

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«РОССИЙСКИЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР РЕНТГЕНОРАДИОЛОГИИ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

На правах рукописи

ДЖИГКАЕВА МАРИНА МИХАЙЛОВНА

**«РОЛЬ НИЗКОДОЗНОЙ ПЕРФУЗИОННОЙ КОМПЬЮТЕРНОЙ
ТОМОГРАФИИ ПРИ ЧРЕСКОЖНОЙ БИОПСИИ НОВООБРАЗОВАНИЙ
ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ
ПОД УЛЬТРАЗВУКОВЫМ КОНТРОЛЕМ В РЕЖИМЕ FUSION»**

3.1.25. Лучевая диагностика

**Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук**

**Научный руководитель:
доктор медицинских наук
Лагкуева Ирина Джабраиловна**

Москва – 2026

ОГЛАВЛЕНИЕ

ОГЛАВЛЕНИЕ	2
ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. РАК ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ. АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОБЛЕМЫ. ЛУЧЕВАЯ И МАЛОИНВАЗИВНАЯ ДИАГНОСТИКА ЗАБОЛЕВАНИЯ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	10
1.1. Актуальность.....	10
1.2. Ультразвуковое исследование (УЗИ)	14
1.3. Компьютерная томография с внутривенным контрастным усилением (КТ с в/в КУ).	15
1.4. Низкодозная перфузионная компьютерная томография (ндПКТ).....	17
1.5. ПЭТ-КТ (позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией)	19
1.6. МРТ-ДКУ (магнитно-резонансная томография с динамическим контрастным усилением).	20
1.7. Пункционная биопсия.	Error! Bookmark not defined.
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	28
2.1. Характеристика пациентов.....	28
2.2. Дизайн исследования.....	37
2.3. Методика низкодозной перфузионной компьютерной томографии (ндПКТ) образований поджелудочной железы	39
2.4. Методика чрескожной прицельной биопсии образований поджелудочной железы с ориентацией на данные ндПКТ под контролем УЗИ в режиме Fusion	49
2.5. Статистическая обработка данных	53
ГЛАВА 3. РОЛЬ ндПКТ ПРИ ЧРЕСКОЖНОЙ ПРИЦЕЛЬНОЙ БИОПСИИ ОБРАЗОВАНИЙ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПОД КОНТРОЛЕМ УЗИ В РЕЖИМЕ FUSION (результат собственных исследований).	56
3.1. Непосредственные результаты комбинированного метода навигации при чрескожной прицельной биопсии образований поджелудочной железы.....	56
3.2. Анализ показателей низкодозной перфузионной компьютерной томографии (ндПКТ) образований поджелудочной железы	71
3.3. Клиническое наблюдение №1	75
3.4. Клиническое наблюдение №2	76

3.5. Алгоритм обследования пациентов с образованиями в поджелудочной железе путём интеграции данных ндПКТ и УЗИ в режиме Fusion при чрескожной прицельной биопсии.	80
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	83
ВЫВОДЫ	93
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	94
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	95
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	96

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы

Рак поджелудочной железы является 6-ой по значимости причиной смертности в мире в структуре всех онкологических заболеваний [128]. Своевременная диагностика от выявления образования по данным лучевых методов исследования до установления морфологического диагноза на основании изучения материала, полученного во время пункционной биопсии, является одним из определяющих факторов продолжительности жизни больных со злокачественными новообразованиями поджелудочной железы и в исходе заболевания [84].

Тенденция к увеличению частоты заболеваемости раком поджелудочной железы по данным мировой статистики на сегодняшний день делает крайне важным поиск способов, повышающих диагностическую точность определения характера новообразований поджелудочной железы [44, 104].

В последнее время методы компьютерного анализа широко применяются в дифференциальной диагностике образований гепатопанкреатодуоденальной зоны, в том числе, для поджелудочной железы. Однако, несмотря на обнадеживающие результаты, исследования по части искусственного анализа медицинских изображений все еще требуют дальнейшего изучения ввиду несоответствия между уровнем машинного обучения и сложностью поставленных задач [16, 127].

Компьютерная томография с внутривенным болюсным контрастным усилением (КТ с в/в КУ) является современным и неотъемлемым методом лучевой диагностики опухолей поджелудочной железы [109]. Спектр возможностей стандартной КТ с в/в КУ расширяется при добавлении в протокол сканирования низкодозного перфузионного исследования (низкодозная перфузионная компьютерная томография - ндПКТ), которое позволяет охарактеризовать параметры микроциркуляции тканей путем математического расчета [142]. Возможности ндПКТ в оценке перфузии и в выявлении различий параметров внутриопухолевого кровотока можно рассмотреть в качестве перспективного и прогрессивного метода навигации при планировании прицельной чрескожной

биопсии подозрительных на рак образований поджелудочной железы, которые, как правило, имеют гетерогенную структуру [44, 41].

На сегодняшний день УЗИ прочно занимает лидирующую позицию при чрескожной биопсии опухолей поджелудочной железы для ориентирования в режиме реального времени и забора биопсийного материала. Между тем метод демонстрирует несовершенство в контексте навигационных возможностей в структуре самой опухоли, что проявляется получением нерепрезентативного материала и потенцирует поиск эффективного способа для повышения диагностической информативности морфологического исследования [44, 104].

Навигационные возможности ндПКТ при чрескожной биопсии образований поджелудочной железы под контролем УЗИ в настоящее время остаются неизученными. В литературе имеются публикации, посвященные роли ндПКТ в дифференциальной диагностике образований поджелудочной железы, почек и легких на основании показателей кровотока в зоне интереса, однако, работ, посвященных изучению возможностей ндПКТ в выборе внутриопухолевой «мишени» при чрескожной прицельной биопсии образований поджелудочной железы под УЗ-контролем в режиме Fusion, нет [8, 15, 18].

Вышеперечисленное определяет актуальность данной научной работы, диктует необходимость изучения комбинированного подхода для повышения результативности чрескожной биопсии образований поджелудочной железы.

Цель исследования

Повышение диагностической эффективности чрескожной прицельной биопсии образований поджелудочной железы под ультразвуковым контролем с применением данных низкодозной перфузионной компьютерной томографии в качестве метода внутриопухолевой навигации.

Задачи исследования

1. Разработать и апробировать методику низкодозной перфузионной компьютерной томографии для чрескожной прицельной биопсии образований

поджелудочной железы, выполняемой под ультразвуковым контролем в режиме Fusion.

2. Оценить результаты сравнительного анализа перфузионных показателей образований поджелудочной железы в зависимости от результатов гистологического исследования у пациентов исследуемой группы.
3. Провести сравнительный анализ эффективности стандартной чрескожной биопсии и чрескожной прицельной биопсии образований поджелудочной железы под ультразвуковым контролем с навигацией по данным низкодозной перфузионной компьютерной томографии в режиме Fusion.
4. Определить показания к низкодозной перфузионной компьютерной томографии для чрескожной прицельной биопсии образований поджелудочной железы и разработать алгоритм обследования пациентов.

Научная новизна исследования

1. Впервые данные ндПКТ применены в качестве навигационного элемента при выполнении чрескожной биопсии опухолей поджелудочной железы. Впервые разработана методика двойной навигации для чрескожной биопсии образований поджелудочной железы с применением данных ндПКТ и УЗИ в режиме Fusion.
2. Определена диагностическая значимость ндПКТ в зависимости от локализации, размеров и структуры образований поджелудочной железы.
3. Определены показания к проведению чрескожной прицельной биопсии с использованием данных ндПКТ на основании показателей чувствительности, специфичности и точности метода.
4. Разработан алгоритм обследования пациентов с образованиями в поджелудочной железе для установления морфологического диагноза.

Практическая значимость

1. Установлено, что разработанная методика ндПКТ повышает результативность чрескожной биопсии образований поджелудочной железы путем определения внутриопухолевой «мишени» и может быть использована в диагностическом алгоритме морфологической верификации диагноза.

2. Предикторами получения диагностически значимого материала при чрескожной прицельной биопсии являются гетерогенная структура образований и размеры 2-4см.

Положения, выносимые на защиту

1. Разработанная методика низкодозной перфузионной компьютерной томографии для проведения чрескожной прицельной биопсии под ультразвуковым контролем подозрительных на рак образований поджелудочной железы позволяет получать диагностически значимый материал для верификации морфологического диагноза.

2. Выполнение чрескожной биопсии образований поджелудочной железы под ультразвуковым контролем с применением данных низкодозной перфузионной компьютерной томографии в режиме Fusion снижает кратность биопсий за одно хирургическое вмешательство и, следовательно, риск развития возможных осложнений.

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты диссертационной работы внедрены в клиническую практику ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Материалы диссертационного исследования используются в работе методического аккредитационно-симуляционного учебного центра МЗ РФ на базе РНЦРР и кафедре рентгенорадиологии ИНОПР РНИМУ им. Н.И. Пирогова при проведении тематических лекций при прохождении курсов профессиональной переподготовки и тренингов врачей-рентгенологов, врачей-онкологов, хирургов.

Личный вклад автора

Вклад автора заключается в непосредственном участии на всех этапах исследования от выбора темы, постановки цели и задач, их реализации до обобщения и обсуждения полученных результатов в научных публикациях, докладах и внедрении в практику. Автором проанализированы данные литературы,

данные медицинской документации, лучевых и морфологических методов исследований. Автор непосредственно участвовал в выполнении пациентам эндПКТ-исследования с последующей навигацией по ее данным при чрескожной биопсии. Автором проведена статистическая обработка полученных данных и анализ результатов исследования, сформулированы выводы и практические рекомендации.

Апробация результатов работы

Результаты диссертационного исследования доложены и обсуждены на отечественных и международных научно-практических конгрессах и конференциях:

- на общероссийской конференции «Современная онкология из центра в регионы - VI», 2026 г., Курск;
- на VI международной конференции Азербайджанского общества радиологов, 2026 г., Баку;
- запланирован доклад в ноябре на ежегодном конгрессе российского общества рентгенологов и радиологов (РОРР), 2026 г., Москва.

Апробация диссертационного исследования состоялась 19 октября 2026 года на совместном заседании научно-практической конференции и ученого совета по апробациям диссертационных работ ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации протокол № 6. Работа рекомендована к официальной защите.

Публикации

По теме диссертационного исследования опубликованы три научные работы, в журналах, включенных в «Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий», рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ для опубликования основных научных результатов диссертации, из которых две индексированы в международной системе SCOPUS.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 116 страницах машинописного текста, состоит из введения, главы «обзор литературы», главы «материалы и методы исследования», главы «результаты собственных исследований», заключения, выводов, практических рекомендаций, клинических наблюдений, списка использованной литературы, содержащего 22 отечественных и 126 зарубежных источников. Работа иллюстрирована 20 рисунками, 5 графиками и 24 таблицами.

ГЛАВА 1. РАК ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ. АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОБЛЕМЫ. ЛУЧЕВАЯ И МАЛОИНВАЗИВНАЯ ДИАГНОСТИКА ЗАБОЛЕВАНИЯ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1. Актуальность

Рак поджелудочной железы (РПЖ) занимает 11-ое место по заболеваемости в мире в структуре всех онкологических заболеваний. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) на 100 тыс. населения приходится 11 новых случаев, при этом показатель заболеваемости у мужчин несколько выше - 5,5 новых случаев в год по сравнению с 4,0 новыми случаями у женщин. Смертность от злокачественных опухолей поджелудочной железы несоизмеримо заболеваемости и по данным Global cancer statistics от 2026 года занимает 6-е место [6, 128].

Согласно данным онкологической помощи населению России за период с 2015г. до 2025 года отмечается увеличение распространенности рака поджелудочной железы с 11,8 до 14,8 случаев на 100 тыс., при этом ранняя диагностика рака поджелудочной железы по-прежнему остается сложной задачей и составляет 8,9% в 1 стадию, 35,8% - в 3 стадию [6].

Прогноз при раке поджелудочной железы по-прежнему остается неблагоприятным, общая 5-летняя выживаемость не превышает 6,3%. По данным Международного агентства по изучению рака ВОЗ к 2045 г. прогнозируется увеличение заболеваемости и смертности от протоковой аденокарциномы поджелудочной железы почти в два раза, вследствие чего она может стать одной из ведущих причин онкологической смертности [128].

На протоковую аденокарциному приходится более 95% среди всех новообразований поджелудочной железы, менее 5% опухолей составляют редкие гистологические подтипы (железисто-плоскоклеточный, коллоидный, гепатоидный, медуллярный, перстневидно-клеточный, недифференцированный, недифференцированный рак с остеокластоподобными гигантскими клетками) [49, 57, 68].

Согласно 6-му изданию международной гистологической классификации эпителиальных опухолей поджелудочной железы ВОЗ 2026 г. различают:

Доброкачественные

Серозная цистаденома

Предзлокачественные изменения поджелудочной железы

1. Панкреатическая интраэпителиальная неоплазия 3 степени
2. Внутрисекреторная папиллярная муцинозная опухоль с лёгкой или умеренно выраженной дисплазией
3. Внутрисекреторная папиллярная муцинозная опухоль с тяжёлой дисплазией
4. Внутрисекреторная тубулопапиллярная опухоль
5. Муцинозная кистозная опухоль с лёгкой или умеренно выраженной дисплазией
6. Муцинозная кистозная опухоль с тяжёлой дисплазией
7. Простая муцинозная киста

Злокачественные

1. Секреторная аденокарцинома
2. Аденоплоскоклеточный рак
3. Коллоидный рак (муцинозный некистозный рак)
4. Гепатоидный рак
5. Медуллярный рак
6. Перстневидноклеточный рак
7. Недифференцированный рак
8. Недифференцированный рак с остеокластоподобными гигантскими клетками
9. Ацинарноклеточная карцинома
10. Ацинарноклеточная цистаденокарцинома
11. Внутрисекреторная папиллярная муцинозная опухоль, ассоциированная с инвазивной высоко-, умеренно-, низкодифференцированной секреторной аденокарциномой
12. Смешанный ацинарно-секреторный рак
13. Смешанный ацинарно-нейроэндокринный рак

14. Смешанный ацинарно-нейроэндокринно-протоковый рак
15. Смешанный протоково-нейроэндокринный рак
16. Муцинозная кистозная опухоль, ассоциированная с инвазивной высоко-, умеренно-, низкодифференцированной протоковой аденокарциномой
17. Панкреатобластома
18. Серозная цистаденокарцинома
19. Солидно-псевдопапиллярная опухоль

В 6-ом издании классификации ВОЗ 2026 года ацинарная кистозная опухоль была исключена и в качестве неопластического кистозного поражения была включена простая муцинозная киста – кистозное образование размерами более 1 см, выстланное эпителием желудочного типа, без признаков папиллярной структуры и стромы овариального типа. Простые муцинозные кисты рассматриваются как вероятные предшественники протоковой аденокарциномы ввиду выявления соматических изменений в ряде онкогенов и генов-супрессоров опухолей, включая KRAS, BRAF, TP53 и SMAD4 [28, 104].

К основным факторам риска рака поджелудочной железы относятся такие заболевания как сахарный диабет, встречающийся у 40% больных раком, курение, на фоне которого рак встречается в 2,2 раза чаще, хронический панкреатит, при котором риск возникновения рака возрастает в 25 раз [44, 88].

В данной главе мы подробно остановимся на протоковой аденокарциноме, в частности, на сложностях лучевой, малоинвазивной диагностики и морфологической верификации заболевания.

Основными причинами получения ложных результатов, снижающих диагностическую эффективность чрескожной пункционной биопсии при протоковой аденокарциноме, являются гистопатологические особенности неоплазии [39, 58, 61, 89]. Среди основных компонентов протоковой аденокарциномы, которые определяют ее гетерогенную микро- и макроструктуру, следует выделить атипичные железистые клетки различной степени дифференцировки, десмопластический компонент (фиброзная строма),

некротические и воспалительные участки [59, 84, 88]. Десмопластическая строма является превалирующей и может составлять до 50-80% всей опухоли. Фиброзный и некротический компоненты опухоли относятся к основным факторам, затрудняющим установление морфологического диагноза [90, 107, 134]. Задача дополнительно усложняется сопутствующими перифокальными реактивными изменениями в ткани поджелудочной железы [102].

Знание морфологических особенностей протоковой аденокарциномы поджелудочной железы и признание их основной причиной получения ложных результатов диктует необходимость поиска методов, позволяющих выявлять наиболее информативные внутриопухолевые участки для биопсии и установления окончательного диагноза [30]. Среди последних научных работ, направленных на изучение структурных особенностей протоковой аденокарциномы, в частности на дифференциацию и выявление выраженности стромального компонента опухоли, можно выделить исследования компьютерного обучения для определения молекулярных подтипов опухоли, опираясь на срезы постоперационного материала или фрагменты биопсийной ткани [27, 127, 132]. Продолжаются исследования, посвященные предоперационной оценке десмопластической стромы протоковой аденокарциномы в качестве прогностического маркера, корреляции фиброза и контрастного усиления при трехфазном КТ-исследовании с контрастированием, при ПЭТ-КТ с ингибиторами активации фибробластов, меченных радиоактивными изотопами, корреляции контрастного усиления опухоли (косвенной оценки ангиогенеза и выраженности стромального матрикса) и химиорезистентности [30, 50, 67, 116].

В настоящее время предпринимаются попытки разработки цифровых маршрутизаторов для последовательного комплексного обследования пациентов с целью повышения диагностики неопластических образований поджелудочной железы, учитывая неспецифические клинические проявления [3]. Для улучшения показателей ранней диагностики рака поджелудочной железы большое количество исследований посвящено изучению и поиску специфических лабораторных маркеров заболевания, однако, в клинической практике по-прежнему основное

значение придают визуализационным методам, таким как: чрескожное и эндоскопическое ультразвуковое исследование, компьютерная томография с контрастным усилением, магнитно-резонансная томография, лапароскопия [5, 34, 36, 74].

1.2. Ультразвуковое исследование (УЗИ)

УЗИ является наиболее распространенным среди всех методов исследования в диагностике заболеваний органов брюшной полости ввиду своей доступности и неинвазивности, что позволяет использовать его для скрининга. Достоинствами данного метода являются высокая информативность, возможность полипозиционного исследования, отсутствие лучевой нагрузки. УЗИ является методом первой линии при выявлении опухолей поджелудочной железы [11, 14, 83]. Так же метод рекомендован для динамического наблюдения пациентов с хроническим панкреатитом, которые находятся в группе риска по развитию рака поджелудочной железы [1, 71].

В современной клинической практике УЗ-метод прочно закрепился в качестве навигационного элемента. Развитие УЗ-технологий существенно расширило возможности его использования в морфологической диагностике благодаря портативности, короткому времени процедуры, способности визуализировать и контролировать ход пункционной иглы в режиме реального времени, повышая информативность получаемого материала и демонстрируя безопасный уровень профиля. Метод получил широкое применение при биопсиях образований поджелудочной железы как при трансабдоминальном доступе, так и при эндоскопическом виде вмешательств [19, 70].

Согласно данным ряда авторов чрескожное УЗИ имеет более низкую чувствительность в сравнении с эндоскопическим ультразвуковым исследованием (эндоУЗИ) и составляет 76,5% против 94,6% соответственно [1]. Однако, в случаях с солидными опухолями и при хроническом панкреатите преимущество на стороне чрескожного УЗИ, в то время как при кистозных образованиях в качестве эталонного метода рассматривается эндоУЗИ [69, 122, 144].

УЗИ имеет ряд ограничений, среди которых основными являются операторозависимость, качество и возможности имеющегося УЗ-оборудования, необходимость подготовки пациента, зависимость визуализации от выраженности подкожно-жировой клетчатки пациента и желудочно-кишечного газа, ввиду чего чувствительность метода варьирует в широких пределах от 60% до 90% [33, 84].

1.3. Компьютерная томография с внутривенным контрастным усилением (КТ с в/в КУ).

На сегодняшний день несмотря на развитие инструментальных технологий наиболее востребованным и основным методом лучевой диагностики рака поджелудочной железы является КТ с в/в КУ [31, 34, 82, 132]. Метод дает исчерпывающую информацию об анатомических особенностях и структурных изменениях как в самой поджелудочной железе, так и в гепатопанкреатодуоденальной зоне, обладает высокой разрешающей способностью, а возможность построения мультипланарных реконструкций позволяет хорошо дифференцировать не только опухоль, но и сосуды, в том числе мелкого калибра, выявлять вариантную анатомию целиако-мезентериального бассейна, особенности коллатерального венозного оттока, что играет важную роль для предоперационного планирования хирурга [1, 41, 106, 109].

КТ требует строгого соблюдения стандартов методики, позволяющих в последующем качественно анализировать полученные изображения. Панкреатическая фаза является наиболее информативной вследствие максимального накопления контрастного средства неизменной паренхимой поджелудочной железы и выявления на этом фоне патологических образований. По данным многофазного КТ-исследования поджелудочной железы можно высказаться о солидной, кистозной, кистозно-солидной структуре образования, в зависимости от характера контрастного усиления выявить гипо-, изо- и гипervasкулярные участки в опухоли. КТ-сканирование в динамическом режиме позволяет косвенно высказываться о фиброзной ткани в структуре образования, для которой характерно отсроченное контрастирование. В конечном итоге, КТ в

классическом ее исполнении позволяет диагностировать образования в поджелудочной железе с точностью 86,8% [52, 54, 62, 68, 138].

Совершенствование КТ-техники привело к созданию модели с двухэнергетическим сканированием. В настоящее время активно изучаются ее возможности в области визуализации патологии поджелудочной железы. Сканирование при двух различных уровнях энергии рентгеновского излучения (обычно высокой и низкой) позволяет отличить структуры с одинаковой плотностью благодаря различному коэффициенту ослабления рентгеновского излучения разными тканями. В литературе описаны результаты исследований, демонстрирующие высокий потенциал двухэнергетической КТ в выявлении рака поджелудочной железы [34, 63, 64].

Современные исследования в области КТ революционируют подход к интерпретации КТ-изображений поджелудочной железы с помощью автоматизированных специальных программ, достигнув значительных успехов, и являются многообещающими благодаря техническим инновациям. Так, с активным внедрением ИИ радиомике уделяется много внимания, она считается полезным инструментом для определения характера неоплазий поджелудочной железы, однако технология требует дальнейших изучений [63, 98, 111, 118, 130].

Еще одним недавним достижением в сфере КТ при патологических изменениях поджелудочной железы является технология дополненной реальности, которая продемонстрировала хорошие возможности в прецизионном предоперационном планировании и интраоперационной дифференциации сосудов для хирургов путем создания персонифицированной 3D-модели анатомических структур пациента с отображением в режиме реального времени в условиях операционной. Технология дополненной реальности имеет большие перспективы, так как хирургические вмешательства по поводу образований поджелудочной железы ввиду анатомо-топографических особенностей органа сопряжены с высоким риском интраоперационных осложнений [21].

Несмотря на технический прогресс, внедрение и активное изучение различных КТ-технологий, метод имеет ограничения при изоваскулярных

образованиях поджелудочной железы и неоплазиях на фоне хронического панкреатита [57, 75, 109].

1.4. Низкодозная перфузионная компьютерная томография (ндПКТ)

Высокой эффективностью в оценке и в дифференциальной диагностике опухолей поджелудочной железы, в особенности для изоденсных по данным стандартной КТ неоплазий поджелудочной железы, обладает ндПКТ [15]. Метод позволяет дать качественную и количественную оценку микроциркуляторных параметров в зоне интереса [109].

Расчет параметров перфузии производится на основании уникальных математических моделей и программных пакетов, отличающихся у разных производителей. В связи с этим числовые значения перфузионных показателей у одного и того же пациента могут варьировать в широком диапазоне. Данное обстоятельство диктует необходимость мониторинга образований на идентичных томографах, если речь идет о повторном ндПКТ-исследовании для оценки эффективности проводимого лечения. Отсутствие эталонных значений и единых стандартов сканирования создают барьеры и ограничения для широкого внедрения ндПКТ в клиническую практику [51, 91, 109].

Ввиду отсутствия специфических критериев для ндПКТ поджелудочной железы, в том числе EIBALL, в научных исследованиях и в практике для оценки микроциркуляции в зоне интереса используют стандартные параметры, среди которых основными являются: объем кровотока - blood volume (BV, мл/100 г), скорость кровотока – blood flow (BF, мл/100г/мин), среднее время прохождения контрастного препарата – mean transit time (MTT, с), время достижения пика – time to peak (TTP, с), проницаемость сосудистой стенки - permeability surface-area product (PS, мл/100г x мин). График динамического контрастирования позволяет оценить кровотоки в зоне интереса по отношению к крупному сосуду [78, 103, 123].

Принципы ндПКТ были сформулированы еще в 1954 году, однако в практику она была внедрена значительно позже. Изначально ндПКТ получила широкое применение для оценки перфузии головного мозга у пациентов неврологического

профиля, а затем в сфере онкологии. Оба применения перфузионного исследования были стимулированы разработкой тактически значимой терапии: тромболитической и антиангиогенной, соответственно. Впервые исследование КТ-перфузии поджелудочной железы было выполнено в 1995 году. В ранних исследованиях уже упоминается динамическая КТ с в/в контрастным усилением для патологических изменений в поджелудочной железе, но при этом без количественной оценки перфузионных параметров. В последующем были разработаны и внедрены новые математические модели КТ-перфузии, которые показали хорошие результаты в дифференциальной диагностике образований поджелудочной железы на основании различий кровотока, в частности, в выявлении протоковой аденокарциномы [78, 108, 109].

В последние годы ндПКТ успешно используется для неинвазивной оценки микроциркуляторных изменений и в других органах: в очагах легких, образованиях печени, прямой кишки, головы и шеи [2, 12, 15, 18].

Ангиогенез протоковой аденокарциномы в последнее время стал предметом активных экспериментальных исследований, главным образом, с целью характеристики биологического процесса, разработки прогностических моделей и внедрения новых терапевтических стратегий [120]. Множество работ посвящено КТ-перфузии образований поджелудочной железы для прогнозирования степени злокачественности, определения химиорезистентности, для оценки эффективности неoadъювантной терапии [4, 20, 56, 94, 103, 142, 145].

Известен опыт применения перфузионной программы сканирования для раннего выявления зон ишемии при остром панкреатите, для оценки состояния паренхимы поджелудочной железы с целью прогнозирования послеоперационных осложнений. Имеются данные о сочетанном использовании ндПКТ с МР-эластографией для количественного и качественного анализа состояния паренхимы поджелудочной железы и участков фиброзных изменений в качестве предиктивного метода оценки развития послеоперационных осложнений [4, 20, 103].

ндПКТ получила широкое практическое применение в выявлении протоковой аденокарциномы на фоне хронического панкреатита, в дифференциальной

диагностике с псевдотуморозным панкреатитом, в выявлении опухолей периаппендикулярной зоны. Так же в научных работах была выявлена корреляция между относительными параметрами перфузии по данным ндПКТ и иммуногистохимическими показателями [94, 142].

В литературе описывается опыт внедрения искусственного интеллекта применительно к ндПКТ для определения сосудистого фенотипа опухоли поджелудочной железы, где метод продемонстрировал хорошие результаты в выявлении изоденсных (изоваскулярных) неоплазий, являющихся наиболее сложными объектами для изучения [67, 73, 108].

В данных литературы отсутствуют работы, посвященные применению ндПКТ в качестве навигационного метода при чрескожной биопсии опухолей поджелудочной железы под контролем УЗИ в режиме Fusion. Среди научных трудов нами найдено ограниченное количество публикаций, в которых описывается успешный опыт применения данных ндПКТ для навигации при трансторакальной биопсии солидных очагов в легких [75]. Данные научные работы явились предпосылками для проведения исследования, направленного на оценку навигационных возможностей ндПКТ при выполнении чрескожной биопсии образований поджелудочной железы под контролем УЗИ с целью повышения диагностической эффективности.

1.5. ПЭТ-КТ (позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией)

ПЭТ-КТ для диагностики образований поджелудочной железы в рутинной практике не имеет широкого применения. Выполнение данного исследования рассматривается у пациентов с высоким риском отдаленного метастазирования. Чувствительность ПЭТ-КТ в отношении неоплазий поджелудочной железы варьируется и составляет 46-94%, специфичность так же колеблется в широких пределах – 63-100%. Основным радиофармацевтическим препаратом (РФП) при исследовании опухолей поджелудочной железы является 18-фтордезоксиглюкоза (18-ФДГ). Продолжается разработка и изучение возможностей ПЭТ-КТ с

использованием специфичных для рака поджелудочной железы РФП, основанных на биологических особенностях протоковой аденокарциномы, так, например, к настоящему времени применяются ингибиторы белка активации фибробластов, меченные галием-68. Белок активации фибробластов (FAP) - трансмембранная сериновая протеаза II типа, которая экспрессируется как нормальными, так и ассоциированными с раком фибробластами (CAF). В 2019 году был описан диагностический потенциал ПЭТ-КТ с ингибиторами белка активации фибробластов, меченных радиоактивными изотопами (FAPi). Pabst, Kim M и др. в 2025 году стали рассматривать FAP в качестве перспективной мишени для молекулярной визуализации с ПЭТ-КТ рака поджелудочной железы, характеризующейся выраженной десмопластической стромой (до 50-80% в структуре опухоли). ПЭТ-КТ с FAPi может отражать структурную гетерогенность протоковой аденокарциномы. Несмотря на диагностический потенциал, ПЭТ-КТ с FAPi может иметь ложноположительные результаты и может рассматриваться только как дополнительный метод исследования [29, 97, 105, 115].

1.6. МРТ-ДКУ (магнитно-резонансная томография с динамическим контрастным усилением).

МРТ как метод визуализации получил широкое практическое применение при образованиях поджелудочной железы, преимущественно, кистозного характера за счет возможности осуществлять оценку внутренней структуры, а также для опухолей размерами менее 10мм. В клинической практике наиболее часто МРТ используется в качестве уточняющей диагностики при неоднозначных результатах КТ и невозможности введения йодсодержащих контрастных препаратов при КТ [7, 25].

Чувствительность метода при образованиях поджелудочной железы составляет 83-84%, специфичность может достигать 96-98% при применении режима диффузионно-взвешенных изображений (DWI). Ограничениями метода являются противопоказания к выполнению МРТ, к основным недостаткам можно отнести сравнительно длительное сканирование [42, 72, 114, 121, 135].

1.7. Пункционная биопсия

Перечисленные инструментальные методы исследования успешно используются в качестве визуализационных инструментов для выявления неоплазий поджелудочной железы, не являясь конкурирующими, а напротив, только дополняя друг друга различным преимуществом по доступности, высокому разрешению, точности и возможностям диагностики [83, 129].

