

ФГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный университет»

Кафедра факультетской хирургии

Допускается к защите

Заведующий кафедрой

Д.м.н, проф. Кащенко В.А.

«__» _____

ДИПЛОМНАЯ РАБОТА

на тему:

**ЭНДОСКОПИЧЕСКАЯ УЛЬТРОСОНОГРАФИЯ С ТОНКОИГОЛЬНОЙ
АСПИРАЦИОННОЙ ПУНКЦИЕЙ КАК ЭТАП МОРФОЛОГИЧЕСКОЙ
ДИАГНОСТИКИ ОЧАГОВЫХ ОБРАЗОВАНИЙ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ
ЖЕЛЕЗЫ**

Выполнил:

Камалова Валерия Фанильевна

607 группа

Научный руководитель:

к.м.н., доцент

Солоницын Евгений Геннадьевич

Санкт-Петербург

2020

Оглавление

Перечень условных сокращений.....	3
Введение	4
Актуальность	4
Новизна	5
Цель	6
Задачи	6
Глава 1	7
Эпидемиология	7
Факторы риска	9
Морфология	12
Пути канцерогенеза	19
Диагностика новообразований поджелудочной железы	23
Методы получения клеточного и тканевого материала из очаговых новообразований поджелудочной железы	24
Техника забора материала и возможности морфологической диагностики	30
Глава 2	32
Материал и методы исследования	32
Глава 3	40
Результаты исследования	40
Выводы	57
Список литературы	58

Перечень условных сокращений

ASGE – американское общество гастроэнтестинальной эндоскопии

CSN – серозная кистозная неоплазия

GIST – гастроинтестинальная стромальная опухоль

IPMN – внутрипротоковая псевдопапиллярная муцинозная неоплазия

MCN – муцинозная кистозная неоплазия

NET – нейроэндокринная опухоль

NCCN – американское национальное общество онкологов

PanIn – панкреатическая интраэпителиальная неоплазия

SPT – солидная папиллярная опухоль

АК ПЖ – аденокарцинома поджелудочной железы

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ГПП – главный панкреатический проток

КТ – компьютерная томография

ПЖ – поджелудочная железа

РПЖ – рак поджелудочной железы

РЭА – раковый эмбриональный антиген

ТАП – тонкоигольная аспирационная пункция

ЭУС – эндоультрасонография

ЭУС - ТАП - тонкоигольная аспирационная пункция под ЭУС наведением

Введение

Актуальность

Рак поджелудочной железы (РПЖ) занимает 10 место в мире по распространенности злокачественных опухолей и 4 место среди причин смертности населения. На сегодняшний день РПЖ остается одним из самых летальных злокачественных новообразований с неблагоприятным прогнозом и соотношением смертности / заболеваемости равной 94%.

Несмотря на высокую смертность и позднюю диагностику, программы скрининга РПЖ до сих пор не разработаны, хотя в различных национальных рекомендациях есть указания на необходимость их создания. Так, ASGE рекомендует внедрение скрининга РПЖ методами эндоскопической ультрасонографии (ЭУС) и КТ в группах риска, к которым относятся пациенты с семейным панкреатитом, синдромом Линча, семейным синдромом рака молочной железы и яичников, семейной атипичной множественной меланомой [1]. Попытки внедрения скрининга в этих группах уже ведутся и дают результаты [2,3].

С появлением новых данных о морфологическом многообразии образований поджелудочной железы, их различном течении и различных подходах к терапии возрастает актуальность получения тканевого и клеточного материала на диагностическом этапе. Однако из-за своего анатомического расположения поджелудочная железа долго оставалась одним из наиболее сложных органов для прижизненного, дооперационного морфологического исследования. Ситуация значительно изменилась с появлением в клинической практике тонкоигольной аспирационной пункции под ЭУС наведением (ЭУС-ТАП).

В настоящее время рекомендации ASGE по ведению кистозных неоплазий включают рекомендации по ЭУС-ТАП всех кист более 3 см или кист с эпителиальными узлами, расширением панкреатического протока и подозрительными тканевыми образованиями. К рекомендациям среднего уровня также относится тестирование аспирированной из полости кисты жидкости на РЭА, определение амилазы и цитологическое исследование [4]. В рекомендациях NCCN по ведению аденокарциномы ПЖ делается акцент на то, что резектабельность опухоли и диагностический подход должны определяться в ходе мультидисциплинарной консультации, а ЭУС-ТАП стоит на втором этапе диагностического поиска после КТ в мягкотканном режиме при резектабельном образовании. В случае

признания опухоли нерезектабельной ЭУС-ТАП рассматривается как метод забора материала для генетического тестирования. Вопрос скрининга и раннего выявления в рекомендациях не поднимается [5].

В российских клинических рекомендациях министерства здравоохранения по РПЖ с уровнем доказательности В, ЭУС рекомендуется для оценки инвазии в прилежащие анатомические структуры, ЭУС-ТАП рекомендован для выполнения биопсии. В практических рекомендациях RUSSCO по лекарственному лечению РПЖ ЭУС отнесен к дополнительным методам диагностики и рекомендован при наличии показаний. Как и в рекомендациях минздрава, ЭУС рекомендован для оценки распространенности и инвазии, а также как возможный метод забора материала [6].

На примерах этих рекомендаций видно, что ЭУС в России остается методом дополнительной диагностики, несмотря на описанную в литературе эффективность и безопасность. Причиной этому может быть недостаточное оснащение клиник оборудованием и специалистами, способными проводить процедуру на высоком уровне, и, кроме того, необходимость правильной оценки полученного материала морфологами и недоверие клиницистов получаемой информации.

Все эти вопросы требуют решения для улучшения прижизненной, дооперационной морфологической диагностики очаговых образований поджелудочной железы.

Новизна

Впервые, проводится анализ эффективности ЭУС-ТАП, выполненных на базе ЛПУ Санкт-Петербурга. Полученные данные, после анализа литературы, сравниваются со значениями крупных международных центров.

Исследуется вклад различных морфологических методик в информативность получаемого заключения. Оценивается цитологическое исследование, гистологическое, иммуногистохимическое и их сочетание. На большом материале показана возможность и необходимость использования комплекса морфологических методик, для получения информативного заключения.

Проводится оценка частоты встречаемости различных морфологических типов очаговых образований поджелудочной железы, как злокачественного, так и доброкачественного характера.

Впервые проводится объемный поиск факторов, влияющих на информативность ЭУС-ТАП. Исследуются такие факторы, как визуальный тип образования (кистозный, солидный, смешанный), размер образования, наличие сопутствующего панкреатита, субъективный фактор эндоскописта и морфолога и другие.

Работа строится на основании информативности полученного морфологического заключения, т.к. именно морфологическое заключение влияет на принятие тактических решений лечащим врачом.

Цель

Улучшение качества диагностики очаговых образований поджелудочной железы за счет дооперационного получения материала для морфологического исследования методом тонкоигольной аспирационной пункции под эндосонографическим наведением.

Задачи

- Оценить эффективность различных методов получения материала для морфологического исследования очаговых образований поджелудочной железы по данным литературы

- Определить эффективность и безопасность ЭУС-ТАП очаговых образований поджелудочной железы, выполненной в отдельных ЛПУ Санкт-Петербурга

- Выявить факторы, влияющие на эффективность и информативность ЭУС-ТАП очаговых образований поджелудочной железы

Глава 1

Эпидемиология

Рак поджелудочной железы (РПЖ) является одним из наиболее злокачественных новообразований и занимает седьмое место по смертности среди онкологических заболеваний в развитых странах; в США он занимает третье место. РПЖ по данным GLOBOSCAN 2018 занимает 11 место по заболеваемости в структуре онкологических заболеваний и является причиной смерти в 4,5% случаев от всех смертей от онкологических заболеваний.

Частота заболеваемости РПЖ варьирует среди регионов и популяций. В 2018 году было зарегистрировано 458 918 новых случаев РПЖ, что составило 2,5% от общего количества онкологических заболеваний [7]. Стандартизированная по возрасту частота заболеваемости была самой высокой в Европе (7,7 на 100.000 человек), Северной Америке (7,6 на 100.000 человек) и Океании (6,4 на 100.000 человек). Наименьшая частота заболеваемости была зарегистрирована в Африке - 2,2 на 100.000 человек. Разница в частоте встречаемости достигает 30 раз среди стран с самой высокой (Венгрия: 10,8) и самой низкой (Гвинея: 0,35) заболеваемостью. Была выявлена небольшая разница по частоте заболеваемости среди мужчин и женщин: 5,5 на 100.000 человек против 4,0 на 100.000 соответственно [8]. Следует отметить, что в развивающихся и развитых странах заболеваемость увеличивается в основном за счет мужчин, увеличивая при этом разрыв в распределении по полу: 9,9 против 5,8 в Восточной Европе, например.

Заболеваемость у обоих полов увеличивается с возрастом. РПЖ редко диагностируется до 55 лет, и он может быть определен как заболевание старшей возрастной группы, потому что наибольшая частота заболеваемости описана у пациентов старше 70 лет [9].

Смертность от РПЖ сильно варьирует по всему миру. В 2018 самые высокие показатели были отмечены в Северной Европе (7,6 на 100.000 человек), Центральной и Восточной Европе (7,3 на 100.000 человек), далее в Северной Европе и Северной Америке (по 6,5). Самая низкая смертность была зарегистрирована в странах Восточной Африки (1,4), Юго-Восточной Азии и Западной Африки (по 2,1). Как и частота встречаемости, смертность отличается в различных странах до 30 раз: 9,9 в Уругвае против 0,32 в Гвинее.

Пятилетняя выживаемость при РПЖ возросла с 6% до 9% за 4 года (с 2014 по 2018), что говорит об определенном прогрессе и указывает на приоритетную необходимость дальнейшего улучшения показателей. На сегодняшний день РПЖ остается одним из наиболее летальных злокачественных новообразований с неблагоприятным прогнозом и соотношением смертности / заболеваемости равной 94%. Не в пример заболеваемости и смертности, частота которых сильно варьирует между развивающимися и развитыми странами, показатель выживаемости относительно стабилен среди регионов [7].

Близкая параллель между заболеваемостью и смертностью отражает фатальную природу этого заболевания. Нужно отметить, что из-за сложностей диагностики РПЖ ввиду отсутствия ранних симптомов, он чаще всего выявляется по результатам аутопсий. У 80-90% пациентов опухоль является нерезектабельной из-за диагностики в распространенной стадии заболевания. Добавим, что применение химиотерапевтических схем ограничено и зачастую неэффективно, особенно при аденокарциномах, которые в большинстве своем выявляются на III или IV стадии. Раннее выявление может быть ключом к снижению смертности и использовано для программ скрининга и профилактики [7,8].

В России в 2015 году было зарегистрировано 17715 случаев РПЖ, что в сравнении с 14917 случаями в 2010 году говорит об увеличении заболеваемости на 16,9%. [10]. Стандартизированные показатели заболеваемости РПЖ среди мужчин составляют 9,14, среди женщин - 5,16 на 100.000 человек [6]. По отчету Минздрава РФ за 2018 год заболеваемость РПЖ составила 13,7 среди мужчин и 12,4 среди женщин, что в абсолютных значениях составляет 9361 и 9804 соответственно (всего 19165). [11] Таким образом, заболеваемость в стране продолжает неуклонно расти.

РПЖ по смертности среди других онкологических заболеваний является одним из самых опасных. Стандартизированные показатели составляют 9,1 и 4,8 на 100.000 человек у мужчин и женщин соответственно. Самая высокая смертность среди мужчин отмечена в Магаданской области (15,5), среди женщин - в Сахалинской (7,7) [10].

Факторы риска

Факторы риска традиционно делятся на модифицируемые и немодифицируемые. Немодифицируемые включают в себя возраст, пол, семейный анамнез, наследственный панкреатит, группу крови [13].

Возраст

РПЖ является заболеванием пожилых. 90% пациентов с впервые выявленным заболеванием находятся в возрастной группе старше 55 лет, большинство из них на их 7 и 8 декаде жизни [12,14].

Пол

Соотношение мужчин и женщин в структуре заболеваемости РПЖ составляет 5,5:4 [15]. По данным GLOBOSCAN 2018 разрыв в развитых странах более существенный [7].

Национальность

Помимо отличий в уровне заболеваемости в европейской популяции, в США отмечен на 50-90% больший риск заболеваемости у афроамериканцев по сравнению с кавказцами, что объясняется не только различием в образе жизни, но и генетическими особенностями популяций [14].

Группа крови

Несколько исследований подтверждают, что по сравнению с 0 группой крови остальные 3 имеют повышенные риски развития аденокарциномы ПЖ, в рекомендациях ВОЗ этот фактор приводится в числе первых. Возможный механизм - различия в специфичности гликозилтрансферазы и в воспалительном ответе у различных групп по АВО [16].

Микробиота толстой кишки

Было предположено, что микробиота толстой кишки может иметь влияние на развитие рака ПЖ. В исследовании Membra показано, что низкий уровень *N.eelongate* и *S.mitis* и высокий уровень *G.adiacens* и *P.gingivalis* ассоциирован с высоким риском РПЖ [17].

Диабет

Диабет как первого, так и второго типа является установленным фактором, и повышает риск развития РПЖ в 2 раза. При этом нужно отметить, что РПЖ может манифестировать симптомами диабета [18,19].

Семейный анамнез и генетическая предрасположенность

Об отягощенном семейном анамнезе говорят, когда минимум у 2 родственников был выявлен РПЖ: это увеличивает риск в 9 раз, а при наличии 3 родственников - в 32 раза [20].

При наследственном РПЖ риск развития у пробанда растет экспоненциально с количеством родственников первой линии, у которых выявлена та или иная генетическая мутация. В этой когорте наиболее часто встречаются мутации генов BRCA2 и PALB[21].

В таблице 1.1 представлены генетические мутации, ассоциированные с увеличением риска развития протоковой аденокарциномы ПЖ (ПАК) [22,23].

Таблица 1.1. Соматические мутации, ассоциированные с риском развития РПЖ

Ген +синдром	Увеличение риска развития ПАК ПЖ	Ассоциированные раки
APC (семейный аденоматозный полипоз)	до 5 раз	КРР, рак верхних отделов ЖКТ, рак щитовидной железы, опухоли мозга
ATM	в 3 раза	РМЖ
BRCA1/BRCA2 (наследственный рак молочной железы и яичников)	от 2 до 9 раз	РМЖ, рак яичника, рак простаты, меланома
CDKN2A (семейная атипичная множественная меланома)	в 13 раз	меланома
MLH1, MSH2, MSH6, PM52, EPCAM (синдром Линча)	в 9 раз	КРР, рак матки, рак верхних отделов ЖКТ, рак яичника, рак мочевыводящих путей, опухоли мозга, неоплазии сальных желез
PALB2	не описан	РМЖ
STK11 (синдром Пейтца-Йегерса)	до 132 раз	РМЖ, КРР, рак верхних отделов ЖКТ, рак легкого, опухоли репродуктивной системы
TP53 (синдром Ли-Фраумени)	не описан	РМЖ, опухоли мозга, саркомы, аденокортикальный рак

PRSS1 (наследственный панкреатит)	в 59 раз	нет
MMR (наследственный неполипозный колоректальный рак)	до 10 раз	КРР

Модифицируемые факторы риска

Курение

Курение считается самым важным модифицируемым фактором риска РПЖ. Курильщики имеют риск развития РПЖ на 74% больше, чем некурильщики, при этом отказ от курения по прошествии 20 лет снижает риск на уровень некурильщика [24]. Был выявлен дозозависимый эффект: достоверно риск увеличивается при выкуривании более 30 сигарет в день [25].

