

DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-163-3-24-30

Поиск новых подходов к дифференциальной диагностике заболеваний поджелудочной железы*

Винокурова Л. В., Лесько К. А., Бордин Д. С., Дубцова Е. А., Тюляева Е. Ю., Варванина Г. Г.

Государственное бюджетное учреждение города Москвы «Московский клинический научно-практический центр имени А. С. Логинова ДЗМ», 111123, Россия, Москва, шоссе Энтузиастов д. 86.

Research of new approaches of differential diagnosis of pancreatic lesions*

L. V. Vinokurova, K. A. Lesko, D. S. Bordin, E. A. Dubtsova, E. Yu. Tyulyaeva, G. G. Varvanina

The Loginov Moscow Clinical Scientific Center, 111123 shosse Enthuziastov 86, Moscow, Russia

Для цитирования: Винокурова Л. В., Лесько К. А., Бордин Д. С., Дубцова Е. А., Тюляева Е. Ю., Варванина Г. Г. Поиск новых подходов к дифференциальной диагностике заболеваний поджелудочной железы. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2019;163(3): 24–30.

DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-163-3-24-30

For citation: Vinokurova L. V., Lesko K. A., Bordin D. S., Dubtsova E. A., Tyulyaeva E. Yu., Varvanina G. G. Research of new approaches of differential diagnosis of pancreatic lesions. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2019;163(3): 24–30. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-163-3-24-30

✉ *Corresponding author:***Винокурова****Людмила Васильевна**

Ludmila V. Vinokurova

vinokurova52@mail.ru

Винокурова Людмила Васильевна, д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения патологии поджелудочной железы и желчных путей**Лесько Константин Александрович**, к.м.н., врач-рентгенолог отделения рентгенологии отдела лучевых методов диагностики и лечения**Дубцова Елена Анатольевна**, д.м.н., зав. отделением патологии поджелудочной железы и желчных путей**Бордин Дмитрий Станиславович**, д.м.н., заведующий отделом патологии поджелудочной железы, желчных путей и верхних отделов пищеварительного тракта; профессор; ученый секретарь «Панкреатологического клуба»**Тюляева Елена Юрьевна**, врач-терапевт, ординатор-гастроэнтеролог**Варванина Галина Григорьевна**, д.м.н., старший научный сотрудник лаборатории лаборатория научно-диагностических исследованийLudmila V. Vinokurova, MD, PhD, ScD (Medicine), leading researcher of Department of pancreatic, biliary and upper GI diseases; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4556-4681>Konstantin A. Lesko, MD, PhD, radiologist of radiology department, Department of radiology methods of diagnosis and treatment; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9814-0172>Elena A. Dubtsova, MD, PhD, ScD (Medicine), head of Department of pancreatic and biliary diseases; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6556-7505>Dmitry S. Bordin, professor, MD, PhD, ScD (Medicine), Head of Department of pancreatic, biliary and upper GI diseases, the Moscow's chief gastroenterologist, academic secretary of Russian pancreatology club; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1872-2488>

Elena Yu. Tyulyaeva, internist, resident in gastroenterology

Galina G. Varvanina, MD, PhD, ScD (Medicine), senior researcher of Scientific and diagnostic laboratory; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4556-4681>* **Иллюстрации к статье** – на цветной вклейке в журнал.

* Illustration to the article are on the colored inset of the Journal.

Резюме

Цель. Оценить клинико-диагностическое значение фибронектина (ФН) в сочетании с новыми подходами к компьютерной томографии в дифференциальной диагностике рака поджелудочной железы (РПЖ) и хронического панкреатита (ХП).

Материалы и методы. Обследовано 49 пациентов, средний возраст 51,9±13,9 лет (30–82 лет), из них 29 (59,2%) м., 20 (40,8%) ж., разделенных на группы: РПЖ (n=17, 34,6%) — все морфологически верифицированы, 2 — ХП с панкреонекрозом в анамнезе (ХППН) и длительностью заболевания до 5 лет (n=16, 32,7%), 3 — хронический кальцифицирующий панкреатит (ХКП), с длительностью заболевания более 5 лет (n=16, 32,7%). Всем пациентам выполнена мультифазовая компьютерная томография (МСКТ) брюшной полости с внутривенным контрастированием и определена концентрация ФН с помощью ИФА. По данным МСКТ вычисляли медиану градиента плотности между опухолью и интактной тканью (M_{grad}). Корреляционные связи (КС) изучались с помощью коэффициента корреляции Пирсона (r_p).

Результаты. Среднее значение M_{grad} и концентрации ФН во всех группах: РПЖ — 28,1±2,6, $p=0,0001$, ХППН — 14,9±2,4, $p=0,07$, ХКП — 13,3±0,7, $p=0,08$ — для M_{grad} и 239,8±30,1, $p=0,8$, 243,5±33,8, $p=0,7$, 227,2±34,3, $p=0,8$ для уровня ФН, соответственно. Получено значение M_{grad}^* пороговое для РПЖ, равное 20 ($p=0,0001$). Выявлена сильная

положительная КС между значением M_{grad} и наличием РПЖ ($r_p=0,63$; $p=0,0001$). Отсутствует статистически значимая КС концентрации ФН с наличием РПЖ ($r_p=0,04$, $p=0,8$), ХППН ($r_p=0,06$, $p=0,7$) и ХКП ($r_p=-0,03$, $p=0,8$).