Несмотря на тенденцию совершенствования методов неинвазивной лучевой диагностики, определение гистологического типа опухолей поджелудочной железы по-прежнему актуально, и окончательное установление диагноза требует выполнения биопсии [95].

Данные гистологического исследования являются необходимым условием для определения терапевтического вектора в каждом конкретном случае: от хирургического лечения, целесообразность которого определяется в совокупности с результатами лучевых методов исследования, до назначения высокоэффективной лекарственной терапии, например при лимфопролиферативном заболевании или метастатическом поражении, когда хирургический метод является неэффективным [10, 143].

Сложность установления морфологического диагноза протоковой аденокарциномы обусловлена характерной для нее гетерогенной структурой. Разнообразие клеточного состава является одной из основных причин получения ложноотрицательных результатов при пункционной биопсии вне зависимости от хирургического доступа [79, 144]. В связи с этим, крайне важное значение имеет как определение оптимального и безопасного биопсийного маршрута до зоны интереса, так и поиск наиболее информативной «мишени» в структуре образования для последующего прецизионного забора материала - т.е. прицельной биопсии [52, 88, 107].

Вплоть до настоящего времени при выборе биопсийного метода неизбежно возникает дилемма ввиду их различной диагностической информативности и технических возможностей медицинских учреждений [13]. Выбор доступа при биопсии образований поджелудочной железы, как правило, определяется

технической оснащенностью и возможностями медицинского учреждения, целью исследования, структурными, локационными и визуализационными особенностями опухоли, а также квалификацией хирургов и специалистов лучевой диагностики.

В зависимости от доступа выделяют чрескожный и эндоскопический методы биопсии под УЗ-контролем, а также хирургический прямой и непрямой (трансгастральный и трансгепатический). В зависимости от вида используемых игл различают тонкоигольные и толстоигольные биопсии. По маршруту доступа чрескожные биопсии различают передние, задние, правосторонние и левосторонние. Каждый из перечисленных методов пункционной биопсии имеет свои преимущества и ограничения, выбор того или иного метода зависит от конкретной клинической ситуации [24, 54, 55, 68].

Так, например, планирование таргетной терапии диктует необходимость проведения чрескожной толстоигольной трепан-биопсии с получением достаточного объема гистологического материала, тогда как при эндоскопическом заборе имеются ограничения по диаметру иглы, в результате чего наиболее часто подразумевается тонкоигольная аспирационная биопсия (ТАБ) с получением цитологического материала, снижающего возможности выполнения дополнительного анализа - иммуногистохимического исследования (ИГХ) [85, 105, 139].

Согласно NCCN Guidelines Version 2.2026 в качестве метода выбора предпочтительнее использовать эндоскопический доступ, аргументируя свою позицию потенциально более низким риском осложнений. В то же время, авторы указывают на вероятность получения неинформативного материала с последующей необходимостью повторной биопсии опухолей поджелудочной железы альтернативным чрескожным доступом [101, 113]. Учитывая, что биопсия опухолей поджелудочной железы выполняется в стационарных условиях, подобный подход неизбежно влечет за собой повторную госпитализацию, задержку диагностической верификации, начала соответствующего лечения и, как следствие, ухудшение прогноза заболевания. Относительно высокий процент ложноотрицательных

результатов при эндоскопической биопсии по-прежнему является распространенной проблемой, связанной с этой процедурой.

Напротив, если следовать актуальным рекомендациям руководства Европейской Федерации общества ультразвука в медицине и биологии по интервенционному ультразвуку (EFSUMB, INVUS), при нерезектабельных и погранично-резектабельных солидных опухолях поджелудочной железы первоочередно рассматривается чрескожная биопсия под контролем УЗИ, при невозможности выполнения чрескожной биопсии и при кистозном характере образований рекомендуется рассматривать забор материала под контролем эндоскопического УЗИ [81].

Согласно недавнему многоцентровому исследованию Weilu Chai и др., посвященному сравнительной оценке диагностической эффективности биопсии опухолей поджелудочной железы эндоскопическим и чрескожным доступом, приоритетную позицию занимает последний, однако после применения статистического метода сопоставления по коэффициенту склонности существенных различий между эндоскопическим и чрескожным доступом выявлено не было: 7,2% против 8,5% по диагностической неточности, 1,7% против 0,2% по незначительным осложнениям, 5,5% против 6,5% по частоте повторных биопсий [45, 46].

По результатам исследования Chai W. L. и др. диагностическая точность эндоскопического УЗИ (эндоУЗИ) составляет 89,8%, метод обладает преимуществом, в основном, при малых размерах опухоли поджелудочной железы (менее 20мм), при этом трепан-биопсия при эндоУЗИ показала большую диагностическую эффективность по сравнению с эндоскопической тонкоигольной аспирационной биопсией (ТАБ) [32, 77, 83, 112].

К ограничениям пункционной биопсии под контролем эндоУЗИ относятся: отсутствие специализированного оборудования в медицинских учреждениях, высокая стоимость исследования, пределы возможностей метода при некоторых локализациях и, как следствие, получение неинформативного материала с последующей необходимостью выполнения повторной процедуры [117, 129].

На сегодняшний день в клинической практике широкое применение имеет чрескожная биопсия ввиду ряда таких преимуществ, как доступность, большая эффективность, возможность получить гистологический образец с сохранением структуры ткани, что, в случае необходимости, позволяет проводить вспомогательные уточняющие патоморфологические исследования [70, 86, 93, 110, 125, 148].

Как при эндоскопической, так и при чрескожной биопсии опухолей поджелудочной железы ультразвуковое исследование (УЗИ) стандартно используется в качестве метода, позволяющего осуществлять контроль продвижения иглы и забора материала на протяжении всей процедуры [26, 141].

Чрескожная биопсия образований поджелудочной железы под контролем визуализационных методов исследования берет начало с 1980-ых годов [35, 95]. Изначально чрескожный доступ биопсии образований поджелудочной железы рассматривался как более травматичный и нерелевантный метод, что было связано с использованием игл слишком малого диаметра [124]. В последующем в результате анализа научных работ было доказано, что информативность получаемого материала коррелирует с диаметром используемой иглы: снижается при тонкоигольной аспирационной биопсии - ТАБ (22G, 25G), в то время как иглы большего диаметра (16G-20G) дают возможность забора достаточного количества образца при трепан-биопсии и, соответственно, повышают вероятность получения гистологического материала без повреждения состава [19].

При сравнении диагностической точности чрескожной и эндоскопической ТАБ отмечены схожие результаты (88,7% и 87,2% соответственно), однако, диагностическая точность чрескожной ТАБ уступает трепан-биопсии (57% против 83%) [10, 100]. Аналогичные результаты получены согласно проведенному исследованию Попова С.А. и др., трепан-биопсия поджелудочной железы в 86% случаев позволила получить адекватный материал, в 14% случаев полученный образец был неинформативен с наличием в биоптате некротической, соединительной и нормальной ткани поджелудочной железы [17, 48].

Наравне с повышением диагностической информативности при проведении толстоигольной чрескожной биопсии необходимо помнить о возрастании риска осложнений [22]. К основным трудностям при чрескожном заборе материала можно отнести более длинный биопсийный путь, как правило, наличие фонового расширенного панкреатического протока, локализацию желудочно-кишечного тракта кпереди от железы, затрудняющего визуализацию [26, 141]. Тем не менее осложнения при чрескожном доступе биопсии являются редкими и включают в себя кровотечение, реактивный панкреатит и имплантационное метастазирование, риск возникновения которых пропорционален кратности манипуляции [66]. Доказано, что риск имплантационного метастазирования по ходу иглы при выполнении чрескожной биопсии снижается при использовании коаксиальных игл, к основным преимуществам которых относится отграничение биопсийного материала от пункционного канала [61, 112, 146].

На основании анализа риска осложнений при чрескожном и эндоскопическом доступах существенных различий не отмечено - 0-3,3% против 0-4,9% соответственно [47, 96].

В литературе отдельно освещается проблема получения морфологического материала из образований менее 10мм, *in situ* и изоваскулярных опухолей, которые зачастую крайне сложно дифференцировать при лучевых методах визуализации, и вывод о наличии патологического образования формируется на основании косвенных признаков, таких как симптом «двойного протока», блок главного панкреатического протока, блок холедоха, атрофия железы [24, 45, 79, 80, 119]. Это наиболее сложная во всех отношениях диагностическая когорта. Цитологическое исследование панкреатического сока как потенциальный метод выявления изоваскулярной опухоли и протоковой аденокарциномы на ранних стадиях не привел к решению проблемы. Несмотря на то, что Kashintsev A. и др. был разработан метод получения панкреатического сока из двенадцатиперстной кишки в достаточном объеме и без примеси желудочного сока, данный подход показал высокий процент ложных результатов [9, 76].

Современная парадигма повышения диагностической эффективности чрескожных биопсий образований поджелудочной железы базируется на переходе от «слепой» или УЗ-пункции к мультимодальной визуализации с целью снижения риска осложнений и повышения качества получаемого материала. Так, в литературе описаны работы, посвященные трансабдоминальному забору морфологического материала из опухолей поджелудочной железы с использованием УЗИ с в/в контрастированием, КТ, КТ-флюороскопии, МР-навигации. При использовании УЗИ с в/в контрастированием в качестве навигации точность чрескожной биопсии образований поджелудочной железы составила 94,7%, чувствительность 96,5%, однако данный метод навигации не получил рутинного применения ввиду субъективности оценки перфузии и ограничений, связанных с артефактами или глубиной залегания поражения [50]. С применением КТ точность чрескожной биопсии варьирует от 89,9% до 100,0%, чувствительность от 88,8% до 100,0% соответственно, при этом ограничение практического применения метода связано с большой лучевой нагрузкой и неизбежностью трансорганного доступа к опухоли [65, 69, 86, 137]. Чрескожная пункционная биопсия под контролем МРТ для поражений поджелудочной железы имеет точность 92,4% и чувствительность 92,1%, является дорогостоящим и трудоемким методом [146]. Несмотря на то, что данные комбинированные методы навигации при чрескожной биопсии образований поджелудочной железы показали приемлемую диагностическую точность, высокие требования к техническому выполнению и сохранение низкой отрицательной прогностической ценности являются важным недостатком и ограничивают их применение, побуждая искать альтернативные методы навигации. [85, 128, 138, 139, 148].

Одним из последних достижений в области визуализации является программа, предназначенная для аппаратов ультразвуковой диагностики, позволяющая синхронизировать ультразвуковое изображение с КТ- или МР-изображениями, получившая название «Fusion» - слияние. Программа позволяет совмещать КТ или МР- исследование с ультразвуковым исследованием в режиме реального времени и выполнять чрескожную биопсию в условиях

комбинированного навигационного контроля. Метод незаменим в случаях, когда образования поджелудочной железы не имеют четкого отображения при УЗИ.

Следуя общемировым тенденциям с целью повышения результативности чрескожной биопсии образований поджелудочной железы комбинированный подход, включающий в себя ндПКТ и УЗИ в режиме Fusion. ндПКТ на основании параметров кровотока может позволить определить целевые для биопсии локусы в структуре опухоли, а УЗИ с применением программы Fusion позволит в режиме реального времени проконтролировать безопасность и корректность достижения заданной цели.

Как показал анализ литературы, до настоящего времени возможности ндПКТ с интеграцией данных с УЗИ при чрескожной биопсии в режиме Fusion являются неизученными, что обосновывает необходимость проведения исследования в данном направлении с целью повышения диагностической эффективности морфологического исследования.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Характеристика пациентов

Работа выполнена в ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» МЗ РФ. Всего за период с 2020г до 2026г. в ФГБУ «РНЦРР» МЗ РФ проходили обследование и лечение 126 пациентов с подозрительными на злокачественные новообразованиями в поджелудочной железе. На основании критериев включения и исключения в данное исследование вошли результаты обследования 81 пациентов, из них исследуемую группу составили 39 пациентов, контрольную группу – 42. Группы сопоставимы между собой ($p > 0,05$).

Данные по возрастным группам пациентов согласно классификации ВОЗ (всемирная организация здравоохранения) и по полу представлены в таблице 2.1.1.

Таблица 2.1.1 – Распределение пациентов по полу и возрастным группам

Показатель	Исследуемая группа (n=39)	Контрольная группа (n=42)	p-value
Пол			
Женщины	23 (59%)	31 (73,8%)	0,15
Мужчины	16 (41%)	11 (26,2%)	
Возраст			
молодой (18-44)	0 (0%)	2 (4,7%)	0,12
средний (45-59)	7 (18%)	15 (35,7%)	
пожилой (60-74)	24 (61,5%)	18 (42,9%)	
старческий (75 лет и выше)	8 (20,5%)	7 (16,7%)	

В исследуемой и контрольной группах различия по полу и возрасту статистически незначимы ($p > 0,05$).

Средний возраст составил $64,30 \pm 10,96$ (M $\pm$ SD), 61,87 – 66,72 (95% ДИ), минимальный возраст – 39 лет, максимальный возраст – 87 лет.

Новообразования в поджелудочной железе чаще выявлялись у лиц женского пола в обеих группах (66,7% женщин против 33,3% мужчин), 59% - в исследуемой

группе, 73,8% - в контрольной группе. У женщин наиболее часто заболевание диагностировалось в возрасте от 60 до 74 лет (55,6%), реже в возрасте от 18 до 44 лет (3,7%).

Распределение пациентов по возрасту в исследуемой и контрольной группах представлено в таблице 2.1.2.

Таблица 2.1.2 - Распределение пациентов по возрасту

Показатель	Исследуемая группа (n=39)	Контрольная группа (n=42)	p-value
Возраст M (SD)	66,26 (9,85)	62,48 (11,72)	0,12

При сравнительной оценке индекса массы тела (ИМТ) в исследуемой и контрольной группах статистически значимые различия не выявлены ($p > 0,05$). В исследуемой группе средний ИМТ составил 25,90 (5,90), в контрольной – 26,13 (6,11), минимальный ИМТ – 15, максимальный - 42.

Данные по распределению ИМТ в группах указаны в таблице 2.1.3.

Таблица 2.1.3 – Распределение пациентов по ИМТ

Показатель	Исследуемая группа (n=39)	Контрольная группа (n=42)	p-value	
ИМТ, М (SD)	25,90 (5,90)	26,13 (6,11)	0,86	
n=81				
Показатель	Me	Q ₁ – Q ₃	min	max
ИМТ	26,00	22,50 – 30,00	15,00	42,00

При оценке онкологического анамнеза установлено, что у 68 (84%) пациентов из обеих групп онкологические заболевания отсутствовали, у 13 (16 %) пациентов онкологический анамнез был отягощен. При этом из 13 случаев трое были зарегистрированы в исследуемой группе: рак молочной железы – 1 случай, рак желудка – 1, меланома кожи – 1. В контрольной группе зарегистрировано 10

случаев: рак молочной железы – 6 случаев, рак легкого – 1, лейомиосаркома бедра -1, рак предстательной железы – 1, синхронный рак предстательной железы и меланомы кожи – 1.

Распределение пациентов в зависимости от наличия онкологического анамнеза представлено в таблице 2.1.4.

Таблица 2.1.4 – Распределение пациентов в зависимости от наличия онкологического анамнеза

Онкологические заболевания в анамнезе	Исследуемая группа (n = 3/39)	Контрольная группа (n = 10/42)
лейомиосаркома бедра	0 (0%)	1 (2,4%)
меланома кожи	1 (2,6%)	0 (0%)
рак желудка	1 (2,6%)	0 (0%)
рак легкого	0 (0%)	1 (2,4%)
рак молочной железы	1 (2,6%)	6 (14,3%)
рак предстательной железы	0 (0%)	1 (2,4%)
рак предстательной железы и меланома кожи бедра	0 (0%)	1 (2,4%)

Образования в поджелудочной железе у пациентов были выявлены при КТ органов брюшной полости с в/в контрастным усилением, выполненных в связи с жалобами на боли и дискомфорт в области живота, явления диспепсии и т.д. в ФГБУ «РНЦРР» МЗ РФ или в других ЛПУ. В результате анализа диагностических КТ-изображений был установлен предварительный диагноз «рак поджелудочной железы». В дальнейшем всем пациентам из исследуемой группы была проведена ндПКТ в ФГБУ «РНЦРР» МЗ РФ с целью определения наиболее информативных участков в структуре образований поджелудочной железы, что впоследствии позволило выполнить чрескожную прицельную биопсию под контролем УЗИ в режиме Fusion и установить окончательный морфологический диагноз на основании результатов гистологического (при необходимости ИГХ) исследования.

Для объективизации результатов в контрольную ретроспективную группу включались пациенты, у которых биопсия выполнялась тем же хирургом и с применением того же УЗ-аппарата, что и при проспективном исследовании. Группа контроля была подобрана с сопоставимыми данными по полу, возрасту и индексу массы тела пациентов, по локализации, размерам, форме, структуре образований, перипанкреатической тяжести.

Наиболее частой локализацией образований явилась головка поджелудочной железы - 22 (56,4%) случая в исследуемой группе против 26 (61,9%) в контрольной, в теле - 11 (28,2%) случаев в исследуемой группе против 13 (31,0%), реже встречались случаи локализации в хвосте – 6 (15,4%) случаев в исследуемой группе против 3 (7,1%).

Данные по распределению образований поджелудочной железы в зависимости от локализации представлены в таблице 2.1.5.

Таблица 2.1.5 – Распределение образований в зависимости от локализации поджелудочной железы

Локализация	Исследуемая группа (n=39)	Контрольная группа (n=42)	p-value
Головка	22 (56,4%)	26 (61,9%)	1,0
Тело	11 (28,2%)	13 (31,0%)	1,0
Хвост	6 (15,4%)	3 (7,1%)	0,9

По распределению образований в головке, теле и хвосте поджелудочной железы группы сопоставимы между собой, $p > 0,05$. Среди опухолей в головке поджелудочной железы у пациентов обеих групп на крючковидный отросток приходилось 18 случаев, из них 8 (20,5%) случаев в исследуемой группе и 10 (23,8%) в контрольной группе.

Определение локализации опухолей поджелудочной железы осуществлялось на основании анатомического подразделения поджелудочной железы на части в соответствии с 9-ым изданием TNM-классификации злокачественных опухолей, сохранившим преемственность с 8-ым изданием протокола исследования больных

раком экзокринной части поджелудочной железы (AJCC/UICC) [41, 49]. Опухоли головки (C25.0) обозначались при локализации справа от левой границы верхней брыжеечной вены (крючковидный отросток является частью головки), опухоли тела (C25.1) - между левой границей брыжеечной вены и левой границей аорты, опухоли хвоста (C25.2) - между левой границей аорты и воротами селезенки (рис. 2.1.1).

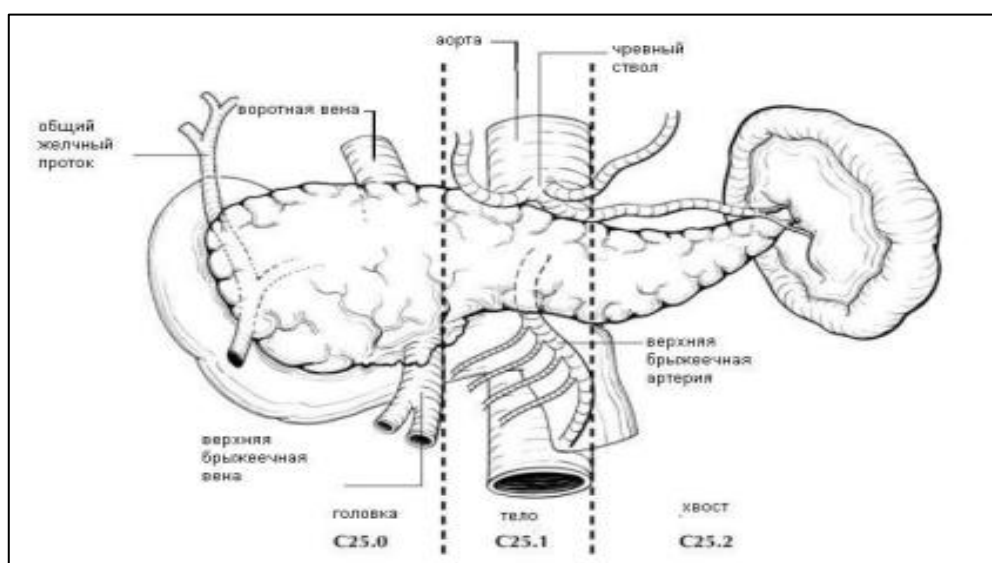


Рисунок 2.1.1 - Схематичное разделение отделов поджелудочной железы

В исследуемой группе у 2 (5,1%) из 39 пациентов образование было представлено параваскулярным инфильтратом в дорсальных отделах тела поджелудочной железы и не достигало главного панкреатического протока. У 37 (94,9%) пациентов опухоль лоцировалась кпереди от главного панкреатического протока.

Данные по распределению образований поджелудочной железы по отношению к главному панкреатическому протоку у пациентов обеих групп представлены в таблице 2.1.6.

Таблица 2.1.6 Распределение образований поджелудочной железы по отношению к главному панкреатическому протоку

Локализация образований	Исследуемая группа (n=39)	Контрольная группа (n=42)	p-value
Вентральная	37 (94,9%)	39 (92,9%)	1,0
Дорсальная	2 (5,1%)	3 (7,1%)	

Максимальный размер образований в поджелудочной железе составлял 4 см. Средний размер образований в исследуемой группе составил 24,00мм [18,50; 31,00] - Me [IQR], в контрольной группе - 28,50 [22,00; 32,75], $p = 0,26$.

Данные по распределению образований в поджелудочной железе по размерам в контрольной и исследуемой группах представлены в таблице 2.1.7.

Таблица 2.1.7 - Распределение образований поджелудочной железы в зависимости от размеров

Размер очага, см	Исследуемая группа (n=39)	Контрольная группа (n=42)	p-value
≤ 2 см	16 (41%)	14 (33,3%)	0,47
$>2, \leq 4$ см	23 (59%)	28 (66,7%)	

При сопоставлении групп по распределению образований поджелудочной железы в зависимости от их размеров статистически значимых различий не выявлено ($p > 0,05$). Как в исследуемой, так и в контрольной группе преобладали образования размером >2 и ≤ 4 см — 51 (63%) случай, из которых 23 (59%) случая в исследуемой группе и 28 (66,7%) в контрольной; образования размером ≤ 2 см составили 30 (37%) случаев, из которых 16 (41,0%) – в исследуемой и 14 (33,3%) – в контрольной группе. Размеры образований оценивали по аксиальным срезам, что было обусловлено требованиями для последующей синхронизации с ультразвуковым изображением в режиме Fusion на этапе малоинвазивной диагностики.

Обращение пациента за медицинской помощью в большинстве случаев обусловлено появлением клинических симптомов заболевания. Наиболее частым симптомом является желтуха, возникающая вследствие блока холедоха при локализации образования в головке поджелудочной железы, даже при небольших размерах. Опухоли хвоста поджелудочной железы, напротив, длительное время могут иметь бессимптомное течение и при первичном выявлении достигают довольно крупных размеров. В связи с этим размеры образований поджелудочной железы были сопоставлены в зависимости от локализации для пациентов контрольной и исследуемой групп.

Данные по распределению образований поджелудочной железы по размерам и локализации в исследуемой группе представлены в таблице 2.1.8.

Таблица 2.1.8 – Распределение размеров образований поджелудочной железы в зависимости от локализации в исследуемой группе

Локализация	Размеры образований (мм)			F	p-value
	M ± SD	95% ДИ	n		
головка	22,9 ± 7,1	19,7 – 26,0	22	1,45	0,24
тело	25,4 ± 10,6	18,2 – 32,5	11		
хвост	29,5 ± 9,9	19,1 – 39,9	6		

Данные по распределению образований поджелудочной железы по размерам в зависимости от локализации в контрольной группе представлены в таблице 2.1.9.

Таблица 2.1.9 - Распределение размеров образований поджелудочной железы в зависимости от локализации в контрольной группе

Локализация	Размеры образований (мм)			F	p-value
	M ± SD	95% ДИ	n		
головка	24,5 ± 9,6	20,6 – 28,3	26	2,575	0,14
тело	27,3 ± 5,8	23,8 – 30,8	13		
хвост	32,3 ± 4,7	20,6 – 44,1	3		

При сравнительном анализе размеров образований поджелудочной железы в зависимости от локализации в обеих группах прослеживалась ожидаемая тенденция: наиболее крупные образования соответствовали локализации в хвосте, наименьшие – в головке, статистически значимые различия не выявлены ($p = 0,24$).

Образования наиболее часто имели округлую форму в обеих группах наблюдения (73,5% против 71,8% в контрольной группе), реже - неправильную или вытянутую (26,5% против 28,2% в контрольной группе).

В обеих группах наблюдения солидные образования в поджелудочной железе имели, преимущественно, неоднородную структуру, причем степень гетерогенности коррелировала с размером образования – чем крупнее опухоль, тем ниже однородность структуры, что связано с особенностями неоангиогенеза и патофизиологическими процессами в новообразованиях.

Данные по распределению в зависимости от структуры солидных образований поджелудочной железы представлены в таблице 2.1.10.

Таблица 2.1.10 – Распределение в зависимости от структуры солидных образований поджелудочной железы

Структура образований	Исследуемая группа (n=39)	Контрольная группа (n=42)	p-value
гетерогенная	33 (84,6%)	37 (88,1%)	0,75
гомогенная	6 (15,4%)	5 (11,9%)	

По распределению в зависимости от структуры образований поджелудочной железы выявлено преобладание гетерогенных образований – 33 (84,6%) случая в исследуемой группе и 37 (88,1%) в контрольной. Группы сопоставимы между собой ($p\text{-value} > 0,05$). Оценка структуры образований осуществлялась по данным КТ с в/в КУ.

В обеих группах исследования образования в поджелудочной железе, в большей части случаев, выявлялись на фоне атрофических изменений паренхимы с расширением главного панкреатического протока.

Распределение пациентов по наличию панкреатической гипертензии и атрофии паренхимы поджелудочной железы в обеих группах представлены в таблице 2.1.11.

Таблица 2.1.11 - Распределение пациентов по наличию панкреатической гипертензии и атрофии паренхимы железы

Панкреатическая гипертензия и атрофия поджелудочной железы (оба признака)	Исследуемая группа (n=39)	Контрольная группа (n=42)	p-value
Наличие	28 (71,8%)	27 (64,3%)	0,47
Отсутствие	11 (28,2%)	15 (35,7%)	

По наличию панкреатической гипертензии и атрофии паренхимы поджелудочной железы распределение пациентов в сравниваемых группах не различалось ($p > 0,05$); группы сопоставимы по указанным параметрам.

В обеих группах наблюдения наряду с образованиями в поджелудочной железе выявлялись изменения в окружающей клетчатке в виде тяжей и понижения «прозрачности» жировой клетчатки по данным КТ с в/в КУ – перипанкреатическая тяжистость. Как известно, перипанкреатическая тяжистость может быть проявлением экстрапанкреатической инвазии опухоли, фиброза или воспалительной реакции. Учитывая, что фиброз и воспалительная инфильтрация снижают чувствительность биопсий, перипанкреатическая тяжистость может оказывать аналогичное негативное влияние, что требует анализа и целенаправленных исследований [37, 99, 40, 92].

У 58 (71,6%) пациентов из обеих групп выявлена перипанкреатическая тяжистость, у 23 (28,4%) пациентов тяжистость отсутствовала. Группы сопоставимы между собой ($p\text{-value} > 0,05$).

Распределение пациентов исследуемой и контрольной групп по наличию перипанкреатической тяжистости представлены в таблице 2.1.12.

Таблица 2.1.12 - Распределение пациентов в зависимости от наличия перипанкреатической тяжести

Перипанкреатическая тяжесть	Исследуемая группа (n=39)	Контрольная группа (n=42)	p-value
Отсутствие тяжести	9 (23,1%)	14 (33,3%)	0,30
Наличие тяжести	30 (76,9%)	28 (66,7%)	

Критерии включения в исследование:

1. Образования в поджелудочной железе солидной структуры, подозрительные на злокачественный процесс, максимальным размером не более 4 см;
2. Отсутствие абсолютных противопоказаний к в/в введению йодсодержащих контрастных средств;
3. Отсутствие противопоказаний к чрескожной пункционной биопсии с учетом результатов клинических и лабораторных данных;
4. Согласие пациента выполнить ндПКТ и чрескожную биопсию, оформленное документально.

