

Ультразвуковое исследование с контрастным усилением в диагностике заболеваний поджелудочной железы

Ветшева Н.Н., Кубышкин В.А., Кармазановский Г.Г., Тимина И.Е., Аскерова Н.Н.

ФГБУ "Институт хирургии им. А.В. Вишневского" Минздрава России, Москва, Россия

ГБОУ ВПО "Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова" Минздрава России, Москва, Россия

Contrast-Enhanced Ultrasound in the Diagnosis of Pancreatic Diseases

Vetsheva N.N., Kubyshkin V.A., Karmazanovsky G.G., Timina I.E., Askerova N.N.

A.V. Vishnevsky Institute of Surgery, Moscow, Russia

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

С появлением разрешения использовать ультразвуковые контрастные средства в России открылись широкие возможности для применения данной методики.

Цель исследования: оценить возможности ультразвукового исследования (УЗИ) с контрастным усилением в диагностике заболеваний поджелудочной железы.

Материал и методы. Представлен первый опыт проведения УЗИ с контрастным усилением 10 пациентам с заболеваниями поджелудочной железы. Выполняли трансабдоминальное УЗИ с контрастным усилением на дооперационном этапе и интраоперационное УЗИ с контрастным усилением. Все пациенты были прооперированы, образования морфологически верифицированы.

Результаты. Разработаны критерии отбора пациентов с заболеваниями поджелудочной железы для проведения УЗИ с контрастным усилением и выявлены наиболее трудные диагностические направления, где применение контрастных средств может повысить диагностическую точность методики.

Заключение. УЗИ с контрастным усилением позволяет оценивать сосудистую архитектуру очаговых изменений поджелудочной железы как на дооперационном этапе, так и интраоперационно, что является перспективным методом современной диагностики и помогает проводить топическую диагностику образований, дифференциальную диагностику опухолевых и воспалительных изменений, а также позволяет более детально оценивать распространенность злокачественного процесса.

Ключевые слова: ультразвуковое исследование с контрастным усилением, поджелудочная железа, образование поджелудочной железы.

A lot of opportunities for application of methods and ways of rational use of them have opened after licence to use the ultrasound contrast agents in Russia.

Purpose: rate possibility contrast-enhanced ultrasound in the diagnosis of pancreatic diseases.

Materials and methods. In our study we presented the first experience of contrast-enhanced ultrasound for 10 patients with diseases of the pancreas. All researches were done transabdominal and intraoperatively. All patients were operated on, education morphologically verified.

Results. We have developed criteria for the selection of patients with pancreatic diseases for contrast-enhanced ultrasound and have identified the most difficult diagnostic areas, where the use of contrast agents could improve the diagnostic accuracy of method.

Conclusion. Contrast-enhanced ultrasound (CEUS) allows to evaluate the vascular architecture of focal changes of pancreas both preoperatively and intraoperatively, that is a promising method of modern diagnostics. CEUS helps to carry out a localization diagnosis of masses, differential diagnosis of tumors and inflammatory changes, and allows to assess the prevalence of malignancy in detail.

Key words: contrast-enhanced ultrasonography, Pancreatitis, Pancreatic neoplasm.

Введение

Ультразвуковое исследование (УЗИ) является первым в амбулаторном обследовании при подозрении на образование поджелудочной железы [1]. Топическое расположение органа, множественные артефакты от желудка и поперечно-ободочной кишки не всегда позволяют качественно

**Таблица 1.** Отличие ультразвуковых контрастных средств от рентгеновских и парамагнетиков

Признак	Ультразвуковые контрасты II поколения	Рентгеноконтрастные средства и парамагнетики
Распространение в сосудистом русле и интерстиции	Циркулирует только в сосудистом русле	Распространяется через стенку сосуда в интерстициальные пространства
Элиминация	Легкими	Почками
Аллергические реакции	В мировой литературе не описаны	Возможны
Лучевая нагрузка при исследовании	Нет	Да (КТ)
Временной интервал исследования	Исследование в режиме реального времени	Определенные временные интервалы, выбираются врачами-диагностами
Положение больного во время исследования	Полипозиционное	Стационарное, на спине
Возможность интраоперационного исследования	Да	Нет

оценить зону интереса. Внедрение в клиническую практику ультразвуковых контрастных средств открыло новые возможности этого традиционного исследования.

В Европе уже с 2001 г. активно применяют ультразвуковые контрастные средства II поколения, которые представляют собой суспензию из микропузырьков газа. В отличие от йодсодержащих рентгеновских контрастных веществ или парамагнетиков для МРТ микропузырьки не проникают через эндотелий, а циркулируют только внутри сосудистого русла (табл. 1), что позволяет четко определять границы очага и в зависимости от сосудистого рисунка образований проводить дифференциальную диагностику образований [2].

