

© М.С. Бурдюков, А.М. Нечипай, Е.Е. Кудрявицкий, О.В. Чистякова, Е.А. Мороз, И.Н. Юричев, Б.И. Долгушин, И.Б. Перфильев, 2017  
УДК 616-006.66-079.4

## ПУТИ ПОВЫШЕНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ ТОНКОИГОЛЬНЫХ ПУНКЦИЙ ПОД КОНТРОЛЕМ ЭНДОСОНОГРАФИИ: РЕТРОСПЕКТИВНЫЙ АНАЛИЗ НЕИНФОРМАТИВНЫХ ЗАКЛЮЧЕНИЙ МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

*М.С. Бурдюков<sup>1,2</sup>, А.М. Нечипай<sup>2</sup>, Е.Е. Кудрявицкий<sup>1</sup>, О.В. Чистякова<sup>1</sup>, Е.А. Мороз<sup>1</sup>, И.Н. Юричев<sup>1,2</sup>, Б.И. Долгушин<sup>1</sup>, И.Б. Перфильев<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, г. Москва

<sup>2</sup>ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» МЗ РФ, г. Москва

## MEASURES TO IMPROVE EFFECTIVENESS OF ENDOSCOPIC ULTRASONOGRAPHY-GUIDED FINE-NEEDLE ASPIRATION: RETROSPECTIVE ANALYSIS OF INDETERMINED PATHOLOGY REPORTS

*M.S. Burdyukov<sup>1,2</sup>, A.M. Nechipay<sup>2</sup>, E.E. Kudryavitskiy<sup>1</sup>, O.V. Chistyakova<sup>1</sup>, E.A. Moroz<sup>1</sup>, I.N. Yurichev<sup>1,2</sup>, B.I. Dolgushin<sup>1</sup>, I.B. Perfilev<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow

<sup>2</sup>Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow

**Бурдюков Михаил Сергеевич** — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения эндоскопии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, доцент кафедры эндоскопии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» МЗ РФ 115478, г. Москва, Каширское шоссе, д. 23, e-mail: burdyukovms@gmail.com

**Burdyukov M.S.** — Cand. Med. Sc., senior researcher of N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Associate Professor of Endoscopy Department of the Russian Medical Academy of Postgraduate Education 23 Kashirskoe highway, Moscow, Russian Federation, 115478, e-mail: burdyukovms@gmail.com

**Реферат.** Тонкоигольная пункция под контролем эндоскопической ультрасонографии — высокотехнологичный способ морфологической верификации диагноза. Однако, при морфологическом исследовании препаратов тканей, заключения не всегда бывают информативными. Настоящая статья посвящена обзору и анализу неинформативных морфологических заключений.

**Цель исследования** — изучить истинную диагностическую эффективность ЭУС-ТИП по данным предпринятой переоценки случаев неинформативных морфологических заключений путем экспертного пересмотра цитологических и гистологических препаратов.

**Материал и методы.** В исследование включены наблюдения 523 пациентов, которым в период с 2005 по 2016 гг. были выполнены ЭУС-ТИП объемных образований средостения и верхнего этажа брюшной полости с целью морфологической верификации диагноза и стадирования опухолевого поражения; во всех случаях выполнено цитологическое, в 189 — гистологическое исследование пунктатного материала. Результат цитологического исследования оказался неинформативным у 43 (8,2%) пациентов, а результат гистологического — у 44 (23,3%).

**Результаты.** При пересмотре цитологических препаратов у 43 пациентов с неинформативным цитологическим заключением диагностический вывод был уточнен у 10 из них: в 7 случаях констатирована доброкачественная лимфаденопатия, в 1 — аденома надпочечника, в 1 — аденокарцинома, в 1 — высказано подозрение на аденокарциному. Из 44 неинформативных гистологических препаратов диагноз был уточнен в 3 из них: в 2 — выявлена веретеноклеточная опухоль, в 1 — аденокарцинома. После пересмотра препаратов и перерасчета эффективности ЭУС-ТИП в получении адекватного материала для цитологического исследования, этот показатель составил 93,7% против прежнего 91,8%. Показатель эффек-

тивности гистологического исследования — 78,3% против прежнего — 76,7%. При анализе структуры всех неинформативных ЭУС-ТИП: наибольшую долю неинформативных цитологических (29-67,4%) и гистологических (30-68,3%) заключений составили наблюдения, которым ЭУС-ТИП выполнялась однократно.

**Выводы.** Пересмотр цитологических и гистологических препаратов не повлиял на улучшение эффективности ЭУС-ТИП с целью верификации диагноза. При получении неинформативного заключения всегда стоит помнить о низкой предсказательной ценности отрицательного результата, в связи с чем ситуация требует выполнения повторной пункции. Наличие возможности оценки полученного материала непосредственно во время выполнения пункции (наличие специалиста-морфолога в операционной), либо выполнение ЭУС-ТИП трехкратно позволит увеличить шанс получения информативного материала в рамках единственной процедуры ЭУС-ТИП.

**Ключевые слова:** эндоскопическая ультрасонография, тонкоигольная пункция результативность, гистологическое и цитологическое исследование.

#### Abstract

EUS-guided fine needle biopsy is high-tech method of obtaining tissue samples for morphologic verification of diagnosis. However, pathology reports of tissue samples obtained using this method are not always informative. In this article researchers summarize and analyze non-informative reports obtained during more than 10 years.

**Objective** — to establish diagnostic effectiveness of EUS-FNA after tissue samples with non-conclusive pathology reports are re-read by pathology experts.

**Material and methods.** 523 patients who underwent EUS-FNA of masses of mediastinum and upper abdomen from 2005 through 2016 with the aim of making a pathology diagnosis and staging were included in the study. Cytology reports were found indetermined in 43 (8,2%) patients with histology pathology reports being indetermined in 4 patients (8,4%).