Критерии исключения из исследования:

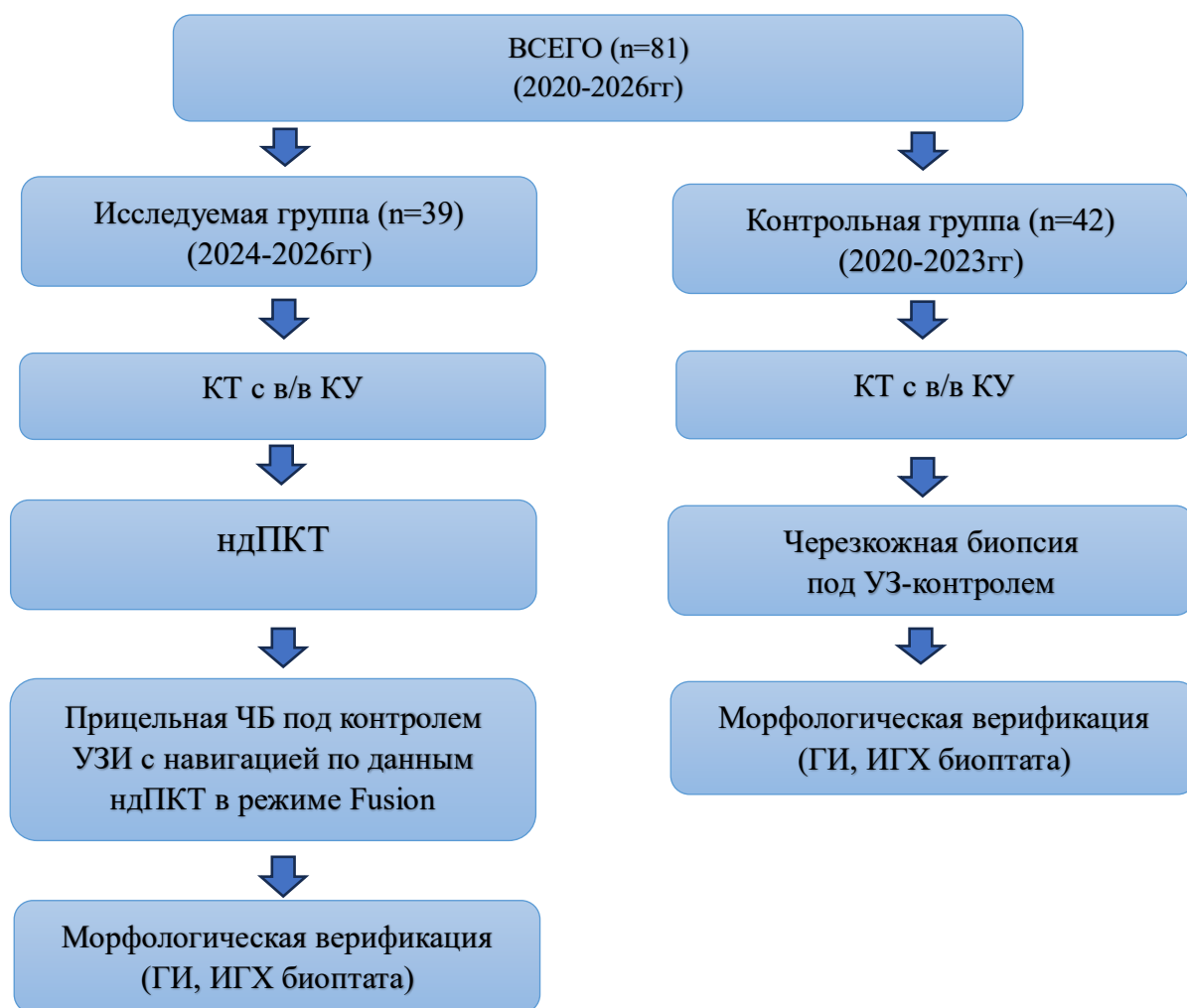
1. Наличие противопоказаний к в/в введению йодсодержащих контрастных средств;
2. Наличие противопоказаний к чрескожной биопсии;
3. Отказ пациента выполнить ндПКТ и чрескожную биопсию, оформленный документально.

Четырем пациентам из исследуемой группы и трем из контрольной чрескожная биопсия была выполнена после дренирования желчных протоков по поводу механической желтухи.

2.2. Дизайн исследования

Для оценки эффективности малоинвазивной диагностики образований поджелудочной железы в период 2024-2026 гг. 39 пациентам выполнена чрескожная

прицельная биопсия под контролем УЗИ с ориентацией на данные ндПКТ в режиме Fusion, с наличием предварительно выполненной КТ с в/в КУ. После выполнения чрескожной прицельной биопсии образований поджелудочной железы проводилось плановое гистологическое исследование (при необходимости ИГХ-исследование) биопсийного материала в патоморфологическом отделении ФГБУ «РНЦРР» МЗ РФ для установления окончательного диагноза. В качестве группы сравнения использованы данные 42 пациентов, проходивших обследование и лечение в период 2020-2023гг., которым чрескожная биопсия проводилась под контролем УЗИ без ндПКТ (рисунок 2.2.1).



Примечание: прицельная ЧБ – чрескожная биопсия под контролем УЗИ с навигацией по данным ндПКТ в режиме Fusion, ГИ – гистологическое исследование, ИГХ – иммуногистохимическое исследование.

Рисунок 2.2.1 – Дизайн исследования.

Группа контроля была подобрана с сопоставимыми данными по локализации, размерам, форме, структуре образований, перипанкреатической тяжести. У пациентов из контрольной группы проводился ретроспективный анализ данных, касающихся кратности малоинвазивных вмешательств, результативности процедуры.

Диагноз установлен на основании результатов гистологических, иммуногистохимических методов исследования биоптата. Морфологический диагноз установлен у 36 (92,3%) пациентов из исследуемой группы, 3 (7,7%) пациентам потребовалась повторная чрескожная биопсия. Диагноз установлен у 31 (73,8%) пациента из контрольной группы, у 11 (26,2%) пациентов диагноз установлен после повторного малоинвазивного вмешательства. Осложнений в процессе и после биопсии у пациентов из исследуемой группы не отмечено. В 1 (2,4%) случае у пациента из контрольной группы зарегистрировано осложнение в виде кровотечения, успешно купированного в последующем.

2.3. Методика низкодозной перфузионной компьютерной томографии (ндПКТ) образований поджелудочной железы

Перед ндПКТ пациенты подписывали информированное добровольное согласие на медицинское вмешательство, определялись абсолютные и относительные противопоказания к внутривенному введению йодсодержащих контрастных средств. К абсолютным противопоказаниям относятся тяжелые аллергические реакции на йодсодержащие контрастные средства в анамнезе и манифестный тиреотоксикоз, к относительным – снижение функции почек, бронхиальная астма в стадии обострения или в тяжелой форме, беременность, сахарный диабет, печеночная, почечная, сердечная недостаточность в стадии декомпенсации.

ндПКТ выполнялась натощак, при этом достаточно ограничения приема пищи за 2 часа до исследования для предотвращения вазовагальной реакции. Осуществлялась оценка уровня креатинина по биохимическому анализу крови сроком не позднее 1 месяца до исследования с расчетом скорости клубочковой

фильтрации (СКФ). Согласно актуальным рекомендациям Комитета по безопасности контрастных средств Европейского общества урогенитальной радиологии (ESUR Contrast Media Safety Committee) СКФ должна быть выше $30\text{мл/мин}/1,73\text{м}^2$. У всех пациентов из исследуемой группы значение скорости было выше $40\text{мл/мин}/1,73\text{м}^2$.

Перед выполнением исследований проводилась разъяснительная беседа с пациентами о необходимости спокойного и неглубокого дыхания, неподвижного положения, ощущениях во время внутривенного введения контрастного препарата и челночных движениях стола при сканировании.

Для введения контрастного средства пациенту устанавливался периферический катетер в кубитальную вену диаметром не менее 20G с последующим подключением к системе иньектора. Для внутривенного введения контрастного препарата использовался иньектор Medrad Stellant D. Исследование проводилось с заведенными за голову руками с целью исключения артефактов при сканировании.

Выполнение ндПКТ осуществлялось на 64-срезовом компьютерном томографе General Electric «Optima CT 660» (рисунок 2.3.1).



Рисунок 2.3.1 - Компьютерный томограф General Electric «Optima CT 660»

Постпроцессинговая обработка данных проводилась на рабочей станции Advantage Workstation VolumeShare 7 «General Electric» с предварительным устранением двигательных артефактов.

Строгое соблюдение стандартов сканирования является залогом корректных и воспроизводимых результатов. Данного правила мы придерживались на протяжении всего исследования, так как методика исследования является важным фактором влияния на количественные значения параметров, а, следовательно, на показатели перфузии.

Для сканирования использовался специальный протокол ндПКТ (0,5 мЗв). На первом этапе после получения локалайзеров в коронарной и сагиттальной плоскостях для выделения зоны перфузии стандартно выполнялось нативное сканирование толщиной срезов 5мм без задержки дыхания.

После выполнения нативной фазы по стандартной методике выделялась область проведения перфузионного сканирования, протяженность которой была равна 12см в кранио-каудальном направлении. Параметры устанавливались таким образом, чтобы образование поджелудочной железы находилось в центре поля сканирования. Для в/в контрастирования использовалось низкоосмолярное йодсодержащее контрастное средство «Йопромид» с концентрацией йода 370 мг/мл. Контрастный препарат вводился в объеме 50 мл. Средняя скорость введения составляла 4,0 – 4,5 мл/с, с последующим в/в болюсным введением 30 мл физиологического раствора.

Запуск многократного сканирования зоны интереса осуществлялся одновременно с введением контрастного средства. Общее время динамического исследования составляло 60 сек, из которых сканирование - 53 секунды, задержка 7 сек. Использовались следующие параметры для протокола перфузии: 32 серии, время сканирования 1 серии - 1,7 сек, интервал между сериями - 1сек, время оборота трубки - 0,5 сек, питч - 1,375. Сканирование осуществлялось в спиральном челночном режиме (Helical Shuttle). Для снижения лучевой нагрузки и соблюдения принципа ALARA с сохранением приемлемого качества диагностического исследования модифицировались параметры сканирования: напряжение трубки -

80кВ, сила тока на трубке - 220мА. Лучевая нагрузка высчитывалась индивидуально для каждого пациента по формуле $\text{Total Exam DLP} \times 0,014$ и в среднем составляла 8 мЗв - 13 мЗв.

На этом завершался первый этап подготовки к пункционной биопсии. Необходимость в выполнении стандартного сканирования по трехфазному протоколу отсутствовала, так как у всех пациентов из исследуемой группы имелись данные КТ органов брюшной полости с в/в контрастированием давностью не более 7 дней, выполненные в ФГБУ «РНЦРР» МЗ РФ или в другом ЛПУ, пересмотренные в отделении рентгеновской диагностики ФГБУ «РНЦРР» МЗ РФ.

Далее перфузионные серии с толщиной срезов 5 мм («сырые данные») после завершения исследования реконструировались в 1,25 мм в программе Retro Recon. Полученные серии загружались в приложение динамической записи на рабочей станции врача с целью минимизации нежелательных двигательных артефактов, что в последующем значительно облегчало работу и повышало качество анализируемых изображений.

Для получения цветowych карт с возможностью последующего анализа количественных показателей использовался специальный программный пакет 4D перфузии для поджелудочной железы. Прежде всего определялись зоны интереса - Region of Interest (ROI), путем установки меток на брюшную аорту в качестве референсной точки, необходимой для построения математической модели, а также в нескольких точках опухолевого образования для определения количественных и полуколичественных параметров микроциркуляции в выбранных зонах. К стандартным измеряемым количественным параметрам перфузии относятся:

- 1) объем крови – blood volume (BV, мл/100 г) - объем крови в миллилитрах на 100 г ткани;
- 2) скорость кровотока – blood flow (BF, мл/100г/мин) - количество крови в миллилитрах, которое проходит через 100 г ткани в минуту;
- 3) среднее время прохождения контрастного препарата – mean transit time (MTT, с) – среднее время прохождения крови через сосудистое русло в секундах;

4) время достижения пика – time to peak (TTP, с) - время от начала введения до достижения максимальной концентрации контрастного препарата в ткани в секундах;

5) капиллярная проницаемость – permeability surface-area product (PS, мл/100г x мин) – коэффициент проницаемости сосудистой стенки капилляров в миллилитрах на 100г ткани в минуту.

Анализ полученных изображений осуществлялся в цветовых картах Rainbow functional для BV и PS, puh_thallium для BF, inv_rainbow для MTT и TTP (рисунки 2.3.2, 2.3.3).

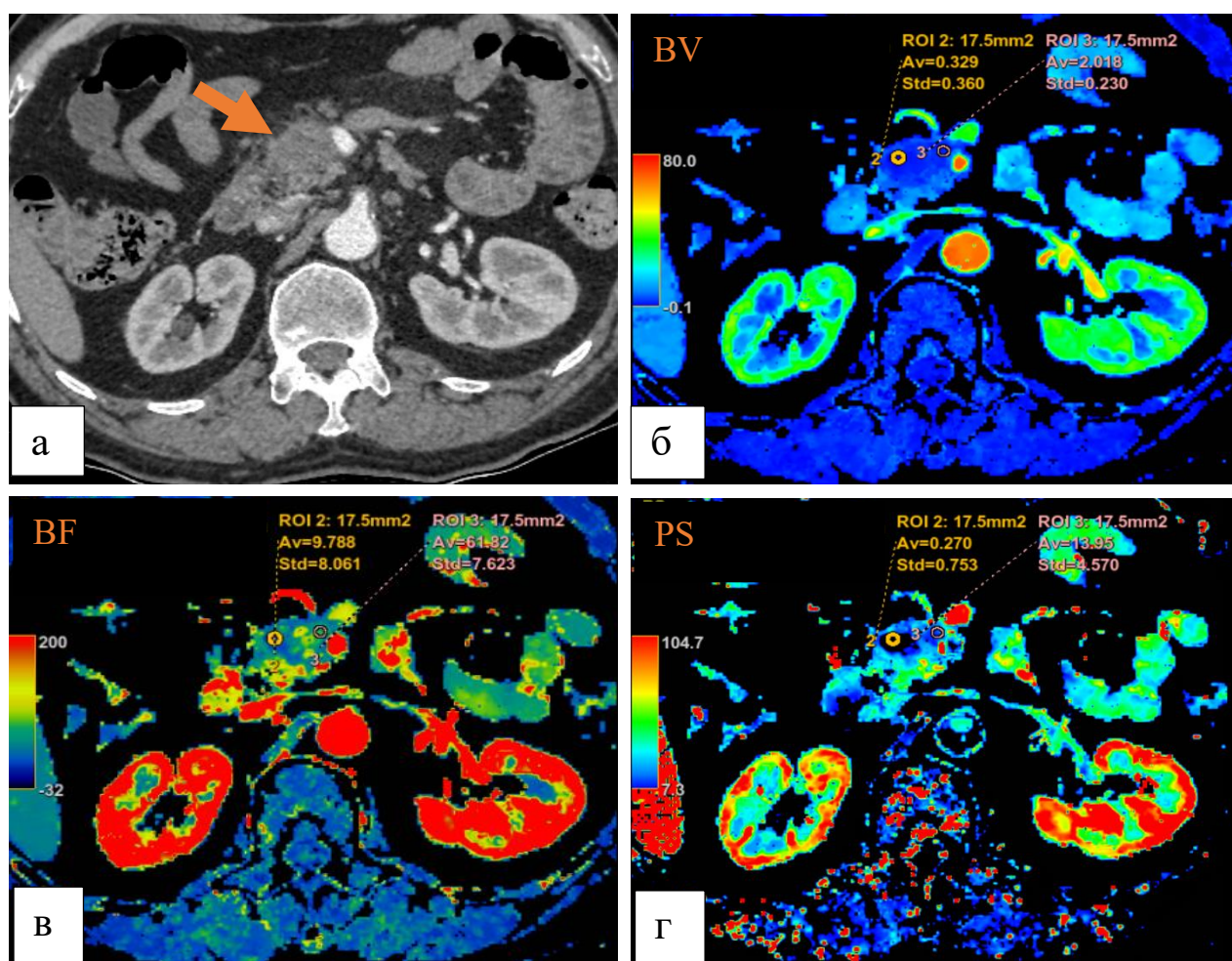


Рисунок 2.3.2 - Серия снимков, демонстрирующая гетерогенность опухоли поджелудочной железы, разницу по кровотоку (объем, скорость, сосудистая проницаемость).

а) КТ. Артериальная фаза. Аксиальная плоскость. Относительно однородная гиповаскулярная опухоль в головке поджелудочной железы (стрелка).

б) Цветовая карта. Аксиальная плоскость. Количественные показатели BV в разных точках периферической зоны (ROI 2 – в правых отделах опухоли, ROI 3 – в левых отделах опухоли) протоковой аденокарциномы в головке поджелудочной железы, которые демонстрируют выраженные отличия.

в) Цветовая карта. Аксиальная плоскость. Количественные показатели BF в разных точках периферической зоны (ROI 2 – в правых отделах опухоли, ROI 3 – в левых отделах опухоли) протоковой аденокарциномы в головке поджелудочной железы, которые демонстрируют выраженные отличия.

г) Цветовая карта. Аксиальная плоскость. Количественные показатели PS в разных точках периферической зоны (ROI 2 – в правых отделах опухоли, ROI 3 – в левых отделах опухоли) протоковой аденокарциномы в головке поджелудочной железы, которые демонстрируют выраженные отличия.

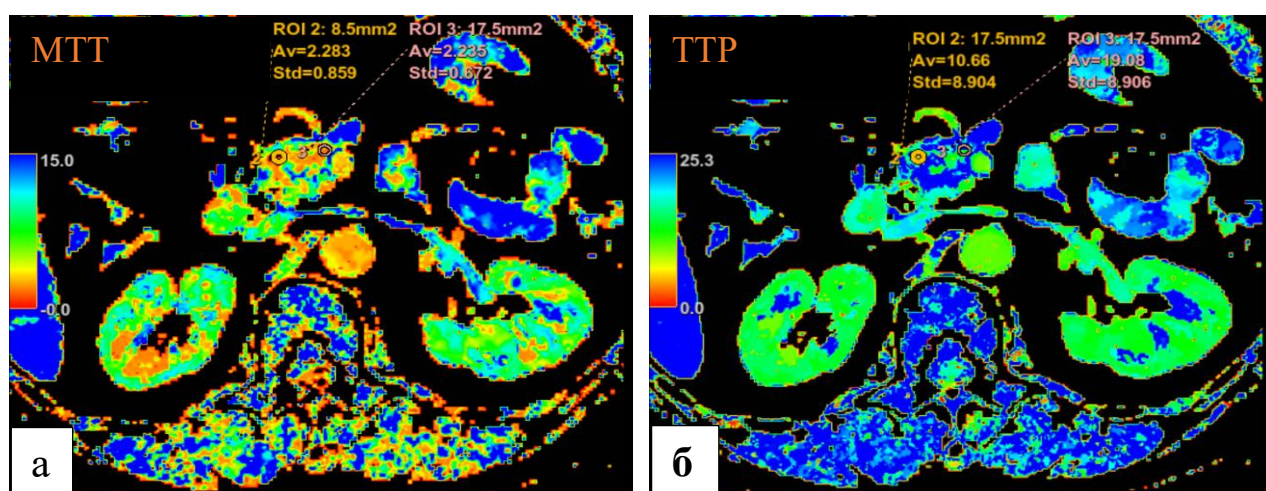


Рисунок 2.3.3 - Цветовые карты перфузии, демонстрирующие гетерогенность опухоли поджелудочной железы, разницу по кровотоку (среднее время прохождения контрастного препарата, время достижения пика).

а) Цветовая карта. Аксиальная плоскость. Количественные показатели МТТ в разных точках периферической зоны (ROI 2 – в правых отделах опухоли, ROI 3 – в левых отделах опухоли) протоковой аденокарциномы в головке поджелудочной железы, которые демонстрируют различные значения.

б) Цветовая карта. Аксиальная плоскость. Количественные показатели ТТР в разных точках периферической зоны (ROI 2 – в правых отделах опухоли, ROI 3 – в левых отделах опухоли) протоковой аденокарциномы в головке поджелудочной железы, которые демонстрируют различные значения.

С целью улучшения визуализационных характеристик параметрических карт проводилась коррекция верхней границы цветового окна просмотра отдельно для каждого параметра, исходя из средних значений, так, для анализа BV верхняя граница составляла в среднем около 80, для BF – 200, для МТТ – 15, для ТТР – 25,

для PS - 100. При этом важно отметить, что нижняя граница окна не должна быть отрицательной и была равна нулю.

Также в ходе постпроцессинговой обработки использовались перфузионные карты с полуколичественными параметрами средней скорости возрастания плотности (Mean Slope of Increase - MSI) и пиковой интенсивности усиления (Positive Enh. Integral - PEI), которые позволяли оценить соотношение опухоли и сосудов, облегчая выявление сосудистой инвазии. Данные показатели отражают динамику накопления контрастного вещества в тканях и измеряются в единицах Хаунсфилда (HU). Пиковая интенсивность усиления (PEI) отражает максимальную плотность (пик) контрастного вещества в ткани после его в/в введения, вычитая исходную плотность, а средняя скорость достижения пика от момента начала контрастирования называется средней скоростью возрастания плотности (MSI) – рисунок 2.3.4.

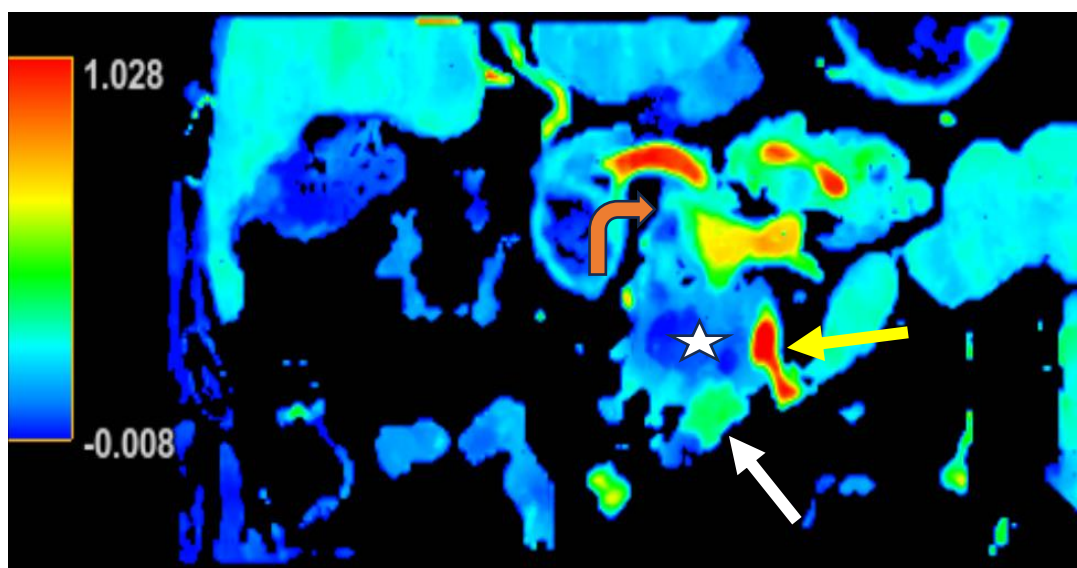


Рисунок 2.3.4 - На карте пиковой интенсивности усиления (PEI) наглядно демонстрируются стрелками верхняя брыжеечная артерия (желтая стрелка), которая проходит по левому контуру опухоли, верхняя брыжеечная вена (белая стрелка), которая обрывается в структуре нижних отделов опухоли; видна граница (оранжевая стрелка) между нормальной паренхимой поджелудочной железы (зеленого цвета) и опухолью (белая звезда) с голубыми периферическими отделами и синей центральной зоной.

Так же программный пакет 4D перфузии для поджелудочной железы позволяет комбинировать цветовые карты с объемной реконструкцией (Volume Rendering - VR) и получить модифицированное изображение, что наиболее часто применимо к полуколичественным параметрам (рис. 2.3.5).

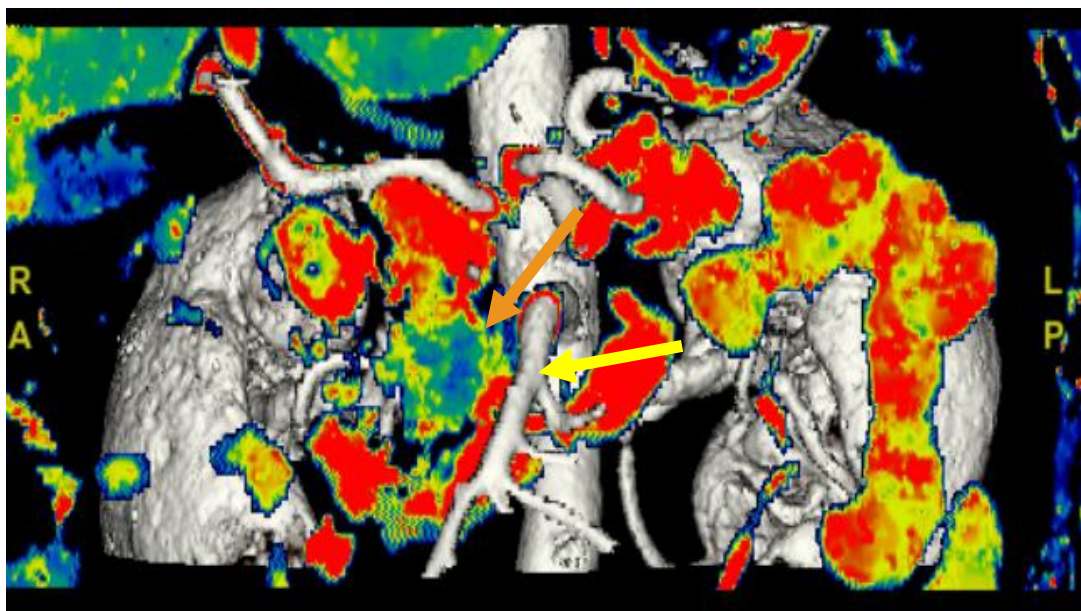


Рисунок 2.3.5 - Fusion объемной реконструкции (VR) и перфузионной карты MSI в коронарной плоскости. Граница опухоли представлена желто-зеленым цветом (оранжевая стрелка), чревный ствол в режиме VR (желтая стрелка).

Преимущество ндПКТ заключается в возможности выявлять различия по кровотоку в структуре, как правило, гетерогенной протоковой аденокарциномы, демонстрирующей в некоторых случаях относительную гомогенность при стандартной КТ с в/в КУ. Известно, что наиболее низкие показатели кровотока злокачественных опухолей обычно наблюдаются в центральных отделах, представленных некротическим компонентом, в то время как для периферических отделов значения перфузионных показателей выше. Отталкиваясь от данного факта, хирурги при биопсии опухолей постулируют забор морфологического материала из периферических отделов. Однако, в отношении протоковой аденокарциномы данное правило не применимо, так как низкие значения перфузии наиболее часто являются отражением развитой фиброзной стромы, наиболее

выраженной в периферических отделах, и некротического компонента с гетерогенным распределением (рисунок 2.3.6 а, б)

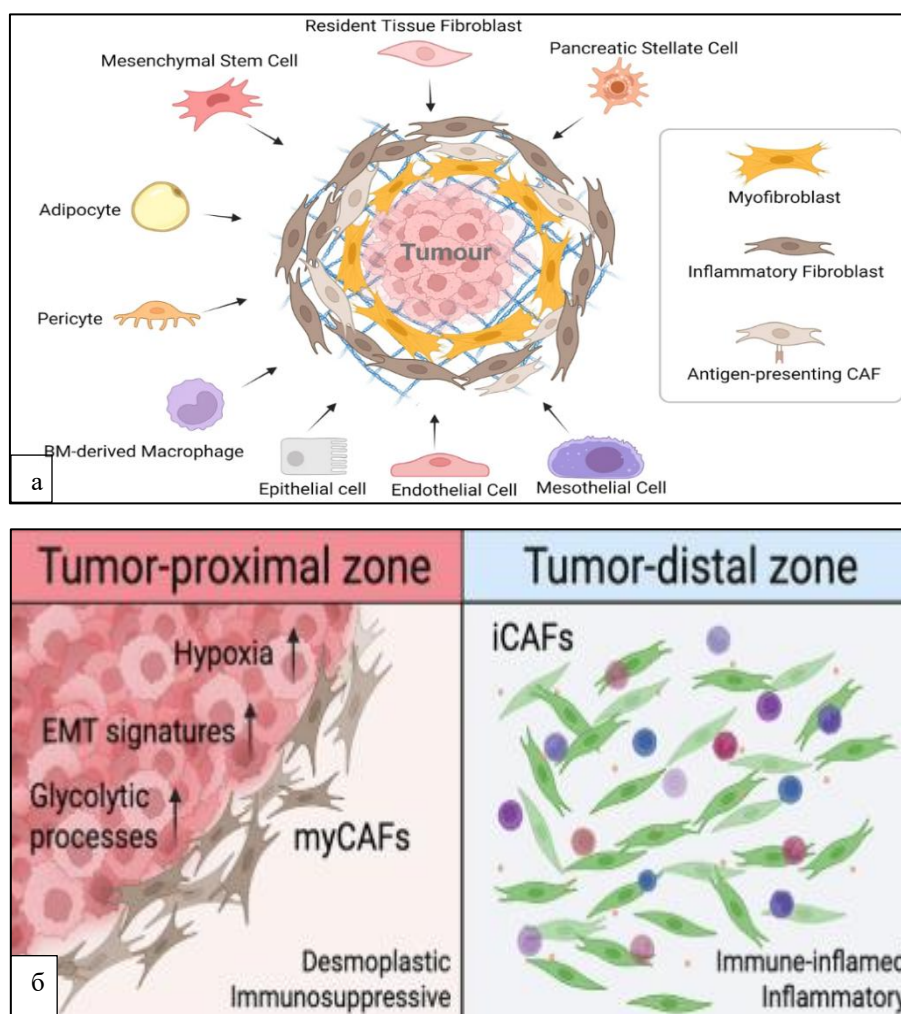


Рисунок 2.3.6 а, б - Схематичное изображение структурной гетерогенности протоковой аденокарциномы [30, 147]

Таким образом, при протоковой аденокарциноме низкая перфузия отражает прежде всего фиброзную строму, либо некроз, и наиболее выраженное снижение перфузии может наблюдаться по периферии [52, 79, 88, 107, 144]. Поэтому стандартная тактика забора материала из периферических отделов не всегда гарантирует информативность биоптата, а целенаправленный выбор «мишени» по данным нДПКТ может обеспечить получение более репрезентативного материала.

Корректность параметрических измерений в зоне интереса зависит от ROI, который настраивался в ручном режиме и дублировался в автоматическом для всех

цветовых карт. ROI устанавливался в нескольких точках образования, выбор которых осуществлялся на основании цветowych карт и шкал. Для участков с высокими значениями объема и скорости кровотока, сосудистой проницаемости характерен красно-оранжевый градиент, именно для локусов в такой цветовой гамме характерна высокая опухолевая нагрузка, как показало наше исследование. Доказано, что перфузионные значения в периферической зоне аденокарциномы могут приближаться к плотности неизменной паренхимы. Для высоких значений показателей среднего времени прохождения контрастного средства и для времени достижения пика, характерен сине-зеленый градиент. Рассчитывались количественные значения перфузии в зоне интереса и отображались в виде сводной таблицы с абсолютными числовыми значениями и со средним отклонением.

После анализа полученных данных наиболее информативная перфузионная серия и цветowe карты импортировались в УЗ-аппарат с отображением выбранной внутриопухолевой «мишени» для чрескожной прицельной биопсии. Далее начинается второй этап подготовки к биопсии – совмещение данных ндПКТ с УЗ - изображением в режиме Fusion (рис. 2.3.7).