Выводы. Определение M_{grad} является информативным показателем для дифференциальной диагностики РПЖ и ХП. Статистически значимая КС между концентрацией ФН в крови и наличием у пациента РПЖ, ХППН или ХКП, а также со значением M_{grad} отсутствует.

Ключевые слова: хронический панкреатит, рак поджелудочной железы, фибронектин, медиана градиента плотности

Summary

Aim. To assess significance of serum fibronectin and new approaches of computed tomography for pancreatic cancer and chronic pancreatitis differential diagnosis.

Material and methods. Data of 49 patients with pancreatic lesions who underwent multislice computed tomography (MSCT) with intravenous contrast enhancement and serum fibronectin (FN) evaluation in 2018 were analyzed. There were 29 (59.2%) males and 20 (40.8%) female patients, mean age 51.9+13.9 (30–82). All patients divided in 3 groups: 1 — with pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC) — 17 p., 34.6%, 2 — chronic pancreatitis with previous pancreonecrosis (CPPN) — 16 p., 32.7%, 3 — chronic calcifying pancreatitis (CCP) — 16 p., 32.7%. All cases of PDAC were pathologically proved. We calculated median of enhancement gradient between region of interest and intact parenchyma (M_{grad}) based on MSCT results. Pearson's correlation coefficient (r_p) was calculated for correlation assessment.

Results. We assessed mean M_{grad} and mean serum FN rate in all three groups: PDAC — 28.1+2.6, $p=0.0001$, CPPN — 14.9+2.4, $p=0.07$, CCP — 13.3+0.7, $p=0.08$ for M_{grad} , and 239.8+30.1, $p=0.8$, 243.5+33.8, $p=0.7$, 227.2+34.3, $p=0.8$ for serum FN rate, respectively. There was statistically significant strong correlation of M_{grad} in patients with PDAC ($r_p=0.63$, $p=0.0001$). We revealed cut-off point of M_{grad} value for PDAC that was 20 ($p=0.001$). There were no statistically significant correlations of serum FN rate in all groups (PDAC $r_p=0.04$, $p=0.8$; CPPN $r_p=0.06$, $p=0.7$; CCP $r_p=-0.03$, $p=0.8$).

Conclusion. M_{grad} evaluation based on MSCT is an informative marker for differential diagnosis between PDAC and chronic pancreatitis, high rates of M_{grad} positively correlate with PDAC existence. There was no correlation between serum FN rate and existence of PDAC, CPPN or CCP revealed.

Keywords: chronic pancreatitis, pancreatic cancer, fibronectin, median of enhancement gradient

Введение

Основными заболеваниями поджелудочной железы являются острый и хронический панкреатит, рак поджелудочной железы (РПЖ). Хронический панкреатит (ХП) с длительностью заболевания более 10 лет является фактором риска развития РПЖ [1, 2]. До настоящего времени прогноз для пациентов с РПЖ остаётся крайне неблагоприятным, с 5-летней выживаемостью на уровне 1–4% и медианой периода выживаемости 4–6 месяцев. Высокая смертность и низкая выживаемость связана с поздней диагностикой и неэффективностью лечения. Большинству больных диагноз РПЖ ставят на стадии местно-распространенного или метастатического процесса [3, 4, 5].

Современная диагностика заболеваний поджелудочной железы (ПЖ), в том числе РПЖ, связана прежде всего с использованием и совершенствованием методов визуализации: компьютерная томография, магнитно-резонансная томография, эндосонография [6, 7].

Значение сывороточных онкомаркеров в диагностике РПЖ в настоящее время оценивается как вспомогательное. Проведённые исследования СА 19–9 у 5115 пациентов различными методами показали, что результаты могут быть использованы только в сочетании с другими методами для

дифференциального диагноза между РПЖ и хроническим панкреатитом [8]. Онкомаркеры представляют собой соединения, которые синтезируются в аномальных опухолевых клетках. Основные требования, предъявляемые к опухолевым маркерам: надёжность и воспроизводимость, высокая специфичность и чувствительность, прогностическая значимость, корреляция с массой опухоли. В диагностике злокачественных образований ПЖ чаще всего используют маркеры: СА 19–9, РЭА, СА 242. Однако, данные показатели имеют ограничения в трактовке результатов. Поэтому исследования, посвящённые поиску новых маркеров для диагностики РПЖ, являются в настоящее время актуальной проблемой [9].

Развитие фиброза ПЖ при ХП сопровождается секрецией, помимо коллагена, большого количества других компонентов экстрацеллюлярного матрикса, среди которых важную роль играют фибронектин (ФН) – протеин внеклеточного матрикса, десмин (протеин промежуточных филаментов), а также матриксные металлопротеиназы и их ингибиторы [10–13].

