

Обучение, методика и осложнения эндоскопической сонографии (EUS) – руководство в гастроэнтерологии: технические рекомендации Европейского общества гастроэнтерологической эндоскопии (ESGE)

**M. Polkowski¹, A. Larghi², B. Weynand³, C. Boustière⁴,
M. Giovannini⁵, B. Pujol⁶, J.-M. Dumonceau⁷**

¹ Department of Gastroenterology and Hepatology, Medical Centre for Postgraduate Education and Department of Gastroenterology, The M. Skłodowska-Curie Memorial Cancer Center and Institute of Oncology, Warsaw, Poland

² Digestive Endoscopy Unit, Universita' Cattolica del Sacro Cuore, Rome, Italy

³ CHU Mont-Godinne, Université catholique de Louvain, Yvoir, Belgium

⁴ Department of Digestive Endoscopy, Hôpital Saint Joseph, Marseille, France

⁵ Endoscopic Unit, Paoli-Calmettes Institut, Marseille, France

⁶ Department of Gastroenterology, Hôpital Privé Jean Mermoz, Lyon, France

⁷ Service of Gastroenterology and Hepatology, Geneva University Hospitals, Geneva, Switzerland

Эта статья является второй частью публикации, которая выражает современное представление Европейского общества гастроэнтерологической эндоскопии (ESGE) об ультразвуковой сонографии – рекомендации по эндосонографической тонкоигольной аспирации (EUS-FNA) и трепан-биопсии. Данные технические рекомендации обсуждают вопросы, связанные с обучением, техникой манипуляций и осложнениями забора материала с помощью EUS. Обсуждаются технические вопросы, связанные с максимальным увеличением диагностической эффективности (такие как быстрая патоморфологическая оценка на месте, диаметр иглы, микрообъект для гистопатоморфологической оценки и адекватное число проходов иглы). Рекомендации даются для различных ситуаций, включающих солидные и кистозные поражения поджелудочной железы, подслизистые опухоли, и поражения лимфатических узлов. Целевой аудиторией Клинических рекомендаций являются гастроэнтерологи, онкологи, терапевты и хирурги, хотя они будут полезны и специалистам, применяющим вмешательства под контролем эндосонографии. Две страницы отведены резюме доказательств утверждений и рекомендаций.

1. ВВЕДЕНИЕ.

Данные технические рекомендации касаются вопросов, связанных с обучением, техникой выполнения и возможными осложнениями при заборе материала с помощью EUS, а также вопросов обработки материала, полученного при тонкоигольной аспирации (EUS-FNA) или трепан-биопсии (EUS-TCB) под контролем эндоскопической сонографии. В объединенных клинических рекомендациях Европейского общества гастроэнтерологической эндоскопии (ESGE) обсужда-

ются результаты забора материала, полученного при помощи эндоскопической сонографии при различных клинических показаниях, роль этой техники в лечении пациента и рекомендации по использованию [1].

2. МЕТОДЫ

ESGE заказало и профинансировало данные Рекомендации. Метод разработки рекомендаций схож с тем, что используется для других Рекомендаций ESGE [2, 3]. Вкратце: были сформированы подгруппы, за каждой закрепили ряд четко определенных ключевых вопросов. Руководитель комитета работал с лидерами подгрупп чтобы определить соответствующие условия поиска, которые всегда включали, как минимум, «эндоскопическое ультразвуковое исследование» и слова, имеющие отношение к конкретным ключевым вопросам. Таблицы фактических данных были составлены для каждого ключевого вопроса, на основе мета-анализа или рандомизированных контролируемых исследований (RCTs), в случае если они были доступны; в противном случае были включены исследования «случай-контроль», ретроспективный анализ и серии случаев. Количество статей, полученных и отобранных для каждой целевой группы, указаны в Доказательной таблице.

Уровни доказательств и рекомендаций, используемые в этих Руководствах были теми же, что рекомендуются поправками Шотландских сетевых межвузовских Руководств (SIGN) (см. таблицу 1) [4]. Следующая версия Руководства обсуждалась, используя электронную почту, до получения единодушного согласия. Поиски были повторно запущены в феврале 2011 (эта дата должна быть принята во внимание для будущих обновлений).

Таблица 1. Определения категорий для доказательства уровней и степени рекомендации, используемых в данном Руководстве [4]

| Доказательный уровень | |
|------------------------------|--|
| 1++ | Высококачественные мета-анализы, систематические обзоры рандомизированных контролируемых исследований (PST) или PST с очень низким риском ошибки |
| 1+ | Хорошо проведенные мета-анализы, систематические обзоры PST или PST с низким риском ошибки |
| 1- | Мета-анализы, систематические обзоры, или PST с высоким риском ошибки |
| 2++ | Высококачественные систематические обзоры случая – контроль или когортные исследования; высококачественный случай – контрольные или когортные исследования с очень низким риском ошибочных выводов, предвзятости, или возможность и большая вероятность, что связь является причинно-следственной |
| 2+ | Хорошо проведенный случай – контроль или когортные исследования с низким риском ошибочных выводов, предвзятости, или возможность и умеренная вероятность, что связь является причинно-следственной |
| 2- | Случай – контроль или когортные исследования с высоким риском ошибочных выводов, предвзятости или возможность и значительный риск, что связь не является причинно-следственной |
| 3 | Неаналитические исследования, такие как истории болезни, серии случаев |
| 4 | Экспертное мнение |
| Степень рекомендации | |
| A | По крайней мере, один мета-анализ, систематический обзор или RCT оцениваемый как 1++ и непосредственно применимый к целевой популяции или систематический обзор RCT, или совокупность доказательств, состоящих в основном из исследований по рейтингу как 1+ непосредственно применимых к целевой популяции и демонстрирующие однородность результатов |
| B | Совокупность доказательств, в том числе исследований, оцененных как 2++ или 1+ непосредственно применимых к целевой популяции и демонстрирующие в целом однородность результатов или экстраполированные доказательства из исследований, оцененных как 1++ или 1+ |
| C | Совокупность доказательств, в том числе исследований, оцененных как 1- или 2+, непосредственно применимых к целевой популяции и демонстрирующие в целом однородность результатов или экстраполированные доказательства из исследований, оцененных как 2++ |
| D | Уровень доказательности 2, 3 или 4, или экстраполированные доказательства из исследований, оцененных как 2+ |

RCT (randomized control trial) – рандомизированное контролируемое исследование

Окончательный проект был утвержден всеми членами группы по разработке Руководства; он был отправлен всем индивидуальным членам ESGE в апреле 2011 года и, после включения их комментариев, был одобрен Административным советом ESGE для использования в эндоскопии международными рецензентами. Окончательный пересмотренный вариант был одобрен всеми членами группы по разработке Руководства. Доказательства утверждений и рекомендации выделены курсивом, ключевые доказательства утверждений и рекомендации выделены жирным шрифтом. Данные Рекомендации будут снова рассмотрены в 2014 году. Любые обновления Руководства в промежуточный период будут отмечены на сайте ESGE: <http://www.esge.com/esge-guidelines.html>.

3. РЕЗЮМЕ ЗАЯВЛЕНИЙ И РЕКОМЕНДАЦИЙ.

Обучение EUS-FNA

EUS-FNA является продолжением EUS; все эндоскописты, которые обучаются EUS-FNA, должны иметь опыт работы с EUS. Материал, доступный для об-

учения EUS-FNA, включает общий обучающий материал (например книги, видео), а также различные виды тренажеров и живых моделей (свиней). Среди моделей, доступных для практического обучения, наиболее реалистичным являются живые свиньи, что позволяет улучшить навыки EUS-FNA. Эти модели не являются широкодоступными. Процесс обучения EUS-FNA был изучен только для солидных поражений поджелудочной железы; он показал, что в процессе обучения увеличивается чувствительность для цитопатологической диагностики рака (достигая 80% после 20–30 EUS-FNA), уменьшается количество проходов, необходимых для получения адекватных результатов (достижение оптимальных 3 проходов после 150 EUS-FNA), но не влияя на тяжесть заболевания. Во всех опубликованных исследований, быстрая цитопатологическая экспертиза на месте (ROSE) была использована для выбора необходимого количества проходов FNA (уровень доказательности 2+).

Стажеры должны продемонстрировать свою компетентность в стандартной EUS перед проведением EUS-FNA. Мы не поддерживаем самообучение EUS-

FNA. Мы рекомендуем использовать сочетание различных тренажеров и, по возможности, живых свищей при обучении EUS-FNA. Рекомендуем выполнить минимум 20 и 30 контролируемых EUS-FNA из вне-панкреатических поражений и поджелудочной железы, соответственно, с выполнением ROSE для оценки компетентности обучаемого в этих методиках (уровень рекомендации С). ROSE является более предпочтительным методом контроля, хотя возможен вариант прямого наблюдения эндосонографиста с опытом EUS-FNA. Рекомендуется тесное сотрудничество с цитопатологом, имеющим опыт в оценке образцов EUS-FNA (уровень рекомендации D).

Методы EUS-FNA

При поражениях поджелудочной железы использование игл 19G, 22G и 25G при EUS-FNA характеризуется схожей диагностической эффективностью (уровень доказанности 1+) и безопасностью (уровень доказанности 1-). Однако иглы 19G обеспечивают большее количество клеточного материала, чем более тонкие иглы, если это технически удаётся. Лучшая диагностическая ценность нивелируются более высокой частотой технических сбоев в случае возникновения осложнений, в результате прокола двенадцатиперстной кишки (уровень доказанности 1-). Пока мало исследований, сравнивающих использование игл различных размеров для EUS-FNA при поражениях, не относящихся к поджелудочной железе. Мы не рекомендуем использовать 19G иглы для трансдуodenальной биопсии (уровень рекомендации С).

Использование непрерывной аспирации с помощью шприца в процессе EUS-FNA улучшает чувствительность для диагностики злокачественных новообразований у больных с солидными образованиями, но не у пациентов с лимфаденопатией (уровень доказанности 1-). Мы рекомендуем использовать аспирацию для EUS-FNA солидных образований / кистозных поражений и не использовать при EUS-FNA лимфатических узлов (уровень рекомендации С).

