

Nghiên cứu một số đặc điểm lâm sàng, sinh học và siêu âm nội soi ở bệnh nhân ung thư tụy tại Bệnh viện Chợ Rẫy

Trịnh Phạm Mỹ Lệ¹, Hồ Đăng Quý Dũng¹, Trần Văn Huy²

(1) Bệnh viện Chợ Rẫy

(2) Trường Đại học Y - Dược, Đại học Huế

Tóm tắt

Đặt vấn đề: Ung thư tụy là bệnh khá thường gặp trong các bệnh ung thư tiêu hoá. Bệnh tiến triển nhanh, ác tính, tỉ lệ sống sau 5 năm thấp. Tuy nhiên, nếu được chẩn đoán và điều trị sớm thì tỉ lệ sống sau 5 năm cải thiện rõ. Siêu âm nội soi (EUS) có ưu điểm đầu dò siêu âm tiếp cận tối ưu với tụy và các cơ quan cạnh tụy, có thể chẩn đoán u tụy khi kích thước u còn nhỏ (< 2cm), đồng thời hướng dẫn chọc hút kim nhỏ (EUS-FNA) để xác định chính xác bản chất tổn thương. **Mục tiêu:** 1. Khảo sát một số đặc điểm lâm sàng, sinh học và siêu âm nội soi ở bệnh nhân ung thư tụy. 2. Đánh giá mối liên quan giữa hình ảnh siêu âm nội soi với các đặc điểm lâm sàng, sinh học và đối chiếu kết quả giữa siêu âm nội soi với chụp cắt lớp vi tính ở các bệnh nhân này. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu cắt ngang mô tả trên 58 bệnh nhân được chẩn đoán ung thư tụy có làm EUS. **Kết quả:** Qua nghiên cứu 58 bệnh nhân ung thư tụy, số bệnh nhân có tiền sử hút thuốc lá chiếm 32,8%, uống rượu 31%. Đau bụng 89,7%, 44,8% bệnh nhân có chán ăn, 37,9% sút cân. 69% bệnh nhân có nồng độ CA 19-9 > 37UI/ml. EUS phát hiện một trường hợp bệnh nhân u tụy < 2cm mà CT scan không phát hiện được. U vị trí đầu tụy chiếm 60,3%; thân tụy 24,1%. Có mối liên quan có ý nghĩa giữa u đầu tụy và các vị trí khác với đặc điểm vàng da trên lâm sàng ($p=0,013$). EUS và CT scan có tương đồng trung bình trong chẩn đoán xâm lấn mạch máu ($K=0,483$). **Kết luận:** Hút thuốc lá và uống rượu nhiều là hai đặc điểm tiền sử chiếm tỉ lệ cao nhất, đau bụng là đặc điểm tiền sử chiếm tỉ lệ cao nhất. Siêu âm nội soi chẩn đoán trường hợp u tụy nhỏ mà CT scan không phát hiện được.

Từ khóa: Ung thư tụy, siêu âm nội soi, đặc điểm lâm sàng, đặc điểm sinh học.

Abstract

Clinical, biological and endoscopic ultrasound characteristics of pancreatic cancer in Cho Ray Hospital