Большинство работ зарубежных авторов о применении УЗИ с контрастным усилением посвящено дифференциальной диагностике образований, выявленных в паренхиме [3]. Но, несмотря на уже выпущенные в 2011 г. практические рекомендации о применении контрастного усиления в ультразвуковой практике, в частности при очаговой патологии поджелудочной железы, остается ряд нерешенных вопросов [4].

Нет четких алгоритмов обследования пациентов с местнораспространенными злокачественными опухолями поджелудочной железы. Также до настоящего времени не удается достичь высокой точности в дифференциальной диагностике псевдотуморозного панкреатита и протоковой аденокарциномы поджелудочной железы [5].

Отсутствие отечественного опыта в применении ультразвуковых контрастных средств открывает широкий диапазон для поиска роли и места УЗИ с контрастным усилением в диагностике заболеваний поджелудочной железы.

Цель исследования

Оценить возможности УЗИ с контрастным усилением в диагностике заболеваний поджелудочной железы.

Материал и методы

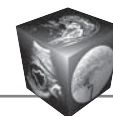
В Институте хирургии им. А.В. Вишневского за период с февраля по ноябрь 2015 г. проведено 10 УЗИ с контрастным усилением пациентам с за-

Для корреспонденции: Ветшева Наталья Николаевна – 117997, Россия, Москва, ул. Б. Серпуховская, 27. Тел. +7-499-2360-44-14. E-mail: n.vetsheva@mail.ru

Ветшева Наталья Николаевна – канд. мед. наук, старший научный сотрудник отделения ультразвуковой диагностики и лечения ФГБУ «Институт хирургии им. А.В. Вишневского» МЗ РФ; **Кубышкин Валерий Алексеевич** – академик РАН, доктор мед. наук, заместитель директора ФГБУ «Институт хирургии им. А.В. Вишневского» МЗ РФ; **Кармазановский Григорий Григорьевич** – доктор мед. наук, профессор, заведующий отделом лучевых методов диагностики и лечения ФГБУ «Институт хирургии им. А.В. Вишневского» МЗ РФ; профессор кафедры лучевой диагностики ИПО ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ; **Тимина Ирина Евгеньевна** – доктор мед. наук, заведующая отделением ультразвуковой диагностики ФГБУ «Институт хирургии им. А.В. Вишневского» МЗ РФ; профессор кафедры лучевой диагностики ИПО ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» МЗ РФ; **Аскерова Нурия Нураддиновна** – аспирант отдела лучевых методов диагностики и лечения ФГБУ «Институт хирургии им. А.В. Вишневского» МЗ РФ.

Contact: Vetsheva Natalya Nikolaevna – 117997, B. Serpukhovskaya str., 27, Moscow, Russia. Phone: +7-499-2360-44-14. E-mail: n.vetsheva@mail.ru

Vetsheva Natalya Nikolaevna – cand. of med. sci., a researcher of Ultrasound Department of A.V. Vishnevsky Institute of Surgery, Moscow, Russia; **Kubyshev Valery Alekseevich** – academician RAS, doct. of med. sci., professor, Deputy Director of A.V. Vishnevsky Institute of Surgery, Moscow, Russia; **Karmazanovsky Grigory Grigoriyevich** – doct. of med. sci., professor, Head of Department of Radiological Methods of Diagnosis and Treatment of A.V. Vishnevsky Institute of Surgery; professor of chair of Radiology Department of IPE of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia; **Timina Irina Evgenyevna** – doct. of med. sci., a head of Ultrasound Department of A.V. Vishnevsky Institute of Surgery; professor of chair of radiology department of IPE of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia; **Askerova Nuriya Nuraddinovna** – post-graduate student of Department of Radiological Methods of Diagnosis and Treatment of A.V. Vishnevsky Institute of Surgery, Moscow, Russia.



болеваниями поджелудочной железы. Среди обследованных мужчин и женщин по 5 человек, средний возраст составил $56,7 \pm 14,1$ года. Всем были выполнены стандартное трансабдоминальное УЗИ, дуплексное сканирование и спектральный анализ кровотока в панкреатодуоденальной зоне. Вторым этапом проводили УЗИ с контрастным усилением препаратом Соновью в дозе 2,4 мл. У 4 из 10 пациентов выполнили также и интраоперационное УЗИ (ИОУЗИ) с контрастным усилением препаратом Соновью в той же дозировке. Все пациенты были прооперированы, образования морфологически верифицированы. По результатам гистологического исследования выявили протоковые аденокарциномы у 6 пациентов, нейроэндокринные опухоли (инсулиномы, G1) в 2 наблюдениях, аденоплоскоклеточный рак у 1 пациентки и псевдотуморозный панкреатит в 1 наблюдении.