Использование стилета для игл, кажется, не влияет на качество EUS-FNA полученного материала и результат (уровень доказанности 1-). Недостаточно данных, чтобы рекомендовать или нет использование стилета. Окончательное решение по этому вопросу остаётся за эндосонографистом, выполняющим процедуру (уровень рекомендации С).

Диагностическая точность EUS-FNA не различается при заборе материала из края лимфатического узла или его центра (уровень доказательства 1-). Аналогичных данных в случае поражений, отличных от лимфатических узлов, нет. Мы рекомендуем забор материала из всех частей солидных поражений или лимфатических узлов (уровень рекомендации С) и

забор проб любого твердого компонента внутри кист поджелудочной железы и их стенок (уровень рекомендации D).

Для цитопатологической оценки общий внешний осмотр образцов, полученных с помощью EUS-FNA, не надежен. ROSE обеспечивает надежную диагностику и высокое совпадение с конечной цитопатологической оценкой (уровень доказанности 2+). Существует ограниченное количество доказательств того, что ROSE увеличивает диагностическую ценность EUS-FNA (уровень доказанности 2-). Диагностическая ценность EUS-FNA с ROSE в большинстве исследований превышает 90%; однако хорошие результаты были получены, при исследованиях, выполненных без ROSE (уровень доказательности 2+). Данные по экономической эффективности ROSE очень ограничены. С учетом этих данных создается ощущение, что выполнение ROSE следует рассматривать как учебный этап EUS-FNA, и выполнять в центрах, в которых адекватные образцы получают реже, чем в 90% случаев (уровень рекомендации D). Были проведены исследования по изучению достаточного количества проходов иглы, которые необходимо выполнить, если ROSE не используется. Разрозненные выводы были сделаны для солидных образований, в то время как более согласованные результаты были получены для лимфатических узлов, поражений печени и кист поджелудочной железы. Мы рекомендуем вам осуществлять 3 прохода иглы при EUS-FNA лимфатических узлов и поражений печени, по крайней мере, 5 для солидных образований поджелудочной массы и один проход для кист поджелудочной железы (уровень рекомендации С).

Методы забора ткани для гистопатологической оценки

EUS-FNA со стандартными иглами может обеспечить адекватный забор ткани для гистопатологической оценки большинства опухолей поджелудочной железы (уровень доказанности 2+). Сочетание гистологии и цитологии, полученных при EUS-FNA, увеличивает общую диагностическую ценность EUS-FNA (уровень доказанности 2-) и чувствительность при обнаружении рака поджелудочной железы (уровень доказанности 2+). Другие потенциальные преимущества гистологии, полученной с помощью EUS-FNA, состоят в облегчении иммуноокрашивания и лучшей способности диагностировать конкретные типы опухолей (уровень доказанности 2-). Мы предлагаем внедрение этого метода в рутинную практику (уровень рекомендации D).

Трансдуodenальная EUS-TCB характеризуется очень высоким процентом неудач (уровень доказанности 2+). Напротив, процент неудачных заборов мате-

риала при нетрансдуodenальной EUS-TCB низкий, а точность обнаружения злокачественной опухоли схожа с EUS-FNA (уровень доказательства 2+). Точность двойного забора материала (EUS-TCB + EUS-FNA) превосходит каждую из методик в отдельности (уровень доказанности 2+). Последовательный забор материала (EUS-TCB с EUS-FNA) имеет такую же точность, как и совместное использование методов (уровень доказательности 2-). EUS-TCB превосходит EUS-FNA в установлении некоторых конкретных диагнозов, особенно доброкачественных опухолей или в случае необходимости иммуноокрашивания (уровень доказательности 2-). В большинстве случаев EUS-TCB не имеет преимуществ перед EUS-FNA; однако EUS-TCB следует применять при необходимости получения архитектурных деталей ткани и иммуноокрашивания, требующихся для установки специфического диагноза (уровень рекомендации С).

Обработка образцов

Адекватных исследований, сравнивающих прямой способ получения мазка на цитологию и смыв на цитологию (LBC), собранных с помощью EUS-FNA, пока не проводилось. Кроме того, ни в одном исследовании не оценивали, какой из методов, описанных для сбора фрагментов ткани для гистологического обследования, лучше. В случае подозрения на туберкулез или лимфому полимеразная цепная реакция гистологических образцов-ПЦР (при туберкулезе) и проточная цитометрия (при лимфоме) после помещения собранных образцов в адекватную транспортную среду, значительно увеличивают диагностическую эффективность исследования (уровень доказательности 2+). Выбор конкретного метода, который будет использоваться для цитопатологической обработки и сбора гистопатологических образцов, должен быть оставлен на усмотрение каждого отдельного центра, в зависимости от их уверенность в доступности метода (уровень рекомендации D). Клеточные блоки могут быть использованы в качестве дополнения, а не в качестве замены для мазков или LBC (уровень рекомендации D). Следует использовать полимеразную цепную реакцию при подозрении на туберкулоз и проточную цитометрию при подозрении на лимфому (уровень рекомендации С).

Осложнения EUS-FNA и их профилактика

EUS-FNA является безопасной процедурой с числом осложнений около 1% (уровень доказательства 2++). Осложнения включают инфекции, кровотечение и острый панкреатит; чаще развиваются при EUS-FNA кистозных образований, чем при EUS-FNA солидных поражений (уровень доказанности 2-). Бактеремия после EUS-FNA развивается редко, в том числе при заборе материала из параректальных и ректальных

поражений (уровень доказанности 2++). Использование 19G, 22G, 25G игл при EUS-FNA в настоящее время характеризуется одинаковым числом осложнений. Трансэзофагеальная и трансгастральная EUS-TCB имеют схожие профили безопасности в сравнении с EUS-FNA, по крайней мере, в опытных руках (уровень доказанности 1-). Аспирин / нестероидные противовоспалительные препараты (NSAIDs), как нам кажется, не увеличивает риск кровотечения при EUS-FNA (уровень доказательности 2-). Рекомендуется проводить антибиотикопрофилактику перед забором проб под контролем EUS из кистозных поражений (уровень рекомендации С), но не из солидных поражений (уровень рекомендации В).

Антибиотикопрофилактика инфекционного эндокардита не рекомендуется (уровень рекомендации В). Оценку коагулограммы рекомендуется проводить перед EUS-FNA только у пациентов с отягощенным личным или семейным анамнезом, предполагающим нарушение свертываемости крови или явные клинические проявления (уровень рекомендации С). Забор материала с помощью EUS не следует проводить у пациентов, получавших пероральные антикоагулянты (уровень рекомендации С) или тиенопиридинов (Рекомендация уровень D). Кроме того, лечение аспирином или НПВП является противопоказанием для забора материала из кистозных образований с помощью EUS (уровень рекомендации С).

EUS-TCB противопоказан при поражениях, требующих трансдуodenального забора, образованиях <20 мм или имеющих кистозный внешний вид, а также в случае, когда эндоскопист имеет ограниченный опыт использования стандартной EUS-FNA (уровень рекомендации D).

4. ОБУЧЕНИЕ EUS-FNA.

EUS-FNA является продолжением EUS; все эндоскописты, которые начинали обучаться EUS-FNA, имели опыт работы с EUS. Материал, доступный для обучения EUS-FNA, включает общий дидактический материал (например книги, видео), различные виды тренажеров и живых свиней. Живые свиньи являются наиболее приближенными к реальному организму среди всех моделей, доступных для «ручного» тренинга. Они позволяют улучшить навыки EUS-FNA, но являются малодоступными. Процесс обучения EUS-FNA включает себя только изучение солидных поражений поджелудочной железы; в этом случае отмечено увеличение чувствительности цитопатологической диагностики рака (достигая 80% после 20-30 EUS-FNA), снижение числа проходов иглы, необходимых для получения адекватных результатов (в среднем 3 после 150 EUS-FNA), не влияя при этом на тяжесть заболевания. Во всех заявленных исследова-

ниях ROSE использовалась для определения необходимого количества проходов иглы при FNA (уровень доказанности 2+).

Стажеры должны продемонстрировать свою компетентность в линейной EUS прежде, чем пытаться выполнить EUS-FNA. Мы не поддерживаем самообучение EUS-FNA. Мы рекомендуем использовать для обучения EUS-FNA комбинацию различных тренажеров и, по возможности, живых свиней. Мы рекомендуем выполнить, как минимум, 20 исследований внепанкреатических и 30 панкреатических поражений под руководством специалиста, используя ROSE, до оценки компетентности в этой методике (уровень рекомендации С). Предпочтительнее использовать ROSE, хотя возможен вариант прямого контроля со стороны эндосонографиста, имеющего опыт работы EUS-FNA. Рекомендуется тесное сотрудничество с цитопатологом, имеющего опыт в оценке образцов EUS-FNA (уровень рекомендации D).

4.1. Тренинг EUS-FNA

Были зарегистрированы результаты двух методов обучения EUS-FNA. Они состояли из формального этапа, включающего обучение в специализированном учебном центре в течение 6–24 месяцев, и неформального, состоящего из коротких повторяющихся циклов, включающих различные учебные ситуации и короткий практический опыт [5]. Формальных учебных программ в Европе не хватает и даже в странах, где они наиболее развиты (например Франция). Ежегодно лишь небольшое число эндоскопистов проходит такое обучение [6–8]. Кроме того, большая продолжительность формальных учебных программ является нецелесообразной для практикующих, опытных эндоскопистов. Доля эндосонографистов, которые сообщили, что самостоятельно освоили навыки EUS-FNA, варьируется от 8% до 50% [9–11]. Неофициальное самообразование допустимо для простых эндоскопических процедур, если сохраняются при этом высокое качество и стандарт безопасности [12]. Для более сложных процедур, таких как EUS-FNA, такой информации нет [5].

Кажется разумным предположить, что любое обучение должно быть основано на теоретических и клинических знаниях [7]. Кроме того, все эндоскописты, проходящие обучение EUS-FNA, должны выполнить диагностическую EUS перед выполнением «контролируемого» EUS-FNA [13–15]. Обладание навыками трансабдоминального УЗИ брюшной полости не является обязательным условием для EUS или EUS-FNA. По данным литературы, не доказано, что это улучшает навык владения EUS. Доступны критерии, используемые для оценки достигнутого навыка EUS [16].

