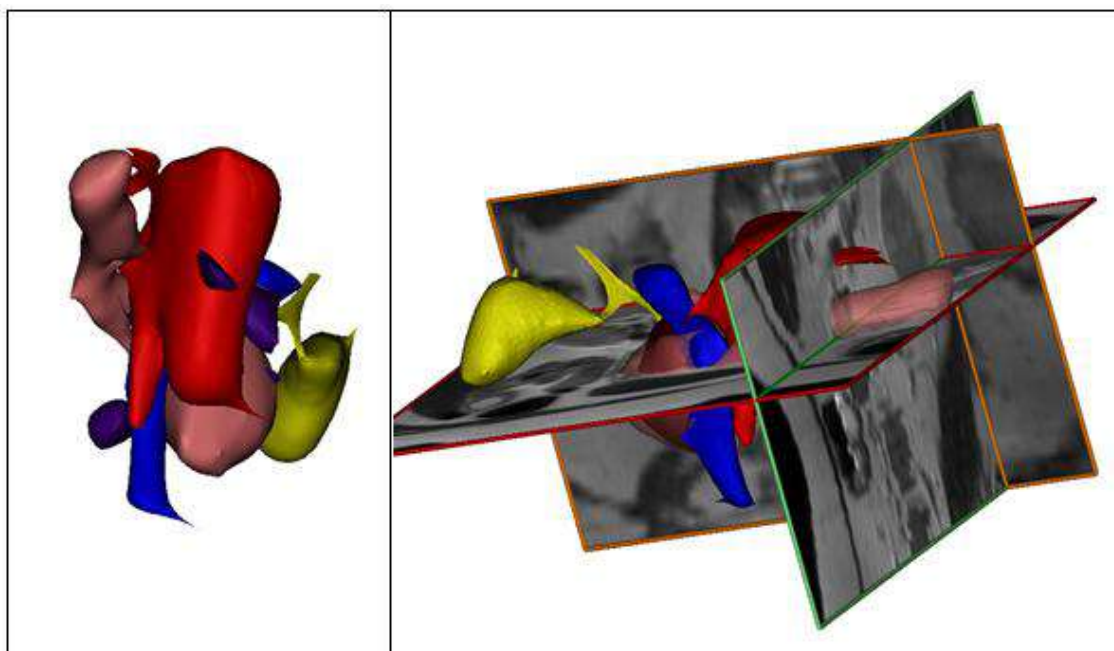


Рисунок 18 – 3D-модель панкреатодуоденальной зоны

С учетом признаков резектабельности опухоли пациенту была выполнена операция в объёме пилоруссохраняющей панкреатодуоденальной резекции с лимфодиссекцией в объеме D2 (Рис. 19).



Рисунок 19 – Интраоперационная фотография. В области головки ПЖ визуализируется объемное образование с признаками инвазии ВБВ

Послеоперационный период осложнился послеоперационным гастростазом. Пациент выписан под наблюдение онколога по месту жительства на 22 сутки после операции.

Таким образом, трехмерные изображения дали оперирующему хирургу визуальное представление о предполагаемом объёме оперативного лечения на дооперационном этапе, тем самым оптимизируя тактику ведения больного.

3.4 Результаты дооперационного 3D-моделирования у больных, перенёвших хирургическое вмешательство

Пациентам, которым выполнено хирургическое лечение, по результатам дооперационного построения 3D-моделей на основе МРТ у 58 (100%) человек была оценена локализация и размеры опухоли панкреатодуоденальной зоны, её взаимоотношение с прилежащими анатомическими структурами и магистральными сосудами, степень регионарной лимфаденопатии. Исходя из имеющихся данных, планировалась последовательность лечения и объем операций с вариантами лимфодиссекции. По результатам комплексного

обследования пациентов, признаков отдаленного метастазирования не было выявлено.

Соответственно данным обследования, интраоперационной картины, патогистологического исследования наиболее частая локализация опухоли у пациентов, которым были построены 3D-модели, имела место в головке ПЖ.

По данным 3D-моделирования распространенность опухоли до T2 стадии выявлена у 19 обследованных (32,76%), до T3 стадии у 24 (41,38%), T4 стадия определялась у 15 (25,86%) обследованных пациентов. При интраоперационной оценке и патогистологическом исследовании, T2 стадия подтверждена у 19 больных (32,76%), T3 стадия у 25 (43,10%), T4 стадия определялась у 14 (24,14%) прооперированных пациентов (Рис. 20).

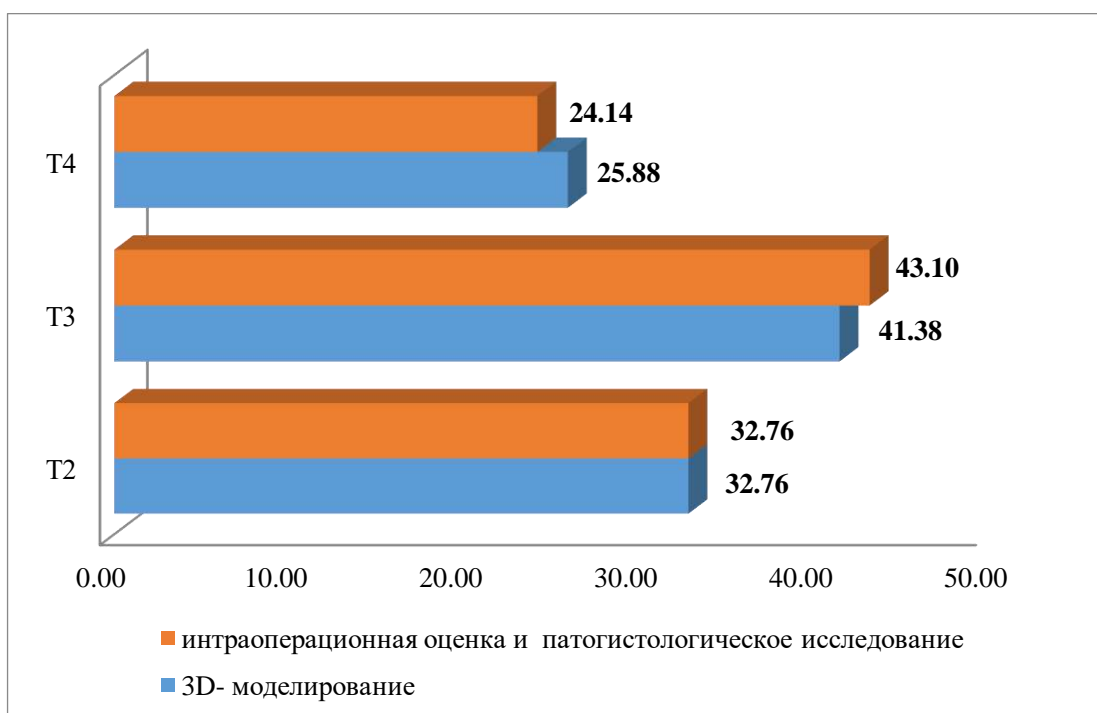


Рисунок 20 – Распространенность опухоли по данным трехмерного моделирования, интраоперационной оценки и патогистологического описания %

При ROC-анализе 3D-модели в оценке протяженности опухоли чувствительность составила 98,3%, специфичность – 66,7% ($p < 0,05$) (Рис. 21).

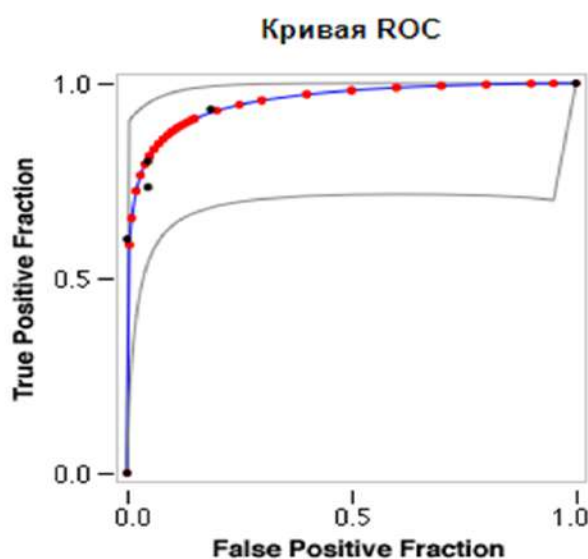


Рисунок 21 – Результаты ROC-анализа в оценке протяженности опухоли

Согласно представленным данным, преимущественно определялась Т3 стадия распространенности опухолевого процесса, которая также констатирована в ходе интраоперационной ревизии и патоморфологического заключения. Таким образом, у большинства пациентов наблюдали местнораспространенные опухоли головки поджелудочной железы.

С помощью магнитно-резонансной томографии и трехмерного моделирования оценивали резектабельность опухоли поджелудочной железы. Наиболее часто по данным МРТ определяли инвазию опухоли в верхнюю брыжеечную вену 15 (25,9%) пациентов, однако по данным 3D-модели лишь у 10 (17,2%) человек.

Интраоперационно инвазия в ВБВ подтвердилась в 12 (20,1%) случаях нерезектабельного поражения верхней брыжеечной вены. Инвазия чревного ствола по данным МРТ встретилась в 3 (5,2%) случаях, что подтвердилось данными трехмерного моделирования и интраоперационной картиной. Инвазию верхней брыжеечной артерии при МРТ-исследовании нельзя было исключить у 12 (20,1%) человек, однако при построении 3D-модели всего лишь в 4 (6,9%) случаях, что подтвердилось интраоперационно. Также

обращало на себя внимание преувеличение данных за инвазию воротной вены и нижней полой вены по данным МРТ, которые не подтвердились при построении трехмерной модели и интраоперационной оценке, что представлено в таблице 8.

Таблица 8 – Поражение магистральных сосудов опухолью головки ПЖ по данным МРТ, 3D-моделирования и интраоперационной картины

Сосуды	МРТ (n=58)	3D-модель МРТ (n=58)	Интраоперационная картина (n=58)
Чревный ствол	3 (5,2%)	3 (5,2%)	3 (5,2%)
Верхняя брыжеечная артерия	12 (20,1%)	4 (6,9%)	4 (6,9%)
Верхняя брыжеечная вена	15 (22,1%)	10 (17,2%)	12 (20,1%)
Воротная вена	2 (3,4%)	0	0
Нижняя полая вена	9 (15,5%)	7 (12,1%)	7 (12,1%)
Опухоль без признаков инвазии сосудов	17 (29,3%)	34 (58,6%)	32 (55,2%)

При ROC-анализе трехмерного моделирования в оценке поражения магистральных сосудов опухолевым процессом чувствительность составила 98,3%, специфичность – 94,1% ($p < 0,05$) (Рис. 22).