ФН присутствует в ПЖ в нерастворимой форме в виде фибриллярной сети на клеточной поверхности и во внеклеточном матриксе. ФН может

улучшать адгезию клеток и регулировать их апоптоз [14].

Установлено, что влияние печени на обмен ФН заключается в пополнении плазменного пула гликопротеида, так как она является основным местом синтеза ФН, и лишь небольшое его количество вырабатывается фибробластами, эндотелием сосудов и другими видами клеток. В настоящее время достаточно хорошо исследовано клиническое значение ФН при шоке, сепсисе, ДВС-синдроме [15–19].

ФН в большом количестве выявляется в строме протоковой панкреатической аденокарциномы и способствует ангиогенезу опухоли. Для панкреатической аденокарциномы характерно раннее метастазирование и резистентность к химиотерапии. Остается неясным, какие конкретно механизмы обуславливают колебания уровня ФН, наблюдаемые у больных РПЖ [20].

Строение стромы новообразования может иметь протективную роль в патогенезе РПЖ, на что указывают некоторые фундаментальные исследования [21, 22]. Строма может влиять на эффективность неoadъювантной химиотерапии РПЖ, за счет затруднения доставки действующего вещества в опухоль и предотвращения развития лимфоцитарной инфильтрации ткани РПЖ [23].

В диагностической практике исследований РПЖ локальная гипертрофия и фиброз ПЖ может быть

следствием панкреатита. Однако в этом случае необходимо провести дифференциальный диагноз со злокачественным образованием. Интраоперационные морфологические данные не всегда позволяют точно определить природу очагового поражения ПЖ [24–26]. Таким образом, главным вопросом диагностики заболеваний ПЖ остается определение их принадлежности к злокачественному или доброкачественному процессу. На основании этих данных решается вопрос о своевременности и возможности радикального лечения при РПЖ и адекватности операции при хроническом панкреатите. При этом дифференциальная диагностика между РПЖ и ХП, особенно в случаях ХП после панкреонекроза представляет существенные сложности и часто неоднозначна [27]. Поэтому повышение точности оценки изменений поджелудочной железы при выполнении МСКТ позволяет увеличить число радикальных операций и избежать повторных хирургических вмешательств, а также сократить алгоритм обследования больных с заболеваниями поджелудочной железы [28].

Целью настоящей работы явилась оценка клинико-диагностического значения ФН в сочетании с новыми подходами к компьютерной томографии в дифференциальной диагностике рака поджелудочной железы и хронического панкреатита.

Материалы и методы

Обследовано 49 пациентов в возрасте от 30 до 82 лет, средний возраст 51,9±13,9 лет, из них 29 (59,2%) мужчин и 20 (40,8%) женщин. Пациенты разделены на группы: 1 – РПЖ (17 пациентов, 34,6%) – все наблюдения морфологически верифицированы, 2 – ХП с панкреонекрозом в анамнезе и длительностью заболевания до 5 лет (16 пациентов, 32,7%), 3 – хронический кальцифицирующий панкреатит (ХКП), с длительностью заболевания более 5 лет (16 пациентов, 32,7%).

Методом ИФА определяли концентрацию ФН в плазме крови на анализаторе ChemWell с помощью стандартного набора реактивов, фирмы Technoclone (Австрия). Уровень СА-19-9 исследовали иммунохемилюминесцентным методом в сыворотке крови на приборе Immulite 1000 реактивами фирмы Siemens (Германия).

Всем пациентам выполнена мультисрезовая компьютерная томография (МСКТ) с внутривенным болюсным контрастированием. Исследования проведены на аппарате Aquilion CXL 128, алгоритмом реконструкции с толщиной среза 1 мм, шаг реконструкции 1 мм. Для внутривенного болюсного контрастирования применялись неионные рентгеноконтрастные препараты (КП), содержащие органически связанный йод (в составе неионного трийодсодержащего водорастворимого соединения), содержание йода 350 мг/мл. КП вводился со скоростью 3,5 мл/с, в объеме до 100 мл в зависимости от массы тела пациента. Исследования

проводились по мультифазному протоколу, включающему бесконтрастное исследование, артериальная (АФ), поздняя артериальная, венозная (ВФ) и равновесная фазы (РФ). Анализ полученных диагностических изображений проводился с помощью лицензионного программного обеспечения Vitrea и RadiAnt Dicom Viewer.

На основании результатов МСКТ изучали состояние микроциркуляторного русла, в качестве оценочного показателя которого вычисляли значение медианы градиента накопления КП между пораженной и интактной паренхимой поджелудочной железы (M_{grad}). Состояние микроциркуляторного русла оценивали по бесконтрастному исследованию, АФ, ВФ и РФ (рис. 1). Измерения проводили в ограниченном участке, площадью 0,2–0,8 см² в зависимости от размеров зоны интереса. Для расчета M_{grad} использовалось лицензионное программное обеспечение Microsoft Excel.

В рамках статистической обработки полученных данных проведен парный корреляционный анализ с вычислением коэффициента корреляции Пирсона (ККП), определение достоверности и оценка значимости межгрупповых различий проводилась с помощью дисперсионного анализа (ANOVA), доверительный интервал (ДИ) составил 95%, различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Весь комплекс статистической обработки проводился с помощью лицензионного программного обеспечения SPSS.