Trinh Pham My Le¹, Ho Dang Quy Dung¹, Tran Van Huy²

(1) Cho Ray hospital

(2) Hue University of Medicine and Pharmacy, Hue University

Background: Pancreatic cancer is a common disease of digestive cancers. The tumor progresses rapidly and malignantly, showed a low 5-year survival rate. However, when diagnosed and treated early, the 5-year survival rate of pancreatic cancer improves significantly. Endoscopic ultrasound (EUS) has the advantage that probe can optimal access to the pancreas and surrounding organs, therefore, diagnose pancreatic tumors can be made even when the tumor is small (< 2 cm). Furthermore, Endoscopic Ultrasound- Guided Fine needle aspiration (EUS-FNA) can determine the exact histology of the tumor. **Objectives:** 1. Investigate some clinical, biological and endoscopic ultrasound characteristics in patients with pancreatic cancer. 2. Evaluate the relationship between endoscopic ultrasound images with clinical and biological characteristics and compare the results between endoscopic ultrasound with computer tomography. **Materials and methods:** Descriptive cross-sectional studies in 58 patients with pancreatic cancer had endoscopic ultrasound. **Results:** In 58 patients with pancreatic cancer, we recorded that patients with a history of smoking accounted for 32.8%, and drinking alcohol 31%. Abdominal pain was 89.7%, 44.8% of patients show anorexia, 37.9% have weight loss. 69% of patients had CA 19-9 > 37 UI/ml. EUS found a patient with pancreatic tumor < 2 cm, but CT scan could not detect. Tumors in pancreatic head accounted for 60.3%; in the body 24.1%, 96.6% of pancreatic cancer have a hypoechoic structure, heterogeneous ultrasound. There was a significant relation between pancreatic head tumor and other part with jaundice ($p = 0.013$). Compatibility in diagnosis of vascular invasion between

Địa chỉ liên hệ: Trần Văn Huy, email: tvhuy@huemed-univ.edu.vn

DOI: 10.34071/jmp.2021.1.8

Ngày nhận bài: 11/12/2020; Ngày đồng ý đăng: 13/1/2021; Ngày xuất bản: 9/3/2021

EUS and CT scan was average ($K = 0.483$). **Conclusion:** Smoking and alcohol consumption accounted for the highest proportion, abdominal pain was the most common clinical symptom. Endoscopic ultrasound can diagnose small pancreatic tumors that CT scan can not detect.

Keywords: Pancreatic cancer, endoscopic ultrasound, clinical characteristics, bio-marker

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư tụy là bệnh lý khá thường gặp trong các bệnh lý ung thư tiêu hoá, có tỉ lệ ác tính cao, tiến triển nhanh, hiếm khi được phát hiện ở giai đoạn sớm [1]. Theo số liệu của GLOBOCAN 2018, ung thư tụy là căn bệnh ung thư phổ biến thứ 11 trên thế giới với 458918 trường hợp mắc mới, tỉ lệ sống sau 1 năm là 24%, sau 5 năm là 9% [10].

Ung thư tụy khi được phát hiện, đa số đã tiến triển đến giai đoạn muộn, không còn khả năng phẫu thuật [15]. Tuy nhiên, nếu ung thư tụy được phát hiện sớm (kích thước ≤ 2 cm) và điều trị thích hợp thì tỉ lệ sống sau 5 năm khá cao (68,7% cho giai đoạn IA, 85,8% cho giai đoạn 0) [12]. Vì vậy, chẩn đoán ung thư tụy giai đoạn sớm có ý nghĩa quan trọng trong điều trị và tiên lượng thời gian sống cho người bệnh.

Có nhiều phương thức được sử dụng kết hợp trong chẩn đoán. Hiện nay, chụp cắt lớp vi tính, chụp cộng hưởng từ cũng cho kết quả đáng tin cậy về u tụy. Tuy nhiên, với những khối u nhỏ (< 2 cm) thì chụp cắt lớp vi tính và chụp cộng hưởng từ còn hạn chế [4].

Siêu âm nội soi có cho phép đầu dò siêu âm tiếp cận tụy và các cơ quan lân cận một cách tối ưu, đồng thời còn kết hợp hướng dẫn chọc hút bằng kim nhỏ để lấy mô tổn thương làm mô bệnh học, xác định chính xác bản chất tổn thương. Nhiều nghiên cứu cho thấy siêu âm nội soi rất nhạy trong việc phát hiện các khối u ở tụy kể, cả khối u nhỏ hơn 2cm. Theo tác giả Juana Gonzalo-Marin, độ nhạy trong chẩn đoán u tụy của EUS dao động từ 93-100% trong khi CT scan dao động từ 53-92%, đặc biệt những khối u nhỏ (< 2 cm) thì độ nhạy của EUS lên đến 99% so với CT scan 55% [6].