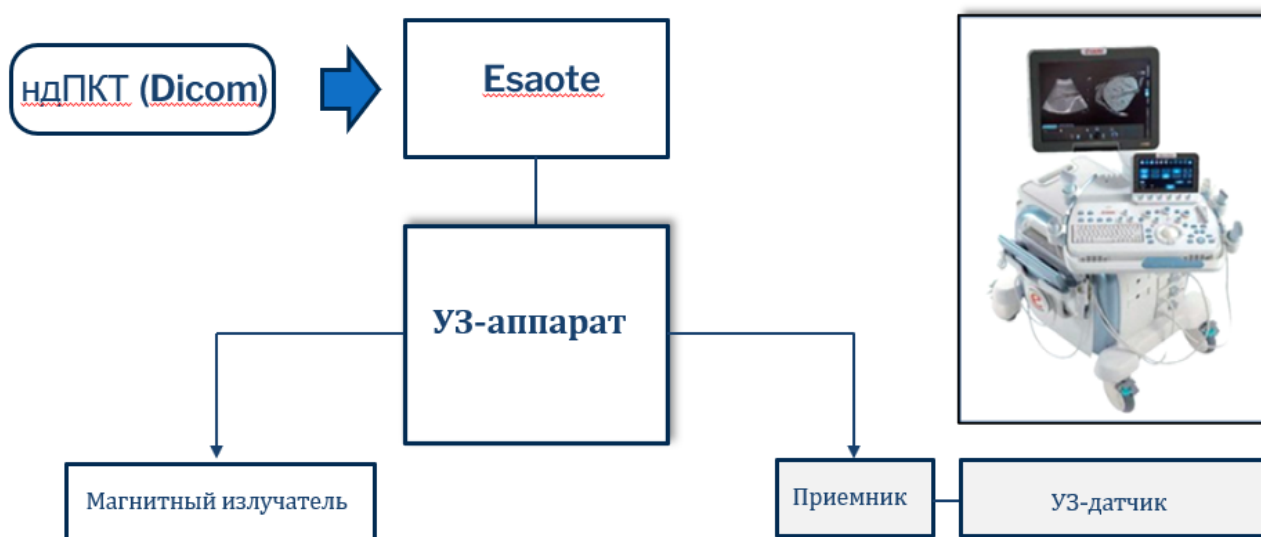


Рисунок 2.3.7 – Схематичное изображение процесса совмещения данных ндПКТ с УЗ - изображением в режиме Fusion

2.4. Методика чрескожной прицельной биопсии образований поджелудочной железы с ориентацией на данные ндПКТ под контролем УЗИ в режиме Fusion

Чрескожная прицельная биопсия образований поджелудочной железы выполнялась хирургом с 20-летним стажем. Предварительно исключались противопоказания к малоинвазивному хирургическому вмешательству на основании результатов лабораторных и инструментальных методов исследования, сроком давности не более 7 дней. К абсолютным противопоказаниям к малоинвазивной диагностике относятся: декомпенсированные коагулопатии и другие заболевания, сопровождающиеся выраженными необратимыми нарушениями свертывающей системы крови; отсутствие информированного согласия больного. К относительным противопоказаниям чрескожной биопсии относятся: тяжелое состояние пациента (печеночная, почечная, сердечная недостаточность в стадии декомпенсации); механическая желтуха при планировании диагностической процедуры без декомпрессии желчевыводящей системы.

После импорта перфузионного КТ-исследования на УЗ-аппарате мы выделяли целевой участок в соответствии с данными цветовых карт и маркировали его.

Исследование проводилось в условиях перпендикулярного положения датчика по отношению к телу пациента. Предварительно на стойке рядом со столом томографа устанавливался излучатель магнитного поля, который необходим для создания возможности объемной навигации. Специальный магнитный сенсор (приемник) крепился на УЗ-датчик, что давало возможность определения положения датчика относительно тела пациента.

В нашем исследовании использовался УЗ-аппарат «Esaote MyLab Twice» (рис. 2.4.1).



Рисунок 2.4.1 - УЗ-аппарат «Esaote MyLab Twice».

С помощью интеллектуальной программы, встроенной в УЗ-аппарат, выполнялась синхронизация загруженных данных ндПКТ с УЗ-изображением в режиме реального времени – технология «Fusion». Ориентирами для топографического совмещения в аксиальной плоскости данных ндПКТ и УЗ-изображений являлись сосудистые структуры (воротная вена, чревный ствол, верхняя брыжеечная артерия). Для максимального сопоставления данных осуществлялся выбор двух и более ориентиров. Процесс объединения двух диагностических модальностей на УЗ-аппарате занимал менее 1 минуты. Затем на перфузионной серии выделялся целевой участок для забора материала в соответствии с данными цветовых карт с последующим его оконтуриванием.

Чрескожная биопсия опухолей поджелудочной железы выполнялась под местной анестезией раствором новокаина 0,25%-20,0 (или лидокаина 20 мг/мл, 4мл) в положении пациента лежа на столе томографа непосредственно сразу после выполнения ндПКТ, не меняя положения тела, под контролем УЗИ. В зависимости от локализации опухоли определялся наиболее оптимальный доступ: передний срединный (наиболее частый), левосторонний, правосторонний, задний. Для выполнения трепан-биопсии нами использовалась автоматическая система многократного пользования «пистолет-игла» «Bard Magnum», специальные иглы

диаметром 18G, длиной 100 - 200мм (рис. 2.4.2 и 2.4.3). Выбор длины иглы зависит от глубины залегания опухоли. Дистальный конец иглы устанавливался по наружному контуру опухоли в проекции выбранной при ндПКТ «мишени» с расчетом, что игла во время «выстрела» погрузится по заданной траектории на 15мм или 20мм. Далее выполнялась прицельная биопсия образования под контролем УЗИ (рис. 2.4.4). Забор материала производился при задержке дыхания на вдохе или выдохе, в зависимости от УЗ-визуализации. Благодаря пружинному механизму внутренняя канюля с высокой скоростью втягивалась в основной канал, что обеспечивало получение качественного материала и изоляцию гистологического образца от пункционного канала, тем самым исключая риск имплантационного метастазирования. Полученный «столбик» ткани помещался в раствор формалина и направлялся на плановое гистологическое исследование в патологоанатомическое отделение ФГБУ «РНЦРР» Минздрава России (рис. 2.4.5).



Рисунок 2.4.2 - Биопсийный пистолет «Bard Magnum».



Рисунок 2.4.3 - Одноразовая игла для чрескожной биопсии.

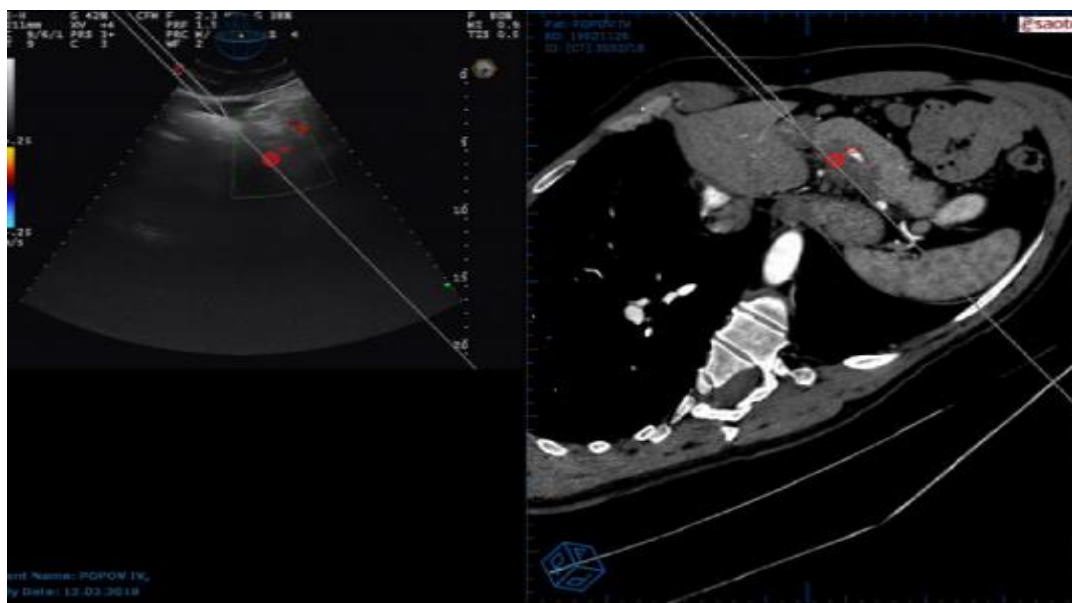


Рисунок 2.4.4 - Серия снимков чрескожной прицельной биопсии протоковой аденокарциномы в теле поджелудочной железы.



Рисунок 2.4.5 - Биопсийный материал опухоли поджелудочной железы в растворе формалина.

По окончании биопсии выполнялось УЗИ органов брюшной полости для исключения ятрогенных осложнений, оценка которых осуществлялась по классификации Clavien-Dindo.

Больным назначался постельный режим, голод и холод на область биопсии на 2-3 часа, осуществлялся контроль содержания ферментов в крови и в моче, и в

зависимости от результатов анализов в некоторых случаях назначалась превентивная противопанкреатическая терапия.

Общее время чрескожной прицельной биопсии составляло от 10 до 15 минут.

2.5. Статистическая обработка данных

Статистический анализ при выполнении нашего исследования проводился с использованием программного обеспечения StatTech v. 4.16.1 (разработчик - ООО "Статтех", Россия).

Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро-Уилка ($n \leq 50$), критерий Колмогорова-Смирнова (при $n > 50$).

Количественные показатели, выборочное распределение которых соответствовало нормальному, описывались с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD). В качестве меры репрезентативности для средних значений указывались границы 95% доверительного интервала (95% ДИ). 95% ДИ рассчитывался параметрическим методом ($M \pm 1,96 \times SE$) для нормального распределения или методом бутстрепа для ненормального распределения.

В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей ($Q1 - Q3$).

Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого в каждой из групп соответствовало нормальному, при условии равенства дисперсий (критерий Левена) выполнялось с помощью t -критерия Стьюдента.

Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, при отсутствии равенства дисперсий выполнялось с помощью W -критерия Бруннера-Мюнцеля, при условии равенства дисперсий сравнение выполнялось с помощью U -критерия Манна-Уитни.

Сравнение трех и более групп по количественному показателю, распределение которого в каждой из групп соответствовало нормальному,

выполнялось с помощью однофакторного дисперсионного анализа, апостериорные сравнения проводились с помощью критерия Тьюки при условии равенства дисперсий (критерий Геймса-Хауэлла).

Сравнение трех и более групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью критерия Краскела-Уоллиса, апостериорные сравнения – с помощью критерия Данна с поправкой Холма.

Для оценки дискриминационной способности количественных признаков при прогнозировании определенного исхода, применялся метод анализа ROC-кривых. Значимость AUC оценивалась с помощью метода DeLong. Разделяющее значение количественного признака в точке cut-off определялось по наивысшему значению индекса Юдена.

Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. 95% доверительные интервалы для процентных долей рассчитывались по методу Клоппера-Пирсона.

Сравнение процентных долей при анализе четырехпольных и многопольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия хи-квадрат Пирсона (при значениях минимального ожидаемого явления ≥ 10) или с помощью точного критерия Фишера (при значениях минимального ожидаемого явления менее 10).

Сравнение категориальных данных между двумя независимыми группами проводилось с помощью точного критерия Фишера для таблиц 2×2 с поправкой Холма на множественные сравнения.

Оценка силы связи между категориальными показателями выполнялась с помощью V Крамера, значения которого интерпретировались согласно рекомендациям Rea & Parker (2014).

Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Оценка диагностической эффективности проводилась путем расчета чувствительности (SE), специфичности (SP) и общей точности (ACC).

Чувствительность: $SE = (TP / (TP + FN)) \times 100\%$, где TP — истинно положительные результаты, FN — ложноотрицательные результаты.

Специфичность: $SP = (TN / (TN + FP) \times 100\%)$, где TN - истинно отрицательные результаты, FP —ложноположительные результаты.

Общая точность: $ACC = ((TP + TN) / (TP + FN + TN + FP)) \times 100\%$, где TP — истинно положительные результаты, TN - истинно отрицательные результаты, FN — ложноотрицательные результаты, FP — ложноположительные результаты.

Рассчитывались положительная прогностическая ценность (PPV) и отрицательная прогностическая ценность (NPV): $PPV = TP / (TP+FP)$, $NPV = TN / (TN+FN)$.

ГЛАВА 3. РОЛЬ ндПКТ ПРИ ЧРЕСКОЖНОЙ ПРИЦЕЛЬНОЙ БИОПСИИ ОБРАЗОВАНИЙ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПОД КОНТРОЛЕМ УЗИ В РЕЖИМЕ FUSION (результат собственных исследований).

3.1. Непосредственные результаты комбинированного метода навигации при чрескожной прицельной биопсии образований поджелудочной железы

Для определения роли ндПКТ в улучшении результативности малоинвазивной диагностики образований поджелудочной железы 39 пациентам, составившим исследуемую группу, выполнена чрескожная прицельная биопсия под контролем УЗИ с внутриопухолевой навигацией по данным ндПКТ в режиме Fusion. Из 39 случаев исследуемой группы комбинированный метод навигации позволил установить морфологический диагноз в 36 случаях. Для сравнительной оценки осуществлен ретроспективный анализ результатов стандартной чрескожной биопсии образований поджелудочной железы под контролем УЗИ у 42 пациентов, составивших контрольную группу. Из 42 случаев контрольной группы диагноз морфологически верифицирован в 31 случае. Абсолютный прирост с использованием ндПКТ и УЗИ в режиме Fusion при чрескожной прицельной биопсии составил +18,5п. п., $p=0,03$.

Данные по результативности чрескожной прицельной биопсии и стандартной чрескожной биопсии представлены в таблице 3.1.1.

Таблица 3.1.1 – Результативность чрескожной биопсии образований поджелудочной железы

Результат морфологического исследования	Исследуемая группа (n=39)	Контрольная группа (n=42)	Абсолютный прирост	p-value
Диагноз верифицирован	36 (92,3%)	31 (73,8%)	+18,5 п. п.	0,03
Диагноз не верифицирован	3 (7,7%)	11 (26,2%)	-18,5п. п.	

В соответствии с представленной таблицей при анализе результатов морфологической верификации в зависимости от групп были выявлены статистически значимые различия ($p = 0,03$).

Данные по результатам чрескожных биопсий образований поджелудочной железы представлены на графике 3.1.1.

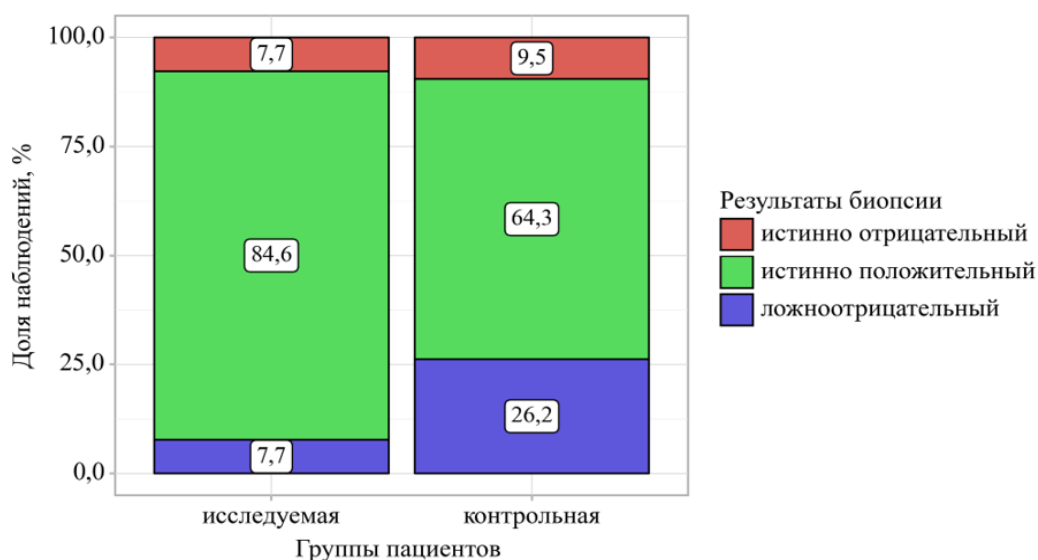


График 3.1.1 – Результаты чрескожных биопсий образований поджелудочной железы в исследуемой группе.

При анализе результатов чрескожной прицельной биопсии в зависимости от локализации установлено, что наибольшая разница отмечена в отношении изменений в теле (абсолютный прирост составил +23,1 п. п., $p = 0,22$) и в головке (абсолютный прирост +22,4 п. п., $p = 0,05$). Эффективность в отношении образований в области хвоста поджелудочной железы составила 66,7% в обеих группах (4/6 в исследуемой и 2/3 в контрольной; $p = 1,0$), что, вероятно, обусловлено сложностями хирургического доступа ввиду топографических особенностей расположения хвоста и ограничениями визуализации при УЗИ.

Данные по результативности чрескожной биопсии в зависимости от отдела поджелудочной железы представлены в таблице 3.1.2.

Таблица 3.1.2 – Результативность чрескожной биопсии образований поджелудочной железы в зависимости от локализации опухоли

Локализация	Исследуемая группа (n=39)	Контрольная группа (n=42)	Абсолютный прирост	p-value
Головка	21/22 (95,5%)	19/26 (73,1%)	+22,4 п. п.	0,05
Тело	11/11 (100%)	10/13 (76,9%)	+23,1 п. п.	0,22
Хвост	4/6 (66,7%)	2/3 (66,7%)	0	1,0

Данные по результативности чрескожной биопсии в зависимости от размеров образований поджелудочной железы представлены в таблице 3.1.3.

Таблица 3.1.3 – Результативность чрескожной биопсии в зависимости от размеров образований поджелудочной железы

Размер очага, см	Исследуемая группа (n=39)	Контрольная группа (n=42)	Абсолютный прирост	p-value
≤2 см	13/16 (81,3%)	13/14 (92,9%)	-11,6 п. п.	0,6
>2, ≤4см	23/23 (100%)	18/28 (64,3%)	+35,7 п. п.	0,002

Мультимодальный подход оказался наиболее эффективным при образованиях поджелудочной железы размерами >2, ≤4см (абсолютный прирост + 35,7 п. п., p = 0,002). При образованиях размерами до 2см комбинированный подход позволил получить материал в 81,3% случаев в исследуемой группе против 92,9% в контрольной, уступив 11,6 п. п.

Для определения оптимального порогового значения размеров образований поджелудочной железы, ассоциированного с успешной верификацией при чрескожной биопсии, был проведен ROC-анализ.

ROC-кривая, характеризующая дискриминационную способность размеров образований поджелудочной железы при чрескожной биопсии для исследуемой группы отражена на графике 3.1.2, для контрольной группы – на графике 3.1.3.

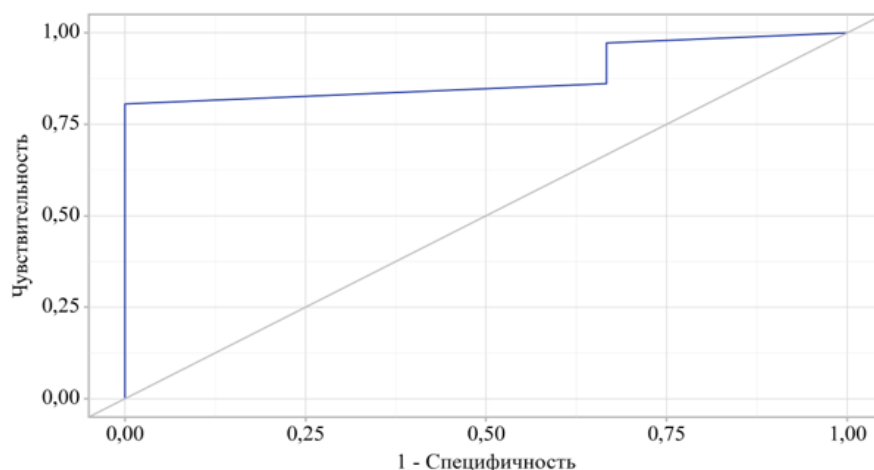


График 3.1.2 – ROC-кривая, характеризующая дискриминационную способность размеров образований поджелудочной железы для исследуемой группы при прогнозировании результата чрескожной прицельной биопсии.

Для определения порогового значения (cut-off) размеров образований в исследуемой группе для прогнозирования успешной верификации был рассчитан индекс Юдена. Пороговое значение, которое соответствовало наивысшему значению индекса, составило 19 мм. Успешная верификация прогнозировалась при 19мм и выше. Чувствительность и специфичность полученной прогностической модели составили 80,6% и 100,0%, соответственно. Площадь под ROC- кривой составила 0,884 (95% ДИ: 0,742–0,98, $p = 0,02$), что свидетельствует о хорошей дискриминационной способности данного показателя.

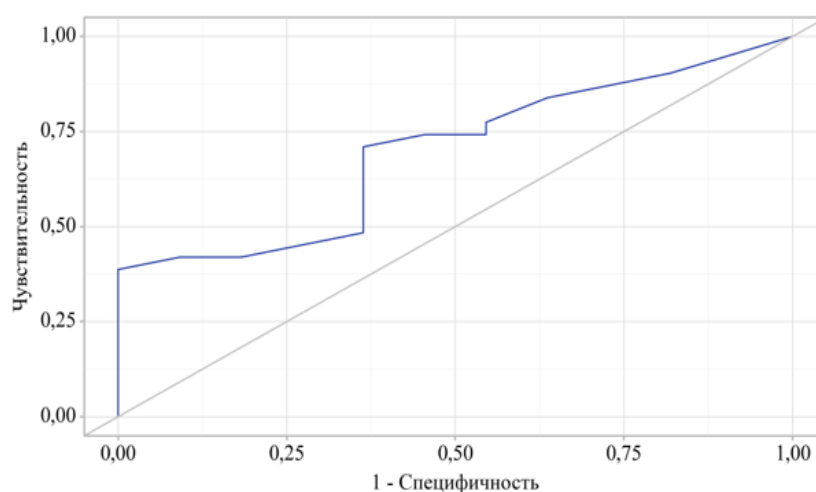


График 3.1.3 – ROC-кривая, характеризующая дискриминационную способность размеров образований поджелудочной железы для контрольной группы при прогнозировании результата чрескожной биопсии.

Дискриминационная способность размеров образований в контрольной группе оказалась ниже и не достигла уровня статистической значимости ($AUC = 0,69$; 95% ДИ: 0,502-0,888, $p = 0,05$), оптимальный порог (cut-off) – 26 мм и ниже, с чувствительностью прогностической модели 38,7% и специфичностью 100%.

ИМТ не обладал статистически значимой дискриминационной способностью в отношении результата биопсии ни в одной из групп, различия не достигли статистической значимости: для исследуемой группы $AUC = 0,551$; 95% ДИ: 0,199 – 0,903, $p = 0,770$; для контрольной группы $AUC = 0,613$; 95% ДИ: 0,411 – 0,814, $p = 0,270$.

Как было отмечено ранее, структура протоковой аденокарциномы является основным фактором получения ложноотрицательных результатов при морфологическом исследовании биоптата, в связи с чем внутриопухолевая навигация с целью получения репрезентативного материала в достаточном объеме наиболее актуальна именно для этого гистологического типа опухоли.

На рисунке 3.1.1 представлена серия КТ снимков с в/в КУ подозрительных на рак образований в поджелудочной железе. В большей части случаев образования демонстрируют гетерогенную солидную структуру, неравномерно накапливают контрастный препарат за счет участков некротической трансформации и фиброзной ткани (на клеточном уровне характеризуются признаками эпителиально-мезенхимального перехода), с расширением главного панкреатического протока, отсутствует четкое разграничение с нормальной паренхимой поджелудочной железы, за счет возможного перитуморального воспалительного процесса, присутствуют изменения в окружающей жировой клетчатке в виде перипанкреатической тяжистости даже при небольших размерах опухоли.

Нейроэндокринная опухоль (НЭО) встречается относительно редко, на ее долю приходится 1-2% от всех опухолей поджелудочной железы [38]. ндПКТ полезна и эффективна на этапе неинвазивной лучевой диагностики в определении степени ее злокачественности, и этой теме посвящено немало работ. НЭО в большинстве случаев характеризуется однородной структурой на нативных КТ-изображениях и гомогенным накоплением контрастного препарата (интенсивность

накопления зависит от степени дифференцировки клеток), а показатели ангиогенеза по данным литературы не имеют существенных внутриопухолевых различий [8]. Как следствие, роль внутриопухолевой навигации по данным ндПКТ при НЭО весьма ограничена. В конечном итоге, опухоль хорошо дифференцируется при УЗИ даже при G3-злокачественности, для которой характерна менее выраженная, но при этом гомогенная васкуляризация, как для более агрессивной опухоли.

Аналогично, кистозные образования, такие как серозная или муцинозная цистаденомы, внутрипротоковая муцинозная неоплазия, имеют патогномоничные признаки по данным лучевых методов исследования, и в большей части случаев диагностика этих состояний не вызывает трудностей. Так, для серозной цистаденомы характерно наличие перегородок и кальцинатов в центре, для муцинозной цистаденомы свойственно наличие неравномерно утолщенных перегородок с кальцинатами, для внутрипротоковой муцинозной неоплазии II типа достаточно выявить связь кистозных образований, которые представлены эктазированными боковыми протоками, с главным панкреатическим протоком по данным МРТ с протоколом холангиопанкреатографии, симптом «рыбьего глаза» при внутрипротоковой муцинозной неоплазии I типа при эндоскопическом исследовании области Фатерова сосочка двенадцатиперстной кишки в сочетании с равномерным или неравномерным расширением главного панкреатического протока. Однако в кистозных опухолях солидный компонент отсутствует, либо представлен в недостаточном объёме для расчёта и выявления различий по кровотоку по данным ндПКТ. Иначе обстоит дело с солидной псевдопапиллярной опухолью: будучи солидным образованием гетерогенной структуры, требующей дифференциальной диагностики с протоковой аденокарциномой, она является обоснованным показанием к ндПКТ-навигации — наличие солидного компонента и внутриопухолевая гетерогенность позволяют целенаправленно выбирать наиболее информативный участок для биопсии.

ндПКТ полезна и при метастатическом поражении поджелудочной железы: такие образования, хотя встречаются реже первичных опухолей, также требуют

морфологического подтверждения и за счёт неоднородной структуры могут мимикрировать под протоковую аденокарциному (рис. 3.1.1, снимок г).

Таким образом, наличие солидного компонента и внутриопухолевая гетерогенность делают принципиально применимой навигацию по данным ндПКТ для выбора наиболее информативного участка при биопсии.

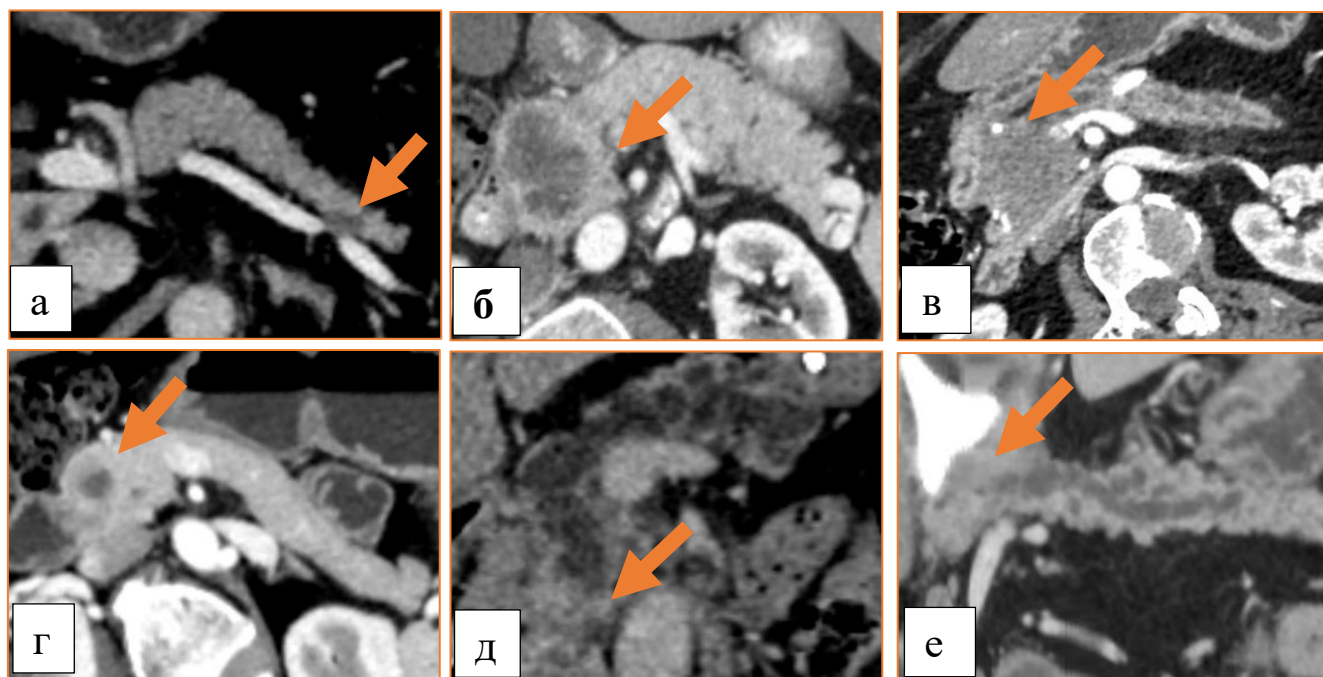


Рисунок 3.1.1 - Серия КТ-снимков пациентов со злокачественными образованиями поджелудочной железы. Результаты гистологического исследования.