Использование учебников и видеоматериалов рекомендуется большинством совместных решений, как основы для обучения EUS. Для тренировки практических навыков EUS-FNA используются:

- 1) фантомы, лишенные животного материала (самодельные фантомы, построенные из общедоступных материалов фирмой Olympus, Токио, Япония);
- 2) модели с использованием свиных органов (верхних и нижних отделов пищеварительного тракта) [17–19];
- 3) живые свиньи [20].

В настоящее время симуляторы (www.simbionix.com) не предлагают обучению навыкам FNA. Последняя модель (3) была рассмотрена в ходе 4-недельного курса EUS: было отмечено значительное улучшение скорости и точности FNA лимфатических узлов в воротах печени, при сравнении первой и второй попыток [6]. Эта модель (3) была оценена 8 экспертами EUS как наиболее реалистичная и полезная для обучения EUS-FNA [18]. Эксперты рекомендовали использовать различные методы в разные периоды обучения EUS и EUS-FNA. Модель с использованием свиных органов предпочтительнее, чем живая свинья и фантом, лишенный животного материала.

4.2. Последовательность обучения EUS-FNA

Пять эндосонографистов сообщили о своем опыте обучения EUS-FNA солидных поражений поджелудочной поражений, считающихся самыми сложными (см. таблицу 2) [13–16]. Все эндосонографисты выполнили минимум 132–300 диагностических EUS перед EUS-FNA, приняли участие в формальной или неформальной программе обучения, использовали ROSE для определения количества проходов FNA. В случае цитопатологической диагностики рака поджелудочной железы чувствительность увеличивается с опытом оператора и достигает 80% после выполнения от 20 до 30 EUS-FNA (в том числе личный опыт эндоскописта до начала обучения, если это приемлемо). ROSE может быть полезна для определения количества проходов FNA, понимания, какой пораженный участок может быть направлен на исследования для увеличения диагностической ценности, исправления технических ошибок (например, материал, содержащий большое количество крови или скучный материал) [21, 22].

Американское общество гастроинтестинальной эндоскопии имеет переизданные в ноябре 2008 года рекомендации, по которым компетентность следует оценивать отдельно для панкреатической и непанкреатической EUS-FNA, по крайней мере, после 25 подконтрольных процедур каждого типа [16]. Между людьми существуют значительные различия в скоро-

Таблица 2. Серия отчетов обучения тонкоигольной аспирации (FNA) солидных поражений поджелудочной железы с использованием ультразвуковой эндосонографии (EUS).

| Первый автор, год | Число пациентов/число операторов | Опыт оператора до начала обучения | Обучение: тип, продолжительность | Чувствительность в диагностике рака: первое и последнее исследования | Осложнения | Количество FNA, необходимых для достижения 80% чувствительности диагностики рака |
|----------------------|----------------------------------|-----------------------------------|----------------------------------|--|------------|--|
| Harewood, 2002 [15] | 65/3 | > 300 EUS <10 EUS-FNA | Неформальный (1), 2 месяца | 44% против 91% | Нет данных | 20 |
| Mertz, 2004 [14] | 57/1 | 132 EUS нет EUS-FNA | Неформальный (1), нет данных | 50% против 80% | 0 | 30 |
| Eloubeidi, 2005 [13] | 300/1 | 316 EUS 45 EUS-FNA | Формальный, 1 год | 92% против 95% | 13% (2) | Нет данных |

сти обучения эндоскопическим процедурам [23], так что это число следует рассматривать как минимальное для оценки стажера. Кроме того, как показали Eloubeidi M.A. и соавт., процесс обучения продолжается и после стажировки по EUS. В проспективном исследовании, оценивающим 300 EUS-FNA, выполненных одним эндосонографистом, осуществившим 45 подконтрольных процедур в период обучения EUS-FNA, установлено, что требуется выполнять ≥ 5 про-

ходов иглы в течение 100 исследований, после чего это число снижается. Число осложнений снизилось после 200 процедур (большинство из них были оценены, как незначительные) [13].

5. МЕТОДЫ EUS-FNA

Иглы, необходимые для взятия проб под контролем EUS, выпускаются четырьмя производителями (см. таблицу 3). Большинство моделей предназначены

Таблица 3. Иглы, использовавшиеся в исследованиях для руководства по EUS

| Производитель модели | Тип иглы | Диаметр иглы | Одноразовые или многоразовые |
|-----------------------------|---|---------------|------------------------------|
| Boston Scientific | | | |
| Expect | Аспирационная игла | 19G, 22G, 25G | Одноразовая |
| Expect Flex | Аспирационная игла | 19G | Одноразовая |
| Cook | | | |
| Echotip | Аспирационная игла | 22G | Одноразовая |
| Echotip Ultra | Аспирационная игла | 19G, 22G, 25G | Одноразовая |
| Echotip ProCore (1) | Аспирационная игла с функционной ловушкой | 19G, 22G | Одноразовая |
| QuickCore | Игла для функционной биопсии | 19G | Одноразовая |
| EchoBrush (2) | Игла с цитологической щеточкой | 19G | Одноразовая |
| Mediglobe | | | |
| Sonotip Pro Control | Аспирационная игла | 19G, 22G, 25G | Одноразовая |
| Olympus | | | |
| Power Shot (3) | Аспирационная игла | 22G | Многоразовая |
| EZ-Shot (3) | Аспирационная игла | 22G | Одноразовая |
| EZ-Shot 2 | Аспирационная игла | 19G, 22G, 25G | Одноразовая |
| EZ-Shot 2 with sideport (4) | Аспирационная игла с боковым портом | 22G | Одноразовая |

- (1) – недавно появившиеся на рынке иглы; разработаны с основной ловушкой и обратным скосом – технологией, увеличивающей количество полученного материала и улучшающей гистопатологический образец;
- (2) – измененный стилет с щеточкой размером 1x5 мм на конце; предназначен для прохождения через иглу 19G при EUS-FNA для забора материала со стенок кисты;
- (3) – совместима исключительно с эндоскопами фирмы Olympus;
- (4) – недавно появившаяся на рынке игла, разработана с боковым портом для получения ткани от кончика и со стороны иглы.

для аспирации клеточного материала с последующим цитологическим исследованием. Фрагменты ткани, пригодные для гистологического исследования, могут быть получены при использовании стандартных 19G или 22G иглы для FNA, а также с помощью специальных гистологических игл (например Trucut, ProCore). В следующих разделах обсуждаются различные технические вопросы, связанные с EUS-FNA и EUS-TCB. Подробные инструкции экспертов о том, как поэтапно выполнять EUS-FNA и EUS-TCB, читатели могут найти в других источниках [24-26].

5.1. Имеет ли значение для EUS-FNA диаметр иглы?

Иглы 19G, 22G и 25G в случае EUS-FNA поражений поджелудочной железы характеризуются схожими диагностическими возможностями (уровень доказанности 1+) и профилями безопасности (уровень доказанности 1-), хотя иглы 19G обеспечивают большее количество клеточного материала, чем использование более тонких игл, а в случае успешной техники вмешательства обладают лучшей диагностической ценностью. Эти преимущества нивелируются более высоким числом технических сбоев при необходимости пункции через двенадцатиперстную кишку (уровень доказательности 1-). Не хватает исследований, сравнивающих показания по использованию игл разных размеров для EUS-FNA, кроме поражений поджелудочной железы. Мы не рекомендуем использовать иглы 19G для трансдуоденальной биопсии (уровень рекомендации С).

Большинство исследований по EUS-FNA были проведены с использованием игл 22G. Данных по более тонким (25G) или толстым (19G) иглам недостаточно. Ряд недавних исследований, в том числе двух RCT, оценивали результаты, полученные с использованием игл различных диаметров. Все эти исследования проводились при обследовании поджелудочной железы [27-31].

Было высказано предположение, что, хотя использование более тонких игл обеспечивает получение меньшего количества клеточного материала, чем в случае применения толстых игл, клеточные образцы менее загрязнены кровью и поэтому являются более информативными. Кроме того, использование тонких игл может быть проще, так как они обладают большей гибкостью, особенно для мест, требующих изгиба по-следней [30, 31]. Эти предварительные данные только частично подтвердились в дальнейших исследованиях.

В небольшом проспективном нерандомизированном исследовании 24 пациентов технический успех использования игл 25G был значительно выше, чем для

22G, но только для опухолей, расположенных в крючковидном отростке [29].

В RCT-исследовании, включившем 131 пациента, не было выявлено значимых различий при использованием игл 22G и 25G в оценке диагностикой достоверности злокачественного поражения, количества проходов иглы, необходимых для получения диагноза, простоты прохода иглы через ткань и числа недочётов и осложнений [27].

В данном исследовании был использован ROSE. Другое RCT по изучению EUS-FNA без оценки ROSE с использованием игл 19G или 22G включало 117 пациентов [28]. Диагностическая точность была одинаковой для обеих игл. Однако в случае исключений технических сбоев (в соответствии с протоколом исследования), диагностическая точность была выше при использовании иглы 19G по сравнению с иглой 22G (95% против 79% соответственно, $p=0,015$). Технические сбои были зарегистрированы только для игл 19G у пациентов с поражениями головки поджелудочной железы (в 19% случаев). Использование иглы 19G обеспечивало получение большего количества клеточного материала при меньшем количестве проходов (2,4 против 2,8 соответственно, $p=0,01$). Ни в одной группе не было осложнений.

5.2. Должна ли применяться аспирация при EUS-FNA?

Непрерывная аспирация с помощью шприца во время EUS-FNA улучшает чувствительность диагностики злокачественных новообразований у пациентов с солидными образованиями, но не у пациентов с лимфаденопатией (уровень доказательности 1-). Мы рекомендуем использовать аспирацию при EUS-FNA солидных/кистозных образований и не применять при EUS-FNA лимфатических узлов (уровень рекомендации С).