Результаты и их обсуждение

Учитывая выпущенные уже в 2011 г. Рекомендации Европейского общества специалистов ультразвуковой диагностики в медицине и биологии о применении контрастного препарата при заболеваниях поджелудочной железы, где четко описаны принципы дифференциальной диагностики часто встречающихся опухолей, в нашей работе мы не стали дублировать данное исследование и подтверждать уже описанные результаты [6]. Появилась необходимость поиска новых задач, которые могут быть решены с помощью ультразвуковых контрастных средств.

В первую очередь для более систематического подхода мы разработали **критерии отбора пациентов** с заболеваниями поджелудочной железы для проведения УЗИ с контрастным усилением:

1. Четкий отбор необходимо проводить только по данным дооперационного УЗИ. Необходима "идеальная" визуализация зоны интереса при спокойном дыхании пациента. При наличии желтухи желательно проведение исследования до стентирования и дренирующих манипуляций

Поджелудочная железа является крайне сложным органом для визуализации из-за своей топографической анатомии. У гиперстеников, пациентов с выраженным метеоризмом проведение стандартного УЗИ может быть малоинформативным, в такой ситуации контрастное усиление также не даст ожидаемого результата и не принесет значимой диагностической информации. Визуализация образования на высоте глубокого вдоха ограничивает возможности оценки зоны интереса во все фазы контрастного усиления на протяжении 120 с. Дополнительные стенты в протоках, наличие ранее проведенных операций в ви-

де обходных анастомозов также негативно сказываются на качестве исследования.

2. Сомнительные результаты дооперационного обследования, несовпадение нескольких методик. Невозможность проведения КТ и МРТ с контрастным усилением

Общеизвестно, что "золотым стандартом" обследования пациентов с образованиями поджелудочной железы является КТ с болюсным контрастным усилением [7]. Однако данных только одной методики для определения хирургической тактики часто бывает недостаточно, поэтому на дооперационном этапе выполняют различные сочетания КТ и МРТ с контрастированием, эндоскопического и трансабдоминального УЗИ, чтобы добиться максимальной точности в оценке заболевания [8, 9]. К сожалению, заключения разных методик по одному и тому же пациенту бывают диаметрально противоположными и именно в этих ситуациях необходимо применять дополнительно все доступные современные возможности диагностики, в частности УЗИ с контрастными средствами, для получения дополнительных данных о наличии образования, его локализации и распространенности процесса.

3. "Пограничная" резектабельность крупных венозных и артериальных сосудов при злокачественном поражении поджелудочной железы

Неудовлетворительные показатели диагностической точности в оценке распространенности опухолевого процесса при раке поджелудочной железы остаются нерешенными до настоящего времени [10]. Проведенная нами ранее работа показала, что отмечается общая тенденция к гиподиагностике сосудистой инвазии на дооперационном этапе по данным всех инструментальных методов [11]. Проведенное исследование подтверждает, что если рассматривать отдельно сосуды в зависимости от площади контакта с опухолью, то при контакте сосуда и опухоли менее 25% окружности просвета у 99,2% пациентов инвазии не наблюдается. При охвате опухолью более 75% окружности сосуда более чем в 87% отмечается вовлечение сосудистой стенки. Наибольшие сложности представляет собой диагностика инвазии при пограничной резектабельности, когда контакт опухоли и сосуда составляет 25–75% окружности просвета, что требует поиска новых диагностических решений.

4. Гистологическое подтверждение

Во время становления любой методики и разработок новых протоколов обследования пациентов необходимо точно знать морфологическое заключение по каждому наблюдению, чтобы была возможность достоверной статистической обработки



Таблица 2. Чувствительность инструментальных методов в определении инсулином на дооперационном этапе

Инструментальный метод	Чувствительность, %
КТ	33–94
МРТ	40–90
УЗИ	9–64
Эндо-УЗИ	86,6–92,3

полученных результатов. Поэтому в нашем исследовании ультразвуковое контрастное средство не вводилось пациентам на амбулаторном этапе.

Согласно описанным критериям отбора, проведенное ультразвуковое контрастное исследование у 10 пациентов решало по сути одну из трех задач: уточнение локализации очага, дифференциальная диагностика опухолевого и воспалительного процесса и оценка резектабельности.

Уточнение локализации

Вопрос о топике очага в поджелудочной железе возникает в первую очередь при функционирующих нейроэндокринных неоплазиях. Яркая клиническая картина вторичного гиперинсулинизма позволяет на этапе сбора анамнеза заподозрить наличие очага в поджелудочной железе. Ни один из дооперационных инструментальных методов исследования не обладает достаточной точностью в обнаружении функционирующих нейроэндокринных опухолей в поджелудочной железе (табл.2) [12]. Наиболее информативным считается сочетание пальпации опытного хирурга с ИОУЗИ, чувствительность которого достигает 80–100%.