Ở Việt Nam, chưa có nhiều nghiên cứu về siêu âm nội soi trên bệnh nhân ung thư tụy. Vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài này với 02 mục tiêu:

- Khảo sát một số đặc điểm lâm sàng, sinh học và siêu âm nội soi ở bệnh nhân ung thư tụy.
- Đánh giá mối liên quan giữa hình ảnh siêu âm

nội soi với các đặc điểm lâm sàng, sinh học và đối chiếu kết quả giữa siêu âm nội soi với chụp cắt lớp vi tính ở các bệnh nhân này.

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Tất cả bệnh nhân được chẩn đoán ung thư tụy có chỉ định làm siêu âm nội soi tại khoa Nội soi, Bệnh viện Chợ Rẫy từ 12/2019 đến 08/2020 thoả mãn tiêu chuẩn chọn bệnh.

2.1.1. Tiêu chuẩn chọn bệnh

Bệnh nhân có các triệu chứng lâm sàng, cận lâm sàng nghi ngờ ung thư tụy được làm EUS và: Có tổn thương khu trú tại tụy trên EUS; có kết quả mô bệnh học từ bệnh phẩm sau khi làm EUS-FNA hoặc sau phẫu thuật là ung thư tụy; bệnh nhân đồng ý tham gia nghiên cứu.

2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ

Bệnh nhân có tình trạng huyết động không ổn định, có bệnh lý về hô hấp, tim mạch không thể tiến hành làm EUS. Bệnh nhân có bệnh lý đường tiêu hoá trên mà EUS không khảo sát hết toàn bộ tụy và các cơ quan liên quan. Đợt viêm tụy cấp trên bệnh nhân ung thư tụy.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu: cắt ngang mô tả, có phân tích.

2.2.2. Cỡ mẫu: thuận tiện, gồm 58 bệnh nhân

2.2.3. Quy trình thực hiện

Hỏi bệnh sử, thăm khám, ghi nhận các dữ liệu tuổi, giới, tiền sử, bệnh sử, khám lâm sàng. Ghi nhận các dữ liệu cận lâm sàng.

Giải thích bệnh nhân về thủ thuật EUS, EUS-FNA Chuẩn bị bệnh nhân, tiến hành thủ thuật Theo dõi sau thủ thuật. Ghi nhận kết quả, xử lý số liệu.

2.2.4. Phương tiện nghiên cứu

Hệ thống máy siêu âm nội soi Olympus EVIS EXERA III 190, EU-ME2, đầu dò Linear GF-UCT180, kim sử dụng làm EUS-FNA là kim chọc hút của hãng Olympus, loại kim 19 Gauge, 22 Gauge.

3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Qua nghiên cứu 58 bệnh nhân ung thư tụy, trong đó nam giới chiếm 70,7%, nữ giới chiếm 29,3%, tuổi trung bình $63,5 \pm 11,1$ (25-81), chúng tôi ghi nhận kết quả:

3.1. Một số đặc điểm lâm sàng, sinh học và siêu âm nội soi

3.1.1. Đặc điểm về tiền sử, lâm sàng của nhóm nghiên

Bảng 1. Đặc điểm tiền sử, lâm sàng

Đặc điểm tiền sử, lâm sàng	N =58	%
Nghiện rượu	18	31,0
Hút thuốc lá	19	32,8
Viêm tụy mạn	1	1,7
Đái tháo đường	13	22,4
Đau bụng	52	89,7
Mệt mỏi	19	32,8
Chán ăn	26	44,8
Sút cân	22	37,9
Vàng da	12	20,7
Sờ thấy khối u ở bụng	2	3,4
Đau bụng	52	89,7

Nhận xét:

Số bệnh nhân hút thuốc lá chiếm 32,8%, uống rượu nhiều chiếm 31%, 22,4% là số bệnh nhân phát hiện đái tháo đường trước đó.