Результаты и обсуждение

Характер изменения рентгеновской плотности тканей при внутривенном контрастировании отражает особенности строения и васкуляризации тканей, а также состояние микроциркуляторного русла [29, 30]. Однако денситометрические характеристики зависят не только от морфофункциональных особенностей органов и тканей, но и от целого ряда технических аспектов, связанных с обработкой данных и измерением коэффициента ослабления рентгеновского излучения. В связи с этим для устранения возможных искажений применялся расчет M_{grad} .

Результаты оценки медианы градиента накопления КП паренхимой ПЖ и концентрации ФН представлены в таблице 1. Значения M_{grad} статистически значимо отличились в группе 1, в отличие от групп 2 и 3, где достоверных различий не выявлено. Это может свидетельствовать в пользу высокой эффективности использования значения M_{grad} для дифференциальной диагностики между РПЖ и ХП, в том числе в сложных случаях развития РПЖ на фоне измененной паренхимы, за счет предшествующих эпизодов панкреонекроза. Статистически значимые отличия в показателях концентрации ФН отсутствуют во всех исследованных группах.

В результате анализа полученных данных, эмпирически выявлено значение M_{grad} , пороговое для РПЖ: значения $M_{grad} > 20$ статистически значимо ($p = 0,0001$) были у пациентов с верифицированным РПЖ (группа 1), значения $M_{grad} < 20$ чаще были у пациентов из группы 2 и 3. Результаты сравнения частот различных значений представлены в виде диаграмм размаха частот значений M_{grad} и концентрации ФН (рис. 2). На рис. 2а горизонтальной линией показано пороговое значение M_{grad} .

Применение МСКТ с внутривенным контрастированием для оценки состояния как тканей ПЖ, так и РПЖ нашли свое отражение в ряде работ. Однако большинством авторов применялся расчет нормализованного соотношения контрастирования опухоли и артериальной крови. Этот показатель рассчитывается по данным денситометрического анализа опухоли и крови в аорте в позднюю АФ и ВФ [29]. Описана положительная корреляционная связь между значением нормализованного соотношения контрастирования и плотностью стромы опухоли [21, 31]. Указаний на использование методики расчета M_{grad} для проведения дифференциальной диагностики РПЖ и ХП, применяемой нами, в научной литературе не обнаружено.

Интенсивность накопления контрастного препарата опухолью и интактной тканью ПЖ во многом обусловлена стромальной тканью, что подтверждается рядом исследователей [21].

Для уточнения значения M_{grad} и концентрации ФН в крови каждого из указанных факторов проведен парный корреляционный анализ. Результаты

приведены в таблице 2. Для сравнения приведены результаты уровня известного онкомаркера РПЖ СА-19-9.

Значения ККП, приведенные в таблице 2, свидетельствуют о наличии сильной положительной корреляционной связи между значением M_{grad} и наличием у пациента РПЖ (ККП = 0,63; $p = 0,0001$). При этом сила корреляционной связи между концентрацией СА19-9 в крови (ККП = 0,55; $p = 0,001$) ниже чем между значением M_{grad} и наличием у пациента РПЖ. Корреляционная связь между значением M_{grad} и наличием у пациента ХП с панкреонекрозом в анамнезе и ХКП отрицательная, то есть более низким значения M_{grad} соответствует большая вероятность наличия у пациента указанных патологических состояний. Статистическая значимость корреляционной связи между значением M_{grad} и наличием у пациента ХКП более высокая по сравнению с группой пациентов, страдающих ХП с панкреонекрозом в анамнезе. Корреляционная связь концентрации ФН в крови с наличием РПЖ, ХКП и ХП с панкреонекрозом в анамнезе достаточно низкая и статистически не значимая. Что не позволяет использовать этот показатель в качестве надежного признака для дифференциальной диагностики.

Точечный график совместного распределения (рис. 3) показывает независимый характер распределения значений M_{grad} и значений концентрации ФН. Это подтверждается отсутствием корреляционной связи между двумя показателями (ККП=0,053; $p=0,7$). Множество наблюдений в группе пациентов с РПЖ распределены в верхней части координатной плоскости, что соответствует более высоким значениям M_{grad} , относительно значений концентрации ФН они распределены достаточно равномерно. При этом наблюдения в группах пациентов 2 и 3 расположены линейно относительно значений M_{grad} и распределение по значениям уровня ФН равномерное с тенденцией к значениям меньшим 250 мкг/мл.

Предполагается стимулирующая роль ФН в местном и отдаленном распространении РПЖ [31, 32]. В связи с этим проанализирована значимость статистических связей между местным (периваскулярным и периневральным) распространением РПЖ, определяемым рентгенологически и морфологически, вторичным поражением регионарных лимфатических узлов и наличием метастазов в печени с показателем концентрации ФН в крови пациентов.

При оценке ККП выявлено отсутствие статистически значимых корреляционных связей между концентрацией ФН и местным распространением РПЖ (ККП = -0,063; $p = 0,7$), регионарной лимфаденопатией (ККП = -0,1; $p = 0,6$) и метастазами в печень (ККП = -0,009; $p = 0,9$). Наличие сопутствующих воспалительных изменений при РПЖ не коррелирует с концентрацией ФН (ККП = 0,08; $p = 0,7$).

