

© CC BY Коллектив авторов, 2023
УДК [616.37-006.6+616.37-002-036.12]-079.4.019.941
DOI: 10.24884/0042-4625-2023-182-3-77-82

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА РАКА ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И ХРОНИЧЕСКОГО ПСЕВДО- ТУМОРОЗНОГО ПАНКРЕАТИТА: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

А. А. Перминова^{1, 3*}, М. Д. Ханевич¹, Г. М. Манихас², Н. Ю. Коханенко¹

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет»

Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

³ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская клиническая онкологическая больница № 1 Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия

Поступила в редакцию 08.06.2023 г.; принята к печати 16.11.2023 г.

Каждый год случайно выявляется все больше поражений поджелудочной железы. Помимо генетической предрасположенности и факторов окружающей среды, хронический панкреатит, безусловно, является самым большим фактором риска развития злокачественной опухоли поджелудочной железы. В настоящее время отсутствуют методы скрининга для раннего выявления рака поджелудочной железы и его дифференциальной диагностики с хроническим панкреатитом. Точная характеристика поражений поджелудочной железы имеет решающее значение при принятии решения о том, следует ли использовать активную хирургическую тактику или динамическое наблюдение, какую выполнять операцию.

Ключевые слова: хронический псевдотуморозный панкреатит, рак поджелудочной железы, жидкостная биопсия, тонкоигольная аспирационная биопсия, панкреатодуоденальная резекция

Для цитирования: Перминова А. А., Ханевич М. Д., Манихас Г. М., Коханенко Н. Ю. Дифференциальная диагностика рака поджелудочной железы и хронического псевдотуморозного панкреатита: обзор литературы. *Вестник хирургии имени И. И. Грекова*. 2023;182(3):77–82. DOI: 10.24884/0042-4625-2023-182-3-77-82.

* **Автор для связи:** Алина Андреевна Перминова, ФБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет», 194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: al.perminova1907@yandex.ru.

DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF PANCREATIC CANCER AND CHRONIC PSEUDOTUMOR PANCREATITIS: LITERATURE REVIEW

Alina A. Perminova^{1, 3*}, Mikhail D. Khanevich¹, Georgii M. Manikhas², Nikolai Yu. Kokhanenko¹

¹ Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia

² Pavlov University, Saint Petersburg, Russia

³ City Clinical Oncological Hospital № 1 of the Department of Healthcare of the City of Moscow, Moscow, Russia

Received 08.06.2023; accepted 16.11.2023

Every year more and more pancreatic lesions are accidentally detected. Besides genetic predisposition and environmental factors, chronic pancreatitis is by far the greatest risk factor for pancreatic malignancy. Currently, there are no screening methods for early detection of pancreatic cancer and its differential diagnosis with chronic pancreatitis. Precise characterization of pancreatic lesions is crucial in deciding whether to use active surgical tactics or dynamic observation, which surgery to perform.

Keywords: chronic pseudotumor pancreatitis, pancreatic cancer, liquid biopsy, fine needle aspiration biopsy, pancreatoduodenal resection

For citation: Perminova A. A., Khanevich M. D., Manikhas G. M., Kokhanenko N. Yu. Differential diagnosis of pancreatic cancer and chronic pseudotumor pancreatitis: literature review. *Grekov's Bulletin of Surgery*. 2023;182(3):77–82. (In Russ.). DOI: 10.24884/0042-4625-2023-182-3-77-82.

* **Corresponding author:** Alina A. Perminova, Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, 2, Litovskaya str., Saint Petersburg, 194100, Russia. E-mail: al.perminova1907@yandex.ru.

Введение. Частота доброкачественных заболеваний среди резекций поджелудочной железы по поводу подозрения на злокачественное новообразование до сих пор представляет собой актуальную проблему в хирургической практике. В Российской Федерации число больных раком поджелудочной железы за последние 10 лет продолжает неуклонно расти. Так, на 2021 г. распространенность рака поджелудочной железы (РПЖ) достигла 15,2 % на 100 000 населения, при этом летальность больных в течение года с момента установления диагноза составляет 65,1 % на 100 000 населения, это самый высокий показатель смертности по сравнению с другими локализациями. Несмотря на успешное развитие различных лабораторно-инструментальных, морфологических и молекулярно-генетических методов исследования, удельный вес больных с подтвержденным диагнозом рака поджелудочной железы все еще остается крайне низким по сравнению с другими локализациями и составляет всего 75,8 % на 100 000 населения [1].

Цель исследования – обобщить результаты различных методов диагностики в визуализации и дифференциации воспалительных и злокачественных новообразований поджелудочной железы.

Методы и материалы. Проведен систематический анализ литературы за 2000–2023 гг. в базах данных PubMed и CochraneLibrary.