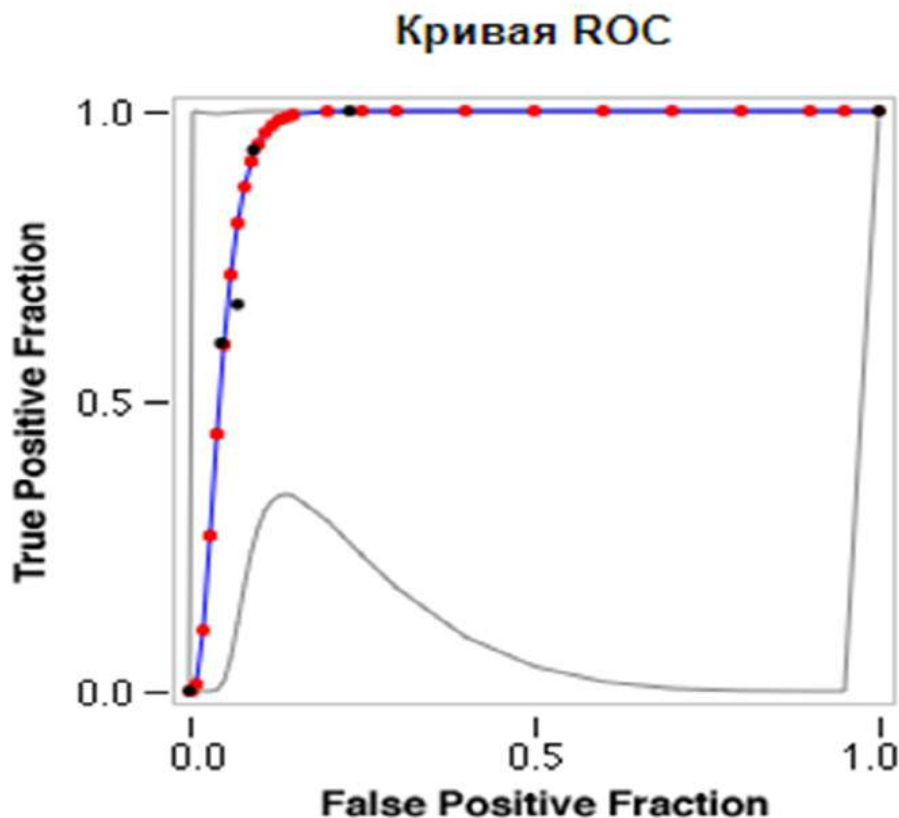


Рисунок 22 – Результаты ROC-анализа трехмерного моделирования в оценке поражения магистральных сосудов опухолевым процессом

Таким образом, лишь у 17 (29,3%) больных по данным магнитно-резонансного исследования не получено данных об инвазии рака головки поджелудочной железы в прилежащие магистральные сосуды, притом, что по данным трехмерного моделирования эти числа достигают 34 (58,6%) пациентов. Интраоперационно возможность провести радикальную резекцию удалось 32 (55,2%) больным.

Для планирования объема лимфодиссекции у 43 (74,1%) пациентов производилось интеграция данных ЭУС в 3D-модель. Полученные 3D-модели позволили планировать более щадящий объем оперативного лечения и объем лимфодиссекции у каждого конкретного больного. Метастазы в регионарные лимфатические узлы выявлены у 17 (39,5%) по данным 3D-модели (МРТ+ЭУС) и у 20 (46,5%) по данным патогистологического исследования. Распространение онкологического процесса в регионарные лимфатические

узлы брюшной полости установлено у 2 (4,6%) человек по данным ЭУС, а соответственно и 3D-модели, однако патогистологически выявлено у 3 (6,9%) прооперированных пациентов.

Таким образом, чувствительность в оценке лимфогенного метастазирования опухоли головки поджелудочной железы по данным комбинированной трехмерной модели составила 85%, а специфичность – 60% ($p < 0,05$), что представлено в таблице 10.

Таблица 10 – Окончательное стадирование онкологического процесса

Стадия	3D-модель (n=43) МРТ+ЭУС	Интраоперационная картина и данные патоморфологического исследования, (n=43).
IIA	2 (4,6%)	2 (4,6%)
IIB	4 (9,3%)	4 (9,3%)
III	20 (46,5%)	21 (48,8%)
IV	17 (39,5%)	16 (37,2%)

При ROC-анализе указанной 3D-модели в определении стадии опухолевого процесса чувствительность составила 92,0%, специфичность – 67,8% ($p < 0,05$) (Рис. 23).

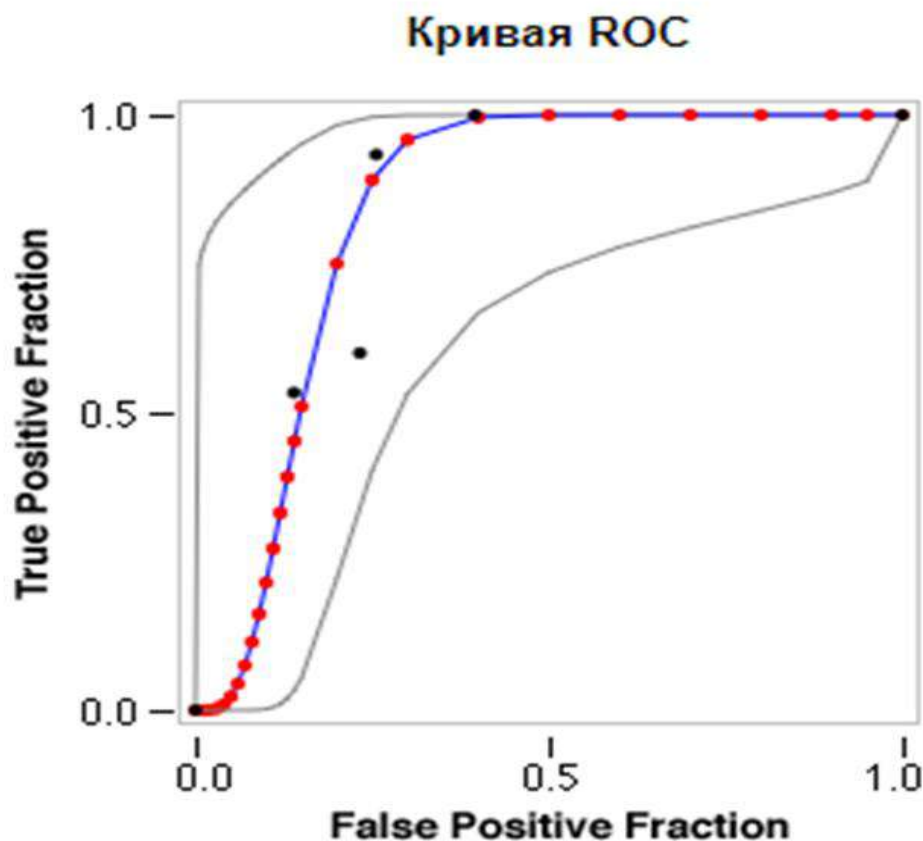


Рисунок 23 – Результаты ROC-анализа 3D-модели в определении стадии опухолевого процесса

3.5 Сравнительный анализ 3D-моделирования на основе КТ и МРТ

Были построены трехмерные модели 26 пациентам из 58 (44,83%), как на основе МРТ, так и на основе КТ, что позволило провести сравнительный анализ.

По данным 3D-моделирования на основе КТ распространенность опухоли до T2 стадии выявлена у 9 (34,62%) обследованных, до T3 стадии – у 10 (38,46%), T4 стадия была определена у 7 (26,92%) обследованных пациентов, что полностью соответствовало моделям, построенным на основе МРТ. Однако данные несколько отличались от интраоперационной оценки и патогистологического исследования. T2 стадия была подтверждена у 9

(34,62%) больных, T3 стадия – у 11 (42,30%), T4 стадия – у 6 (23,08%) прооперированных пациентов (Рис. 24).

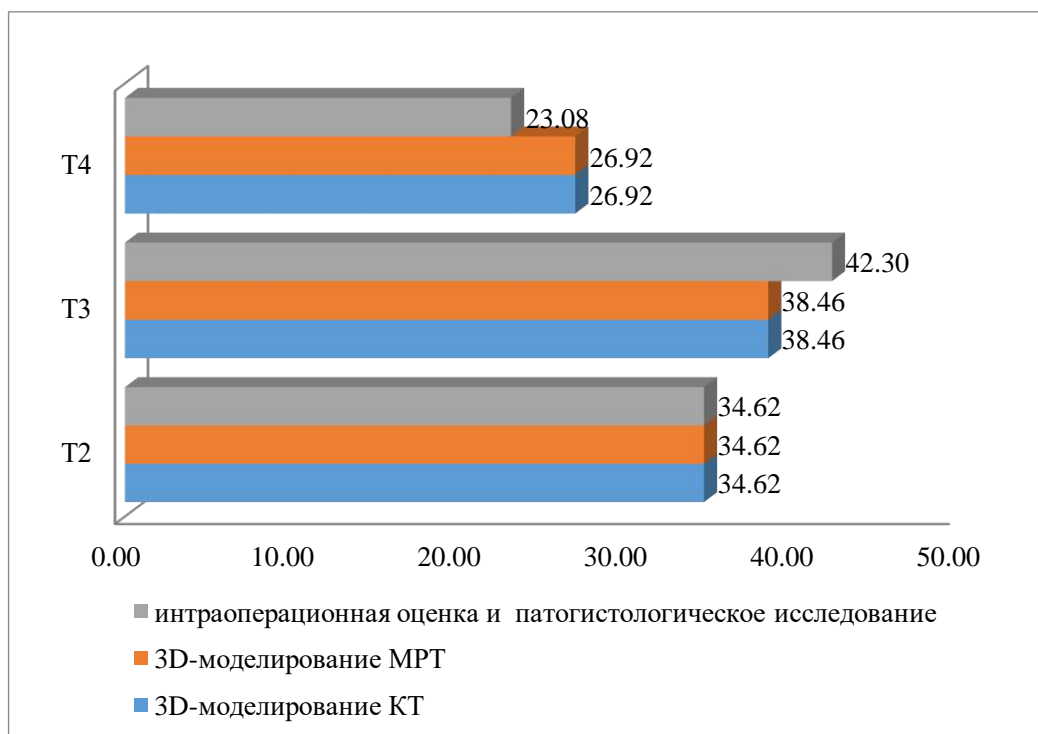


Рисунок 24 – Распространенность опухоли по данным 3D-моделирования, интраоперационной оценки и патогистологического описания (в %)

Чувствительность трехмерного моделирования на основе КТ в определении протяженности опухоли составила 98,3%, специфичность – 66,7% ($p < 0,05$).

С помощью трехмерного КТ и МРТ моделирования оценивали резектабельность опухоли поджелудочной железы. Наиболее часто по данным КТ моделирования определяли опухоль без признаков инвазии сосудов у 14 (53,85%) пациентов, что подтвердила интраоперационная картина, однако 3D-модели МРТ данный тип опухоли выявляли в 16 (61,54%) случаях.

Инвазию опухоли в верхнюю брыжеечную вену в результате построения КТ 3D-модели выявили у 6 (23,06%) пациентов, тогда как на МРТ моделях – у 4 (15,38%), а интраоперационно у 5 (19,23%) человек.

Инвазия чревного ствола по данным, как КТ, так и МРТ моделирования встретилась в 1 (5,2%) случаях, что подтвердилось интраоперационной картиной. Инвазию нижней полой вены на КТ и МРТ моделях выявляли у 3 (11,54%) пациентов, тогда как интраоперационно – у 4 (15,38%) пациентов, инвазию верхней брыжеечной артерии диагностировали у 2 (7,69%) пациентов, что полностью подтвердилось интраоперационно, представлено в таблице 11.

Таблица 11 – Поражение магистральных сосудов опухолью головки поджелудочной железы по данным 3D-моделирования (КТ и МРТ) и интраоперационной картины

Сосуды	3D-модель КТ (n=26)	3D-модель МРТ (n=26)	Интраоперационная картина (n=26)
Чревный ствол	1 (3,85%)	1 (3,85%)	1 (3,85%)
Верхняя брыжеечная артерия	2 (7,69%)	2 (7,69%)	2(7,69%)
Верхняя брыжеечная вена	6 (23,06%)	4 (15,38%)	5 (19,23%)
Нижняя полая вена	3 (11,54%)	3 (11,54%)	4 (15,38%)
Опухоль без признаков инвазии сосудов	14 (53,85%)	16 (61,54%)	14 (53,85%)

Чувствительность трехмерного моделирования на основе КТ в оценке поражения магистральных сосудов опухолевым процессом составила 98,7%, специфичность – 94,5% ($p < 0,05$).

Таким образом, 3D-модели на основе КТ более чувствительны к инвазии мелких сосудов и к минимальной инвазии, но не отличались от МРТ моделей при оценке распространенности опухоли. Однако, у 2 пациентов КТ не выявила опухоль ввиду её малых размеров, также в 3-х случаях на КТ не выявлены метастазы в печень и в 1-м случае не были оценены лимфоузлы.