Алкоголь

Имеются противоречивые данные о связи потребления алкоголя и РПЖ. Недавний метаанализ [26] не выявил связи между РПЖ и низким и умеренным потреблением алкоголя, однако в группе высокого потребления риск РПЖ увеличивался на 15%. С другой стороны, чрезмерное потребление алкоголя является главной причиной хронического панкреатита, который в свою очередь является фактором риска РПЖ, и таким образом алкоголь является неоспоримым, но опосредованным фактором риска [27].

Хронический панкреатит

Примерно у 5% пациентов, страдающих хроническим панкреатитом, в течении жизни разовьется РПЖ. В этой группе пациентов риск развития РПЖ в 13 раз выше, чем у пациентов без ХП [28].

Ожирение

Существует зависимость между степенью ожирения и риском РПЖ: увеличения ИМТ на каждые 5 единиц увеличивает риск РПЖ на 10% вне зависимости от пола [29].

Диета

Доказанным фактором риска РПЖ является потребление красного мяса. Другие пищевые факторы, такие как продукты, содержащие фруктозу или насыщенные жирные кислоты и даже кофе, хоть и рассматриваются как факторы риска, но эти теории не имеют под собой достаточной доказательной базы [30].

Витамин D

Была выявлена обратная зависимость между риском РПЖ и уровнем 25-гидрокси витамин D - форма, активированная УФ лучами и прошедшая первое превращение в печени, которой приписывают антионкогенную активность[31].

Инфекции

Факторами риска инфекционной природы могут быть инфекция H.pylori и вирусный гепатит C, однако требуются дальнейшие исследования, чтобы опровергнуть или подтвердить эти данные [32,33].

Морфология

Новообразования поджелудочной железы представляют собой гетерогенную группу образований, как доброкачественной, так и злокачественной природы. Классификация новообразований ПЖ ВОЗ от 2010 года представлена в таблице 1.2 [34]. Все очаговые новообразования делятся на три большие группы — эпителиальные, нейроэндокринные и прочие. Эпителиальные, в свою очередь, подразделяются на доброкачественные, предраковые и злокачественные.

Таблица 1.2.Классификация неоплазий поджелудочной железы ВОЗ [34]

Тип и подтип новообразования	Название новообразования
<i>Эпителиальные опухоли</i>	
Доброкачественные	- Ацинарноклеточная цистаденома - Серозная цистаденома
Предраковые состояния	– Панкреатическая интраэпителиальная неоплазия различной степени дисплазии – Внутрипротоковая папиллярная муцинозная неоплазия с дисплазией низкой и средней степени

	<ul style="list-style-type: none"> – Внутрипротоковая тубулопапиллярная неоплазия – Муцинозная кистозная неоплазия с дисплазией низкой и средней степени – Муцинозная кистозная неоплазия высокой дисплазии
Злокачественные опухоли	<ul style="list-style-type: none"> – Протоковая аденокарцинома: <ul style="list-style-type: none"> – аденосквамозная карцинома – коллоидная карцинома (муцинозная некистозная карцинома) – гепатоидная карцинома – медуллярная карцинома – перстневидно-клеточная карцинома – недифференцируемая карцинома – недифференцируемая карцинома с остеокласт-подобными гигансткими клетками – Ацинарно-клеточная карцинома – Ацинарно-клеточная цистаденома – Внутрипротоковая папиллярная муцинозная неоплазия с ассоциированной инвазивной карциномой – Смешанная ацинарно-протоковая карцинома

	<ul style="list-style-type: none"> – Смешанная ацинарно-нейроэндокринная карцинома – Смешанная ацинарно-протоково-нейроэндокринная карцинома – Смешанная протоково-нейроэндокринная карцинома – Муцинозная кистозная неоплазия, ассоциированная с инвазивной карциномой – Панкреатобластома – Серозная цистаденокарцинома – Солидная псевдопапиллярная неоплазия
<p><i>Нейроэндокринные неоплазии</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> – Панкреатическая нейроэндокринная микроаденома – Нейроэндокринные опухоли <ul style="list-style-type: none"> – Нейроэндокринные карцинома (мелко-, крупноклеточные) – ЕС-клеточные, серотонин-продуцирующие НЭО – Гастронома – Глюкагонома – Инсулинома – Соматостатинома – VIP-ома
<p><i>Прочие</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> – Зрелая тератома – Мезенхимальные опухоли

- | | |
|--|---|
| | <ul style="list-style-type: none">– Лимфомы– Вторичные опухоли |
|--|---|

Первостепенной задачей при выявлении очагового образования ПЖ является определение его природы. Определение воспалительной природы заболевания (хронический, аутоиммунный панкреатит) минимизирует ненужные инвазивные тесты и оперативные вмешательства [35]. Так, локальная форма хронического панкреатита ведет к атрофии паренхимы и увеличению в размерах ПЖ за счет гипоехогенных масс с расширением протоковой системы. Однако отсутствие обструкции главного панкреатического протока на уровне образования говорит в пользу панкреатита. В то же время гомогенные гипоехогенные массы с четкими границами и компрессией панкреатического протока на уровне образования говорят в пользу протоковой аденокарциномы [36]. Другим дифференциальным признаком являются особенности васкуляризации. Отсутствие венозных сосудов и неправильная архитектура артериальных внутри гипоехогенного очага характерна для протоковой аденокарциномы. Картина сосудов в очаге панкреатита представлена артериальными и венозными сосудами с хорошо развитым микрососудистым компонентом [37].

Панкреатические нейроэндокринные неоплазии представляют собой гетерогенную группу с общей распространенностью 10% в структуре опухолевых образований ПЖ [38]. По ЭУС-критериям они определяются как небольшие солидные, гипоехогенные гомогенные образования с четкими границами. Реже они могут быть гипоехогенными – тогда их могут принимать за кистозные неоплазии [1]. Классически эти опухоли хорошо васкуляризованы, применение доплеровского сканирование облегчает диагностику. Еще более точная методика — контрастное ЭУС

исследование, которое четко показывает степень васкуляризации новообразования.

Солидные псевдопапиллярные опухоли являются редкими опухолями, определяющимися как инкапсулированные гипоэхогенные образования, которые в среднем на момент выявления составляют 9 см, но, несмотря на большие размеры, они редко вызывают обструкцию протоковой системы. В образовании выявляются анэхогенные кистозные компоненты, образующиеся в результате геморрагических некрозов [39]. Инфильтративный рост и инвазия в сосуды крайне нехарактерны [40,41].

Ацинарноклеточная карцинома выявляется в 1% опухолей ПЖ [42]. В отличие от протоковой, ацинарноклеточная карцинома определяется как образование с хорошо выраженной капсулой, в большинстве своем солидное, кистозный компонент преобладает в больших образованиях. Средний размер на момент выявления составляет 6-10 см, однако обструкция протоков встречается редко [43].

Внутрипротоковая папиллярная муцинозная неоплазия может развиваться в главном протоке (MD), боковых протоках (BD) или может быть смешанной. IPMN-MD определяется как расширение главного протока ПЖ более 5 мм при отсутствии признаков обструкции. При дуоденоскопии дополнительно выявляется симптом «рыбьего рта» - расширение устья большого дуоденального соска и пролабирование густого муцинозного секрета в просвет кишки [44]. Критериями IPMN-BD являются кисты диаметром более 5 мм, имеющие сообщение с боковой branшей протока поджелудочной железы; возможно формирование множественных кист в любой части ПЖ [45].

Другим предраковым состоянием является муцинозная кистозная неоплазия, определяющаяся как единичное кистозное образование с толстой гиперэхогенной внешней оболочкой, имеющее тонкие внутренние перегородки, формирующие струму овариального типа. Главным

отличием от IPMN является отсутствие достоверных признаков связи кисты с протоковой системой [46,47].

Серозная кистозная неоплазия относится к редким доброкачественным кистозным неоплазиям, и в зависимости от морфологического типа, делится на микро- и макрокистозный тип [48]. Наиболее частый вид, микрокистозный, определяется характерной ЭУС картиной «пчелиных сот» - одиночным кистозным образованием, состоящим из множества тонкостенных кист, с гиперэхогенными перегородками, богатой васкуляризацией [49].

Метастатическое поражение ПЖ составляет примерно 2-5% всех неоплазий, наиболее часто оно встречается при почечно-клеточной карциноме (ПКК) [50]. Метастазировать в ПЖ может также рак молочной железы, рак легких, меланома, остеосаркома и опухоли ЖКТ. Метастазы могут быть единичными, множественными или диффузными, распространенными на все части ПЖ. Самый частый вариант - ПКК - характеризуется гипоэхогенными хорошо васкуляризованными очагами. В ряде случаев метастазы могут прорастать протоковый эпителий, вызывая обструкцию панкреатического протока и мимикрировать РПЖ [51].

Классификация TNM применима к карциномам экзокринной части ПЖ и нейроэндокринным опухолям [34]. В классификации ВОЗ предлагается следующая дифференцировка по критериям TNM:

Первичная опухоль (T):

TX – недостаточно данных для оценки первичной опухоли,

Tis – carcinoma in situ,

T1 – опухоль ограничена поджелудочной железой до 2 см в наибольшем измерении,

T2 – опухоль ограничена поджелудочной железой более 2 см в наибольшем измерении,

T3 – опухоль распространяется за пределы поджелудочной железы без вовлечения чревного ствола или верхней брыжеечной артерии,

T4 – опухоль распространяется на чревный ствол или верхнюю брыжеечную артерию.

Региональные лимфатические узлы (N):

NX – недостаточно данных для оценки регионарных лимфоузлов,

N0 – нет признаков метастатического поражения регионарных лимфоузлов,

N1 – наличие метастазов в регионарных лимфоузлах.

Адекватное послеоперационное стадирование предполагает морфологическое изучение минимум 10 лимфатических узлов.

Отдаленные метастазы (M):

M0 – нет отдаленных метастазов,

M1 – наличие отдаленных метастазов.

Гистологическая градация по степени злокачественности (G):

Gx – градация не может быть оценена,

G1 – высокодифференцированная опухоль,

G2 – умереннодифференцированная,

G3 – низкодифференцированная,

G4 – недифференцированная.

Классификации NCCN от 2019 года отличается от классификации ВОЗ в большей степени по стадированию T: стадия T1 была разбита на подгруппы T1a, T1b, T1c по максимальному размеру до 0,5 см, до 1 см и до 2 см соответственно. Для других стадий T также были добавлены критерии максимального размера: T2 от 2 до 4 см и T3 более 4 см. Стадирование по N также включает количественные характеристики исследованных лимфоузлов: N1 – метастазы в 1-3 лимфоузлах, N2 – метастазы в 4 и более лимфоузлах.

Пути канцерогенеза

Рак поджелудочной железы, как и любой неопластический процесс, на молекулярном уровне представляет собой ступенчатую прогрессию, реализуемую через активацию онкогенов, инактивацию антионкогенов и дизрегуляцию клеточного цикла [52]. Считается, что на клеточном уровне развитие карциномы происходит из 3 форм неинвазивных неплазий, отличающихся друг от друга по клиническому характеру и биологическим особенностям опухоли.

Панкреатическая интраэпителиальная неоплазия (PanIn)

Классификация PanIn была предложена Klimstra and Longnecker, сейчас они считаются наиболее частыми прекурсорами аденокарциномы ПЖ, и по некоторым данным их распространенность в популяции достигает 16% [53,54]. PanIn - это микроскопические неопластические образования, возникающие в панкреатических протоках калибром менее 5 мм, которые представляют собой плоские или папиллярные структуры, состоящие из колонок кубических клеток с различным содержанием муцина [55]. Выделяют 4 группы PanIn: 1А и 1В (низкой степени дисплазии), 2 (промежуточной степени) и 3 (дисплазия высокой степени). Неоплазии первой группы могут быть плоскими (1А) или папиллярными (1В), но они обе характеризуются отсутствием ядерных изменений и сохранением полярности клетки. Архитектура PanIn2 является более сложной, изменения ядер выражаются в потере полярности, группировке ядер, их плеоморфизмом, гиперхромазией и псевдостратификацией ядер. Митозы встречаются редко. PanIn3 также называется *carcinoma in situ*, проявляются повсеместной потерей полярности, изменениями структуры ядер и частыми картинами митоза. Однако, являясь преинвазивным образованием, PanIn все еще ограничивается базальной мембраной [56]. Это классическая схема, однако по Балтиморскому консенсусу 2015 года

PanIn были разделены на 2 группы в зависимости от степени дисплазии, основываясь на признаках дисплазии высокой степени [55].

Множество исследований показывают, что соматическая мутация в гене *KRAS* является одной из самых первых, “пусковых” мутаций в патоморфозе PanIn[57]. Недавно было доказано, что более 90% всех PanIn вне зависимости от стадии, включают как минимум одно повреждение *KRAS* [58]. На мышинной модели РПЖ была продемонстрирована необходимость экспрессии мутантного *KRAS* для развития PanIn [59].

Еще одним ранним событием является повышение экспрессии Her2Neu, которая практически никогда не встречается в нормальном протоковом эпителии ПЖ, но которая встречается почти при всех протоковых образованиях со значительной клеточной и архитектурной атипией [60].

Потеря экспрессии *CDKN2A/p16* обычно происходит после мутации *KRAS* и наиболее часто встречается при PanIn с высокой степенью дисплазии [61]. Потеря экспрессии p16 была показана в 27%, 55% и 71% случаев PanIn1, 2 и 3 соответственно, что говорит о том, что частота мутаций *CDKN2A* увеличивается при прогрессировании дисплазии и не является стартовым событием в канцерогенезе ПЖ [62].

В дополнение к специфическим мутациям, в патогенезе PanIn происходит множество других генетических поломок. Одно из первых таких событий - укорочение теломер [63]. Нарушение функции теломер ведет к хромосомным нестабильностям: увеличению числа атипичных митозов и возникновению анафазных мостиков. В нескольких исследованиях было показано, что примерно в 90% PanIn с дисплазией низкой степени есть укорочение теломер. Кроме того, увеличение степени дисплазии ассоциировано с еще большим укорочением теломер, с наиболее короткими при инвазивной ПАК [64].

Внутрипротоковая папиллярная муцинозная неоплазия (IPMN)

IPMN является вторым по распространенности прекурсором РПЖ и наиболее распространенной кистозной неоплазией. Ранее считавшиеся редким, улучшение и расширение применения методов визуализации показали, что почти 14% взрослого населения США имеют кисты ПЖ [65]. Подобно PanIN, IPMN ранее были сгруппированы по степени дисплазии: низкой, средней или высокой [56]. Эта классификация была преобразована в двухуровневую систему, в которой прежняя категория среднего уровня в настоящее время переведена в категорию низкой [55]. IPMN также классифицируют по гистологическому подтипу на желудочный, кишечный, панкреатобилиарный и онкоцитарный. Недавно было показано, что IPMN онкоцитарного типа, часто называемые внутрипротоковыми онкоцитарными папиллярными новообразованиями (IOPN), являются уникальными новообразованиями из IPMN и генетически отличаются от других гистологических подтипов. В новой классификации ВОЗ 5 пересмотра они вместе с тубулопапиллярными неплазиями были отделены от группы IPMN и протоковой аденокарциномы в связи с отсутствием мутации KRAS [66].

