

Н. С. РЯБИН, А. Н. КАТРИЧ, М. И. БЫКОВ, Р. Г. СТАШ

ВОЗМОЖНОСТИ ЭНДОСКОПИЧЕСКОЙ УЛЬТРАСОНОГРАФИИ В ДИАГНОСТИКЕ СОЛИДНЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

ГБУЗ «Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница № 1
имени профессора С. В. Очаповского» Министерства здравоохранения Краснодарского края,
ул. 1 Мая, д. 167, Краснодар, Россия, 350086.

АННОТАЦИЯ

Эндосонография занимает ведущую роль в диагностике солидных новообразований поджелудочной железы. В данной статье представлены основные показатели диагностической эффективности метода в зависимости от нозологии опухоли. Описаны результаты исследований отечественных и зарубежных авторов о возможности эндоскопической ультрасонографии (ЭУС) в определении резектабельности солидных новообразований поджелудочной железы на основе диагностики инвазии сосудов билиопанкреатодуоденальной зоны. Рассмотрены вспомогательные методики эндосонографии, их роль и информативность в дифференциальной диагностике поражения поджелудочной железы.

Ключевые слова: эндосонография, новообразования поджелудочной железы, тонкоигольная аспирационная пункционная биопсия, ЭУС-эластография, контрастная ЭУС

Для цитирования: Рябин Н.С., Катрич А.Н., Быков М.И., Сташ Р.Г. Возможности эндоскопической ультрасонографии в диагностике солидных новообразований поджелудочной железы. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2018; 25(6): 177-183. DOI: 10.25207 / 1608-6228-2018-25-6-177-183

Forcitation: Ryabin N.S., Katrich A.N., Bykov M.I., Stash R.G. The possibilities of endoscopic ultrasonography in the diagnostics of solid pancreatic neoplasms. *Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik*. 2018; 25(6): 177-183. (In Russ., English abstract). DOI: 10.25207 / 1608-6228-2018-25-6-177-183

N. S. RYABIN, A. N. KATRICH, M. I. BYKOV, R. G. STASH

THE POSSIBILITIES OF ENDOSCOPIC ULTRASONOGRAPHY IN THE DIAGNOSTICS OF SOLID
PANCREATIC NEOPLASMS

*Scientific Research Institute – Regional clinical hospital № 1 named after Professor S. V. Ochapovsky
of the Ministry of Health of the Krasnodar Region, 1 May str., 167, Krasnodar, Russia, 350086.*

ABSTRACT

Endosonography takes a leading role in solid pancreatic neoplasms diagnostics. This article presents the main indicators of diagnostics efficiency of the method depending on the nosology of a tumor. The article describes the research results of domestic and foreign authors about the possibility of endoscopic ultrasonography in determining the resectability of solid pancreatic neoplasms based on the diagnostics of biliopancreatoduodenal zone blood vessels invasion. We consider the auxiliary techniques of endosonography, particularly, their role and informative value in differential diagnosis of pancreatic lesions.

Keywords: endosonography, pancreatic neoplasms, FNA, EUS-elastography, contrast-EUS

В течение многих лет летальность от рака поджелудочной железы находится на 4-м месте среди всех онкологических заболеваний. В первую очередь это обусловлено запоздалой верификацией данных опухолей и тем самым отсутствием возможности выполнения радикального оперативного лечения [1]. При этом бурное развитие инструментальных методов диагностики не позволяет достичь эффективного результата, а полученные данные чаще всего лишь позволяют констатировать наличие опухолевого процесса в поджелудочной железе.

В последние годы при выявлении патологии панкреатобилиарной зоны все чаще применяется эндоскопическая ультрасонография (ЭУС). Благодаря достаточно близкому расположению ультразвукового датчика от исследуемого объекта и использованию полипозиционного исследования в режиме реального времени данный метод позволяет провести детальное изучение пораженного органа, а также оценить взаимоотношение диагностируемой опухоли с сосудами.

Классификация новообразований поджелудоч-

ной железы, принятая в 2010 году Всемирной организацией здравоохранения, включает более 40 различных видов опухолей. При этом на долю протоковой аденокарциномы приходится около 95% случаев среди всех экзокринных новообразований поджелудочной железы [2]. Другие солидные образования, такие как нейроэндокринная опухоль (НЭО), солидно-псевдопапиллярная опухоль (СППО), лимфома и метастатическое поражение поджелудочной железы, встречаются значительно реже.

Наиболее эффективна эндосонография в выявлении мелких опухолей, которые в большинстве случаев в принципе не обнаруживаются при применении других методов диагностики. Согласно данным J.C. Ardengh (2003 г.), чувствительность компьютерной томографии (КТ) у пациентов с новообразованиями поджелудочной железы менее 3 см составила 94%, а ЭУС – 100% [3]. Эти данные подтверждают и последние исследования, которые показывают, что эндосонография дает возможность диагностировать опухоли поджелудочной железы, не визуализируемые при магниторезонансной томографии (МРТ) и КТ. По данным ряда авторов, в диагностике НЭО поджелудочной железы ЭУС является более информативным и чувствительным методом в сравнении с абдоминальным ультразвуковым исследованием (УЗИ), КТ, МРТ при размерах новообразований менее 15 мм [4].