При ИОУЗИ инсулиномы поджелудочной железы в большинстве наблюдений представлены гипо- и гиперэхогенными образованиями, хорошо

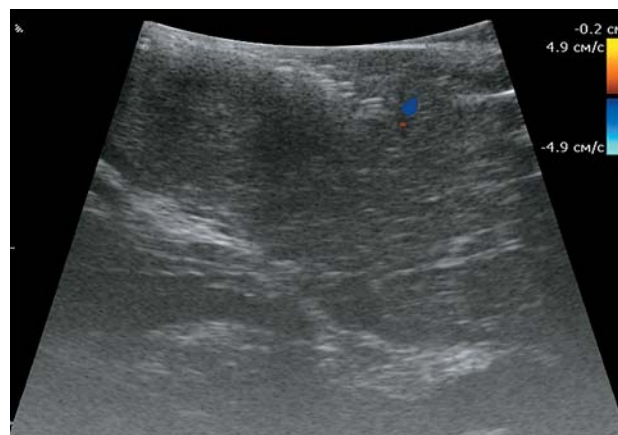


Рис. 1. Лапароскопическое интраоперационное УЗ-изображение. Изоэхогенное образование хвоста поджелудочной железы без четких контуров, аваскулярное в режиме ЦДК.

отличимыми от окружающих тканей и гиперваскуляризированными [13]. Однако у ряда пациентов опухоли имеют изоэхогенное строение и сниженную васкуляризацию (рис. 1). В такой ситуации, особенно во время лапароскопической или роботической операции при невозможности тактильной оценки зоны интереса, необходимо дополнять ИОУЗИ контрастным усилением (рис. 2).

Проведение дифференциальной диагностики опухолевого и воспалительного процессов

До настоящего времени вопрос дифференциальной диагностики рака поджелудочной железы и псевдотуморозного панкреатита остается нерешенным [14]. Протоковая аденокарцинома поджелудочной железы представляет собой в большин-

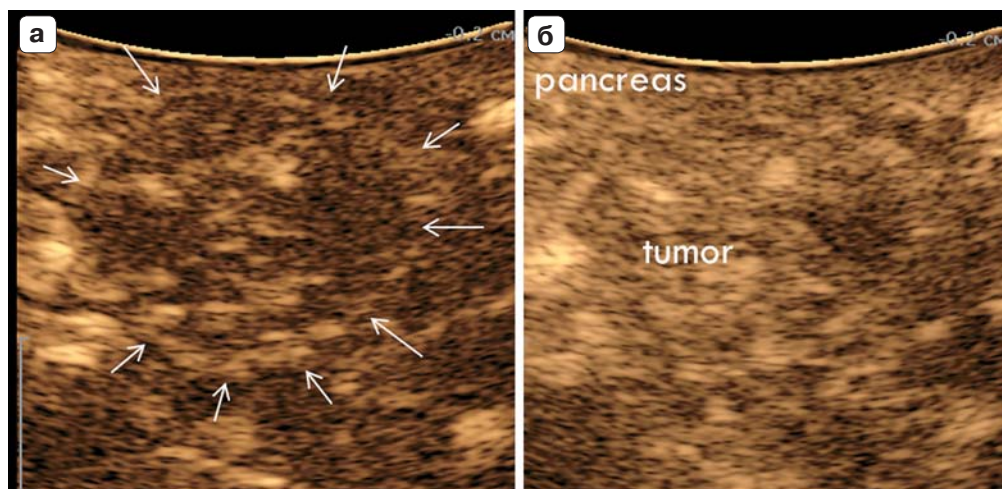


Рис. 2. Лапароскопическое интраоперационное УЗ-изображение с контрастным усилением. а – ранняя артериальная фаза – четко определяется гиперваскулярный ободок по контуру образования, начинается контрастирование стромы опухоли и паренхимы поджелудочной железы; б – паренхиматозная фаза – строма опухоли и паренхима.