Своевременному выявлению РПЖ препятствуют несколько факторов: отсутствие специфических клинических симптомов на ранней стадии заболевания, недостаточная чувствительность современных методов визуализации, отсутствие точных биомаркеров на ранней стадии. Основную диагностическую значимость в дифференциальной диагностике образований поджелудочной железы составляют тонкоигольная аспирационная биопсия во время выполнения эндоскопической ультрасонографии и чрескожная биопсия образования под контролем ультразвукового исследования. Имеются данные, что частота ложноотрицательных результатов чрескожной биопсии при подозрении на РПЖ достигает 60 %. В таких случаях многим пациентам выполняют панкреато-дуоденальную резекцию (операция Уиппла) поджелудочной железы из-за высокого подозрения на злокачественный процесс. Как сообщается в литературе, частота доброкачественных заболеваний среди пациентов, перенесших резекцию поджелудочной железы по подозрению на злокачественное новообразование, чрезвычайно вариабельна и колеблется от 5 % до 35 % [2]. Несмотря на то, что операция Уиппла обеспечивает повышенную выживаемость пациентов с локализованным резектабельным раком (послеоперационная летальность менее 5 %), осложнения после такого вида вмешательства могут достигать 40–50 %, что делает важным дооперационное выявление неопухолевых образований поджелудочной железы [3]. Динамическое наблюдение за пациентами при наличии отрицательного морфологического результата по данным биопсии приводит к прогрессированию невыявленного РПЖ и высокой смертности. Следует согласиться с авторами, что отличие псевдотуморозного хронического панкреатита (ХП) от РПЖ является центральной диагностической дилеммой. Важно дифференцировать эти объекты, поскольку они имеют заметно разные прогнозы и лечение. Важно отметить, что клиническая картина и внешний вид этих 2 образований пересекаются в различных модальностях визуализации. Широкий спектр неопухолевых патологий может имитировать солидную злокачественную опухоль, что приводит к определенной частоте ошибочных диагнозов, а иногда и к ненужным резекциям.

А. В. Lowenfels et al. (1993) провели многоцентровое историческое когортное исследование 2015 пациентов с хроническим панкреатитом, среди которых было выявлено 56 случа-

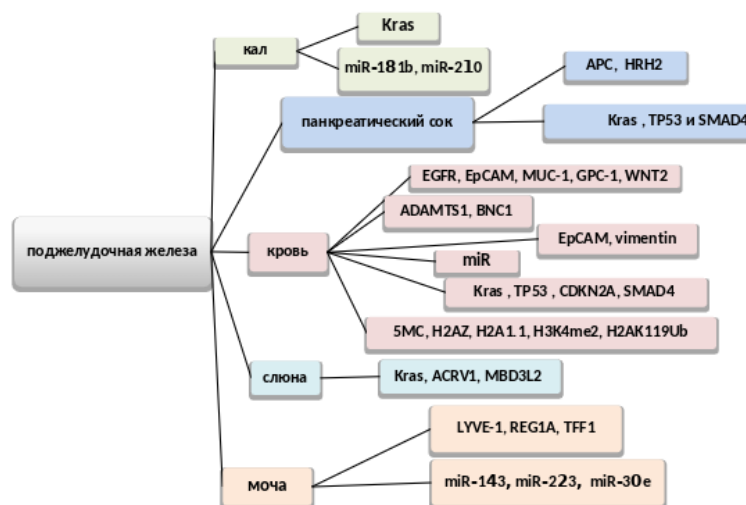
ев рака в течение среднего периода наблюдения 7,4±6,2 года. За 2–5 лет наблюдения стандартизированные коэффициенты заболеваемости составили 14,4–16,5 [4]. Их результаты были подтверждены G. Talamini et al. (1999), которые обнаружили стандартизированный коэффициент заболеваемости раком поджелудочной железы у пациентов с ХП, равный 13,3 [5]. E. Birgin et al. (2018) обнаружили, что у 30,8 % пациентов с ХП, перенесших операцию, также был выявлен РПЖ [6]. T. Malinka et al. (2018) выявили случайную аденокарциному поджелудочной железы у 7,1 % пациентов, перенесших хирургическое лечение по поводу ХП при окончательном гистологическом исследовании материала. По мнению авторов, высокая частота случайной аденокарциномы поджелудочной железы особенно подчеркивает необходимость раннего хирургического лечения этих пациентов. При этом стоит отметить, что послеоперационные осложнения II степени и выше по Clavien – Dindo возникли у 37,3 % пациентов [7]. В рандомизированном исследовании S. Munigala et al. (2014) отметили, что у 5 % пациентов с РПЖ изначально ошибочно диагностируют ХП, а у 2/3 больных ХП диагноз РПЖ устанавливается через 2 месяца [8].

Хронический панкреатит является потенциальным фактором риска возникновения рака поджелудочной железы [9, 10]. Это состояние характеризуется хроническим воспалительным процессом паренхимы поджелудочной железы, что в конечном итоге приводит к необратимому фиброзу, экзокринной и эндокринной недостаточности поджелудочной железы [11]. За последнее время отмечается тенденция роста заболеваемости хроническим панкреатитом [12–14]. J. Kirkegard et al. (2017) сообщают, что через 2 года после установления диагноза хронического панкреатита относительный риск развития рака поджелудочной железы составляет около 16,16 % [15]. Стрессовый белок (NUPR1), активируемый при панкреатите, способствует развитию фиброза, воспаления, а также зарождению и развитию рака. Фиброз поджелудочной железы приводит к гипоксии опухоли поджелудочной железы, что вызывает более сильную реакцию окислительного стресса, способствует агрессивности опухоли, повышает устойчивость раковых клеток к лекарствам и, таким образом, приводит к более высоким показателям смертности пациентов [16].