**Results.** After non-conclusive cytology reports of 43 patients were re-read by pathology experts 7 cases of benign lymphadenopathy, 1 case of adrenal adenoma and 1 case of suspicious on adenocarcinoma and adenocarcinoma were diagnosed. After 44 of non-conclusive histologic reports were re-read by pathology experts 3 conclusive diagnoses were made - 1 case of spindle-cell tumor and 1 case of adenocarcinoma. As a result effectiveness of EUS-FNA in obtaining good quality tissues sample enough to make a conclusive cytology diagnosis increased from 91,8 to 93,7% and effectiveness of EUS-FNA in obtaining good quality tissues sample to make a conclusive histologic diagnosis increased from 76,7 to 78,3%. As the effectiveness of EUS-FNA increased minimally after biopsy tissue samples were re-read by experts we analyze the history of obtaining tissue samples that were found inconclusive. We found that the vast majority of non-diagnostic cytology and histology samples were obtained if EUS-FNA was attempted only once 29-67,4% and 30-68,3% accordingly.

**Conclusion.** Considering low negative predictive value in case of non-informative pathology report it is prudent to perform repeated biopsy. Opportunity of immediate tissue sample assessment by pathologist during procedure or performing EUS-FNA 3 times during one procedure session increase the chance of obtaining informative sample. Adequate wording of cytology and histology reports including cases of observed non-malignant changes (for example benign lymphadenopathy) is helpful in establishing correct diagnosis and possibly can decrease the number of unnecessary repeated EUS-FNA. Immediate tissue sample assessment by pathologist during procedure and/or performing EUS-FNA 3 times during one procedure session increase the chance of obtaining a diagnostic tissue sample and potentially decrease the need for unnecessary repeated procedures.

**Key words:** EUS-FNA, verification pit-falls.

#### Введение

Тонкоигольная пункция под контролем эндосонографии (ЭУС-ТИП) является универсальным инструментом, позволяющим идентифицировать неопластические очаги, располагающиеся в средостении и верхнем этаже брюшной полости [32, 34]. Идентификация необходима при проведении дифференциального диагноза между неопухолевыми поражениями, доброкачественными и злокачественными новообразованиями, а также для проведения стадирования злокачественных опухолей по их локорегионарной распространенности (N- и M-критериям) [2, 3]. На современном этапе развития малоинвазивных эндоскопических технологий в рамках диагностической процедуры возможно получение образцов ткани из

патологических образований для цитологического и гистологического исследования [1]. К сожалению, по ряду причин, не всегда удается получить информативное морфологическое заключение по материалу ЭУС-ТИП [14]. Однако отсутствие в исследованном пунктате признаков опухолевого поражения не всегда является свидетельством неинформативности исследования, а лишь свидетельством неопухолевого характера патологического очага. Сомнения в адекватности результата морфологического исследования, либо вывод последнего о неинформативности исследованного пункционного материала диктуют необходимость дальнейшего обследования, в т.ч. выполнения повторных ЭУС-ТИП, что сопряжено с затягиванием обследования во времени, отсроченным началом лечения больных, дополнительными финан-

совыми затратами. Все изложенное диктует необходимость поиска путей и способов повышения результативности ЭУС-ТИП.

### Материал и методы

В исследование включены клинические наблюдения 523 пациентов: мужчин — 306 (58,5%), женщин — 217 (41,5%). Возраст пациентов колебался от 16 до 85 лет и в среднем составил —  $59,5 \pm 11,7$  лет. Размеры патологического очага — объекта ЭУС-ТИП в анализируемых клинических наблюдениях пациентов, варьировали в широких пределах — от 4 до 110 мм (средний размер —  $33,4 \pm 15,1$  мм). У 110 (21,1%) пациентов до момента выполнения ЭУС-ТИП были предприняты попытки (от 1 до 8) морфологической верификации диагноза другими методами, однако, идентифицировать морфоструктуру патологических очагов не удалось.

В подавляющем большинстве наблюдений адекватный для морфологического исследования пункционный материал был получен при выполнении однократной ЭУС-ТИП, однако, в ряде случаев однократная ТИП оказалась неинформативной, из-за чего понадобилось выполнение от 2-х до 4-х тонкоигольных пункций. В рамках единой процедуры повторные ЭУС-ТИП выполнялись после визуальной оценки полученного аспирата (при отсутствии тканевых фрагментов (белесоватые «столбики» ткани или ее частицы на фоне кровянистого компонента пунктата). Повторные — отсроченные ЭУС-ТИП в случаях, когда неинформативность пунктата была установлена морфологическим способом по материалу ранее выполненной ТИП. Таким образом, суммарное количество ЭУС-ТИП у 523 пациентов составило 657, в среднем —  $1,3 \pm 0,5$  раз. Позволившая идентифицировать патологический очаг однократная пункция, была выполнена у 413 (79%) пациентов, у 110 пациентов (21%) для верификации диагноза понадобились 2-4 ЭУС-ТИП.

Тонкоигольные пункции выполнялись специальными иглами, представленными на российском рынке разными производителями. В большинстве случаев применяли иглы диаметром 22 либо 19G. Так, иглами диаметром 19G были выполнены пункции у 246 пациентов (47%), 22G — у 277 (53%). Из числа иглового диаметра, представленных на рынке для ЭУС-ТИП, — лишь иглы диаметром 25G — были применены нами в единичных случаях, которые мы исключили из анализа.

В работе применяли три описанные в литературе методики получения материала путем выполнения

тонкоигольной пункции, для получения материала с целью его морфологического исследования [5, 26]:

– Аспирационная методика (**268, -51,2%** пациентов): пункция осуществлялась иглой с введенным в ее канал стилетом. После проникновения иглы в патологический очаг стилет полностью вводился в иглу с целью удаления из просвета «попутного» тканевого материала, попавшего в канал иглы на ее пути к патологическому очагу, далее стилет извлекался, и к введенной в патологический очаг пункционной игле присоединялся шприц с созданным в нем вакуумным разрежением (10-20 мл стандартного шприца, имеющегося в наборе для ЭУС-ТИП).

