Динамическая компьютерная томография у больных раком поджелудочной железы. Оценка перфузии в опухоли и в паренхиме железы вне ее

Нестеров Д.В.[1], Розенгауз Е.В.[1,2]

[1] ГБОУ ВПО "Российский научный центр радиологии и хирургических технологий", Санкт-Петербург, Россия

[2] ГБОУ ВПО "Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова", Санкт-Петребург, Россия

Dynamic Computed Tomography at Patients with Pancreatic Cancer. Perfusion Analysis in the Tumor and Pancreatic Parenchyma

Nesterov D.V[1]., Rozengauz E.V.[1, 2]

[1] Russian Scientific Center of Radiology and Surgical Technologies, Sankt-Petersburg, Russia

[2] I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Sankt-Petersburg, Russia

Цель: оценить характер КТ-перфузии аденокарциномы и паренхимы поджелудочной железы (ПЖ) вне видимых границ опухоли.

Материал и методы. В исследование вошло 37 человек: 12 (32,4%) пациентов с гистологически верифицированной аденокарциномой ПЖ и 25 (67,6%) без патологии ПЖ. Перфузионную КТ выполняли на 320-срезовом компьютерном томографе. Расчет перфузионных показателей производили с помощью метода максимального градиента.

Результаты. В норме скорость кровотока (СК) в различных анатомических частях ПЖ статистически значимо не различалась. Средняя СК в визуально не измененной паренхиме ПЖ составила 115 ± 34 мл/100 мл/мин и не различалась у пациентов с опухолью и без. СК в опухоли составляла 64 ± 32 мл/100 мл/мин и была статистически значимо ниже по сравнению с неизмененной паренхимой ПЖ.

Анализ связи между СК участков опухоли и расстоянием от края опухоли показал, что в опухоли можно выделить три зоны: периферическую зону снижения СК, не зависящую от глубины залегания зоны интереса, зону центрипетального снижения СК и центральную зону, где СК снижена в наибольшей степени и не коррелирует с глубиной залегания зоны интереса.

Выводы. Перфузионная КТ может служить дополнительным методом исследования, расширяющим возможности визуализации опухоли и понимания патогенетических механизмов ее развития.

Ключевые слова: перфузионная КТ, аденокарцинома поджелудочной железы, перфузия поджелудочной железы, перфузия опухоли.

***

The aim was to analyze CT-perfusion of adenocarcinoma and pancreatic parenchyma outside the tumor.

Material and methods. We examined 12 patients with histologically verificated pancreatic adenocarcinoma and 25 patients that hasn't any pathology of pancreas. Perfusion CT was performed at 320-slice CT. Perfusion parameters were calculated with maximum slope method.

Для корреспонденции: Нестеров Денис Валерьевич – 190103 Санкт-Петербург, 11-я Красноармейская, д. 14, кв. 8. Тел. 89046452391. E-mail: cireto@gmail.com

Нестеров Денис Валерьевич – аспирант отдела лучевой диагностики ГБОУ ВПО "Российский научный центр радиологии и хирургических технологий", Санкт-Петербург; Розенгауз Евгений Владимирович – доктор мед. наук, ведущий научный сотрудник отдела лучевой диагностики ГБОУ ВПО "Российский научный центр радиологии и хирургических технологий", профессор кафедры лучевой диагностики ГБОУ ВПО "Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова", Санкт-Петербург.

Contact: Denis Valerievich Nesterov – 190103 Saint-Petersburg, 11th Krasnoarmejskaya, 14–8. Tel. 89219387953. E-mail: cireto@gmail.com

Nesterov Denis Valerievich – post-graduate of radiology department of Russian Scientific Center of Radiology and Surgical Technologies, Saint-Petersburg; Rozengauz Evgenij Vladimirovich – doct. of med. sci., leading researcher of radiology department of "Russian Scientific Center of Radiology and Surgical Technologies", professor of radiology sub-faculty of I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Saint-Petersburg.

Results. There were no significant differences found between perfusion characteristics of pancreatic head, body and tail. Also, we didn't found significant differences in perfusion of visually not altered pancreatic parenchyma between patients with tumor and patients without any pathology of the pancreas. Perfusion of tumor was significantly lower than perfusion of visually not altered pancreas (64 ± 32 vs 115 ± 34 ml/100 ml/min; $p < 0.05$). Accordingly to perfusion changes tumor can be divided into three parts: superficial zone of decreased blood flow not correlating with the distance from tumor border, zone where we can see gradual centripetal decreasing of blood flow and central zone of the most altered perfusion without centripetal decreasing of blood flow.