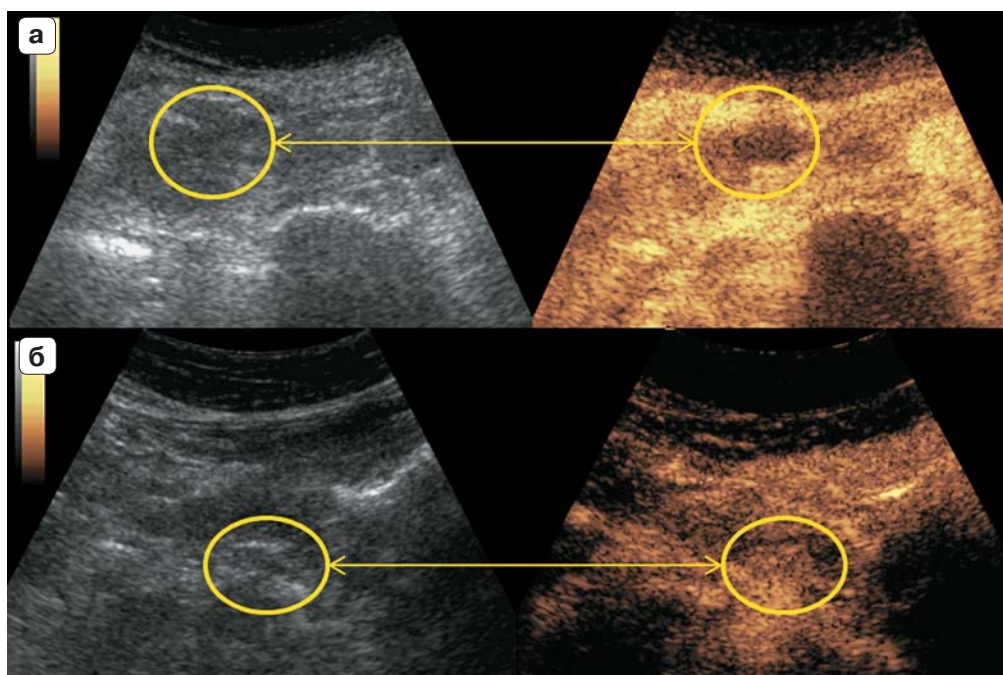
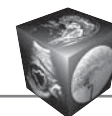


Рис. 3. УЗ-изображение с контрастным усилением лимфатических узлов. а – метастатически измененные лимфатические узлы в проекции мезогастрия, являются гиповаскулярными; б – воспалительно измененные лимфатические узлы в проекции гепатодуоденальной связки, являются изоваскулярными.

стве наблюдений гипозоногенный гиповаскуляризованный очаг из-за обильного фиброза и десмоплазии как при цветовом доплеровском картировании, так и после введения ультразвукового контрастного препарата [15, 16]. Васкуляризация же псевдотуморозного панкреатита зависит от степени воспаления и некроза. При остром процессе, отеке, как правило, данные зоны гипervasкулярны. Вне обострения некрозы и псевдотуморозные изменения выглядят гипозоногенными очагами [17]. М. D'Onofrio и соавт. (2006) описывают, что при сканировании после введения контрастного вещества неопухолевые очаговые изменения при хроническом панкреатите и зоны аутоиммунного панкреатита окрашиваются так же, как и остальная паренхима железы [5]. Тот же авторский коллектив три года спустя указывает, что 64,1–69% протоковых аденокарцином гиповаскулярны при контрастном усилении относительно

паренхимы поджелудочной железы [18, 19]. Оставшиеся 30–35% образований являются изо- или гипervasкулярными по отношению к интактной паренхиме, что затрудняет дифференциальную диагностику с псевдотуморозным панкреатитом.

В нашем исследовании мы оценивали помимо экзогенности образований состояние увеличенных лимфатических узлов. Метастатически измененные лимфатические узлы (по данным гистологического исследования) при контрастном усилении выглядели гиповаскулярными независимо от характера накопления контрастного вещества опухолью (рис. 3, а). Лимфатические узлы с реактивным воспалением при хроническом панкреатите при контрастном усилении были изоваскулярны паренхиме железы (рис. 3, б). Полученные результаты исследования 6 пациентов с аденокарциномами и 1 пациента с хроническим панкреатитом представлены в табл. 3.

Таблица 3. Обобщенные результаты УЗИ с контрастным усилением

Пациенты	Гистология	Характеристики накопления образования	Характеристики лимфатических узлов
1	Протоковая аденокарцинома	Изоваскулярная	Аваскулярные
2	Протоковая аденокарцинома	Изоваскулярная	Аваскулярные
3	Протоковая аденокарцинома	Гиповаскулярная	–
4	Протоковая аденокарцинома	Гиповаскулярная	Аваскулярные
5	Протоковая аденокарцинома	Гипervasкулярная	Аваскулярные
6	Хронический панкреатит	Изоваскулярный	Изоваскулярные