а. КТ. Аксиальная плоскость. Венозная фаза. В хвосте поджелудочной железы отмечается гиподенное образование, размерами до 1,3 x 1,0 см (стрелка), с втяжением и инвазией селезеночной вены несмотря на малый размер опухоли. **Гистологическое заключение: умереннодифференцированная протоковая аденокарцинома хвоста поджелудочной железы.**

б. КТ. Криволинейная реконструкция. Венозная фаза. В головке поджелудочной железы отмечается гетерогенное, преимущественно гиподенное, образование размерами до 4,0 x 4,0 см (стрелка), с периферическим накоплением контрастного средства. **Гистологическое заключение: анапластический рак головки поджелудочной железы.**

в. КТ. Криволинейная реконструкция. Артериальная фаза. В головке поджелудочной железы гиповаскулярное образование размерами 4,0 x 3,8 см (стрелка), с атрофией тела и хвоста железы. **Гистологическое заключение: умереннодифференцированная протоковая аденокарцинома головки поджелудочной железы.**

г. КТ. Криволинейная реконструкция. Артериальная фаза. В головке поджелудочной железы гиповаскулярное образование размерами 1,4 x 1,4 см

(стрелка). **Иммуногистохимическое заключение: метастаз инфильтративного протокового рака молочной железы.**

д. КТ. Коронарная плоскость. Венозная фаза. В головке поджелудочной железы изоваскулярное образование, размерами 1,3 x 1,0 см (стрелка), с блоком главного панкреатического протока и атрофией тела и хвоста железы. **Гистологическое заключение: высокодифференцированная протоковая аденокарцинома головки поджелудочной железы.**

е. КТ. Криволинейная реконструкция. Венозная фаза. Изоваскулярное образование в головке поджелудочной железы размерами 2,4 x 2,0 см (стрелка), с атрофией тела и хвоста поджелудочной железы, с блоком главного панкреатического протока. **Гистологическое заключение: высокодифференцированная протоковая аденокарцинома головки поджелудочной железы.**

Дифференциальная диагностика протоковой аденокарциномы наиболее сложна с хроническим воспалительным процессом (рисунок 3.1.2). По данным КТ исследования в обоих случаях образования могут иметь неоднородную гиповаскулярную структуру, с нечеткими контурами, вызывать блок главного панкреатического протока. По данным ПЭТ-КТ в обоих случаях наблюдается повышенное накопление РФП, однако его природа различна: в опухоли оно обусловлено патологическим неоангиогенезом, при воспалении - высокой метаболической активностью. Именно поэтому истинно отрицательные результаты морфологического исследования биоптата наиболее часто бывают связаны с воспалительным процессом. В нашем исследовании все истинно отрицательные результаты (3 случая в исследуемой группе и 4 в контрольной) так же были обусловлены панкреатитом.

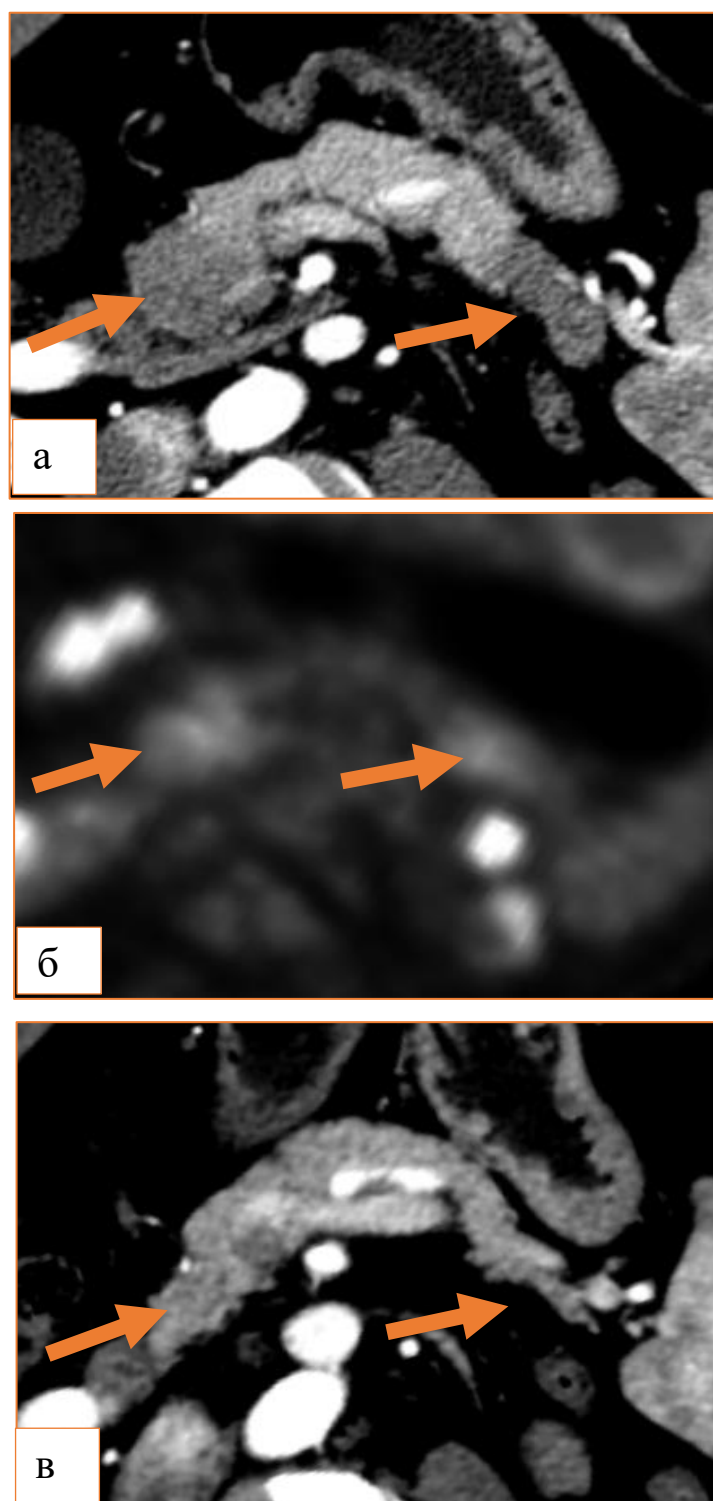


Рисунок 3.1.2 а, б, в – КТ с в/в КУ и ПЭТ-КТ пациента с подозрением на рак головки и хвоста поджелудочной железы.

а) КТ. Криволинейная реконструкция. Артериальная фаза. Гиповаскулярные образования в головке (оранжевая стрелка) и в хвосте поджелудочной железы (красная стрелка) с нечеткими и неровными контурами. По результатам трепан-биопсии – **хронический склерозирующий панкреатит**.

б) ПЭТ-КТ. Криволинейная реконструкция. Гиповаскулярные образования в головке (оранжевая стрелка) и в хвосте поджелудочной железы (красная стрелка) с повышенным накоплением радиофармпрепарата (РФП).

в) КТ. Криволинейная реконструкция. Артериальная фаза. Исследование в динамике через 4 месяца после противопанкреатической терапии. Отмечается уменьшение образований в головке (оранжевая стрелка) и в хвосте поджелудочной железы (красная стрелка), с появлением признаков атрофии железы.

Данные по результативности биопсии в зависимости от структуры образования в поджелудочной железе представлены в таблице 3.1.4.

Таблица 3.1.4 – Результативность чрескожной биопсии в зависимости от структуры образований поджелудочной железы

Структура солидных образований	Исследуемая группа (n=39)	Контрольная группа (n=42)	Абсолютный прирост	p-value
гетерогенная солидная	32/33 (97%)	26/37 (70,3%)	+26,7 п. п.	0,004
гомогенная солидная	4/6 (66,7%)	5/5 (100%)	-33,3 п. п.	0,45

Отмечен выраженный прирост результативности чрескожной биопсии, который составил +26,7 п. п. (95% ДИ: +10,9 — +42,5%) для образований с гетерогенной структурой у пациентов из исследуемой группы (97% против 70,3% в контрольной группе), результат является статистически значимым ($p = 0,004$).

При образованиях гомогенной структуры результативность биопсий в исследуемой группе оказалась ниже, однако различия статистически незначимы (-33,3 п. п. (95% ДИ: -71,0 — +4,3%), $p = 0,45$), что, вероятно, связано с малым числом случаев однородной структуры в данной подгруппе.

Данные по результативности биопсии в зависимости от наличия/отсутствия перипанкреатической тяжистости представлены в таблице 3.1.5.

При наличии перипанкреатической тяжистости прирост результативности у пациентов из исследуемой группы составил + 22,1 п. п. (90% против 67,7%), различия на границе статистической значимости ($p=0,05$), 95% ДИ: +1,8 — +42,6%). При отсутствии перипанкреатической тяжистости прирост результативности был менее выраженным — +14,3 п. п. (100% против 85,7%), различия статистически незначимы ($p = 0,49$; 95% ДИ: -4,0 — +32,6%).

Таблица 3.1.5 – Результативность чрескожной биопсии образований поджелудочной железы в зависимости от перипанкреатической тяжести

Перипанкреатическая тяжесть	Исследуемая группа (n=39)	Контрольная группа (n=42)	Абсолютный прирост	p-value
Изменения отсутствуют	9/9 (100%)	12/14 (85,7%)	+14,3 п. п.	0,49
Наличие изменений	27/30 (90%)	19/28 (67,9%)	+22,1 п. п.	0,05

Основными показаниями к повторному забору материала за одно вмешательство являлись недостаточный объем материала и наличие крови в биоптате, что наиболее часто наблюдалось при локализации в хвосте и в головке железы. При использовании данных нДПКТ при чрескожной биопсии у пациентов из исследуемой группы прослеживалась тенденция сокращения количества повторных пункций за одно хирургическое вмешательство (–12,8 п. п.). В 6 (15,4%) случаях в исследуемой группе потребовался 2-кратный забор биоптата, в контрольной группе 2-кратный забор биоптата был необходим в 11 (26,2%) случаях, $p = 0,29$. 3-кратный забор потребовался в 2 (5,1%) случаях в исследуемой группе против 3 (7,1%) случаев в контрольной, $p = 1,0$.

Данные по кратности забора биопсийного материала из образований поджелудочной железы за одно малоинвазивное вмешательство представлены в таблице 3.1.6.

Снижение кратности биопсий является важным фактором снижения вероятности имплантационного метастазирования по ходу биопсийной иглы, постбиопсийного панкреатита и кровотечений.

Таблица 3.1.6 - Кратность биопсий образований поджелудочной железы за одно малоинвазивное вмешательство

Кратность биопсий	Исследуемая группа (n=39)	Контрольная группа (n=42)	Абсолютный прирост	p-value
1	31 (79,5%)	28 (66,7%)	+12,8 п. п.	0,25
2	6 (15,4%)	11 (26,2%)	-10,8 п. п.	0,29
3	2 (5,1%)	3 (7,1%)	-2,0 п. п.	1,0

Распределение верифицированных случаев в зависимости от морфологического диагноза по результатам гистологического исследования после чрескожной биопсии представлено в таблице 3.1.7.

Таблица 3.1.7 – Распределение верифицированных случаев в зависимости от морфологического диагноза в обеих группах после чрескожной биопсии

Гистологическое заключение	Исследуемая группа n = 36/39	Контрольная группа n = 31/42	p-value
Аденокарциномы	31 (79,5%)	22 (52,3%)	0,012
Высокодифференцированная аденокарцинома	16 (41,0%)	12 (28,6%)	0,36
Умереннодифференцированная аденокарцинома	7 (17,9%)	8 (19%)	1,0
Низкодифференцированная аденокарцинома	8 (20,5%)	2 (4,8%)	0,043
Коллоидный рак	1 (2,6%)	0 (0,0%)	0,48
Лимфома	0 (0,0%)	1 (2,4%)	1,0
Метастаз	0 (0,0%)	2 (4,8%)	0,49
Анапластический рак	0 (0,0%)	1 (2,4%)	1,0
Нейроэндокринная опухоль	1 (2,6%)	0 (0,0%)	0,48
Панкреатит	3 (7,7%)	4 (9,5%)	0,71
Солидная псевдопапиллярная опухоль	0 (0,0%)	1 (2,4%)	1,0

По результатам гистологического исследования у пациентов из обеих групп наиболее часто образования в поджелудочной железе были представлены аденокарциномой различной степени злокачественности – 31 (79,5%) случай в

исследуемой группе против 22 (52,3%) в контрольной ($p = 0,012$). Преобладали высокодифференцированные аденокарциномы в обеих группах - 16 (41,0%) случаев в исследуемой группе против 12 (28,6%) в контрольной, $p = 0,36$. Отмечалась более высокая частота низкодифференцированной аденокарциномы в исследуемой группе - 8 (20,5%) случаев против 2 (4,8%) в контрольной ($p = 0,043$). Воспалительные изменения были представлены лимфоплазматическим склерозирующим и идиопатическим перидуктальным панкреатитом, составили 3 (7,7%) случая в исследуемой группе против 4 (9,5%) случаев в контрольной группе, $p = 0,71$. В исследуемой группе выявлены единичные случаи нейроэндокринной опухоли G3 (2,6%), при которой отсутствовала типичная гипervasкулярность, и коллоидного рака (2,6%) с выраженным интенсивным периферическим ободком повышения перфузионных показателей. В контрольной группе отмечены единичные случаи анапластического рака (2,4%), солидной псевдопапиллярной опухоли (2,4%), лимфомы (2,4%), два случая метастатического поражения при раке молочной железы (4,8%).

После чрескожной биопсии образований поджелудочной железы на основании гистологического исследования биопсийного материала ложноотрицательные результаты получены у 3 (7,7%) пациентов из исследуемой группы. В двух случаях из трех неэффективных биопсий в исследуемой группе образования имели гомогенную структуру, размерами менее 2 см, с локализацией в хвосте, который является наиболее сложным в плане хирургического доступа отделом поджелудочной железы. В одном из трех неэффективных биопсий образование лоцировалось в области крючковидного отростка поджелудочной железы, который также является технически наиболее сложной зоной, размерами менее 2 см, гетерогенной структуры. При ндПКТ цветовые карты и количественные показатели перфузии в образованиях были получены во всех трех случаях, с успешным определением целевого участка. Ввиду этого, отсутствие результативности у этих пациентов нами объясняется негативным влиянием локационного признака, о чем свидетельствуют данные УЗИ в процессе

выполнения биопсии. По результатам гистологического исследования в биоптате выявлена нормальная ткань поджелудочной железы.

Пациенты в дальнейшем были направлены на повторную чрескожную пункционную биопсию, в результате которой удалось установить окончательный диагноз: 2 случая оказались высокодифференцированной аденокарциномой, 1 случай - умереннодифференцированной аденокарциномой.

Причиной ложноотрицательных результатов стандартной чрескожной биопсии образований поджелудочной железы у 11(26,2%) пациентов контрольной группы при морфологическом исследовании явилась фиброзная ткань в биоптате. Наши данные согласуются с данными литературы о том, что фиброзная строма, являясь с одной стороны патогномичным компонентом протоковой аденокарциномы, с другой стороны вызывает трудности морфологической верификации вследствие забора неинформативного биопсийного материала из структурно гетерогенной опухоли.

Все 11 (26,2%) пациентов из контрольной группы были направлены на повторную диагностику, в результате которой у 8 (19%) пациентов диагноз был установлен после повторной пункционной биопсии чрескожным доступом, у 3 (7,2%) - интраоперационно. После повторной биопсии образований поджелудочной железы у пациентов контрольной группы в 7 (16,6%) случаях верифицирована высокодифференцированная аденокарцинома, в 2 (4,8%) - умереннодифференцированная аденокарцинома, в 1 (4,2%) - низкодифференцированная аденокарцинома и в 1 (4,2%) - солидная псевдопапиллярная аденокарцинома.

Распределение пациентов исследуемой и контрольной групп в зависимости от окончательного морфологического диагноза по результатам гистологического исследования после повторной чрескожной биопсии и после хирургического вмешательства представлено в таблице 3.1.8.

Таблица 3.1.8 – Распределение пациентов в зависимости от морфологического диагноза в обеих группах после повторной чрескожной биопсии и хирургического вмешательства

Показатели	Категории	Исследуемая группа (n = 3/39)	Контрольная группа (n= 11/42)	p-value
гистологическое заключение, абс. (%)	Высокодифференцированная аденокарцинома	2/39 (5,1%)	7/42 (16,7%)	0,849
	Умереннодифференцированная аденокарцинома	1/39 (2,6%)	2/42 (4,8%)	
	Низкодифференцированная аденокарцинома	0 (0,0%)	1/42 (2,4%)	
	Солидная псевдопапиллярная опухоль	0 (0,0%)	1/42 (2,4%)	

При сравнительном анализе результатов чрескожной прицельной биопсии образований поджелудочной железы у пациентов исследуемой группы и стандартной чрескожной биопсии у пациентов контрольной группы полученные данные классифицировались как истинно положительные, истинно отрицательные, ложноположительные и ложноотрицательные.

Данные по распределению результатов чрескожной биопсии на основании гистологического исследования представлены в таблице 3.1.9.

Таблица 3.1.9 – Распределение результатов чрескожной биопсии на основании гистологического исследования

Группы исследований	TP	TN	FP	FN
Исследуемая	33	3	0	3
Контрольная	27	4	0	11

Согласно представленной таблице 3.1.10 по результатам чрескожной биопсии на основании гистологического исследования у 36 (92,3%) пациентов из исследуемой группы морфологический диагноз был верифицирован после однократной чрескожной прицельной биопсии - у 33 (84,6%) результаты были истинно положительными (TP), а у 3 (7,7%) – истинно отрицательными (TN).

Троим (7,7%) пациентам из исследуемой группы потребовалась повторная чрескожная биопсия вследствие получения ложноотрицательных результатов (FN).

У 31 (73,8%) пациента из контрольной группы морфологический диагноз был верифицирован после однократной стандартной чрескожной биопсии - у 27 (64,3%) результаты были истинно положительными (TP), а у 4 (9,5%) – истинно отрицательными (TN). 11 (26,2%) пациентам потребовалась повторная чрескожная биопсия вследствие получения ложноотрицательных результатов (FN).

Исходя из полученных данных чувствительность для исследуемой группы составила 91,7% против 71,1% в контрольной группе, специфичность – 100% в обеих группах, точность 92,3% против 73,8% в контрольной группе, PPV – 100% в обеих группах, NPV – 50% в исследуемой группе против 26,7% в контрольной.

Комбинированный метод навигации при чрескожной прицельной биопсии позволил повысить чувствительность с 71,1% до 91,7%, снизить число ложноотрицательных результатов с 11 до 3 случаев, сохранив 100% специфичность и PPV. Низкие значения отрицательной прогностической ценности (NPV) в обеих группах являются следствием дизайна выборки и небольшого количества доброкачественных изменений с учетом критериев включения.

3.2. Анализ показателей низкодозной перфузионной компьютерной томографии (ндПКТ) образований поджелудочной железы

Показатели перфузии образований поджелудочной железы у пациентов исследуемой группы демонстрировали неоднородный характер, что, вероятно, обусловлено различным клеточным составом изучаемых объектов. Наряду с поиском целевого участка в структуре образования для биопсии нами было проведено сопоставление данных ндПКТ с результатами гистологического исследования у пациентов исследуемой группы.

При анализе показателей перфузионных параметров ндПКТ образований поджелудочной железы в зависимости от результатов биопсии были выявлены статистически значимые различия для объема кровотока – BV ($p = 0,01$) и для скорости кровотока – BF ($p = 0,04$); для среднего времени прохождения (MTT)

выявлена тенденция к значимости ($p = 0,09$); для остальных параметров перфузии статистически значимые различия не выявлены: для капиллярной проницаемости-PS ($p = 0,16$) и для времени достижения пиковой концентрации - TTP ($p = 0,68$).

Средние показатели перфузионных параметров образований поджелудочной железы отражены в таблице 3.2.1.

Таблица 3.2.1 – Параметры кровотока по данным ндПКТ в образованиях поджелудочной железы в зависимости от морфологического диагноза

Диагноз	BV (мл/100г)	BF (мл/100г/мин)	TTP(с)	MTT(с)	PS (мл/100гхмин)
высокодифференцированная аденокарцинома	$4,86 \pm 0,6$	$51,38 \pm 7,6$	$21,51 \pm 8,1$	$2,29 \pm 0,7$	$13,86 \pm 5,6$
умереннодифференцированная аденокарцинома	$3,11 \pm 0,4$	$35,66 \pm 6,5$	$30,06 \pm 9,0$	$3,79 \pm 1,0$	$10,52 \pm 5,8$
низкодифференцированная аденокарцинома	$2,01 \pm 0,6$	$25,25 \pm 11,6$	$35,39 \pm 8,3$	$4,80 \pm 2,2$	$8,9 \pm 4,6$
нейроэндокринная опухоль	$8,1 \pm 0,9$	$54,76 \pm 3,15$	$29,80 \pm 9,0$	$13,14 \pm 4,2$	$39 \pm 16,3$
Коллоидный рак	$3,17 \pm 0,8$	$39,74 \pm 8,36$	$31,04 \pm 9,8$	$3,23 \pm 0,6$	$35 \pm 15,3$
Воспалительные заболевания	$7,34 \pm 1,3$	$61,19 \pm 3,9$	$25,52 \pm 3,2$	$12,60 \pm 2,1$	$13,0 \pm 4,6$

Статистически значимые различия отмечены для воспалительных изменений и злокачественных образований поджелудочной железы - наиболее информативными оказались параметры BV и BF. Объем кровотока в злокачественных образованиях находился в пределах от $2,01 \pm 0,6$ мл/100г до $8,1 \pm 0,9$ мл/100г; скорость кровотока – от $25,25 \pm 11,6$ мл/100г/мин до $54,76 \pm 3,15$ мл/100г/мин; при воспалительном процессе значения BV и BF составляли $7,34 \pm 1,3$ мл/100г, $61,19 \pm 3,9$ мл/100г/мин соответственно.

Показатели перфузии у пациентов с воспалительными и злокачественными изменениями поджелудочной железы, отражены в таблицах 3.2.2 - 3.2.3.

Таблица 3.2.2 – Параметры объема кровотока по данным ндПКТ при воспалительных и злокачественных изменениях поджелудочной железы

Результаты биопсии	BV (мл/100г)			U	df	p-value
	Me	Q ₁ – Q ₃	n			
Воспалительные изменения	7,00	7,00 – 7,00	3	3	–	0,006
Злокачественные изменения	3,00	3,00 – 4,00	33			

Таблица 3.2.3 – Параметры скорости кровотока по данным ндПКТ при воспалительных и злокачественных изменениях поджелудочной железы

Результаты биопсии	BF (мл/100г/мин)			W	df	p-value
	Me	Q ₁ – Q ₃	n			
Воспалительные изменения	57,00	56,50 – 57,00	3	13,172	–	< 0,001
Злокачественные изменения	44,00	32,00 – 53,00	33			

Согласно данным таблиц 3.2.2 – 3.2.3, объем (BV) и скорость (BF) кровотока выше при воспалительных изменениях по сравнению со злокачественными образованиями поджелудочной железы. В отличие от общепринятой прямой корреляции, характерной для большинства других злокачественных опухолей (например, для рака легкого или рака почки), демонстрирующих высокие показатели кровотока по сравнению со здоровой тканью или воспалительными изменениями, для протоковой аденокарциномы характерна обратная зависимость. Низкие значения микроциркуляции в структуре протоковой аденокарциномы обусловлены характерной для нее фиброзной стромой, вследствие чего BV и BF ниже, чем в неизменной паренхиме поджелудочной железы и при воспалительных изменениях.

В результате анализа данных по кровотоку в протоковой аденокарциноме железы были выявлены статистически значимые различия в зависимости от степени злокачественности. Статистически значимыми предикторами степени

дифференцировки являются BV и BF ($p < 0,001$), показатели PS, MTT, TTP не оказались статистически незначимыми (график 3.2.1 – 3.2.2).

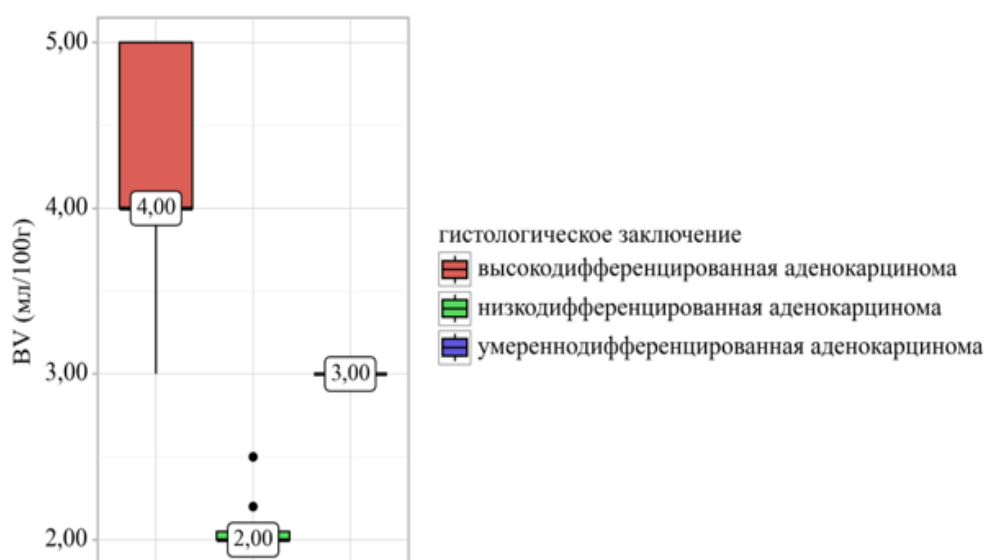


График 3.2.1 - Анализ значений BV (мл/100г) в зависимости от степени злокачественности протоковой аденокарциномы.

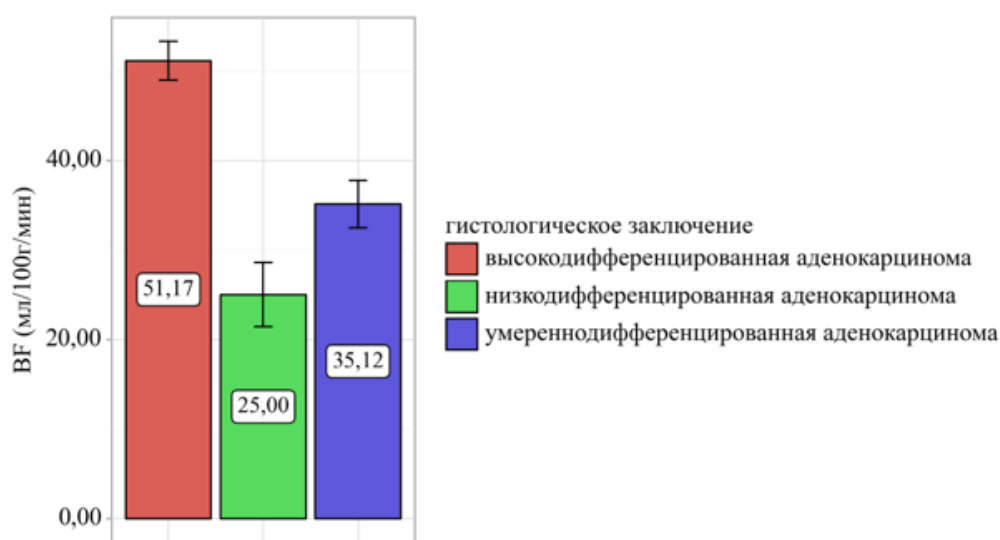


График 3.2.2 - Анализ значений BF (мл/100г/мин) в зависимости от степени злокачественности протоковой аденокарциномы.

В результате исследования, установлено, что высокодифференцированные протоковые аденокарциномы имеют более высокие значения BV и BF в сравнении с низкодифференцированными.

Рассмотрим полученные нами результаты на примере клинических наблюдений 1-2:

3.3. Клиническое наблюдение №1

Пациент Н., 1978 г.р.

Жалобы: на боли в позвоночнике, потерю аппетита, снижение массы тела.

Anamnesis morbi: вышеописанные жалобы появились около 4 месяцев назад.

Anamnesis vitae: без особенностей.

Выполнено УЗИ органов брюшной полости. **УЗ-заключение:** Эхо-признаки образования головки поджелудочной железы.

В плане дообследования выполнена КТ органов брюшной полости с в/в КУ.

Заключение КТ с в/в КУ: КТ-картина рака головки поджелудочной железы.

Пациент направлен в ФГБУ «РНЦРР» МЗ РФ для решения вопроса о возможности выполнения чрескожной биопсии для верификации образования головки поджелудочной железы. С целью поиска прицельного участка для биопсии выполнена ндПКТ.

Результаты ндПКТ образования в поджелудочной железе: при оценке цветовых карт наиболее высокие перфузионные значения выявлены в передне-левых отделах периферической зоны: $BF = 36,52 \pm 12,9$; $BV = 2,10 \pm 0,69$; $MTT = 4,38 \pm 0,89$; $TTP = 29,81 \pm 11,29$; $PS = 8,91 \pm 3,78$. Данная зона выбрана в качестве «мишени» при чрескожной биопсии под УЗ – контролем в режиме Fusion (рисунок 3.3.1).

Выполнена чрескожная прицельная биопсия образования поджелудочной железы под УЗ-контролем с ориентацией на данные ндПКТ в режиме Fusion. Получен адекватный материал для морфологического исследования.

Гистологическое заключение: низкодифференцированная протоковая аденокарцинома поджелудочной железы.

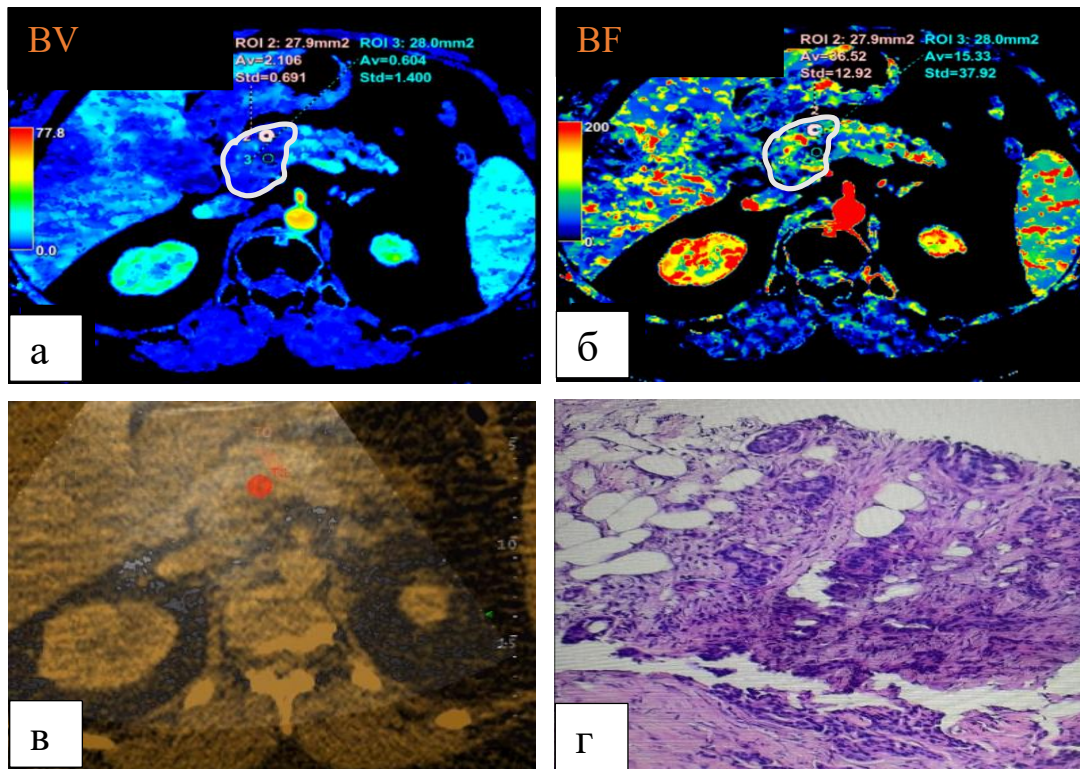


Рисунок 3.3.1 - Результаты исследования ндПКТ (цветовые карты), совмещение данных ндПКТ и УЗИ для выбора прицельного участка в структуре образования в головке поджелудочной железы при чрескожной биопсии.