Таблица 1

Средние значения M_{grad} и концентрации ФН в крови

Table 1
 M_{grad} and serum FN concentration mean values

Примечание:

*при 95% ДИ

Достоверность межгрупповых различий оценена с помощью дисперсионного анализа (ANOVA).

Notice:

*95% confidence interval

Analysis of variance (ANOVA) used to analyze the differences among groups means.

Показатель Группы пациентов, n	Среднее значение M_{grad}^* ; p	Среднее значение концентрации ФН в крови*; p
Группа 1, n = 17	28,1+2,6; p = 0,0001	239,8+30,1; p = 0,8
Группа 2, n = 16	14,9+2,4; p = 0,07	243,5+33,8; p = 0,7
Группа 3, n = 16	13,3+0,7; p = 0,08	227,2+34,3; p = 0,8

Таблица 2

Результаты корреляционного анализа

Table 2
Results of correlation analysis

Примечание:

*Достоверность различий оценена с помощью дисперсионного анализа (ANOVA).

Notice:

*Analysis of variance (ANOVA) used to analyze the differences among groups means.

Заболевание Показатель	Значения ККП; p*		
	Группа 1	Группа 2	Группа 3
M_{grad}	0,63; p = 0,0001	-0,26; p = 0,07	-0,37; p = 0,008
Концентрация ФН в крови, мкг/мл	0,04; p = 0,8	0,06; p = 0,7	-0,03; p = 0,8
Концентрация СА19-9 в крови, Ед/мл	0,55; p = 0,001	-0,28; p = 0,1	-0,09; p = 0,6

Как матриксная, так и плазменная формы фибронектина участвуют в процессе миграции и адгезии эпителиальных и мезенхимальных клеток. ФН обнаруживается в строме карцином и может являться маркером ангиогенеза, в том числе при развитии опухолевого процесса. Однако в наших исследованиях плазменный уровень ФН достоверно не отличался в группах больных ХП и РПЖ. Возможно, при РПЖ клиническое значение имеет матриксная форма ФН, которую необходимо определять непосредственно в ткани ПЖ. Уточнение соотношения между матриксной и плазменной формами ФН даст возможность использовать ФН как прогностический фактор распространения РПЖ.

В связи со значимой ролью десмопластических элементов в развитии РПЖ дальнейшее изучение роли ФН и взаимодействия с другими белками стромы опухоли и перипухолевой ткани позволит найти более эффективные способы ранней диагностики, а также своевременного определения чувствительности РПЖ к лекарственному лечению [21, 33]. В полной мере диагностический потенциал стромальных белков раскрывается при анализе генетической регуляции функционирования стромальных элементов, что в конечном итоге может повысить точность прогноза течения РПЖ и улучшить результаты лекарственного лечения при распространенном РПЖ [23, 34].

Выводы

Статистически значимые корреляционные связи между концентрацией ФН и развитием РПЖ, ХКП и ХП с панкреонекрозом в анамнезе, а также местным распространением РПЖ и метастазированием РПЖ в печень отсутствуют. В связи с этим показатель концентрации ФН в крови не может быть использован для проведения дифференциальной диагностики РПЖ и ХП.

Повышение значения M_{grad} статистически значимо коррелирует с наличием у пациента РПЖ; низкие значения M_{grad} статистически близкие к значимым определяются у пациентов с ХКП и ХП с панкреонекрозом в анамнезе. МСКТ с внутривенным

контрастированием и последующей оценкой значения M_{grad} может использоваться для проведения дифференциальной диагностики РПЖ и ХП, в том числе при ХП с панкреонекрозом в анамнезе. Статистически значимая корреляционная связь между значением M_{grad} и концентрацией ФН в крови отсутствует.

В целях усовершенствования дифференциальной диагностики РПЖ и ХП планируется поиск дополнительных биохимических маркеров РПЖ, а также дальнейшее изучение возможностей неинвазивной оценки микроциркуляторного русла с помощью методов лучевой диагностики.

Литература | References

1. Raimondi S., Lowenfels A. B., Morselli-Labate A. M. Pancreatic cancer in chronic pancreatitis; aetiology, incidence, and early detection. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*, 2010, no. 24. pp. 349–358. doi: 10.1016/j.bpg.2010.02.007
2. Pinho A.V., Chantrill L., Rooman I. Chronic pancreatitis: A path to pancreatic cancer. *Cancer Letters*, 2013, vol. 345, no. 2, pp. 203–209. doi: 10.1016/j.canlet.2013.08.015
3. Таргетная терапия солидных опухолей. Практическое руководство по современным методам лечения