Наиболее распространенными и в тоже время самыми ранними изменениями при IPMN являются соматические мутации в онкогенах KRAS и/или GNAS, которые встречаются более чем в 90% случаев [67]. KRAS встречается в 50–80% всех IPMN и считаются наиболее ранним событием [68]. Впервые мутация GNAS была описана Wu в 2011 году, сейчас частота мутаций составляет 40–70% и, что примечательно, она не обнаруживается в других прекурсорах рака ПЖ или при инвазивной аденокарциноме, не ассоциированной с IPMN [69].

Другим геном, в котором при IPMN происходят мутации, является RNF43, обнаруженный в 10–75% случаях [70]. Полногеномное секвенирование показало, что мутации в RNF43 встречаются в 6–11%

случаях всех инвазивных аденокарцином ПЖ, однако не все они ассоциированы с IPMN [71,72].

Инактивация CDKN2A / p16 является поздним событием и обнаруживается на далеко зашедших стадиях. Данные по частоте встречаемости сильно разнятся: при дисплазии высокой степени 50–100% по одним источникам и 0-2% по другим, аналогично для низкой степени - 10–51% или 0-15% [68,73].

Мутации TP53 исключительно редки при IPMN с низкой степенью дисплазии (0-5%), но относительно часто встречаются при IPMN с дисплазией высокой степени (15-20%). Эти данные указывают на то, что мутация TP53 является поздним событием при прогрессировании IPMN [68].

Муцинозная кистозная неоплазия (MCN)

MCN является третьим по частоте прекурсором аденокарциномы ПЖ и составляет около 10% всех панкреатических кист [74]. MCN относятся к муцинозным кистозным неоплазиям и отличаются от IPMN отсутствием связи с протоковой системой ПЖ и характерной стромой овариального типа. Как PanIn и IPMN, MCN ранее были разделены на три группы по степени дисплазии, однако еще в 2015 году по Балтиморскому консенсусу были переведены на двухуровневую систему [55].

Наиболее часто при MCN сообщается о мутации KRAS, однако данные по частоте варьируют в очень широких пределах: от 3% до 100% [67,75] Судя по всему, частота мутаций увеличивается с прогрессией дисплазии [76]. В отличие от IPMN, при MCN мутации GNAS не обнаруживаются [69]. Делеция CDKN2A / p16 происходит на более поздних стадиях развития MCN: в исследовании Conog мутация была выявлена в 56% случаев при high grade и вообще не выявлялась при low grade дисплазии [75]. Еще одной поздней мутацией является таковая в гене TP53, которая выявляется в 25-56% случаев при дисплазии высокой

степени или инвазивной MCN [77]. Потеря экспрессии SMAD4 также более характерна для инвазивных MCN. Описаны мутации редко повреждающихся генов, таких как PIK3CA и PTEN [76].

Таким образом, современное представление о каскаде канцерогенеза поджелудочной железы предполагает на первом этапе формирование предраковых, не инвазивных изменений (PanIN, IPMN, MCN). В последующем, после ряда мутаций эти изменения приобретают свойства злокачественной опухоли.

Диагностика новообразований поджелудочной железы

К сожалению, клинические симптомы при опухолях поджелудочной железы появляются лишь на продвинутых стадиях, что делает раннее обнаружение опухолей этой локализации практически невозможным. Проявления могут включать механическую желтуху, анорексию, неконтролируемую потерю веса, острый панкреатит, неконтролируемый манифестировавший или длительно существующий сахарный диабет, стеаторею. Лабораторная диагностика включает в себя развернутые клинический и биохимический анализы крови с показателями функции печени, почек, онкомаркеры РЭА, СА 19-9, исследование свёртывающей системы крови, общий анализ мочи[6].

Связь многих опухоль-ассоциированных антигенов, таких как раковый эмбриональный антиген (РЭА), панкреатический анти-онкофетальный антиген, СА-125 и СА19-9, - и АК ПЖ была продемонстрирована в опытах, однако наиболее применимыми в клинике и легко трактуемыми являются РЭА и СА19-9. Эти маркеры не являются специфичными и их повышение однозначно не указывает на опухоль, однако именно многократное нарастание титров в динамике позволяет ее заподозрить. Генетическое типирование направлено на выявление соматических мутаций в генах KRAS, TP53, CDKN2A и SMAD4[5].

Трансабдоминальное УЗИ является наиболее простым методом, однако наименее информативным, потому как не позволяет оценить наличие инвазии опухоли в близлежащие структуры, не дает сведений о близких и отдаленных метастазах.

КТ с контрастированием позволяет точно визуализировать локализацию опухоли, определить ее взаиморасположение с крупными сосудами, а также выявить наличие или отсутствие метастазов. При всех плюсах методики, при небольших образованиях (<2 см), в чувствительности она уступает ЭУС.

ЭУС является чувствительным и безопасным методом диагностики, который при дополнении ТАП может быть звеном морфологической диагностики.

Применение МРТ с контрастом в диагностике очаговых поражений ПЖ ограничено выявлением метастазов в печень, которые не удалось подтвердить или исключить другими методами[4,5].

Методы получения клеточного и тканевого материала из очаговых новообразований поджелудочной железы

Учитывая сложное анатомическое расположение и непредсказуемый характер последствий, при контакте с поджелудочной железой, вопрос дооперационного морфологического исследования длительное время считался трудоемким, опасным и зачастую не выполнимым.

Однако в 1986[78] впервые было доложено о возможности пункции поджелудочной железы с целью получения материала для морфологического исследования, после чего пункционные методики стали набирать популярность. На сегодняшний момент можно выделить чрескожные пункции под УЗИ и КТ контролем, тонкоигольную пункцию под ЭУС контролем, интраоперационную пункционную биопсия ПЖ. О диагностической лапаротомии сейчас можно говорить только с

исторической точки зрения, однако метод заслуживает упоминания и по сей день.

На сегодняшний момент ЭУС считается самой чувствительной из визуализирующих методик для детекции образований ПЖ: при сравнении диагностического ЭУС с КТ и трансабдоминальным УЗИ, чувствительность составляет 98%, 74% и 67% соответственно.

Имея высокое качество разрешения, ЭУС в частности полезен для обнаружения опухолей менее 3 см в диаметре: при сравнении показатели чувствительности ЭУС, МРТ и КТ составляют 93%, 67% и 53% соответственно. Для образований размером менее 2 см чувствительность ЭУСа почти в 2 раза больше КТ с контрастированием (94,4% против 50%)[79].

Чрескожная биопсия под КТ-навигацией

Первое упоминание о пункции поджелудочной железы под контролем КТ было сделано в 1986 Dickey. В его исследовании приняло участие 96 пациентов. В исследовании авторы приводят различные значения чувствительности и диагностической точности в зависимости от диаметра иглы: 71,9% и 61,8% для диаметра иглы 22 G и 86,7% и 73,3% для 20 G. Ни одного осложнения не было отмечено вне зависимости от диаметра иглы [78].

Tung в 2015 году проанализировали чрескожную трепан-биопсию под контролем КТ с точки зрения эффективности при солидных образованиях поджелудочной железы. Для этого было проведено ретроспективное исследование с 01.2012 по 09.2013, которое включило в себя данные о 103 пациентах. Диагноз был информативен в 98,1% (101/103), подтверждая в 3,9% (4/103) доброкачественную природу образования, в 94,2% (97/103) злокачественную, среди которых было представлено: 87 аденокарцином, 3 нейроэндокринных опухолей, 6 метастазов и 1 первичной леомиосаркомой. Ни одного серьезного

осложнения в ходе анализа данных выявлено не было. В 8,7% (9/103) случаях отмечались легкие и умеренные осложнения, не требующие лечения: 6 ретроперитонеальных и субкапсулярных гематом, 1 кровотечение, 1 симптомный и 1 бессимптомный панкреатит. В данном исследовании авторы сообщают, что ЧТБ под КТ-контролем имеет точность 98,1% при частоте осложнений 8,7%[80].

Чрескожная пункция под контролем УЗИ

Первая чрескожная биопсия поджелудочной железы под УЗИ-контролем была описана в 1989 году Mitchel. Пункция была выполнена 33 пациентам (19 мужчинам и 14 женщинам) в возрасте от 36 до 74 лет, однако показанием для процедуры было не только подозрение на очаговые изменения поджелудочной железы: у 23 пациентов были обнаружены массы, подозрительные на опухолевые, у 11 из них была желтуха, у 7 пациентов заключение диагностического УЗИ было сомнительным, и у 3 пациентов были выявлены кисты. Во всех случаях морфологическое исследование пункционного материала было информативным и корректным. Диагноз неоплазии был подтвержден по результатам лапаротомии с биопсией или аутопсии. Было отмечено только одно осложнение - сильная абдоминальная боль, которая проходила спонтанно - у 2 пациентов. У 2 пациентов пункцию провести не удалось по неописанным в статье причинам [81].

D'Onofrio в 2016 описал 10-летний опыт ТАП солидных образований ПЖ под УЗИ-контролем, проводимых на базе 2 центров, в нем приняли участие 2024 пациента. Информативной процедура была в 92,2% случаев, показатели чувствительности и точности составили 90,7% и 91 % соответственно. Частота осложнений составила 0,8% - у 12 пациентов отмечались абдоминальные боли, купируемые НПВП и у 5 пациентов непосредственно после процедуры наблюдался выпот в

брюшной полости, однако дальнейшее наблюдение исключило серьезные осложнения [82].

Huang в 2018 году выпустили литературный обзор на основе 13 исследований, проведенных с 1989 по 2016 год, посвященных пункции ПЖ под УЗИ-контролем. Авторы указывают на высокие показатели чувствительности (средняя 94.42%, ДИ 90 - 100%), специфичности (средняя 97.94%, диапазон 94,7-100%) и точности (средняя 95,76%, диапазон 91-100%), при этом тренда увеличения показателей связанных с датой выхода статей не наблюдалось. Возможно, это связано с увеличением количества наблюдений (33 в статье Mitchel в 1989 по сравнению 250 у Kahriman в 2016). Средняя частота осложнений составила 2,08%, наиболее частыми были острый панкреатит, кровотечение и абдоминальные боли [83].

В исследовании Stella et al описан 10-летний опыт применения биопсии под контролем лучевых методов в диагностике солидных образований поджелудочной железы, целью исследования было оценить точность и осложнения, ассоциированные с проведением процедуры. В выборку вошли 82 пациента, которым в период с 06.2004 по 06.2015 проводилась биопсия ПЖ под контролем комбинации КТ и УЗИ или только КТ. Информативный результат был получен в 82,9%. У 9 пациентов (11%) были отмечены небольшие осложнения: незначительное подтекание крови, боль, ранение кишки без клинических последствий. Не было выявлено статистических различий между трепан-биопсией и тонкоигольной пункцией ни по числу осложнений, ни по числу информативных исследований с точки зрения достаточного по объему материала для морфологического исследования [84].

Прохождение иглы через опухолевые массы нарушает их компактную структуру, создавая условия для распространения слущенных клеток по линии пункции. Частота таких трассерных метастазов после

трансабдоминальных пункций составляет 1,4% для пациентов с РПЖ вне зависимости от степени дифференцировки[85].

Интраоперационная биопсия

Reuben в 1978 году провел ретроспективное мультицентровое исследование среди членов панкреатического общества Великобритании и Ирландии, в котором приняли участие 29 хирургов. Нужно отметить, что при диагностической лапаротомии тогда взятие биопсии было не облигатно, более того, при опухолях, признанных нерезектабельными в ходе операции, большинство хирургов (22/27) предпочитали обойти образование и завершить операцию. Даже при резектабельных опухолях биопсия не всегда забиралась. Краевая резекция была немного более популярной, чем кор-биопсия, последняя проводилась непосредственно в ткань железы или через стенку двенадцатиперстной кишки с одинаковой частотой. Трое из хирургов 29 применяли ТАП с цитологией. Точность варьировала от 43% до 95% со средним значением 84%. Однако данные нельзя назвать сопоставимыми, так как в выборках было разное число неоплазий и панкреатитов, а также окончательный диагноз не всегда был подтвержден, основываясь на результатах гистологии. Такие осложнения как панкреатит, кровотечение и инфекция были описаны для всех техник интраоперационной биопсии, формирование фистулы по патоморфозу специфично для трансдуоденального доступа. Частота осложнений колебалась от 1,4% до 9,4%, однако тяжело вычлнить непосредственно осложнения пункции от осложнений самой лапаротомии [86].

Moossa при интраоперационной биопсии на выборке из 69 пациентов оценил общую точность инцизионной биопсии в 92,5%. Осложнений, ассоциированных непосредственно с биопсией, а не оперативным доступом, отмечено не было [87].

В исследовании Arnold была проведена интраоперационная тонкоигольная аспирационная биопсия с последующим цитологическим

исследованием у 606 пациентов. Чувствительность составила 92,4%, специфичность – 99,3%, PPV 99,3%, NPV 91,6%. О частоте осложнений упоминаний в статье не содержится [88].

ЭУС-ТАП

Первый прототип эхоэндоскопа был описан в 1980, коммерческий аппарат с радиальным датчиком был представлен компанией Olympus в 1982 [89]. Аппарат не имел инструментального канала, однако уже в 1984 году Тую и Тутгат высказывают возможность увеличения диагностической ценности метода при использовании биопсийного канала для пункций образований [90]. В начале 90х годов компания Pentax в кооперации с Hitachi выпустила коммерческий аппарат с линейным датчиком, и уже в 1992 году Vilmann провел первую пункцию образования головки ПЖ под ЭУС-контролем [91,92]. В одной из первых работ по оценке эффективности ЭУС-ТАП, опубликованной в 1995, общая чувствительность была 77,3%, однако в исследования включались пункции образований средостения, ПЖ, печени и подслизистых образований верхних отделов ЖКТ. Показатели эффективности отдельно для ПЖ не намного отличались от общей: 75,0% чувствительность, 100% специфичность и 79,1% точность. Ни одна из проведенных 141 процедур не повлекла за собой осложнений [93]. В настоящее время по данным литературы показатели эффективности метода для диагностики солидных образований ПЖ стремятся к 100%: чувствительность 88,6% и специфичность 99,3% по мета-анализу Hebert-Magee [94], чувствительность 85%, специфичность 98% по Hewitt [95] и чувствительность 86,8% и специфичность 95,8% по Puli [96].

В диагностике кистозных образований показатели несколько ниже: метаанализ Thosani показал чувствительность 63% и специфичность 88% при выявлении муцинозных кистозных неоплазий [97].

Метаанализ Wang показывает примерно те же показатели для выявления малигнанных кистозных образований: 51% чувствительность и 94% специфичность [98]. В исследовании Thornton чувствительность 54% и специфичность 93% была определена для ЭУС-ТАП при кистозных муцинозных и немучинозных неоплазиях ПЖ [99]. Пункции кистозных образований часто оказываются неинформативными по причине забора недостаточного по объему клеточного материала, а сопоставление литературных данных затруднено многообразием морфологических форм кистозных неоплазий и соответственно, критериями для их разграничения.