– Методика «мандрен на 2/3» (**201, -38,4%** пациентов): после, как указано в описании предыдущей методики, удаления из просвета иглы «попутного» материала, стилет, располагающийся в просвете иглы, медленно подтягивался, освобождая, таким образом, до 2/3 протяженности канала иглы, и одновременно создавая минимальное и способствующее попаданию тканевого материала в иглу разрежение в канале последней.

– «Водная аспирация» (**54, -10,3%** пациентов): перед пункцией из канала иглы удалялся мандрен, воздушный «столбик» канала иглы заполнялся изотоническим р-ром, после чего к игле подключался шприц, объемом 10 мл с 3,0 мл изотонического р-ра; после проникновения иглы в патологический очаг, шприцем при подтягивании поршня создавалось отрицательное давление и аспират поступал в просвет иглы.

### Результаты исследования

Из 523 пациентов информативная ЭУС-ТИП была выполнена у 480, т.е., эффективность методики в получении адекватного для морфологического исследования материала составила 91,8%. У остальных 43 пациентов были выполнены 47 ЭУС-ТИП, адекватный материал ЭУС-ТИП, пригодный для цитологического исследования получен не был.

На гистологическое исследование пункционный материал был направлен в 189 (36,1%) из 523 наблюдений, у 44 (23,3%) из 189 пациентов было выполнено 45 ЭУС-ТИП, результат морфологического исследования материала которых был неинформативным, а эффективность методики по результатам гистологического исследования составила 76,7%.

В 120 из 523 наблюдений в последующем были выполнены хирургические вмешательства различного объема, что позволило сопоставить результаты мор-

фологического исследования по материалу ЭУС-ТИП (120 цитологических и 30 гистологических заключений) и операционному материалу. Данные сравнительного анализа представлены в таблице 1.

При сопоставлении результатов цитологического и гистологического заключений, отмечено, что для обоих видов морфологического исследования характерен низкий уровень предсказательной ценности отрицательного результата: 46,0 и 25,0%, соответственно.

С учетом значительного количества неинформативных результатов малоинвазивного диагностического вмешательства и низкой предсказательной ценностью отрицательного результата гистологического и цитологического исследований, нами был выполнен анализ причин такой ситуации. Из архива были истребованы все «неинформативные» цито- и гистопрепараты и проведен их экспертный пересмотр автори-

тетными специалистами в области цитологической и гистологической диагностики.

Структура неинформативных цитологических и гистологических заключений по материалу ЭУС-ТИП у пациентов с различными направительными диагнозами представлена в таблице 2.

Структура неинформативных цитологических и гистологических заключений по материалу ЭУС-ТИП в зависимости от объекта пункционной биопсии представлена в таблице 3.

В структуре неинформативных цитологических и гистологических заключений наибольшую долю составляли случаи опухолей легкого, поджелудочной железы и пищевода.

В таблице 4 представлены стандартизованные по признаку терминологической однородности заключения цитологического и гистологического заклю-

**Таблица 1.** Оценка диагностической эффективности ЭУС-ТИП в сравнении с данными морфологического исследования операционного материала

Морфологическое исследование				ДЧ	ДС	ПЦПР	ПЦОР	Точность
Вид	n	ИП/ЛП	ЛО/ИО	95% ДИ				
Цитол.	120	80/3	20/17	80,0	85,0	96,4	46,0	80,8
				70,8-87,3	62,1-96,8	90,3-98,7	35,5-56,7	72,6-87,4
Гистол.	30	18/0	9/3	66,7	100,0	91,30	25,00	67,6
				46,0-83,5	29,2-100,0	76,8-97,1	16,4-36,2	50,6-85,3

*Примечание: ИП — истинно-положительный; ЛП — ложноположительный; ЛО — ложноотрицательный; ИО — истинно-отрицательный; ДЧ — чувствительность; ДС — специфичность; ПЦПР — предсказательная ценность положительного результата; ПЦОР — предсказательная ценность отрицательного результата*

**Таблица 2.** Структура наблюдений с неинформативными морфологическими заключениями по материалу ЭУС-ТИП (с учетом направительного диагноза)

№	Цитологический метод		Гистологический метод	
	Нозология	n	Нозология	n
1	Метастаз рака легкого	19	Опухоль поджелудочной железы	6
2	Опухоль поджелудочной железы	8	Метастаз рака легкого	3
3	Неэпителиальная опухоль пищевода	6	Неэпителиальная опухоль пищевода	4
4	Лимфаденопатия средостения	3	Лимфаденопатия средостения	4
5	Метастаз рака молочной железы	3	Неэпителиальная опухоль желудка	2
6	Рак почки	2	Рак почки	2
7	Гепатоцеллюлярный рак	1	Лимфаденопатия брюшной полости	1
8	Забрюшинная опухоль	1	Метастаз рака шейки матки	1
9	Метастаз рака шейки матки	1	Опухоль внепеченочных желчных протоков	1
10	Опухоль внепеченочных желчных протоков	1	Хронический панкреатит	1
11	Метастаз рака мочевого пузыря	1	—	—
12	Лимфома	1	—	—
Итого		47	Итого	45

чения после проведения морфологического исследования по материалу первой (неинформативной) ЭУС-ТИП.

В 8 из 43 случаев неинформативных заключений цитологического исследования по материалу ЭУС-ТИП, выполненных из просвета верхних отделов ЖКТ, были предприняты попытки идентификации патологического очага альтернативными способами: в 4 случаях была выполнена тонкоигольная пункция в ходе эндобронхиального ультразвукового исследования (ЭБУС-ТИП), оказавшаяся информативной в 1 случае. В 3 наблюдениях выполнена транскутанная ТИП, которая была информативной в 1-, неинформативной — в 1-, и не исключающей злокачественный характер обнаруженных в пунктате изменений — в 1 случае. В 1 наблюдении неэпителиального новообразования желудка морфологический диагноз был установлен по данным исследования материала, полученного при обычном эндоскопическом исследовании с щипцовой биопсией.