Результаты визуализации, клиническая картина, факторы риска и лабораторные данные совпадают у пациентов с воспалительными процессами поджелудочной железы и у пациентов с новообразованиями поджелудочной железы. Основными симптомами у больных раком поджелудочной железы являются боль в животе, желтуха, потеря веса и стеаторея [17]. Однако, по мнению авторов, потеря массы тела и стеаторея являются основными симптомами проявления внешнесекреторной недостаточности у больных хроническим панкреатитом [18].

В настоящий момент в дифференциальной диагностике преимущество отдается определению уровня онкомаркера СА 19–9, а также выполнению ЭУС с тонкоигольной аспирационной биопсией. ЭндоУЗИ и тонкоигольная аспирационная биопсия обладают высокой чувствительностью и специфичностью для дифференциальной диагностики РПЖ и ХП [19]. Однако исследования показали, что чувствительность значительно снижается (до 50–75 %) у пациентов с хроническим панкреатитом из-за общих патологических особенностей [20].

Углеводный антиген СА 19–9 в настоящее время является единственным биомаркером, широко используемым в клинической практике. Однако он недостаточно чувствителен для раннего диагностического скрининга и неспецифичен, поскольку уровень СА19–9 повышен при ряде доброкачественных заболеваний поджелудочной железы и желчевыводящих путей. D. Marrelli et al. (2009) обследовано 128 больных, поступивших с механической желтухой, в том числе 87 больных со злока-



Маркеры жидкостной биопсии для раннего скрининга и диагностики рака поджелудочной железы

Markers of liquid biopsy for early screening and diagnosis of pancreatic cancer

чественными новообразованиями поджелудочной железы и 42 больных с доброкачественными заболеваниями. Уровень СА 19–9 в сыворотке крови были повышены в 61 % случаев доброкачественных заболеваний и в 86 % случаев злокачественных заболеваний, что привело к снижению точности до 61 %. После дренирования желчевыводящих путей уровень СА 19–9 снизился в сыворотке крови не только при доброкачественных образованиях, но и у 50 % пациентов со злокачественной обструкцией желчевыводящих путей [21]. Используя пороговый уровень СА 19–9 в сыворотке >1000 ЕД/мл при наличии гипербилирубинемии, Y. C. Kim et al. (2009) сообщили о специфичности почти 100 %, но чувствительности менее 50 % [22].

КТ позволяет точно дифференцировать формирующий панкреатит от PDAC только в 77 % случаев [23]. Одновременное расширение общего желчного протока и протока поджелудочной железы известно как признак двойного протока, который наблюдается при РПЖ в 77 % [24]. Однако признак двойного протока неспецифичен и может развиваться вторично по отношению к воспалительным процессам в поджелудочной железе [25]. Кальцинаты паренхимы поджелудочной железы обычно наблюдаются при хроническом панкреатите, однако, по мнению R. Graziani et al. (2005), периферическое смещение кальцинатов не может исключить злокачественное новообразование на фоне гетерогенности железы при хроническом панкреатите [26]. Воспалительные заболевания поджелудочной железы могут приводить к потере прослоек с перипанкреатическими сосудами или сопровождаются склерозирующим мезентеритом и ретроперитонеальным фиброзом, имитирующим внежелудочное распространение рака поджелудочной железы [27]. Обрыв панкреатического протока на уровне образования поджелудочной железы считается ранним признаком рака поджелудочной железы. В своем исследовании K. Sandrasegaran et al. (2013) отметили специфичность 78–83 % и чувствительность 46–62 % этого признака [28]. Однако это открытие нельзя использовать для дифференциации рака поджелудочной железы и хронического панкреатита, поскольку его можно наблюдать при обоих заболеваниях. Перфузионная КТ является многообещающим методом оценки жизнеспособности тканей, биологии и обнаружения небольших опухолей [29]. ХП с экзокринной недостаточностью имеет низкую перфузию и более постепенное усиление, чем без недостаточности. Поэтому перфузионную КТ можно использовать для

исключения экзокринной дисфункции поджелудочной железы. Также было показано, что объем крови и кровотоки позволяют дифференцировать хронический массообразующий панкреатит от рака поджелудочной железы. Однако перфузионная КТ поджелудочной железы остается на стадии исследования из-за более высокой дозы радиации и ограниченного поля зрения [30].

Рак поджелудочной железы вызывает очаговое усиление на ПЭТ-КТ, в то время как хронический панкреатит вызывает диффузное усиление. Эта функция имеет чувствительность 86,4 % и специфичность 78,9 % при дифференцировке рака от доброкачественного образования. Чувствительность ПЭТ превосходит КТ при обнаружении опухоли диаметром менее 2 см, но КТ-сканирование превосходит ПЭТ при диагностике рака диаметром более 4 см. Это связано с более низкой скоростью метаболизма в более крупных опухолях [31]. РПЖ часто показывает повышенную интенсивность сигнала при диффузионно-взвешенной МРТ с относительно низкими кажущимися коэффициентами диффузии. Однако ограничение диффузии характерно не только для РПЖ, но и может наблюдаться при воспалительных заболеваниях поджелудочной железы [32].