Conclusion. With PCT we can get additional characteristics of tumor which can be helpful in understanding of tumor pathogenesis.

Key words: perfusion CT, pancreatic adenocarcinoma, pancreatic perfusion, tumor perfusion.

***

Введение

Выявление и идентификация очаговых изменений в поджелудочной железе (ПЖ) в основном осуществляются средствами лучевой диагностики, среди которых наиболее оптимальным признается КТ [1]. Однако, несмотря на высокую разрешающую способность, хорошие возможности в оценке сосудов панкреатодуоденальной области [2, 3], протоковой системы [4, 5], структурных изменений двенадцатиперстной кишки [6], КТ-симптоматика гиповаскулярных образований довольно скупа, а выявление гиповаскулярных опухолей затруднено низким контрастом между паренхимой ПЖ и ее гиподенсными образованиями [4, 7, 8].

Перфузионная КТ (ПКТ) является одним из видов динамической КТ. Несколько последовательных сканирований на фоне введения контрастного вещества (КВ), проведенных с высоким временны́м разрешением, позволяют отразить динамику изменения плотности зоны интереса. Степень изменения плотности пропорциональна степени изменения концентрации КВ. Анализ кривой изменения концентрации КВ в зоне интереса позволяет оценить перфузию ткани [9–11] и расширить спектр КТ-характеристик опухоли.

Цель исследования

Оценить характер КТ-перфузии аденокарциномы и паренхимы ПЖ вне видимых границ опухоли.

Материал и методы

ПКТ выполнена у 37 пациентов. У всех обследованных получено информированное согласие на исследование. На основании данных анамнеза, УЗИ, КТ-картины, уровня CA19-9 и динамического наблюдения пациенты были разделены на 2 группы: 1-я – 12 (32,4%) больных раком ПЖ, 2-я – 25 (67,6%) пациентов, у которых рака ПЖ не было.

Таблица 1. Параметры экспозиции при ПКТ

Параметр	Значение параметра
Напряжение трубки, кВ	100
Ток трубки, мА	150–200
Толщина среза, мм	0,5
Время оборота трубки, с	0,5

Рак ПЖ был гистологически верифицирован у всех пациентов 1-й группы.

Исследование выполняли натощак после предварительной пероральной гидратации 1 л негазированной воды по 250 мл за 40, 30, 20 и 10 мин до процедуры. Сканирование производили на компьютерном томографе (Aquilion One, Toshiba) в динамическом режиме. Ширина поля сканирования не превышала 16 см. Параметры экспозиции представлены в табл. 1.

Производили 17 сканирований на фоне введения 40–70 мл КВ с концентрацией йода 370 мг/мл со скоростью 5–7 мл/с. При реконструкции изображений использовали рекомендуемый для этой области исследований кернель реконструкции QDS-17, толщина слоя 0,5 мм, матрица реконструкции 512×512. Эффективная доза при исследовании составляла 17–23 мЗв.

Несмотря на то что сканирование выполняли с задержкой дыхания после предварительной гипервентиляции, практически у всех пациентов регистрировалось смещение ПЖ, обусловленное движением диафрагмы, а также передаточной пульсацией сердца. Для коррекции этого смещения использовали программу Body Registration (Toshiba).

В оптимальную для визуализации опухоли фазу сканирования проводили выделение контуров ПЖ и опухоли. Таким образом были получены объемные зоны интереса "опухоль" и "ПЖ". Измеряли наибольший размер и объем образования. Также для каждого принадлежащего опухоли вокселя с помощью 3D-матрицы расстояний вычисляли глубину его залегания. Расстояния в матрице вычисляли по формуле:

$$\varepsilon = \sqrt{x^2 + y^2 + z^2}, \quad (1)$$

где ε – расстояние от центрального элемента матрицы; x, y, z – координаты элемента относительно центрального элемента матрицы.

Определение дистанции вокселя от края опухоли состояло из следующих этапов:

1) сопоставление вокселя и центральной точки матрицы расстояний;

2) определение значений матрицы, лежащих вне зоны интереса "опухоль";

3) выбор наименьшего значения.