Техника забора материала и возможности морфологической диагностики

Эффективность ЭУС-ТАП во многом зависит от техники проведения исследования и оборудования. Среди факторов, имеющих влияние на эффективность, стоит выделить опыт оператора, диаметр иглы и технику пункции [89].

Диаметр иглы. Для описания размера иглы применяется шкала гейдж (G), описывающая наружный диаметр. В эндоскопии доступны 4 размера: 19 (аспирационная пункция и кор-биопсия), 20 (кор-биопсия), 22 (аспирационная пункция и кор-биопсия) и 25 (ультратонкая игла, аспирационная пункция) [100]. Наиболее широко используется игла 22G, отличающаяся достаточной гибкостью, и позволяющая набрать достаточный по клеточности объем материала при минимальных рисках осложнений [101].

Количество пассажей. Ранее считалось, что для забора достаточного по объему материала необходимо сделать 5-7 проходов иглы через образование [102]. Однако позже в исследовании Mohtamadnejad было показано, что увеличение проходов больше 4 не

увеличивает эффективность [103]. Для игл 22G и 25G с боковой фенестрацией количество пассажей может быть снижено до 1-2 [104,105].

Объем клеточного материала. Для большинства очаговых образований ПЖ не существует точной нижней границы клеточности, при которой возможно проведение морфологической диагностики. Только для нейроэндокринных опухолей необходим подсчет индекса пролиферативной активности (уровень экспрессии Ki-67) не менее чем в 2000 клеток. По данным Американского общества онкологов, ЭУС-ТАП позволяет получить образцы, в которых возможно определение уровня Ki-67 с достоверностью, сравнимой с таковой при итраоперационной биопсии [106].

Таким образом, на сегодняшний день дооперационная морфологическая диагностика новообразований поджелудочной железы необходимый этап диагностического алгоритма. Методики забора материала позволяют провести полноценную морфологическую и, при необходимости, молекулярно-биологическую диагностику. Методом выбора в большинстве клинических рекомендаций считается ЭУС-ТАП. Однако при подготовке данного литобзора мы не нашли достаточного количество отечественных работ, подтверждающих высокую эффективность ЭУС-ТАП. Более того, для ряда клинических специалистов остается спорным вопрос эффективности данной методики и ее необходимости в рутинной практике.

Глава 2

Материал и методы исследования

Материалы исследования

На базе двух ЛПУ г. Санкт-Петербург (ФГБУ «Клиническая больница №122 им. В.Г.Соколова» и ФГБУ «НМИЦ им. В.А.Алмазова»), было проведено ретроспективное когортное исследование результатов ЭУС-ТАП очаговых новообразований поджелудочной железы, выполненных в период 2012 — 2020 гг. Критерием включения являлось наличие протокола ЭУС-ТАП очагового образования ПЖ, а так же наличие морфологического заключения. Критерием исключения являлось отсутствие данных, не позволяющих достоверно судить о результатах и эффективности выполненной пункции у данного пациента.

После анализа критериев включения/исключения, в исследование было включено 244 пациента. Распределение по полу и возрасту было сопоставимо и представлено в таблице 2.1. Таким образом, соотношение мужчины: женщины составило 1,17:1,27.

Таблица 2.1. Распределение пациентов по полу и возрасту

	N	средний возраст
женщины	117	59,39±2,40
мужчины	127	59,06±2,12
всего	244	59,22±1,59

В общей выборке наиболее часто очаговые образования выявлялись в головке (59,8%), на втором месте - в теле (23%), на третьем - в хвосте (11,5%), множественное поражение было наиболее редким (5,7%). Распределение локализаций по частоте представлено на рисунке 2.1.

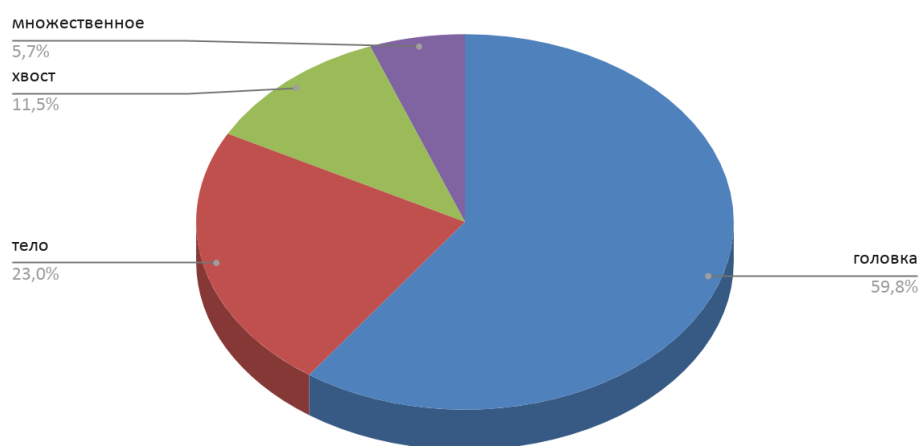


Рисунок 2.1. Распределение новообразований ПЖ по локализации

Среднее значение максимального размера образования в общей группе составило $29,4 \pm 2,09$ мм, в группе солидных - $28,78 \pm 2,47$ мм, в группе кистозно-солидных - $31,07 \pm 4,72$ мм, кистозных - $29,34 \pm 6,13$ мм. Для сравнения максимальных размеров ввиду выраженной асимметрии распределения признака и наличия выбросов был применен тест Краскела-Уоллиса, который не выявил статистически значимых различий ($p=0,68$).

Используемое оборудование

Сканирование проводилось конвексным (линейным) эхоэндоскопом марки Olympus GF-UCT180, с помощью ультразвуковых центров Olympus EU-ME1, EU-ME2, а так же Aloka alfa7. Пункция осуществлялась иглами Boston Scientific Expect 19, 22 и 25 G.

Протокол осмотра и пункции

Все исследования выполнялись под внутривенной седацией. Перед ЭУС проводилась эзофагогастродуоденоскопия для визуальной оценки слизистой верхних отделов ЖКТ, выявления грубых деформаций, язв и инфильтраций, которые могут менять пространственную анатомию или требовать изменения протокола сканирования панкреатобилиарной зоны.

Обязательным являлся детальный осмотр большого дуоденального сосочка.

Эхоэндоскоп под контролем видеодатчика свободно заводился в пищевод и желудок. Далее выполнялось сканирование панкреатобилиарной зоны по стандартной методике. Сканирование включало в себя осмотр всех отделов паренхимы и протоковой системы поджелудочной железы, магистральных сосудов, путей лимфоотока, а также ворота печени и ее левую долю.

После осмотра панкреатобилиарной зоны выбиралось оптимальное положение для пункции, при котором на траектории иглы не лежали сосуды, что подтверждалось в режиме цветного доплеровского картирования (FineFlow). После введения иглы в инструментальный канал выводился ее кончик для калибровки траектории линии прокола и ее длина. Пункция выполнялась при помощи нескольких проходов через образование, после чего игла извлекалась. Обычно выполнялось 3-5 пункций по 5-15 пазов иглой. Выполнялась как стандартная методика (со стилетом), так и методика, при которой канал иглы заполнялся стерильным физиологическим раствором.

После извлечения материала, оценивалось его качество. Визуально определялось наличие белесых тканевых включений. Материал для гистологического исследования, представляющий собой столбики тканей, помещался в 10% раствор формалина в соотношении не менее 20:1. Мазки для цитологического помещались на стекла, которые просушивались на воздухе и маркировались. Нативный материал из истозных неоплазий помещался в стерильную пробирку. Материал транспортировался в одну из трех морфологических лабораторий.

Морфологическое исследование

Морфологическая диагностика проводилась в 3 лабораториях экспертного класса (ФГБУ «Клиническая больница №122 им.

В.Г.Соколова», ФГБУ «НМИЦ им. В.А.Алмазова», ООО «Национальный центр клинической морфологической диагностики»). На базе данных лабораторий выполнялось стандартное цитологическое исследование на предметных стеклах, либо нативного материала из кистозных неоплазий. В случае необходимости из полученного материала изготавливались целл-блоки (cell-block) и дополнительно выполнялись гистологические и иммуногистохимические исследования. В ряде случаев выполнялась жидкостная цитология, однако данных исследований было не достаточно, для их адекватной статистической обработки, как отдельного фактора.

Анализируемые параметры

Анализ параметров проводился в общей выборке, а также отдельно в группах для каждого типа образования. При анализе протоколов помимо кистозных и солидных образований с высокой частотой встречались смешанные, которые нельзя было отнести ни к первой, ни ко второй группе. Было принято решение выделить их в третью группу кистозно-солидных образований, критерием включения в которую была гетерогенность структуры (более 30% кистозного или солидного компонента). Информативность - параметр, выставленный морфологом в заключении после анализа пункционного материала и выполнения всех доступных морфологических методик. Переменная имеет 3 градации: информативное, сомнительное и неинформативное. Исследование расценивалось как информативное при однозначном ответе о наличии клеток опухоли в исследуемом материале, а так же определялся тип образования согласно классификации ВОЗ. Как сомнительное - в случае не однозначной формулировки протокола, в том числе, при употреблении морфологом в заключении формулировок “нельзя исключить”, “подозрение на” и пр. В этих случаях, по материалам данного исследования нельзя было уверенное суждение о наличии опухолевого процесса, либо его принадлежности к тому или иному классификационному

типу. Исследование расценивалось как неинформативное в случае невыявления признаков опухолевого процесса ввиду нескольких причин: описание лишь воспалительных изменений паренхимы и стромы (хр. псевдотуморозный панкреатит), в связи с отсутствием достаточного для исследования клеточного материала, и ввиду повреждения материала, не позволяющего адекватно приготовить и оценить полученный материал. Общая информативность оценивалась по заключениям всех проведенных методов морфологической диагностики. Информативность для каждого из методов: цитологического, гистологического и иммуногистохимического, - дополнительно оценивалась отдельно для сравнения их вклада в общую информативность.

Эффективность рассчитывалась по параметрам специфичности, селективности, прогностической ценности положительного результата, прогностической ценности отрицательного результата и точности для тех исследований, в которых был известен окончательный морфологический диагноз (по результатам исследования операционного материала, повторной пункции, результатам долговременного скрининга). Доверительный интервал для доли рассчитывался по формуле:

$$p \pm 1,96\sqrt{\frac{p * (100\% - p)}{N}}$$

где p-частота наблюдений, N – количество наблюдений.

Сравнение эффективности ЭУС-ТАП с другими методами получения материала для морфологической диагностики было проведено на основе литературных данных. Всего в анализ вошло 19 статей по 4 методам: трансабдоминальному УЗИ и трансабдоминальному КТ с пункцией, диагностической лапароскопии/лапаротомии с биопсией и ЭУС-ТАП. Определение достоверности различий проводилось при помощи однофакторного дисперсионного анализа (one-way ANOVA).

Эффективность ЭУС-ТАП по данным литературы сравнивалась с эффективностью, полученной в практической части для ЛПУ Санкт-Петербурга при помощи непараметрического теста χ^2 при уровне значимости 0,95.

Факторы, влияющие на информативность ЭУС-ТАП

Влияние пола пациента на информативность оценивалось при помощи точного критерия Фишера.

Влияние возраста пациента оценивалось при помощи теста Краскела-Уоллиса в группах информативных, сомнительных и неинформативных исследований. Непараметрический тест был применен ввиду ненормальности распределения признака, что было доказано тестом Шапиро-Уилка.

Локализация была разделена 4 группы соответственно частям ПЖ: головки, включающей дорсальную и вентральную ее часть, перешейка и крючковидного отростка; тела; хвоста и множественного поражения. Множественное поражение подразумевало не только наличие очаговых поражений в двух и более частях ПЖ, но и проведение ЭУС-ТАП хотя бы из двух образований. Ввиду небольшого количество измерений в каждой группе сравнения, анализ проводилось при помощи точного критерия Фишера, являющегося аналогом теста χ^2 для выборок с малым (<10) количеством наблюдений в каждой группе.

Наличие панкреатита оценивалось по роземонтской классификации хронического панкреатита, представленной в таблице 2.2 [107]. При сумме критериев, относящейся к группам I и II, выставлялось наличие сопутствующего панкреатита. Группы сравнения с визуальными признаками панкреатита и без в общей выборке и по подгруппам, анализировались различия при помощи точного критерия Фишера.

Таблица 2.2. Роземонтские ЭУС-критерии хронического панкреатита

большие критерии		малые критерии
А	В	
<p>Гиперэхогенные фокусы, создающие акустическую тень</p> <p>Камни главного протока</p> <p>ПЖ</p>	<p>Лобулярный паттерн по типу “пчелиных сот”</p>	<p>Наличие кист</p> <p>Расширение главного протока более 3,5 мм</p> <p>Нерегулярный контур главного протока</p> <p>Расширение боковых браншей более 1 мм</p> <p>Гиперэхогенность стенки главного протока</p> <p>Участки фиброза</p> <p>Гиперэхогенные фокусы, не имеющие акустической тени</p> <p>Лобулярность не по типу “пчелиных” сот</p>
<p>I Хронический панкреатит подтвержденный: 1А + >3 малых</p> <p style="text-align: center;">1А + В</p> <p style="text-align: center;">2А</p>		
<p>II Предположительно хронический панкреатит: 1А + < 3 малых</p> <p style="text-align: center;">1В + > 3 малых</p> <p style="text-align: center;">>5 малых критериев</p>		
<p>III Неподтвержденный хронический панкреатит: 3-4 малых критерия</p> <p style="text-align: center;">только В или В + <3 малых</p>		
<p>IV Норма: 2 малых критерия</p>		

Все пункции были проведены 4 врачами-эндоскопистами, поэтому возможной была оценка вклада субъективного фактора со стороны эндоскописта. Каждому специалисту был присвоен номер, под которым проводилась оценка информативности выполненных им исследований.

Морфологическая диагностика проводилась в 3 лабораториях экспертного класса, поэтому, аналогично оценке субъективного вклада со стороны эндоскописта, оценивалось влияние фактора лаборатории на информативность исследований. Оба анализа проводились при помощи точного критерия Фишера по причине малого количества наблюдений для отдельных параметров.

Оценивалось влияние размера образования на информативность. Учитывался максимальный размер образования в миллиметрах, указанный в протоколе. Распределение размера образования в группах информативных, сомнительных и неинформативных исследованиях было проверено на нормальности при помощи теста Шапиро-Уилка. Ввиду выраженной асимметрии и наличия выбросов, сравнение проводилось при помощи непараметрического теста Краскела-Уоллиса.

Статистическая обработка данных производилась в программах Google Таблицы и RStudio.

Глава 3

Результаты исследования

Общие данные

В общей группе, после комплексного морфологического исследование было получено 69,3% полностью информативных протокола, в которых описывалось наличие опухолевых тканей, а так же классификационная принадлежность новообразования и, в ряде случаев, дифференцировка опухоли. 14,3% исследований описывали наличие опухолевых клеток, но без определения ее типа, либо в сомнительных формулировках («нельзя исключить», «возможно наличие»). Такие морфологические протоколы относили к сомнительным. В 16,4% морфологические протоколы либо не содержали описания опухолевых изменений, либо описывали материал, по которому не возможно было адекватно оценить морфологическую структуру. Учитывая низкое прогностическое значение отрицательного результата, а следовательно не возможность исключить наличие опухоли в случае отсутствия соответствующих изменений в морфологическом заключении, такие исследования приравнивались к не информативным. Соотношение информативных, сомнительных и не информативных исследований. Представлено на рисунке 3.1.