За последние несколько десятилетий большое внимание уделялось использованию жидкостной биопсии для анализа биомаркеров опухолей, циркулирующих в таких жидкостях, как панкреатический сок, кровь, моча и слюна (рисунк).

Молекула адгезии эпителиальных клеток (EpCAM), фолиевая кислота и маркер мезенхимальных клеток виментин показали обнадеживающую диагностическую эффективность в дифференциальной диагностике рака поджелудочной железы и доброкачественных заболеваний. В работе T. Wei et al. (2020) комбинация виментина и циркулирующих опухолевых клеток выявлена у 76 % больных с РПЖ [33]. Клиническая значимость мутации Kras в панкреатическом соке затруднена из-за отсутствия специфичности. Мутации p53 и Kras могут быть обнаружены в образцах панкреатического сока у пациентов с хроническим панкреатитом при отсутствии злокачественных новообразований. M. Löhr et al. (2001) выявили мутации p53 и Kras у больных с хроническим панкреатитом у 7,5 % и 9 % соответственно [34]. Однако в работе X. Liu et al. (2019) высокую диагностическую ценность показала комбинация генов Kras, TP53, CDKN2A, SMAD4 для РПЖ с чувствительностью 80 % и специфичностью 100 % [35]. T. P. Radon et al. (2015)

определили панель из 3 белков в образцах мочи: LYVE-1, REG1A и TFF1 для диагностики рака поджелудочной железы посредством углубленного протеомного анализа с использованием масс-спектрометрии. Однако исследования панели белков в образцах мочи у больных с ХП не проводились [36]. Модель с комбинацией биомаркеров KRAS, MBD3L2, ACRV1 и DPM1 может дифференцировать рак поджелудочной железы от хронического панкреатита с чувствительностью 90,0 % и специфичностью 95,0 % [37]. Уровень диагностической точности профиля 7 микроРНК (miR20a, miR21, miR24, miR25, miR99a, miR185, miR191) составил 83,6 %, при этом онкомаркер CA19–9 имел диагностическую точность всего 56,4 %. Биомаркер из панели 7 микроРНК обладает высокой чувствительностью и специфичностью не только для различения стадий РПЖ, но и пациентов с хроническим панкреатитом [38]. Благодаря обнаружению происходящих из экзосом микроРНК в соке поджелудочной железы японские исследователи обнаружили, что уровни miR21 и miR155 могут отличить пациентов с РПЖ от пациентов с хроническим панкреатитом. Комбинация молекулярных методов с цитологическим исследованием показала диагностическую точность 91 % [39].

Заключение. От качественной дифференциальной диагностики рака поджелудочной железы и хронического псевдотуморозного панкреатита зависит выбор тактики лечения больного, характер хирургического вмешательства. Алгоритм обследования больных с подозрением на рак поджелудочной железы требует совершенствования. Об этом свидетельствуют статистические данные, в которых частота резекций поджелудочной железы с подозрением на злокачественное заболевание у лиц с хроническим псевдотуморозным панкреатитом достигает 35 %. Повысить диагностические возможности выявления рака поджелудочной железы могут маркеры жидкостной биопсии в биологических жидкостях (панкреатический сок, кровь, слюна, моча).

Конфликт интересов

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Соответствие нормам этики

Авторы подтверждают, что соблюдены права людей, принимавших участие в исследовании, включая получение информированного согласия в тех случаях, когда оно необходимо, и правила обращения с животными в случаях их использования в работе. Подробная информация содержится в Правилах для авторов.

Compliance with ethical principles

The authors confirm that they respect the rights of the people participated in the study, including obtaining informed consent when it is necessary, and the rules of treatment of animals when they are used in the study. Author Guidelines contains the detailed information.