а-б. Количественные показатели BV (а) и BF(б) в периферической (ROI 2 и ROI 3) протоковой аденокарциномы в головке поджелудочной железы.

в. ндПКТ и УЗИ в режиме Fusion. Прицельный внутриопухолевый участок для биопсии обозначен красной меткой.

г. гистологическое заключение: низкодифференцированная протоковая аденокарцинома поджелудочной железы.

3.4. Клиническое наблюдение №2

Пациент А., 1966г.р.

Жалобы: на боли в животе, тошноту, снижение аппетита.

Anamnesis morbi: вышеописанные жалобы беспокоят 2 месяца.

Anamnesis vitae: без особенностей.

Выполнено УЗИ органов брюшной полости. **УЗ-заключение:** Эхо-признаки образования головки поджелудочной железы.

В плане дообследования выполнена КТ органов брюшной полости с в/в КУ.

Заключение КТ с в/в КУ: КТ-картина новообразования головки поджелудочной железы, подозрительного на рак.

Пациент направлен в ФГБУ «РНЦРР» МЗ РФ для решения вопроса о возможности выполнения чрескожной биопсии для верификации образования головки поджелудочной железы. С целью поиска прицельного участка для биопсии выполнена ндПКТ.

Результаты ндПКТ образования в поджелудочной железе: неравномерное снижение показателей перфузии в структуре опухоли в головке поджелудочной железы ($BF = 9,78 \pm 8,06$; $BV = 3,47 \pm 1,04$; $MTT = 2,28 \pm 0,85$; $TTP = 10,66 \pm 8,90$; $PS = 6,27 \pm 0,75$). На фоне этого в центральных и в передних отделах опухоли показатели перфузии значительно выше ($BF = 55,08 \pm 1,9$; $BV = 6,5 \pm 0,44$; $MTT = 2,23 \pm 0,67$; $TTP = 19,08 \pm 8,90$; $PS = 13,95 \pm 4,57$) в сравнении с остальными отделами, где отмечается выраженное снижение перфузионных параметров. Данная зона выбрана в качестве «мишени» при чрескожной биопсии под УЗ – контролем в режиме Fusion (рисунок 3.4.1).

Выполнена чрескожная прицельная биопсия образования поджелудочной железы под УЗ-контролем с ориентацией на данные ндПКТ в режиме Fusion. Получен адекватный материал для морфологического исследования (рисунок 3.4.2).

Гистологическое заключение: высокодифференцированная протоковая аденокарцинома поджелудочной железы.

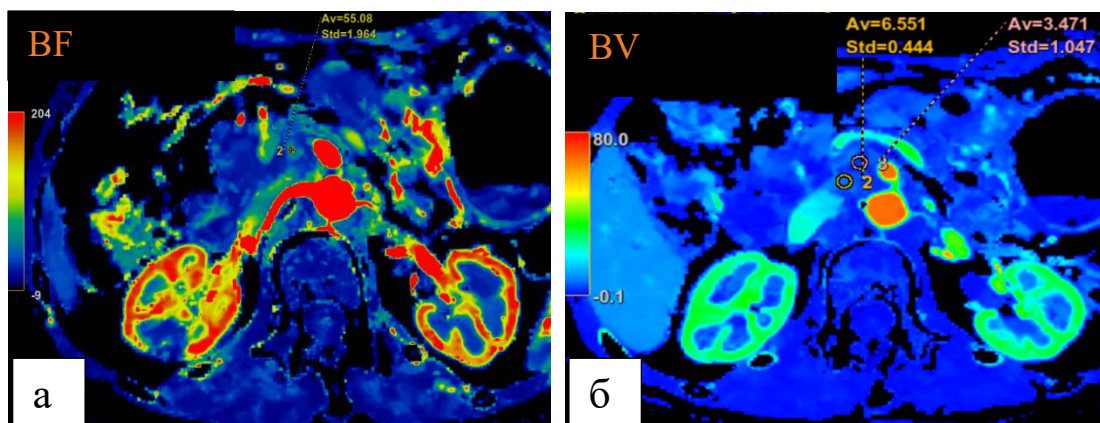


Рисунок 3.4.1 - ндПКТ образования в головке поджелудочной железы.

а. Количественные показатели BF в структуре протоковой аденокарциномы в головке поджелудочной железы;

б. Количественные показатели BV в структуре протоковой аденокарциномы в головке поджелудочной железы.

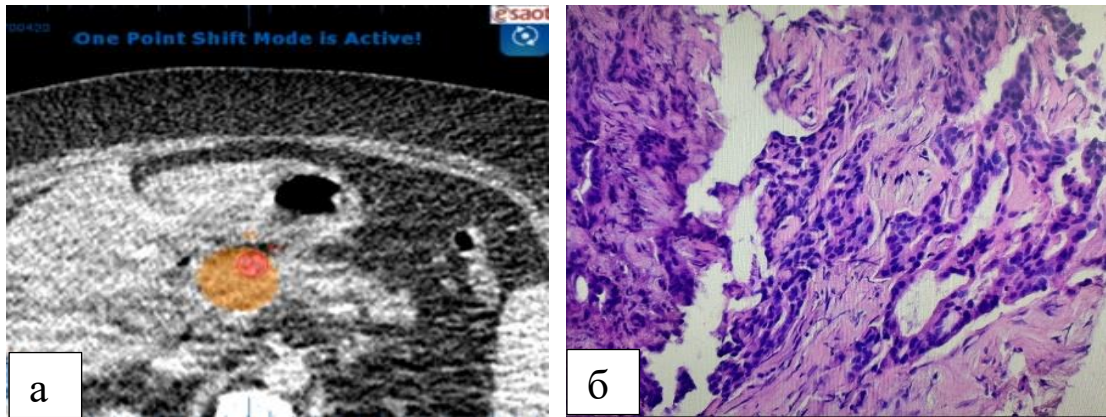


Рисунок 3.4.2 - Маркировка опухоли и гистологическое изображение.

а. Внутриопухолевая маркировка (ндПКТ) на аппарате УЗИ для чрескожной прицельной биопсии;

б. Гистологическое изображение: высокодифференцированная протоковая аденокарцинома поджелудочной железы

Таким образом, внутриопухолевая навигация на основе данных ндПКТ в сочетании с УЗ-контролем в режиме Fusion статистически значительно повышает результативность чрескожной прицельной биопсии образований поджелудочной железы. Морфологическая верификация в исследуемой группе была достигнута в 92,3% случаев против 73,8% в контрольной группе (абсолютный прирост +18,5 п.п., $p = 0,03$). Комбинированный метод навигации позволил повысить чувствительность с 71,1% до 91,7% и снизить число ложноотрицательных результатов с 11 до 3 случаев при сохранении 100% специфичности и PPV.

Наибольший прирост эффективности отмечен при локализации образований в головке (+22,4 п.п., $p = 0,05$) и теле (+23,1 п.п., $p = 0,22$) поджелудочной железы. При образованиях размерами >2 и ≤ 4 см прирост составил +35,8 п.п. ($p = 0,001$). ROC-анализ продемонстрировал хорошую дискриминационную способность данного показателя ($AUC = 0,884$; $p = 0,02$) с порогом cut-off 19 мм (Se 80,6%, Sp 100%).

Максимальный эффект навигации зафиксирован при гетерогенной структуре образований: результативность 97% против 70,3% (+26,7 п.п., $p = 0,004$). При наличии перипанкреатической тяжистости прирост составил +22,1 п.п. ($p = 0,05$). Прослеживалась тенденция к сокращению кратности повторных пункций за одно

вмешательство ($-12,8$ п.п., $p = 0,20$), что имеет значение для снижения риска имплантационного метастазирования, постбиопсийного панкреатита и кровотечений.

В структуре верифицированных образований преобладала аденокарцинома (79,5% против 52,3%, $p = 0,012$), при этом в обеих группах чаще выявлялась высокодифференцированная аденокарцинома 16 (41,0%) случаев в исследуемой группе против 12 (28,6%) в контрольной, $p = 0,36$.

Анализ перфузионных показателей ндПКТ выявил статистически значимые различия между воспалительными и злокачественными изменениями по объему (BV, $p = 0,006$) и скорости кровотока (BF, $p < 0,001$): при воспалении показатели перфузии были выше, чем при протоковой аденокарциноме. BV и BF оказались значимыми предикторами степени дифференцировки опухоли ($p < 0,001$): высокодифференцированные аденокарциномы характеризовались более высокими значениями перфузии по сравнению с низкодифференцированными.

ндПКТ в качестве метода навигации позволила улучшить результаты чрескожной прицельной биопсии путем определения и выбора в качестве «мишени» наиболее васкуляризованных локусов в структуре опухоли. Данный подход может быть рекомендован для внедрения в лечебные учреждения, занимающиеся патологией гепатопанкреатобилиарной области и обладающие компьютерными томографами с протоколом перфузионного исследования и ультразвуковыми аппаратами с технологией Fusion. Проведенное нами исследование демонстрирует положительный опыт применения комплексного подхода в диагностике образований поджелудочной железы, включающего предварительное выполнение ндПКТ для оценки внутриопухолевой структуры, чрескожную прицельную биопсию под контролем УЗИ в режиме Fusion, что позволяет рекомендовать данный диагностический комплекс для проведения дальнейших исследований с целью повышения результативности биопсии образований и других органов.

В рамках исследования на основании полученных данных был разработан алгоритм обследования пациентов с солидными образованиями в поджелудочной

железе в зависимости от их локализации, размеров, структуры, изменений в перипанкреатической области.

3.5. Алгоритм обследования пациентов с образованиями в поджелудочной железе путём интеграции данных ндПКТ и УЗИ в режиме Fusion при чрескожной прицельной биопсии.

На основании полученных данных был предложен алгоритм малоинвазивной диагностики образований поджелудочной железы для морфологической верификации процесса. Разработанный алгоритм отражает последовательно этапы предбиопсийной подготовки, направленные на повышение результативности чрескожной биопсии солидных образований поджелудочной железы.

После выявления по данным КТ или МРТ с внутривенным контрастированием подозрительного на злокачественный процесс образования в поджелудочной железе определяются показания к применению комбинированной навигации - первый этап. К критериям отбора относятся: солидная гетерогенная структура образования, локализация в головке или теле железы, размеры образования >2 и ≤ 4 см, наличие перипанкреатической тяжистости – второй этап.

Применение перфузионной компьютерной томографии (ндПКТ) позволяет оценить ключевые количественные параметры - объем (BV) и скорость (BF) кровотока – и выявить наиболее васкуляризованные локусы в структуре образования для биопсии, которые являются наиболее информативными для морфологического исследования – третий и четвертый этапы.

Завершающим пятым этапом является выполнение чрескожной прицельной биопсии под УЗ-контролем с навигацией по данным ндПКТ в режиме Fusion и выполнение гистологического исследования.

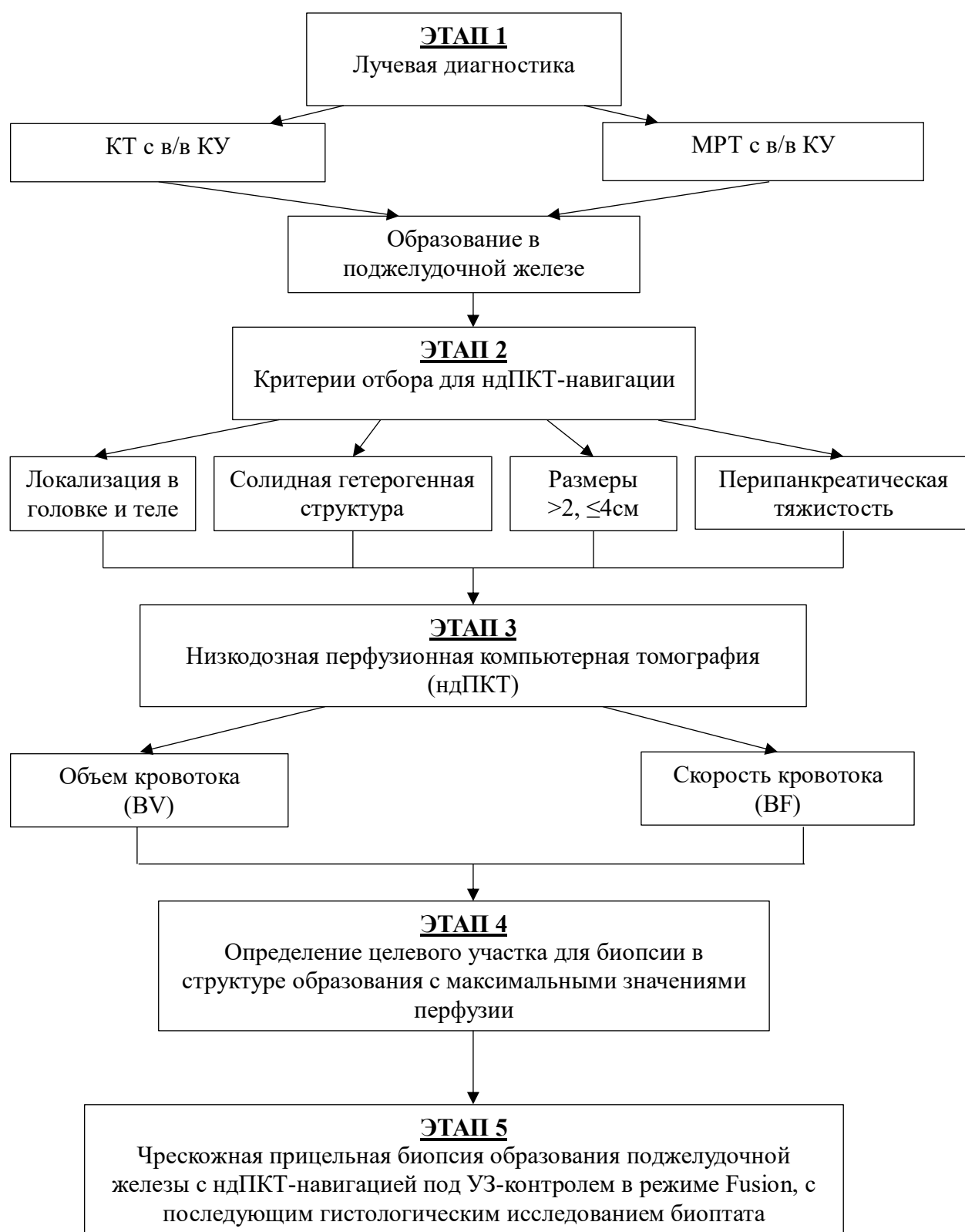


Рисунок 3.5.1 – Алгоритм обследования пациентов с образованиями в поджелудочной железе путем интеграции данных ндПКТ и УЗИ в режиме Fusion при чрескожной прицельной биопсии.

Предложенный диагностический алгоритм позволяет повысить результативность чрескожной биопсии образований поджелудочной железы, тем самым снизить число повторных госпитализаций, сократить время до установления окончательного диагноза, своевременно начать лечебные мероприятия, повысив шансы на благоприятный исход заболевания и продолжительность жизни больных.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Рак поджелудочной железы является серьезной проблемой здравоохранения с учетом неуклонного роста показателей заболеваемости и смертности в структуре всех онкологических заболеваний. Ежегодно в мире регистрируется 11 новых случаев на 100 тыс. населения [128]. При этом, общая 5-летняя выживаемость на сегодняшний день не превышает 6,3% [128, 134]. Низкие показатели выживаемости связаны с отсутствием своевременного выявления заболевания. На ранних стадиях рак поджелудочной железы протекает бессимптомно, а при запущенных формах клинические проявления не имеют патогномоничных признаков и могут мимикрировать под гастроэнтерологические, неврологические или урологические симптомы ввиду анатомо-топографических особенностей органа [93, 107]. Данное обстоятельство приводит к задержке начала обследования, лечения в профильном направлении и, как следствие, к ухудшению прогноза заболевания.

Согласно канонам онкологии окончательный диагноз при злокачественном поражении устанавливается на основании получения цитологического и/или гистологического материала в результате биопсии патологического образования [89, 133]. Опухоли поджелудочной железы не стали исключением и так же требуют морфологической верификации для определения терапевтического вектора в каждом конкретном случае. Пункционная биопсия образований поджелудочной железы не теряет своей актуальности по сей день и является необходимой не только для определения гистологического типа опухоли, но и для оценки ее молекулярно-генетического профиля, что особенно важно в эпоху персонализированной и таргетной медицины [10, 31, 43].

Сложность установления морфологического диагноза протоковой аденокарциномы обусловлена получением неинформативного биопсийного материала вследствие характерной для нее гетерогенной структуры [30, 90]. Основными компонентами данной неоплазии, определяющими ее микро- и макроструктуру, являются атипичные железистые клетки различной степени дифференцировки, фиброзная строма, некротические и воспалительные участки [57, 59, 61, 67]. Десмопластический компонент, характерен для протоковой

аденокарциномы, является одной из основных причин получения ложных результатов при пункционной биопсии [89, 140].

Современная парадигма повышения диагностической эффективности биопсий образований поджелудочной железы базируется на переходе от «слепой» или УЗ-пункции чрескожным или транслюминальным доступом к мультимодальной визуализации с целью снижения риска осложнений и повышения информативности получаемого материала [50, 103]. Эффективность малоинвазивного вмешательства в первую очередь зависит от точки забора материала в пределах опухоли [89, 140]. Так, согласно данным ряда авторов, забор клеток или столбика ткани из центральных отделов опухоли ведет к повышению риска ложноотрицательных результатов за счет участков некротической трансформации, возникновение которых связано с особенностями патологического неоангиогенеза в злокачественных опухолях [51, 67]. Получение материала из периферических отделов опухоли так же не является гарантом успешной биопсии в плане результативности процедуры, так как и в данной зоне кровотока и опухолевая нагрузка могут варьировать в широких пределах с учетом фиброзной стромы [87, 94, 109, 123]. Данное обстоятельство потенцирует поиск технологий, позволяющих определять не только наиболее безопасную оптимальную траекторию иглы до образования, но и задавать ориентиры для работы непосредственно в зоне интереса. В качестве подобного перспективного метода следует рассмотреть ндПКТ [66, 85]. Навигационные возможности сочетанного применения ндПКТ и УЗИ в режиме Fusion при выполнении чрескожной прицельной биопсии образований поджелудочной железы в плане повышения диагностической точности малоинвазивного вмешательства в настоящее время не изучены, что и послужило поводом для выполнения данного научного искания [75, 108].

Целью диссертационного исследования явилось повышение диагностической эффективности чрескожной прицельной биопсии образований поджелудочной железы под ультразвуковым контролем с применением данных

низкодозной перфузионной компьютерной томографии в качестве метода внутриопухолевой навигации.

Для достижения данной цели были поставлены следующие задачи: 1) разработать и апробировать методику низкодозной перфузионной компьютерной томографии для чрескожной прицельной биопсии образований поджелудочной железы, выполняемой под ультразвуковым контролем в режиме Fusion; 2) оценить результаты сравнительного анализа перфузионных показателей образований поджелудочной железы в зависимости от результатов гистологического исследования у пациентов исследуемой группы; 3) провести сравнительный анализ эффективности стандартной чрескожной биопсии и чрескожной прицельной биопсии образований поджелудочной железы под ультразвуковым контролем с навигацией по данным низкодозной перфузионной компьютерной томографии в режиме Fusion; 4) определить показания к низкодозной перфузионной компьютерной томографии для чрескожной прицельной биопсии образований поджелудочной железы и разработать алгоритм обследования пациентов.

В рамках диссертационного исследования на основании критериев включения и исключения проведён анализ результатов обследования и лечения 81 пациента с образованиями поджелудочной железы, подозрительными на злокачественный процесс. Исследование одноцентровое, проспективно-ретроспективное. Пациенты находились на обследовании и лечении в отделении хирургических методов лечения и противоопухолевой лекарственной терапии абдоминальной онкологии (с койками абдоминальной хирургии) ФГБУ «РНЦРР» Минздрава России в период 2020–2026 гг. Исследуемую группу составили 39 пациентов, проходивших обследование и лечение в 2024–2026 гг.; контрольную группу — 42 пациента, проходивших обследование и лечение в 2020–2023 гг.

Критериями включения в исследование явились: образования солидной структуры в поджелудочной железе, подозрительные на злокачественный процесс, максимальным размером не более 4см; отсутствие абсолютных противопоказаний к в/в введению йодсодержащих контрастных средств; отсутствие противопоказаний к чрескожной пункционной биопсии с учетом результатов

клинических и лабораторных данных; согласие пациента выполнить ндПКТ и пункционную биопсию, оформленное документально. Критериями исключения из исследования явились: наличие у пациентов абсолютных противопоказаний к введению йодсодержащих контрастных средств; отягощенный коморбидный фон, не позволяющий выполнить биопсию; документально оформленный отказ пациента выполнить ндПКТ и чрескожную пункционную биопсию.

В научную работу включены образования различных отделов поджелудочной железы, преимущественно гетерогенной структуры, максимальным размером не более 4см, с наличием и без перипанкреатической тяжести.

Работа выполнялась с применением высокотехнологичного оборудования. ндПКТ проводилась на 64-срезовом компьютерном томографе General Electric «Optima CT 660». Сканирование области интереса осуществлялось в спиральном челночном режиме (Helical Shuttle).

Постпроцессинговая обработка данных проводилась на рабочей станции Advantage Workstation VolumeShare 7 General Electric. Для получения цветовых перфузионных карт с последующим анализом количественных показателей использовался специальный программный пакет AW 4.7 4D перфузии для поджелудочной железы.

Поскольку стандартизированные критерии количественной оценки перфузии поджелудочной железы при ндПКТ не утверждены, в том числе EIBALL, мы использовали стандартные параметры оценки микроциркуляции, такие как объем крови – BV (мл/100 г.); скорость кровотока – BF (мл/100г/мин); среднее время прохождения контрастного препарата - MTT (с), время достижения пика – TTP (с), показатель проницаемости капилляров – PS (мл/100г x мин).

Чрескожная прицельная биопсия образований поджелудочной железы выполнялась в положении пациента лежа на столе томографа, непосредственно после выполнения ндПКТ, под УЗ-контролем в режиме Fusion. Использовался ультразвуковой аппарат «Esaote MyLab Twice». Трепан-биопсия выполнялась при помощи автоматического биопсийного пистолета «Bard Magnum». Кор-биопсия выполнялась специальными иглами 18 G.

На основании анализа данных ндПКТ осуществлялся поиск зон с наиболее высокими перфузионными значениями для прицельного забора гистологического образца в пределах опухоли. ндПКТ-исследование синхронизировалось с УЗ-изображением с помощью технологии Fusion, выбранная по данным перфузионного исследования зона интереса оконтуривалась, выполнялась трепан-биопсия. Полученный «столбик» ткани помещался в раствор формалина и направлялся на плановое гистологическое исследование (при необходимости ИГХ-исследование) в патологоанатомическое отделение ФГБУ «РНЦРР» Минздрава России.

Статистический анализ проводился с использованием программного обеспечения StatTech v. 4.16.1 (ООО «Статтех», Россия). Предварительно проводилась оценка характера распределения количественных показателей: при объёме выборки $n \leq 50$ применялся критерий Шапиро–Уилка, при $n > 50$ — критерий Колмогорова–Смирнова. Для 95% доверительных интервалов при ненормальном распределении применялся бутстреп-метод. Категориальные данные описывались абсолютными и относительными частотами с расчётом 95% доверительных интервалов по методу Клоппера–Пирсона; для сравнения долей мы использовали критерий χ^2 Пирсона или точный критерий Фишера, а для оценки силы связи — V Крамера. Диагностическую и прогностическую ценность количественных признаков оценивали методом ROC-анализа с определением площади под кривой (AUC), её значимости по методу DeLong и порогового значения (cut-off) по максимальному индексу Юдена. Рассчитывались чувствительность, специфичность, точность методов, PPV и NPV. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Как показало проведенное исследование, комбинированный подход, включающий УЗИ и ндПКТ в режиме Fusion для навигации при чрескожной биопсии образований поджелудочной железы, позволил повысить результативность малоинвазивной диагностики (абсолютный прирост составил + 18,5 п. п., $p = 0,03$). Диагноз верифицирован после чрескожной прицельной биопсии образований поджелудочной железы под контролем УЗИ с применением ндПКТ в

качестве метода навигации у 36 (92,3%) пациентов исследуемой группы, после стандартной чрескожной биопсии диагноз верифицирован у 31 (73,8%) пациента контрольной группы.

При анализе результатов чрескожной прицельной биопсии в зависимости от локализации установлено, что наибольшая разница между группами отмечена для образований тела поджелудочной железы (разность долей +23,1 п. п.; $p = 0,22$) и головки (разность долей +22,4 п. п.; различия приближались к статистически значимым, $p = 0,05$). Для образований хвоста поджелудочной железы эффективность составила 66,7% в обеих группах (4/6 в исследуемой и 2/3 в контрольной; разность долей 0 п. п.; $p = 1,0$).

Разделение опухолей по размерам (группа ≤ 2 см и группа $>2, \leq 4$ см) выполнено на основании TNM-классификации злокачественных опухолей, где опухоли до 2 см соответствуют T1 стадии, от 2 см до 4 см - T2 стадии. Мультимодальный подход оказался наиболее эффективным при образованиях поджелудочной железы размером >2 и ≤ 4 см (разность долей +35,8 п. п.; $p = 0,001$). При образованиях менее 2 см в результате анализа данных ндПКТ целевой участок для биопсии был успешно выявлен, с результативностью биопсии 81,3% против 92,9%; разность долей -11,5 п. п., однако различия при малых размерах оказались статистически незначимы ($p = 0,6$).

Дискриминационная способность индекса массы тела (ИМТ) в отношении результативности биопсии не отличалась от случайной ни в исследуемой, ни в контрольной группе, различия не достигли статистической значимости: для исследуемой группы $AUC = 0,551$; 95% ДИ: 0,199 – 0,903, $p = 0,770$; для контрольной группы $AUC = 0,613$; 95% ДИ: 0,411 – 0,814, $p = 0,270$. Полученные данные не исключают роли ИМТ в клинической практике, где избыточная масса тела и топография забрюшинной клетчатки могут затруднять визуализацию и доступ, однако подтверждают, что стратификация пациентов для прицельной биопсии с ндПКТ-навигацией должна основываться прежде всего на перфузионных характеристиках опухоли - именно этот принцип составляет практическую суть предложенного подхода.

Результативность чрескожной биопсии при образованиях гетерогенной структуры была статистически значимо выше в исследуемой группе - 97,0% случаев против 70,3% в контрольной; абсолютный прирост составил +26,7 п. п. (95% ДИ: 10,9–42,5; $p = 0,004$). При образованиях гомогенной структуры результативность в исследуемой группе оказалась ниже (–33,3 п. п.; 95% ДИ –71,0+4,3; $p = 0,45$), однако

Мультимодальная навигация при чрескожной биопсии позволила улучшить результативность при наличии перипанкреатической тяжистости с 67,9% в контрольной группе до 90,0% в исследуемой (разность долей +22,1 п. п.; 95% ДИ: +1,8+42,6; $p = 0,054$). При отсутствии перипанкреатической тяжистости различия были менее выраженными и статистически незначимыми — 100,0% в исследуемой группе против 85,7% в контрольной.

Использование данных ндПКТ позволило сократить количество 2-х и 3-х кратных пункций за одно хирургическое вмешательство: 2-кратные — с 26,2% до 15,4% (–10,8 п. п.), 3-кратные — с 7,1% до 5,1% (–2,0 п. п.). Основными показаниями к повторному забору материала за одно вмешательство являлись недостаточный объем материала и наличие крови в биоптате. Сокращение кратности биопсий является важным фактором уменьшения вероятности имплантационного метастазирования по ходу биопсийной иглы, постбиопсийного панкреатита и кровотечений.

После чрескожной биопсии морфологическая верификация диагноза была установлена у 36 пациентов исследуемой группы и у 31 в контрольной группе. Наиболее часто образования в поджелудочной железе были представлены аденокарциномой различной степени злокачественности – 31 (79,5%) случай в исследуемой группе против 22 (52,3%) в контрольной. Преобладали высокодифференцированные аденокарциномы в обеих группах - 16 (41,0%) случаев в исследуемой группе против 12 (28,6%) в контрольной, $p = 0,36$. Отмечалась более высокая частота низкодифференцированной аденокарциномы в исследуемой группе - 8 (20,5%) случаев против 2 (4,8%) в контрольной. Воспалительные изменения были представлены лимфоплазматическим склерозирующим и

идиопатическим перидуктальным панкреатитом, составили 3 (7,7%) случая в исследуемой группе против 4 (9,5%) случаев в контрольной, $p = 0,71$. В исследуемой группе выявлены единичные случаи нейроэндокринной опухоли G3 (2,6%), при которой отсутствовала типичная гиперваскулярность, и коллоидного рака (2,6%) с выраженным интенсивным периферическим ободком повышения перфузионных показателей. В контрольной группе отмечены единичные случаи анапластического рака (2,4%), солидной псевдопапиллярной опухоли (2,4%), лимфомы (2,4%), два случая метастатического поражения при раке молочной железы (4,8%).

Ложноотрицательные результаты при гистологическом исследовании получены у 3 (7,7%) пациентов из исследуемой группы. В двух случаях из трех неэффективных биопсий в исследуемой группе образования имели гомогенную структуру, размерами менее 2 см, с локализацией в хвосте. В одном образовании лоцировалось в области крючковидного отростка поджелудочной железы, размерами менее 2 см, гетерогенной структуры. При ндПКТ цветовые карты и количественные показатели перфузии в образованиях были получены во всех трех случаях, с успешным определением целевого участка. В связи с вышесказанным, отсутствие результативности у этих пациентов нами объясняется негативным влиянием локационного признака - хвост и крючковидный отросток головки поджелудочной железы являются наиболее сложными в плане хирургического доступа отделами, о чем свидетельствуют данные УЗИ в процессе выполнения биопсии. По результатам гистологического исследования в биоптате выявлена нормальная ткань поджелудочной железы.