Независимо от того, используется ли КТ, МРТ или даже эндосонография, зачастую трудно провести дифференциальную диагностику очаговых новообразований на фоне развития воспалительных и фиброзных изменений паренхимы поджелудочной железы при хроническом панкреатите. Для диагностики хронического панкреатита в настоящее время принято выделять девять ЭУС-критериев. Четыре критерия изменений в паренхиме железы: гиперэхогенность очагов, гиперэхогенные тяжи, псевдокисты и дольчатость, и пять протоковых критериев: расширенный проток поджелудочной железы (ППЖ), видимые боковые ветви, гиперэхогенные стенки ППЖ, нерегулярность ППЖ и конкременты в просвете протока. При выявлении 4-5 из перечисленных критериев диагностическая чувствительность ЭУС колеблется от 84% до 100%, в то время как ее специфичность – от 60% до 95% [5]. Кроме этого T. Rösch et al. [6] и B. Glasbrenner et al. [7] независимо друг от друга предложили ЭУС-критерии, характеризующие в большей степени воспалительное новообразование, а именно – неоднородная эхокартина, кальцификация, множественные уплотнения в перипанкреатической клетчатке и кисты. Из ЭУС-критериев злокачественных новообразований выделяют признаки инвазии в соседние органы, увеличение регионарных лимфатических узлов и образования с неровными внешними полями.

Аденокарциномы поджелудочной железы, как правило, имеют признак гетерогенных гипоэхогенных образований с нерегулярными границами. Однако, опираясь только на эти морфологические

особенности, диагностическая специфичность составляет только 53%, так как такую же картину можно наблюдать при очаговом панкреатите, нейроэндокринных опухолях и метастазах. Чувствительность ЭУС в раннем обнаружении малых аденокарцином составляет 89-100% [8]. По данным H. Sakamoto et al. (2010), спиральная КТ и ЭУС диагностируют рак поджелудочной железы диаметром 2 см или менее с чувствительностью 50% и 94,4% соответственно [9].

По данным работы В. Г. Неустроева (2006), основанной на исследовании 153 пациентов с раком поджелудочной железы и очаговым хроническим панкреатитом, определены следующие дифференциально-диагностические критерии: коэффициент соотношения горизонтального и вертикального размеров образования, отсутствие характерного «панкреатического рисунка» в пораженном очаге, контур новообразования в зоне контакта с протоками и изменения окружающей паренхимы железы. На основании полученных данных авторами предложена расчетная формула, которая позволяет проводить дифференциальную диагностику очагового хронического панкреатита и аденокарциномы поджелудочной железы [10].

В работе Е.Н. Солодиной (2009) выявлено, что четкий контур и округлая форма новообразования, а также отсутствие в очаге характерного «панкреатического рисунка» и неизменная окружающая паренхима поджелудочной железы являются основными отличительными критериями опухолевого процесса при дифференциальной диагностике с хроническим панкреатитом. При комбинации одного из критериев, которые характеризуют новообразование, с неизменной окружающей паренхимой железы вероятность аденокарциномы увеличивается. При этом диагностические показатели ЭУС в дифференциальной диагностике злокачественного новообразования и хронического панкреатита значительно превышают таковые при выполнении КТ и УЗИ [11].

По данным литературы, чувствительность ЭУС в дифференциальной диагностике очагового хронического панкреатита и аденокарциномы поджелудочной железы достигает 75%. При этом в плане исключения злокачественного процесса эндоскопическая ультрасонография считается высокоточным методом. Согласно исследованию A. Catanzaro (2003 г.), проведенному у 80 пациентов с клиникой опухоли поджелудочной железы и отрицательными результатами ЭУС, только у одного больного отмечалось развитие аденокарциномы, в то время как у остальных пациентов при наблюдении в течение 2 лет опухолевого роста не наблюдалось [12].

Около 23% всех новообразований поджелудочной железы составляют НЭО [13]. Все НЭО в зависимости от секретируемого гормона с последующим развитием характерных клинических признаков делят на функционирующие (60-80%) и нефункционирующие (20-40%) [14]. При этом

нефункционирующие НЭО не вызывают характерных симптомов гормональной гиперсекреции.

К наиболее распространенной функционирующей НЭО поджелудочной железы относится инсулинома, которая встречается достаточно редко (у 1-3 человек в год на 1 млн. населения). В связи с малыми размерами данной опухоли определение ее точного расположения в органе зачастую не превышает 85% даже в специализированных лечебных учреждениях [15]. Нефункционирующие НЭО, как правило, диагностируются, когда проявляются неспецифические признаки, обусловленные сдавлением новообразованием прилежащих органов: боли в животе, потеря массы тела, желтуха, панкреатит. В таких случаях в первую очередь необходимо проводить дифференциальный диагноз с аденокарциномой поджелудочной железы. Чувствительность ЭУС в выявлении НЭО размерами до 2 см достигает 94%. Однако точность в выявлении функционирующих НЭО при эндосонографии несколько ниже и находится в пределах 86,6-92,3% [16]. Особенно эффективно удается определить структуру самого новообразования и провести оценку его кровотока. Наиболее информативна эндосонография в визуализации небольших опухолей, диаметром менее 3 мм, которые часто не визуализируются при других инструментальных исследованиях. При этом чувствительность данного метода может снижаться до 60% ввиду множественного характера поражения, расположения в паренхиме железы новообразований, сходных с ней по экзогенности, а также локализации очага в хвосте. Следует отметить, что на сегодняшний день ЭУС, как уточняющая методика, внесена почти во все рекомендации по диагностике нейроэндокринных образований поджелудочной железы [17].