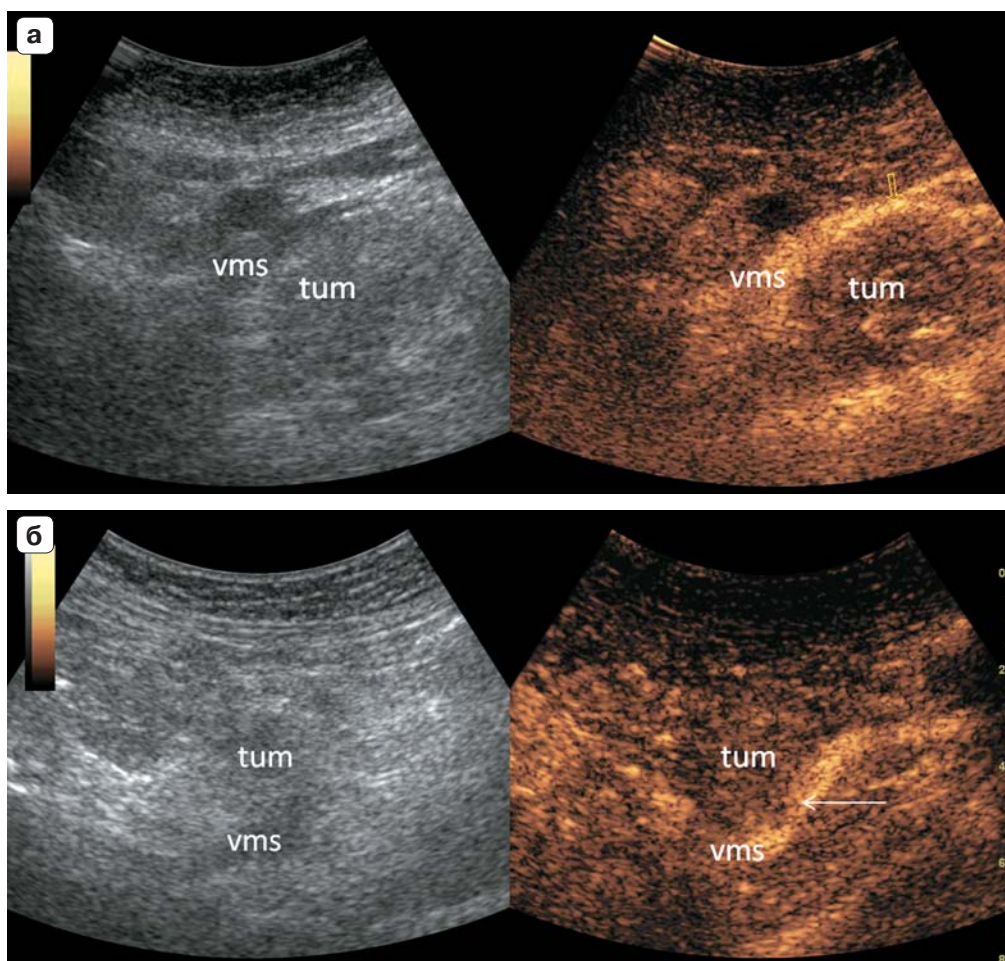


Рис. 4. Трансабдоминальное УЗ-изображение с контрастным усилением. а – контакт опухоли головки поджелудочной железы (tum) и верхней брыжеечной вены (vms) на протяжении 12 мм, просвет сосуда в венозную фазу прокрашивается полностью – прорастания нет; б – контакт опухоли головки поджелудочной железы (tum) и верхней брыжеечной вены (vms) на протяжении 23 мм, в венозную фазу в просвете сосуда не окрашиваются опухолевые массы, указанные белой стрелкой.

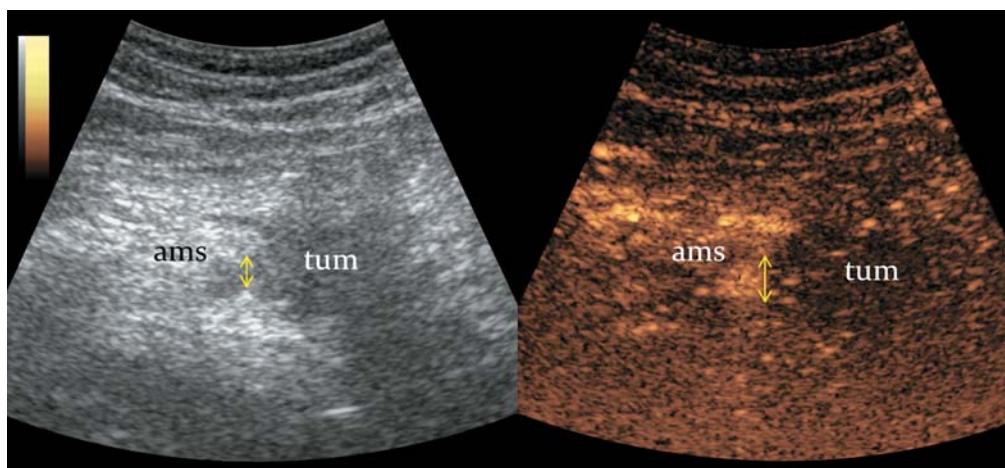
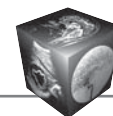


Рис. 5. УЗ-изображение с контрастным усилением. Опухоль хвоста поджелудочной железы. Контакт образования с верхней брыжеечной артерией (ams – верхняя брыжеечная артерия; tum – опухоль). Желтыми стрелками обозначена площадь контакта опухоли и сосуда, которая в В-режиме составляет около 25%, а при контрастном усилении расширяется до 45–50%.