Пациенты в дальнейшем были направлены на повторную чрескожную пункционную биопсию, в результате которой удалось установить окончательный диагноз: 2 (66,7%) случая оказались высокодифференцированной аденокарциномой, 1 (33,3%) случай - умереннодифференцированной аденокарциномой.

Причиной получения ложноотрицательного результата у 11 пациентов из контрольной группы явилось получение фиброзной ткани в биоптате. У 8

пациентов диагноз установлен после повторной чрескожной пункционной биопсии, у 3 – интраоперационно. Из них высокодифференцированная аденокарцинома встречалась в 7 (63,6%) случаях, умереннодифференцированная аденокарцинома – в 2 (18,2%) случаях, низкодифференцированная аденокарцинома – в 1 (9,1%) случае, солидная псевдопапиллярная опухоль – в 1 случае (9,1%).

Применение комбинированного метода навигации при чрескожной прицельной биопсии позволило повысить чувствительность с 71,1 % до 91,7 % и снизить число ложноотрицательных результатов с 11 до 3 случаев (с 26,2% до 7,7%), сохранив специфичность и PPV на уровне 100 %. Точность метода в исследуемой группе составила 92,3 % против 73,8 % в контрольной. Низкие значения NPV (50 % и 26,7 % соответственно) обусловлены малым числом доброкачественных изменений в выборке, так как в группы включались только подозрительные на рак образования.

Осложнений в процессе и после биопсии у пациентов из исследуемой группы не отмечено. В 1 (2,4%) случае у пациента из контрольной группы зарегистрировано осложнение в виде кровотечения (I степень по Clavien-Dindo), успешно купированного в последующем.

Наряду с поиском целевого участка в структуре образования для биопсии нами проведено сопоставление данных ндПКТ с результатами гистологического исследования у пациентов исследуемой группы. Перфузионные показатели ндПКТ протоковой аденокарциномы поджелудочной железы демонстрировали неоднородный характер в зависимости от дифференцировки опухоли, при этом во всех случаях отмечалась типичная для нее гиповаскулярность. Статистически значимые различия при воспалительных и злокачественных образованиях получены для объема кровотока – BV ($p = 0,01$) и для скорости кровотока – BF ($p = 0,04$); для среднего времени прохождения (MTT) выявлена тенденция к значимости ($p = 0,09$); для остальных параметров перфузии статистически значимые различия не выявлены - PS ($p = 0,16$), TTP ($p = 0,68$). Значения BV и BF были ниже при протоковой аденокарциноме по сравнению с воспалительными изменениями. Выявлена обратная корреляция со степенью злокачественности – наиболее высокие

значения наблюдались при высокодифференцированных аденокарциномах, низкие – при низкодифференцированных.

В результате исследования на основании полученных данных был предложен алгоритм обследования пациентов с навигацией по данным ндПКТ под ультразвуковым контролем в режиме Fusion при чрескожной прицельной биопсии образований поджелудочной железы, позволяющий увеличить точность малоинвазивной диагностики в плане получения материала для последующего выполнения морфологического исследования, сократить сроки установления окончательного диагноза для своевременного начала терапевтических мероприятий, что в конечном итоге улучшает прогноз заболевания и увеличивает продолжительность жизни больных.

Проведенное исследование демонстрирует положительный опыт, позволяет рекомендовать данный диагностический комплекс для дальнейших исследований с целью повышения результативности морфологической верификации образований не только поджелудочной железы, но и других органов. Комбинированный подход может быть рекомендован для внедрения в лечебные учреждения, занимающиеся гепатопанкреатобилиарной онкологией, обладающие компьютерными томографами с программой перфузионного исследования и ультразвуковыми аппаратами с технологией Fusion.

ВЫВОДЫ

1. Разработана и внедрена методика низкодозной перфузионной компьютерной томографии для чрескожной прицельной биопсии образований поджелудочной железы, выполняемой под ультразвуковым контролем в режиме Fusion.

2. Показатели объема (BV) и скорости (BF) кровотока статистически значимо различались в зависимости от степени дифференцировки протоковой аденокарциномы поджелудочной железы ($p < 0,001$). Выявлены статистически значимые различия перфузионных показателей BV ($p = 0,006$) и BF ($p < 0,001$) между воспалительными и злокачественными изменениями поджелудочной железы.

3. По результатам проведенного сравнительного анализа эффективности стандартной чрескожной биопсии и биопсии с навигацией по данным низкодозной перфузионной компьютерной томографии под ультразвуковым контролем в режиме Fusion установлено, что комбинированный метод навигации повышает результативность морфологической верификации с 73,8% у пациентов контрольной группы до 92,3% у пациентов исследуемой группы (абсолютный прирост составил +18,5 п. п., $p = 0,03$). Чувствительность комбинированного метода повысилась с 71,1% до 91,7%, точность — с 73,8% до 91,7%, при сохранении 100% специфичности и PPV.

4. Показаниями к проведению комбинированной навигации для чрескожной биопсии образований поджелудочной железы являются подозрительные на рак образования поджелудочной железы солидной гетерогенной структуры, размерами $>2, \leq 4$ см, с наличием перипанкреатической тяжистости. Разработан алгоритм обследования пациентов для чрескожной прицельной биопсии образований поджелудочной железы.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Пациентам с образованиями поджелудочной железы, подозрительными на рак, рекомендуется выполнять чрескожную биопсию под ультразвуковым контролем с навигацией по данным низкодозной перфузионной компьютерной томографии в режиме Fusion.

Навигация по данным низкодозной перфузионной компьютерной томографии позволяет выявить наиболее информативные для морфологического исследования участки в структуре опухоли, а сочетание с ультразвуковым контролем в процессе процедуры способствует оптимизации положения биопсийных инструментов относительно зоны интереса и, таким образом, безопасности пункционной биопсии.

При наличии рентгенологических признаков рака в поджелудочной железе, но при отсутствии морфологического подтверждения диагноза, следует проводить повторную биопсию чрескожным или иным доступом.

Разработанная методика навигации по данным низкодозной перфузионной компьютерной томографии при выполнении чрескожной прицельной биопсии образования поджелудочной железы под ультразвуковым контролем в режиме Fusion может быть реализована в онкологических учреждениях, оснащенных компьютерным томографом с перфузионной программой сканирования и ультразвуковым аппаратом с Fusion-программой.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ИГХ – иммуногистохимическое исследование

ИМТ – индекс массы тела

КТ с в/в КУ - компьютерная томография с внутривенным контрастным усилением

МРТ – магнитно-резонансная томография

ндПКТ- низкодозная перфузионная компьютерная томография

НЭО – нейроэндокринная опухоль

ПЭТ-КТ – позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией

РПЖ – рак поджелудочной железы

РФП – радиофармацевтический препарат

СКФ – скорость клубочковой фильтрации

СППО – солидная псевдопапиллярная опухоль

ТАБ – тонкоигольная аспирационная биопсия

УЗИ – ультразвуковое исследование

ФДГ – фтордезоксиглюкоза

ЧБ – чрескожная биопсия

эндоУЗИ – эндоскопическое ультразвуковое исследование

BF (англ. blood flow) - скорость кровотока

BV (англ. blood volume) - объем крови

DWI (англ. diffusion-weighted imaging) – диффузионно-взвешенное изображение

MSI (англ. mean slope of increase) - средняя скорость возрастания плотности

MTT (англ. mean transit time) - среднее время прохождения контрастного препарата

PEI (англ. positive enh. integral) - пиковая интенсивность усиления

PS (англ. permeability surface-area product) - капиллярная проницаемость

ROI (англ. region of interest) – область интереса

TTP (англ. time to peak) - время достижения пика

VR (англ. volume rendering) – объемная реконструкция

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ахаладзе, Г. Г. Панкреатодуоденальная резекция с резекцией верхней брыжеечной вены без сосудистой реконструкции / Г. Г. Ахаладзе, С. В. Гончаров, И. Д. Лагкуева [и др.] // *Анналы хирургической гепатологии*. — 2022. — Т. 27, № 3. — С. 63–67. — DOI: 10.16931/1995-5464.2022-3-63-67.
2. Головахина, А. В. КТ-перфузия в диагностике злокачественных образований ротоглотки и мониторинге химиолучевого лечения / А. В. Головахина, В. А. Солодкий, Н. В. Нуднов // *Медицинская визуализация*. — 2024. — Т. 28, № 1. — С. 57–64. — DOI: 10.17816/0234-2413-2024-28-1-57-64.
3. Голышко, П. В. Цифровые маршрутизаторы пациентов с подозрением на злокачественные новообразования поджелудочной железы: оценка эффективности и доступности медицинской помощи / П. В. Голышко, А. Н. Плутницкий, Д. Ю. Каримова // *Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики*. — 2026. — № 2. — С. 628–643. — DOI: 10.24412/2312-2935-2026-2-628-643.
4. Джураева, Н. М. Перфузионная компьютерная томография — новые горизонты в диагностике заболеваний поджелудочной железы / Н. М. Джураева [и др.] // *Вестник современной клинической медицины*. — 2024. — Т. 17, № 4. — С. 108–116.
5. Диникин, М. С. Лимфопролиферативные заболевания: могут ли они локализоваться в поджелудочной железе? / М. С. Диникин // *Клинический случай в онкологии*. — 2023. — № 1 (1). — С. 56–62. — DOI: 10.62546/3034-1477-2023-1-1-56-62.
6. Каприн, А. Д. Состояние онкологической помощи населению России в 2025 году / А. Д. Каприн, В. В. Старинский, А. О. Шахзадова. — Москва : МНИОИ им. П. А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2026. — 275 с.
7. Кармазановский, Г. Г. Компьютерная и магнитно-резонансная характеристика опухолей и опухолевой инвазии двенадцатиперстной кишки / Г. Г.

- Кармазановский, Л. Р. Абуладзе // *Анналы хирургической гепатологии*. — 2022. — Т. 27, № 1. — С. 12–21. — DOI: 10.16931/1995-5464.2022-1-12-21.
8. Кармазановский, Г. Г. Опухоли поджелудочной железы солидной структуры: протоколы лучевых исследований, дифференциальная диагностика (лекция, часть 1) / Г. Г. Кармазановский // *Медицинская визуализация*. — 2016. — № 4. — С. 54–63.
 9. Кашинцев, А. А. Опыт применения дуоденальной активной аспирационной жидкостной биопсии в практике онкологических учреждений при диагностике новообразований поджелудочной железы / А. А. Кашинцев [и др.] // *Вопросы онкологии*. — 2025. — Т. 71, № 6. — С. 1414–1422. — DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-6-OF-2340.
 10. Кириллова, М. С. Чрескожная биопсия в диагностике рака поджелудочной железы: от истоков к современным тенденциям / М. С. Кириллова, А. Ю. Требушенков // *Медицина*. — 2024. — Т. 2, № 3–1. — С. 15–24.
 11. Кригер, А. Г. Сложности диагностики панкреатобластомы / А. Г. Кригер, Н. К. Ратникова, В. И. Пантелеев, Д. С. Горин, А. Р. Калдаров, Г. Г. Кармазановский // *Анналы хирургической гепатологии*. — 2022. — Т. 27, № 2. — С. 102–107. — DOI: 10.16931/1995-5464.2022-2-102-107.
 12. Лагкуева, И. Д. Перфузионная компьютерная томография в уточнении природы очаговой патологии легких / И. Д. Лагкуева, Н. И. Сергеев, П. М. Котляров // *Лучевая диагностика и терапия*. — 2019. — Т. 10, № 1. — С. 62–68. — DOI: 10.22328/2079-5343-2019-10-1-62-68.
 13. Михайлов, И. В. Биопсия опухолей поджелудочной железы перед резекцией: за и против / И. В. Михайлов, В. Н. Беляковский, В. А. Кудряшов, А. П. Дятлов, Ч. А. А. Д. Виракоон // *Проблемы здоровья и экологии*. — 2021. — Т. 18, № 1. — С. 62–69. — DOI: 10.51523/2708-6011.2021-18-1-9.
 14. Моисеенко, В. М. Рак поджелудочной железы: современные методы визуализации и их роль в диагностике / В. М. Моисеенко, В. В. Егоренков, А. Ю. Навматуля [и др.] // *Практическая онкология*. — 2025. — Т. 26, № 1. — С. 15–22. — DOI: 10.31917/2601015.

- 15.Нерестюк, Я. И. КТ-перфузия при опухолях поджелудочной железы / Я. И. Нерестюк // Медицинская визуализация. — 2015. — № 3. — С. 57–67.
- 16.Нуднов, Н. В. Нейроэндокринные опухоли желудка и поджелудочной железы: диагностические возможности радиомикки, проблемы и пути их решения / Н. В. Нуднов, Э. С.-А. Шахвалиева, Д. Г. Карелидзе, А. А. Борисов, М. Е. Иванников // Digital Diagnostics. — 2024. — Т. 5, № 4. — С. 712–724. — DOI: 10.17816/DD629345.
- 17.Попов, С. А. Эффективность чрескожной трепанобиопсии в диагностике новообразований поджелудочной железы / С. А. Попов, А. В. Павловский, А. И. Урбанский // Вестник хирургии имени И. И. Грекова. — 2014. — Т. 173, № 1. — С. 84–88. — DOI: 10.24884/0042-4625-2014-173-1-084-088.
- 18.Рубцова, Н. А. Роль КТ-перфузии в диагностике солидных опухолей почек / Н. А. Рубцова, А. Б. Гольбиц, Е. В. Крянева, Д. О. Кабанов, Б. Я. Алексеев, А. Д. Каприн // Лучевая диагностика и терапия. — 2021. — Т. 12, № 2. — С. 70–78. — DOI: 10.22328/2079-5343-2021-12-2-70-78.
- 19.Тагиль, А. О. Информативность вакуумной тонкоигольной аспирационной биопсии иглами малого диаметра под ультразвуковым контролем при опухолевых поражениях печени, поджелудочной железы и лимфатических узлов: клинко-экспериментальное исследование / А. О. Тагиль, А. В. Борсуков // Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия. — 2026. — Т. 9, № 1. — С. 69–76. — DOI: 10.37174/2587-7593-2026-9-1-69-76.
- 20.Трофимова, Т. Н. КТ-перфузия и МР-эластография поджелудочной железы в прогнозировании риска развития панкреатической фистулы после панкреатодуоденальной резекции / Т. Н. Трофимова, М. Я. Беликова, Д. М. Яковлева, М. М. Друзина // Лучевая диагностика и терапия. — 2020. — Т. 11, № 4. — С. 80–86. — DOI: 10.22328/2079-5343-2020-11-4-80-86.
- 21.Трофимова, Т. Н. Технология дополненной реальности в хирургическом лечении новообразований поджелудочной железы / Т. Н. Трофимова, А. А. Завражнов, В. А. Кащенко, Д. А. Артемьева, В. М. Иванов, А. В. Синегуб //

- Анналы хирургической гепатологии. — 2026. — Т. 31, № 1. — С. 84–92. — DOI: 10.16931/1995-5464.2026-1-84-92.
- 22.Шиленок, А. В. Интраоперационное ультразвуковое исследование и трепанобиопсия поджелудочной железы в дифференциальной диагностике хронического панкреатита и рака поджелудочной железы / А. В. Шиленок [и др.] // Новости хирургии. — 2008. — Т. 16, № 1. — С. 25–33.
 - 23.Abe, T. Clinical Practice Guidelines for Pancreatic Cancer 2025 From the Japan Pancreas Society: A Synopsis / T. Abe [et al.] // *Pancreas*. — 2026. — Vol. 55, № 1. — P. e120–e133. — DOI: 10.1097/MPA.0000000000002600. — PMID: 41342569.
 - 24.Affronti, J. Pancreas lesion size and EUS-guided tissue sampling / J. Affronti // *Gastrointest Endosc*. — 2024. — Vol. 99, № 1. — P. 81–82. — DOI: 10.1016/j.gie.2023.09.011. — PMID: 38097309.
 - 25.Alabousi, M. MRI vs. CT for the Detection of Liver Metastases in Patients With Pancreatic Carcinoma: A Comparative Diagnostic Test Accuracy Systematic Review and Meta-Analysis / M. Alabousi [et al.] // *J Magn Reson Imaging*. — 2021. — Vol. 53, № 1. — P. 38–48. — DOI: 10.1002/jmri.27056. — PMID: 31943576.
 - 26.Amin, Z. Diagnosing pancreatic cancer: the role of percutaneous biopsy and CT / Z. Amin [et al.] // *Clin Radiol*. — 2006. — Vol. 61, № 12. — P. 996–1002. — DOI: 10.1016/j.crad.2006.07.005. — PMID: 17097419.
 - 27.Antony, A. AI-Driven insights in pancreatic cancer imaging: from pre-diagnostic detection to prognostication / A. Antony, S. Mukherjee, Y. Bi [et al.] // *Abdominal Radiology*. — 2025. — Vol. 50, № 7. — P. 3214–3224. — DOI: 10.1007/s00261-024-04775-x. — PMID: 39738571.
 - 28.Arends, M. J. Changes in the 6th edition of the World Health Organization classification of tumours of the digestive system / M. J. Arends, I. Esposito, A. J. Gill // *Histopathology*. — 2026. — Vol. 88, № 7. — P. 1295–1314. — DOI: 10.1111/his.70116. — PMID: 41724188.

29. Arslan, E. PET/CT variants and pitfalls in liver, biliary tract, gallbladder and pancreas / E. Arslan, T. F. Çermik // *Semin Nucl Med.* — 2021. — Vol. 51, № 5. — P. 502–518. — DOI: 10.1053/j.semnuclmed.2021.04.006. — PMID: 34049687.
30. Bae, S.-W. Spatially resolved tissue architecture and computational pathology in pancreatic cancer / S.-W. Bae, A. Tsirigos, J. Min [et al.] // *Exp. Mol. Med.* — 2026. — Vol. 58, № 8. — P. 2430–2439. — DOI: 10.1038/s12276-026-01782-4.
31. Balogun, F. O. Pancreatic Cancer: Translating Tumor Biology into Actionability / F. O. Balogun [et al.] // *Cancer Discovery.* — 2026. — Vol. 16, № 7. — P. 1262–1279. — DOI: 10.1158/2159-8290.CD-25-2014.
32. Bang, J. Y. EUS-guided fine needle biopsy of pancreatic masses can yield true histology: results of a randomized trial / J. Y. Bang, S. Hebert Magee, U. Navaneethan // *Gut.* — 2017. — Vol. 67, № 12. — P. 2081–2084. — DOI: 10.1136/gutjnl-2017-315154. — PMID: 28970289.
33. Bao, R. Diagnostic Value of Percutaneous Ultrasound-Guided Core Needle Biopsy for Pancreatic Lesions: A Retrospective Study of 796 Cases / R. Bao [et al.] // *Journal of Clinical Ultrasound: JCU.* — 2026. — Vol. 54, № 5. — P. 1142–1152. — DOI: 10.1002/jcu.70177. — PMID: 41527163.
34. Barat, M. CT Imaging of the Pancreas: A Review of Current Developments and Applications / M. Barat [et al.] // *Can Assoc Radiol J.* — 2025. — Vol. 76, № 3. — P. 477–488. — DOI: 10.1177/08465371251319965. — PMID: 39985297.
35. Bassaganyas, C. Accessibility of percutaneous biopsy in retrocolic-placed pancreatic grafts with a duodeno-duodenostomy / C. Bassaganyas, A. Darnell, A. Soler-Perromat // *Transpl Int.* — 2024. — Vol. 37. — P. 12682. — DOI: 10.3389/ti.2024.12682. — PMID: 39165279.
36. Ben-Ami, R. Protein biomarkers and alternatively methylated cell-free DNA detect early stage pancreatic cancer / R. Ben-Ami [et al.] // *Gut.* — 2024. — Vol. 73, № 4. — P. 639–648. — DOI: 10.1136/gutjnl-2023-331074. — PMID: 38123998.
37. Bezuidenhout, A. F. Unexplained acute distal pancreatitis: Association with subsequent diagnosis of pancreatic cancer / A. F. Bezuidenhout, P.-K. Wei, D. Burstein, A. Brook, O. R. Brook, S. D. Freedman, L. L. Tsai // *AJR. Am. J.*

- Roentgenol. — 2023. — Vol. 221, № 2. — P. 196–205. — DOI: 10.2214/AJR.23.28999. — PMID: 36946899.
38. Bezuidenhout, A. F. Unexplained acute distal pancreatitis: Association with subsequent diagnosis of pancreatic cancer / A. F. Bezuidenhout, P.-K. Wei, D. Burstein, A. Brook, O. R. Brook, S. D. Freedman, L. L. Tsai // *AJR. Am. J. Roentgenol.* — 2023. — Vol. 221, № 2. — P. 196–205. — DOI: 10.2214/AJR.23.28999. — PMID: 36946899.
39. Bischoff, A. C. Wilms Tumor 1-Expressing Stromal Cells Promote Pancreatic Cancer Progression / A. C. Bischoff, K. Brown, E. L. Lasse Opsahl // *Cancer Res.* — 2026. — Vol. 86, № 2. — P. 331–333. — DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-25-1014. — PMID: 41032745.
40. Bishop, J. Aspiration cytopathology of peripancreatic space: a clinicoradiologic and cytopathologic analyses of 42 cases / J. Bishop, W. Zhang, O. B. Ioffe, S. Z. Ali // *Korean Journal of Pathology.* — 2013. — Vol. 47, № 3. — P. 258–264. — DOI: 10.4132/KoreanJPathol.2013.47.3.258. — PMID: 23837019.
41. Brierley, J. D. The 9th Edition of the UICC TNM Classification of Malignant Tumours: Updates and Rationale for Change / J. D. Brierley [et al.] // *International Journal of Cancer.* — 2026. — Vol. 159, № 7. — P. 1588–1601. — DOI: 10.1002/ijc.70561. — PMID: 38855424.
42. Brown, H. Cancer detection and surveillance pathways with abbreviated MRI in the prostate, pancreas, and liver: a risk-stratified narrative review / H. Brown, S. E. Clarke // *Curr Oncol.* — 2026. — Vol. 33, № 6. — P. 306. — DOI: 10.3390/curroncol33060306. — PMID: 42346206.
43. Bryant, J. M. Evolving concepts in adjuvant/neoadjuvant therapy for resectable pancreas cancer / J. M. Bryant [et al.] // *J Clin Invest.* — 2025. — Vol. 135, № 14. — P. e191944. — DOI: 10.1172/JCI191944. — PMID: 40662364
44. Cai, J. Advances in the epidemiology of pancreatic cancer: Trends, risk factors, screening, and prognosis / J. Cai, H. Chen, M. Lu [et al.] // *Cancer Letters.* — 2021. — Vol. 520. — P. 1–11. — DOI: 10.1016/j.canlet.2021.06.027. — PMID: 34216688.

45. Caymaz, I. Diagnostic Evaluation of Solid Pancreatic Lesions: Endoscopic Ultrasound-Guided Fine Needle Aspiration Versus Percutaneous Ultrasound-Guided Core Needle Biopsy / I. Caymaz, N. Afandiyeva // CardioVascular and Interventional Radiology. — 2023. — Vol. 46, № 11. — P. 1596–1602. — DOI: 10.1007/s00270-023-03494-y. — PMID: 37464106.
46. Chai, W. Comparison of safety and effectiveness between endoscopic ultrasound-guided and ultrasound-guided pancreatic biopsy in focal pancreatic disease: a multi-center, retrospective, propensity score analysis / W. Chai [et al.] // International Journal of Surgery (London, England). — 2026. — Vol. 112, № 1. — P. 110–120. — DOI: 10.1097/JS9.0000000000003591.
47. Chai, W. L. Percutaneous ultrasound and endoscopic ultrasound-guided biopsy of solid pancreatic lesions: An analysis of 1074 lesions / W. L. Chai, X. F. Kuang, L. Yu [et al.] // Hepatobiliary Pancreat Dis Int. — 2023. — Vol. 22, № 3. — P. 302–309. — DOI: 10.1016/j.hbpd.2022.06.017. — PMID: 35817668.
48. Chen, P.-T. Indirect percutaneous core needle biopsy of solid pancreatic or peripancreatic lesions / P.-T. Chen, K.-L. Liu, T.-Y. Cheng [et al.] // Abdom Radiol (NY). — 2019. — Vol. 44, № 1. — P. 292–303. — DOI: 10.1007/s00261-018-1690-1. — PMID: 30019297.
49. Cong, L. Tumor size classification of the 8th edition of TNM staging system is superior to that of the 7th edition in predicting the survival outcome of pancreatic cancer patients after radical resection and adjuvant chemotherapy / L. Cong, Q. Liu, R. Zhang [et al.] // Scientific Reports. — 2018. — Vol. 8, № 1. — P. 10383. — DOI: 10.1038/s41598-018-28193-4. — PMID: 29991730.
50. Dai, Q. Contrast-enhanced ultrasound combined with percutaneous ultrasound-guided core needle biopsies in the diagnosis of pancreatic lesions: a propensity score-matched study / Q. Dai, Y. Tao, Z. Wang [et al.] // BMC Cancer. — 2024. — Vol. 24, № 1. — P. 1323. — DOI: 10.1186/s12885-024-13106-8
51. d'Assignies, G. Pancreatic endocrine tumors: tumor blood flow assessed with perfusion CT reflects angiogenesis and correlates with prognostic factors / G.

- d'Assignies, A. Couvelard, S. Bahrami [et al.] // *Radiology*. — 2009. — Vol. 250, № 2. — P. 407–416. — DOI: 10.1148/radiol.2501080291.
- 52.Dbouk, M. The Multicenter Cancer of Pancreas Screening Study: Impact on Stage and Survival / M. Dbouk, B. W. Katona, R. E. Brand [et al.] // *J Clin Oncol*. — 2022. — Vol. 40, № 28. — P. 3257–3266. — DOI: 10.1200/JCO.22.00298. — PMID: 35704792.
- 53.de la Fuente, S. G. Incidence of benign disease in patients that underwent resection for presumed pancreatic cancer diagnosed by endoscopic ultrasonography (EUS) and fine-needle aspiration (FNA) / S. G. de la Fuente, E. P. Ceppa, S. K. Reddy [et al.] // *J Gastrointest Surg*. — 2010. — Vol. 14, № 7. — P. 1139–1142. — DOI: 10.1007/s11605-010-1196-9. — PMID: 20424928.
- 54.Demachi, H. Histological Influence on Contrast-Enhanced CT of Pancreatic Ductal Adenocarcinoma / H. Demachi, O. Matsui, S. Kobayashi [et al.] // *J Comput Assist Tomogr*. — 1997. — Vol. 21, № 6. — P. 980–985. — DOI: 10.1097/00004728-199711000-00024. — PMID: 9386294.
- 55.Di Leo, M. EUS-guided core biopsies of pancreatic solid masses using a new fork-tip needle: a multicenter prospective study / M. Di Leo, S. F. Crinò, L. Bernardoni [et al.] // *Dig Liver Dis*. — 2019. — Vol. 51, № 9. — P. 1275–1280. — DOI: 10.1016/j.dld.2019.03.025. — PMID: 31010744.
- 56.D'Onofrio, M. Perfusion CT can predict tumoral grading of pancreatic adenocarcinoma / M. D'Onofrio, A. Gallotti, W. Mantovani [et al.] // *European Journal of Radiology*. — 2013. — Vol. 82, № 2. — P. 227–233. — DOI: 10.1016/j.ejrad.2012.09.023. — PMID: 23127804.
- 57.Elsherif, S. B. Pancreatitis and PDAC: association and differentiation / S. B. Elsherif, M. Virarkar, S. Javadi [et al.] // *Abdom Radiol (NY)*. — 2020. — Vol. 45, № 5. — P. 1324–1337. — DOI: 10.1007/s00261-019-02292-w. — PMID: 31705251.
- 58.Erkan, M. How fibrosis influences imaging and surgical decisions in pancreatic cancer / M. Erkan, S. Hausmann, C. W. Michalski [et al.] // *Front Physiol*. — 2012. — Vol. 3. — P. 389. — DOI: 10.3389/fphys.2012.00389. — PMID: 23060813.

59. Eyika, A. Y. Histopathology of pancreatic cancer: a comprehensive review / A. Y. Eyika, E. I. Agnes // *International Journal of Medical and Health Research*. — 2025. — Vol. 11, № 2. — P. 16–25.
60. Facciorusso, A. Contrast-enhanced harmonic endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration versus standard fine-needle aspiration in pancreatic masses: a meta-analysis / A. Facciorusso, S. F. Crinò, P. Gkolfakis [et al.] // *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology*. — 2021. — Vol. 15, № 7. — P. 821–828. — DOI: 10.1080/17474124.2021.1880893. — PMID: 33539253.
61. Fernández Aceñero, M. J. Influence of the Histopathological Features of the Lesion on the Diagnostic Yield of Fine-Needle Aspiration Cytology of Pancreatic Solid Lesions / M. J. Fernández Aceñero, M. Vázquez, J. M. Esteban [et al.] // *Acta Cytol.* — 2018. — Vol. 62, № 4. — P. 259–264. — DOI: 10.1159/000488383. — PMID: 29705811.
62. Fishman, E. K. Diagnosis and Detection of Pancreatic Cancer / E. K. Fishman, M. G. Goggins, L. C. Chu // *Cancer J.* — 2017. — Vol. 23, № 6. — P. 333–342. — DOI: 10.1097/PPO.0000000000000290. — PMID: 29189329.
63. Gandikota, H. P. CT scan pancreatic cancer segmentation and classification using deep learning and the tunicate swarm algorithm / H. P. Gandikota, A. S., K. M. S. // *PLoS One*. — 2023. — Vol. 18, № 11. — P. e0292785. — DOI: 10.1371/journal.pone.0292785. — PMID: 37943855.
64. Ghasempourabadi, M. Advances in Pancreatic Imaging: The Expanding Role of Dual-Energy CT in Clinical Diagnosis: A Comprehensive Review / M. Ghasempourabadi, H. O'Neill, N. Murray, A. Harris // *Can Assoc Radiol J.* — 2026. — Vol. 77, № 1. — P. 160–170. — DOI: 10.1177/08465371251352840. — PMID: 40876812.
65. Gruber-Rouh, T. CT-guided percutaneous biopsy of suspect pancreatic lesions: radiological and clinical outcome / T. Gruber-Rouh, M. C. Langenbach, K. Eichler [et al.] // *Clin Radiol.* — 2019. — Vol. 74, № 11. — P. 899.e7–899.e12. — DOI: 10.1016/j.crad.2019.07.022. — PMID: 31495545.