Традиционно аспирация применяется во время EUS-FNA при помощи шприца [32]. EUS-FNA без аспирации была протестирована в попытке уменьшить насыщение кровью полученного образца и повысить точность микроскопического исследования. Проведено два RCT-исследования, включивших в общей сложности 95 пациента с подозрением на злокачественное поражение лимфатических узлов, поджелудочной железы и подслизистых опухолей (SMT – submucosal tumor), по сравнению EUS-FNA с аспирацией и без [33, 34]. В исследовании, включавшем 46 пациента с лимфаденопатией, применение аспирации не улучшило диагностическую точность, и одновременно увеличивало насыщение образца кровью, по сравнению с EUS-FNA без аспирации [33]. В другом исследовании, с помощью аспирации солидных масс при EUS-FNA,

значительно возрастала чувствительность диагностики рака (86% против 67%, $p=0,05$) [34]. По результатам опытно-экспериментальных исследований предложено в большинстве случаев применять постоянную аспирацию под высоким давлением (используя баллон с воздухом) для извлечения образца ткани с целью гистологического исследования [35].

5.3. Использовать или нет стилет для иглы?

Использование иглы со стилетом, по нашему мнению, не влияет на качество образца и результат EUS-FNA (уровень доказанности 1–). Существует недостаточно доказательств, для рекомендаций «за» или «против» использования стилета; решение должно оставаться за эндосонографистом, выполняющим процедуру (уровень рекомендации С).

В течение многих лет существует стандартный подход, согласно которому необходимо вставлять стилет в иглу перед каждым проходом для предотвращения загрязнения образца клетками стенки пищеварительного тракта, а также засорения иглы, препятствующего аспирации образца. Недавно значение этой меры было поставлено под сомнение по результатам трех исследований, в том числе одного RCT [36-38]. Хотя эти исследования не выявили никаких преимуществ использования стилета в отношении качества полученного образца или диагностической ценности определения злокачественности, они также не продемонстрировали каких-либо недостатков этого метода. Кроме того, два исследования имели значительные методологические ограничения [37–39].

5.4. Какая часть образования должна пунктироваться, чтобы получить максимальный диагностический эффект?

Диагностическая точность EUS-FNA не зависит от того, выполняется ли забор материала из края лимфатического узла или его центра (уровень доказательности 1–). Данные о поражениях не лимфатических узлов не доступны.

Мы рекомендуем забор материала из всех частей солидных поражений или лимфатических узлов (уровень рекомендации С) и из любых солидных компонентов внутри кисты поджелудочной железы и её стенки (уровень рекомендации D).

Поскольку злокачественные массы и лимфатические узлы могут содержать центральный некроз, было сделано предположение, что FNA краев поражения, а не из центра приводит к улучшению диагностического результата. В исследовании Wallace и соавт., в котором была выполнена пункция 46 лимфатических узлов, обнаружено, что стремление получить материал из края лимфатического узла не увеличивает вероят-

ность правильного диагноза по сравнению с пункцией из его центра [33]. Этот вопрос не изучен для других поражений, отличных от лимфатических узлов. На практике игла обычно проводилась через все части поражённой ткани.

Недавние исследования показывают, что новые технологии, такие как EUS с контрастным усилением и эластография, могут потенциально быть полезными для выбора наиболее подозрительного участка лимфатического узла или опухоли при EUS-FNA [40, 41].

По мнению экспертов, диагностическая ценность EUS-FNA кист поджелудочной железы может быть повышена путем аспирации клеток стенки кисты после аспирации её жидкости. Используя этот метод, Rogart и соавт. собрали клеточный материал, достаточный для цитопатологического исследования в 82 (76,6%) из 107 кист [42]. Если присутствует утолщение стенки кисты (или солидные узелки или солидный компонент внутри неё), рекомендуется забор этого материала до аспирации кистозной жидкости (это станет сложнее после того, как киста спадётся). Также можно ввести щетку для цитологического исследования в кисту через иглу 19G, чтобы получить соскоб со стенки [43-45]. Эта техника показана с целью улучшения клеточного материала и конечной диагностики; однако существуют серьезные опасения развития осложнений, в частности высокий риск развития кровотечения внутри кисты [43, 45, 46].

5.5. Какова роль ROSE?

Макроскопия в оценке адекватности образцов, полученных при EUS-FNA для цитопатологического исследования, ненадежна. ROSE обеспечивает надежную диагностику с высокой степенью совпадения с конечным цитопатологическим заключением (уровень доказанности 2+). Мало доказательств того, что ROSE увеличивает диагностическую ценность EUS-FNA и точность обнаружения злокачественности поражения (уровень доказанности 2–). Диагностическая ценность EUS-FNA с ROSE в большинстве исследований превышает 90%; однако хорошие результаты получены и в ряде исследований без выполнения ROSE (уровень доказанности 2+). Данные по экономической эффективности ROSE очень ограничены.

С учетом этого мы считаем, что выполнение ROSE важно в процессе обучения EUS-FNA и в центрах, где адекватность полученных образцов ниже 90% (класс рекомендации D).

5.5.1. Макроскопия

В проспективном двойном слепом исследованием, включившем 37 пациентов с солидными образованиями поджелудочной железы, специалисты, не владе-

ющие EUS и цитологическим исследованием, смогли получить хороший материал с помощью макроскопии. Совпадение их оценки с окончательным микроскопическим исследованием, проведённым цитопатологом, было только верно с показателем карра 0,2. Ложно-положительные результаты имели место примерно в 30% случаев, что приводило к преждевременному прекращению процедуры [47].

Индекс Карра – мера преимущества исследуемого признака перед случайным событием.

5.5.2. ROSE, выполненная цитопатологом

ROSE оценивалась в основном в исследованиях при чреспокожной FNA: общепризнано, что диагностика с помощью ROSE отличается высокой надежностью, а ROSE является важной процедурой для уменьшения количества неточных диагнозов. Кроме того, ROSE может сократить расходы за счет уменьшения количества повторных процедур [48–50].

Данные об образцах, полученных с помощью ROSE при EUS-FNA, ограничены. Основываясь на более ранних исследованиях, можно предположить, что ROSE может увеличить процент адекватных образцов при EUS-FNA на 10%–29% [51, 52]. ROSE применяется во многих EUS-центрах, особенно в США [53], и был использован во многих важных исследований по EUS-FNA [54–57]. В них сообщалось о высокой частоте получения адекватных образцов (> 90%–95%), что предположительно было связано с выполнением ROSE. Тем не менее, RCT-исследования, по сравнению EUS-FNA с ROSE, не проводились. Кроме того, не существует данных, свидетельствующих о гарантии результатов исследования при использовании ROSE.

Оценка точности ROSE и влияния на конечный результат была в центре внимания всего лишь нескольких исследований:

1. В проспективном исследовании 607 процедур EUS-FNA (в основном из поражений поджелудочной железы и лимфатических узлов), результаты ROSE и окончательного цитопатологического диагноза очень часто совпадали (карра = 0,84) [58]. По сравнению с окончательным диагнозом, точность ROSE и цитопатологического исследования статистически не отличались (93,9% и 95,8% соответственно).

2. В ретроспективном сравнении EUS-FNA результатов, полученных одним эндосонографистом в двух университетских больничных центрах (ROSE было доступно только в одном из них), в центре, где применялся ROSE, значительно чаще был получен однозначный цитопатологический диагноз (78% против 52%; отношение шансов [OR], 2,94; $p=0,001$), при более низком

числе неудовлетворительных образцов (9% против 20%; OR, 0,36; $p=0,035$) [21]. Никаких определенных выводов из этого исследования сделать нельзя, так как группы пациентов и показания к EUS-FNA значительно отличались.

3. В проспективном мультицентричном исследовании, включившем 409 пациента, два медицинских центра, использовали ROSE, два других – нет [59]. Полученные результаты существенно не отличались (в случае подгруппы пациентов с внекишечным поражением и более негативным прогнозом исхода заболевания использовался ROSE).

4. В ретроспективном анализе факторов риска получения неадекватных образцов при EUS-FNA в 247 случаях опухолей поджелудочной железы и 276 поражений лимфатических узлов, результат оказался выше по цитопатологическому заключению для лимфатических узлов (96% против 84%, $p=0,008$). Противоположные данные получены для поджелудочной железы опухоли (99% против 100%, $p=1$) в том случае, когда на месте присутствовал цитолог [60].

5. Недавний ретроспективный анализ результатов проспективного исследования базы данных показал, что у пациентов с солидным поражением поджелудочной железы ROSE сократило количество неадекватных образцов, полученных при EUS-FNA (1% против 12,6%, $p=0,002$), улучшило чувствительность (96,2% против 78,2%, $p=0,002$) и общую точность диагностики злокачественных новообразований (96,8% против 86,2%; $p=0,013$). Кроме того, при использовании ROSE значительно уменьшалось количество проходов иглы, необходимых для получения материала [61]. Важным ограничением данного исследования было то, что распределение пациентов на группы (95 пациентов биопсия с ROSE и 87 без) не был случайным, а зависело от того, была ли возможность выполнить цитопатологическое исследование на месте в данный день недели.

Следует отметить, что многие недавние исследования, в котором ROSE не использовалось, показали уровень информативности > 90%. Это свидетельствует о том, что при высокой оснащенности медицинских центров частое выполнение ROSE необязательно для достижения отличных результатов [60, 62–64]. С другой стороны, использование ROSE не обязательно гарантирует успешность выполнения EUS-FNA. В ходе опроса двадцати одного EUS-центра в США информативность диагностики у пациентов с опухолями поджелудочной железы широко варьировала от центра к центру, несмотря на то, что ROSE использовали почти во всех центрах [53]. Мало что известно о влиянии ROSE на продолжительность EUS-FNA. По-прежнему не ясно, продлевает ли ROSE процедуру

или делает её менее трудоемкой путем снижения количества проходов иглы. Предполагается, что среднее время для получения образца и проведения местного обследования занимает 15 мин [65]. Средняя продолжительность цитопатологического исследования ROSE образцов, полученных при FNA под контролем компьютерной томографии или ультразвука, относительно высока (48,7 и 44,4 минут соответственно; измеряется с момента выхода патологоанатома из кабинета на время процедуры аспирации и интерпритации результатов и временем возвращения в офис) [66].