Подводя итог, следует отметить, что трехмерное моделирование, как на основе МРТ, так и КТ моделей является достаточно информативным методом в дооперационном стадировании рака головки ПЖ и категории его резектабельности. Данный метод позволяет объективно определить локализацию и распространенность опухолевого процесса на прилежащие анатомические структуры, а также визуально продемонстрировать метастатическое поражение регионарных лимфатических узлов. Указанные параметры представляют визуализированную картину, максимально приближенную к интраоперационной, что позволяет планировать как объем, так и ход оперативного вмешательства.

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ И ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Рак головки поджелудочной железы занимает 6-7 место среди онкологических заболеваний и 4-5 место среди причин смертности, при этом на сегодняшний день только 5% больных достигают пятилетней выживаемости [38, 48, 56, 127, 150].

Вопреки успехам современной диагностики и хирургического лечения, проблема раннего выявления, стадирования онкологического процесса и, как следствие, комбинированного лечения онкологического процесса рака головки поджелудочной железы, остается актуальной.

Значительная часть пациентов к моменту обнаружения опухоли признаются нерезектабельными ввиду распространения опухоли в магистральные сосуды, что является причиной отказа от радикального хирургического вмешательства. Но благодаря внедрению таких методов исследования, как компьютерная и магнитно-резонансная томография, эндоскопическая ультрасонография, появилась возможность получать необходимую диагностическую информацию и планировать объем хирургического вмешательства в предоперационном периоде, избегая операции у заведомо нерезектабельных пациентов. Указанные методы, тем не менее, имеют ограничения и нуждаются в дальнейшем совершенствовании.

К недостаткам компьютерной томографии относится относительно низкая оценка опухоли по Т-критерию, в случае её расположения в пределах головки поджелудочной железы. Определенные затруднения возникают при оценке вторичного поражения органов брюшной полости при малых размерах метастазов. При стадировании N-критерия общепринятым является диаметр лимфатического узла ≥ 1 см, признаки центрального некроза или нарушения целостности капсулы лимфоузла, отсутствие дифференцировки коркового и мозгового слоя, что не всегда является абсолютным показателем вторичного поражения. С учётом неполноты данных о первичной стадии опухоли, а также

невозможности радикального лечения, больные получали различные виды комбинированного и хирургического лечения [20].

Принимая во внимание вышеперечисленное, для оптимизации диагностики стадии опухоли головки ПЖ и дооперационного планирования хирургического вмешательства, необходимо иметь объективное представление о регионарной инвазии и лимфогенном метастазировании карциномы данной локализации.

Целью работы явилось повышение точности диагностики и оценки резектабельности рака головки поджелудочной железы на основе комплексного использования лучевых методов исследования с 3D-реконструкций панкреатодуоденальной зоны.

На основе изученной литературы в соответствии с целью были поставлены основные задачи исследования, среди которых уточнение возможностей мультимодального подхода с использованием ЭУС, КТ и МРТ в дооперационной оценке резектабельности рака поджелудочной железы.

За период с 2019 по 2022 гг. в хирургическом отделении Мариинской больницы обследовано 93 пациента с диагнозом механическая желтуха.

Пациенты сортировались по стадиям в соответствии с седьмым пересмотром классификации TNM от 2017 года. У 68 (73,12%) больных патогистологически выявлена аденокарцинома различных степеней дифференцировки, у 5 (5,38%) человек – цистаденома.

Также были выявлены образования БДС у 7 (7,53%) человек, терминального отдела холедоха – у 12 (12,90%) и двенадцатиперстной кишки – у 1 (1,08%) пациента.

Опухолевый процесс, который соответствовал II стадии, был обнаружен у 10 (14,71%) пациентов, III стадии – у 33 (48,53%) больных, IV стадии – у 25 (36,72%) больных.

Из 93 обследованных 46 (49,46%) больным выполнено хирургическое вмешательство – панкреатодуоденальная резекция с различными вариантами

лимфодиссекции. Произведены паллиативные вмешательства 37 (39,78%) больным и 10 (10,75%) пациентам было проведено химиотерапевтическое лечение.

Всем 93 пациентам (100%) было выполнено МРТ органов брюшной полости, 59 (63,44%) больным проведена ЭУС панкреатодуоденальной зоны. Постпроцессинговое 3D-моделирование выполнено 58 (62,37%) пациентам, из них 43 (46,24%) с интеграцией графических данных ЭУС в 3D-модель. Также 26 (44,83%) пациентам из 58 были построены трехмерные модели, как на основе МРТ, так и на основе КТ, что позволило провести сравнительный анализ.

Магнитно-резонансное исследование выполняли на МР-томографе «Ingenia» (Philips Medical Systems, Нидерланды) с индукцией магнитного поля 3 Тл. Пациентам проводили нативное исследование брюшной полости и забрюшинного пространства, дополненное протоколом МРХПГ, а также осуществляли динамическое контрастное усиление со сбором данных в артериальную, портальную и отложенную фазы.

Эндоскопическую ультрасонографию проводили эхоэндоскопом UM 160 фирмы «Olympus» с радиальным датчиком с диаметром рабочей части 11,2 мм. Полученные данные интегрировали в видеосистему EVIS EXERA II-180CV фирмы «Olympus». Сектор обзора в сагиттальной плоскости составлял 360 градусов, частота сканирования от 7,5 до 20 МГц.

В последующем для получения трехмерного изображения данные МРТ и ЭУС интегрировали в медицинские системы трехмерного моделирования (3D-slicer, Mimics, США), где в полуавтоматическом режиме строили 3D-модели в формате .stl.

У прооперированных больных на основании данных МРТ определяли резектабельность опухоли по оценке степени инвазии магистральных сосудов. В результате у 27 (29,03%) пациентов рак признан резектабельным, у 37 (39,78%) – выявлены признаки пограничной резектабельности из-за

вовлечения в структуру опухоли верхней брыжеечной вены и артерии $<180^\circ$. У 29 (31,18%) пациентов опухоль соответствовала критериям нерезектабельности из-за вовлечения в структуру опухоли верхней брыжеечной вены и артерии $>180^\circ$ и инвазии воротной вены и чревного ствола. Проведение трехмерного моделирования позволило пересмотреть возможности радикального хирургического вмешательства.

Чаще всего определяли инвазию опухоли в верхнюю брыжеечную вену, что было выявлено по данным МРТ у 15 (25,9%) пациентов, по данным 3D-модели – у 10 (17,2%) пациентов и это было подтверждено интраоперационно у 12 (20,1%) оперированных.

Инвазию чревного ствола по данным МРТ наблюдали у 3 (5,2%) человек, что подтвердилось по данным трехмерного моделирования и интраоперационно.

Инвазию верхней брыжеечной артерии по МРТ нельзя было исключить у 12 (20,1%) обследованных, вместе с тем при построении 3D-модели всего лишь у 4 (6,9%), что подтвердилось интраоперационно. Также обращало на себя внимание преувеличение данных, свидетельствующих об инвазии воротной вены и нижней полой вены по данным МРТ, которые не подтвердились при построении трехмерной модели и интраоперационно [19].

Согласно данным зарубежных авторов, КТ-признаки инвазии артерий и вен различаются. Для повышения точности диагностики сосудистой инфильтрации и правильной оценки резектабельности опухоли очень важно обращать внимание на эти различия и уметь правильно интерпретировать данные КТ [131, 150].

Высокое качество изображения является одним из главных факторов в визуализации органов брюшной полости и поджелудочной железы, в частности. Быстрое получение данных сканирования, постпроцессорная обработка данных с получением изображений высокого разрешения в

многоплоскостном переформатировании, позволяют хорошо визуализировать поджелудочную железу и сосудистое русло [144].

Компьютерная томография считается «золотым» стандартом в диагностике рака поджелудочной железы и в оценке резектабельности опухоли [100, 101]. Чувствительность КТ в оценке резектабельности рака поджелудочной железы составляет от 81% до 96,3% [18, 46, 52]. Из-за особенностей анатомического взаимоотношения поджелудочной железы и окружающих сосудов, построение трехмерных реконструкций является полезным в представлении дополнительной информации [4, 20, 140].

Для хирурга важно на предоперационном этапе увидеть опухоль в трехмерном изображении, а также представить её отношение с окружающими органами и сосудами. Кроме того, хирургу необходимо наглядно оценить объем опухоли по отношению к здоровой паренхиме поджелудочной железы. При помощи свободного вращения трехмерного изображения хирург может представить более четко степень венозной инвазии (еще до операции), в отличии от двумерных изображений – аксиальных, коронарных и сагиттальных. Таким образом, хирург уже перед операцией планирует этапы вмешательства.

Автоматическая обработка КТ-изображений опухолей поджелудочной железы, затруднительна при гиповаскулярных опухолях, когда сегментация затруднена ввиду незначительного градиента плотностей между органом и опухолью. Основываясь на определенно узком диапазоне КТ чисел, программное обеспечение не способно сегментировать только область интереса, при этом выделение тканей часто ошибочно. Однако, в литературе описаны перспективные исследования по созданию автоматической сегментации органов [134]. На основе 32 моделей печени авторы представляют три типа градации серой шкалы. С помощью этих типов в программе создается шаблон, на основе которого осуществляется автоматическое выделение паренхимы органа и его границы.

При планировании объёма лимфаденэктомии путем 3D-моделирования, оценена степень регионарного лимфогенного метастазирования рака головки ПЖ. У 43 человек провели совмещение графических данных ЭУС и 3D-модели. Полученные 3D-модели служили поводом для планирования объёма лимфодиссекции. Вторичное поражение регионарных лимфатических узлов выявлено у 17 (39,5%) пациентов по данным 3D-модели и у 20 (46,5%) человек по данным патогистологического исследования. Отсутствие онкологического процесса в регионарных лимфатических узлах брюшной полости установлено у 2 (4,6%) человек по данным ЭУС, а соответственно и по 3D-модели, однако патогистологически метастазирование выявлено у 3 (6,9%) прооперированных пациентов.

Результаты проведенного исследования обработаны с помощью ROC-анализа с определением чувствительности и специфичности. Чувствительность 3D-модели в определении стадии опухолевого процесса составила 92,0%, специфичность – 67,8% ($p < 0,05$).

Были построены трехмерные модели, как на основе МРТ, так и на основе КТ 26 (44,83%) пациентам из 58. Это позволило провести сравнительный анализ полученных КТ и МРТ 3D-моделей. По данным 3D-моделирования на основе КТ распространенность опухоли до T2 стадии выявлена у 9 (34,62%) обследованных, до T3 стадии – у 10 (38,46%), T4 стадию определяли у 7 (26,92%) пациентов, что полностью соответствовало моделям, построенным на основе МРТ. Однако данные несколько отличались от интраоперационной оценки и патогистологического исследования. T2 стадия подтверждена у 9 (34,62%) больных, T3 стадия – у 11 (42,30%), T4 стадия определялась у 6 (23,08%) прооперированных пациентов.

Чувствительность трехмерного моделирования на основе КТ в определении протяженности опухоли составила 98,3%, специфичность – 66,7% ($p < 0,05$).

С помощью трехмерного КТ- и МРТ-моделирования оценивали резектабельность опухоли головки ПЖ. Наиболее часто по данным КТ-моделирования определяли опухоль без признаков инвазии сосудов. Это встретилось у 14 (53,85%) пациентов и подтвердилось интраоперационной картиной. Однако 3D-модель, построенная по МРТ, данный тип опухоли выявляли у 16 (61,54%) пациентов.

В результате построения КТ 3D-модели инвазию опухоли в верхнюю брыжеечную вену выявили у 6 (23,06%) пациентов, тогда как на МРТ моделях – у 4 (15,38%), а интраоперационно – у 5 человек (19,23%).

Инвазию нижней полой вены на КТ и МРТ моделях выявляли у 3 (11,54%) пациентов, тогда как интраоперационно – у 4 (15,38%).

По КТ и МРТ 3D-моделям совпали данные по инвазии чревного ствола у 1 (3,85%) пациента, верхней брыжеечной артерии – у 2 (7,69%), что полностью подтвердилось интраоперационно.

Чувствительность трехмерного моделирования на основе КТ в оценке поражения магистральных сосудов опухолевым процессом составила 98,7%, специфичность – 94,5% ($p < 0,05$).