Солитарные псевдопапиллярные опухоли (СППО) поджелудочной железы являются достаточно редкими эпителиальными опухолями, которые имеют определенно низкий потенциал злокачественности и встречаются в основном у молодых женщин. На их долю приходится около 3% всех экзокринных новообразований поджелудочной железы. По литературным данным, на 10 женщин с выявленной СППО приходится один мужчина, при этом размеры данных опухолей могут достигать до 35 см [18]. В основном поражение поджелудочной железы при данном типе опухоли носит одиночный характер, описаны единичные случаи мультицентрического роста СППО [19]. Такие новообразования медленно растут, имеют благоприятное течение, и только в 10-15% случаев наблюдаются метастатический рост и рецидивы заболевания. Учитывая, что СППО микроскопически трудно отличить от НЭО, панкреатобластомы и ацинарно-клеточной карциномы, основным методом в постановке диагноза является иммуногистохимическое исследование [20].

СППО при выполнении ЭУС выглядит как новообразование с ровным и четким контуром, при небольших размерах, с однородной структурой.

При больших размерах структура становится неоднородной, включающей экзогенный солидный компонент и гипо- или анэхогенные кистозные образования. Именно на эндосонографии проще визуализировать опухолевую капсулу и наличие в ней кальцинатов [21].

Метастатическое поражение поджелудочной железы является самым малоизученным вопросом в дифференциальной диагностике патологии анализируемого органа. Частота их выявления достигает 2% от всех новообразований поджелудочной железы [22]. Чаще всего диагностируется метастатическое поражение раком почки и легких, редко – меланомой, раком желудка, молочной железы и толстой кишки. Так, при карциноме почки метастатическое поражение поджелудочной железы встречается лишь в 0,25-3% случаев [23]. Эндосонографическая картина метастазов в поджелудочную железу представлена солидными новообразованиями, которые гипо- или изоэхогенны по отношению к паренхиме железы. Чаще всего они имеют округлую форму и однородную структуру и визуально ограничены от прилежащей паренхимы. При цветовом доплеровском картировании метастазы почечно-клеточного рака визуализируются как гиперваскулярные новообразования по отношению к неизменной структуре железы. Однако характерных признаков метастазов почечно-клеточного рака, позволяющих дифференцировать их от других злокачественных новообразований поджелудочной железы, эндосонография не выявляет [24].

ЭУС играет важную роль в определении операбельности новообразований поджелудочной железы. Одним из важных критериев резектабельности опухоли является распространение ее на крупные сосуды верхнего этажа брюшной полости. Ведущими критериями инвазии опухоли в сосудистые структуры являются: отсутствие четкой границы между наружным контуром новообразования и стенкой сосуда, деформация наружного контура сосуда, отсутствие дифференцировки стенки сосуда на слои в зоне контакта с опухолевой тканью, наличие в просвете сосуда дополнительного элемента (тромботические массы и т. п.), отсутствие достоверного кровотока в просвете сосуда при ЦДК. При этом чувствительность ЭУС в определении сосудистой инвазии колеблется от 29% до 100%. Диагностика инвазии в селезеночную артерию является наиболее затруднительной, тогда как верификация прорастания опухоли в верхнюю брыжеечную и воротную вены сопоставима с данными, полученными до и во время операции. Следует отметить, что чувствительность ЭУС в определении сосудистой инвазии опухоли, расположенной в теле или хвосте, ниже по отношению к новообразованиям, локализующимся в головке, и составляет 80% и 92% соответственно [25].

На сегодняшний день существует возможность протезирования сосудистых структур при опухолевой инвазии в воротную, селезеночную и верхнюю

брыжеечную вены при проведении панкреатодуоденальной резекции. Однако наличие инвазивного роста в чревном стволе и верхней брыжеечной артерии, по мнению многих авторов, является противопоказанием к оперативному лечению, что обусловлено высокой частотой послеоперационных осложнений и летальности, а также нерадикальностью вмешательства при реконструкции артериальных стволов. Исключением являются новообразования, расположенные в теле или хвосте железы, с инвазией в чревный ствол и его ветви, так как возможно восстановление кровотока через гастродуоденальную артерию после удаления опухоли с резекцией данного сосуда. Это является важным фактором при исследовании пациентов с опухолью поджелудочной железы. Диагностическая точность ЭУС в верификации инвазии в крупные сосуды варьирует от 67% до 100% в зависимости от опыта исследователя [26].