Для достоверной статистической обработки и оценки роли и места УЗИ с контрастным усилением в комплексной лучевой диагностике необходима большая группа пациентов, однако проведенный нами анализ позволил определить тенденцию, которая нуждается в дальнейшем уточнении.

Оценка резектабельности

При планировании хирургического лечения пациентов с опухолью поджелудочной железы перед специалистами инструментальной диагностики на дооперационном этапе стоит задача определения лучевых признаков резектабельности, т.е. прогнозировать возможность проведения радикального удаления новообразования. Оценивают в первую очередь распространение опухоли на сосуды панкреатодуоденальной зоны, регионарные лимфатические узлы и отдаленные метастазы.

Безусловно, для выявления вторичных очагов наиболее точной является МРТ, тогда как в определении местной распространенности процесса все инструментальные методы показывают достаточно низкую чувствительность [19].

Что касается УЗИ с контрастным усилением, то в современной литературе нет четких критериев определения распространения злокачественных опухолей поджелудочной железы. Отвечая на вопрос об оценке резектабельности, в основном опираются на поиск вторичных изменений в печени при ультразвуковом контрастном усилении, который осуществляется в венозную фазу как дополнение после исследования опухоли поджелудочной железы [20]. Сосудистая же и периневральная инвазии описаны крайне скудно, на единичных наблюдениях, что не позволяет провести полноценный анализ данных [21, 22].

В настоящее время вовлечение вен портальной системы не является противопоказанием к проведению радикального хирургического лечения [23]. Однако факт наличия прорастания вены может повлиять на выбор техники проведения операции: лапароскопическая или открытая. Говорить о хорошей визуализации стенок вены по данным УЗИ можно только на этапе проведения ИОУЗИ. Дооперационное же трансабдоминальное УЗИ обладает низкой чувствительностью в выявлении венозной инвазии. В нашем исследовании контрастные средства позволили у 2 пациентов с сомнительными данными об инвазии верхней брыжечной вены еще до операции осмотреть зону интереса и оценить сосудистые стенки в месте контакта с опухолью (рис. 4).

Взаимоотношение опухоли с верхней брыжечной артерией и чревным стволом наиболее значимо для решения вопроса о возможном радикаль-

ном вмешательстве. Мы сравнили дооперационные данные ультразвукового стандартного сканирования и исследования с применением ультразвуковых контрастных средств у 2 пациентов с распространением опухоли в забрюшинную клетчатку. В обоих наблюдениях объем поражения после введения контрастного вещества был больше, чем при осмотре в В-режиме (рис. 5).

Заключение

УЗИ с контрастным усилением является перспективным методом современной диагностики очаговых поражений поджелудочной железы, позволяющим проводить дифференциальную диагностику опухолевых и воспалительных изменений, оценивать распространенность злокачественного процесса и обладающим возможностью интраоперационной ревизии поджелудочной железы с целью топической диагностики образований и уточнения дооперационных данных.

Список литературы / References

1. Fan Z., Li Y., Yan K. et al. Application of contrast enhanced ultrasound in the diagnosis of solid pancreatic lesions – A comparison of conventional ultrasound and contrast-enhanced CT. *Eur. J. Radiol.* 2013; 82: 1385–1390.
2. Dietrich C.F., Braden B., Hocke M. et al. Improved characterisation of solitary solid pancreatic tumours using contrast enhanced transabdominal ultrasound. *J. Cancer. Res. Clin. Oncol.* 2008; 134: 635–643.
3. Beyer-Enke St., Hocke M., Ignee A. et al. Contrast Enhanced Transabdominal Ultrasound in the Characterisation of Pancreatic Lesions with Cystic Appearance. *J. Pancreas.* 2010; 11 (5): 427–433.
4. Ветшева Н.Н., Тимина И.Е. Ультразвуковое исследование с контрастным усилением в дифференциальной диагностике образований поджелудочной железы. Обзор литературы. *Медицинская визуализация.* 2015; 1: 133–139.
Vetsheva N.N., Timina I.E. Contrast Enhanced Ultrasound for the Differentiation of Pancreatic Lesions. Literature Review. *Meditsinskaya Vizualisatsiya.* 2015; 1: 133–139. (In Russian)
5. D'Onofrio M., Zamboni G., Tognolini A. et al. Massforming pancreatitis: value of contrast-enhanced ultrasonography. *Wld J. Gastroenterol.* 2006; 12: 4181–4184.
6. Piscaglia F., Nolsoe C., Dietrich C.F. et al. The EFSUMB Guidelines and Recommendations on the Clinical Practice of Contrast Enhanced Ultrasound (CEUS): update 2011 on non-hepatic applications. *Ultraschall Med.* 2012; 33: 33–59.
7. Tyng C., Almeida M., Barbosa P. et al. Computed tomography-guided percutaneous core needle biopsy in pancreatic tumor diagnosis. *Wld J. Gastroenterol.* 2015; 28; 21 (12): 3579–3586.
8. Zuo H., Zhang X., Li C. et al. CT and MR imaging patterns for pancreatic carcinoma invading the extrapancreatic neural plexus (Part I): Anatomy, imaging of the extrapancreatic nerve. *Wld J. Radiol.* 2012; 4 (2): 36–43.
9. D'Onofrio M., Biagioli E., Gerardi C. et al. Diagnostic performance of contrast-enhanced ultrasound (CEUS)