Đa số bệnh nhân đều có biểu hiện đau bụng với tỉ lệ 89,7%, 44,8% bệnh nhân có biểu hiện chán ăn và 37,9% có biểu hiện sút cân.

3.1.2. Đặc điểm về nồng độ CA 19-9

Bảng 2. Đặc điểm nồng độ CA 19-9

Nồng độ CA 19-9 (U/ml)	N = 58	Tỉ lệ %
< 37	18	31,0
≥ 37-100	6	10,3
>100-1000	9	15,5
>1000	25	43,1

Nhận xét: Số bệnh nhân có nồng độ CA 19-9 >1000 U/ml chiếm tỉ lệ cao nhất với 43,1%, những bệnh nhân có nồng độ CA 19-9 bình thường với 31%.

3.1.3. Tỉ lệ phát hiện u tụy qua CT scan

Bảng 3. Tỉ lệ phát hiện u tụy qua CT scan

U tụy qua CT scan	N	Tỉ lệ %
Có u tụy	57	98,3
Không u tụy	1	1,7
Tổng	58	100,0

Nhận xét: Có 57/58 bệnh nhân được phát hiện u tụy qua CT scan, 01 bệnh nhân CT scan không phát hiện được u tụy.

3.1.4. Một số đặc điểm ung thư tụy qua siêu âm nội soi

Bảng 4. Vị trí và kích thước u tụy qua EUS

Chỉ số	Đặc điểm	N=58	Tỉ lệ %
Vị trí u	Mõm móc	2	3,4
	Đầu	35	60,3
	Cổ	2	3,4
	Thân	14	24,1
	Đuôi	5	8,6

Kích thước u	≤ 2 cm	1	1,7
	> 2 cm	57	98,3
	Kích thước trung bình	4,8 ± 1,3 cm	

Nhận xét:

U vị trí đầu tụy chiếm tỉ lệ cao nhất (60,3%); u thân tụy (24,1%)

Kích thước u trung bình là 4,8 ± 1,3 cm, hầu hết là > 2cm (98,3%).

3.2. Liên quan giữa hình ảnh siêu âm nội soi với một số đặc điểm lâm sàng, sinh học và đối chiếu kết quả với CT scan

3.2.1. Liên quan giữa u đầu tụy và các vị trí khác qua siêu âm nội soi với đặc điểm vàng da trên lâm sàng

Bảng 5. Liên quan giữa vị trí khối u qua siêu âm nội soi với đặc điểm vàng da trên lâm sàng

		Đặc điểm vàng da				Tổng		P
		Có		Không				
		N	%	N	%	N	%	
Vị trí khối u	Đầu tụy	11	31,4	24	68,6	35	60,3	0,013
	Vị trí khác	1	4,3	22	95,7	23	39,7	
	Tổng	12	20,7	46	79,3	58	100,0	

Nhận xét: Có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về đặc điểm vàng da trên lâm sàng giữa u đầu tụy với các vị trí khác (p < 0,05).

3.2.2. Tương đồng trong chẩn đoán xâm lấn mạch máu của u tụy giữa CT scan và EUS

Bảng 6. Tương đồng chẩn đoán xâm lấn mạch máu giữa CT scan và EUS

		Siêu âm nội soi		Tổng
		Có xâm lấn	Không xâm lấn	
CT scan	Có xâm lấn	21	8	29
	Không xâm lấn	7	22	29
	Tổng	28	30	58

Hệ số Kappa = 0,483

Nhận xét: Mức độ tương đồng trong chẩn đoán xâm lấn mạch máu giữa CT scan và siêu âm nội soi là trung bình.