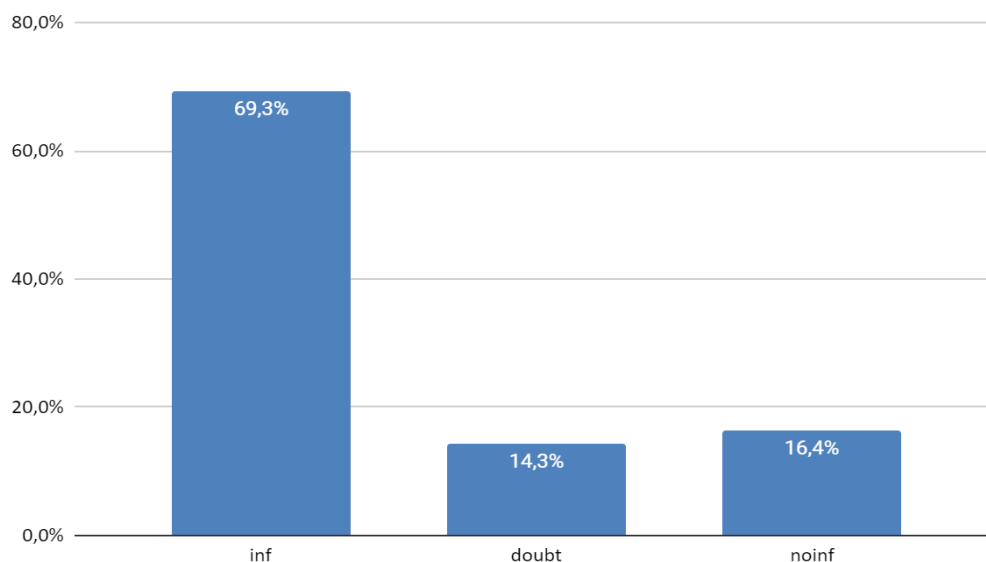


Рисунок 3.1. Соотношение информативных, сомнительных и не информативных морфологических протоколов в общей выборке. inf — информативные протоколы, doubt – сомнительные протоколы, noinf — не информативные протоколы.

Методы морфологической диагностики

Всего в общей выборке у 244 пациентов было выполнено 454 морфологических исследования. Из них 211 цитологических исследований, 149 гистологических и 94 иммуногистохимических (таблица 3.1.). В большинстве случаев, у каждого пациента выполнялся комплекс из нескольких методов. Изолированное цитологическое исследование применялось лишь в 30 случаях (17,5%). Распределения по информативности для каждого метода исследования представлены на рисунке 3.2.

Таблица 3.1. Количество и соотношения различных методов морфологической диагностики

	Количество	%
Цитология	211	86,48%
Гистология	149	61,07%
Иммуногистохимия	94	38,52%

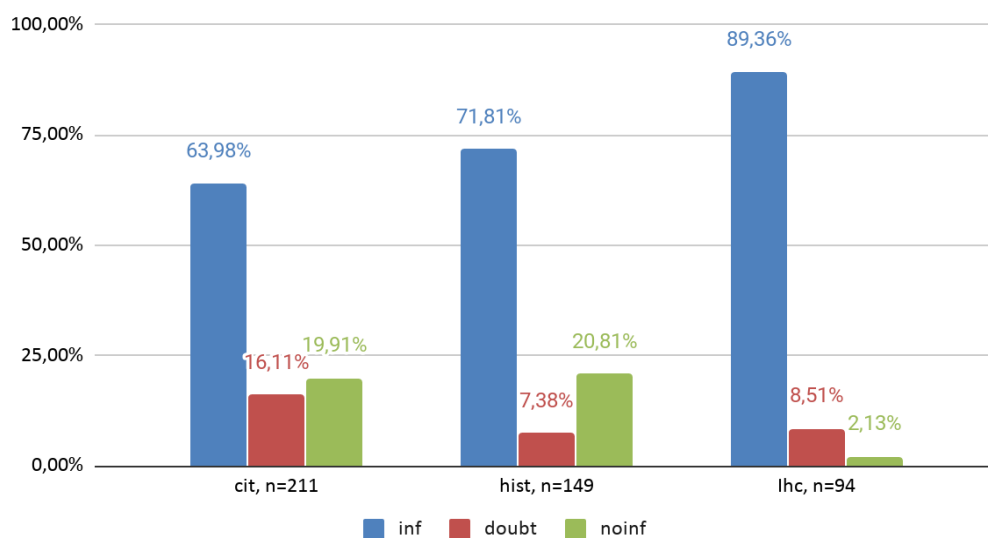


Рисунок 3.2. Информативность различных методов морфологической диагностики cit – цитологические исследования; hist – гистологические исследования, ihc – иммуногистохимические исследования; inf — информативные протоколы; doubt – сомнительные протоколы; noinf — не информативные протоколы.

Частота информативных заключений оказалась значимо выше в группе ИГХ по сравнению с цитологическим исследованием ($p=1.611e-06$) и гистологическим исследованием ($p=3.617e-05$). Гистологическое исследование также превосходит цитологическое по информативности ($p=0.04312$), т.е. цитологическое исследование является наименее информативным в исследуемой группе.

Нами был выполнен анализ случаев не информативных исследований. Данная группа была разбита на 2 подгруппы. Подгруппу 1 составили пациенты с полностью не информативными морфологическими протоколами, в подгруппу 2 вошли пациенты, у которых описываются воспалительные изменения, (рисунок 3.3).

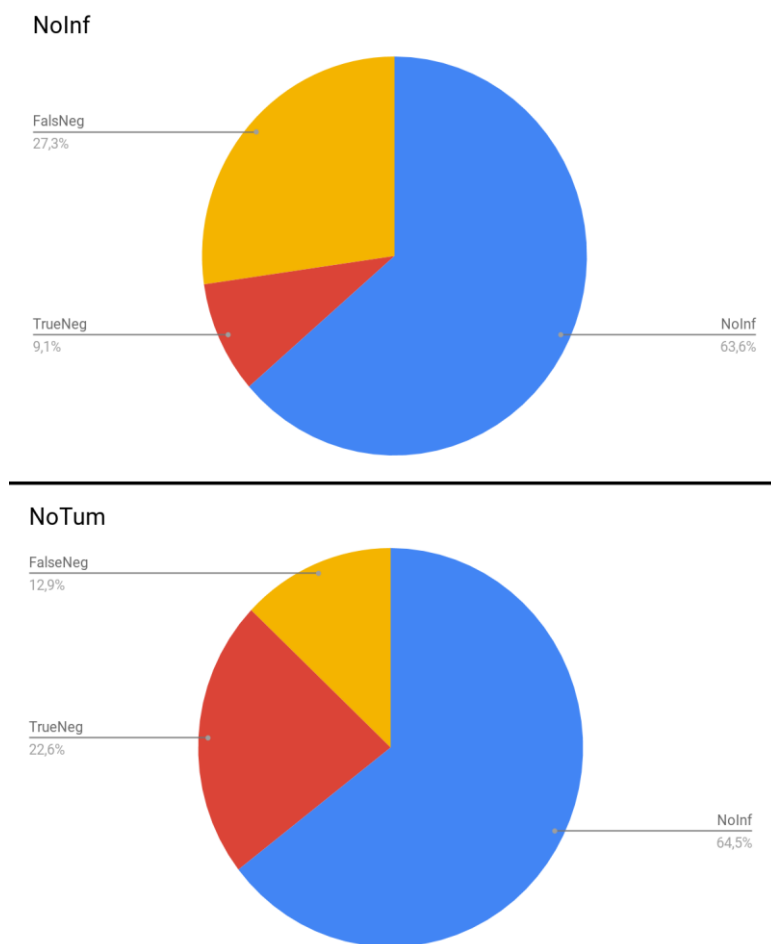


Рисунок 3.3. Пациенты с ложно-негативными и ложно-позитивными исследованиями. NoInf – подгруппа 1 (не информативные исследования); NoTum — подгруппа 2 (исследования, описывающие воспалительные изменения);

Учитывая выполненные оперативные вмешательства, результаты повторных пункций, длительное (более 2-х лет) динамическое наблюдение было выявлено, что у 9,1% пациентов из группы не информативных исследований очаговые образования были не опухолевой природы. Так же подтвердилась воспалительная природа изменений у 22,6% пациентов в

подгруппе 2. 27,3% и 12,9% составили ложно-негативные результаты соответственно в подгруппах 1 и 2. 63,6% и 64,5% пациентов соответственно все еще находятся под наблюдением и требуют дальнейшей оценки. Важным является то, что в подгруппе 1 достоверно чаще встречаются ложно-негативные результаты, а значит, пациенты с неинформативными исследованиями должны находиться под пристальным наблюдением. Данное наблюдение подтверждает низкую прогностическую значимость отрицательного результата ЭУС-ТАП, о чем будет сказано ниже.

Морфологический профиль новообразований поджелудочной железы

После оценки всех методов исследования, выявления ложно-положительных и ложно-негативных результатов, нами был составлен морфологический профиль очаговых образований поджелудочной железы по результатам ЭУС-ТАП.

Очаговые образования поджелудочной железы представляют собой гетерогенную группу заболеваний, объединенную по признаку локальности поражения. В таблице 3.2 представлены морфологические диагнозы и частота, с которой они встретились при анализе данных.

Ca	NET	CystNeo	Other	Inflam	NoTum	NoInf
54,9%	14,9%	8,1%	4,9%	3,3%	9,8%	4,1%
(n=134)	(n=36)	(n=20)	(n=12)	(n=8)	(n=24)	(n=10)

Таблица 3.2. Морфологический профиль очаговых образований поджелудочной железы по данным ЭУС-ТАП: Ca – карциномы; NET — нейроэндокринные опухоли; CystNeo — кистозные неоплазии; Other – другие, редкие типы новообразований; Inflam – воспалительные изменения; NoTum — признаки отсутствия опухоли; NoInf — неинформативные исследования.

В отличие от распространенных убеждений, что карциномы составляют до 95% всех образований ПЖ, в исследовании частота ее

встречаемости составила менее 54,9%. Второй, по частоте встречаемости является группа нейроэндокринных образований (14,9%). На третьем месте располагается группа кистозных неоплазий (7,4%). Безусловно, что после распределения пациентов из группы неинформативных исследований данные могут несколько измениться, однако это не повлияет принципиально на соотношение выявленных неоплазий.

Профиль карцином представлен на рисунке 3.4. В большинстве случаев карциномы были представлены внутрипротоковыми аденокарциномами, однако в ряде случаев были выявлены другие типы карцином, таких как, аденосквамозная или ацинарноклеточная карцинома.

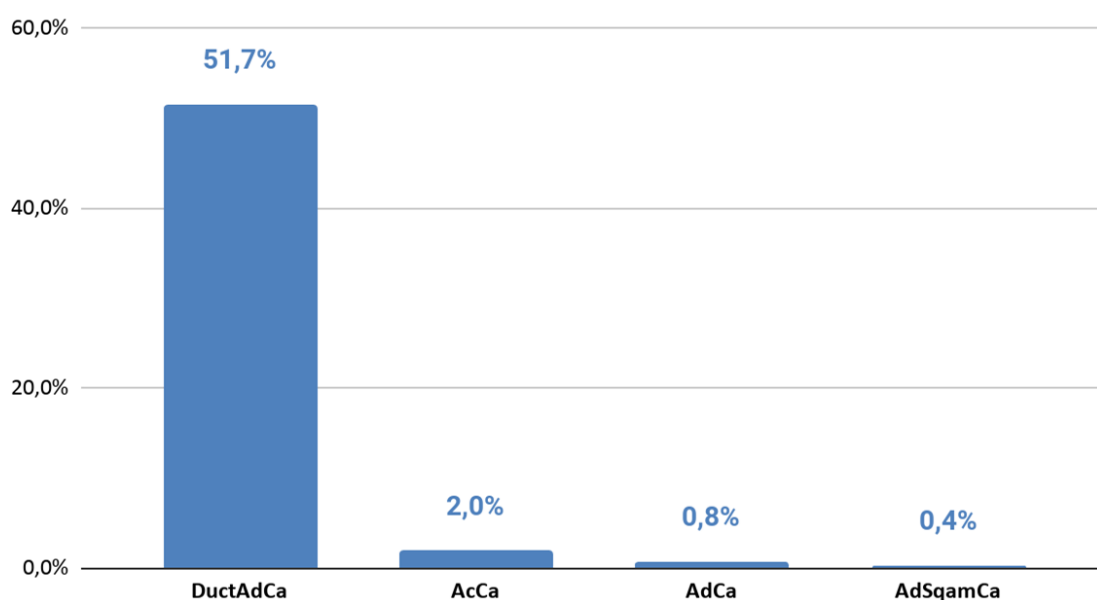


Рисунок 3.4. Профиль карцином. DuctAdCa – протоковая аденокарцинома; AdSqamCa – аденосквамозная карцинома; AdCa – аденокарцинома; AcCa – ацинарноклеточная карцинома

Профиль редко встречающихся образований, объединенных в группу “другие” представлен на рисунке 3.5. В этой группе наиболее часто встретились панкреатические интраэпителиальные неоплазии, однако были представлены такие редкие образования, как лимфома ПЖ,

метастатические поражения рака почки и желудка. Гастроинтестинальная стромальная опухоль исходила из двенадцатиперстной кишки. Но она также вошла в исследование, так как полностью располагалась в паренхиме ПЖ и первоначально была расценена опухоль железы.

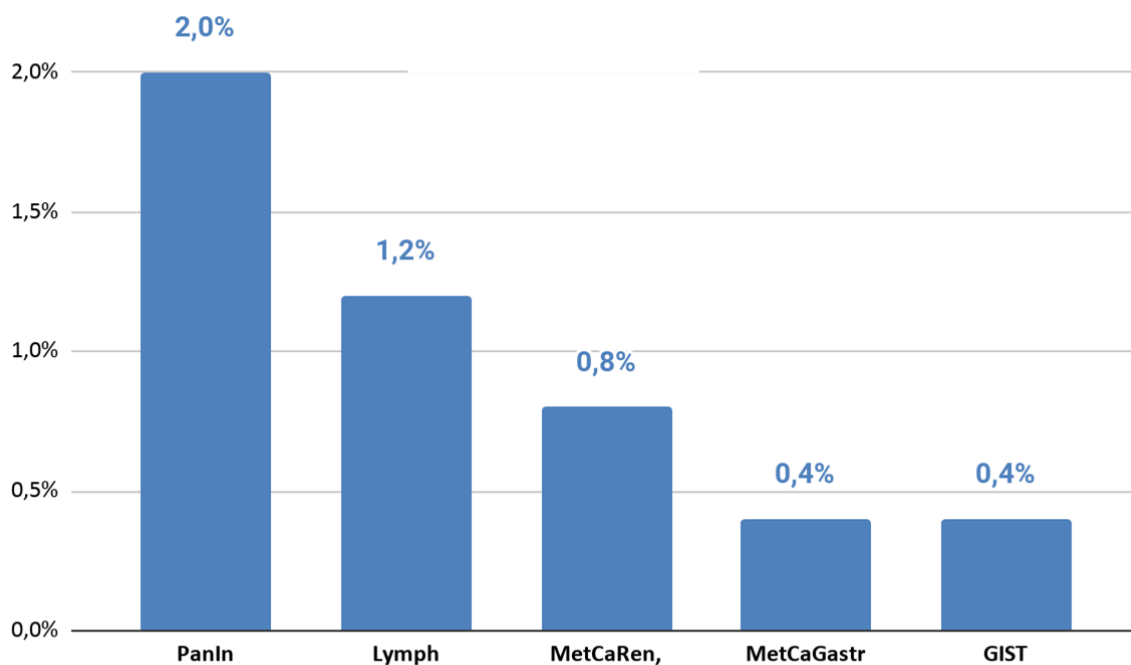


Рисунок 3.5. Профиль редко встречающихся образований поджелудочной железы. PanIn – панкреатическая интраэпителиальная неоплазия, Lymph – лимфома, SPN – солидная папиллярная опухоль, MetCaRen – метастаз почечноклеточного рака, MetCaGastr – метастаз рака желудка, GIST – гастроинтестинальная стромальная опухоль

Профиль кистозных неоплазий представлен на рисунке 3.6. Наиболее часто в этой группе встретились внутрипротоковые псевдопапиллярные муцинозные неоплазии, в 4 раза реже выявлялись серозные и муцинозные кистозные неоплазии.