В 1 из 44 случаев неинформативного гистологического заключения по материалу, полученному путем чреспищеводной ЭУС-ТИП, была выполнена результативная эндобронхиальная пункция лимфатического узла средостения; информативный материал был

получен, также, и в 1 случае транскутанной пункции новообразования поджелудочной железы.

В 4 случаях неинформативных цитологических заключений по материалу ЭУС-ТИП из лимфатических узлов средостения, диагноз был установлен по материалу, полученному при биопсии в ходе рутинной бронхоскопии; в 16 случаях, таким образом, удалось верифицировать диагноз гистологическим исследованием биопсийного материала, однако сопоставить морфологическую структуру с объектом ЭУС-ТИП в таком случае оказалось невозможным.

В 9 из 43 наблюдений при неинформативном цитологическом заключении по материалу ЭУС-ТИП были выполнены хирургические вмешательства. В 4 из указанных 9 случаев по операционному материалу верифицирована аденокарцинома поджелудочной железы, в 1 — забрюшинная лейомиосаркома, в 1 — лейомиома пищевода, в 1 — доброкачественная лимфаденопатия средостения у пациента, страдающего раком легкого.

В 4 из 44 случаев неинформативного гистологического заключения по материалу ЭУС-ТИП было проведено хирургическое вмешательство, что позволило верифицировать диагноз по операционному материалу. И если по результатам гистологического исследо-

**Таблица 3.** Структура наблюдений неинформативных морфологических заключений по материалу ЭУС-ТИП в зависимости от объекта пункционной биопсии

№	Цитологическое исследование		Гистологическое исследование	
	Объект ТИП	n	Объект ТИП	n
1	Лимфатический узел	27	Лимфатический узел	19
2	Опухоль поджелудочной железы	8	Опухоль ПЖ	17
3	Неэпителиальная опухоль пищевода	6	Неэпителиальная опухоль пищевода	6
4	Опухоль надпочечника	4	Опухоль надпочечника	2
5	Опухоль желчных протоков	1	Опухоль желчных протоков	1
6	Забрюшинная опухоль	1		
Итого		47	Итого	45

**Таблица 4.** Структура наблюдений в зависимости от особенностей заключения по материалу ЭУС-ТИП, свидетельствующих о неинформативности морфологического исследования

№	Цитологическое исследование		Гистологическое исследование	
	Заключение	n	Заключение	n
1	Неинформативно	42	Неинформативно	26
2	Детрит	3	Опухоли нет	9
3	Опухоли нет	2	Рак (?)	8
4	—	—	Лимфатический узел	2
Итого		47	Итого	45

вания материала ЭУС-ТИП лишь в 1 из 4 случаев было высказано подозрение на опухолевый характер изменений (аденокарцинома (?) ПЖ), операция позволила подтвердить наличие рака поджелудочной железы в 3- и лейомиомы пищевода — в 1 из 4 случаев.

Таким образом, неинформативное заключение морфологического исследования по материалу ЭУС-ТИП не свидетельствует об отсутствии опухоли у пациентов с подозрением на ее наличие: этот вывод подтвержден данными морфологического исследования биопсийного материала, полученного альтернативными методами, а также морфологическим исследованием операционного материала у пациентов с неинформативным результатом ЭУС-ТИП, перенесших в последующем хирургические вмешательства.

В этой связи, мы попытались найти причины неинформативности морфологических заключений по материалу ЭУС-ТИП, для чего предприняли экспертный пересмотр ранее признанных неинформативными морфологических препаратов. В таблице 5 представлены результаты: данные экспертного пересмотра отличаются от данных первичного морфологического исследования, отображенных выше (в табл. 4).

По результатам пересмотра цитологических препаратов среди 47 неинформативных исследований были выявлены 7 случаев, когда обнаружены клетки, принадлежащие лимфатическому узлу, в 1 случае — аденоме надпочечника, в 1 — высказано подозрение на наличие аденокарциномы и в 1 — обнаружены клетки аденокарциномы.

По результатам пересмотра 45 неинформативных гистологических препаратов в 2 случаях было высказано предположение о наличии гастроинтестинальной стромальной опухоли (ГИСО), в 2 — снято подозрение на наличие аденокарциномы, в 1 — выявлены изменения, подозрительные в отношении аденокарциномы, в 2 — констатировано наличие изменений, характерных для доброкачественной лимфаденопатии.

После экспертного пересмотра морфологических препаратов нами вновь рассчитана результативность

ЭУС-ТИП: по материалу для цитологического исследования показатель увеличился с 91,8 до 93,7%, а по материалу для гистологического исследования — с 76,7 до 78,3%. И в том, и в другом случае, прежние (до пересмотра) и вновь рассчитанные (после пересмотра) показатели представляются сопоставимыми и, в целом, существенно не сказывающимися на результативности уточняющей диагностики, ориентированной на морфологическую идентификацию патологических образований путем выполнения ЭУС-ТИП.

В этой связи, «вклад» экспертного пересмотра результатов неинформативных ЭУС-ТИП по материалу для цитологического и гистологического исследования не удовлетворяет клиническую потребность в эффективной уточняющей диагностике и нами был проведен дальнейший анализ с целью выявления иных способов повышения диагностической эффективности ЭУС-ТИП. В таблице 6 представлена структура наших наблюдений в зависимости от количества ЭУС-ТИП, приходящихся на 1 пациента до получения информативного биопсийного материала (табл. 6).