3D-модели на основе КТ оказались более чувствительны к инвазии мелких сосудов и к минимальной инвазии, но не отличались от МРТ моделей при оценке распространенности опухоли. Однако, у 2-х пациентов КТ не выявила опухоль головки ПЖ ввиду её малых размеров. Также в 3-х случаях на КТ не были обнаружены метастазы в печень и в 1-м случае – в лимфоузлы.

Таким образом, 3D-моделирование на основе МРТ и КТ исследований, является информативным методом в дооперационном стадировании рака головки ПЖ и его резектабельности. Данный метод позволяет объективно определить локализацию и распространенность опухолевого процесса на прилежащие анатомические структуры, а также визуально продемонстрировать метастатическое поражение регионарных лимфатических узлов. По параметрам диагностической эффективности 3D-

модели максимально приближены к интраоперационной картине, что позволяет планировать объём и ход оперативного вмешательства.

ВЫВОДЫ

1) Для объективной дооперационной оценки резектабельности опухоли головки ПЖ и точного объёма оперативного вмешательства необходимо максимально использовать возможности мультимодальной лучевой диагностики панкреатодуоденальной зоны. В оценке T стадии чувствительность методов МРТ, ЭУС составила 93,2% и 76,9%, а специфичность – 98,2% и 50%, соответственно.

2) Гибридная (МРТ-ЭУС) 3D-модель панкреатодуоденальной зоны позволяет с высокой точностью стадировать онкологический процесс и определять объём лимфаденэктомии; в определении стадии опухолевого процесса её чувствительность 92,0% и специфичность – 67,8%.

3) Показатели чувствительности и специфичности 3D-моделей на основе данных МРТ и КТ в оценке инвазии магистральных сосудов близки, составляя 98,7%, 67,8% против 94,5%, 66,7%, соответственно. Обе 3D-модели являются достаточно информативными методами в дооперационном оценке резектабельности рака головки ПЖ.

4) 3D-реконструкция современных томографических методов панкреатодуоденальной зоны сопоставима с интраоперационной картиной.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1) Больным с установленным диагнозом механической желтухи и наличием по данным УЗИ объёмного образования головки ПЖ, с целью оценки распространенности опухолевого процесса целесообразно выполнять МРТ и ЭУС органов брюшной полости.

2) Для дооперационного стадирования рака головки ПЖ выполняется 3D-реконструкция панкреатодуоденальной зоны по данным КТ либо МРТ, которая позволяет определить критерии резектабельности опухоли.

3) Для выбора объёма лимфодиссекции необходимо интегрировать графические данные ЭУС в 3D-модель на основе МРТ панкреатодуоденальной зоны.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

2D	– Двухмерные изображения
3D	– Трехмерные изображения
ВАК	– Высшая аттестационная комиссия
ББА	– Верхняя брыжеечная артерия,
ББВ	– Верхняя брыжеечная вена
ВВ	– Воротная вена
ДВИ	– Диффузно-взвешенное изображение
ИКД	– Измеряемый коэффициент диффузии
КТ	– Компьютерная томография
МАИР	– Международное агентство по изучению рака
МПР	– Мультипланарная реконструкция
МРТ	– Магнитно-резонансная томография
МРХПГ	– Магнитно-резонансная холангиопанкреатография
МСКТ	– Мультиспиральная компьютерная томография
НПВ	– Нижняя полая вена
ОПА	– Общая печеночная артерия
ПЖ	– Поджелудочная железа
РКТ	– Рентгеновская компьютерная томография
РНК	– Рибонуклеиновая кислота
РПЖ	– Рак поджелудочной железы
УЗИ	– Ультразвуковое исследование
ЦДК	– Цветовое доплеровское картирование
ЧС	– Чревный ствол
ЭУС	– Эндоскопическая ультрасонография
AJCC	– American Joint Committee on Cancer
EUS-FNA	– Эндоскопическая ультразвуковая тонкоигольная аспирация
FGF	– Фактор роста фибробластов
FOV	– Field of View – поле обзора или поле сканирования
HR	– High resolution – изображения высокого разрешения
IVIM	– Модель некогерентного движения
miR	– МикроРНК
NCCN	– National Comprehensive Cancer Network
PanIn	– Панкреатические внутрипротоковые неоплазии
PDGF	– Тромбоцитарный фактор роста
TE	– Echo time – время эхо;
TGF -1	– Трансформирующий фактор роста
TR	– Repetition time – время повторения
TSE	– Турбоспин-эхо последовательности

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Базин, И.С. Место химиотерапии в лечении локализованного рака поджелудочной железы / И.А. Покатаев, А.С. Попова, И.В. Базина, Я.Е. Чихарева // Злокачественные опухоли. - 2016. -№ 4, спецвыпуск 1. - С. 20-25.
2. Баланова Ю.А., Шальнова С.А., Деев А.Д., Имаева А.Э., Концевая А.В., Муромцева Г.А., Капустина А.В., Евстифеева С.Е., Драпкина О.М., Бойцов С.А., Гомыранова Н.В., Жернакова Ю.В., Константинов В.В. Мамедов М.Н., Метельская В.А., Оганов Р.Г., Суворова Е.И., Худяков М.Б., Ощепкова Е.В., Баранова Е.И. Ожирение в российской популяции – распространенность и ассоциации с факторами риска хронических неинфекционных заболеваний. Российский кардиологический журнал. 2018; 23(6): 123–30.
3. Давыдов М.И. с соавт. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ // Вестник РОНЦ им. Блохина РАМН №2.- 2010.- том 21 Приложение 1. – с. 4-6.
4. Егоров, В.И. Артериальные целиако-мезентериальные аберрации: сравнение операционных данных и КТ-ангиографии / В.И. Егоров, Н.И. Яшина, А.В. Федоров и соавт. // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. - 2009. - №11. - С.4-9.
5. Захарова, О.П. Хирургическое лечение опухолей поджелудочной железы: компьютерно-томографические критерии резектабельности [Текст] / О.П. Захарова, В.И. Егоров, Г.Г. Кармазановский // Анналы хирургической гепатологии.- 2011.- Т.16, № 1.- С.84-91.
6. Кабанов М.Ю., И.А. Соловьев, К.В. Семенцов [и др.] Рак поджелудочной железы - современные взгляды на проблему // Анналы хирургической гепатологии.- 2012.- Т.17, № 4.- С.106-110.
7. Каприн А.Д., В.В. Старинский, Г.В. Петрова: Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность), М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2019. илл. 250 с. ISBN 978-5-85502-251-3

8. Каприн, А.Д. Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность) / А.Д. Каприн, В.В. Старинский, Г.В. Петрова// ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Министерство Здравоохранения Российской Федерации. - М., 2019. - 250 с.
9. Кармазановский Г.Г., Федоров В.Д. Компьютерная томография поджелудочной железы и органов забрюшинного пространства. М: Паганель 2000; 306.
10. Кармазановский, Г.Г. Динамическая мультиспиральная КТ [Текст] / Г.Г. Кармазановский.- Москва: ВИДАР-М, 2020.- С.232-264.
11. Кармазановский, Г.Г. МСКТ и МРТ диагностика кистозных опухолей поджелудочной железы (лекция) [Текст] / Г.Г. Кармазановский // Анналы хирургической гепатологии.- 2012.- Т.17, №1.- С.11-16.
12. Климов А.Е., Габоян А.С., Лебедев Н.В. Отдалённые результаты хирургического лечения больных раком органов билиопанкреатодуоденальной области // Хирургия.- 2014.- № 5.- С.37-41.
13. Козлов, А.В. Внутриартериальная химиотерапия у больных нерезектабельным раком поджелудочной железы / А.В. Козлов, Д.А. Гранов, П.Г. Таразов, А.В. Павловский, Л.И. Кoryтова, А.А. Поликарпов, С.А. Попов, Е.В. Розенгауз // Анналы хирургической гепатологии. - 2019. - Т. 24. - № 3. - С.73-86.
14. Козлов, А.В. Артериальная химиоэмболизация у больных местно-распространенным раком поджелудочной железы/А.В. Козлов [и др.] //Вестник хирургии им. И.И. Грекова. -2018. - Т. 177. -№ 1. - С. 31-36.
15. Козлов А.В., Таразов П.Г., Гранов Д.А. Эффективность рентгенэндобилиарных методов лечения у больных нерезектабельным раком печени и желчных протоков, осложненным механической желтухой // Анналы хирургической гепатологии.- 2013.- Т.18, №4.- С. 45-52.
16. Кригер А.Г., Кармазановский Г.Г., Горин Д.С., Кочатков А.В., Ветшева Н.Н., Берелавичус С.В. Диагностика и хирургическое лечение

опухолей поджелудочной железы Вестник экспериментальной и клинической хирургии, № 1, с. 26-32

17. Кригер А.Г., Кармазановский Г.Г., Калинин Д.В., Пантелеев В.И., Калдаров А.Р., Понежев К.Э., Глотов А.В. Внутрипротоковая папиллярная муцинозная опухоль поджелудочной железы, ассоциированная с протоковой аденокарциномой // Анналы хирургической гепатологии. 2020. Т. 25. № 3. С. 131-135.

18. Кудашкина А.С., Камышанская И.Г., Павелец К.В., Русанов Д.С., Калюжный С.А. Значение 3D-моделирования в оценке распространенности рака головки поджелудочной железы // Медицина: теория и практика. 2023. Т. 8. Спецвыпуск. С. 26–30.

19. Кудашкина А.С., Камышанская И.Г., Павелец К.В., Русанов Д.С., Калюжный С.А. Возможности 3D-моделирования в оценке резектабельности опухолей головки поджелудочной железы // Вестник рентгенологии и радиологии. 2023 104(4) С.244-254.

20. Кудашкина А.С., Камышанская И.Г., Черемисин В.М., Павелец К.В., Русанов Д.С., Калюжный С.А. Роль 3D-моделирования в хирургии поджелудочной железы. // Лучевая диагностика и терапия. 2023; 14(3) С.18-26.

21. Митьков В.В. Практическое руководство по ультразвуковой диагностике. Общая ультразвуковая диагностика [Текст] / под ред. В.В. Митькова.- Москва: Видар-М, 2005.- 720с.: ил.

22. Моисеенко, В.Е. Обоснование применения периоперационной регионарной химиотерапии препаратами гемцитабин и оксалиплатин в комбинированном лечении протоковой аденокарциномы головки поджелудочной железы: дис. канд. мед. наук / ФГУ «РНЦ РХТ им. ак. А.М. Гранова». - СПб., 2018.

23. Панченков Д.Н. Необратимая электропорация с использованием системы «NanoKnife» в лечении рака поджелудочной железы (клиническое

наблюдение) [Текст] / Д.Н. Панченков, Ю.В. Иванов, Н.А. Соловьев [и др.] // *Анналы хирургической гепатологии.* - 2014.- Т.19, № 1.- С.50-54.

24. Патютко, Ю.И. Эволюция хирургии рака головки поджелудочной железы и периампулярной зоны / Ю.И. Патютко, А.Г. Котельников, А.Н. Поляков, Д.В. Подлужный // *Анналы хирургической гепатологии.* - 2019. - Т. 24. - № 3.

25. Переводчикова Н.И., Горбунова В.А. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний / под ред. Н.И. Переводчиковой, В.А. Горбуновой.- 4-е изд. расширенное и дополненное.-Москва: Практическая медицина, 2018.- 688с.

26. Покатаев, И.А. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака поджелудочной железы / И.А. Покатаев, О.А. Гладков, В.Е. Загайнов, Н.Е. Кудашкин, В.К. Лядов, Ю.И. Патютко [и соавт]. // *Злокачественные опухоли : Практические рекомендации RUSSCO.* - 2020. - Т. 10. - С. 492-506.

27. Попов А.Ю., Григоров С.П., Лищенко А.Н. Анализ результатов хирургического лечения больных с опухолями панкреатодуоденальной зоны [Текст] // // *Альманах института хирургии им. А.В. Вишневского.* - 2015.- №2: тезисы XII съезда хирургов России (Ростов-на-Дону, 7-9 октября 2015г.).- С.1403-1405.-тез.1406.