Таким образом, наше исследование подтверждает, что очаговые образования поджелудочной железы являются достаточно разнородной группой. Учитывая различные подходы в ведении пациентов с различными опухолями, стоит еще раз подчеркнуть важность

морфологической диагностики, как этапа ведения пациентов данного профиля.

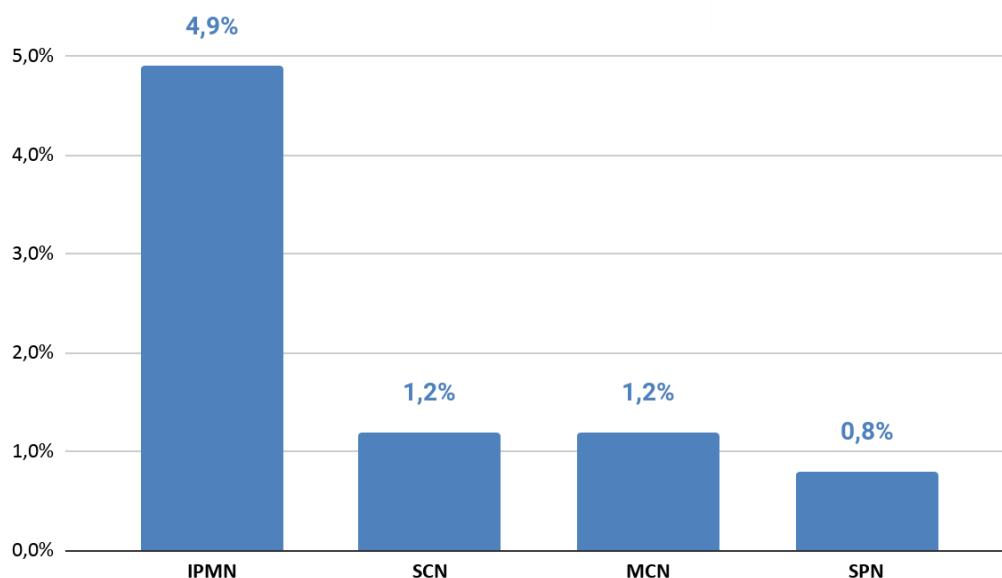


Рисунок 3.6. Профиль кистозных образований. Примечание: IPMN – внутрипротоковая псевдопапиллярная муцинозная неоплазия, SCN – серозная кистозная неоплазия, MCN – муцинозная кистозная неоплазия

Оценка эффективности ЭУС-ТАП

Была рассчитана эффективность ЭУС-ТАП в общей группе по данным, полученным в ходе практической части исследования. Показатели составили следующие значения: специфичность 90% (95% ДИ: 55,50%-99,75%) , селективность 81,08% (95% ДИ: 64,84%-92,04%), прогностическая ценность положительного ответа 96,77%(95% ДИ: 82,28%-99,49%), прогностическая ценность отрицательного ответа 56,25% (95% ДИ: 39,01%-72,10%) и точность 82,98% (95% ДИ: 69,19%-92,35%).

С целью сравнения эффективности ЭУС-ТАП, с другими методиками получения материала из очаговых образований ПЖ, нами был проведен анализ различных исследований в доступной нам литературе.

Данные литературы по эффективности пункций ПЖ, выполненных различными методиками, представлены в таблице 3.3. Итоговые значения представлены на рисунке 3.7.

Таблица 3.3. Данные международных исследований по эффективности различных ТАП новообразований поджелудочной железы[80-87,89,92,94-99].

метод	автор	год	N	Se	Sp	PPV	NPV	Ac	частота осложнений
CT	CJ Tyng	2015	103	97,98%	100%	100%	66,70%	98,05%	8,70%
	YY Su	2019	409	93,06%	100%	100%	34,15%	93,39%	8,60%
	MY Hsu	2016	85	88,80%	100%	100%	50%	89,90%	20,20%
	SD Paulsen	2006	107	93,90%	100%	100%	60%	94,40%	2,80%
average CT				93,44%±3,68%	100%	100%	52,71%±13,86%	93,94%±3,29%	
US	<u>RY Yang</u>	2015	88	92,50%	100%	100%	57%	93,20%	3,30%
	I Bhatti	2016	153	95,00%	90%	-	42%	91%	1,96% но из них одна смерть
	<u>G Kahriramin</u>	2016	250	97,20%	94,30%	99,50%	75%	94,80%	4%, 3 из них смерти
	GA	2009	545	100%	99,38%	100%	90,64%	99,40%	1,50%

	Zamboni				%	%			
	HH Okasha	2013	125	90,48%	85,58%	94,67%	76	87,20%	5,60%
	M D'Onofrio	2016	2024	100%	98,70%	100%	75,50%	98,70%	0,80%
average US				94,67%± 2,92	96,56%±3, 95%	98,83%± 1,71%	80%±12, 33%	95,24%± 3,19%	
Intra op	F Arnold	2003	606	99,30%	92,40%	99,30%	91,60%	82%	na
	A Sáez	1995	90	100%	80%	100%	70%	91	0
	ME Schadt	1991	166	100%	93%	100%	92,73%	97,40%	0
	J Chen	2018	525	100%	97,70%	100%	86,52%	97,70%	0,04%
average IO				90,8%±7, 41%	99,8%±0, 34%	99,8%±0, 34%	85,2%±1, 0,27%	92,0%± 7,21%	
EUS	JP Bergeron	2015	1212	85,90%	83,20%	95,90%	90,70%	88,20%	-
	L Fisher	2009	100	100%	94,30%	100%	72,20%	95%	2%
	KE Volmar	2005	843	98,80%	79,98%	99,20%	72,50%	86,50%	-
	L Yang	2018	194	100%	83,40%	100%	30,20%	84,50%	-
				85,22%± 6,13%	96,18%±6, 72%	98,78%± 1,9%	66,4%±2, 5,15%	88,55%± 4,47%	

При сравнении чувствительности ($F=2,43$, $p=0,84$), специфичности ($F=0,837$, $p=1,143$), прогностической значимости положительного ($F=0,607$, $p=0,621$) и отрицательного ($F=0,607$, $p=0,621$) ответа и точности ($F=1,29$, $p=1,013$) пункционных методик по данным литературы однофакторным дисперсионным анализом ни по одному критерию значимых различий получено не было. Таким образом, можно сделать вывод, что ЭУС-ТАП как метод забора морфологического материала сравним по эффективности с другими существующими методами.

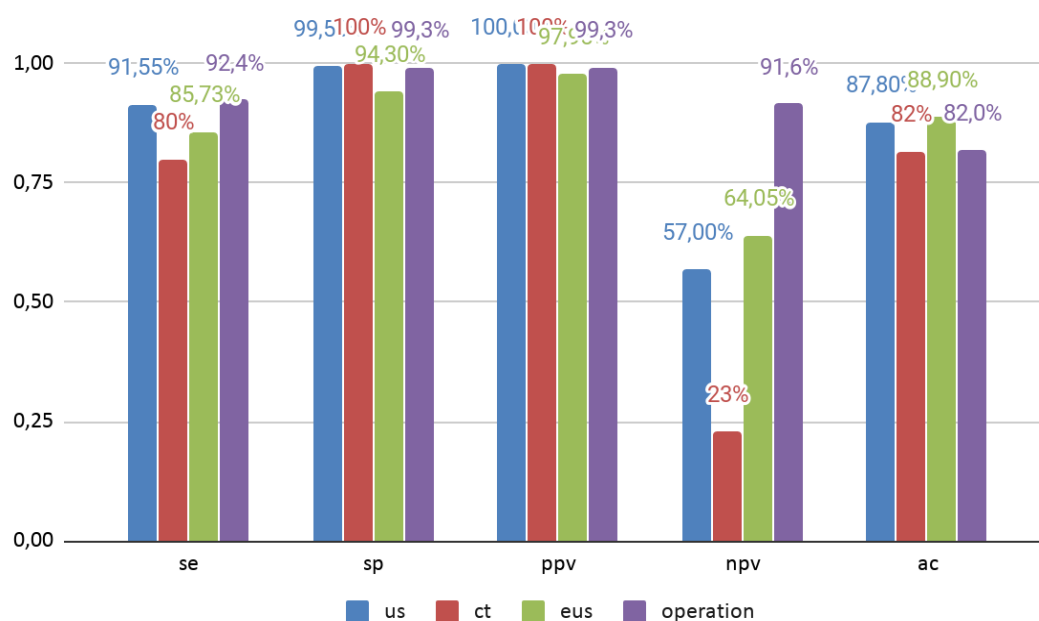


Рисунок 3.7. Эффективность различных методов ТАП по данным литературы. US – трансброминальное УЗИ; СТ — компьютерная томография; EUS – ЭУС; Operation — интраоперационная ТАП

Провести метаанализ осложнений по данным источникам литературы не представляется возможным по ряду причин. Так, в ряде исследований не было данных об осложнениях вообще, что не означает их отсутствие. В более ранних исследованиях, посвященных, как правило, интраоперационной биопсии, срок наблюдения за пациентом не превышал

1 суток, и при невыявлении осложнений в этот период наблюдение останавливалось. Само понятие осложнений включало в себя только современную группу “серьезных”, в то время такие минорные осложнения, как произвольно проходящие абдоминальные боли не учитывались. Однако, в обзоре литературы представлены данные о меньшем количестве осложнений ЭУС-ТАП, по сравнению с другими методиками.

При сравнении литературных данных с эффективностью полученной в нашем исследовании статистически значимых различий получено не было ($\chi^2=2,8147$, $p=0,09$). Подробная информация представлена в таблице 3.4.

Таблица 3.4. Сравнение эффективности ЭУС-ТАП по данным литературы с расчетными

	Литературные данные	Расчётные
se	85,22% ± 6,13%	81,80% ± 13,6%
sp	96,18% ± 6,72%	90% ± 22,13%
ppv	98,78% ± 1,90%	96,70% ± 8,61%
npv	66,40% ± 25,15%	56,25% ± 16,55%
ac	88,55% ± 4,47%	83,00% ± 23,16%

Полученные данные позволяют говорить о том, что эффективность ЭУС-ТАП, проведенных в исследуемых ЛПУ Санкт-Петербурга соответствует мировому уровню.

Факторы, влияющие на эффективность ЭУС-ТАП

Для оценки влияния различных факторов на ЭУС-ТАП были исследованы следующие факторы: пол, возраст, размер новообразования,

его локализация, тип опухоли (солидная, смешанная, кистозная), наличие сопутствующего панкреатита, субъективный фактор эндоскописта и морфологической лаборатории.

Пол и возраст пациента не имели влияния на информативность ($p=0,97$ и $p=0,57$).

Выявлены значительные различия информативности исследования при различных типах образований (рисунок 3.8.). Так, в группе солидных образований информативных ответов было 75,5%, кистозно-солидных — 80,4%, а кистозных лишь 28,9%. Отличия в информативности морфологического исследования ЭУС-ТАП кистозных образований статистически значимы ($\chi^2 = 38,397$, $p = 9.393e-07$).

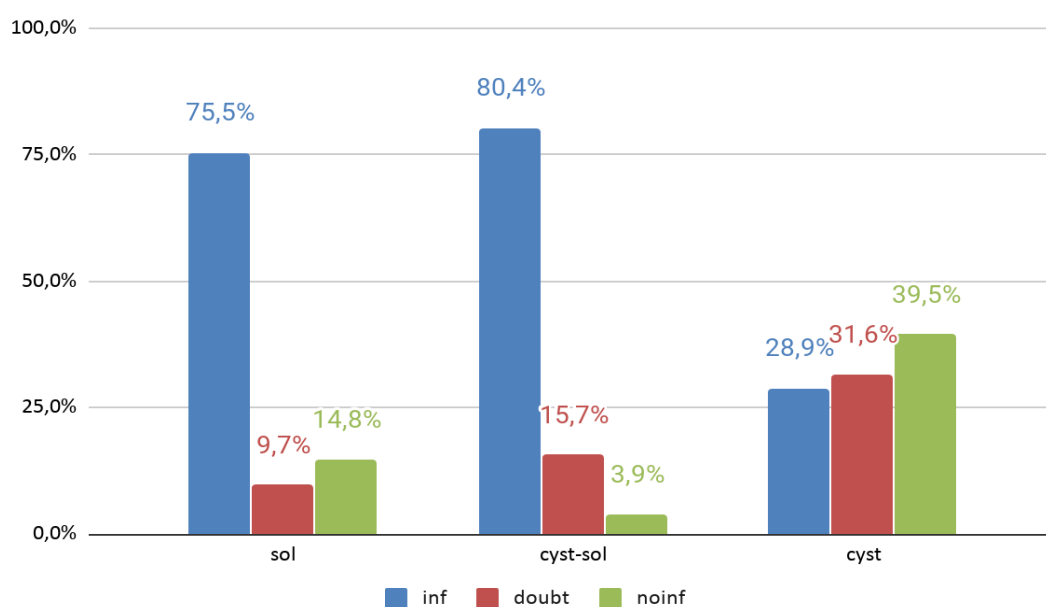


Рисунок 3.8. Распределение информативности в зависимости от типа образования.

Примечание: sol – солидное образование, cyst-sol – кистозно-солидное, cyst – кистозное, inf – информативно, doubd – сомнительно, noinf – неинформативное исследование

Это, связано с несколькими факторами. Во-первых, низкой клеточностью содержимого кисты, даже в случае кистозных неоплазий. Во-вторых, именно при пункции кисты в подавляющем большинстве случаев мы получаем именно клеточный материал, на котором не

возможно выполнение лишь цитологического исследования. И в-третьих, клеточные элементы кистозных неоплазий, таких как муцинозные кисты, при цитологическом исследовании трудно отличимы от эпителия желудка или кишки и могут быть приняты за «путевые» клетки. Возможна так же и обратная ситуация, что повышает риск ложно-положительных ответов при пункции кистозных неоплазий.

Возможности анализа содержимого кисты не заканчиваются на цитологическом и гистологическом исследовании. Полученный материал должен так же направляться на биохимическое исследование, а по возможности и необходимости на молекулярно-биологическое. При биохимическом исследовании определяется уровень амилазы и липазы, что показывает возможность связи с протоковой системой поджелудочной железы, а так же РЭА, который с высокой специфичностью указывает на наличие муцинозной опухоли.