ЛИТЕРАТУРА

- Каприн А. Д., Старинский В. В., Шахзадова А. О. Состояние онкологической помощи населению России в 2021 году. М.: МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2022. 239 с.
- Kennedy T., Preczewski L., Stocker S. J. et al. Incidence of benign inflammatory disease in patients undergoing Whipple procedure for clinically suspected carcinoma: a single-institution experience // *Am J Surg*. 2006. Vol. 191, № 3. P. 437–441.
- Zakaria H. M., Mohamed A., Alsebaey A., Omar H., Elazab D., Gabbala N. K. Prognostic factors following pancreaticoduodenectomy for pancreatic ductal adenocarcinoma // *Int Surg J*. 2018. Vol. 5, № 12. P. 3887–3882.
- Lowenfels A. B., Maisonneuve P., Cavallini G., Ammann R. W., Lankisch P. G. et al. Pancreatitis and the risk of pancreatic cancer // *International pancreatitis study group // N Engl J Med*. 1993. Vol. 328. P. 1433–1437.
- Talamini G., Falconi M., Bassi C., Sartori N., Salvia R. et al. Incidence of cancer in the course of chronic pancreatitis // *Am J Gastroenterol*. 1999. Vol. 94. P. 1253–1260.
- Birgin E., Hablawetz P., Téoule P., Rückert F., Wilhelm T. J. Chronic pancreatitis and resectable synchronous pancreatic carcinoma: a survival analysis // *Pancreatol*. 2018. Vol. 18. P. 394–398.
- Malinka T., Klein F., Le Thu T., Rösch C. S., Wundsam H. et al. A binational analysis of 252 pancreatic resections for chronic pancreatitis with regard to incidental carcinoma sequence and overall postoperative outcome // *Anticancer Res*. 2018. Vol. 38. P. 4947–4952.
- Munigala S., Kanwal F., Xian H., Agarwal B. New diagnosis of chronic pancreatitis: risk of missing an underlying pancreatic cancer // *American Journal of Gastroenterology*. 2014. Vol. 109, № 11. P. 1824–1830.
- Gheorghe G., Bungau S., Ilie M., Behl T., Vesa C. M. et al. Early diagnosis of pancreatic cancer: The key for survival // *Diagnostics*. 2020. Vol. 10. P. 869. DOI: 10.3390/diagnostics10110869.
- Gheorghe G., Diaconu C. C., Ionescu V., Constantinescu G., Bacalbasa N. et al. Risk factors for pancreatic cancer: Emerging Role of viral hepatitis // *J. Pers. Med*. 2022. Vol. 12. P. 83. DOI: 10.3390/jpm12010083.
- Han M., Tran T. P. T., Oh J. K. Chronic pancreatitis and cancer risk in a matched cohort study using national claims data in South Korea // *Sci. Rep*. 2022. Vol. 12. P. 5545. DOI: 10.1038/s41598-022-09426-z.
- Ouyang G., Pan G., Liu Q., Wu Y., Liu Z. et al. The global, regional, and national burden of pancreatitis in 195 countries and territories, 1990–2017: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017 // *BMC Med*. 2020. Vol. 18. P. 388. DOI: 10.1186/s12916-020-01859-5.
- Olesen S. S., Mortensen L. H., Zinck E., Becker U., Drewes A. M. et al. Time trends in incidence and prevalence of chronic pancreatitis: A 25-year population-based nationwide study // *United Eur. Gastroenterol. J*. 2020. Vol. 9. P. 82–90. DOI: 10.1177/2050640620966513.
- Kichler A., Jang S. Chronic pancreatitis: epidemiology, diagnosis, and management updates // *Drugs*. 2020. Vol. 80. P. 1155–1168. DOI: 10.1007/s40265-020-01360-6.
- Kirkegaard J., Mortensen F. V., Cronin-Fenton D. Chronic pancreatitis and pancreatic cancer risk: A systematic review and meta-analysis // *Am. J. Gastroenterol*. 2017. Vol. 112. P. 1366–1372. DOI: 10.1038/ajg.2017.218.
- Hollinshead K. E. R., Parker S. J., Eapen V. V., Encarnacion-Rosado J., Sohn A. et al. Respiratory supercomplexes promote mitochondrial efficiency and growth in severely hypoxic pancreatic cancer // *Cell Rep*. 2020. Vol. 33. P. 108231. DOI: 10.1016/j.celrep.2020.108231.
- De La Cruz M. S., Young A. P., Ruffin M. T. Diagnosis and management of pancreatic cancer // *Am. Fam. Physician*. 2014. Vol. 89. P. 626–632.
- Munigala S., Kanwal F., Xian H., Agarwal B. New diagnosis of chronic pancreatitis: Risk of missing an underlying pancreatic cancer // *Am. J. Gastroenterol*. 2014. Vol. 109. P. 1824–1830.
- Kitano M., Yoshida T., Itonaga M., Tamura T., Hatamaru K., Yamashita Y. Impact of endoscopic ultrasonography on diagnosis of pancreatic cancer // *J Gastroenterol*. 2019. Vol. 54. P. 19–32.
- Schima W., Böhm G., Rösch C. S., Klaus A., Függer R., Kopf H. Mass-forming pancreatitis versus pancreatic ductal adenocarcinoma: CT and MR imaging for differentiation // *Cancer Imaging*. 2020. Vol. 20. P. 1–12.
- Marrelli D., Caruso S., Pedrazzani C. et al. CA19-9 serum levels in obstructive jaundice: clinical value in benign and malignant conditions // *Am J Surg*. 2009. Vol. 198, № 3. P. 333–339.
- Kim Y. C., Kim H. J., Park J. H. et al. Can preoperative CA19-9 and CEA levels predict the resectability of patients with pancreatic adenocarcinoma? // *J Gastroenterol Hepatol*. 2009. Vol. 24, № 12. P. 1869–1875.
- Liao Q., Zhao Y. P., Wu W. W., Li B. L., Li J. Y. Diagnosis and treatment of chronic pancreatitis // *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2003. Vol. 2, № 3. P. 445–448.
- Choueiri N. E., Balci N. C., Alkaade S., Burton F. R. Advanced imaging of chronic pancreatitis // *Curr Gastroenterol Rep*. 2010. Vol. 12, № 2. P. 114–120.
- Oterdoom L. H., van Weyenberg S. J., de Boer N. K. Double-duct sign: do not forget the gallstones // *J Gastrointest Liver Dis*. 2013. Vol. 22, № 4. P. 447–450.
- Graziani R., Tapparelli M., Malagò R. et al. The various imaging aspects of chronic pancreatitis // *JOP*. 2005. Vol. 6, № 1, Suppl. P. 73–88.