Следует отметить, что возможность эндоскопической в диагностике распространения опухолевого процесса на артерии и вены различна. Наиболее доступны визуализации воротная, селезеночная вены и верхняя брыжеечная вена в зоне ее впадения в селезеночную, и, напротив, менее достижимы для осмотра верхняя брыжеечная артерия и частично одноименная ее вена. По данным литературы, диагностика инвазии в артерии достигает 86,6%, в то время как в вены не превышает 80% [27]. По мнению других авторов, чувствительность КТ в диагностике опухолевой инвазии артерий выше, чем чувствительность ЭУС [28]. В определении распространения опухоли на крупные сосуды панкреатодуоденальной зоны более эффективны сочетания КТ и ЭУС (неинвазивный комплекс), а также ЭУС и ангиография (инвазивный комплекс) [24]. По данным крупного мета-анализа, в определении сосудистой инвазии диагностические показатели ЭУС и КТ сопоставимы и намного превышают аналогичные критерии по результатам УЗИ и МРТ [29].

Применение тонкоигольной пункции с аспирационной биопсией (ТАПБ) под контролем ЭУС в верификации аденокарциномы поджелудочной железы увеличивает чувствительность метода до 85-89%, а НЭО – до 94%. Однако данная методика с высокой точностью и низким уровнем осложнений имеет достаточно серьезные ограничения. Наличие хронического панкреатита статистически значимо снижает диагностическую эффективность ЭУС-ТАПБ, так при высокой чувствительности отрицательная предсказательная ценность исследования находится в пределах 55-65% [30]. Ложноположительные результаты ТАПБ при хроническом панкреатите достигают 1,1%, что приводит к неоправданным ПДР [31].

Важно на дооперационном этапе не только верифицировать опухоль, но и предположить ее морфологию, так как и тактика лечения, и прогноз выживаемости значимо различаются. Точность диагноза при ЭУС-ТАПБ составляет 85-95% и за-

висит от нескольких факторов: типа иглы, количества «проходов», наличия цитопатолога в помещении, технического качества обработки и опыта специалистов [32].

Общая частота отбора проб ткани поджелудочной железы для цитологии с использованием иглы 22G является переменной по сравнению с гистологией (82-93% против 84-87%), в то время как общая диагностическая точность гистологии на каждом «проходе» составляет только 60% для иглы 25G и 75% для иглы 22G [33].

Основными преимуществами ЭУС-ТАПБ является использование тонких игл – 19G, 22G и 25G, позволяющих произвести забор материала из очага интереса. Описание атипичии в цитологических мазках составляет 1-14% случаев, что сопоставимо с сообщениями по цитологии щитовидной железы. Однако определение злокачественных новообразований в мазках поджелудочной железы значительно выше (25-100%) [34]. Сочетание цитологического и гистологического исследований полученного материала при ЭУС-ТАПБ позволяет получить результат в 90-100% случаев. Согласно рекомендациям Европейского общества гастроинтестинальной эндоскопии (ESGE) количество пункционных биопсий должно коррелировать с необходимым объемом полученного материала для гистологического исследования [35].

Информативность результата при проведении ЭУС-ТАПБ с использованием стилета или без него различна: по данным одних авторов, сопоставима (87% против 83%) [36], а по данным других – выше при использовании стилета (75% против 87%) [37]. Количество крови в образце также было больше при использовании стилета (75% против 52%) [36, 37]. Поэтому согласно рекомендациям ESGE использование стилета остается на усмотрение оператора [35].

Точность ЭУС-ТАПБ в диагностике новообразования поджелудочной железы на фоне хронического панкреатита снижается с 91% до 73% и требует большего количества «проходов» иглы для установления диагноза [38]. Наличие стентов (пластиковых или металлических) обычно не препятствует выполнению ЭУС-ТАПБ, при этом стент необходимо установить как минимум за день до выполнения ЭУС-ТАПБ. По данным A. Siddiqui et al. (2011), чувствительность в диагностике опухолей диаметром менее 1 см на фоне стента составила менее 40% [39].

Для повышения диагностической эффективности ЭУС все чаще используется ЭУС-ориентированная эластография, которая может быть применена для оценки жесткости и эластичности солидных новообразований. Некоторые исследования показали, что при использовании ЭУС-эластографии повышается диагностическая эффективность ЭУС-ТАПБ солидных новообразований поджелудочной железы [40].

В ЭУС-эластографии могут быть использованы эхоэндоскопы с радиальным и продольным скани-

рованием. Последние имеют преимущество ввиду возможности проведения ЭУС-ТАПБ при определении подозрительного очага. Исследования показали, что эндосонография в сочетании с эластографией обладает наибольшей чувствительностью к обнаружению даже небольших новообразований поджелудочной железы. В двух крупных исследованиях была оценена точность ЭУС-эластографии при диагностике злокачественных новообразований поджелудочной железы: выявлены чувствительность и специфичность в диапазоне от 93% до 100% и от 17% до 95% соответственно [41]. Диагностическая специфичность злокачественных новообразований широко варьирует. В проведенном большом мета-анализе, включающем 13 исследований и в общей сложности 1042 больных с солидными новообразованиями поджелудочной железы, ЭУС-эластография показала среднюю чувствительность и специфичность: 95% (93-96%) и 69% (63-75%) соответственно [42].