а

2.8	2.2	2.0	2.2	2.8
2.2	1.4	1.0	1.4	2.2
2.0	1.0	0.0	1.0	2.0
2.2	1.4	1.0	1.4	2.2
2.8	2.2	2.0	2.2	2.8

б

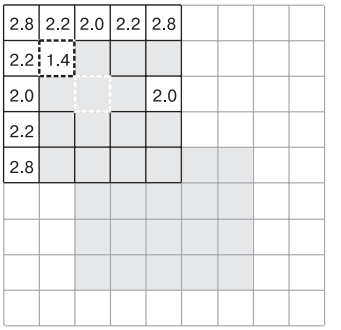

Рис. 1. Определение расстояний до края опухоли с помощью 2D-матрицы расстояний (2D-матрица использована для наглядности). а – пример 2D-матрицы эвклидовых расстояний. Значения в каждой ячейке равняется расстоянию до центральной, "нулевой" ячейки матрицы; б – расчет глубины залегания участка опухоли. Наименьшее расстояние от оцениваемого вокселя (выделенного белым пунктиром) до края опухоли составило 1,4 (выделено черным пунктиром). Серые ячейки – зона интереса "опухоль", белые ячейки – зона интереса "не опухоль".

Эту процедуру осуществляли для всех вокселей, оконтуренных рентгенологом и расцененных как опухоль. Процесс был автоматизирован с помощью собственной программной реализации (https://github.com/bemuzie/PERFetc). Пример определения глубины залегания произвольно выбранного для опухоли вокселя представлен на рис. 1.

Перфузию ткани оценивали по следующим показателям: скорости кровотока (СК), объему крови (ОК), среднему времени транзита крови (СВТ). СК рассчитывали методом максимального градиента (формула 2) с помощью программы Body Perfusion (Toshiba). Метод предложен L. Axel [12].

$$CK = \frac{\max \frac{C_{ткани_{i+1}} - C_{ткани_i}}{t_{i+1} - t_i}}{\max C_{аорты}}, \quad (2)$$

где СК – скорость кровотока; max – функция вычисления максимального значения; $C_{аорты}$ – концентрация КВ в аорте; $C_{ткани}$ – концентрация КВ в ткани; i – номер серии сканирования; t_i – время проведения серии сканирования.

Согласно этому методу, СК в ткани рассчитывается как отношение концентрации КВ в аорте к максимальному градиенту концентрации в ткани и измеряется в мл/100 мл/мин. Под градиентом концентрации подразумевается отношение разницы концентраций за какой-либо промежуток времени к длительности этого промежутка.

ОК рассчитывали как отношение степени усиления в паренхиме к степени усиления аорты в равновесную фазу и измеряли в мл/100 мл (формула 3).

$$OK = \frac{C'_{ткани_{равновесная}}}{C'_{аорты_{равновесная}}}, \quad (3)$$

где $C'_{аорты}$ – концентрация КВ в аорте в равновесную фазу; $C'_{ткани}$ – концентрация КВ в ткани в равновесную фазу.

Равновесной фазой считали наименьшую временну́ю задержку, при которой денситометрическая плотность аорты равнялась денситометрической плотности нижней полой вены. СВТ оценивали как отношение ОК к СК (формула 4) и измеряли в минутах.

$$СВТ = \frac{ОК}{СК}, \quad (4)$$

Оценку перфузионных показателей осуществляли для каждого вокселя, что позволяло построить перфузионные карты. При характеристике перфузии использовали средние значения всех вокселей, входящих в зону интереса "опухоль" и зону интереса "паренхима". Отдельно оценивали воксели зоны интереса "опухоль", равноудаленные от ее края. При оценке связи перфузионных показателей участка опухоли с глубиной его залегания также использовали значения, переведенные в относительную шкалу, где за 100% принимали максимальное значение данного показателя в опухоли.

В обеих группах пациентов анализировали перфузию паренхимы ПЖ. У пациентов с опухолью ПЖ отдельно рассматривали паренхиму с визуально не измененным накоплением КВ и нерасширенным вирсунговым протоком и паренхиму, окружающую расширенный вирсунгов проток. У пациентов без опухоли ПЖ отдельно оценивали перфузию паренхимы в разных анатомических частях: головке, теле и хвосте.