3.2.3. Tương đồng trong chẩn đoán vị trí khối u giữa EUS và CT scan

Bảng 7. Tương đồng trong chẩn đoán vị trí khối u giữa EUS và CT scan

		Siêu âm nội soi					Tổng
		Móc	Đầu	Cổ	Thân	Đuôi	
CT scan	Móc	1	1	0	0	0	2
	Đầu	1	29	0	1	0	31
	Cổ	0	0	1	0	0	1
	Thân	0	4	1	13	0	18
	Đuôi	0	0	0	0	5	5
	Không phát hiện	0	1	0	0	0	1
Tổng		2	35	2	14	5	58

Hệ số Kappa = 0,738

Nhận xét: Tương đồng trong chẩn đoán vị trí khối u giữa siêu âm nội soi và CT scan là tốt, hệ số lặp lại là 0,738.

4. BÀN LUẬN

4.1. Một số đặc điểm lâm sàng, sinh học và siêu âm nội soi

4.1.1. Đặc điểm tiền sử, lâm sàng của nhóm nghiên cứu

Kết quả nghiên cứu ở bảng 1 cho thấy hút thuốc lá và uống rượu là hai yếu tố tiền sử chiếm tỉ lệ cao nhất.

Hút thuốc lá được xem là yếu tố nguy cơ về môi trường quan trọng đối với ung thư tụy. Theo báo cáo của tác giả Quan Jun Lin và cộng sự, trên thế giới có 9% số ca tử vong do ung thư có liên quan đến hút thuốc lá ở nam giới [11].

Theo tác giả Rosato và cộng sự, các yếu tố được cho là nguy cơ cao gây ung thư tụy ở miền bắc Italy lần lượt là: hút thuốc lá, nghiện rượu nặng, bệnh đái tháo đường, chế độ ăn uống và tiền sử gia đình mắc bệnh u tụy [13].

Ung thư tụy là một bệnh có triệu chứng lâm sàng không điển hình. Các biểu hiện lâm sàng của ung thư tụy phụ thuộc vào vị trí, kích thước, xâm lấn của u sang các tạng khác. U vùng đầu tụy thường biểu hiện triệu chứng sớm hơn u vùng thân và đuôi tụy. Cũng ở bảng 3.1, chúng tôi ghi nhận các triệu chứng lâm sàng chính ở bệnh nhân ung thư tụy cho thấy đau bụng 89,7%, chán ăn 44,8%, sút cân 37,9%, mệt mỏi 32,8%, vàng da 20,7% và 3,4 % là sờ thấy được khối u.

Theo nghiên cứu của tác giả Nguyễn Trường Sơn, các triệu chứng thường gặp trong ung thư tụy là đau bụng 96,4%, mệt mỏi 87,5%, ăn kém 87,5%, đầy bụng 83,9% và sút cân 73,2% [3].

4.1.2. Đặc điểm về nồng độ CA 19-9

Hiện tại, không có dấu ấn sinh học đặc hiệu nào đáng tin cậy để chẩn đoán ung thư tụy. CA 19-9 là dấu ấn sinh học được nghiên cứu rộng rãi nhất cho ung thư tụy và là yếu tố duy nhất được FDA chấp nhận. Tuy nhiên, về mặt chẩn đoán, nó có thể được xem là một dấu ấn sinh học kém cho bệnh ung thư tụy.

Bảng 2 cho thấy kết quả của chúng tôi có 69% bệnh nhân có nồng độ CA 19-9 ≥ 37 U/ml. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với kết quả của các tác giả Nguyễn Tuyết Mai và Nguyễn Trường Sơn trên bệnh nhân ung thư tụy, với nồng độ CA 19-9 > 37 U/ml lần lượt là 61,9%, 71,2% [2], [3].

4.1.3. Tỉ lệ phát hiện u tụy qua CT scan

Chúng tôi ghi nhận có 57/58 bệnh nhân phát hiện được u tụy qua CT scan (bảng 3). Có 01 trường hợp không phát hiện u qua CT scan nhưng bệnh nhân có hạch ổ bụng nên được chỉ định làm EUS. Kết quả là bệnh nhân có khối u ở đầu tụy, kích thước < 2 cm.