27. Ichikawa T., Sou H., Araki T. et al. Duct-penetrating sign at MRCP: usefulness for differentiating inflammatory pancreatic mass from pancreatic carcinomas // *Radiology*. 2001. Vol. 221, № 1. P. 107–116.
 28. Sandrasegaran K., Nutakki K., Tahir B., Dhanabal A., Tann M., Gregory A. Use of diffusion-weighted MRI to differentiate chronic pancreatitis from pancreatic cancer // *American Journal of Roentgenology*. 2013. Vol. 201. P. 1002–1008.
 29. Garcia T. S., Engelholm J. L., Vouche M., Hirakata V. N., Leitão C. B. Intra- and interobserver reproducibility of pancreatic perfusion by computed tomography // *Sci Rep*. 2019. Vol. 9, № 1. P. 6043. DOI: 10.1038/s41598-019-42519-w.
 30. Li P., Deng W., Xue H., Xu K., Zhu L. et al. Weight-adapted ultra-low-dose pancreatic perfusion CT: radiation dose, image quality, and perfusion parameters // *Abdom Radiol (NY)*. 2019. Vol. 44, № 6. P. 2196–2204. DOI: 10.1007/s00261-019-01938-z.
 31. Singer E., Gschwanner M., Plattner D., Kriwanek S., Armbruster C. et al. Differential diagnosis of benign and malign pancreatic masses with 18F-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography recorded with a dual-head coincidence gamma camera // *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2007. Vol. 19. P. 471–478.
 32. Wang Y., Miller F. H., Chen Z. E., Merrick L., Morte K. J. et al. Diffusion-weighted MR imaging of solid and cystic lesions of the pancreas // *RadioGraphics*. 2011. Vol. 31, № 3. P. E47–E64.
 33. Wei T., Zhang X., Zhang Q., Yang J., Chen Q. et al. Vimentin positive circulating tumor cells as a biomarker for diagnosis and treatment monitoring in patients with pancreatic cancer // *Cancer Lett*. 2019. Vol. 452. P. 237.
 34. Löhr M., Müller P., Mora J., Brinkmann B., Ostwald C. et al. p53 and K-ras mutations in pancreatic juice samples from patients with chronic pancreatitis // *Gastrointest Endosc*. 2001. Vol. 53. P. 734–743.
 35. Liu X., Liu L., Ji Y., Li C., Wei T. et al. Enrichment of short mutant cell-free DNA fragments enhanced detection of pancreatic cancer // *EBioMedicine*. 2019. Vol. 41. P. 345–356.
 36. Radon T. P., Massat N. J., Jones R., Alrawashdeh W., Dumartin L. et al. Identification of a three-biomarker panel in urine for early detection of pancreatic adenocarcinoma // *Clin Cancer Res*. 2015. Vol. 21, № 15. P. 3512–21.
 37. Zhang L., Farrell J. J., Zhou H., Elashoff D., Akin D. et al. Salivary transcriptomic biomarkers for detection of resectable pancreatic cancer // *Gastroenterology*. 2010. Vol. 138, № 3. P. 949–57.
 38. Liu R., Chen X., Du Y., Yao W., Shen L. et al. Serum microRNA expression profile as a biomarker in the diagnosis and prognosis of pancreatic cancer // *Clin Chem*. 2012. Vol. 58, № 3. P. 610–8.
 39. Nakamura S., Sadakari Y., Ohtsuka T., Okayama T., Nakashima Y. et al. Pancreatic juice exosomal MicroRNAs as biomarkers for detection of pancreatic ductal adenocarcinoma // *Ann Surg Oncol*. 2019. Vol. 26, № 7. P. 2104–11.
- ## REFERENCES
1. Kaprin A. D., Starinsky V. V., Shakhzadova A. O. State of oncologic care for the Russian population in 2021. Moscow, P. A. Herzen MNIOI – branch of FGBU “NMRC Radiology” of the Ministry of Health of Russia, 2022:239.
 2. Kennedy T., Preczewski L., Stocker S. J. et al. Incidence of benign inflammatory disease in patients undergoing Whipple procedure for clinically suspected carcinoma: a single-institution experience // *Am J Surg*. 2006;191(3):437–441.
 3. Zakaria H. M., Mohamed A., Alsebaey A., Omar H., Elazab D., Gaballa N. K. Prognostic factors following pancreaticoduodenectomy for pancreatic ductal adenocarcinoma // *Int Surg J*. 2018;5(12):3887–3882.
 4. Lowenfels A. B., Maisonneuve P., Cavallini G., Ammann R. W., Lankisch P. G. et al. Pancreatitis and the risk of pancreatic cancer // *International pancreatitis study group* // *N Engl J Med*. 1993;328:1433–1437.
 5. Talamini G., Falconi M., Bassi C., Sartori N., Salvia R. et al. Incidence of cancer in the course of chronic pancreatitis // *Am J Gastroenterol*. 1999;94:1253–1260.
 6. Birgin E., Hablawetz P., Téoule P., Rückert F., Wilhelm T. J. Chronic pancreatitis and resectable synchronous pancreatic carcinoma: a survival analysis // *Pancreatol*. 2018;18:394–398.
 7. Malinka T., Klein F., Le Thu T., Rösch C.S., Wundsam H. et al. A binational analysis of 252 pancreatic resections for chronic pancreatitis with regard to incidental carcinoma sequence and overall postoperative outcome // *Anticancer Res*. 2018;38:4947–4952.
 8. Munigala S., Kanwal F., Xian H., Agarwal B. New diagnosis of chronic pancreatitis: risk of missing an underlying pancreatic cancer // *American Journal of Gastroenterology*. 2014;109(11):1824–1830.
 9. Gheorghe G., Bungau S., Ilie M., Behl T., Vesa C. M. et al. Early diagnosis of pancreatic cancer: The key for survival // *Diagnostics*. 2020;10:869. DOI: 10.3390/diagnostics10110869.
 10. Gheorghe G., Diaconu C. C., Ionescu V., Constantinescu G., Bacalbasa N. et al. Risk factors for pancreatic cancer: Emerging Role of viral hepatitis // *J. Pers. Med*. 2022;12:83. DOI: 10.3390/jpm12010083.
 11. Han M., Tran T.P.T., Oh J.K. Chronic pancreatitis and cancer risk in a matched cohort study using national claims data in South Korea // *Sci. Rep*. 2022;12:5545. DOI: 10.1038/s41598-022-09426-z.
 12. Ouyang G., Pan G., Liu Q., Wu Y., Liu Z. et al. The global, regional, and national burden of pancreatitis in 195 countries and territories, 1990–2017: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017 // *BMC Med*. 2020;18:388. DOI: 10.1186/s12916-020-01859-5.
 13. Olesen S. S., Mortensen L. H., Zinck E., Becker U., Drewes A. M. et al. Time trends in incidence and prevalence of chronic pancreatitis: A 25-year population-based nationwide study // *United Eur. Gastroenterol. J*. 2020;9:82–90. DOI: 10.1177/2050640620966513.
 14. Kichler A., Jang S. Chronic pancreatitis: epidemiology, diagnosis, and management updates // *Drugs*. 2020;80:1155–1168. DOI: 10.1007/s40265-020-01360-6.
 15. Kirkegard J., Mortensen F. V., Cronin-Fenton D. Chronic pancreatitis and pancreatic cancer risk: A systematic review and meta-analysis // *Am. J. Gastroenterol*. 2017;112:1366–1372. DOI: 10.1038/ajg.2017.218.
 16. Hollinshead K. E. R., Parker S. J., Eapen V. V., Encarnacion-Rosado J., Sohn A. et al. Respiratory supercomplexes promote mitochondrial efficiency and growth in severely hypoxic pancreatic cancer // *Cell Rep*. 2020;33:108231. DOI: 10.1016/j.celrep.2020.108231.
 17. De La Cruz M. S., Young A. P., Ruffin M. T. Diagnosis and management of pancreatic cancer // *Am. Fam. Physician*. 2014;89:626–632.
 18. Munigala S., Kanwal F., Xian H., Agarwal B. New diagnosis of chronic pancreatitis: Risk of missing an underlying pancreatic cancer // *Am. J. Gastroenterol*. 2014;109:1824–1830.
 19. Kitano M., Yoshida T., Itonaga M., Tamura T., Hatamaru K., Yamashita Y. Impact of endoscopic ultrasonography on diagnosis of pancreatic cancer // *J Gastroenterol*. 2019;54:19–32.
 20. Schima W., Böhm G., Rösch C. S., Klaus A., Függer R., Kopf H. Mass-forming pancreatitis versus pancreatic ductal adenocarcinoma: CT and MR imaging for differentiation // *Cancer Imaging*. 2020;20:1–12.
 21. Marrelli D., Caruso S., Pedrazzani C. et al. CA19-9 serum levels in obstructive jaundice: clinical value in benign and malignant conditions // *Am J Surg*. 2009;198(3):333–339.
 22. Kim Y. C., Kim H. J., Park J. H. et al. Can preoperative CA19-9 and CEA levels predict the resectability of patients with pancreatic adenocarcinoma? // *J Gastroenterol Hepatol*. 2009;24(12):1869–1875.
 23. Liao Q., Zhao Y. P., Wu W. W., Li B. L., Li J. Y. Diagnosis and treatment of chronic pancreatitis // *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2003;2(3):445–448.
 24. Choueiri N. E., Balci N. C., Alkaade S., Burton F. R. Advanced imaging of chronic pancreatitis // *Curr Gastroenterol Rep*. 2010;12(2):114–120.
 25. Oterdoom L. H., van Weyenberg S. J., de Boer N. K. Double-duct sign: do not forget the gallstones // *J Gastrointest Liver Dis*. 2013;22(4):447–450.
 26. Graziani R., Tapparelli M., Malagò R. et al. The various imaging aspects of chronic pancreatitis // *JOP*. 2005;6(1,Suppl):73–88.
 27. Ichikawa T., Sou H., Araki T. et al. Duct-penetrating sign at MRCP: usefulness for differentiating inflammatory pancreatic mass from pancreatic carcinomas // *Radiology*. 2001;221(1):107–116.
 28. Sandrasegaran K., Nutakki K., Tahir B., Dhanabal A., Tann M., Gregory A. Use of diffusion-weighted MRI to differentiate chronic pancreatitis from pancreatic cancer // *American Journal of Roentgenology*. 2013;201:1002–1008.
 29. Garcia T. S., Engelholm J. L., Vouche M., Hirakata V. N., Leitão C. B. Intra- and interobserver reproducibility of pancreatic perfusion by computed tomography // *Sci Rep*. 2019;9(1):6043. DOI: 10.1038/s41598-019-42519-w.
 30. Li P., Deng W., Xue H., Xu K., Zhu L. et al. Weight-adapted ultra-low-dose pancreatic perfusion CT: radiation dose, image quality, and perfu-