28. Прокоп, М. Спиральная и многослойная компьютерная томография [Текст]: в 2 томах / М. Прокоп, М. Галански; пер. с англ.- Москва: МЕДпресс-информ, 2007.- Т.2.- 710 с.: ил.

29. Путов, Н.В. Рак поджелудочной железы [Текст] / Н.В. Путов, Н.Н. Артемьева, Н.Ю. Коханенко.- Санкт-Петербурга: Питер, 2005.- 416с.

30. Рогаль, М.И. Результаты выполнения панкреатодуоденальной резекции в специализированном отделении многопрофильного стационара / М.И. Рогаль, П.А. Иванов, П.А. Ярцев, А.Н. Смоляр, Е. А. Киселев //

Неотложная медицинская помощь. Журнал им. Н.В. Склифосовского. - 2016. - №1. - С. 54-58.

31. Сетдикова Г.Р., Е.М. Филиппова, О.В. Паклина [и др.] Редкие формы протоковой карциномы поджелудочной железы // Хирургия.- 2013.- №6.- С. 47.

32. Степанов И.В., Падеров Ю.М., Афанасьев С.Г. Перитонеальный канцероматоз. Сибирский онкологический журнал. 2014;(5):45-53.

33. Тавобилов, М.М. Применение неoadъвантной регионарной химиотерапии у больных с раком головки поджелудочной железы / М.М. Тавобилов, Д.А. Каприн, А.В. Шабунин // Московский хирург, журн. - 2016. - № 4. - С. 65-70.

34. Таразов, П.Г. Артериальная химиоинфузия у больных с местнораспространенным и метастатическим раком поджелудочной железы / П.Г. Таразов, А.В. Козлов, Д.А. Гранов, А.В. Павловский, А.А. Поликарпов, Е.В. Розенгауз [и др]. //Вестник хирургии им. И.И. Грекова. -2016. - Т. 175. -№ 5. - С. 36-40.

35. Таразов, П.Г. Химиоинфузия и химиоэмболизация у больных местнораспространенным и метастатическим раком поджелудочной железы. В сборнике: Актуальные проблемы гепатопанкреатобилиарной хирургии. Материалы XXIV Международного конгресса Ассоциации гепатопанкреатобилиарных хирургов стран СНГ / П.Г. Таразов, А.В. Козлов, Д.А. Гранов, А.В. Павловский, А.А. Поликарпов [и др]. // Под редакцией В.А. Вишневого, С.Ф. Багненко, Ю.А. Степановой. -2017. - С. 146-147.

36. Франциянц Е.М. Метаболическое обоснование целесообразности чрескожной чреспечёночной холангиостомии при раке панкреогепатодуоденальной зоны [Текст] / Е.М. Франциянц, Л.С. Козлова, С.С. Мезенцева, У.М. Газиев // Фундаментальные исследования.- 2015.- №1-7.- С.1457-1461.

37. Хатьков, И.Е. Лапароскопическая панкреатодуоденальная резекция: эволюция результатов 215 операций / И.Е.Хатьков, В.В. Цвиркун, Р.Е. Израилов, О.С. Васнев, М.Э. Байчоров, П.С. Тютюнник, А.А. Хисамов, А.В. Андрианов, М.В. Михневич // *Анналы хирургической гепатологии*. - 2018. - Т. 23, №1. - С. 47-54.

38. Anta JA, Martínez-Ballester I, Eiroa D, García J, Rodríguez-Comas J. Artificial intelligence for the detection of pancreatic lesions. *Int J Comput Assist Radiol Surg*. 2022 Oct;17(10):1855-1865.

39. Agarwal B, Abu-Hamda E, Molke KL, Correa AM, Ho L. Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration and multidetector spiral CT in the diagnosis of pancreatic cancer. *Am J Gastroenterol*. 2004;99:844–850.

40. Andreotti G, Silverman DT. Occupational risk factors and pancreatic cancer: a review of recent findings. *Mol Carcinog*. 2012 Jan;51(1):98-108.

41. Ardelean M, Şirli R, Sporea I, Bota S, Martie A, Popescu A, Dănila M, Timar B, Buzas R, Lighezan D. Contrast enhanced ultrasound in the pathology of the pancreas - a monocentric experience. *Med Ultrason*. 2014 Dec;16(4):325-31.

42. Askew, J. Review of the investigation and surgical management of resectable ampullary adenocarcinoma [Text] / J. Askew, S. Connor // *HPB (Oxford)*.- 2013.-Vol.15, N.11.- P.829-838.

43. Aune D, Greenwood DC, Chan DS, Vieira R, Vieira AR, Navarro Rosenblatt DA, Cade JE, Burley VJ, Norat T. Body mass index, abdominal fatness and pancreatic cancer risk: a systematic review and non-linear dose-response meta-analysis of prospective studies. *Ann Oncol*. 2012 Apr;23(4):843-52.

44. Bae J.S., Kim J.H., Joo I., Chang W., Han J.K. MDCT findings predicting post-operative residual tumor and survival in patients with pancreatic cancer. *Eur. Radiol*. 2019; 29 (7): 3714–3724.

45. Bao Y, Michaud DS, Spiegelman D et al. Folate intake and risk of pancreatic cancer: pooled analysis of prospective cohort studies. *J Natl Cancer Inst* 2011;103:1840–50

46. Beger, H.G. Diseases of the pancreas: Current Surgical Therapy / H.G. Beger, S. Matsuno, J.L. Cameron [et al.]. - Berlin: Springer, 2008. – P. 905.
47. Bertolotto M, D'Onofrio M, Martone E, Malagò R, Pozzi Mucelli R. Ultrasonography of the pancreas. 3. Doppler imaging. *Abdom Imaging*. 2007;32:161–170.
48. Boraschi P, Scalise P, Casotti MT, Kauffmann EF, Boggi U, Donati F. Cystic Lesions of the Pancreas: Is Apparent Diffusion Coefficient Value Useful at 3 T Magnetic Resonance Imaging? *J Comput Assist Tomogr*. 2022 May-Jun 01;46(3):363-370.
49. Bracci PM, Wang F, Hassan MM, Gupta S, Li D, Holly EA. Pancreatitis and pancreatic cancer in two large pooled case-control studies. *Cancer Causes Control*. 2009;20(9):1723–1731.
50. Brunner M, Wu Z, Krautz C, Pilarsky C, Grützmann R, Weber GF. Current Clinical Strategies of Pancreatic Cancer Treatment and Open Molecular Questions. *Int J Mol Sci*. 2019;20(18):4543.
51. Buchs NC, Chilcott M, Poletti PA, Buhler LH, Morel P. Vascular invasion in pancreatic cancer: Imaging modalities, preoperative diagnosis and surgical management. *World J Gastroenterol*. 2010 Feb 21;16(7):818-31.
52. Busnardo, A.C. Anatomicosurgical segments of the human pancreas / A.C. Busnardo, L.J.A. DiDio, N.R. Thomford // *Surg Radiol Anat*. – 1988. –Vol. 10.– P. 77-82.
53. Cai D, Parajuly SS, Wang H, Wang X, Ling W, Song B, Li Y, Luo Y. Accuracy of contrast-enhanced ultrasound compared with conventional ultrasound in acute pancreatitis: Diagnosis and complication monitoring. *Exp Ther Med*. 2016 Nov;12(5):3189-3194.
54. Capasso M, Franceschi M, Rodriguez-Castro KI, Crafa P, Cambiè G, Miraglia C, Barchi A, Nouvenne A, Leandro G, Meschi T, De' Angelis GL, Di Mario F. Epidemiology and risk factors of pancreatic cancer. *Acta Biomed*. 2018 Dec 17;89(9-S):141-146.

55. Castan A., Navarro Y., Sarria L. Radiological diagnosis of hepatocellular carcinoma in non-cirrhotic patients // *Hepatoma Res.*- 2017.- Vol.3.- P.1-17.
56. Chan RNC, Lee TTL, Chou OHI, So J, Chung CT, Dee EC, Ng K, Tang P, Roeber L, Liu T, Wong WT, Tse G, Lee S. Risk Factors of Pancreatic Cancer in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: The Hong Kong Diabetes Study. *J Endocr Soc.* 2022 Sep 5;6(11):bvac138.
57. Chang HH, Eibl G. Obesity-Induced Adipose Tissue Inflammation as a Strong Promotional Factor for Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *Cells.* 2019 Jul 3;8(7):673.
58. Chen J, Yang R, Lu Y, Xia Y, Zhou H. Diagnostic accuracy of endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration for solid pancreatic lesion: a systematic review. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2012;138:1433–1441.
59. Chen X, Hao F, Gui Y, Zhang J, Tan L, Xiao M, Zhang Q, Meng H, Li J, Jiang Y, Lv K. Enhancement patterns in the venous phase of contrast-enhanced ultrasounds: diagnostic value for patients with solid pancreatic lesions. *Quant Imaging Med Surg.* 2021 Oct;11(10):4321-4333.
60. Chu LC, Johnson PT, Fishman EK. Cinematic rendering of pancreatic neoplasms: preliminary observations and opportunities. *Abdom Radiol (NY).* 2018 Nov;43(11):3009-3015.
61. Clark C.R., Chandler P.D., Zhou G., Noel N., Achilike C., Mendez L., O'Connor G.T., Smoller J.W., Weiss S.T., Murphy S.N., et al. Geographic Variation in Obesity at the State Level in the All of Us Research Program. *Prev. Chronic Dis.* 2021;18:E104.
62. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0. -2017. - Vol. 27. - p. 147.
63. Conrad, C. Palliative therapy for pancreatic cancer [Text] / C. Conrad, K.D. Lillemoe // *Current Surgical Therapy.*- 11th ed.- Portland, USA: Elsevier Saunders, 2014.- P.481-487.

64. Conroy, T. Folfirinox or gemcitabine as adjuvant therapy for pancreatic cancer / T. Conroy, P. Hammel, M. Hebbar, M. Ben Abdelghani, A.C. Wei, J.L. Raoul, [et al], // *N Engl J Med.* - 2018. - Vol. 379. - P. 2395-2406.
65. Corral JE, Das A, Bruno MJ, Wallace MB. Cost-effectiveness of Pancreatic Cancer Surveillance in High-Risk Individuals: An Economic Analysis. *Pancreas.* 2019 Apr;48(4):526-536.
66. Del Chiaro, M. Pancreatectomy with arterial resection is superior to palliation in patients with borderline resectable or locally advanced pancreatic cancer / Del Chiaro M., Rangelova E., Halimi A., Ateeb Z., Scandavini C., Valente R., [et al], // *HPB.* -2019. - Vol. 21. - P. 219-225.
67. Delitto, D. Standardization of surgical care in high-volume center improves survival in resected pancreatic head cancer / Delitto D., Black B.S., Cunningham H.B., Sliesoraitis S., Lu X. [et al], // *Am. J. Surg.* - 2016. - Vol. 212 (2). - P. 195-201.
68. DeWitt J, Devereaux B, Chriswell M, McGreevy K, Howard T, Imperiale TF, Ciaccia D, Lane KA, Maglinte D, Корецкy К и др. Сравнение эндоскопической ультрасонографии и мультidetекторной компьютерной томографии для выявления и стадирования рака поджелудочной железы. *Энн Интерн Мед.* 2004; 141 :753-763.
69. D’Onofrio M, Zamboni G, Faccioli N, Capelli P, Pozzi Mucelli R. Ultrasonography of the pancreas. 4. Contrast-enhanced imaging. *Abdom Imaging.* 2007;32:171–181.
70. Fan Z, Li Y, Yan K, Wu W, Yin S, Yang W, Xing B, Li X, Zhang X. Application of contrast-enhanced ultrasound in the diagnosis of solid pancreatic lesions--a comparison of conventional ultrasound and contrast-enhanced CT. *Eur J Radiol.* 2013 Sep;82(9):1385-90.
71. Fattahi R, Balci NC, Perman WH, Hsueh EC, Alkaade S, Havlioglu N, Burton FR. Pancreatic diffusion-weighted imaging (DWI): comparison between

mass-forming focal pancreatitis (FP), pancreatic cancer (PC), and normal pancreas. *J Magn Reson Imaging*. 2009;29:350–356.