Masayuki Kitano và cộng sự ghi nhận độ nhạy

của EUS trong chẩn đoán u tụy là 98% so với CT scan là 74%, siêu âm bụng là 67% [8]. Tác giả Takeichi Yoshida và cộng sự báo cáo, độ nhạy của EUS trong phát hiện các khối u tụy ≤ 2 cm cao hơn CT scan (94,4% so với 55%). EUS có thể phát hiện các khối u tụy không được xác định bằng các phương pháp khác [14].

Với những khối u tụy < 2 cm thì độ nhạy của CT scan hạn chế, EUS có độ nhạy vượt trội so với CT scan. Điều này càng cho thấy vai trò vượt trội của EUS trong chẩn đoán các khối u tụy đặc biệt là các khối u tụy nhỏ.

4.1.4. Một số đặc điểm ung thư tụy qua siêu âm nội soi

Kết quả ở bảng 4 cho thấy, u đầu tụy chiếm tỉ lệ cao nhất với 60,3%, thân tụy chiếm tỉ lệ 24,1%, còn lại là các vị trí khác. Kích thước trung bình của khối u là $4,8 \pm 1,3$ cm.

Tác giả Lucie Laurent và cộng sự ghi nhận: với các khối ung thư tụy thì 71,6% là ở đầu tụy, 20% là ở thân tụy và 8,4% là ở đuôi tụy [7]. Theo tác giả Nguyễn Trường Sơn, u đầu tụy chiếm tỉ lệ 65,5%, 23,6 % là ở thân tụy, còn lại là các vị trí khác. Kích thước trung bình của khối u là $3,4 \pm 1,3$ cm, 78,2% [3].

Với kết quả ghi nhận được qua nghiên cứu này, kết quả của chúng tôi phù hợp với kết quả của các tác giả trong và ngoài nước.

4.2. Liên quan giữa hình ảnh siêu âm nội soi với một số đặc điểm lâm sàng, sinh học và đối chiếu kết quả với CT scan

4.2.1. Liên quan giữa vị trí khối u với đặc điểm vàng da

Bảng 5, chúng tôi ghi nhận dấu hiệu vàng da biểu hiện ở 31,4% bệnh nhân có tổn thương u ở đầu tụy, trong khi các vị trí khác chỉ 4,3% bệnh nhân có vàng da. Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

Theo kết quả nghiên cứu của tác giả Porta M và cộng sự, dấu hiệu vàng da biểu hiện ở 73% u đầu tụy, 11% u thân tụy và không có trường hợp nào u đuôi tụy gây vàng da [9].

4.2.2. Tương đồng trong chẩn đoán xâm lấn mạch máu giữa siêu âm nội soi và CT scan

Bảng 6, tương đồng trong chẩn đoán xâm lấn mạch máu giữa EUS và CT scan là ở mức độ trung bình ($K = 0,483$).

EUS được xem là nhạy hơn CT scan trong đánh giá xâm lấn mạch máu ở bệnh nhân ung thư tụy. Một nghiên cứu tiền cứu của Tellez-Avila và cộng sự khi làm EUS sử dụng đầu dò Linear và CT scan để xác định sự xâm lấn mạch máu ở 50 bệnh nhân bị ung thư thì giá trị dự đoán dương của EUS là 100% so với CT là 60% [6]. Dewitt và cộng sự phân tích nhiều nghiên cứu, so sánh EUS và CT scan cho giai

đoạn tiền phẫu thuật của ung thư tụy ghi nhận: đối với xâm lấn mạch máu, EUS vượt trội hơn CT scan ở 6/8 nghiên cứu (68 - 100% so với 41 - 83%) [5].

Xác định khối u có liên quan đến mạch máu là yếu tố quan trọng nhất để xác định xem khối u có thể cắt bỏ được hay không vì vậy đánh giá sự xâm lấn đến các mạch máu là cực kỳ quan trọng.