В исследовании M. Jafri et al. (2016) диагностическая точность ЭУС-эластографии в определении аденокарциномы поджелудочной железы составила 85%, а чувствительность – 100% [43]. Эти результаты сопоставимы с предыдущими исследованиями, которые показали, что режим эластографии не только предоставляет информацию, дополняющую ЭУС, но и потенциально увеличивает информативность аспирационной биопсии и потенциально сокращает число повторных биопсий [44]. По данным литературы, этот метод может быть полезным при характеристике новообразования поджелудочной железы и выборе направления хода пункционной иглы при выполнении ЭУС-ТАПБ. Кроме этого ЭУС-эластография может предоставлять важную информацию в дифференциации солидных новообразований поджелудочной железы в тех случаях, когда подозревается отрицательный результат при биопсии, или у пациентов, которым не удается выполнить ТАПБ [43].

В последние годы увеличивается число публикаций, посвященных эффективности эндосонографии поджелудочной железы с внутривенным введением контрастного вещества [45]. Принцип метода ЭУС с контрастным усилением основывается на визуализации микрососудов внутри опухоли поджелудочной железы. Контрастными агентами являются микропузырьки газа, заключенные в гидрофильную оболочку. Первое поколение контрастных препаратов, в состав которых входила галактоза, в своей молекулярной структуре имело нестабильную оболочку, что приводило к быстрому ее разрушению в процессе исследования, а также возникали определенные трудности с прохождением микропузырьков через кардиопульмональный барьер. Контрастные агенты второго поколения, такие как серы гексафторид или перфлутрен, имеют лучшую «продолжительность жизни» в сосудистом потоке и способны свободно проходить через легочные капилляры.

Наличие признаков гиповаскуляризации в новообразовании при использовании ЭУС с контрастным усилением, по литературным данным, в 83-94% случаев соответствует аденокарциноме [46]. По данным ряда авторов, в 64-69% случаев аденокарциномы визуализируются как гиповаскулярные новообразования, а в 30-35% – гипер- или изоваскулярные, что вызывает определенные трудности в дифференциальной диагностике с другими солидными новообразованиями поджелудочной железы, в том числе с псевдотуморозным панкреатитом [47]. Данная методика имеет ряд недостатков: артефакты движения, эффект расплывания изображения и очень короткое время исследования, что послужило причиной разработки контрастной гармонической ЭУС, в которой используются частоты, возникающие в результате нелинейного колебания микропузырьков, а использование низкого механического индекса ультразвукового аппарата позволяет продлить время исследования (за счет отсутствия эффекта выраженного разрушения микропузырьков). Применение такого программного обеспечения позволяет эффективно вычитать сигнал от тканей до получения почти чистого сигнала микропузырьков. Качественная интерпретация полученного изображения новообразования как гипоконтрастного помогает диагностировать аденокарциному в 80-95% случаев, открывая перспективы успешного диагноза в случае ложноотрицательного результата при ЭУС-ТАПБ [48].

Таким образом, эндосонография обладает достаточно высокой диагностической информативностью, которая порой превосходит показатели КТ и МРТ, в диагностике солидных новообразований поджелудочной железы. Вспомогательные методы, такие как ЭУС-ТАПБ, ЭУС-эластография, ЭУС с контрастным усилением и контрастная гармоническая ЭУС, дополняют исследование в В-режиме. Однако стоит отметить, что эндоскопическое ультразвуковое исследование является операторозависимым, и его необходимо применять как уточняющий метод после проведения основных стандартизованных диагностических исследований (УЗИ, КТ и МРТ).

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Каприн А.Д. *Злокачественные новообразования в России в 2014 году (заболеваемость и смертность)*. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России. 2016; 250. [Kaprin A.D. *Zlokachestvennye novoobrazovaniya v Rossii v 2014 godu (zabovelaevomt' i smertnost')*. Pod red. A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, G.V. Petrova. M.: MNIОI im. P.A. Gerzena filial FGBU "NMIRC" Minzdrava Rossii. 2016; 250. (In Russ)].
2. Котельников А.Г., Патютко Ю.И., Трякин А.А. *Клинические рекомендации по диагностике и лечению злокачественных опухолей поджелудочной железы*. М. 2014; 76. [Kotel'nikov A.G., Patyutko Yu.I., Tryakin A.A. *Klinicheskie rekomendacii po diagnostike i lecheniyu zlokachestvennykh opuholej podzheludochnoj zhelezy*. M. 2014; 76. (In Russ)].
3. Ardengh J.C., de Paulo G.A., Ferrari A.P. Pancreatic carci-