Установлено, что наибольшая доля неинформативных цитологических (67,4%) и гистологических (68,3%) заключений представлены наблюдениями, в которых ЭУС-ТИП выполнялась однократно. Повторные ЭУС-ТИП у этих пациентов не выполнялись по субъективным причинам (плохой переносимости, отказа от исследования, смены лечебного учреждения, изменения диагностического алгоритма и проч.). Четырехкратные пункции с неинформативным цитологическим заключением по материалу каждой из них выполнялись в единственном случае (пункция патологического очага в поджелудочной железе и увеличенного парадуоденального лимфатического узла), однако морфологически идентифицировать характер поражения не удалось.

При оценке суммарной информативности первичной и последующих ЭУС-ТИП получены следующие результаты: по данным цитологического исследования среди наблюдений, в которых ЭУС-ТИП выпол-

**Таблица 5.** Результаты экспертного пересмотра неинформативных цитологических и гистологических препаратов

№	Цитологическое исследование		Гистологическое исследование	
	Заключение	n	Заключение	n
1	Ткань лимфоузла	7	Неэпителиальная опухоль (ГИСО?)	2
2	Аденома надпочечника	1	Аденокарцинома (?)	1
3	Аденокарцинома	1	–	–
4	Аденокарцинома (?)	1	–	–
Итого		10	Итого	3

нялась однократно, информативный ответ был дан в 93,0%, при двух-четырёхкратных попытках — в 87,3% случаев (табл. 7).

При гистологическом исследовании по материалу однократной ЭУС-ТИП информативность метода составила 80,1%, при двух-четырёхкратных попытках — 63,2%. При этом, возможность получения информативного ответа при последующих попытках была статистически значимо ниже, чем информативность первой ЭУС-ТИП, однако оно возможно (табл. 8).

С учетом полученных данных о зависимости информативности от количества выполненных попы-

ток ЭУС-ТИП, последнюю, при неинформативности предыдущей, целесообразно выполнять трехкратно, что с наибольшей вероятностью позволит получить материал для морфологического исследования. Чтобы сократить временные и финансовые затраты, трехкратную пункцию следует выполнять в рамках единственной диагностической процедуры, а для получения материала для гистологического исследования — использовать иглу диаметром 19G.

Таким образом, пересмотр морфологических препаратов позволил изменить суждение о характере пунктируемого патологического очага в 10 случаях

**Таблица 6.** Структура наблюдений в зависимости от количества попыток ЭУС-ТИП, потребовавшихся до получения информативного биопсийного материала

Исследование	Цитологическое			Гистологическое		
	Всего	Неинформативные		Всего	Неинформативные	
		n/%	Доля среди 43 случаев (%)		n/%	Доля среди 44 случаев (%)
1	413	29/7,0	67,4	151	30/19,9	68,3
2	88	11/12,5	25,6	30	10/33,3	22,7
3	20	1/5,0	2,3	6	2/33,3	4,5
4	2	2/100,0	4,7	2	2/100	4,5
Итого	523	43	100	189	44	100

**Таблица 7.** Информативность цитологических исследований в зависимости от количества попыток ЭУС-ТИП

Показатель	Информативность цитологического исследования при ЭУС-ТИП в зависимости от количества попыток ЭУС-ТИП до постановки диагноза				
	1-кратная ЭУС-ТИП		2-4-кратные ЭУС-ТИП		Всего
	n	% от «Итого»/ % от «Всего»	n	% от «Итого»/ % от «Всего»	
И+	384	93,0/80,0	96	87,3/20,0	480
И-	29	7,0/67,4	14	12,7/32,6	43
Итого	413 (79%)		110 (21%)		523
Статистические критерии достоверности	Показатель	Chi-square	Df =	p	n
	Хи-квадрат Пирсона	3,747307	df=1	p=0,05290	523
	Хи-квадрат максим. правдоподобия	3,396046	df=1	p=0,06536	
	Хи-квадрат с поправкой Йетса	3,029336	df=1	p=0,08177	
	Точный критерий Фишера			-----	
	двусторонний				
Ассоциация признаков не выявлена					

**Таблица 8.** Структура информативности гистологических наблюдений в зависимости от количества попыток ЭУС-ТИП

Показатель	Информативность гистологического исследования при ЭУС-ТИП в зависимости от количества попыток ЭУС-ТИП до постановки диагноза				Всего
	1-кратная ЭУС-ТИП		2-4-кратные ЭУС-ТИП		
Информативность	n	% от «Итого»/ % от «Всего»	N	% от «Итого»/ % от «Всего»	
И+	121	80,13/83,45	24	63,16/16,55	145
И-	30	19,87/68,18	14	36,84/31,82	44
Итого	151 (79,9%)		38 (20,1%)		189 (100%)
Статистические критерии достоверности	Показатель	Chi-square	Df =	p	189
	Хи-квадрат Пирсона	4,897771	df=1	p=0,02689	
	Хи-квадрат максим. правдоподобия	4,537184	df=1	p=0,03317	
	Хи-квадрат с поправкой Йетса	3,993487	df=1	p=0,04568	
	Точный критерий Фишера			p=0,02575	
	двусторонний			p=0,03294	
	Признаки статистически значимо ассоциированы				

неинформативного цитологического и в 3 — гистологического исследований. Несмотря на то, что существенного вклада в повышение эффективности ЭУС-ТИП пересмотр не внес, в каждом конкретном случае он мог повлиять на дальнейший диагностический алгоритм. В результате пересмотра было выявлено, что отсутствие в биопсийном материале признаков опухолевого поражения не является свидетельством неинформативности этого материала. Детализация диагностического морфологического заключения в т.ч. в случаях отсутствия опухолевого поражения, способствует объективизации результатов ЭУС-ТИП и, к примеру, в наблюдениях доброкачественной лимфаденопатии средостения, сопутствующей раку легкого, позволяет изменить суждение о стадии заболевания с учетом объективных данных. Констатация наличия в полученном в результате ЭУС-ТИП биопсийном материале клеточного и тканевого материала — фактор, определяющий адекватность последующего цитологического и гистологического заключения. Такая констатация невозможна без присутствия подготовленного морфолога в ходе выполнения ЭУС-ТИП: в случае неудовлетворительного качества полученного аспирата повторная (-ные) ЭУС-ТИП до получения адекватного и информативного материала может быть выполнена в реальном времени и в рамках

единственной диагностической процедуры, а не отсрочено. При невозможности организации рабочего места морфолога в эндоскопической операционной, что позволило бы оценивать качество получаемого материала при ЭУС-ТИП в on-line-режиме, целесообразно «по умолчанию» выполнять трехкратную пункцию патологического очага из разных его участков в рамках одной процедуры.