На примере 2 клинических случаев можно продемонстрировать необходимость дополнительных методов исследования при кистозных неоплазиях для постановки правильного диагноза.

Пациентка Т. 51 год, поступила с клиникой болевого абдоминального синдрома. В крови в динамике отмечалось нарастание хромогранина (маркер опухолей APUD-системы). При ЭУС выявлено кистозное образование 28 мм в размере. По визуальным признакам нельзя было отнести данную кистозную неоплазию ни к одному из подтипов (рисунок 3.9). Была выполнена ЭУС-ТАП, но цитологическое исследование оказалось не информативным ввиду отсутствия клеточного материала. При биохимическом анализе содержимого кисты отмечено многократное повышение уровня амилазы до 4452 Ед/л (что указывает на ее связь с протоком) и РЭА до 1010,0 нг/мл. Предварительных диагнозов IPMN-BD. По результатам обследования было принято решение об

оперативном лечении. При послеоперационном морфологическом исследовании подтвержден диагноз IPMN.

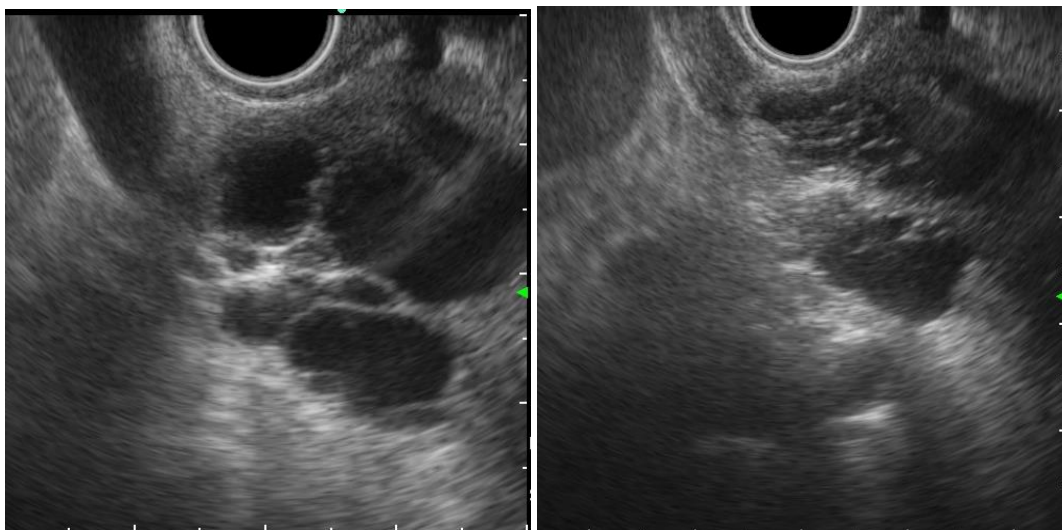


Рисунок 3.9. ЭУС картина кистозной неоплазии поджелудочной железы пациентки Т. На левом снимке определяется кистозная неоплазия неправильной формы, с множественными внутренними перегородками, без единой капсулы, что может быть расценено, как признаки IPMN-BD. Однако на правом снимке, в этой же неоплазии выявлен микрокистозный компонент, что может быть признаком SCN

Пациентка П. 39 лет, стали беспокоить боли в правом подреберье. Было выполнено УЗИ ОБП, на котором была выявлена киста ПЖ. Учитывая клинику панкреатита, данная киста была расценена как псевдокиста. Пациентке было выполнено наружное дренирование кисты под контролем УЗИ. Через 6 месяцев признаков кисты не было и дренаж был удален. Через три месяца при контрольном УЗИ выявлено кистозное образование, прежних размеров. На ЭУС, в проекции хвоста ПЖ определялось округлой формы анэхогенное образование, размером до 3 см. В крае образования определялись тонкие гиперэхогенные септы (рисунок 3.10). Была выполнена тонкоигольная пункция. Цитологическое исследование было не информативно, в связи с отсутствием клеточного материала. При биохимическом анализе уровень амилазы составил лишь – 66 Ед/л (что говорит об отсутствии связи с протоком ПЖ), РЭА повышен до 391.8 нг/мл (признак муцинозной опухоли). По совокупности признаков

выставлен предоперационный диагноз — муцинозная кистозная неоплазия MCN. Принято решение о необходимости оперативного лечения в объеме резекции хвоста ПЖ. По данным морфологического анализа послеоперационного материала образование являлось MCN с низкой степенью дисплазии.

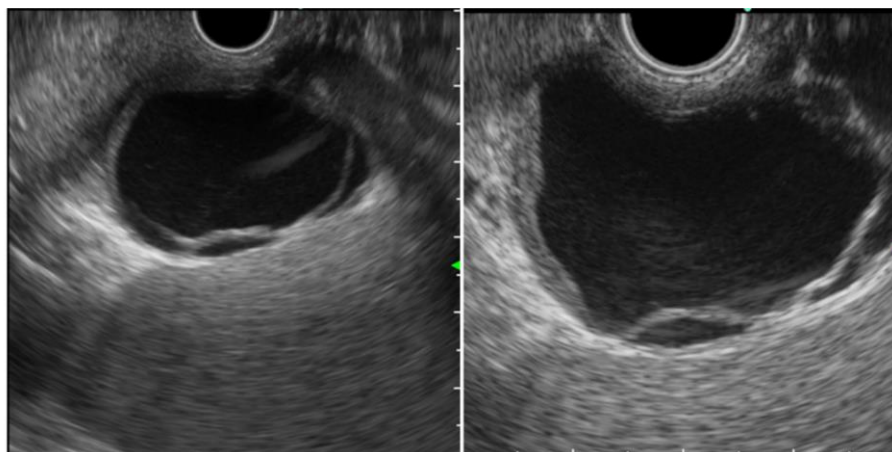


Рисунок 3.10. ЭУС картина кистозной неоплазии поджелудочной железы пациентки П. На снимках определяется кистозное образование, которое по совокупности визуальных признаков может быть расценено как MCN или псевдокиста поджелудочной железы

Данные клинические случаи еще раз подчеркивают сложности диагностики кистозных образований поджелудочной железы и необходимость дополнительных методов исследования для принятия решения о тактике лечения пациентов.

Локализация образования не влияла на информативность ЭУС-ТАП (p -value = 0.2022). Размер образования так же не влиял на информативность ($p=0,6888$). Данные проведенного анализа Краскела-Уоллиса позволяют говорить лишь о том, что отсутствует линейная зависимость между информативностью и размером образования.

При сопутствующем панкреатите информативность была значимо ниже в группе солидных образований ($p=0,0026$). Данный факт может

быть обусловлен ухудшением качества сонографического изображения при панкреатите ввиду диффузного изменения плотности ПЖ, перекрытием сигнала от кальцинатов.

Вклад субъективного фактора со стороны эндоскописта не имел влияние на информативность ($p=0,3617$). Так же не влиял на информативность вклад со стороны лаборатории морфологической диагностики ($p=0,0902$). При этом, следует учитывать, что 90,9% всех ЭУС-ТАП было выполнено двумя эндоскопистами. Так же все исследованные морфологические лаборатории являются лабораториями экспертного класса. В связи с этим, параметры субъективизма эндоскописта и влияние морфологической лаборатории на эффективность пункции требуют дополнительных исследований.

Осложнения

Осложнения отмечались только в группе кистозных образований и при пересчете частоты на все исследования составили 1,6% (4/244). Имело место одно кровотечение, одна гематома, один реактивный панкреатит, одно абсцедирование кисты, однако оперативного вмешательства потребовали только 2 из них (0,8%) - кровотечение и абсцедирование.

Выводы

ЭУС-ТАП сопоставим по эффективности с другими методами забора материала при очаговых образованиях поджелудочной железы, однако связан с меньшим количеством осложнений.

Такие факторы как возраст, пол, размер образования, его локализация не влияют на информативность ЭУС-ТАП.

Сопутствующий хронический панкреатит достоверно снижает информативность ЭУС-ТАП в группе солидных образований.

ЭУС-ТАП кистозных образований связан с наименьшей информативностью и наибольшим количеством осложнений.

Список литературы

1. ASGE Standards of Practice Committee et al. The role of endoscopy in the evaluation and management of patients with solid pancreatic neoplasia Prepared by //Gastrointestinal Endoscopy. – 2016. – Т. 83. – №. 1. – С. 17-28.
2. Canto M. I. et al. Frequent detection of pancreatic lesions in asymptomatic high-risk individuals //Gastroenterology. – 2012. – Т. 142. – №. 4. – С. 796-804.
3. Shin E. J., Canto M. I. Pancreatic cancer screening //Gastroenterology Clinics. – 2012. – Т. 41. – №. 1. – С. 143-157.
4. Muthusamy V. R. et al. The role of endoscopy in the diagnosis and treatment of cystic pancreatic neoplasms //Gastrointestinal endoscopy. – 2016. – Т. 84. – №. 1. – С. 1-9.
5. Tempero M. A. et al. Pancreatic adenocarcinoma, version 2.2017, NCCN clinical practice guidelines in oncology //Journal of the National Comprehensive Cancer Network. – 2017. – Т. 15. – №. 8. – С. 1028-1061.
6. Покатаев И.А., Алиева С. Б, Гладков О.А., Загайнов В. Е., Кудашкин Н. Е., Патютко Ю.И. и соавт. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака поджелудочной железы // Злокачественные опухоли : Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2017 (том 7). С. 367–379.
7. Bray F. et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries //CA: a cancer journal for clinicians. – 2018. – Т. 68. – №. 6. – С. 394-424.]
8. Rawla P., Sunkara T., Gaduputi V. Epidemiology of Pancreatic Cancer: Global Trends, Etiology and Risk Factors //World journal of oncology. – 2019. – Т. 10. – №. 1. – С. 10.

9. Bosetti C. et al. Pancreatic cancer: overview of descriptive epidemiology //Molecular carcinogenesis. – 2012. – Т. 51. – №. 1. – С. 3-13.].
10. Аксель Е. М. Статистика злокачественных новообразований желудочно-кишечного тракта //Сибирский онкологический журнал. – 2017. – Т. 16. – №. 3
11. статистический сборник минздрава 2018: 11.социально значимые заболевания населения России в 2018 году.
12. Zerboni G. et al. Systematic review and meta-analysis: prevalence of incidentally detected pancreatic cystic lesions in asymptomatic individuals //Pancreatology. – 2019. – Т. 19. – №. 1. – С. 2-9.
13. Farrell J. J. Prevalence, diagnosis and management of pancreatic cystic neoplasms: current status and future directions //Gut and liver. – 2015. – Т. 9. – №. 5. – С. 571.
14. Midha S., Chawla S., Garg P. K. Modifiable and non-modifiable risk factors for pancreatic cancer: A review //Cancer letters. – 2016. – Т. 381. – №. 1. – С. 269-277.
15. International Agency for Research on Cancer et al. Global cancer observatory //World Health Organization. <http://gco.iarc.fr>. Accessed. – 2018. – Т. 8
16. Wolpin B. M. et al. ABO blood group and the risk of pancreatic cancer //Journal of the National Cancer Institute. – 2009. – Т. 101. – №. 6. – С. 424-431.
17. Memba R. et al. The potential role of gut microbiota in pancreatic disease: a systematic review //Pancreatology. – 2017. – Т. 17. – №. 6. – С. 867-874.
18. Stevens R. J., Roddam A. W., Beral V. Pancreatic cancer in type 1 and young-onset diabetes: systematic review and meta-analysis //British journal of cancer. – 2007. – Т. 96. – №. 3. – С. 507-509.

19. Huxley R. et al. Type-II diabetes and pancreatic cancer: a meta-analysis of 36 studies //British journal of cancer. – 2005. – T. 92. – №. 11. – C. 2076-2083.
20. Becker A. E. et al. Pancreatic ductal adenocarcinoma: risk factors, screening, and early detection //World journal of gastroenterology: WJG. – 2014. – T. 20. – №. 32. – C. 11182.
21. Ilic M., Ilic I. Epidemiology of pancreatic cancer //World journal of gastroenterology. – 2016. – T. 22. – №. 44. – C. 9694.
22. Dudley B., Brand R. E. Pancreatic Cancer Surveillance: Who, When, and How //Current treatment options in gastroenterology. – 2019. – T. 17. – №. 4. – C. 681-691.
23. Chen F., Roberts N. J., Klein A. P. Inherited pancreatic cancer //Chinese clinical oncology. – 2017. – T. 6. – №. 6. – C. 58.
24. Bosetti C. et al. Cigarette smoking and pancreatic cancer: an analysis from the International Pancreatic Cancer Case-Control Consortium (Panc4) //Annals of oncology. – 2012. – T. 23. – №. 7. – C. 1880-1888
25. Lynch S. M. et al. Cigarette smoking and pancreatic cancer: a pooled analysis from the pancreatic cancer cohort consortium //American journal of epidemiology. – 2009. – T. 170. – №. 4. – C. 403-413.
26. Wang Y. T. et al. Association between alcohol intake and the risk of pancreatic cancer: a dose–response meta-analysis of cohort studies //BMC cancer. – 2016. – T. 16. – №. 1. – C. 212.
27. Samokhvalov A. V., Rehm J., Roerecke M. Alcohol consumption as a risk factor for acute and chronic pancreatitis: a systematic review and a series of meta-analyses //EBioMedicine. – 2015. – T. 2. – №. 12. – C. 1996-2002.
28. Raimondi S. et al. Pancreatic cancer in chronic pancreatitis; aetiology, incidence, and early detection //Best practice & research Clinical gastroenterology. – 2010. – T. 24. – №. 3. – C. 349-358.

29. Aune D. et al. Body mass index, abdominal fatness and pancreatic cancer risk: a systematic review and non-linear dose-response meta-analysis of prospective studies //Annals of oncology. – 2012. – T. 23. – №. 4. – C. 843-852.
30. McGuigan A. et al. Pancreatic cancer: A review of clinical diagnosis, epidemiology, treatment and outcomes //World journal of gastroenterology. – 2018. – T. 24. – №. 43. – C. 4846.
31. Bao Y. et al. Predicted vitamin D status and pancreatic cancer risk in two prospective cohort studies //British journal of cancer. – 2010. – T. 102. – №. 9. – C. 1422-1427.
32. Guo Y. et al. Helicobacter pylori infection and pancreatic cancer risk: a meta-analysis //Journal of cancer research and therapeutics. – 2016. – T. 12. – №. 8. – C. 229.
33. El-Serag H. B. et al. Risk of hepatobiliary and pancreatic cancers after hepatitis C virus infection: a population-based study of US veterans //Hepatology. – 2009. – T. 49. – №. 1. – C. 116-123.
34. Bosman F. T. et al. WHO classification of tumours of the digestive system. – World Health Organization, 2010. – №. Ed. 4.
35. Gandhi N. S. et al. Imaging mimics of pancreatic ductal adenocarcinoma //Abdominal Radiology. – 2018. – T. 43. – №. 2. – C. 273-284.
36. Kim J. K. et al. Focal pancreatic mass: Distinction of pancreatic cancer from chronic pancreatitis using gadolinium-enhanced 3D-gradient-echo MRI //Journal of Magnetic Resonance Imaging: An Official Journal of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine. – 2007. – T. 26. – №. 2. – C. 313-322.
37. Mohamed R. M., Yan B. M. Contrast enhanced endoscopic ultrasound: More than just a fancy Doppler //World journal of gastrointestinal endoscopy. – 2010. – T. 2. – №. 7. – C. 237.