- nomas smaller than 3.0 cm: endosonography (EUS) in diagnosis, staging and prediction of resectability. *HPB (Oxford)*. 2003; 5(4): 226-230. DOI: 10.1080/13651820310001342.
4. Hellman P., Hennings J., Åkerström G., Skogseid B. Endoscopic ultrasonography for evaluation of pancreatic tumours in multiple endocrine neoplasia type 1. *British Journal of Surgery*. 2005; 92(12): 1508-12. DOI: 10.1002/bjs.5149.
 5. Wallace M.B., Hawes R.H., Durkalski V., Chak A., Mallery S., Catalano M.F., et al. The reliability of EUS for the diagnosis of chronic pancreatitis: interobserver agreement among experienced endosonographers. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2001; 53(3): 294-9. DOI: 10.1016/s0016-5107(01)70401-4.
 6. Rösch T., Lorenz R., Braig C., Feuerbach S., RudigerSiewert J., Schusdzarra V., et al. Endoscopic ultrasound in pancreatic tumor diagnosis. *Gastrointestinal Endoscopy*. 1991; 37(3): 347-52. DOI: 10.1016/s0016-5107(91)70729-3.
 7. Glasbrenner B., Schwarz M., Pauls S., Preclik G., Beger H.G., Adler G. Prospective Comparison of Endoscopic Ultrasound and Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography in the Preoperative Assessment of Masses in the Pancreatic Head. *Digestive Surgery*. 2000; 17(5): 468-74. DOI: 10.1159/000051942.
 8. Maguchi H., Takahashi K., Osanai M., Katanuma A. Small pancreatic lesions: Is there need for EUS-FNA preoperatively? What to do with the incidental lesions? *Endoscopy*. 2006; 38(S 1): 53-6. DOI: 10.1055/s-2006-946653.
 9. Sakamoto H., Kitano M., Suetomi Y., Maekawa K., Takeyama Y., Kudo M. Utility of Contrast-Enhanced Endoscopic Ultrasonography for Diagnosis of Small Pancreatic Carcinomas. *Ultrasound in Medicine & Biology*. 2008; 34(4): 525-32. DOI: 10.1016/j.ultrasmedbio.2007.09.018.
 10. Неустроев В.Г., Ильичева Е.А., Расулов Р.И., Владимировичева А.А., Хмельницкая В.А. Эндосонография в дифференциальной диагностике рака поджелудочной железы и хронического панкреатита. *Бюллетень ВСНЦСОРАМН*. 2006; 6(52): 76-81. [Neustroyev V.G., Ilyichiova Ye.A., Rasulov R.I., Vladimirova A.A., Khmel'nitskaya V.A. Endosonography in differential diagnostics of pancreatic cancer and chronic pancreatitis. *Bulletin of the East Siberian Scientific Center SB RAMS*. 2006; 6(52): 76-81. (In Russ., English abstract)].
 11. Старков Ю.Г., Солодинина Е.Н., Шишин К.В., Плотникова Л.С., Кобесова Т.А., Дубова Е.А. Эндосонография в диагностике заболеваний органов гепатопанкреатобилиарной зоны. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2009; 6: 10-16. Starkov Yu.G., Solodinina E.N., Shishin K.V., Plotnikova L.S., Kobesova T.A., Dubova E.A. Ultrasound diagnostics of the hepatobiliary and pancreas diseases. *Journal Surgery named after N.I. Pirogov*. 2009; 6: 10-16. (In Russ., English abstract)].
 12. Паклина О.В., Сетдикова Г.Р. Методология исследования операционного материала при протоковом раке поджелудочной железы. *Клиническая и экспериментальная морфология*. 2014; 1: 42-49. [Paklina O.V., Setdikova G.R. Operational research methodology material in ductal pancreatic cancer. *Journal of Clinical and Experimental Morphology*. 2014; 1: 42-49. (In Russ., English abstract)].
 13. Öberg K. Pancreatic Endocrine Tumors. *Seminars in Oncology*. 2010; 37(6): 594-618. DOI: 10.1053/j.seminoncol.2010.10.014.
 14. Metz D.C., Jensen R.T. Gastrointestinal Neuroendocrine Tumors: Pancreatic Endocrine Tumors. *Gastroenterology*. 2008; 135(5): 1469-92. DOI: 10.1053/j.gastro.2008.05.047.
 15. Placzkowski K.A., Vella A., Thompson G.B., Grant C.S., Reading C.C., Charboneau J.W., et al. Secular Trends in the Presentation and Management of Functioning Insulinoma at the Mayo Clinic, 1987–2007. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2009; 94(4): 1069-73. DOI: 10.1210/jc.2008-2031.
 16. Goh B.-K.-P., Ooi L.-L.P.-J., Cheow P.-C., Tan Y.-M., Ong H.-S., Chung Y.-Fa., et al. Accurate Preoperative Localization of Insulinomas Avoids the Need for Blind Resection and Reoperation: Analysis of a Single Institution Experience with 17 Surgically Treated Tumors over 19 Years. *Journal of Gastrointestinal Surgery*. 2009; 13(6): 1071-7. DOI: 10.1007/s11605-009-0858-y.
 17. Garcia-Carbonero R., Jimenez-Fonseca P., Teulé A., Barriuso J., Sevilla I. SEOM clinical guidelines for the diagnosis and treatment of gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms (GEP-NENs) 2014. *Clinical and Translational Oncology*. 2014; 16(12): 1025-34. DOI: 10.1007/s12094-014-1214-6.
 18. Papavramidis T., Papavramidis S. Solid Pseudopapillary Tumors of the Pancreas: Review of 718 Patients Reported in English Literature. *Journal of the American College of Surgeons*. 2005; 200(6): 965-72. DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2005.02.011.
 19. Yamaguchi M., Fukuda T., Nakahara M., Amano M., Takei D., Kawashima M., et al. Multicentric solid pseudopapillary neoplasms of the pancreas diagnosed by endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration: a case report. *Surgical Case Reports*. 2015; 1(1). DOI: 10.1186/s40792-015-0111-8.
 20. Гуревич Л.Е., Казанцева И.А., Соколова И.Н., Корсакова Н.А., Кузовлева Е.И., Чистякова О.А., Аверьянова Ю.В., Егоров А.В., Бритвин Т.А., Должиков А.А., Егоров В.И. Клинико-морфологическая характеристика, особенности иммунофенотипа, проблемы диагностики солидно-псевдопапиллярных опухолей поджелудочной железы. *Архив патологии*. 2014; 76(5): 4454. [Gurevich L.E., Kazantseva I.A., Sokolova I.N., Korsakova N.A., Kuzovleva E.I., Chistiakova O.A., Aver'ianova Yu.V., Egorov A.V., Britvin T.A., Dolzhikov A.A., Egorov V.I. Solid pseudopapillary tumors of the pancreas: Clinical and morphological characteristics, specific features of their immunophenotype, and diagnostic problems. *Archive of Pathology*. 2014; 76(5): 4454. (In Russ., English abstract)].
 21. Fujii M., Saito H., Kato H., Kojima T., Ito M., Ishiyama S., et al. Diagnosis of a Solid Pseudopapillary Neoplasm Using EUS-FNA. *Internal Medicine*. 2013; 52(15): 1703-8. DOI: 10.2169/internalmedicine.52.0238.
 22. Ballarin R. Pancreatic metastases from renal cell carcinoma: The state of the art. *World Journal of Gastroenterology*. 2011; 17(43): 4747. DOI: 10.3748/wjg.v17.i43.4747.
 23. Сетдикова Г.Р., Паклина О.В., Ротин Д.Л. Вторичные опухоли поджелудочной железы: описание случаев и обзор литературы. *Злокачественные опухоли*. 2014; 2: 11-23. [Setdikova G.R., Paklina O.V., Rotin D.L. Secondary tumors of the pancreas: a description of cases and review of the literature. *Journal of Malignant Tumours*. 2014; 2: 11-23. (In Russ., English abstract)].
 24. Нечипай А.М., Бурдюков М.С., Юричев И.Н., Романенко Н.В. Эндоскопическая ультрасонография в диагностике инвазии опухоли поджелудочной железы в магистральные сосуды. *Анналы хирургической гепатологии*. 2010; 15(2): 72-80. [Nechipai A.M., Burdjukov M.S., Yurichev I.N., Romanenko N.V. Endoscopic Ultrasonography in Detection of Pancreatic Cancer Invasion in Main Blood Vessels. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii*. 2010; 15(2): 72-80. (In Russ., English abstract)].
 25. Rivadeneira D.E., Pochapin M., Grobmyer S.R., Lieberman M.D., Christos P.J., Jacobson I., et al. Comparison of Linear Array