### **Обсуждение**

ЭУС-ТИП как «инструмент» малоинвазивного получения материала для морфологической верификации диагноза при опухолевой патологии поджелудочной железы, по данным литературы, имеет следующие показатели информативности: чувствительность — 75-98%, специфичность — 71-100%, предсказательную ценность положительного результата — 96-100%, предсказательную ценность отрицательного результата — 33-85%, точность метода — 79-85%. При опухолевом поражении средостения, в т.ч. увеличении лимфатических узлов — 75%, 100%, 67%, 83%, соответственно [2, 3, 9, 10, 12, 27].

В проведенном нами исследовании мы получили следующие показатели результативности ЭУС-ТИП: чувствительность — 80,0%, специфичность — 85,0%,



предсказательную ценность положительного результата — 96,4%, предсказательную ценность отрицательного результата — 46%, точность метода — 80,9%. Т.о., полученные нами результаты сопоставимы с соответствующими данными мировой литературы.

Однако, в мета-анализе, проведенном группой авторов [12], в который включено 33 исследования с общим количеством вошедших пациентов — 4983, авторы продемонстрировали чувствительность цитологического исследования к наличию раковых клеток равной 85% (95%CI: 84%-86%), специфичность 98% (95%CI: 97%-99%). А, если включить в расчет такие показатели как наличие клеточной атипии и подозрение на наличие опухоли, то чувствительность ЭУС-ТИП достигала 91% (95%CI: 90%-92%); в то время как специфичность уменьшалась до 94% (95%CI: 93%-96%). Эти данные демонстрирует более высокие, чем у других исследователей показатели диагностической информативности ЭУС-ТИП.

В рандомизированных исследованиях диагностическая точность ЭУС-ТИП по материалу для гистологического исследования составляет 89-100% [1, 4, 28]. На результативность методики влияет применение специализированной иглы для получения «гистологического» материала, которая может существенно улучшить результат (до 95% по сравнению с 59% при использовании стандартной иглы). Использование специализированных игл уменьшает, также, необходимое количество попыток до получения результативного материала (2 попытки со специализированной иглой против 4 — со стандартной) [19].

В значительной мере качество получаемого материала для гистологического исследования зависит от диаметра пункционной иглы: так, при использовании иглы 25G информативное гистологическое исследование удалось провести в 32% случаев [17], 22G — в 53-89% [21, 4, 14, 28, 31], 19G — в 90% случаев [16].

В нашем исследовании информативное гистологическое исследование удалось провести в 76,7% случаев, при этом показатели диагностической информативности составили: чувствительность — 66,7%, специфичность — 100,0%, предсказательная ценность положительного результата — 91,3%, предсказательная ценность отрицательного результата — 25,0%, точность метода — 67,6. Результаты также сопоставимы с данными мировой литературы, но в контексте данной публикации мы не задавались целью оценивать влияние диаметра игл на результативность ЭУС-ТИП.

На снижении информативности ЭУС-ТИП могут влиять такие факторы, как: сложность технического

исполнения процедуры (например, пункции головки ПЖ иглой 19G), наличие сосудистых структур по ходу пункционной иглы, наличие опухолевого стеноза, приводящего к сложностям позиционирования эхоэндоскопа, плотность опухолевых масс [10]. Все эти факторы связаны с особенностями конкретного клинического наблюдения: наличием измененной регионарной анатомии, особенностями биологии опухоли и влияние на эти факторы в целях оптимизации исследования не представляется возможным. Группой авторов [10] проанализированы результаты 53 клинических исследований с целью выявления причин низкой прогностической ценности отрицательного результата ЭУС-ТИП: были выделены такие факторы, как обилие элементов крови в аспирате, низкая клеточность препарата, что снижает информативность последнего до 60-70%. Клеточность препарата и обилие крови в пунктате можно визуально оценить в ходе выполнения ЭУС-ТИП. Данному фактору было посвящено несколько исследований. Так, наличие белесых тканевых фрагментов в материале, полученном при ЭУС-ТИП при использовании иглы 19G является индикатором адекватности полученных тканей и коррелирует с данными последующей микроскопии [18, 34]. Этому оптимистичному выводу противоречат данные других исследователей [17]: при наличии видимых белесых тканей при использовании иглы 25G (в 92% случаев выполнения ЭУС-ТИП), авторам удалось получить свидетельства корректности гистологических заключений только в 32% случаев. В другом исследовании, при визуальной оценке полученного материала с последующим морфологическим исследованием было получено 30% ложноположительных результатов [25]. Несмотря на противоречивые данные мировой литературы, «сортировка» полученного биопсийного материала путем отделения тканевых частиц от крови, возможно, может улучшить качество микропрепаратов и уменьшить количество предметных стекол, и, соответственно, время работы морфолога. Такой подход нами мы переняли у коллектива клиники Teine-Keijinkai Hospital Sapporo, Japan, он был одобрен морфологами Научно-исследовательского онкологического центра им. Н.Н. Блохина и внедрен в практику центра/в нашем учреждении начиная с этапа внедрения технологии ЭУС-ТИП.