- sion parameters // *Abdom Radiol* (NY). 2019; 44(6):2196–2204. DOI: 10.1007/s00261-019-01938-z.
31. Singer E., Gschwanner M., Plattner D., Kriwanek S., Armbruster C. et al. Differential diagnosis of benign and malign pancreatic masses with 18F-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography recorded with a dual-head coincidence gamma camera // *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2007;19:471–478.
 32. Wang Y., Miller F. H., Chen Z. E., Merrick L., Morteale K. J. et al. Diffusion-weighted MR imaging of solid and cystic lesions of the pancreas // *RadioGraphics*. 2011;31(3):E47–E64.
 33. Wei T., Zhang X., Zhang Q., Yang J., Chen Q. et al. Vimentin positive circulating tumor cells as a biomarker for diagnosis and treatment monitoring in patients with pancreatic cancer // *Cancer Lett*. 2019;452:237.
 34. Löhr M., Müller P., Mora J., Brinkmann B., Ostwald C. et al. p53 and K-ras mutations in pancreatic juice samples from patients with chronic pancreatitis // *Gastrointest Endosc*. 2001;53:734–743.
 35. Liu X., Liu L., Ji Y., Li C., Wei T. et al. Enrichment of short mutant cell-free DNA fragments enhanced detection of pancreatic cancer // *EBioMedicine*. 2019;41:345–56.
 36. Radon T. P., Massat N. J., Jones R., Alrawashdeh W., Dumartin L. et al. Identification of a three-biomarker panel in urine for early detection of pancreatic adenocarcinoma // *Clin Cancer Res*. 2015; 21(15):3512–21.
 37. Zhang L., Farrell J. J., Zhou H., Elashoff D., Akin D. et al. Salivary transcriptomic biomarkers for detection of resectable pancreatic cancer // *Gastroenterology*. 2010;138(3):949–57.
 38. Liu R., Chen X., Du Y., Yao W., Shen L. et al. Serum microRNA expression profile as a biomarker in the diagnosis and prognosis of pancreatic cancer // *Clin Chem*. 2012;58(3):610–8.
 39. Nakamura S., Sadakari Y., Ohtsuka T., Okayama T., Nakashima Y. et al. Pancreatic juice exosomal MicroRNAs as biomarkers for detection of pancreatic ductal adenocarcinoma // *Ann Surg Oncol*. 2019;26(7):2104–11.