Endoscopic Ultrasound and Helical Computed Tomography for the Staging of Periapillary Malignancies. *Annals of Surgical Oncology*. 2003; 10(8): 890-7. DOI: 10.1245/aso.2003.03.555.

26. Seicean A. Radial Endoscopic Ultrasonography in the Pre-operative Staging of Pancreatic Cancer. *J. Gastrointest Liver Dis*. 2008; 17(3): 273-278.

27. Mansfield S.D., Scott J., Oppong K., Richardson D.L., Sen G., Jaques B.C., et al. Comparison of multislice computed tomography and endoscopic ultrasonography with operative and histological findings in suspected pancreatic and periapillary malignancy. *British Journal of Surgery*. 2008; 95(12): 1512-20. DOI: 10.1002/bjs.6330.

28. Gonzalo-Marin J. Role of endoscopic ultrasound in the diagnosis of pancreatic cancer. *World J. Gastrointest. Oncol*. 2014; 6(9): 360. DOI: 10.4251/wjgo.v6.i9.360.

29. Hewitt M.J., McPhail M.J.W., Possamai L., Dhar A., Vlavianos P., Monahan K.J. EUS-guided FNA for diagnosis of solid pancreatic neoplasms: a meta-analysis. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2012; 75(2): 319-31. DOI: 10.1016/j.gie.2011.08.049.

30. Siddiqui A.A., Kowalski T.E., Shahid H., O'Donnell S., Tolin J., Loren D.E., et al. False-positive EUS-guided FNA cytology for solid pancreatic lesions. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2011; 74(3): 535-40. DOI: 10.1016/j.gie.2011.04.039.

31. Seicean A. Endoscopic Ultrasound in Pancreatic Cancer: The New Perspective. *Pancreatic Cancer – Insights into Molecular Mechanisms and Novel Approaches to Early Detection and Treatment* [Internet]. InTech; 2014; 32: 27-43. DOI: 10.5772/57182.

32. Itoi T., Itokawa F., Kurihara T., Sofuni A., Tsuchiya T., Ishii K., et al. Experimental endoscopy: objective evaluation of EUS needles. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2009; 69(3): 509-16. DOI: 10.1016/j.gie.2008.07.017.

33. Abdelgawwad M.S., Alston E., Eltoun I.A. The frequency and cancer risk associated with the atypical cytologic diagnostic category in endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration specimens of solid pancreatic lesions. *Cancer Cytopathology*. 2013; 121(11): 620-8. DOI: 10.1002/cncy.21337.

34. Papanikolaou I.S., Adler A., Wegener K., Al-Abadi H., Dürr A., Koch M., et al. Prospective pilot evaluation of a new needle prototype for endoscopic ultrasonography-guided fine-needle aspiration: comparison of cytology and histology yield. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*. 2008; 20(4): 342-8. DOI: 10.1097/meg.0b013e3282f2a5cf.