72. Fletcher JG, Wiersema MJ, Farrell MA, Fidler JL, Burgart LJ, Koyama T, Johnson CD, Stephens DH, Ward EM, Harmsen WS. Pancreatic malignancy: value of arterial, pancreatic, and hepatic phase imaging with multi-detector row CT. *Radiology*. 2003 Oct;229(1):81-90.

73. Fu H, Zeng J, Liu C, Gu Y, Zou Y, Chang H. Folate Intake and Risk of Pancreatic Cancer: A Systematic Review and Updated Meta-Analysis of Epidemiological Studies. *Dig Dis Sci*. 2021 Jul;66(7):2368-2379.

74. Gandolfi L, Torresan F, Solmi L, Puccetti A. The role of ultrasound in biliary and pancreatic diseases. *Eur J Ultrasound*. 2003;16:141–159.

75. Garces-Descovich A., Morrison T.C., Beker K., JaramilloCardoso A., Moser A.J., Morteale K.J. DWI of pancreatic ductal adenocarcinoma: a pilot study to estimate the correlation with metastatic disease potential and overall survival. *AJR. Am. J. Roentgenol*. 2019; 212 (2): 323–331.

76. Gardner, T.B., Levy, M.J., Takahashi, N. et al. Misdiagnosis of autoimmune pancreatitis: a caution to clinicians. *Am J Gastroenterol*. 2009; 104: 1620-1623

77. Gaianigo, N. Carbone C. EMT and Treatment Resistance in Pancreatic Cancer / Gaianigo N, Melisi D., // *Cancers (Basel)*. - 2017. - Vol. 9(9). - P. 122-139.

78. GBD 2017 Pancreatic Cancer Collaborators. The global, regional, and national burden of pancreatic cancer and its attributable risk factors in 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2019; 4(12): 934–47. doi: 10.1016/S2468-1253(19)30347-4.

79. González-Gómez R, Pazo-Cid RA, Sarría L, Morcillo MÁ, Schuhmacher AJ. Diagnosis of Pancreatic Ductal Adenocarcinoma by Immuno-Positron Emission Tomography. *J Clin Med*. 2021 Mar 10;10(6):1151.

80. Granata V, Morana G, D'Onofrio M, Fusco R, Coppola F, Structured Reporting of Computed Tomography and Magnetic Resonance in the Staging of Pancreatic Adenocarcinoma: A Delphi Consensus Proposal. *Diagnostics (Basel)*. 2021 Nov 3;11(11):2033.
81. Gress F, Gottlieb K, Sherman S, Lehman G. Endoscopic ultrasonography-guided fine-needle aspiration biopsy of suspected pancreatic cancer. *Ann Intern Med*. 2001 Mar 20;134(6):459-64.
82. Guo C.G., Ren S., Chen X., Wang Q.D., Xiao W.B., Zhang J.F., Duan S.F., Wang Z.Q. Cancer pancreatic neuroendocrine tumor: prediction of the tumor grade using magnetic resonance imaging findings and texture analysis with 3-T magnetic resonance. *Manag. Res*. 2019; 11: 1933–1944.
83. Guo D, Chen C, Lv S, Wu G, Shi W, Li H, Hu H. Management of Primary Squamous Cell Carcinoma of the Pancreas: A Case Report. *Front Surg*. 2021 Oct 26;8:700229.
84. Gupta N, Yelamanchi R. Pancreatic adenocarcinoma: A review of recent paradigms and advances in epidemiology, clinical diagnosis and management. *World J Gastroenterol*. 2021 Jun 21;27(23):3158-3181.
85. Hackeng, W.M. Surgical and molecular pathology of pancreatic neoplasms /Hackeng W.M., HrubanR.H., OfferhausG.J.A.,LodewijkA.A. //Diagn. Pathol. -2016. -Vol. 11(1).-P. 47-50.
86. Heinrich S, Lang H. Neoadjuvant Therapy of Pancreatic Cancer: Definitions and Benefits. *Int J Mol Sci*. 2017 Jul 26;18(8):1622.
87. Hirota M, Shimosegawa T, Masamune A, Kikuta K, Kume K, Hamada S, Kihara Y. et al. The sixth nationwide epidemiological survey of chronic pancreatitis in Japan. *Pancreatology*. 2012;12(2):79–84.
88. Horton KM, Fishman EK *Cancer J*. Review Multimodality imaging of pancreatic cancer-computed tomography, magnetic resonance imaging, and positron emission tomography. *Raman SP*, 2012 Nov-Dec; 18(6):511-22.

89. Horvat N, Ryan DE, LaGratta MD, Shah PM, Do RK. Imaging for pancreatic ductal adenocarcinoma. *Chin Clin Oncol*. 2017 Dec;6(6):62.
90. Huang B, Huang H, Zhang S, Zhang D, Shi Q, Liu J, Guo J. Artificial intelligence in pancreatic cancer. *Theranostics*. 2022 Oct 3;12(16):6931-6954.
91. Imaizumi K, Homma S, Nishida M, Soyama T, Shimura R, Kudo Y, Omotehara S, Yokota I, Takagi R, Matsui H, Miyaoka Y, Ichikawa N, Yoshida T, Takahashi N, Taketomi A. Transabdominal Ultrasonography for Preoperative Diagnosis of Lymph Node Metastasis in Colon Cancer: A Retrospective Cohort Study. *Cancer Diagn Progn*. 2022 Mar 3;2(2):173-183.
92. Inan N, Arslan A, Akansel G, Anik Y, Demirci A. Diffusion-weighted imaging in the differential diagnosis of cystic lesions of the pancreas. *AJR Am J Roentgenol*. 2008;191:1115–1121
93. Iodice S, Gandini S, Maisonneuve P, Lowenfels AB. Tobacco and the risk of pancreatic cancer: a review and meta-analysis. *Langenbecks Arch Surg*. 2008 Jul;393(4):535-45.
94. Ishigami K, Nishie A, Irie H, Asayama Y, Ushijima Y, Takayama Y, Okamoto D, Fujita N, Ohtsuka T, Ito T, Mochidome N, Honda H. Differential Diagnosis of Pancreatic Epidermoid Cyst Without a Solid Component (Residual Splenic Tissue) vs. Mucinous Cystic Neoplasm. *J Gastrointest Cancer*. 2019 Mar;50(1):91-97.
95. Ishiguchi T, Ota T, Naganawa S, Fukatsu H, Itoh S, Ishigaki T. CT and MR imaging of pancreatic cancer. *Hepatogastroenterology*. 2016;48(40):923-927.
96. Işcanlı E, Türkvatan A, Bostancı EB, Sakaoğulları Z. Assessment of surgical resectability of pancreatic adenocarcinomas with multidetector computed tomography: what are the possibilities and problems? *Turk J Gastroenterol*. 2014 Aug;25(4):416-23.
97. Jafarholi Rangraz E, Coudyzer W, Maleux G, Baete K, Deroose CM, Nuyts J. Multi-modal image analysis for semi-automatic segmentation of the total

liver and liver arterial perfusion territories for radioembolization. *EJNMMI Res.* 2019 Feb 20;9(1):19.

98. Jones, R.P. European Study Group for Pancreatic Cancer. Patterns of Recurrence After Resection of Pancreatic Ductal Adenocarcinoma: A Secondary Analysis of the ESPAC-4 Randomized Adjuvant Chemotherapy Trial / Jones R.P., Psarelli E.E., Jackson R, Ghaneh P., Halloran C.M., [et al], // *JAMA Surg.* - 2019. - Vol. 154(11).-P. 1038-1048.

99. Kaiser, M. H. Adjuvant Combined Radiation and Chemotherapy Following Curative Resection/ M. H. Kaiser, S. S. Ellenberg // *Arch Surg.* – 1985. V.120. – P. 899–903.

100. Karmazanovsky G., Belousova E., Schima W., Glotov A., Kalinin D., Kriger A. Nonhypervascular pancreatic neuro endocrinetumors: spectrum of MDCT imaging findings and differentiation from pancreatic ductal adenocarcinoma. *Eur. J. Radiol.* 2019; 110: 66–73.

101. Karmazanovsky, G. Pancreatic head cancer: accuracy of CT in determination of respectability / G. Karmazanovsky, V. Fedorov, V. Kubyshkin, A. Kotchatkov // *Abdom Imaging.* – 2005. - Vol. 30, №4. – P. 488-500.

102. Kim J.H., Park S.H., Yu E.S., Kim M.H., Kim J., Byun J.H., Lee S.S., Hwang H.J., Hwang J.Y., Lee S.S., Lee M.G. Visually isoattenuating pancreatic adenocarcinoma at dynamicenhanced CT: frequency, clinical and pathologic characteristics, and diagnosis at imaging examinations. *Radiology.* 2010; 257 (1): 87–96.

103. Kim Y, Bae SK, Cheng T, Tao C, Ge Y, Chapman AB, Torres VE, Yu AS, Mrug M, Bennett WM, Flessner MF, Landsittel DP, Bae KT. Automated segmentation of liver and liver cysts from bounded abdominal MR images in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Phys Med Biol.* 2016 Nov 21;61(22):7864-7880.

104. Kinney T. Evidence-based imaging of pancreatic malignancies. *Surg Clin North Am.* 2010 Apr;90(2):235-49.

105. Kim M, Kang TW, Cha DI, Kim YK, Kim SH, Jang KT, Han IW, Sohn I. Prediction and clinical implications of portal vein/superior mesenteric vein invasion in patients with resected pancreatic head cancer: the significance of preoperative CT parameters. *Clin Radiol*. 2018 Jun;73(6):564-573.

106. Klauß M., Max Schöbinger, Ivo Wolf, Jens Werner, Hans-Peter Meinzer, Hans-Ulrich Kauczor, and Lars Grenacher. Value of three-dimensional reconstructions in pancreatic carcinoma using multidetector CT: Initial results. *World J Gastroenterol*. 2009 Dec. 14; 15 (46): 5827-5832.

107. Klein AP. Pancreatic cancer epidemiology: understanding the role of lifestyle and inherited risk factors. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2021 Jul;18(7):493-502.

108. Kobashi Y, Uchiyama M, Matsui J. The "K-Sign"-A Novel CT Finding Suggestive before the Appearance of Pancreatic Cancer. *Cancers (Basel)*. 2021 Aug 22;13(16):4222.

109. Kobayashi A., Yamaguchi T., Ishihara T., Ohshima T., Ohno I., Seza K. et al. Assessment of portal vein invasion in pancreatic cancer by fusion 3-dimensional ultrasonography. *J. Ultrasound Med*. 2005; 24 (3): 363—9.

110. Krishna SG, Rao BB, Ugbarugba E, Shah ZK, Blaszcak A, Hinton A, Conwell DL, Hart PA. Diagnostic performance of endoscopic ultrasound for detection of pancreatic malignancy following an indeterminate multidetector CT scan: a systemic review and meta-analysis. *Surg Endosc*. 2017 Nov;31(11):4558-4567.

111. Kulig J., Kłęk S., Popiela T. et al. Chirurgiczne leczenie raka trzustki-rola współczesnej ultrasonografii i tomografii komputerowej. *Ultrasonografia*. 2006; 24 (3): 25—31.

112. Kulig P., Pach R., Pietruszka S., Banaś B., Sierżęga M., Kołodziejczyk P. Abdominal ultrasonography in detecting and surgical treatment of pancreatic carcinoma. *Pol. Przegl. Chir*. 2012; 84 (6): 285—92.