Сравнение перфузионных показателей опухоли и паренхимы, перфузионных показателей разных отделов паренхимы, разных участков опухоли осуществляли с помощью критерия Фридмана и критерия Данна. Для сравнения перфузионных показателей паренхимы в двух группах пациентов использовали критерий Крушкала–Уоллиса и критерий Данна. Оценку связи между средними перфузионными показателями всей опухоли, ее объемом и наибольшим размером, средними перфузионными показателями участка опухоли, их относительными значениями и удаленностью от края опухоли производили с помощью коэффициента корреляции Спирмена. Статистический

Таблица 2. Результаты измерения перфузионных характеристик опухолей и паренхимы ПЖ

№ п/п	Зона интереса	СК, мл/100 мл	ОК, мл/100 мл	СВТ/10, мин/10
1	Опухоль (среднее значение)	64 ± 29[6,7]	52 ± 16[2,5,7]	8,2 ± 2[5–7]
2	Участки опухоли, удаленные от ее наружного края на <1 см	68 ± 21[6,7]	63 ± 12[1,3–7]	9,2 ± 2[5–7]
3	Участки опухоли, удаленные от ее наружного края на 1–3 см	58 ± 22[6,7]	43 ± 7[2,6,7]	7,2 ± 3[5–7]
4	Участки опухоли, удаленные от ее наружного края на >3 см	52 ± 16[6,7]	32 ± 5[2,6,7]	6,3 ± 2[5–7]
5	Паренхима ПЖ на уровне расширенного вирсунгова протока	71 ± 27[6,7]	46 ± 4[2,6,7]	6,2 ± 1[1–4]
6	Паренхима ПЖ на уровне нерасширенного вирсунгова протока	112 ± 32[1–5]	72 ± 5[1,3–5]	6,4 ± 2[1–4]
7	Паренхима ПЖ у пациентов без опухоли	115 ± 34[1–5]	71 ± 11[1,3–5]	6,1 ± 1[1–4]

Примечание. Индексом 1–7 обозначен номер строки ячейки таблицы, по сравнению с которой выявлены статистически значимые различия ($p < 0,05$).

анализ осуществляли с помощью Python, Scipy (http://www.scipy.org). Результаты представлены в виде медианы и межквартильного размаха (медиана ± межквартильный размах).

Результаты

На основании данных анамнеза, УЗИ, КТ-картины, уровня СА19-9 и динамического наблюдения продолжительностью не менее года патология ПЖ была исключена у 25 пациентов. Рак ПЖ выявлен и гистологически верифицирован у 12 больных. Обнаружены образования наибольшим поперечником от 14 до 63 мм и объемом от 27 до 274 мл.

Перфузия опухолей

Результаты оценки перфузии представлены в табл. 2.

Из данных табл. 2 следует, что перфузионные показатели неизмененной паренхимы ПЖ у пациентов с опухолью ПЖ статистически значимо не отличаются от перфузионных показателей паренхимы ПЖ у пациентов без опухоли. По сравнению с ними в аденокарциномах ПЖ средняя СК статистически значимо ниже и составляет 64 ± 29 мл/100 мл/мин. СК в паренхиме ПЖ, окружающей расширенный вирсунгов проток, составляет 71 ± 27 мл/100 мл/мин. Различия в СК между опухолью и паренхимой, окружающей расширенный вирсунгов проток, статистически незначимы. Снижение СК в аденокарциномах обусловлено как снижением ОК, так и повышением СВТ (ОК – 52 ± 16 мл/100 мл; СВТ – 0,82 ± 2 мин). В паренхиме, окружающей расширенный вирсунгов проток, СВТ статистически значимо не отличается от неизмененной паренхимы (0,62 ± 1 мин), а ОК статистически значимо понижен (46 ± 4 мл/100 мл).

Распределение перфузионных характеристик опухолей по отношению к ее объему и наибольшему размеру представлено на рис. 2.

Из рис. 2 следует, что статистически значимая корреляция между средними значениями перфузионных показателей и размерами опухоли отсутствует (СК: $R = 0,1$, $p > 0,05$; ОК: $R = 0,15$, $p > 0,05$; СВТ: $R = 0,2$, $p > 0,05$).

На рис. 3 отображено распределение перфузионных показателей отдельных участков опухолей по отношению к глубине их залегания. Видно, что СК в участках, удаленных от края опухоли на расстояние от 1 до 3 см, сильно коррелирует с глубиной залегания ($R = 0,8$, $p < 0,05$). В свою очередь в вокселях, лежащих ближе 1 см и дальше 3 см от края опухоли, СК распределяется гомогенно.

На расстояниях до 1 см и более 3 см корреляции не отмечено. Все перфузионные показатели участков, лежащих глубже 3 см, статистически значимо ниже, чем в участках, лежащих ближе 1 см (см. табл. 2). Корреляция между перфузионными показателями этих зон интереса и размером опухоли статистически незначима ($R = 0,12$, $p > 0,05$).