Информация об авторах:

Перминова Алина Андреевна, аспирант кафедры факультетской хирургии им. проф. А. А. Русанова, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет (Санкт-Петербург, Россия), врач-онколог онкологического отделения № 4, Городская клиническая онкологическая больница № 1 Департамента здравоохранения Москвы (Москва, Россия), ORCID: 0000-0002-6946-9689; **Ханевич Михаил Дмитриевич**, доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой госпитальной хирургии, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-6946-9689; **Манихас Георгий Моисеевич**, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры онкологии ФПО, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия); **Коханенко Николай Юрьевич**, доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой факультетской хирургии им. проф. А. А. Русанова, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-3507-6123.

Information about authors:

Perminova Alina A., Postgraduate Student of the Department of Faculty Surgery named after Professor A. A. Rusanov, Saint-Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia), Oncologist, Oncology Department № 4, City Clinical Oncology Hospital № 1 (Moscow, Russia), ORCID: 0000-0002-6946-9689; **Khanevich Mikhail D.**, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Hospital Surgery, Saint-Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-6946-9689; **Manikhas Georgy M.**, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of Oncology of the Faculty of Postgraduate Education, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia); **Kokhanenko Nikolai Yu.**, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Faculty Surgery named after Professor A. A. Rusanov, Saint-Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-3507-6123.