113. Kulig P, Pach R, Kulig J. Role of abdominal ultrasonography in clinical staging of pancreatic carcinoma: a tertiary center experience. *Pol Arch Med Wewn.* 2014;124(5):225-32.
114. Kwon HJ, Kim SG. Surgical treatment for advanced pancreatic cancer. *Korean J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2012 Aug;16(3):89-92.
115. Lambert A. An update on treatment options for pancreatic adenocarcinoma / A. Lambert, L. Schwarz, I. Borbath // *Therapeutic Advances in Medical Oncology.* – 2019. – Vol. 11. – P. 175883591987556.
116. Larsson SC Orsini N Wolk A . Body mass index and pancreatic cancer risk: A meta-analysis of prospective studies. *Int J Cancer* 2007;120:1993–98.
117. Lee SS, Byun JH, Park BJ, Park SH, Kim N, Park B, Kim JK, Lee MG. Quantitative analysis of diffusion-weighted magnetic resonance imaging of the pancreas: usefulness in characterizing solid pancreatic masses. *J Magn Reson Imaging.* 2008;28:928–936.
118. Levine I, Trindade AJ. Endoscopic ultrasound fine needle aspiration vs fine needle biopsy for pancreatic masses, subepithelial lesions, and lymph nodes. *World J Gastroenterol.* 2021 Jul 14;27(26):4194-4207.
119. Li JH, He R, Li YM, Cao G, Ma QY, Yang WB. Endoscopic ultrasonography for tumor node staging and vascular invasion in pancreatic cancer: a meta-analysis. *Dig Surg.* 2014;31:297–305.
120. Lin L, Li Z, Yan L, Liu Y, Yang H, Li H. Global, regional, and national cancer incidence and death for 29 cancer groups in 2019 and trends analysis of the global cancer burden, 1990-2019. *J Hematol Oncol.* 2021 Nov 22;14(1):197.
121. Lu D, Wu Y, Harris G, Cai W. Iterative mesh transformation for 3D segmentation of livers with cancers in CT images. *Comput Med Imaging Graph.* 2015 Jul;43:1-14.
122. Ma H, Liu ZX, Zhang JJ, Wu FT, Xu CF, Shen Z, Yu CH, Li YM. Construction of a convolutional neural network classifier developed by computed

tomography images for pancreatic cancer diagnosis. *World J Gastroenterol.* 2020 Sep 14;26(34):5156-5168.

123. Mackay, T.M. The risk of not receiving adjuvant chemotherapy after resection of pancreatic ductal adenocarcinoma: a nationwide analysis / Mackay T.M., Smits F.J., Roos D., Bonsing B.A., Bosscha K., Busch O.R, et al.// *HPB (Oxford).* -2020. - Vol. 22(2). - P. 233-240.

124. Maemura K, Mataka Y, Kurahara H, Iino S, Sakoda M, Ueno S, Shinchi H, Takao S, Natsugoe S. Clinical impact of intraoperative navigation using a Doppler ultrasonographic guided vessel tracking technique for pancreaticoduodenectomy. *Int Surg.* 2014 Nov-Dec;99(6):770-8.

125. Maisonneuve P, Lowenfels AB. Risk factors for pancreatic cancer: a summary review of meta-analytical studies. *Int J Epidemiol.* 2015 Feb;44(1):186-98.

126. Malvezzi, M., Bertuccio, P., Levi, F. et al. European cancer mortality predictions for the year 2014. *Ann Oncol.* 2014; 25: 1650–1656

127. Malik RF, Hasanain A, Lafaro KJ, He J, Narang AK, Fishman EK, Zaheer A. Structured CT reporting of pancreatic ductal adenocarcinoma: impact on completeness of information and interdisciplinary communication for surgical planning. *Abdom Radiol (NY).* 2022 Feb;47(2):704-714.

128. Malvezzi, M. European cancer mortality predictions for the year 2016 with focus on leukaemias / Malvezzi M., Carioli G., Bertuccio P., Rosso T., Boffetta P., Levi F., [et al], // *Ann Oncol.* - 2016. - Vol. 27(4). - P. 725-731.

129. Marcal LP, Fox PS, Evans DB, et al. Analysis of free-form radiology dictations for completeness and clarity for pancreatic cancer staging. *Abdom Imag.* 2015;40:2391–7.

130. Marley AR, Fan H, Hoyt ML, Anderson KE, Zhang J. Intake of methyl-related nutrients and risk of pancreatic cancer in a population-based case-control study in Minnesota. *Eur J Clin Nutr.* 2018 Aug;72(8):1128-1135.

131. Marthey, L. FOLFIRINOX for Locally Advanced Pancreatic Adenocarcinoma: Results of an AGEO Multicenter Prospective Observational Cohort / Marthey L., Sa-Cunha A., Blanc J.F., Gauthier M., Cueff A., [et al], // *Annals of Surgical Oncology*. - 2015. - Vol. 22. - P. 295-301.

132. McGuigan A, Kelly P, Turkington RC, Jones C, Coleman HG, McCain RS. Pancreatic cancer: A review of clinical diagnosis, epidemiology, treatment and outcomes. *World J Gastroenterol*. 2018 Nov 21;24(43):4846-4861.

133. Michaud DS, Skinner HG, Wu K, Hu F, Giovannucci E, Willett WC, Colditz GA. et al. Dietary patterns and pancreatic cancer risk in men and women. *J Natl Cancer Inst*. 2005;97(7):518–524.

134. Miriam, K. Value of three-dimensional reconstructions in pancreatic carcinoma using multidetector CT: Initial results / K. Miriam, M. Schobinger, I. Wolf [et al.] // Mizrahi J.D., Surana R., Valle J.W., Shroff R.T. Pancreatic cancer. *Lancet*. 2020;395:2008–2020.

135. Mizrahi J.D., Surana R., Valle J.W., Shroff R.T. Pancreatic cancer. *Lancet*. 2020;395:2008–2020. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30974-0.

136. Moghbel M, Mashohor S, Mahmud R, Saripan MI. Automatic liver segmentation on Computed Tomography using random walkers for treatment planning. *EXCLI J*. 2016 Aug 10;15:500-517.

137. Moussa I, Day RS, Li R, Du XL, Kaseb AO, Jalal PK, Daniel-MacDougall C, Hatia RI, Abdelhakeem A, Rashid A, Chun YS, Li D, Hassan MM. Dietary Patterns and Hepatocellular Carcinoma Risk among US Adults. *Nutrients*. 2021 Jun 11;13(6):2011.

138. Miller-Ocuin JL, Zenati MS, Ocuin LM, Varley PR, Novak SM, Winters S, Zureikat AH, Zeh HJ 3rd, Hogg ME. Failure to Treat: Audit of an Institutional Cancer Registry Database at a Large Comprehensive Cancer Center Reveals Factors Affecting the Treatment of Pancreatic Cancer. *Ann Surg Oncol*. 2017 Aug;24(8):2387-2396.

139. Nadeem HR, Akhtar S, Ismail T, Sestili P, Lorenzo JM, Ranjha MMAN, Jooste L, Hano C, Aadil RM. Heterocyclic Aromatic Amines in Meat: Formation, Isolation, Risk Assessment, and Inhibitory Effect of Plant Extracts. *Foods*. 2021 Jun 24;10(7):1466.

140. National Comprehensive Cancer Network. Pancreatic Adenocarcinoma. NCCN Guidelines [электронный ресурс]. – Режим доступа: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp

141. Neoptolemos, J.P. ESPAC-4: A multicenter, international, openlabel randomized controlled phase III trial of adjuvant combination chemotherapy of gemcitabine (GEM) and capecitabine (CAP) versus monotherapy gemcitabine in patients with resected pancreatic ductal adenocarcinoma / Neoptolemos J.P. [et al], // ASCO Annual Meeting Proceedings. - 2016. - Vol. 34 (18). - LBA4006.

142. Ngamruengphong S., Swanson K., Shah N.D., Wallace M.B. Preoperative endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration does not impair survival of patients with resected pancreatic cancer. *Divis. Gastroenterol. Hepatol*. 2015; 64 (7): 1105–1110.

143. Oba, A. Neoadjuvant Treatment in Pancreatic Cancer / Oba A., Ho F., Bao Q.R., Al-Musawi M.H., Schulick R.D., Del Chiaro M.// *Front Oncol*. - 2020. - Vol. 10. -P. 245.

144. Okaniwa S. Role of transabdominal ultrasound in the diagnosis of autoimmune pancreatitis. *J Med Ultrason* (2001). 2021 Oct;48(4):525-536.

145. Onweni C, Balagoni H, Treece JM, Addo Yobo E, Patel A, Phemister J, Srinath M, Young MF. Autoimmune Pancreatitis Type 2: Case Report. *J Investig Med High Impact Case Rep*. 2017 Oct 10;5(4):2324709617734245.

146. Opong KW, Maheshwari P, Nayar MK, Darne A, Parkinson D, Leeds JS, Haugk B. Utility of endoscopic ultrasound-guided fine-needle biopsy in the diagnosis of type 1 autoimmune pancreatitis. *Endosc Int Open*. 2020 Dec;8(12):E1855-E1861.

147. Ottaiano, A. Nab-Paclitaxel and Gemcitabine in Advanced Pancreatic Cancer: The One-year Experience of the National Cancer Institute of Naples / A. Ottaiano [et al.] // *Anticancer Res.* - 2017. - Vol. 4 (37). - P. 1975-1978.

148. Ozaka, M. A phase II study of modified FOLFIRINOX for chemotherapy-naive patients with metastatic pancreatic cancer / Ozaka M., Ishii H., Sato T., Ueno M., Ikeda M., Uesugi K., [et al], // *Cancer Chemother Pharmacol.* - 2018. - Vol. 81(6). - P. 1017-1023.

149. Paluszkiewicz P Smolińska K Dębińska I et al. . Main dietary compounds and pancreatic cancer risk. The quantitative analysis of case-control and cohort studies. *Cancer Epidemiol*2012;36:60–67.

150. Panthangi V, Cyril Kurupp AR, Raju A, Luthra G, Shahbaz M, Almatooq H, Foucambert P, Esbrand FD, Zafar S, Khan S. Association Between *Helicobacter pylori* Infection and the Risk of Pancreatic Cancer: A Systematic Review Based on Observational Studies. *Cureus.* 2022 Aug 29;14(8):e28543.

151. Pappalardo A, Giunta EF, Tirino G, Pompella L, Federico P, Daniele B, De Vita F, Petrillo A. Adjuvant Treatment in Pancreatic Cancer: Shaping the Future of the Curative Setting. *Front Oncol.* 2021 Aug 16;11:695627.

152. Pelosi, E. Pancreatic Cancer: Molecular Characterization, Clonal Evolution and Cancer Stem Cells [Text] / E. Pelosi, G. Castelli, U. Testa // *Biomedicines.* – 2017. – Vol. 5, № 4. – P. pii: E65. doi: 10.3390/biomedicines5040065. Review.

153. Perez K, Clancy TE, Mancias JD, Rosenthal MH, Wolpin BM. When, What, and Why of Perioperative Treatment of Potentially Curable Pancreatic Adenocarcinoma. *J Clin Oncol.* 2017 Feb 10;35(5):485-489.

154. Prashanth, R. Epidemiology of Pancreatic Cancer: Global Trends, Etiology and Risk Factors / Prashanth Rawlaa, Tagore Sunkarab, Vinaya Gaduputic. // *World J Oncol.* - 2019. - Vol. 10(1). - P. 10-27.