Таким образом, в опухолях вне зависимости от диаметра отчетливо прослеживаются три зоны:

1) периферическое кольцо толщиной 1 см, в котором перфузия гомогенна, снижена относительно остальной паренхимы ПЖ за счет увеличения СВТ;

2) зона на расстоянии от 1 до 3 см от периферии, в которой перфузия постепенно снижается от периферии к центру за счет как увеличения СВТ, так и уменьшения относительного объема сосудистого русла в ней;

3) зона, лежащая глубже 3 см от периферии, с наиболее низкими показателями перфузии без статистически значимой корреляции с расстоянием от оцениваемого вокселя до периферии опухоли.

При сопоставлении средних значений перфузионных показателей в первой и третьей зонах с диаметром опухоли статистически значимой корреляции выявлено не было.

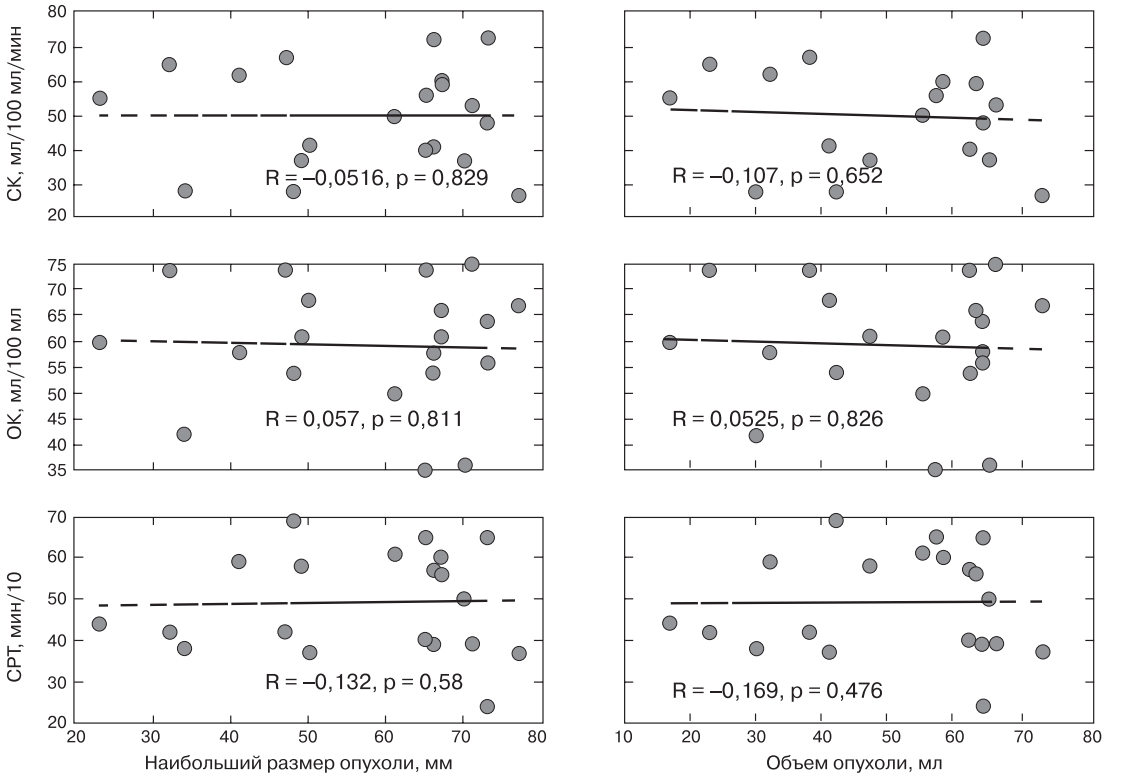

Рис. 2. Распределение перфузионных характеристик опухолей по отношению к ее объему и наибольшему размеру.