- and contrast-enhanced endoscopic ultrasound (ECEUS) for the differentiation of pancreatic lesions: a systematic review and meta-analysis. *Ultraschall Med.* 2014; 35 (6): 515–521.
10. Ветшева Н.Н., Кармазановский Г.Г., Степанова Ю.А. Инструментальные методы диагностики в оценке сосудистой инвазии при опухолях поджелудочной железы. Медицинская визуализация. 2013; 4: 136–140. Vetsheva N.N. Karmazanovsky G.G., Stepanova Yu.A. Instrumental Methods of Diagnosis in the Assessment of Vascular Invasion by Tumors of the Pancreas. *Meditsinskaya vizualizatsiya.* 2013; 4: 136–140. (In Russian)
 11. Ветшева Н.Н., Кармазановский Г.Г. Диагностическая информативность инструментальных методов исследования в дооперационной оценке сосудистой инвазии при злокачественных опухолях поджелудочной железы. Вестник хирургической гастроэнтерологии. 2014; 3–4: 66–74. Vetsheva N.N. Karmazanovsky G.G. Diagnostic informative instrumental methods in the preoperative assessment of vascular invasion in malignant tumors of the pancreas. *Vestnik khirurgicheskoy gastroenterologii.* 2014; 3–4: 66–74. (In Russian)
 12. Okabayashi T., Shima Y., Sumiyoshi T. et al. Diagnosis and management of insulinoma. *Wld J. Gastroenterol.* 2013; 19 (6): 829–837.
 13. Borazan E., Aytakin. A., Balik A.A. Multifocal insulinoma in pancreas and effect of intraoperative ultrasonography. *Case Rep. Surg.* 2015; 375124.
 14. Bang J.Y., Varadarajulu S. Neoplasia in chronic pancreatitis: how to maximize the yield of endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration. *Clin. Endosc.* 2014; 47 (5): 420–424.
 15. Claudon M., Cosgrove D., Albrecht T. et al. Guidelines and good clinical practice recommendations for contrast enhanced ultrasound (CEUS) – Update 2008. *Ultraschall Med.* 2008; 29: 28–44.
 16. Piscaglia F., Nolsoe C., Dietrich C.F. et al. The EFSUMB Guidelines and Recommendations on the Clinical Practice of Contrast Enhanced Ultrasound (CEUS): update 2011 on non-hepatic applications. *Ultraschall Med.* 2012; 33: 33–59.
 17. Rickes S., Mönkemüller K., Malfertheiner P. Contrast-Enhanced Ultrasound in the Diagnosis of Pancreatic Tumors. *J. Pancreas (Online).* 2006; 7 (6): 584–592.
 18. D'Onofrio M., Zamboni G.A., Malago R. Resectable pancreatic adenocarcinoma: is the enhancement pattern at contrast-enhanced ultrasonography a pre-operative prognostic factor? *Ultrasound Med. Biol.* 2009; 35 (12): 1929–1937.
 19. Faccioli N., D'Onofrio M., Malagò R. et al. Resectable pancreatic adenocarcinoma: depiction of tumoral margins at contrast-enhanced ultrasonography. *Pancreas.* 2008; 37 (3): 265–268.
 20. Nawaz H., Fan C.Y., Kloke J. et al. Performance characteristics of Endoscopic Ultrasound in the Staging of Pancreatic cancer: A Meta-Analysis. *J. Pancreas (Online).* 2013; 14 (5): 484–447.
 21. Grossjohann H. Contrast-enhanced ultrasound for diagnosing, staging and assessment of operability of pancreatic cancer. *Dan. Med. J.* 2012; 59 (12): B4536.
 22. Faccioli N., D'Onofrio M., Malago R. et al. Resectable pancreatic adenocarcinoma: depiction of tumoral margins at contrast-enhanced ultrasonography. *Pancreas.* 2008; 37: 265–268.
 23. Ravikumar R., Sabin C., Hilal M.A. et al. Portal Vein Resection in Borderline Resectable Pancreatic Cancer: A United Kingdom Multicenter Study. *J. Am. Coll. Surg.* 2014; 218 (3): 401–411.