5. KẾT LUẬN

Trong nhóm nghiên cứu, hút thuốc lá và uống rượu nhiều là hai đặc điểm tiền sử chiếm tỉ lệ cao nhất, đau bụng là đặc điểm lâm sàng thường gặp nhất. Siêu âm nội soi hiệu quả trong chẩn đoán sớm các trường hợp u tụy nhỏ mà CT scan không phát hiện được.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Trần Văn Huy, Vĩnh Khánh (2017), Ung thư tụy, *Bệnh học Gan Mật Tụy*, Nhà XB Đại Học Huế, tr 254-265.
2. Nguyễn Tuyết Mai, Phạm Thị Văn Anh (2013), "Kết quả hoá trị trên bệnh nhân ung thư tụy tại bệnh viện K", *Tạp chí nghiên cứu Y học*; 82(2), tr 83-89.
3. Nguyễn Trường Sơn (2017), Nghiên cứu giá trị siêu âm nội soi và chọc hút bằng kim nhỏ trong chẩn đoán ung thư tụy, *Luận án tiến sĩ Y học*, Đại học Y Hà Nội.
4. Christian Jenssen, Maria Victoria Alvarez-Sanchez, Bertrand Napoleon and Siegbert Faiss (2012), "Diagnostic endoscopic ultrasonography: Assessment of safety and prevention of complications", *World Journal of Gastroenterology*; 18(34), pp. 4659-4676.
5. Iglesias García J, J. Lariño Noia and J. E. Domínguez Muñoz (2009), "Endoscopic ultrasound in the diagnosis and staging of pancreatic cancer", *Rev esp enferm dig*; 101(9), pp. 631-638.
6. Juana Gonzalo-Marin, Juan Jose Vila, Manuel Perez-Miranda, (2014), "Role of endoscopic ultrasound in the diagnosis of pancreatic Cancer", *World J Gastrointest Oncol*; 6(9), pp. 360-368.
7. Lucie Laurent, David Sefrioui, Anne-Laure Bignon et al (2019), "CA 19-9 decrease > 15% is a predictor of favourable outcome in patients treated for advanced pancreatic carcinoma: analysis of two independent cohorts", *Hepato-Pancreato-Biliary*; 21, pp. 582-588.
8. Masayuki Kitano, Takeichi Yoshida, Masahiro Itonaga et al (2019), "Impact of endoscopic ultrasonography on diagnosis of pancreatic cancer", *J Gastroenterol*; 54, pp. 19-32.
9. Porta M, Fabregat X, Malats N, et al (2005), "Exocrine pancreatic cancer: symptoms at presentation and their relation to tumour site and stage", *Clin Transl Oncol*; 7 (5), pp. 189-97.
10. Prashanth Rawla, Tagore Sunkara, Vinaya Gaduputi (2019), "Epidemiology of Pancreatic Cancer: Global Trends, Etiology and Risk Factors", *World Journal Oncology*; 10(1), pp. 10-27.
11. Quan-Jun Lin, Feng Yang, Chen Jin, De-Liang Fu (2015), "Current status and progress of pancreatic cancer in China", *World Journal of Gastroenterology*; 21(26), pp. 7988-8003.
12. Reiko Ashida, Sachiko Tanaka, Hiromi Yamanaka et al (2019), "The Role of Transabdominal Ultrasound in the Diagnosis of Early Stage Pancreatic Cancer: Review and Single-Center Experience", *Diagnostics*; 9 (1), pp. 2
13. Rosato V, Polesel J et al (2015), "Population attributable risk for pancreatic cancer in Northern Italy", *Journal of the Pancreas*; 44(2), pp. 216-220
14. Takeichi Yoshida, Yasunobu Yamashita and Masayuki Kitano (2019), "Endoscopic Ultrasound for Early Diagnosis of Pancreatic Cancer", *Diagnostics*, 9, pp. 81.
15. Wangermez M (2016), "Endoscopic ultrasound of pancreatic tumors", *Diagnostic and Interventional Imaging*; 97, pp. 1287-1295.