5.5.3. ROSE, выполненная эндоскопистом

Проспективное двойное слепое исследование показало, что эндосонографист со специальной подготовкой и большим опытом просмотра цитопатологического материала менее точен в оценке адекватности образца, чем цитопатолог (68%–76% для трех эндосонографистов против 82% для цитопатологов; $p=0,004$) в диагностике злокачественных новообразований (69%–72% для трех эндосонографистов против 89% для цитопатолога; $p<0,001$) [67]. Другое исследование не нашло значимых различий в адекватности объема полученных образцов, количестве проходов иглы или характеристике производительности EUS-FNA в двух параллельных его периодах, в которой ROSE проводили эндосонографисты (первый период) или цитопатологи (второй период). В исследовании в общей сложности оценивали только 73 процедуры EUS-FNA [68].

5.6. Какое количество проходов должно выполняться, если ROSE не используется?

Различные исследования изучают необходимое количество проходов иглы, которое следует предпринять в случае, если ROSE не используется. Противоречивый выводы были сделаны для солидных образований, в то время как более точные результаты были получены для лимфатических узлов, поражений печени и кист поджелудочной железы. Мы рекомендуем проводить 3 прохода иглы для лимфатических узлов и поражений печени, 5 проходов для солидных образований поджелудочной железы – и один проход для кист поджелудочной железы (уровень рекомендации С).

Первостепенное значение имеет понимание достаточного количества проходов иглы, которое необходимо выполнить чтобы достичь хорошего диагностического результата. Особенно это важно в медицинских центрах, где ROSE не используется. Различный подход основан на отличии структуры поражённой ткани.

5.6.1. Панкреатическая ткань

Erickson и соавт. в большом исследовании (95 пациентов) обнаружили, что среднее количество проходов

иглы $3,4 \pm 2,2$ (диапазон от 1 до 10) было обязательным для постановки диагноза [52]. Для высокодифференцированной аденокарциномы поджелудочной железы требуется большее число проходов ($5,5 \pm 2,7$) по сравнению с умеренно- ($2,7 \pm 1,2$) и низкодифференцированной ($2,3 \pm 1,1$) опухолью. Авторы рекомендовали выполнять 5–6 проходов иглы в случае поражения поджелудочной железы. В другом исследовании 33 пациентов (9 с кистозным поражением), Leblanc и соавт. обнаружили, что диагностическая чувствительность постепенно увеличивается от 16,7% в случае первого прохода до 86,7% в случае, если выполняется более 7 проходов [69]. Pellise Urquiza и соавт. обнаружили в исследовании 102 пациента, что точность EUS-FNA для поджелудочной железы достигла плато на четвёртом проходе иглы [65]. Совсем недавно Turgut и соавт. сообщили в большой группе из 559 пациентов с поражением поджелудочной железы, что диагностическая точность около 80% может быть получена только с 2 по 3 прохода иглы [70]. Высокий результат с числом проходов иглы 1,88 был получен в другом исследовании, в которой материал был собран при использовании иглы 22G для EUS-FNA; сначала оценивали наличие основных небольших образцов поражённой ткани, которые были помещены в формалин для гистологического исследования; остальная часть материала была отправлена для цитопатологического исследования [63].

5.6.2. Лимфатические узлы

Лимфатические узлы обычно требуют меньшего количества проходов иглы для получения адекватной диагностической точности. Помимо исследования Leblanc и соавт., который рекомендовал проводить, по крайней мере, 5 проходов иглы, другие исследователи сошлись во мнении, что достаточно трех проходов [33, 52, 65, 69].

5.6.3. Подслизистые опухоли

В исследовании Pellise Urquiza и соавт. точность EUS-FNA при интрамуральных поражениях у 11 больных постепенно увеличивалась с каждым последующим проходом иглы, достигая плато на уровне 45% после четвертого прохода [65]. В другом исследовании, проведенном у 112 пациентов, было достигнуто среднее значение проходов иглы 5,3 (диапазон от 3 до 9), а диагностическая точность составила 83,9%, когда диагностический и подозрительный образцы считались положительными [71]. Иные данные получены в исследовании из Японии, включившем 141 пациента; среднее число проходов составило $2,5 \pm 0,7$ (диапазон от 1 до 5), адекватность материала составила 83%, при этом она была значительно лучше для поражений больше 2 см [72]. В последних двух исследо-

дованиях многофакторный анализ не показал связи между количеством проходов иглы и адекватностью собранных образцов.

5.6.4. Поражения печени и другие

Число проходов иглы, рекомендованное для поражений печени и других случаев, аналогично числу проходов, для поджелудочной железы и лимфатических узлов. В частности, Leblanc и соавт. установили, что для поражений поджелудочной железы чувствительность EUS-FNA увеличивалась с 33% до 92% после 7 проходов и не изменялась дополнительными проходами [69]. Для поражений печени, Erickson и др. предложили хорошую диагностическую точность при 2–3 проходах иглы; число, которое соотносится с мнением других исследователей [52, 73, 74].

6. МЕТОДЫ ПОЛУЧЕНИЯ ТКАНИ ДЛЯ ГИСТОПАТОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Цитопатологическое исследование образцов, полученных при EUS-FNA, позволяет обнаружить злокачественность поражения, но при этом часто не обеспечивает более конкретной информацией, необходимой для лечения пациента. Потенциальные преимущества тканевых образцов включают в себя информацию о структуре ткани и более надежной иммунологической окраске.

6.1. Должны ли фрагменты ткани быть изолированы от образцов, полученных при EUS-FNA, и обработаны для гистологического исследования?

EUS-FNA стандартными иглами может обеспечить получение адекватного образца ткани большинства опухолей поджелудочной железы для гистопатологического исследования (уровень доказательности 2+). Сочетание гистологического и цитологического исследования образцов, полученных при EUS-FNA, как нам кажется, увеличивает диагностическую ценность EUS-FNA (уровень доказанности 2–) и чувствительность обнаружения рака поджелудочной железы (уровень доказанности 2+). Другие потенциальные преимущества гистологического исследования образцов EUS-FNA состоят в облегчении иммуноокрашивания и улучшении диагностики конкретного типа опухоли (уровень доказанности 2–).

Мы предлагаем реализацию этого метода в рутинной практике (Рекомендация уровень D).

Существуют накопленные доказательства того, что ткань, достаточная для гистопатологической оценки, может быть получена в большинстве случаев с использованием стандартной EUS-FNA [63, 75–79]. Эта техника (гистологическое исследование образцов EUS-FNA) включает в себя общий визуальный ос-

мотр образца с целью сбора мельчайших фрагментов ткани, которые в дальнейшем подвергнутся гистологическому исследованию (смотри ниже раздел 7.3). Гистологическое исследование образцов EUS-FNA оценивалось в основном для опухолей поджелудочной железы, подслизистых опухолей (SMT) и увеличения лимфатических узлов неизвестного генеза (см. таблицу 4).

6.1.1. Поджелудочная железа

Образец ткани, достаточный для гистологического исследования, может быть получен из 67%–86,5% образований поджелудочной железы, используя один или нескольких проходов иглы при стандарте диаметром 22G [63, 76, 77, 79, 80]. Сочетание цитологического и гистологического изучения образцов EUS-FNA значительно увеличивает чувствительность диагностики злокачественности поражения по сравнению с одиночным использованием цитологии или гистологии (82,9% против 68,1% для цитологии [$p=0,007$], и 60% для гистологии [$p<0,0001$]) [63]. Гистологическое исследование образца FNA также показало тенденцию к более высокой точности в диагностике типа опухоли, отличной от adenокарциномы.

6.1.2. Подслизистые опухоли

Хотя сравнительные данные и отсутствуют, но исследования, которые использовали гистологическое исследование образцов EUS-FNA отдельно или совместно с цитологическим изучением, показали, что диагностическая ценность выше при сочетанной диагностике, чем только при цитологии препараты (клеточные блоки и специальные мазки) [75, 81–83].

6.1.3. Лимфаденопатия неясного генеза

В серии исследований, включивших обследование 104 пациента с лимфаденопатией средостения и / или брюшной полости неизвестного генеза, образец, достаточный для гистопатологического заключения, был получен с помощью иглы 19G [78]. Среди 50 пациентов с диагнозом лимфома разделение на подтипы оказалось возможным в 88% случаев.

6.2. Какова роль трепан биопсии под контролем EUS?

Трансдуоденальная EUS-TCB характеризуется очень высоким процентом неудач (уровень доказательности 2+). Для нетрансдуоденального доступа количество неудовлетворительных результатов небольшое, а точность обнаружения злокачественных опухолей аналогична тем, что достигается при EUS-FNA (уровень доказательности 2+). Точность двойного забора материала (EUS-TCB + EUS-FNA) превосходит каждую из методик в отдельности (уровень доказательности 2+). Последовательная выборка (EUS-TCB с поддержкой

Таблица 4. Исследования, в которых использовалась тонкоигольная аспирационная биопсия под контролем эндоскопической ультразвуковой сонографии (EUS-FNA) со стандартными иглами, для получения образца ткани с последующим гистопатологическим изучением (EUS-FNA histology)

| Первый автор, год (дизайн) | Показания для EUS-FNA | Количе-ство пациентов | Размер иглы, число проходов | Образец, достаточный для: | | |
|--|--|-----------------------|-----------------------------|---------------------------|-------------|---------------------------|
| | | | | Цитоло-гии | Гистоло-гии | Гистологии или цитоло-гии |
| Moller, 2009 (ретроспективное) [63] | Образование поджелудочной железы | 192 | 22G 1,88 (среднее) | 93% | 87% | 99% |
| Iglesias-Garcia, 2007 (проспективное) [77] | Образование поджелудочной железы | 62 | 22G 2+1 (1) | 82% | 84% | 90,3% |
| Voss, 2000 (ретроспективное) [79] | Образование поджелудочной железы | 99 | 22G | - | 74% | - |
| Papanikolaou, 2008 (проспективное) [76] | Различные (2) | 42 | 22G 2 (среднее) | 62% | 67% | 74% |
| Larghi, 2005 (проспективное) [35] | Различные (2) | 27 | 22G 1 (3) | - | 96% | - |
| Turhan, 2010 (проспективное) [81] | SMT верхних отделов желудочно-кишечного тракта | 49 | 22G 3 (среднее) | - | 43% | - |
| | | 6 | 19G 2 (среднее) | - | 100% | - |
| Yoshida, 2009 (неясно, является ли проспективным или ретроспективным) [75] | GIST | 49 | 22G Не сообщается | 71% | 63% | 82% |
| Ando, 2002 (проспективное) [82] | GIST | 23 | 22G 2,8 (среднее) | - | 100% | - |
| Akahoshi, 2007 (проспективное) [83] | SMT | 53 | 22G 2,4 (среднее) | - | - | 79% |
| Yasuda, 2006 (проспективное) [78] | Лимфаденопатия | 104 | 19G 2 (среднее) | - | 100% | - |