35. Savides T.J. Tricks for improving EUS-FNA accuracy and maximizing cellular yield. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2009; 69(2): 130-133. DOI: 10.1016/j.gie.2008.12.018.

36. Lee J.K., Choi J.H., Lee K.H., Kim K.M., Shin J.U., Lee J.K., et al. A prospective, comparative trial to optimize sampling techniques in EUS-guided FNA of solid pancreatic masses. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2013; 77(5): 745-51. DOI: 10.1016/j.gie.2012.12.009.

37. Wani S., Early D., Kunkel J., Leathersich A., Hovis C.E., Hollander T.G., et al. Diagnostic yield of malignancy during EUS-guided FNA of solid lesions with and without a stylet: a prospective, single blind, randomized, controlled trial. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2012; 76(2): 328-35. DOI: 10.1016/j.gie.2012.03.1395.

38. Varadarajulu S., Tamhane A., Eloubeidi M.A. Yield of EUS-guided FNA of pancreatic masses in the presence or the absence of chronic pancreatitis. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2005; 62(5): 728-36. DOI: 10.1016/j.gie.2005.06.051.

39. Siddiqui A.A., Brown L.J., Hong S.-K.S., Draganova-Tacheva R.A., Korenblit J., Loren D.E., et al. Relationship of Pancreatic Mass Size and Diagnostic Yield of Endoscopic Ultrasound-Guided Fine Needle Aspiration. *Digestive Diseases and Sciences*. 2011; 56(11): 3370-5. DOI: 10.1007/s10620-011-1782-z.

40. Opačić D. Endoscopic ultrasound elastography strain histograms in the evaluation of patients with pancreatic masses. *World Journal of Gastroenterology*. 2015; 21(13): 4014. DOI: 10.3748/wjg.v21.i13.4014.

41. Săftoiu A., Iordache S., Gheonea D.I., Popescu C., Maloş A., Gorunescu F., et al. Combined contrast-enhanced power Doppler and real-time sonoelastography performed during EUS, used in the differential diagnosis of focal pancreatic masses (with videos). *Gastrointestinal Endoscopy*. 2010; 72(4): 739-47. DOI: 10.1016/j.gie.2010.02.056.

42. Pei Q., Zou X., Zhang X., Chen M., Guo Y., Luo H. Diagnostic value of EUS elastography in differentiation of benign and malignant solid pancreatic masses: A meta-analysis. *Pancreatology*. 2012; 12(5): 402-8. DOI: 10.1016/j.pan.2012.07.013.

43. Jafri M., Sachdev A.H., Khanna L., Gress F.G. The Role of Real Time Endoscopic Ultrasound Guided Elastography for Targeting EUS-FNA of Suspicious Pancreatic Masses: A Review of the Literature and A Single Center Experience. *JOP. J. Pancreas (Online)*. 2016; 17(5): 516-524.

44. Hu D., Gong T., Zhu Q. Endoscopic Ultrasound Elastography for Differential Diagnosis of Pancreatic Masses: A Meta-Analysis. *Digestive Diseases and Sciences*. 2013; 58(4): 1125-31. DOI: 10.1007/s10620-012-2428-5.

45. Kitano M., Sakamoto H., Kudo M. Contrast-enhanced endoscopic ultrasound. *Digestive Endoscopy*. 2013; 26: 79-85. DOI: 10.1111/den.12179.

46. Săftoiu A., Iordache S., Gheonea D.I., Popescu C., Maloş A., Gorunescu F., et al. Combined contrast-enhanced power Doppler and real-time sonoelastography performed during EUS, used in the differential diagnosis of focal pancreatic masses (with videos). *Gastrointestinal Endoscopy*. 2010; 72(4): 739-47. DOI: 10.1016/j.gie.2010.02.056.

47. D'Onofrio M., Zamboni G.A., Malagò R., Mantovani W., Principe F., Gallotti A., et al. Resectable Pancreatic Adenocarcinoma: Is the Enhancement Pattern at Contrast-Enhanced Ultrasonography a Pre-Operative Prognostic Factor? *Ultrasound in Medicine & Biology*. 2009; 35(12): 1929-37. DOI: 10.1016/j.ultrasmedbio.2009.06.1100.

48. Kitano M., Kudo M., Yamao K., Takagi T., Sakamoto H., Komaki T., et al. Characterization of Small Solid Tumors in the Pancreas: The Value of Contrast-Enhanced Harmonic Endoscopic Ultrasonography. *The American Journal of Gastroenterology*. 2011; 107(2): 303-10. DOI: 10.1038/ajg.2011.354.

Поступила / Received 02.10.2018
Принята в печать / Accepted 17.11.2018

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов / The authors declare no conflict of interest

Контактная информация: Рябин Николай Сергеевич; тел.: +7 (918) 318-03-56; e-mail: rns1983@mail.ru; Россия, 350086, г. Краснодар, ул. 1 Мая, 167.

Corresponding author: Nikolaj S. Ryabin; tel.: +7 (918) 318-03-56; e-mail: rns1983@mail.ru; 167, 1 May str., Krasnodar, Russia, 350086.