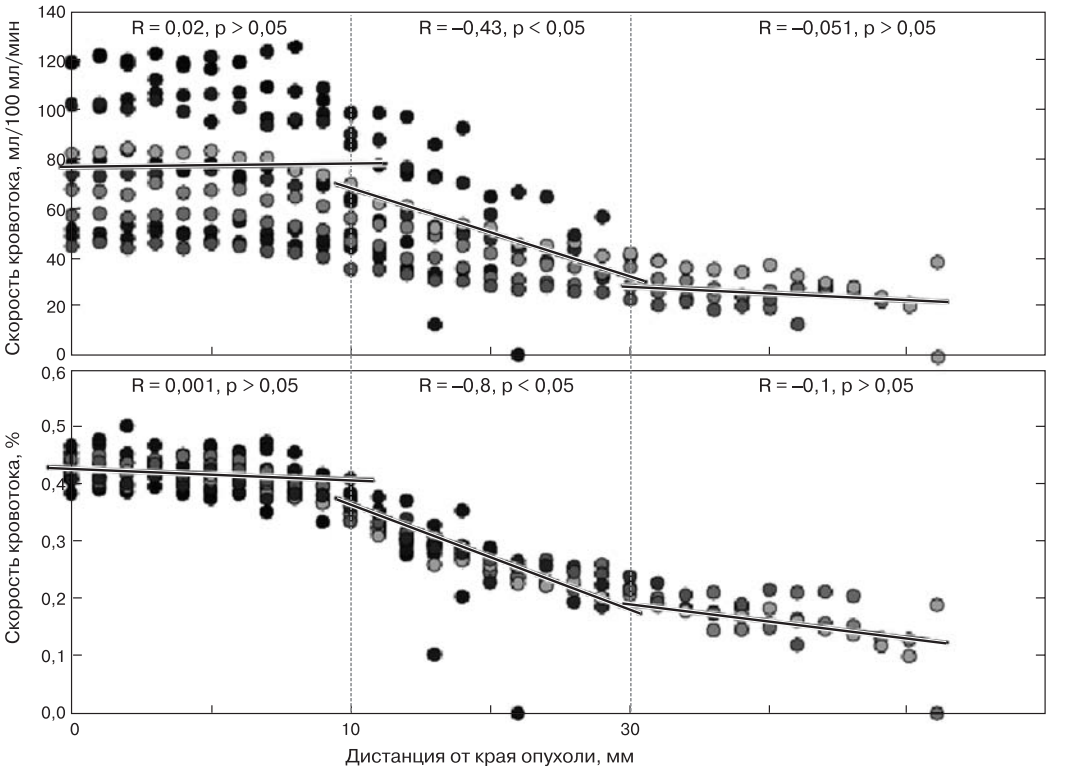

Рис. 3. Распределение СК участков опухолей по отношению к глубине их залегания в трех зонах (разделены пунктирными линиями): менее 1 см, от 1 до 3 см, более 3 см. а – ненормализованные значения; б – нормализованные значения.

Перфузия "непораженной" паренхимы ПЖ

Средняя СК в паренхиме ПЖ у пациентов без опухоли ПЖ составила 112 ± 32 мл/100 л/мин. В табл. 3 представлены перфузионные характеристики анатомических частей ПЖ. Статистически значимых различий между ними не выявлено.

У 3 пациентов с опухолью тела ПЖ диаметром от 2 до 3 см накопление КВ в головке ПЖ визуально изменено не было, что позволило у каждого из них отдельно оценить перфузию паренхимы, окружающей и расширенную, и нерасширенную части вирсунгова протока.

Перфузия паренхимы, окружающей нерасширенный вирсунгов проток у пациентов с опухолью и без, не отличается (см. табл. 2). По сравнению с ними в аденокарциномах ПЖ средняя СК статистически значимо ниже и составляет 64 ± 32 мл/ 100 мл/мин. СК в паренхиме ПЖ, окружающей расширенный вирсунгов проток, составляет 82 ± 27 мл/100 мл/мин. Различия средней СК в опухоли и паренхиме, окружающей расширенный вирсунгов проток, статистически незначимы (см. табл. 2). В паренхиме, окружающей расширенный вирсунгов проток, СВТ статистически значимо не отличается от неизмененной паренхимы (2,3 ± 1 мин), а ОК статистически значимо понижен (22 ± 4 мл/100 мл).

Обсуждение

Результаты измерений перфузионных характеристик паренхимы и опухолей ПЖ в нашем исследовании близки к результатам исследований, в которых расчет перфузионных показателей осуществлялся методом максимального градиента [13–15]. Как и следовало ожидать, в исследованиях, где перфузионные показатели рассчитывались деконволюционными алгоритмами, значения выше в среднем на 34 мл/100 мл/мин [16–18]. Основной причиной различий считается попадание КВ в вены до достижения максимальной скорости изменения концентрации в изучаемой ткани [15].