- злокачественных новообразований. Под редакцией Руссо А., Росселля Р., Рольфо К. М.: ГЭОТАР-Медиа», 2018, 360 с.
- Russo A., Rossell R., Rolfo K. (eds). Targeted therapies for solid tumors. A Handbook for moving toward new frontiers in cancer treatment. Moscow, GEOTAR-Media, 2018. 360 p.
- Philip P.A., Mooney M., Jaffe D. et al. Consensus report of the national cancer institute clinical trials planning meeting on pancreas cancer treatment. *J. Clin.Oncol.*, 2009, vol. 27, pp. 5660–5669.
 - Maitra A., Hruban R.H. Pancreatic cancer. *Annual Review of Pathology*, 2008, vol. 3, 157–188 pp. doi: 10.1146/annurev.pathmechdis.3.121806.154305
 - Tamm E.P., Balachandran A., Bhosale P.R., et al. Imaging of pancreatic adenocarcinoma: update on staging/resectability. *Radiol. Clin. North. Am.*, 2012, no. 50, pp. 407–428. doi: 10.1016/j.rcl.2012.03.008
 - Kannengiesser K., Mahlke R., Petersen F. et al. Instant evaluation of contrast enhanced endoscopic ultrasound helps to differentiate various solid pancreatic lesions in daily routine. *World J. Clin. Cases*, 2019, vol. 7, no. 1. pp. 19–27. doi: 10.12998/wjcc.v7.i1.19
 - Su S.B., Qin S.-Y., Luo W., Jiang H.X. Carbohydrate antigen 19-9 for differential diagnosis of pancreatic carcinoma and chronic pancreatitis. *World J. Gastroenterol.*, 2015, vol. 21, no. 14, pp. 4323–4333. doi: 10.3748/wjg.v21.i14.4323
 - Ягудина Л.А., Новожилова А.А. Иммунодиагностика опухолей. // Медицинский альманах. – 2016. – Т. 2. № 42. С. 48–51.
Yagudina L.A., Novozhilova A.A. Immunodiagnosis of tumors. *Medical Almanac*, 2016, vol. 2, no. 42, pp. 48–51.
 - Варванина Г.Г., Винокурова Л.В., Смирнова А.В., Гуляев А.С., Дубцова Е.А., Носкова К.К., Бордин Д.С. Факторы ремоделирования межклеточного матрикса в диагностике заболеваний поджелудочной железы. // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. 2017. № 2. С. 42–48.
Varvanina G.G., Vinokurova L.V., Smirnova A.V., Gulyaev A.S., Dubtsova E.A., Noskova K.K., Bordin D.S. Factors of remodeling of the intercellular matrix in the diagnosis of pancreatic diseases. *Gastroenterology of Saint Petersburg*, 2017, no. 2. pp. 42–48.
 - Lew D., Afghani E., Pandol S. Chronic pancreatitis: current status and challenges for prevention and treatment. *Dig. Dis. Sci.*, 2017, vol. 62, pp. 1702–1712. doi: 10.1007/s10620-017-4602-2
 - Manohar M., Verma A., Venkateshaiah S., Sanders N., Mishra A. Pathogenic mechanisms of pancreatitis. *World J. Gastrointest. Pharmacol. Ther.*, 2017, vol. 8, no. 1, pp. 10–25. doi: 10.4292/wjgpt.v8.i1.10
 - Мухеев Ю.А., Евсеев А.В., Канаки А.В. Структурная трансформация протоковой системы поджелудочной железы у больных хроническим панкреатитом. *Гастроэнтерология*. – 2017. – Т. 51. – no. 4. – С. 237–243. doi: 10.22141./2308-2097.51.4.2017.119288
Mikheev Y.A., Evseev A.V., Kanaki A.V. Structural transformation of the pancreatic duct system in patients with chronic pancreatitis. *Hastroenterology*, 2017, vol. 57, no. 4., pp. 237–243. doi: 10.22141./2308-2097.51.4.2017.119288
 - Wu X., Wang K., Hua W. et al. Fibronectin induced ITGβ1/FAK-dependent apoptotic pathways determines the fate of degenerative NP cells. *Journal of Orthopaedic Research*, 2018. Available at: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/jor.24169> (Accessed 18.02.2019). doi: 10.1002/jor.24169.
 - Clemmensen I. Fibronectin and its role in connective tissue diseases. *Europ. Journ. Clin. Invest.* 2008. vol. 11, no. 3, pp. 145–146.
 - Man S.F.P., Xing L., Connett J. E. Circulating fibronectin to C-reactive protein ratio and mortality: a biomarker in COPD. *Eur. Respir. J.*, 2008, vol. 32, pp. 1451–1457. doi: 10.1183/09031936.00153207
 - Matuskova J., Chauhan A.K., Cambien B. et al. Decreased plasma fibronectin leads to delayed thrombus growth in injured arterioles. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2006. vol. 26, pp. 1391–1396.
 - Mosher D.F. Plasma Fibronectin Concentration: A Risk Factor for Arterial Thrombosis? *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2006, vol. 26. pp. 1193–1195.
 - Shevtsova A., Koval E., Ivanov A. Dynamics of fibronectin fragmentation in patients with myocardial infarction: diagnostic and prognostic value. *Ann. Univers. Mariae Curie*, 2006, vol. 19, no. 2, pp. 187–190.
 - Gress T., Menke A., Bachem M. Role of extracellular matrix in pancreatic diseases. *Digestion*, 1998, vol. 59, no. 6, pp. 625–637.
 - Torphy R.J., Wang Z., True-Yasaki A., Volmar K.E., Collisson E.A. Stromal content is correlated with tissue site. Contrast retention and survival in pancreatic adenocarcinoma. *JCO precision oncology*, 2018. Available at: <http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/PO.17.00121> (Accessed 30.01.2019).
 - Diana A., Wang L.M., D'Costa Z. Prognostic value, localization and correlation of PD-1/PD-L1, CD8 and FOXP3 with the desmoplastic stroma in pancreatic ductal adenocarcinoma. *Oncotarget*, 2016, vol. 7, no. 27, pp. 40992–41004. doi: 10.18632/oncotarget.10038
 - Jiang H., Hegde S., Knolhoff B.L. Targeting focal adhesion kinase renders pancreatic cancers responsive to checkpoint immunotherapy. *Nat. Med.*, 2016, no. 22, pp. 851–860. doi: 10.1038/nm.4123
 - Lalwani H., Mannelli L., Ganeshan D. M., Shanbhogue A.K., ... Prasad S.R. Uncommon pancreatic tumors and pseudotumors. *Abdominal Imaging*, 2015, vol. 40. no. 1, pp. 167–180. doi: 10.1007/s00261-014-0189-7
 - Okum S.D., Lewin D.N. Non-neoplastic lesions that may mimic malignancy. *Semin. Diagn. Pathol.*, 2016, vol. 33, no. 1, pp. 31–42. doi: 10.1053/j.semmp.2015.09.005
 - Винокурова Л.В., Дубцова Е.А., Шустова С.Г., Варванина Г.Г., Нилова Т.В., Агафонов М.А. Функциональная недостаточность поджелудочной железы при хроническом панкреатите различной этиологии. *Эффективная фармакотерапия*. 2012 № 24 с. 44–49.
Vinokurova L.V., Dubtsova E.A., Shustova S.G., Varvanina G.G., Nilova T.V., Agafonov M.A. Functional failure of pancreas in patients with chronic pancreatitis different etiology. *Effektivnaya farmakoterapiya*, 2012, no. 24, pp. 44–49.
 - Zhang L., Sanagapalli S., Stoita A. Challenges in diagnosis of pancreatic cancer. *World J. Gastroenterol.*, 2018, vol. 24, no. 19, pp. 2047–2060. doi: 10.3748/wjg.v24.i19.2047
 - Яшина Н.И., Кармазановский Г.Г., Козлов И.А., Винокурова Л.В. Компьютерно-томографические критерии выбора метода и оценки результатов хирургического лечения хронического панкреатита. // Медицинская визуализация. – 2006. – № 3. – С. 75–87.