Весьма весомым является фактор присутствия специалиста-морфолога в эндоскопической операционной. Это позволяет оценить качество получаемого материала во время процедуры, при необходимости сразу же выполнить повторную пункцию, что значи-

тельно улучшает результаты ЭУС-ТИП, и по данным разных авторов, диагностическая точность в таком случае превышает 90% [6, 15, 11]. Кроме того, при синхронизированном проведении ЭУС-ТИП и цитологического исследования количество повторных ЭУС-ТИП существенно уменьшается, что способствует уменьшению временных и финансовых затрат на обследование пациентов [20, 24, 33]. В нашей практической деятельности врач-цитолог присутствовал в эндоскопической операционной в единичных случаях исключительно в период активного внедрения методики в клиническую практику. Безусловно, в тех случаях качество и скорость получения диагностической информации не могла не быть отмеченной, однако, по объективным причинам организовать рабочее место специалиста-цитолога в кабинете эндосонографии на постоянной основе не удалось.

Данные литературы свидетельствуют о том, что при невозможности привлечения морфолога для работы в on-line-режиме, для достижения результатов сопоставимых с результатами исследований в присутствии морфолога в операционной, необходимо выполнить 5-7 пункций патологического очага в рамках единственной процедуры ЭУС-ТИП [22, 23, 30, 32]. Выполнения 5-6 пазов пункционной иглой, как было продемонстрировано в другом исследовании, достаточно, чтобы точность методики составила 90% [13]. Было показано, что при выполнении повторной однократной пункции иглой 22G чувствительность возрастает на 17%, а при 7-кратной может достигать 90%. Это привело авторов к выводу о том, что увеличение количества пункций до семи в рамках единственной процедуры при отсутствии морфолога в операционной позволит получить морфологическое заключение, сопоставимое по информативности с результатами, получаемыми при исследованиях в присутствии морфолога в операционной [22].

Аналогичные данные получены и в исследовании Eloubeidi M.A., Varadarajulu S., Desai S., Wilcox C.M. (2008): для достижения 90% чувствительности при сомнительных или неинформативных результатах первичной ТИП, необходимо ее выполнение не менее трех раз [8]. В обобщении полученных данных, посвященных улучшению качества результатов ЭУС-ТИП, было показано, что выполнение повторных пункций может улучшить результат и в 63-84% случаях добиться морфологической верификации. Поэтому, при неинформативных ЭУС-ТИП повторная диагностическая процедура рекомендована к выполнению [7, 8, 30].

Мы не обнаружили статистически значимых различий в информативности первичной и последующей ЭУС-ТИП с целью верификации диагноза. При неинформативном материале ЭУС-ТИП мы не выполняли повторные отсроченные пункции более 4 раз. В подавляющем большинстве случаев патологические очаги были идентифицированы нами с первого, второго либо третьего раза (только в двух случаях выполнялась 4-кратная ЭУС-ТИП, не приведшая к верификации диагноза). Получение неинформативного материала более вероятно при наличии очагов некроза, обилии крови, либо недостаточной клеточности материала, что снижает диагностические возможности морфологического исследования.

### **Выводы**

— При неинформативности первичной пункции, выполнение повторных ЭУС-ТИП обоснованно и оправданно.

— Основываясь на результатах проведенного нами анализа, можем рекомендовать выполнение трехкратной тонкоигольной пункции под контролем эндосонографии в рамках единственной диагностической процедуры в условиях отсутствия специалиста-морфолога в операционной.

### **Литература**

1. Aadam A.A., Wani S., Amick A., et al. A randomized controlled cross-over trial and cost analysis comparing endoscopic ultrasound fine needle aspiration and fine needle biopsy // *Endosc. Int. Open.* — 2016. — 4. — P. E497-E505.
2. Ardengh J.C., Bammann R.H., Giovani M.D., et al. Endoscopic ultrasound-guided biopsies for mediastinal lesions and lymph node diagnosis and staging // *Clinics (Sao Paulo).* — 2011. — 66 (9). — P. 1579-83.
3. Ardengh J.C., Lopes C.V., de Lima L.F., et al. Diagnosis of pancreatic tumors by endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration // *World J. Gastroenterol.* — 2007. — 13. — P. 3112-3116.
4. Bang J.Y., Hebert-Magee S., Trevino J., et al. Randomized trial comparing the 22-gauge aspiration and 22-gauge biopsy needles for EUS-guided sampling of solid pancreatic mass lesions // *Gastrointest Endosc.* — 2012. — 76. — P. 321-327.
5. Brian R. Weston, William A. Ross, Manoop S. Bhutani, et al. Prospective randomized comparison of a