38. National Comprehensive Cancer Network et al. Clinical practice guidelines in oncology: Neuroendocrine tumors. Version 2. 2017. – 2017.
39. Anil G. et al. Solid pseudopapillary neoplasm of the pancreas: CT imaging features and radiologic-pathologic correlation //Diagnostic and Interventional Radiology. – 2017. – T. 23. – №. 2. – C. 94
40. Papavramidis T, Papavramidis S (2005) Solid pseudopapillary tumors of the pancreas: review of 718 patients reported in English literature. J Am CollSurg 200(6): 965–972.
41. Lubezky N. et al. Solid pseudopapillary neoplasm of the pancreas: management and long-term outcome //European Journal of Surgical Oncology (EJSO). – 2017. – T. 43. – №. 6. – C. 1056-1060.
42. Troy K. M., Lee K. S. Case 7: Acinar Cell Carcinoma //Pancreatic Imaging. – Springer, Cham, 2017. – C. 27-30.
43. Bhosale P. et al. CT imaging features of acinar cell carcinoma and its hepatic metastases //Abdominal imaging. – 2013. – T. 38. – №. 6. – C. 1383-1390.
44. Brugge WR (2015) Diagnosis and management of cystic lesions of the pancreas. J GastrointestOncol 6(4): 375–388.
45. Tanaka M, Fernandez-del Castillo C, Adsay V, Chari S, Falconi M, et al. (2012) International consensus guidelines 2012 for the management of IPMN and MCN of the pancreas. Pancreatology 12(3): 183–197.
46. Naveeda S, Qaria H, Bandayb T, Altafc A, Parad M (2014) Mucinous Cystic Neoplasms of Pancreas. Gastroenterology Research 7(2): 44–50.
47. Yoon WJ, Brugge WR (2012) Pancreatic cystic neoplasms: diagnosis and management. GastroenterolClin North Am 41(1):103–118.
48. Fukasawa M, Maguchi H, Takahashi K, Katanuma A, Osanai M, et al. (2010) Clinical Features and Natural History of Serous Cystic Neoplasm of the Pancreas. Pancreatology 10(6): 695–701.

49. Capella C, Solcia E, Klöppel G, Hruban RH (2000) Serous cystic neoplasms of the pancreas. Pathology and genetics of tumors of the digestive system. WHO classification of tumors of the digestive system. IARC Press, Lyon: 231–233.
50. (Tsitouridis I. et al. Pancreatic metastases: CT and MRI findings //Diagnostic and Interventional Radiology. – 2010. – T. 16. – №. 1. – С. 45.)
51. Ahmed S. et al. Metastatic disease to the pancreas: pathologic spectrum and CT patterns //Abdominal imaging. – 2013. – T. 38. – №. 1. – С. 144-153.
52. Zhang Q. et al. Pancreatic cancer epidemiology, detection, and management //Gastroenterology research and practice. – 2016. – T. 2016.
53. Hruban R. H. et al. Pancreatic intraepithelial neoplasia: a new nomenclature and classification system for pancreatic duct lesions //The American journal of surgical pathology. – 2001. – T. 25. – №. 5. – С. 579-586.
54. Fischer C. G., Wood L. D. From somatic mutation to early detection: insights from molecular characterization of pancreatic cancer precursor lesions //The Journal of pathology. – 2018. – T. 246. – №. 4. – С. 395-404.
55. Basturk O. et al. A revised classification system and recommendations from the Baltimore consensus meeting for neoplastic precursor lesions in the pancreas //The American journal of surgical pathology. – 2015. – T. 39. – №. 12. – С. 1730
56. Hruban R. H. et al. An illustrated consensus on the classification of pancreatic intraepithelial neoplasia and intraductal papillary mucinous neoplasms //The American journal of surgical pathology. – 2004. – T. 28. – №. 8. – С. 977-987

57. Murphy S. J. et al. Genetic alterations associated with progression from pancreatic intraepithelial neoplasia to invasive pancreatic tumor //Gastroenterology. – 2013. – T. 145. – №. 5. – C. 1098-1109.
58. Kanda M. et al. Presence of somatic mutations in most early-stage pancreatic intraepithelial neoplasia //Gastroenterology. – 2012. – T. 142. – №. 4. – C. 730-733
59. Hruban R. H. et al. Pathology of genetically engineered mouse models of pancreatic exocrine cancer: consensus report and recommendations //Cancer research. – 2006. – T. 66. – №. 1. – C. 95-106.
60. Day J. D. et al. Immunohistochemical evaluation of HER-2/neu expression in pancreatic adenocarcinoma and pancreatic intraepithelial neoplasms //Human pathology. – 1996. – T. 27. – №. 2. – C. 119-124.
61. LaPak K. M., Burd C. E. The molecular balancing act of p16INK4a in cancer and aging //Molecular Cancer Research. – 2014. – T. 12. – №. 2. – C. 167-183
62. Rosty C. et al. p16 Inactivation in pancreatic intraepithelial neoplasias (PanINs) arising in patients with chronic pancreatitis //The American journal of surgical pathology. – 2003. – T. 27. – №. 12. – C. 1495-1501.
63. Hong S. M. et al. Telomeres are shortened in acinar-to-ductal metaplasia lesions associated with pancreatic intraepithelial neoplasia but not in isolated acinar-to-ductal metaplasias //Modern pathology. – 2011. – T. 24. – №. 2. – C. 256-266.
64. Matsuda Y. et al. Gradual telomere shortening and increasing chromosomal instability among PanIN grades and normal ductal epithelia with and without cancer in the pancreas //PLoS One. – 2015. – T. 10. – №. 2.
65. Lee K. S. et al. Prevalence of incidental pancreatic cysts in the adult population on MR imaging //American Journal of Gastroenterology. – 2010. – T. 105. – №. 9. – C. 2079-2084.

66. Nagtegaal I. D. et al. The 2019 WHO classification of tumours of the digestive system //Histopathology. – 2020. – T. 76. – №. 2. – C. 182-188.
67. Wu J. et al. Whole-exome sequencing of neoplastic cysts of the pancreas reveals recurrent mutations in components of ubiquitin-dependent pathways //Proceedings of the National Academy of Sciences. – 2011. – T. 108. – №. 52. – C. 21188-21193.
68. Amato E. et al. Targeted next-generation sequencing of cancer genes dissects the molecular profiles of intraductal papillary neoplasms of the pancreas //The Journal of pathology. – 2014. – T. 233. – №. 3. – C. 217-227
69. Hosoda W. et al. GNAS mutation is a frequent event in pancreatic intraductal papillary mucinous neoplasms and associated adenocarcinomas //Virchows Archiv. – 2015. – T. 466. – №. 6. – C. 665-674.
70. Felsenstein M. et al. IPMNs with co-occurring invasive cancers: neighbours but not always relatives //Gut. – 2018. – T. 67. – №. 9. – C. 1652-1662.
71. Witkiewicz A. K. et al. Whole-exome sequencing of pancreatic cancer defines genetic diversity and therapeutic targets //Nature communications. – 2015. – T. 6. – №. 1. – C. 1-11
72. Waddell N. et al. Whole genomes redefine the mutational landscape of pancreatic cancer //Nature. – 2015. – T. 518. – №. 7540. – C. 495-501.
73. Tan M. C. et al. GNAS and KRAS mutations define separate progression pathways in intraductal papillary mucinous neoplasm-associated carcinoma //Journal of the American College of Surgeons. – 2015. – T. 220. – №. 5. – C. 845-854. e1.
74. Jang K. T. et al. Clinicopathologic characteristics of 29 invasive carcinomas arising in 178 pancreatic mucinous cystic neoplasms with ovarian-type stroma: implications for management and prognosis //The

- American journal of surgical pathology. – 2015. – T. 39. – №. 2. – C. 179.
75. Conner J. R. et al. Genomic characterization of low-and high-grade pancreatic mucinous cystic neoplasms reveals recurrent KRAS alterations in “high-risk” lesions //Pancreas. – 2017. – T. 46. – №. 5. – C. 665-671.
76. Singhi A. D. et al. Preoperative GNAS and KRAS testing in the diagnosis of pancreatic mucinous cysts //Clinical Cancer Research. – 2014. – T. 20. – №. 16. – C. 4381-4389
77. Gerdes B. et al. Tumor-suppressing pathways in cystic pancreatic tumors //Pancreas. – 2003. – T. 26. – №. 1. – C. 42-48.
78. Kitano M. et al. Impact of endoscopic ultrasonography on diagnosis of pancreatic cancer //Journal of gastroenterology. – 2019. – T. 54. – №. 1. – C. 19-32.
79. Dickey J. E. et al. Evaluation of computed tomography guided percutaneous biopsy of the pancreas //Surgery, gynecology & obstetrics. – 1986. – T. 163. – №. 6. – C. 497-503.
80. Tyng C. J. et al. Computed tomography-guided percutaneous core needle biopsy in pancreatic tumor diagnosis //World Journal of Gastroenterology: WJG. – 2015. – T. 21. – №. 12. – C. 3579.
81. Mitchell C. J. et al. Ultrasound guided percutaneous pancreatic biopsy //British journal of surgery. – 1989. – T. 76. – №. 7. – C. 706-707.
82. D’Onofrio M. et al. Ultrasound-guided percutaneous fine-needle aspiration of solid pancreatic neoplasms: 10-year experience with more than 2,000 cases and a review of the literature //European radiology. – 2016. – T. 26. – №. 6. – C. 1801-1807.
83. Huang Y. et al. Ultrasound-guided percutaneous core needle biopsy for the diagnosis of pancreatic disease //Ultrasound in medicine & biology. – 2018. – T. 44. – №. 6. – C. 1145-1154.

84. Stella S. F. et al. Image-guided percutaneous biopsy for pancreatic lesions: 10-year experience in a tertiary cancer center //Canadian Association of Radiologists' Journal. – 2019. – T. 70. – №. 2. – C. 199-203.
85. Zhou Q., Murthy S., Vingan H. Pancreatic cancer seeding of percutaneous needle tract //Radiology case reports. – 2017. – T. 12. – №. 1. – C. 50-53.
86. Reuben A. Operative pancreatic biopsy: a survey of current practice //Annals of the Royal College of Surgeons of England. – 1978. – T. 60. – №. 1. – C. 53.
87. Moossa A. R., Altorki N. Pancreatic biopsy //Surgical Clinics of North America. – 1983. – T. 63. – №. 6. – C. 1205-1214.
88. Arnold F. et al. Intraoperative Diagnostik beim Verdacht auf ein Pankreaskarzinom-die Zytologie //Zentralblatt für Chirurgie. – 2003. – T. 128. – №. 05. – C. 379-382.
89. Cazacu I. M. et al. A quarter century of EUS-FNA: Progress, milestones, and future directions //Endoscopic ultrasound. – 2018. – T. 7. – №. 3. – C. 141
90. Tio T. L., Tytgat G. N. Endoscopic ultrasonography in the assessment of intra-and transmural infiltration of tumours in the oesophagus, stomach and papilla of Vater and in the detection of extraoesophageal lesions //Endoscopy. – 1984. – T. 16. – №. 06. – C. 203-210.
91. Gress F. G. The early history of interventional endoscopic ultrasound //Gastrointest Endosc Clin N Am. – 2017. – T. 27. – №. 4. – C. 547-550.
92. Vilman P. et al. Endoscopic ultrasonography with guided fine needle aspiration biopsy in pancreatic disease //Gastrointestinal endoscopy. – 1992. – T. 38. – №. 2. – C. 172-173.

93. Giovannini M. et al. Fine-needle aspiration cytology guided by endoscopic ultrasonography: results in 141 patients //Endoscopy. – 1995. – T. 27. – №. 02. – C. 171-177.
94. Hebert-Magee S. et al. The presence of a cytopathologist increases the diagnostic accuracy of endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration cytology for pancreatic adenocarcinoma: a meta-analysis //Cytopathology. – 2013. – T. 24. – №. 3. – C. 159-171.
95. Hewitt M. J. et al. EUS-guided FNA for diagnosis of solid pancreatic neoplasms: a meta-analysis //Gastrointestinal endoscopy. – 2012. – T. 75. – №. 2. – C. 319-331.
96. Puli S. R. et al. How good is endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration in diagnosing the correct etiology for a solid pancreatic mass?: a meta-analysis and systematic review //Pancreas. – 2013. – T. 42. – №. 1. – C. 20-26.
97. Thosani N. et al. Role of EUS-FNA-based cytology in the diagnosis of mucinous pancreatic cystic lesions: a systematic review and meta-analysis //Digestive diseases and sciences. – 2010. – T. 55. – №. 10. – C. 2756-2766.
98. Wang Q. X. et al. EUS-guided FNA for diagnosis of pancreatic cystic lesions: a meta-analysis //Cellular Physiology and Biochemistry. – 2015. – T. 36. – №. 3. – C. 1197-1209.
99. Thornton G. D. et al. Endoscopic ultrasound guided fine needle aspiration for the diagnosis of pancreatic cystic neoplasms: a meta-analysis //Pancreatology. – 2013. – T. 13. – №. 1. – C. 48-57.
100. Yusuf T. E. et al. Retrospective analysis of the utility of endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration (EUS-FNA) in pancreatic masses, using a 22-gauge or 25-gauge needle system: a multicenter experience //Endoscopy. – 2009. – T. 41. – №. 05. – C. 445-448.

101. Vilmann P., Seicean A., Săftoiu A. Tips to overcome technical challenges in EUS-guided tissue acquisition //Gastrointestinal Endoscopy Clinics. – 2014. – T. 24. – №. 1. – C. 109-124
102. LeBlanc J. K. et al. Optimal number of EUS-guided fine needle passes needed to obtain a correct diagnosis //Gastrointestinal endoscopy. – 2004. – T. 59. – №. 4. – C. 475-481
103. Mohamadnejad M. et al. Increasing Number of Passes Beyond 4 Does Not Increase Sensitivity of Detection of Pancreatic Malignancy by Endoscopic Ultrasound–Guided Fine-Needle Aspiration //Clinical Gastroenterology and Hepatology. – 2017. – T. 15. – №. 7. – C. 1071-1078.
104. Fabbri C. et al. Endoscopic ultrasound-guided fine-needle biopsy of small solid pancreatic lesions using a 22-gauge needle with side fenestration //Surgical endoscopy. – 2015. – T. 29. – №. 6. – C. 1586-1590
105. Iwashita T. et al. High single-pass diagnostic yield of a new 25-gauge core biopsy needle for EUS-guided FNA biopsy in solid pancreatic lesions //Gastrointestinal endoscopy. – 2013. – T. 77. – №. 6. – C. 909-915.
106. Farrell J. M. et al. Pancreatic neuroendocrine tumors: accurate grading with Ki-67 index on fine-needle aspiration specimens using the WHO 2010/ENETS criteria //Cancer cytopathology. – 2014. – T. 122. – №. 10. – C. 770-778.
107. Catalano M. F. et al. EUS-based criteria for the diagnosis of chronic pancreatitis: the Rosemont classification //Gastrointestinal endoscopy. – 2009. – T. 69. – №. 7. – C. 1251-1261.