- Yashina N. I., Karmazanovskiy G. G., Kozlov I. A., Vinokurova L. V.* The role of CT criteria for the choice of the method of surgical treatment of chronic pancreatitis. *Meditsinskaya vizualizatsiya*, 2006, no. 3, pp. 75–87.
29. *Hata H., Mori H., Matsumoto S.* Fibrous stroma and vascularity of pancreatic carcinoma: correlation with enhancement patterns on CT. *Abdom. Imaging*, 2010, no. 35, pp. 172–180. doi: 10.1007/s00261-008-9460-0
30. *Hattori Y., Gabata T., Matsui O., Mochizuki K., ... Nakanuma Y.* Enhancement patterns of pancreatic adenocarcinoma on conventional dynamic multi-detector row CT: correlation with angiogenesis and fibrosis. *World journal of gastroenterology*, 2009, vol. 15, no. 25, pp. 3114–3121. doi: 10.3748/wjg.15.3114
31. *Topalovski M., Brekken R. A.* Matrix control of pancreatic cancer: New insights into fibronectin signaling. *Cancer letters*, 2015, vol. 381, no. 1, pp. 252–258. doi: 10.1016/j.canlet.2015.12.027
32. *Bendas G., Borsig L.* Cancer cell adhesion and metastasis: selectins, integrins, and the inhibitory potential of heparins. *Int. J. Cell. Biol.*, 2012, Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3296185> (Accessed 30.01.2019). doi: 10.1155/2012/676731
33. *Rhim A.D., Oberstein P.E., Thomas D.H., Mirek E.T., ... Stanger B.Z.* Stromal elements act to restrain, rather than support, pancreatic ductal adenocarcinoma. *Cancer Cell*, 2014, no. 25, pp. 735–747. doi: 10.1016/j.ccr.2014.04.021
34. *Thomas D., Radhakrishnan P.* Tumor-stromal crosstalk in pancreatic cancer and tissue fibrosis. *Mol. Cancer*, 2019, vol. 18, no 1. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6341551> (Accessed 30.01.2019). doi:10.1186/s12943-018-0927-5

К статье

Поиск новых подходов к дифференциальной диагностике заболеваний поджелудочной железы (стр. 24–30)

To article

Research of new approaches of differential diagnosis of pancreatic lesions (p. 24–30)