- 22G core needle using standard versus capillary suction for EUS-guided sampling of solid pancreatic masses // *Endosc. Int. Open.* — 2017 Jun. — 5 (6). — P. E505-E512. PMID: PMC5462609.
6. Chen J., Yang R., Lu Y., et al. Diagnostic accuracy of endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration for solid pancreatic lesion: a systematic review // *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* — 2012. — 138. — P. 1433-1441.
  7. DeWitt J., McGreevy K., Sherman S., LeBlanc J. Utility of a repeated EUS at a tertiary-referral center // *Gastrointest Endosc.* — 2008. — 67. — P. 610-619.
  8. Eloubeidi M.A., Varadarajulu S., Desai S., Wilcox C.M. Value of repeat endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration for suspected pancreatic cancer // *J. Gastroenterol. Hepatol.* — 2008. — 23. — P. 567-570.
  9. Harewood G.C., Wiersema M.J. Endosonography-guided fine needle aspiration biopsy in the evaluation of pancreatic masses // *Am. J. Gastroenterol.* — 2002. — 97. — P. 1386-1391.
  10. Hartwig W., Schneider L., Diener M.K., et al. Preoperative tissue diagnosis for tumours of the pancreas // *Br. J. Surg.* — 2009. — 96. — P. 5-20.
  11. Hébert-Magee S., Bae S., Varadarajulu 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. — 24. — P. 159-171.
  12. Hewitt M.J., Mc Phail M.J., Possamai L., et al. EUS-guided FNA for diagnosis of solid pancreatic neoplasms: a meta-analysis // *Gastrointest Endosc.* — 2012. — 75. — P. 319-331.
  13. Hikichi T., Irisawa A., Bhutani M.S., et al. Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration of solid pancreatic masses with rapid on-site cytological evaluation by endosonographers without attendance of cytopathologists // *J. Gastroenterol.* — 2009. — 44. — P. 322-328.
  14. Hucl T., Wee E., Anuradha S., et al. Feasibility and efficiency of a new 22G core needle: a prospective comparison study // *Endoscopy.* — 2013. — 45. — P. 792-798.
  15. Iglesias-Garcia J., Dominguez-Munoz J.E., Abdulkader I., et al. Influence of on-site cytopathology evaluation on the diagnostic accuracy of endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration (EUS-FNA) of solid pancreatic masses // *Am. J. Gastroenterol.* — 2011. — 106. — P. 1705-1710.
  16. Iglesias-Garcia J., Poley J.W., Larghi A., et al. Feasibility and yield of a new EUS histology needle: results from a multicenter, pooled, cohort study // *Gastrointest Endosc.* — 2011. — 73. — P. 1189-1196.
  17. Iwashita T., Nakai Y., Samarasena J.B., et al. High single-pass diagnostic yield of a new 25-gauge core biopsy needle for EUS-guided FNA biopsy in solid pancreatic lesions // *Gastrointest Endosc.* — 2013. — 77. — P. 909-915.
  18. Iwashita T., Yasuda I., Doi S., et al. Use of samples from endoscopic ultrasound-guided 19-gauge fine-needle aspiration in diagnosis of autoimmune pancreatitis // *Clin. Gastroenterol Hepatol.* — 2012. — 10. — P. 316-322.
  19. Kandel P., Tranesh G., Nassar A., et al. EUS-guided fine needle biopsy sampling using a novel fork-tip needle: a case-control study // *Gastrointest Endosc.* — 2016. — Epub ahead of print.
  20. Kocjan G., Chandra A., Cross P., et al. BSCC Code of Practice — fine needle aspiration cytology // *Cytopathology.* — 2009. — 20. — P. 283-296.
  21. Larghi A., Iglesias-Garcia J., Poley J.W., et al. Feasibility and yield of a novel 22-gauge histology EUS needle in patients with pancreatic masses: a multicenter prospective cohort study // *Surg. Endosc.* — 2013. — 27. — P. 3733-3738.
  22. LeBlanc J.K., Ciaccia D., Al-Assi M.T., et al. Optimal number of EUS-guided fine needle passes needed to obtain a correct diagnosis // *Gastrointest Endosc.* — 2004. — 59. — P. 475-481.
  23. Lee L.S., Nieto J., Watson R.R., et al. Randomized Noninferiority Trial Comparing Diagnostic Yield of Cytopathologist-guided versus 7 passes for EUS-FNA of Pancreatic Masses // *Dig. Endosc.* — 2015. — Epub ahead of print.
  24. Nasuti J.F., Gupta P.K., Baloch Z.W. Diagnostic value and cost-effectiveness of on-site evaluation of fine-needle aspiration specimens: review of 5,688 cases // *Diagn. Cytopathol.* — 2002. — 27. — P. 1-4.
  25. Nguyen Y.P., Maple J.T., Zhang Q., et al. Reliability of gross visual assessment of specimen adequacy during EUS-guided FNA of pancreatic masses // *Gastrointest Endosc.* — 2009 Jun. — 69 (7). — P. 1264-70.
  26. Nicolas A. Villa, Manuel Berzosa, Michael B. Wallace, and Isaac Rajman Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration: The wet suction technique // *Endosc. Ultrasound.* — 2016 Jan-Feb. — 5 (1). — P. 17-20. PMID: PMC4770617.
  27. Puli S.R., Bechtold M.L., Buxbaum J.L., Eloubeidi M.A. 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. — 42. — P. 20-26.
28. Strand D.S., Jeffus S.K., Sauer B.G., et al. EUS-guided 22-gauge fine-needle aspiration versus core biopsy needle in the evaluation of solid pancreatic neoplasms // *Diagn. Cytopathol.* — 2014. — 42. — P. 751-758.
29. Suzuki R., Irisawa A., Bhutani M.S., et al. Prospective evaluation of the optimal number of 25-gauge needle passes for endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy of solid pancreatic lesions in the absence of an onsite cytopathologist // *Dig. Endosc.* — 2012. — 24. — P. 452-456.
30. Suzuki R., Lee J.H., Krishna S.G., et al. Repeat endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration for solid pancreatic lesions at a tertiary referral center will alter the initial inconclusive result // *J. Gastrointest Liver Dis.* — 2013. — 22. — P. 183-187.
31. Vanbiervliet G., Napoleon B., Saint Paul M.C., et al. Core needle versus standard needle for endoscopic ultrasound-guided biopsy of solid pancreatic masses: a randomized crossover study // *Endoscopy*. — 2014. — 46. — P. 1063-1070.
32. Wani S., Mullady D., Early D.S., et al. The clinical impact of immediate on-site cytopathology evaluation during endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration of pancreatic masses: a prospective multicenter randomized controlled trial // *Am. J. Gastroenterol.* — 2015. — 110. — P. 1429-1439.
33. Woon C., Bardales R.H., Stanley M.W., Stelow E.B. Rapid assessment of fine needle aspiration and the final diagnosis--how often and why the diagnoses are changed // *Cytojournal*. — 2006. — 3. — 25.
34. Yasuda I., Goto N., Tsurumi H., et al. Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration biopsy for diagnosis of lymphoproliferative disorders: feasibility of immunohistological, flow cytometric, and cytogenetic assessments // *Am. J. Gastroenterol.* — 2012. — 107. — P. 397-404.