GIST – гастроинтестинальная стромальная опухоль; SMT – подслизистая опухоль. (1) – два прохода иглы для цитологии и третий для гистологии; (2) – в основном образования поджелудочной железы (30 случаев, 71% [76] и 17 случаев, 63% [35]); (3) – один проход, пользуясь непрерывной аспирацией под высоким отрицательным давлением

EUS-FNA) имеет такую же точность, что и двойная (уровень доказательности 2–). EUS-TCB превосходит EUS-FNA в установлении некоторых специфических диагнозов, особенно это касается доброкачественных опухолей и случаев иммуноокрашивания (уровень доказательности 2–).

В большинстве случаев EUS-TCB не имеет преимуществ перед EUS-FNA; однако EUS-TCB следует учитывать при необходимости получить подробную структуру ткани и выполнить иммуноокрашивание для обязательной установки точного диагноза (уровень рекомендации С).

Опыт применения EUS-TCB гораздо меньше, чем EUS-FNA. На сегодняшний день зарегистрировано около 1250 процедур EUS-TCB, выполненных в нескольких центрах. Иглы 19G Quick Core, единственно доступные для EUS-TCB, являются относительно жесткими и склонны к поломке в случае забора материала из мест, требующих изгиба, особенно в двенадцатиперстной кишке. По этой причине данный метод в основном исключён у пациентов, требующих трансдуоденального доступа. Несколько исследований, в которых была предпринята попытка выполнить трансдуоденальную EUS-TCB, сообщили об очень малом количестве успешных результатов, начиная с 8% и

достигая 40% у ряда пациентов [29, 84, 85]. Кроме того, большинство исследований включали только пациентов с единственным поражением ≥ 20 мм [54, 86-89].

Приемлемые результаты отмечены для EUS-TCB, выполненных нетрансдуodenальным доступом (83%–100% в перспективных исследованиях) [29, 64, 84-86, 90-93]. В самом крупном опубликованном исследовании адекватный образец получен у 215 из 239 пациентов (90%), со средним числом прохода иглы – 3 [93].

BRCT-исследовании, сравнивающем EUS-TCB и EUS-FNA с использованием высокого отрицательного давления, первый метод позволял чаще получить основной образец ткани (95,3% против 27,8%, $p<0,0001$); однако это не приводило к лучшей диагностической точности (88,3% против 77,8%; $p=0,24$) [90]. Другие исследования, которые также непосредственно сравнивали EUS-TCB и EUS-FNA, не обнаружили существенных различий между этими методами в точности обнаружения злокачественности поражения (см. таблицу 5) [29, 64, 84, 86-88, 90, 94, 95]. Двойной забор материала (EUS-FNA + EUS-TCB) показал повышение качества диагностики по сравнению с каждой методикой в отдельности. Был сделан вывод, что лучше использовать последовательность процедур (EUS-TCB с поддержкой EUS-FNA), так как применение двух игл у одного пациента непрактично и дорого. Точность такого подхода была аналогична той, что получена при двойном заборе материала [84]. Подстраховка с EUS-FNA была необходима лишь в 10%–11% случаев, когда выполнить EUS-TCB не удавалось [84, 91]. Обратный подход (EUS-FNA с поддержкой EUS-TCB) не оценивался.

Хотя EUS-TCB не превосходит EUS-FNA в обнаружении злокачественности поражения, метод имеет ряд преимуществ в установлении некоторых специфических диагнозов, в частности, при доброкачественных заболеваниях [86, 87, 93]. На основе ограниченных данных можно сделать вывод, что иммуноокрашивание может быть более надёжно выполнено при заборе материала с помощью EUS-TCB, чем при EUS-FNA [89]. Обнадеживающие результаты были получены в исследованиях, оценивающих EUS-TCB в условиях, когда установка диагноза в основном зависит от подробного строения полученного участка ткани, а EUS-FNA с цитопатологическим результатом имеет ограниченную информативность (автоиммунный панкреатит, неочаговый хронический панкреатит, туберкулез и саркоидоз, паренхиматозные заболевания печени, лимфома) [96–100].

Возможность и объём забора материала с помощью новой гистологической иглы (Echotip Procore 19G;

см. таблицу 3) были оценены в последнее время в многоцентровом исследовании с участием 109 пациентов с 114 поражениями (поражения поджелудочной железы, лимфатических узлов и другие) [101]. Биопсии было успешно выполнено во всех случаях, кроме двух (98%). Образец, достаточный для гистологической оценки, был получен из 89% поражений. В оставшихся 9% случаев пробы были достаточны для выполнения цитопатологического исследования (cell-блоки). Чувствительность, специфичность, положительная прогностическая ценность, отрицательная прогностическая ценность и общая точность диагностики злокачественных опухолей были 90,2%, 100%, 100%, 78,9%, и 92,9% соответственно. Осложнений не было. Следует отметить, что трансдуodenальная биопсия была успешно проведена в 33 случаях из 35 (94%), что, как нам кажется, является важным преимуществом перед EUS-TCB. Однако прямых сравнений иглы ProCore с других видов игл недостаточно.

7. ОБРАБОТКА ПОЛУЧЕННЫХ ОБРАЗЦОВ.

Достоверных исследований, сравнивающих прямой мазок и смыв (LBC) на цитологию для изучения образцов, собранных при EUS-FNA, нет. Кроме того, ни в одном исследовании не оценивали, какой из методов, описанных для сбора фрагментов ткани для гистологического изучения лучше. В случае подозрения на туберкулез или лимфому информативность диагностического исследования значительно улучшается при полимеразной цепной реакции (для туберкулеза) гистологических образцов и проточной цитометрии (для лимфомы) после размещения собранных образцов в адекватную транспортную среду (уровень доказанности 2+). Выбор конкретного метода, который будет использоваться для цитопатологической обработки и сбора гистопатологических образцов, должен оставаться на усмотрение каждого центра в отдельности, в зависимости от их уверенности в имеющихся методах (уровень рекомендации D). Клеточные блоки могут быть использованы в качестве дополнения, а не в качестве замены для мазков и LBC (уровень рекомендации D). В случае подозрения на туберкулез следует использовать полимеразную цепную реакцию, а при подозрении на лимфому – проточную цитометрию (уровень рекомендации C).

Поскольку точность EUS-FNA может быть скомпрометирована некачественными образцами, решающее значение имеет правильная их обработка. Прямой мазок традиционно используется для приготовления материала при EUS-FNA, однако возможно применение и других методов, в том числе LBC, подготовки cell-блока и гистологического изучения образца, полученного при EUS-FNA.

Таблица 5. Исследования, непосредственно сравнивающие трепан-биопсию и тонкоигольную биопсию (EUS-TCB и EUS-FNA) при диагностике злокачественности поражения

| Первый автор, год (дизайн) | Показание к биопсии (путь забора материала) | Число пациентов | Точность диагностики злокачественности поражения | | |
|--------------------------------------|--|-----------------|--|-------------|-------------------|
| | | | EUS-TCB | EUS-FNA (1) | EUS-FNA + EUS-TCB |
| Gerke, 2010 (проспективное RCT) [90] | Различные (трансэзофагеальный, трансгастральный, трансректальный) | 44/36 (2) | 88% | 78% | - |
| Sakamoto, 2009 (проспективное) [29] | Образование поджелудочной железы (трансэзофагеальный, трансдуоденальный) | 24 | 50% | 79% | - |
| Kipp, 2009 (ретроспективное) [94] | Поражения средостения и брюшной полости (не сообщается) | 86 | 77% | 70% | 87% |
| Storch, 2008 (ретроспективное) [87] | Поражения средостения и грудной клетки (трансэзофагеальный) | 48 | 79% | 79% | 98% |
| Shah, 2008 (ретроспективное) [95] | Образование поджелудочной железы (трансгастральный) | 123 (3) | - | 89% | 96% |
| Aithal, 2007 (проспективное) [84] | Различные (трансэзофагеальный, трансгастральный) | 95 | 89% | 82% | 93% |
| Saftoui, 2007 (проспективное) [86] | Поражение средостения (трансэзофагеальный) | 30 | 68% | 74% | - |
| Wittmann, 2006 (проспективное) [64] | Различные (трансэзофагеальный, трансгастральный) | 159 (4) | 73% | 77% | 91% |
| Storch, 2006 (ретроспективное) [88] | Различные (трансэзофагеальный, трансгастральный) | 41 | 76% | 76% | 95% |

RCT – рандомизированное контролируемое исследование. (1) – EUS-FNA проводили с использованием 22G иглы во всех исследованиях. Быстрая цитопатологическая оценка на месте использовалась только в исследовании Kipp и соавт. В исследовании Gerke и соавт. проводили забор материала за один проход, используя в процессе EUS-FNA аспирацию под высоким отрицательным давлением; (2) – 44 и 36 пациентов в группах EUS-TCB и EUS-FNA соответственно, ретроспективно; (3) – 72 пациентам выполнено только EUS-FNA и 51 пациентам выполнены оба исследования (EUS-FNA + EUS-TCB); (4) – 63 пациентам с поражением размером <2 см выполнено только EUS-FNA, 96 с поражениями ≥2 см были выполнены и EUS-FNA и EUS-TCB.