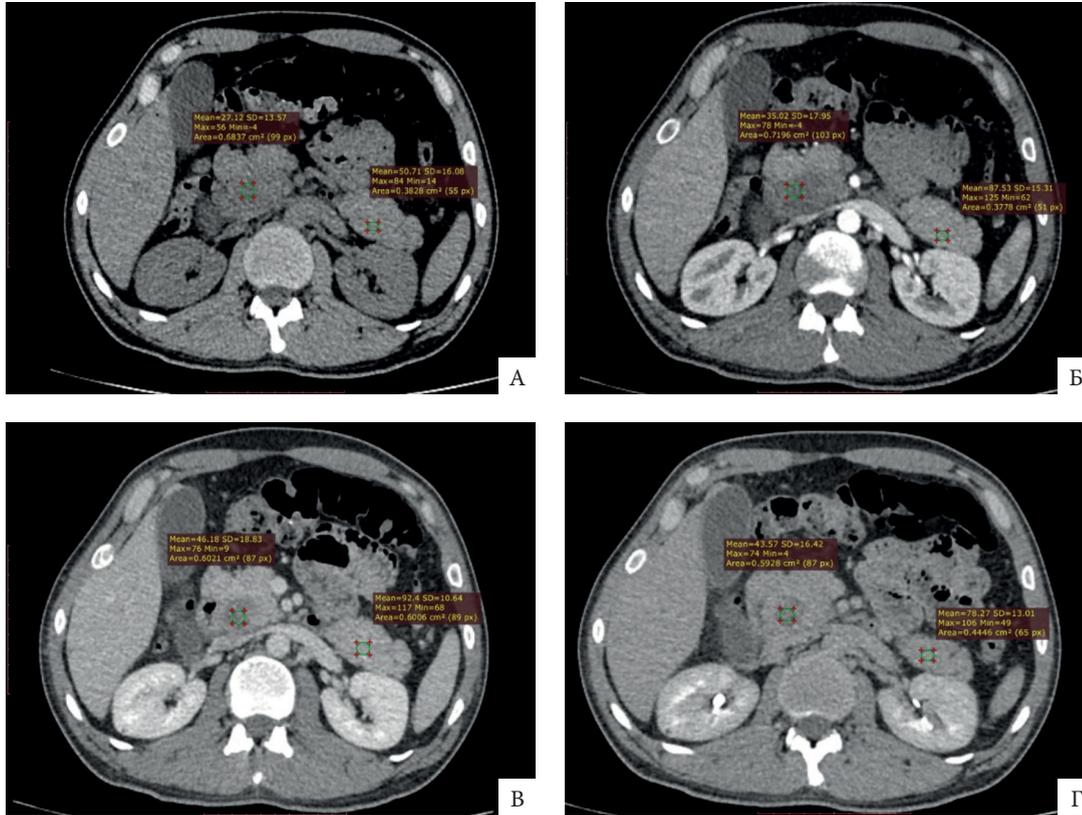


Рисунок 1.

Компьютерные томограммы с внутривенным болюсным контрастированием, аксиальная плоскость (а – бесконтрастное исследование, б – АФ, в – ВФ, г – РФ). Пример денситометрического анализа результатов МСКТ.

Figure 1.

Computed tomography with contrast enhancement, axial plane (a – non-contrast study, b – arterial phase of enhancement, c – venous phase of enhancement, d – equilibrium phase of enhancement). An example of density analysis.

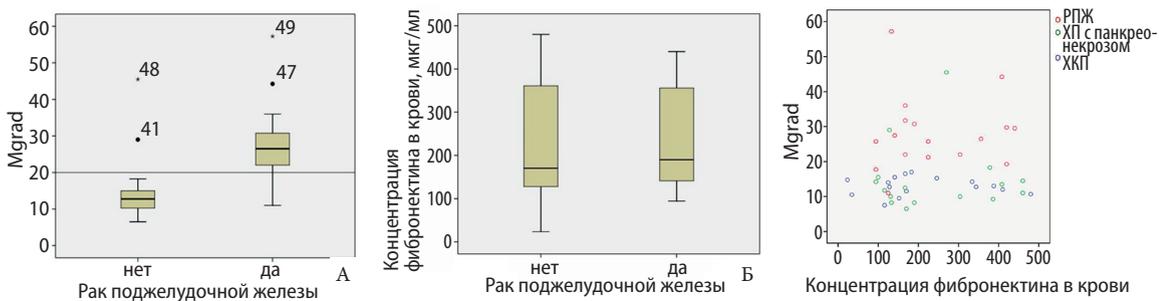


Рисунок 2.

Figure 2.

Рисунок 3.

Figure 3.

Диаграммы размаха частот значений M_{grad} (а) и концентрации ФН в крови (б) по отношению к РПЖ.

Box plots of M_{grad} (a) and serum FN (b) variability in patients with pancreatic cancer.

Совместное распределение значений M_{grad} и концентрации ФН в крови в зависимости от заболевания; каждой точке соответствует отдельное наблюдение.

Scatter plot of M_{grad} and serum FN values in patients with pancreatic cancer (red), chronic pancreatitis with previous pancreonecrosis (green) and chronic calcifying pancreatitis (blue).