155. Principe DR, Rana A. Updated risk factors to inform early pancreatic cancer screening and identify high risk patients. *Cancer Lett.* 2020 Aug 10;485:56-65.
156. Pu L.Z., Singh R. Malignant biliary obstruction: evidence for best practice // *Gastroenterol. Res. Pract.*- 2016.- Vol.2016.-Article 3296801.
157. Puli SR, Bechtold ML, Buxbaum JL, Eloubeidi MA. How good is endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration in diagnosing the correct etiology for a solid pancreatic mass: A meta-analysis and systematic review. *Pancreas.* 2013;42:20–26
158. Qiu, B. Transcatheter arterial infusion for pancreatic cancer: a 10-year National Cancer Center experience in 115 patients and literature review / Qiu B., Zhang X., Tsauo J., Zhao H, Gong T., [et al], // *Abdom Radiol (NY).* - 2019. - Vol. 44(8). - P. 2801-2808.
159. Qiwen Bena,b,e, Maojin Xub,c,e, Xiaoyan Ninga, Jun Liud, Shangyou Honga,b, Wen Huanga,b, Huagao Zhangb, Zhaoshen Lia. Diabetes mellitus and risk of pancreatic cancer: A meta-analysis of cohort studies. September 2011 Volume 47, Issue 13, Pages 1928–1937 *European Journal of Cancer*
160. Rahib L., Smith B.D., Aizenberg R., Rosenzweig A.B., Fleshman J.M., Matrisian L.M. Projecting cancer incidence and deaths to 2030: the unexpected burden of thyroid, liver, and pancreas cancers in the United States. *Cancer Res.* 2014; 74(11): 2913–21. doi: 10.1158/0008-5472. CAN-14-0155.
161. Raman SP, Horton KM, Fishman EK. Multimodality imaging of pancreatic cancer-computed tomography, magnetic resonance imaging, and positron emission tomography. *Cancer J.* 2012;18:511–522.
162. Raman SP, Chen Y, Fishman EK. Cross-sectional imaging and the role of positron emission tomography in pancreatic cancer evaluation. *Semin Oncol.* 2015 Feb;42(1):40-58.

163. Roeder F. Neoadjuvant radiotherapeutic strategies in pancreatic cancer. *World J Gastrointest Oncol.* 2016 Feb 15;8(2):186-97. doi: 10.4251/wjgo.v8.i2.186. PMID: 26909133; PMCID: PMC4753169.
164. Rayan D.P. , T.S. Hong, N. Bardeesy Pancreatic adenocarcinoma D.P. Rayan // *N. Engl. J. Med.*- 2014.- Vol.371, N.11.- P.1039-1049.
165. Ren H, Mori N, Hirasawa M, Hamada S, Mugikura S, Masamune A, Takase K. Abnormal Findings on "T1WI or DWI or MRCP:" An Effective Boolean Interpretation Model in Discriminating Small Pancreatic Ductal Adenocarcinoma from Control Group. *J Clin Imaging Sci.* 2021 Oct 12;11:54.
166. Rickes S, Unkrodt K, Neye H, Ocran KW, Wermke W. Differentiation of pancreatic tumours by conventional ultrasound, unenhanced and echo-enhanced power Doppler sonography. *Scand J Gastroenterol.* 2002;37:1313–1320.
167. Rose JB, Rocha F, Alseidi A, Helton S. Posterior 'superior mesenteric artery first' approach for resection of locally advanced pancreatic cancer. *Ann Surg Oncol.* 2014 Jun;21(6):1927-8. doi: 10.1245/s10434-013-3431-6. Epub 2013 Dec 27. PMID: 24370905.
168. Rouanet F, Rullier E, Lelong L, et al. Tailored treatment strategy for locally advanced rectal carcinoma based on the tumor response to induction chemotherapy: preliminary results of the French phase II multicenter GRECCAR4 trial. *Dis Colon Rectum.* 2017;60(7):653-63.
169. Saeedi P, Petersohn I, Salpea P, et al. ; IDF Diabetes Atlas Committee . Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. *Diabetes Res Clin Pract.* 2019;157:107843.
170. Sauvanet A., Boher J.-M., Paye F. Severe Jaundice increases early severe morbidity and decreases long-term survival after pancreaticoduodenectomy for pancreatic adenocarcinoma // *J. Amer. Coll. Surg.*- 2015.- Vol.221, N.2.-P.380-389.

171. Schwarz L, Katz MH. Diagnosis and management of borderline resectable pancreatic adenocarcinoma. *Hematol Oncol Clin North Am* 2015; 29 (4): 727-740.
172. Shin S, Choi JH, Lee KE, Yoon JH, Lee W. Risk and Status of Gastrointestinal Cancer According to the International Standard Industrial Classification in Korean Workers. *Cancers (Basel)*. 2022 Oct 21;14(20):5164.
173. Shinoda S, Nakamura N, Roach B, Bernlohr DA, Ikramuddin S, Yamamoto M. Obesity and Pancreatic Cancer: Recent Progress in Epidemiology, Mechanisms and Bariatric Surgery. *Biomedicines*. 2022 May 31;10(6):1284.
174. Siegel, R.L. Cancer Statistics 2020 [Text] / R.L. Siegel, K.D. Miller, A. Jemal // *CA Cancer J. Clin.*- 2020.- Vol.70, N.1.- P.7-30.
175. Simoes PK, Olson SH, Saldia A, Kurtz RC. Epidemiology of pancreatic adenocarcinoma. *Chin Clin Oncol*. 2017 Jun;6(3):24. doi: 10.21037/cco.2017.06.32. PMID: 28705001.
176. Solodinina EN, Starkov YG, Kurushkina NA, Egorov VI. [Endoscopic ultrasonography in determining resectability of the pancreatic adenocarcinoma]. *Eksp Klin Gastroenterol*. 2014;(9):56-60.
177. Somers I., Bipat S. Contrast-enhanced CT in determining resectability in patients with pancreatic carcinoma: a metaanalysis of the positive predictive values of CT. *Eur. Radiol*. 2017; 27 (8): 3408–3435.
178. Subhan M, Saji Parel N, Krishna PV, Gupta A, Uthayaseelan K, Uthayaseelan K, Kadari M. Smoking and Pancreatic Cancer: Smoking Patterns, Tobacco Type, and Dose-Response Relationship. *Cureus*. 2022 Jun 16;14(6):e26009.
179. Sung, H. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries / H. Sung, J. Ferlay, R.L. Siegel, M. Laversanne, I. Soerjomataram, A. Jemal, F. Bray // *CA Cancer J Clin*. – 2021. – Vol.71. – №3. – P.209-249.

180. Tamm EP, Balachandran A, Bhosale PR, Katz MH, Fleming JB, Lee JH, Varadhachary GR. Imaging of pancreatic adenocarcinoma: update on staging/resectability. *Radiol Clin North Am.* 2012;50:407–428.

181. Tavakkoli, A. Racial disparities and trends in pancreatic cancer incidence and mortality in the United States / A. Tavakkoli, A.G. Singal, A.K. Waljee, B.J. Elmunzer, S.L. Pruitt [et al.] // *Clinical Gastroenterology and Hepatology.* - 2020. -Vol. 18(1).-P. 171-178

182. Tee, M.C. Indications and perioperative outcomes for pancreatectomy with arterial resection / M.C. Tee, A.C. Krajewski, R.T. Groeschl, M.B. Farnell, D.M. Nagorney [et al.] // *J Am Coll Surg.* - 2018. - Vol. 227. - P. 255-269.

183. Tonini V, Zanni M. Pancreatic cancer in 2021: What you need to know to win. *World J Gastroenterol.* 2021 Sep 21;27(35):5851-5889.

184. Tseng D.S., van Santvoort H.C., Feghali S., Besselink M.G., Zuithoff N.P., Borel Rinkes I.H., van Leeuwen M.S., Molenaar I.Q. Diagnostic accuracy of CT in assessing extraregional lymphadenopathy in pancreatic and periampullary cancer: a systematic review and meta-analysis. *Surg. Oncol.* 2014; 23 (4): 229–235.

185. Vanek P, Eid M, Psar R, Zoundjiekpon V, Urban O, Kunovský L. Current trends in the diagnosis of pancreatic cancer. *Vnitr Lek.* 2022 Fall;68(6):363-370.

186. Vargas R, Nino-Murcia M, Trueblood W, Jeffrey RB Jr. MDCT in Pancreatic adenocarcinoma: prediction of vascular invasion and resectability using a multiphasic technique with curved planar reformations. *AJR Am J Roentgenol.* 2004 Feb;182(2):419-25.

187. Wang J., Wu X., Ping Yin, Qiaozhen Guo, Wei Hou, Yawen Li, Yun Wang, Bin Cheng. EUS-guided fine needle aspiration (EUS-FNA) versus fine needle biopsy (EUS-FNB): A comparison of technical success, efficacy and cost analysis for pancreas masses. *Gastrointest. Endosc.* 2013; 77 (4): 373.

188. Wangermez M. Endoscopic ultrasound of pancreatic tumors. *Diagn Interv Imaging.* 2016 Dec;97(12):1287-1295.

189. Wei N, Shi RH, Yu T. Development and validation of a clinical prediction model to estimate the probability of malignancy in solid pancreatic lesions and explore its value in the atypical diagnostic category after endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy (EUS-FNA). *Transl Cancer Res.* 2020 Nov;9(11):6801-6810.
190. Wickramasekara Rajapakshage BK, Ellearaewe Garuhamilage JP, De Silva DD, Dangolla A. Dimensional ultrasonographic relationship of the right lobe of pancreas with associated anatomic landmarks in clinically normal dogs. *J Vet Med Sci.* 2016 Jan;78(1):1-5.
191. Wong JC, Lu DS. Staging of pancreatic adenocarcinoma by imaging studies. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2008 Dec;6(12):1301-8.
192. Wu W, He X, Yang L, Wang Q, Bian X, Ye J, Li Y, Li L. Rising trends in pancreatic cancer incidence and mortality in 2000-2014. *Clin Epidemiol.* 2018 Jul 9;10:789-797.
193. Wysocka O, Kulbacka J, Saczko J. Adjuvant, neoadjuvant, and experimental regimens in overcoming pancreatic ductal adenocarcinoma. *Prz Gastroenterol.* 2016;11(3):155-162.
194. Xu Z, Conrad BN, Baucom RB, Smith SA, Poulouse BK, Landman BA. Abdomen and spinal cord segmentation with augmented active shape models. *J Med Imaging (Bellingham).* 2016 Jul;3(3):036002.
195. Yoon S.H., Lee J.M., Cho J.Y., Lee K.B., Kim J.E., Moon S.K., Kim S.J., Baek J.H., Kim S.H., Kim S.H., Lee J.Y., Han J.K., Choi B.I. Small (< 20 mm) pancreatic adenocarcinomas: analysis of enhancement patterns and secondary signs with multi phasic multidetector CT. *Radiology.* 2011; 259 (2): 442–452.
196. Yoshida T, Yamashita Y, Kitano M. Endoscopic Ultrasound for Early Diagnosis of Pancreatic Cancer. *Diagnostics (Basel).* 2019 Jul 24;9(3):81.
197. Young, J. Comparison of ECOG/WHO performance status and ASA score as a measure of functional status / J. Young, T. Badgery-Parker, T. Dobbins [et al], // *J Pain Symptom Manage.* - 2015. - Vol. 49(2). - P. 258-264.

198. Yu, J. Time to progression of pancreatic ductal adenocarcinoma from low-to-high tumor stages / J. Yu, A.L. Blackford, M. Dal Molin [et al]. // *Gut*. - 2015. -Vol. 64.-P. 1783-1789.
199. Zamboni GA, Ambrosetti MC, D'Onofrio M, Pozzi Mucelli R. Ultrasonography of the pancreas. *Radiol Clin North Am*. 2012 May;50(3):395-406.
200. Zhang L, Sanagapalli S, Stoita A. Challenges in diagnosis of pancreatic cancer. *World J Gastroenterol*. 2018;24(19):2047–2060.
201. Zhang S.-H. Efficacy of different chemotherapy regimens in treatment of advanced or metastatic pancreatic cancer: A network meta-analysis / S.-H. Zhang, G.-F. Liu, X.-F. Li et al. // *Journal of Cellular Physiology*. – 2018. – Vol. 233. – № 4. – P. 3352-3374.
202. Zheng J, Guintier MA, Merchant AT, Wirth MD, Zhang J, Stolzenberg-Solomon RZ, Steck SE. Dietary patterns and risk of pancreatic cancer: a systematic review. *Nutr Rev*. 2017 Nov 1;75(11):883-908.
203. Zhu M, Zhang C, Yan J, Sun J, Zhao X, Zhang L, Yin L. Accuracy of quantitative diffusion-weighted imaging for differentiating benign and malignant pancreatic lesions: a systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol*. 2021 Oct;31(10):7746-7759.