Для аденокарцином ПЖ характерно снижение перфузии опухолевой ткани. Причиной этого феномена считают уменьшение объема сосудистого русла в опухоли [16, 17]. Результаты подтверждаются рядом гистологических исследований, в которых констатировалась малая плотность визуализируемых сосудов в аденокарциномах ПЖ [19–21].

В исследовании G. D'Assignies и соавт. [14], J. Xu и соавт. [16] и M. Klau и соавт. [17] статистически значимой связи между размерами опухоли и средними значениями ее перфузионных характеристик найдено не было. Напротив, в работе N. Lu и соавт. [22] обнаружена обратная корреляция между размером опухоли и ее кровоснабжением. В нашем исследовании корреляция не обнаружена, при этом средний диаметр опухолей составлял 4,1 см, а доля опухолей диаметром свыше 6 см – 16%. В исследовании N. Lu и соавт. при близких средних размерах (4,5 см) доля крупных опухолей составила 44%. Наиболее значительные изменения перфузии возникают в опухолях диаметром свыше 6 см [22]. Таким образом, причина расхождения в результатах может быть объяснена различиями выборки.

Оценка перфузии равноудаленных участков опухоли продемонстрировала, что на расстоянии ближе 1 см от края опухоли снижение перфузии обусловлено только увеличением СВТ и не зависит от размера опухоли. Это объясняет большую долю изоденсных опухолей среди опухолей диаметром около 2 см [13] при их традиционном СКТ-исследовании с контрастным усилением, так как разница в степени усиления может быть замечена лишь в небольшой промежуток времени. Для опухолей большего диаметра это может привести к ошибочной оценке размеров опухоли. Снижение СК в опухоли в основном обусловлено снижением ОК в ткани опухоли, что может быть связано с увеличением объема фиброзной ткани и уменьшением плотности сосудов [15]. По всей видимости, процесс образования фиброзной ткани в опухоли связан с недостатком ее перфузии, так как при удалении более чем на 1 см от края опухоли и соответственно основных питающих сосудов наблюдается линейное снижение ОК в опухолевой ткани.

Наиболее выраженные изменения в перфузии опухолей наблюдаются в участках, лежащих глубже 3 см. Ни в одной опухоли вне зависимости от ее размеров мы не зарегистрировали участков со скоростью кровотока ниже 52 мл/100 мл/мин. Вероятно, это минимально достаточная СК в ткани, и ее снижение ниже этого уровня приводит к некрозу ткани.

Таблица 3. Результаты измерения перфузионных характеристик частей ПЖ

Анатомическая часть ПЖ	СК, мл/100 мл/мин	ОК, мл/100 мл	СВТ, мин
Головка	111±31	71±12	6,3±1
Тело	109 ± 25	73 ± 15	6,5 ± 2
Хвост	117 ± 36	68 ± 12	5,9 ± 1

Примечание. СВТ – среднее время транзита, различия значений в ячейках статистически незначимы ($p > 0,05$).

В отличие от опухолей снижение перфузии в паренхиме ПЖ, лежащей вне зоны обструкции, преимущественно обусловлено снижением ОК, что наблюдается при перфузионных изменениях в ПЖ, обусловленных панкреатитом [3]. Наши результаты косвенно подтверждают мнение ряда авторов о развитии панкреатита при опухолевой обструкции вирсунгова протока [12].

Интересно, что при усреднении перфузионных показателей в опухолях разного размера их значение не изменяется с увеличением размера опухоли, и существует минимально достаточное пороговое значение СК.

Таким образом, приведенные данные свидетельствуют о возможностях ПКТ в оценке перфузии как в аденокарциномах, так и в непораженной паренхиме ПЖ.

ПКТ позволяет улучшить визуализацию изоденсных опухолей, выявляя короткий временно́й интервал, в котором наблюдается наибольшая разница плотностей в опухоли и окружающей паренхиме.

Исследование показало, что микроциркуляция в опухолевой ткани гетерогенна, причем показатели ее перфузии зависят от глубины залегания точки интереса от края опухоли.

Изучение перфузии в опухолях и непораженной паренхиме ПЖ показало, что снижение, наблюдающееся в них, реализуется разными механизмами.

Заключение

ПКТ может служить дополнительным методом исследования, расширяющим возможности визуализации опухоли и понимания патогенетических механизмов ее развития.