7.1. Мазки

Мазки могут быть получены с использованием обычного прямого метода или при LBC. Прямые мазки выполняют путем выдавливания содержимого иглы на предметное стекло и равномерного распространение материала тонким слоем. Эта техника требует определенного уровня мастерства и практики, чтобы избежать распространенных ошибок, в том числе, когда мазок получается слишком толстым (клетки скрыты внутри сгустков), а также появления воздушных артефактов в процессе сушки [102–104]. За подробными инструкциями можно обратиться к рекомендациям [48].

Мазки могут быть высушены или моментально зафиксированы путем распыления или погружения в 95%

спирт. Нефиксированные мазки могут быть потенциально опасными и должны быть обработаны соответствующим образом [48]. Высушенные и обработанные спиртом прямые мазки обычно окрашивают с помощью методов окрашивания по Giemsa и Papanicolaou соответственно. Смыв с иглы, сохраненный в жидкой транспортной среде, обеспечивает дополнительный материал для дальнейшего исследования, включая специальные окраски, иммуноцитохимическое и микробиологическое исследования, проточную цитометрию или молекулярный тест [48].

При LBC аспирированная жидкость переносится в ёмкость, содержащую фиксатор или транспортную среду. Мазки получают уже в лаборатории. Важно отме-

тить, что оставшуюся часть от материала необходимо хранить таким образом, чтобы она была доступна для дополнительной подготовки, что может оказаться полезным после первоначального цитопатологического исследования. Сравнения различных доступных методов LBC в исследованиях EUS-FNA не сравнивались. Таким образом, выбор конкретного способа должен оставаться на усмотрение каждой отдельной патологической лаборатории. Тонкослойная LBC является автоматизированным процессом, предназначенный для преодоления проблем, связанных с ручным приготовлением мазков, описанных выше. Эта техника в основном оценивалась при цитологическом исследовании шейки матки и показала, что результат аналогичен или превосходят обычный методы получения мазка в данной ситуации [105]. Результаты по использованию тонкослойных препаратов, полученных с помощью LBC при EUS-FNA, ограничены и противоречивы [22, 104, 106-108].

7.2. Клеточный блок

Клеточный блок представляет собой препарат, в котором образец ткани отцентрифугировали до гранул, зафиксировали формалином и парафином, выполнили срезы для стандартного окрашивания или вспомогательных тестов, таких как иммуноцитохимия и генетический анализ. Клеточные блоки могут быть получены из материала, оставшегося при промывании иглы после приготовления мазков, или из материала, полученного специально с этой цели (чередованием капель аспираата для мазков и для клеточных блоков или путем выполнения дополнительного прохода иглы) [102]. Клеточные блоки используются в качестве дополнения, а не как замена мазков.

7.3. Обработка образцов для гистологического исследования

Методы, описанные для сбора фрагментов ткани и последующего гистопатологического исследования из образцов, полученных иглой при стандартной EUS-FNA, включают промывку иглы 2 мл физиологического раствора для выхода образца непосредственно в закрепитель [77, 79]. Возможен также выход образца на предметное стекло или в физиологический раствор со стилетом иглы и последующим сбором фрагментов ткани для погружения в закрепитель [63, 75]. Опухолевые ткани, как правило, белесоватые; однако красный сгусток также может содержать опухолевую ткань [63, 75, 78]. Тщательный визуальный осмотр, как нам кажется, является относительно надежным способом подтверждения того, что образец является достаточным для гистологии. Тем не менее, ложно-положительное неправильное толкование встречается примерно в 13,5% – 33,0% случаев [63, 76]. Средняя длина основных образцов, полученных с помощью

EUS-FNA, составляет $6,5 \pm 5,3$ мм (диапазон 1–22 мм) [77]. Сбор фрагментов ткани для гистологического исследования при EUS-FNA, как нам кажется, не мешает дальнейшей цитопатологической оценке оставшихся образцов [63, 76, 80].

Ткани, полученные при EUS-TCB, обычно тщательно складываются тонкой инъекционной иглой, затем помещаются в буфферный формалин и обрабатываются так же, как биопсийные щипцы. Средняя длина центрального участка образца, полученного при EUS-TCB, составляет 10 мм (диапазон 2–18); фрагментированными являются одна треть образцов [93]. Особое внимание следует уделить тому, чтобы не потерять крошечные образцы во время обработки.

7.4. Специальная обработка

Микробиологическое подтверждение должно быть получено до лечения в случаях подозрения на микробактериальную инфекцию. Таким образом, материал из одного прохода иглы должен быть отделён для специального анализа и адекватно зафиксирован в соответствии с местными протоколами. Полимеразная цепная реакция может быть выполнена на материале, полученном при биопсии под контролем EUS и фиксированном в парафине. Данный образец служит для обнаружения микобактерий, если инфекцию изначально не подозревали [109, 110]. Кроме того, в случае подозрения на лимфому, образец должен быть помещен в транспортную среду, необходимую для проточной цитометрии. Есть сведения, что это значительно улучшает диагностику лимфомы [111, 112].

8. ОСЛОЖНЕНИЯ EUS-FNA И ИХ ПРОФИЛАКТИКА

EUS-FNA является безопасной процедурой с числом осложнений около 1% (уровень доказательства 2++). К осложнениям относятся: инфекции, кровотечение, острый панкреатит. Чаще они развиваются при EUS-FNA из кистозных образований, чем из солидных поражений (уровень доказанности 2-). Бактеремия — редкое осложнение EUS-FNA в том числе при заборе материала из параректальных и ректальных поражений (уровень доказанности 2++). Использование игл 19G, 22G и 25G при EUS-FNA, характеризуется схожей частотой осложнений. Трансэзофагеальная и трансгастральная EUS-TCB имеет схожие характеристики безопасности в сравнении с EUS-FNA, по крайней мере, в опытных руках (уровень доказанности 1-). Использование аспирина / нестероидных противовоспалительных препаратов (NSAID), как нам кажется, не увеличивает риск кровотечения при EUS-FNA (уровень доказанности 2-).

Рекомендуется проводить антибиотикопрофилактику перед забором проб под контролем EUS из кистозных

поражений (уровень рекомендации С), но не из солидных образований (уровень рекомендации В). Не рекомендуется выполнять антибиотикопрофилактику инфекционного эндокардита (уровень рекомендации В). Оценку коагулограммы перед EUS-FNA рекомендуется проводить только у пациентов с отягощенным наличным или семейным анамнезом, включающим нарушение свертываемости крови или чёткие клинические признаки (уровень рекомендации С). Забор материала под контролем EUS не следует проводить у пациентов, получавших при лечении пероральные антикоагулянты (уровень рекомендации С) или тиенопиридины (уровень рекомендации D). Кроме того, приём аспирина или НПВП является противопоказанием для забора материала из кистозных образований под контролем EUS (уровень рекомендации С).

EUS-TCB противопоказан при поражениях, требующих трансдуоденального забора материала, поражениях размером <20 мм или имеющих кистозный внешний вид, а также когда оператор имеет ограниченный опыт выполнения стандартной EUS-FNA (уровень рекомендации D).

8.1. Каков общий риск осложнений, связанных с EUS-FNA?

Данные нескольких проспективных исследований о числе осложнений при EUS-FNA представлены в таблице 6 и колеблются от 0 до 2,5% (1,2% в объединенном материале из всех исследований); имел место один летальный исход среди 2468 пациентов (0,04%) [57, 59, 113–117]. К осложнениям, в основном, относятся: инфекционный процесс, кровотечение и острый панкреатит. Ретроспективные исследования, как правило, имеют тенденцию к занижению количества осложнений [118].

8.2. Какие факторы риска развития осложнений при EUS-FNA?

Так как осложнения, связанные с EUS-FNA, очень редки, их исследования потребуют очень большого числа пациентов, чтобы адекватно оценить факторы риска.

Wiersema и соавт. сообщили о значительно более высокой частоте осложнений для EUS-FNA при заборе материала из жидкостных образований поджелудочной железы, чем солидных образований (3/22 [14%], по сравнению с 2/452 [0,5%] соответственно; $p<0,001$). Осложнения после EUS-FNA жидкостных образований включили два эпизода повышения температуры и одно кровоизлияние из псевдокисты; двум из этих пациентов потребовалось хирургическое вмешательство [59]. Во всех проведенных исследованиях (см. таблицу 6), антибиотикопрофилактика проводилась перед забором жидкости из поджелудочной

железы под контролем EUS-FNA. Несмотря на это, общая заболеваемость оставалась выше, чем для солидных образований (5/210 [2,4%], по сравнению с 10/1386 [0,7%] соответственно). На основе этих данных кистозный характер поражения считается фактором риска развития осложнений, таких как инфекционное воспаление и кровотечение.

Больший размер иглы, как нам кажется, не связан с высоким риском осложнений. Два RCT, по сравнению игл разных размеров (22G против 25G и 19G против 25G), не отметили ни одного осложнения [27, 28]. В другом исследовании количество проходов иглы не было связано с риском возникновения осложнений [119]. Учитывая очень низкий риск возникновения осложнений при EUS-FNA, исследований, направленных на изучение их различий, явно недостаточно.

В опытных руках безопасность выполнения EUS-TCB аналогична EUS-FNA. Однако следует отметить, что так как игла для трепан биопсии имеет ограниченную гибкость, в большинстве исследований EUS-TCB не выполнялась трансдуоденальным доступом. Кроме того, забор образца ткани выполнялся только из образований ≥ 2 см. RCT, включавшее 77 пациента, которым были выполнены EUS-TCB или EUS-FNA (используя иглу 22G иглу и аспирацию под высоким давлением), определило схожую частоту осложнений в обеих группах (2,3% против 2,8%) [90]. Подобная частота осложнений (1%–2,4%) была зарегистрирована в двух больших перспективных исследованиях выполнения EUS-TCB, включивших 96 и 247 пациентов соответственно [64, 93]. Последнее исследование показало, что важным фактором может быть опыт оператора, так как все осложнения наблюдались среди первых 100 пациентов [93]. Отдельные небольшие исследования показали более высокий уровень осложнений (4–12,5%, в том числе потребовавших хирургического вмешательства) [26, 96, 120].