- 66.Habibi, H. A. Image-guided percutaneous cutting needle biopsy in difficult locations / H. A. Habibi, M. Cevener, S. Yilmaz // Japanese journal of radiology. — 2022. — Vol. 40, № 6. — P. 560–567. — DOI: 10.1007/s11604-021-01238-x. — PMID: 35064440.
- 67.Hata, H. Fibrous stroma and vascularity of pancreatic carcinoma: correlation with enhancement patterns on CT / H. Hata, H. Mori, S. Matsumoto [et al.] // Abdominal Imaging. — 2010. — Vol. 35, № 2. — P. 172–180. — DOI 10.1007/s00261-008-9460-0.
- 68.Hong, J. H. Pictorial Review of Rare Pancreatic Tumors and Tumor-like Lesions: Radiologic-Pathologic Correlation / J. H. Hong, J. W. Kim, E. J. Yoon [et al.] // Medicina (Kaunas). — 2024. — Vol. 60, № 11. — P. 1766. — DOI: 10.3390/medicina60111766. — PMID: 39596951.
- 69.Hsu, M. Y. CT-guided percutaneous core-needle biopsy of pancreatic masses: comparison of the standard mesenteric/retroperitoneal versus the trans-organ approaches / M.-Y. Hsu, K.-T. Pan, C.-M. Chen [et al.] // Clin Radiol. — 2016. — Vol. 71, № 6. — P. 507–512. — DOI: 10.1016/j.crad.2016.02.021. — PMID: 27040800
- 70.Huang, Y. Ultrasound-Guided Percutaneous Core Needle Biopsy for the Diagnosis of Pancreatic Disease / Y. Huang, J. Shi, Y.-Y. Chen, K. Li // Ultrasound in Medicine & Biology. — 2018. — Vol. 44, № 6. — P. 1145–1154. — DOI: 10.1016/j.ultrasmedbio.2018.02.016. — PMID: 29576248.
- 71.Iglesias-García, J. Endoscopic ultrasound-guided biopsy of healthy pig pancreas — Towards the histological diagnosis of chronic pancreatitis / J. Iglesias-García, Y. Domínguez-Novoa, H. Lazare-Iglesias [et al.] // Rev Esp Enferm Dig. — 2024. — Vol. 116, № 12. — P. 664–670. — DOI: 10.17235/reed.2024.10557/2024. — PMID: 39812588
- 72.Jajodia, A. MRI vs. CT for pancreatic adenocarcinoma vascular invasion: comparative diagnostic test accuracy systematic review and meta-analysis / A. Jajodia, A. Wang, M. Alabousi [et al.] // Eur Radiol. — 2023. — Vol. 33, № 10. — P. 6883–6891. — DOI: 10.1007/s00330-023-09659-0. — PMID: 37083741.

73. Janssens, L. P. Determining age and sex-specific distribution of pancreatic whole-gland CT attenuation using artificial intelligence aided image segmentation: Associations with body composition and pancreatic cancer risk / L. P. Janssens, A. D. Weston, D. Singh [et al.] // *Pancreatology*. — 2021. — Vol. 21, № 8. — P. 1524–1530. — DOI: 10.1016/j.pan.2021.08.004. — PMID: 34507900.
74. Jederán, É. Importance of conventional pancreas imaging: ultrasound, CT, and MRI. Facts and possibilities / É. Jederán // *Magy Onkol*. — 2021. — Vol. 65, № 3. — P. 237–249. — PMID: 34614045.
75. Kang, L. Q. Preliminary study on CT perfusion imaging in guiding biopsy of pulmonary lumps / L. Q. Kang, Z. W. Song, Z. X. Li [et al.] // *Chin Med J (Engl)*. — 2009. — Vol. 122, № 7. — P. 807–812. — DOI: 10.3760/cma.j.issn.0366-6999.2009.07.009. — PMID: 19493394.
76. Kashintsev, A. Abstract B015: Duodenal aspiration biopsy in diagnosis of pancreatic neoplasms / A. Kashintsev, V. Proutski // *Cancer Research*. — 2024. — Vol. 84, № 17_Supplement_2. — P. B015.
77. Kitano, M. Clinical dilemma of endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration for resectable pancreatic body and tail cancer / M. Kitano, K. Minaga, K. Hatamaru [et al.] // *Digestive Endoscopy*. — 2022. — Vol. 34, № 2. — P. 307–316. — DOI: 10.1111/den.14120. — PMID: 34437750.
78. Klauß, M. Computed tomography perfusion analysis of pancreatic carcinoma / M. Klauß, W. Stiller, F. Fritz [et al.] // *J Comput Assist Tomogr*. — 2012. — Vol. 36, № 2. — P. 237–242. — DOI: 10.1097/RCT.0b013e31824a099e. — PMID: 22446366.
79. Kocjan, G. Percutaneous fine needle aspiration cytology of the pancreas: advantages and pitfalls / G. Kocjan, J. Rode, W. R. Lees // *J Clin Pathol*. — 1989. — Vol. 42, № 4. — P. 341–347. — DOI: 10.1136/jcp.42.4.341. — PMID: 2541174.
80. Konukiewitz, B. Neuroendocrine neoplasms of the pancreas: diagnosis and pitfalls / B. Konukiewitz, M. Jesinghaus, A. Kasajima [et al.] // *Virchows Arch*. — 2022. — Vol. 480, № 2. — P. 247–257. — DOI: 10.1007/s00428-021-03211-5. — PMID: 34647171.

81. Le Grazie, M. Diagnostic yield of endoscopic ultrasound-guided tissue acquisition of solid pancreatic lesions after inconclusive percutaneous ultrasound-guided tissue acquisition / M. Le Grazie, M. C. Conti Bellocchi, L. Bernardoni [et al.] // *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. — 2020. — Vol. 55, № 9. — P. 1108–1113. — DOI: 10.1080/00365521.2020.1794021. — PMID: 32755271.
82. Lee, D. H. Pancreas CT assessment for pancreatic ductal adenocarcinoma resectability: effect of tube voltage and slice thickness on image quality and diagnostic performance / D. H. Lee, S. S. Lee, J. M. Lee [et al.] // *Cancer Imaging*. — 2023. — Vol. 23, № 1. — P. 126. — DOI: 10.1186/s40644-023-00637-9. — PMID: 38102691.
83. Li, Y. High-frequency ultrasound imaging to assess fetal pancreas: a promising application / Y. Li, J. Lu, H. Cheng [et al.] // *J Matern Fetal Neonatal Med*. — 2023. — Vol. 36, № 2. — P. 2291994. — DOI: 10.1080/14767058.2023.2291994. — PMID: 38096958.
84. Lilly, A. C. Intrapancreatic fat, pancreatitis, and pancreatic cancer / A. C. Lilly, I. Astsaturov, E. A. Golemis // *Cell Mol Life Sci*. — 2023. — Vol. 80, № 8. — P. 206. — DOI: 10.1007/s00018-023-04855-z. — PMID: 37452870.
85. Lin, C. Y. A CT-guided fat transversing coaxial biopsy technique for pancreatic lesion biopsy that avoids major organs and vessels / C. Y. Lin, M. C. Ou, Y. S. Liu [et al.] // *Saudi J Gastroenterol*. — 2017. — Vol. 23, № 6. — P. 341–347. — DOI: 10.4103/sjg.SJG_199_17. — PMID: 29205187.
86. Liu, J. Comparison of core needle biopsy and fine-needle aspiration methods in CT-guided percutaneous sampling of pancreatic tumors / J. Liu [et al.] // *J Cancer Res Ther*. — 2023. — Vol. 19, № 4. — P. 904–909.
87. Liu, W. Computed tomography perfusion imaging evaluation of angiogenesis in patients with pancreatic adenocarcinoma / W. Liu, B. Yin, Z. H. Liang [et al.] // *World Journal of Clinical Cases*. — 2022. — Vol. 10, № 8. — P. 2393–2403. — DOI: 10.12998/wjcc.v10.i8.2393. — PMID: 35496396.
88. Lowenfels, A. B. Pancreatitis and the risk of pancreatic cancer. International Pancreatitis Study Group / A. B. Lowenfels, P. Maisonneuve, G. Cavallini [et al.]

- // N Engl J Med. — 1993. — Vol. 328, № 20. — P. 1433–1437. — DOI: 10.1056/NEJM199305203282001. — PMID: 8479461.
- 89.Luchini, C. Diagnostic Pearls and Pitfalls in the Evaluation of Biopsies of the Pancreas / C. Luchini // Archives of Pathology & Laboratory Medicine. — 2025. — Vol. 149, № 3. — P. e54–e62. — DOI: 10.5858/arpa.2023-0486-RA. — PMID: 38387616
- 90.Luchini, C. Pancreatic ductal adenocarcinoma and its subtypes: clinical relevance of histopathology and molecular characterization, integrating the key updates of the 2026 WHO classification / C. Luchini // Virchows Archiv. — 2026. — DOI: 10.1007/s00428-026-04681-1. — PMID: 42631853.
- 91.Ma, C. Integrin $\alpha 5\beta 1$ in pancreatic ductal adenocarcinoma: Tumour–stroma crosstalk, hypoxia and therapeutic targeting / C. Ma [et al.] // Clinical and Translational Medicine. — 2026. — Vol. 16, № 8. — P. e70759. — DOI: 10.1002/ctm2.70759.
- 92.Maehara, K. Clinical performance of endoscopic ultrasound-guided tissue acquisition for perivascular soft-tissue cuffing suspected to be extravascular migratory metastases of pancreatic or bile duct cancer (with video) / K. Maehara, S. Hijioka, Y. Nagashio, Y. Maruki, D. Yamashige, K. Okamoto, D. Agarie, S. Yagi, S. Fukuda, M. Kuwada, Y. Komori, T. Koga, A. Kanno, T. Imamura, Y. Saito, T. Okusaka // Digestive Endoscopy. — 2024. — (Online ahead of print). — DOI: 10.1111/den.14983. — PMID: 39723584.
- 93.Mannucci, A. Advances in pancreatic cancer early diagnosis, prevention, and treatment: The past, the present, and the future / A. Mannucci, A. Goel // CA Cancer J Clin. — 2026. — Vol. 76, № 1. — P. e70035. — DOI: 10.3322/caac.70035. — PMID: 40971231.
- 94.Mayer, P. Assessment of tissue perfusion of pancreatic cancer as potential imaging biomarker by means of Intravoxel incoherent motion MRI and CT perfusion: correlation with histological microvessel density as ground truth / P. Mayer, F. Fritz, M. Koell [et al.] // Cancer Imaging. — 2021. — Vol. 21, № 1. — P. 13. — DOI: 10.1186/s40644-021-00382-x. — PMID: 33468259.

95. Mitchell, C. J. Ultrasound guided percutaneous pancreatic biopsy / C. J. Mitchell, D. Wai, A. M. Jackson [et al.] // *The British Journal of Surgery*. — 1989. — Vol. 76, № 7. — P. 706–707. — DOI: 10.1002/bjs.1800760718. — PMID: 2670053.
96. Mittal, A. Pancreatic Cancer Biopsy Modalities: Comparing Insurance Status, Length of Stay, and Hospital Complications Based on Percutaneous, Endoscopic, and Surgical Biopsy Methods / A. Mittal, A. Le, A. Kahlam [et al.] // *Cureus*. — 2023. — Vol. 15, № 5. — P. e39660. — DOI: 10.7759/cureus.39660. — PMID: 37388621.
97. Mori, Y. FAPI PET: Fibroblast Activation Protein Inhibitor Use in Oncologic and Nononcologic Disease / Y. Mori, K. Dendl, J. Cardinale [et al.] // *Radiology*. — 2023. — Vol. 306, № 2. — P. e220749. — DOI: 10.1148/radiol.220749. — PMID: 36594838.
98. Mukherjee, S. Radiomics-based machine-learning models can detect pancreatic cancer on prediagnostic CT scans at a substantial lead time before clinical diagnosis / S. Mukherjee, A. Patra, H. Khasawneh [et al.] // *Gastroenterology*. — 2022. — Vol. 163, № 5. — P. 1435–1446.e3. — DOI: 10.1053/j.gastro.2022.06.066. — PMID: 35788343.
99. Navez, J. Impact of the radiological morphology of the mesopancreas on the outcome after pancreatoduodenectomy for pancreatic ductal adenocarcinoma: retrospective study / J. Navez, M. Pezzullo, C. Bouchart, T. Arsenijevic, P. Demetter, J. Closset, O. Azurmendi Senar, M. L. Racu, N. D'Haene, J. Devière, L. Verset, M. A. Bali, J. L. van Laethem // *BJS Open*. — 2024. — Vol. 8, № 6. — P. zrae134. — DOI: 10.1093/bjsopen/zrae134. — PMID: 39601263.
100. Nayar, M. K. Comparison of the diagnostic performance of 2 core biopsy needles for EUS-guided tissue acquisition from solid pancreatic lesions / M. K. Nayar, D. N. Chatterjee, S. K. B. K. [et al.] // *Gastrointest Endosc*. — 2017. — Vol. 85, № 5. — P. 1017–1024.
101. NCCN Guidelines Version 2.2026. Pancreatic Adenocarcinoma. — 2026.
102. Nishikawa, Y. Perfusion in the Tissue Surrounding Pancreatic Cancer and the Patient's Prognosis / Y. Nishikawa, Y. Tsuji, H. Isoda [et al.] // *BioMed Research*

- International. — 2014. — Vol. 2014. — Art. 648021. — DOI 10.1155/2014/648021. — PMID 25302302
103. O'Malley, R. B. CT perfusion as a potential biomarker for pancreatic ductal adenocarcinoma during routine staging and restaging / R. B. O'Malley, D. Cox, E. V. Soloff [et al.] // *Abdom Radiol (NY)*. — 2022. — Vol. 47, № 11. — P. 3770–3781. — DOI: 10.1007/s00261-022-03638-7. — PMID: 35972550.
 104. Ohtsuka, T. International evidence-based Kyoto guidelines for the management of intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas / T. Ohtsuka, C. Fernandez-Del Castillo, T. Furukawa [et al.] // *Pancreatology*. — 2024. — Vol. 24, № 2. — P. 255–270. — DOI: 10.1016/j.pan.2023.12.009. — PMID: 38182527.
 105. Panda, A. Borderline Resectable and Locally Advanced Pancreatic Cancer: FDG PET/MRI and CT Tumor Metrics for Assessment of Pathologic Response to Neoadjuvant Therapy and Prediction of Survival / A. Panda, I. Garg, M. J. Truty [et al.] // *AJR Am J Roentgenol*. — 2021. — Vol. 217, № 3. — P. 730–740. — DOI: 10.2214/AJR.20.24567. — PMID: 33084382.
 106. Park, S. CT in the prediction of margin-negative resection in pancreatic cancer following neoadjuvant treatment: a systematic review and meta-analysis / S. Park, J. K. Jang, J. H. Byun [et al.] // *European Radiology*. — 2021. — Vol. 31, № 5. — P. 3383–3393. — DOI: 10.1007/s00330-020-07433-0. — PMID: 33123793.
 107. Peduzzi, G. The exposome and pancreatic cancer, lifestyle and environmental risk factors for PDAC / G. Peduzzi, L. Archibugi, R. Farinella [et al.] // *Seminars in Cancer Biology*. — 2025. — Vol. 113. — P. 100–129. — DOI: 10.1016/j.semcancer.2025.05.004.
 108. Perik, T. Automated Quantitative Analysis of CT Perfusion to Classify Vascular Phenotypes of Pancreatic Ductal Adenocarcinoma / T. Perik, N. Alves, J. J. Hermans [et al.] // *Cancers (Basel)*. — 2024. — Vol. 16, № 3. — P. 577. — DOI: 10.3390/cancers16030577. — PMID: 38339328.

109. Perik, T. H. Quantitative CT perfusion imaging in patients with pancreatic cancer: a systematic review / T. H. Perik, E. A. J. van Genugten, E. H. J. G. Aarntzen [et al.] // *Abdom Radiol (NY)*. — 2022. — Vol. 47, № 9. — P. 3101–3117. — DOI: 10.1007/s00261-021-03190-w. — PMID: 34223961.
110. Planz, V. Percutaneous biopsy and drainage of the pancreas / V. Planz, S. J. Galgano // *Abdom Radiol (NY)*. — 2022. — Vol. 47, № 8. — P. 2584–2603. — DOI: 10.1007/s00261-021-03244-z. — PMID: 34410433.
111. Podină, N. Artificial Intelligence in Pancreatic Imaging: A Systematic Review / N. Podină, E. C. Gheorghe, A. Constantin [et al.] // *United European Gastroenterol J*. — 2025. — Vol. 13, № 1. — P. 55–77. — DOI: 10.1002/ueg2.12723. — PMID: 39865461.
112. Pop, R. M. EUS-guided fine needle biopsy is able to provide diagnosis in rare osteoclast-like giant cells undifferentiated carcinoma of the pancreas: report of two cases / R. M. Pop, C. I. Diaconu, M. Rimbaş [et al.] // *Rom J Intern Med*. — 2023. — Vol. 61, № 2. — P. 116–124. — DOI: 10.2478/rjim-2023-0008. — PMID: 36884386.
113. Pouw, R. E. Endoscopic tissue sampling — Part 1: Upper gastrointestinal and hepatopancreatobiliary tracts. European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline / R. E. Pouw, M. Barret, K. Biermann [et al.] // *Endoscopy*. — 2021. — Vol. 53, № 11. — P. 1174–1188. — DOI: 10.1055/a-1611-5091. — PMID: 34535035.
114. Pozzi Mucelli, R. M. Performance of MRI-based surveillance for high-risk individuals for pancreatic cancer / R. M. Pozzi Mucelli, M. Vujasinovic, A. Farah-Mwais [et al.] // *European Journal of Radiology*. — 2025. — Vol. 191. — P. 112275. — DOI: 10.1016/j.ejrad.2025.112275. — PMID: 40651113
115. Qi, C. 68Ga-NC-BCH Whole-Body PET Imaging Rapidly Targets Claudin18.2 in Lesions in Gastrointestinal Cancer Patients / C. Qi, R. Guo, Y. Chen [et al.] // *J Nucl Med*. — 2024. — Vol. 65, № 6. — P. 856–863. — DOI: 10.2967/jnumed.123.267110. — PMID: 38604764.

116. Radu, A. Expression of follicle-stimulating hormone receptor in tumor blood vessels / A. Radu, C. Pichon, P. Camparo [et al.] // *N. Engl. J. Med.* — 2010. — Vol. 363, № 17. — P. 1621–1630. — DOI: 10.1056/NEJMoa1001283. — PMID: 20961245.
117. Redstone, E. A. Percutaneous biopsy and drainage of the pancreas / E. A. Redstone, Z. Li // *Semin Intervent Radiol.* — 2024. — Vol. 41, № 5. — P. 473–485. — DOI: 10.1055/s-0044-1792138. — PMID: 39664220.
118. Rosenthal, M. H. Beyond the AJR: CT Radiomic Features of the Pancreas Predict Development of Pancreatic Cancer / M. H. Rosenthal, K. Schawkat // *AJR Am J Roentgenol.* — 2023. — Vol. 220, № 5. — P. 763. — DOI: 10.2214/AJR.22.28582.
119. Sagami, R. Pancreatic juice cytology for diagnosing invasive pancreatic carcinoma/high-grade pancreatic intraepithelial neoplasia without visible tumors on endoscopic ultrasound / R. Sagami, K. Hayasaka, T. Amano [et al.] // *Pancreatology.* — 2024. — Vol. 24, № 5. — P. 740–746. — DOI: 10.1016/j.pan.2024.05.525. — PMID: 38821853.
120. Saillard, C. Pacpaint: a histology-based deep learning model uncovers the extensive intratumor molecular heterogeneity of pancreatic adenocarcinoma / C. Saillard, F. Delecourt, B. Schmauch [et al.] // *Nature Communications.* — 2023. — Vol. 14, № 1. — P. 3459. — DOI: 10.1038/s41467-023-39026-y. — PMID: 37311751.
121. Schmitz, D. The differential diagnosis and management of pancreatic cystic neoplasms / D. Schmitz, A. Stenzinger, R. Grützmann [et al.] // *Dtsch Arztebl Int.* — 2025. — Vol. 122, № 22. — P. 617–622. — DOI: 10.3238/arztebl.m2025.0151. — PMID: 40878322.
122. Seelig, J. Transabdominal ultrasound for the characterization and follow-up of cystic pancreatic lesions / J. Seelig, M. Heni, M. Seitzinger [et al.] // *Sci Rep.* — 2025. — Vol. 15, № 1. — P. 20228. — DOI: 10.1038/s41598-025-07136-w. — PMID: 40542143.

123. Skornitzke, S. Pancreatic CT perfusion: quantitative meta-analysis of disease discrimination, protocol development, and effect of CT parameters / S. Skornitzke, N. Vats, P. Mayer [et al.] // *Insights Imaging*. — 2023. — Vol. 14, № 1. — P. 132. — DOI: 10.1186/s13244-023-01471-0. — PMID: 37477754.
124. Spârchez, Z. Ultrasound-guided percutaneous pancreatic biopsy. Indications, performance and complications / Z. Spârchez // *Romanian Journal of Gastroenterology*. — 2002. — Vol. 11, № 4. — P. 335–341. — PMID: 12532207.
125. Stella, S. F. Image-Guided Percutaneous Biopsy for Pancreatic Lesions: 10-Year Experience in a Tertiary Cancer Center / S. F. Stella, M. Van Borsel, G. Markose [et al.] // *Can Assoc Radiol J*. — 2019. — Vol. 70, № 2. — P. 199–203. — DOI: 10.1016/j.carj.2018.10.014. — PMID: 30894286
126. Strobl, F. F. Percutaneous CT fluoroscopy-guided core biopsy of pancreatic lesions: technical and clinical outcome of 104 procedures during a 10-year period / F. F. Strobl, J. B. Schwarz, S. M. Haeussler [et al.] // *Acta Radiol*. — 2017. — Vol. 58, № 8. — P. 906–913. — DOI: 10.1177/0284185116678274. — PMID: 27856804.
127. Sun, C. Deep Learning-Based Classification of Liver Cancer Histopathology Images Using Only Global Labels / C. Sun, A. Xu, D. Liu [et al.] // *IEEE J Biomed Health Inform*. — 2020. — Vol. 24, № 6. — P. 1643–1651. — DOI: 10.1109/JBHI.2019.2949837. — PMID: 31670686.
128. Sung, H. Global cancer statistics 2024: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 34 cancers in 186 countries / H. Sung, A. M. Filho, M. Laversanne [et al.] // *CA Cancer J Clin*. — 2026. — Vol. 76, № 4. — P. e70090. — DOI: 10.3322/caac.70090. — PMID: 42417444.
129. Sur, Y. K. Comparison of Ultrasound-Guided Core Needle Biopsy and Endoscopic Ultrasound-Guided Fine-Needle Aspiration for Solid Pancreatic Lesions / Y. K. Sur, Y. C. Kim, J. K. Kim [et al.] // *J Ultrasound Med*. — 2015. — Vol. 34, № 12. — P. 2163–2169. — DOI: 10.7863/ultra.14.11030. — PMID: 26491091.

130. Takamatsu, M. Prognostic model for pancreatic cancer based on machine learning of routine slides and transcriptomic tumor analysis / M. Takamatsu, M. Tanaka, Y. Masugi [et al.] // *British Journal of Cancer*. — 2026. — Vol. 134, № 6. — P. 849–859. — DOI: 10.1038/s41416-025-03308-7. — PMID: 41507565.
131. Takashima, T. Delayed Enhancement of Fibrotic Areas in Hepatic Masses: CT–Pathologic Correlation / T. Takashima, J. Yoshikawa, O. Matsui [et al.] // *J Comput Assist Tomogr*. — 1992. — Vol. 16, № 2. — P. 206–211. — DOI: 10.1097/00004728-199203000-00006. — PMID: 1312098.
132. Takayama, Y. Rare pancreatic ductal adenocarcinoma variants and other malignant epithelial tumors: a comprehensive clinical and radiologic review / Y. Takayama, R. Murayama, S. Tanaka [et al.] // *Jpn J Radiol*. — 2025. — Vol. 43, № 8. — P. 1239–1260. — DOI: 10.1007/s11604-025-01777-7. — PMID: 40214914.
133. Thompson, E. D. The Diagnostic Challenge of Evaluating Small Biopsies from the Pancreatobiliary System / E. D. Thompson, M. L. Zhang, C. J. VandenBussche // *Surgical Pathology Clinics*. — 2022. — Vol. 15, № 3. — P. 435–453. — DOI: 10.1016/j.path.2022.05.002. — PMID: 36344179.
134. Tonini, V. Pancreatic cancer in 2025: Have we found a solution? / V. Tonini, M. Zanni // *World J Gastroenterol*. — 2025. — Vol. 31, № 43. — P. 111433. — DOI: 10.3748/wjg.v31.i43.111433. — PMID: 41358172.
135. Triay Bagur, A. Pancreas MRI Segmentation Into Head, Body, and Tail Enables Regional Quantitative Analysis of Heterogeneous Disease / A. Triay Bagur, P. Aljabar, G. R. Ridgway [et al.] // *J Magn Reson Imaging*. — 2022. — Vol. 56, № 4. — P. 997–1008. — DOI: 10.1002/jmri.28098. — PMID: 35128748.
136. Tyng, C. J. Computed tomography-guided percutaneous core needle biopsy in pancreatic tumor diagnosis / C. J. Tyng, M. F. Almeida, P. N. Barbosa [et al.] // *World J Gastroenterol*. — 2015. — Vol. 21, № 12. — P. 3579–3586. — DOI: 10.3748/wjg.v21.i12.3579. — PMID: 25834323.
137. Vogl, T. J. Accuracy and safety of percutaneous CT-guided pancreatic biopsies / T. J. Vogl, H. Adwan, L. Mann [et al.] // *Radiol Med*. — 2025. — Vol.

- 130, № 12. — P. 1903–1908. — DOI: 10.1007/s11547-025-02087-8. — PMID: 40971097.
138. Wang, H. T. CT target scanning in the diagnosis of solid pseudopapillary tumor of the pancreas / H. T. Wang, Y. T. Wang, Z. H. Yu [et al.] // BMC Med Imaging. — 2023. — Vol. 23, № 1. — P. 214. — DOI: 10.1186/s12880-023-01175-3. — PMID: 38102549
139. Wang, M. Analysis of the safety and diagnostic efficiency of CT-guided percutaneous biopsy of pancreatic space-occupying lesions using large needle: comparison of trans-organ biopsy approach and non-trans-organ biopsy approach / M. Wang [et al.] // Zhonghua Yi Xue Za Zhi. — 2023. — Vol. 103, № 5. — P. 364–369.
140. Wang, Z. Q. Correlation of CT enhancement, tumor angiogenesis and pathologic grading of pancreatic carcinoma / Z. Q. Wang, J. S. Li, G. M. Lu [et al.] // World Journal of Gastroenterology. — 2003. — Vol. 9, № 9. — P. 2100–2104. — DOI: 10.3748/wjg.v9.i9.2100. — PMID: 12970915.
141. Xin, Y. Safety and efficacy of ultrasound-guided percutaneous coaxial core biopsy of pancreatic lesions: a retrospective study / Y. Xin, Y. Yang, Y. Chen [et al.] // J Ultrasound. — 2021. — Vol. 24, № 3. — P. 269–277. — DOI: 10.1007/s40477-020-00487-2. — PMID: 32705502.
142. Yabuuchi, H. Prediction of Therapeutic Effect of Chemotherapy for NSCLC Using Dual-Input Perfusion CT Analysis: Comparison among Bevacizumab Treatment, Two-Agent Platinum-based Therapy without Bevacizumab, and Other Non-Bevacizumab Treatment Groups / H. Yabuuchi, S. Kawanami, E. Iwama [et al.] // Radiology. — 2018. — Vol. 286, № 2. — P. 685–695. — DOI: 10.1148/radiol.2017162204. — PMID: 29059037.
143. Yamaguchi, A. Metastatic pancreatic ductal adenocarcinoma followed by a fatal diffuse large B-cell lymphoma: A rare case report and literature review / A. Yamaguchi, N. Kato, S. Sugata [et al.] // Medicine (Baltimore). — 2023. — Vol. 102, № 12. — P. e33217. — DOI: 10.1097/MD.00000000000033217. — PMID: 36961143.

144. Yaraş, S. The Triage Role of Transabdominal Ultrasonography (TAUS) in the Diagnostic Management of Pancreatic and Distal Biliary Pathologies: A Comparative Efficacy Analysis with Endoscopic Ultrasonography (EUS) / S. Yaraş, O. Özdoğan, O. Sezgin // *Diagnostics (Basel)*. — 2025. — Vol. 15, № 23. — P. 2955. — DOI: 10.3390/diagnostics15232955. — PMID: 41374336.
145. Zaborienė, I. Dynamic Contrast-Enhanced Magnetic Resonance Imaging for Measuring Perfusion in Pancreatic Ductal Adenocarcinoma and Different Tumor Grade: A Preliminary Single Center Study / I. Zaborienė, V. Strakšytė, P. Ignatavičius, G. Barauskas, R. Dambrauskienė, K. Žvinienė // *Diagnostics (Basel)*. — 2023. — Vol. 13, № 3. — P. 521. — DOI: 10.3390/diagnostics13030521. — PMID: 36766625.
146. Zhang, F. Percutaneous Magnetic Resonance Imaging-Guided Coaxial Cutting Needle Biopsy of Pancreatic Lesions: Diagnostic Accuracy and Safety / F. Zhang, G. Jin, M. Dai [et al.] // *CardioVascular and Interventional Radiology*. — 2023. — Vol. 46, № 11. — P. 1603–1609. — DOI: 10.1007/s00270-023-03485-z. — PMID: 37311840.
147. Zhang, T. Cancer-associated fibroblasts in pancreatic ductal adenocarcinoma / T. Zhang, Y. Ren, P. Yang [et al.] // *Cell Death & Disease*. — 2022. — Vol. 13, № 10. — P. 897. — DOI: 10.1038/s41419-022-05351-1. — PMID: 36284087.
148. Zofia Rogowska, A. Ultrasound-guided percutaneous core-needle biopsy of focal pancreatic lesions — practical aspects / A. Zofia Rogowska // *J Ultrason*. — 2022. — Vol. 22, № 89. — P. 117–120. — DOI: 10.15557/JoU.2022.0019. — PMID: 35811593