Список литературы/References

1. Catalano C., Laghi A., Fraioli F. et al. Pancreatic carcinoma: the role of high-resolution multislice spiral CT in the diagnosis and assessment of resectability. Eur. Radiol. 2003; 13 (1): 149–156.
2. Megibow A.J. Pancreatic adenocarcinoma: designing the examination to evaluate the clinical questions. Radiology. 1992; 183 (2): 297–303.
3. Ichikawa T., Haradome H., Hachiya J. et al. Pancreatic ductal adenocarcinoma: preoperative assessment with helical CT versus dynamic MR imaging. Radiology. 1997; 202 (3): 655–662.
4. Prokesch R.W., Chow L.C., Beaulieu C.F. et al. Isoattenuating pancreatic adenocarcinoma at multi–detector row CT: secondary signs. Radiology. 2002; 224 (3): 764–768.
5. Ogawa H., Itoh S., Ikeda M. et al. Intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas: assessment of the likelihood of invasiveness with multisection CT. Radiology. 2008; 248 (3): 876 –886.
6. Low G., Panu A., Millo N. et al. Multimodality imaging of neoplastic and nonneoplastic solid lesions of the pancreas. Radiographics. 2011; 31 (4): 993 –1015.
7. Bronstein Y.L., Loyer E.M., Kaur H. et al. Detection of small pancreatic tumors with multiphasic helical CT. Am. J. Roentgenol. 2004; 182 (3): 619 –623.
8. Kim J.H., Park S.H., Yu E.S. et al. Visually isoattenuating pancreatic adenocarcinoma at dynamic-enhanced CT: frequency, clinical and pathologic characteristics, and diagnosis at imaging examinations. Radiology. 2010; 257 (1): 87–96.
9. Miles K.A. Functional computed tomography in oncology. Eur. J. Cancer Oxf. Engl. 1990. 2002; 38 (16): 2079–2084.
10. Miles K.A. Perfusion CT: a worthwhile enhancement? Br. J. Radiol. 2003; 76: 220–231.
11. Miles K.A. Perfusion CT for the assessment of tumour vascularity: which protocol? Br. J. Radiol. 2003; 76: S36–S42.
12. Axel L. Cerebral blood flow determination by rapid-sequence computed tomography: theoretical analysis. Radiology. 1980; 137 (3): 679 –686.
13. Bize P.E., Platon A., Becker C.D. et al. Perfusion measurement in acute pancreatitis using dynamic perfusion MDCT. Am. J. Roentgenol. 2006; 186 (1): 114 –118.
14. D' Assignies G., Couvelard A., Bahrami S. et al. Pancreatic endocrine tumors: tumor blood flow assessed with perfusion CT reflects angiogenesis and correlates with prognostic factors. Radiology. 2009; 250 (2): 407–416.
15. Tsushima Y., Miyazaki M., Taketomi-Takahashi A. et al. Feasibility of measuring human pancreatic perfusion in vivo using imaging techniques. Pancreas. 2011; 40 (5): 747–752.
16. Xu J., Liang Z., Hao S. et al. Pancreatic adenocarcinoma: dynamic 64-slice helical CT with perfusion imaging. Abdom. Imaging. 2009; 34 (6): 759–766.
17. Klau M., Stiller W., Fritz F. et al. Computed tomography perfusion analysis of pancreatic carcinoma. J. Comput. Assist. Tomogr. 2012; 36 (2): 237–242.
18. Klauss M., Stiller W., Pahn G. et al. Dual-energy perfusion-CT of pancreatic adenocarcinoma. Eur. J. Radiol. 2013; 82 (2): 208–214.
19. Takagi K., Takada T., Amano H. et al. Analysis of microvessels in pancreatic cancer: by light microscopy, confocal laser scan microscopy, and electron microscopy. J. Hepatobiliary. Pancreat. Surg. 2008; 15 (4): 384–390.
20. Nanashima A., Shibata K., Nakayama T. et al. Relationship between microvessel count and clinicopathological characteristics and postoperative survival in patients with pancreatic carcinoma. Hepatogastroenterology. 2012; 59 (118): 1964–1969.
21. Barau A., Ruiz-Sauri A., Valencia G. et al. High microvessel density in pancreatic ductal adenocarcinoma is associated with high grade. Virchows Arch. Int. J. Pathol. 2013; 462 (5): 541–546.
22. Lu N., Feng X.-Y., Hao S.-J. et al. 64-slice CT perfusion imaging of pancreatic adenocarcinoma and mass-forming chronic pancreatitis. Acad. Radiol. 2011; 18 (1): 81–88.