8.3. Специфические осложнения и их профилактика

8.3.1. Инфекция

Заболеваемость бактериемией после EUS-FNA, в том числе EUS-FNA ректальных и парапректальных поражений, очень низкая (0–6%) и аналогична наблюдавшейся после EUS без FNA [121–124]. Согласно последним рекомендациям, у пациентов с риском сердечной патологии при EUS-FNA не следует проводить антибиотикопрофилактику для предупреждения инфекционного эндокардита [125, 126].

Клинические инфекционные осложнения после EUS-FNA солидных поражений (в том числе прямой кишки и парапректальных поражений) очень редки, с частотой

Таблица 6. Проспективные исследования осложнений, возникающих при EUS-FNA

| Первый автор, год | Число пациентов | Динамическое наблюдение, дни | Не прошедшее наблюдение, % | Заболеваемость, % | Осложнения после EUS-FNA | | Смертность, связанная с процедурой, % |
|-----------------------|-----------------|------------------------------|----------------------------|-------------------|--------------------------|----------------------|---------------------------------------|
| | | | | | Жидкостные образования | Солидные образования | |
| Al-Haddad, 2008 [114] | 483 | 30 | 14 | 1,4 | 3/83 (1) | 4/400 | 0 |
| Bourne, 2006 [115] | 213 (2) | 1 | 0 | 2,2 | 1/74 (1) | 4/139 | 0 |
| Eloubeidi, 2006 [117] | 355 | 3 | 1 | 2,5 | 0/0 | 9/355 | 0 |
| Mortensen, 2005 [113] | 567 (2) | Нет данных | Нет данных | 0,4 | 0/33 (1) | 2/534 | 0,2 |
| Williams, 1999 [57] | 333 | Нет данных | Нет данных | 0,3 | 1/20 (1) | 0/313 | 0 |
| Bentz, 1998 [116] | 60 | Нет данных | Нет данных | 0 | Нет данных | Нет данных | 0 |
| Wiersema, 1997 [59] | 457 | 30 | 0 | 1,1 | 3/22 | 2/435 | 0 |

(1) – антибиотикопрофилактика проводилась; (2) – в таблицу не включены пациенты с вмешательствами под контролем EUS, отличными от тонкоигольной аспирации.

той случаев от 0% до 0,6% в больших проспективных выборках [57, 59, 113–115, 117, 123]. Как правило, высокий риск воспаления при EUS-FNA из жидкостных образований нивелируется антибиотикопрофилактикой. Наиболее часто используется схема введения Фторхинолона внутривенно до исследования и перорально в течение 3–5 дней [114, 125]; в этой ситуации также были использованы бета-лактамные антибиотики [115, 119]. В проспективных исследованиях число инфекционных осложнений при проведении профилактики было низким (от 0% до 1,4%) [57, 113–115]. В большом ретроспективном исследовании 603 пациентов с 651 кистами поджелудочной железы инфекция развила только у одного пациента (0,2%) [127].

EUS-FNA кист средостения могут осложниться инфекционным воспалением, в том числе опасным для жизни медиастинитом [26, 128, 129]. По этой причине и из-за скрытой клинической картины EUS-FNA простых кистозных поражений средостения, как правило, противопоказана [130, 131]. С другой стороны, EUS-FNA может оказаться полезной, когда необходимо исключить онкологический процесс при атипичных или сложных кистозных поражениях средостения. В таких случаях следует проводить антибиотикопрофилактику [132].

8.3.2. Кровотечение

Клинически значимое кровотечение очень редкое осложнение при EUS-FNA. Были зарегистрированы

отдельные случаи, в том числе одно, закончившееся смертельным исходом [113]. В крупной проспективной выборке сообщается об уровне заболеваемости от 0% до 0,5% [57, 59, 113–115, 117]. Более распространёнными являются кровотечения без клинических последствий, останавливающиеся самостоятельно во время процедуры. Внепросветное кровотечение (видно как расширение гипоэхогенной зоны, примыкающей к поражённому участку), встречается в 1,3–2,6% процедур [133, 134]; внутрипросветное кистозное кровотечение (сопровождается постепенным расширением гиперэхогенных границ кисты) происходит в 6% EUS-FNA панкреатических кист [135]. В обоих случаях следует прекратить дальнейшие проколы, проводить наблюдение под контролем EUS и назначить курс антибиотиков для профилактики инфекционных осложнений [133, 135]. Во всех случаях клиническое течение протекало с осложнениями. Описаны редкие случаи внутрипросветных кровотечений, потребовавшие дополнительных вмешательств (инъекции адреналина и наложения кровоостанавливающих клипс) [134]. Истинная эффективность указанных выше мер, направленных на управление внепросветными и внутрипросветными кровотечениями, связанными с EUS-FNA, не исследованы.

В большинстве центров производится оценка количества тромбоцитов и коагулограммы перед выполнением EUS-FNA: число тромбоцитов $<50\,000/\text{мм}^3$ и международное нормализованное отношение $>1,5$ считаются противопоказанием к забору проб под

контролем EUS, несмотря на то, что достоверных данных исследований на этот счёт нет [43, 114, 130, 136]. Критика этого подхода заключается в слабой чувствительности и специфичности прогнозирования постинъекционного кровотечения. Существует риск того, что он действительно может увеличить, а не снизить риск судебных разбирательств [137]. Последние руководства предлагают анализировать семейный анамнез, предыдущие чрезмерные посттравматические или послеоперационные кровотечения, использование антикоагулянтов и коагулограммы только у пациентов со фактами выраженных кровотечений в прошлом или при чётких клинических показаниях (такие как заболевания печени) [137].

Данные по забору материала под контролем EUS у пациентов, принимающих антитромботические препараты, ограничены. Проспективное контролируемое исследование не обнаружило повышения риска кровотечения при EUS-FNA у 26 пациентов, принимающих аспирин или НПВС, по сравнению с контрольной группой из 190 больных (общее количество кровотечений 0% и 3,7% соответственно) [134]. У двух из шести пациентов (33%), принимавших низкомолекулярный гепарин (LMWH) в профилактической дозе, имели место клинически незначимые эпизоды кровотечения. На основании этих данных, а также в соответствии с опубликованными ранее рекомендациями, авторы предлагают пациентам, получающим LMWH, проводить забор материала под контролем EUS через 8 или более часов после введения препарата [134, 138]. Нет доступных данных о риске забора материала под контролем EUS у пациентов, получающих тиенопиридинны.

Забор материала под контролем EUS не следует проводить у пациентов, принимающих пероральные антикоагулянты [139]. Согласно недавно выпущенному руководству ESGE по теме «Эндоскопия и антиагреганты (APA)», EUS-FNA из солидных образований может быть выполнена у пациентов, принимающих аспирин или НПВС, но не у пациентов, принимающих тиенопиридинны (например клопидогрель). EUS-FNA кистозных поражений не должна проводиться у пациентов, принимающих любые антиагреганты [140]. В случае, если пациенту для выполнения EUS-FNA необходимо изменить антитромботическую терапию, следует рассмотреть риск тромбоэмбологических осложнений и соотношение риска и пользы (более подробную информацию о назначении антитромботических средств при эндоскопических процедурах читатели могут найти в конкретных рекомендациях) [139, 140].

8.3.3. Острый панкреатит

Число зарегистрированных случаев острого панкреатита после EUS-FNA из поджелудочной железы варьировало от 0,26% в большом многоцентровом исследовании до 2% – в проспективном исследовании 100 пациентов, в котором специально акцентировали внимание на это осложнение [117, 118, 134, 141]. В многоцентровом исследовании среди 14 проанализированных случаев панкреатита отмечены легкая, средняя и тяжелая формы в 10 (71%), 3 (21%) и 1 (7%) наблюдении соответственно. Средняя продолжительность госпитализации для лечения панкреатита составила 3 дня (диапазон от 1 до 21 суток). Один пациент (7%) с несколькими сопутствующими заболеваниями в результате острого панкреатита умер [118]. К факторам риска развития панкреатита в период после EUS-FNA относятся: воспаление поджелудочной железы в анамнезе и пункция доброкачественного образования поджелудочной железы; однако значимой взаимосвязи продемонстрировано не было [118, 141].

8.3.4. Другие осложнения

К более редким осложнениям относятся: перфорация пищевода или двенадцатиперстной кишки [59, 113, 115], желчный перитонит после FNA из блокированного желчного протока или желчного пузыря [142] и распространение опухолевых клеток вдоль функционального канала [143, 144]. В большом проспективном исследовании частота перфораций шейного отдела пищевода во время интубации трахеи и эндосонографии сопоставима и составляет 0,06% [145]. Риск перфорации повышается при стенозирующих опухолях, поэтому агрессивные попытки прохождения через стеноз с помощью эндоскопа следует избегать [113]. Желчный перитонит возникает после случайной пункции желчных протоков при EUS-FNA, усугубляясь последующей эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографией, и часто требует хирургического вмешательства [142]. В настоящий момент зарегистрировано три случая рассева опухоли при EUS-FNA [144, 146, 147]; ретроспективное исследование показало, что карциноматоз брюшины связанный с опухолью поджелудочной железы, чаще возникает после чрезкожной биопсии, чем EUS-FNA [148].

Примечание.

Рекомендации ESGE представляют собой общее мнение на основе лучших практических навыков, имеющихся на момент написания. Они не могут быть использованы во всех ситуациях и должны интерпретироваться согласно конкретной клинической

ситуации и наличия ресурсов. Могут потребоваться дальнейшие контролируемые клинические исследования для уточнения отдельных аспектов этих рекомендаций, а также произойти их пересмотр по мере появления новых данных. Клиническая ситуация может оправдать действия, противоречащие данным рекомендациям. Рекомендации ESGE предназначены для того, чтобы служить учебным пособием по представлению информации, которая может помочь эндоскописту при оказании помощи пациентам. Они не являются правилами и не должны трактоваться как правовой стандарт оказания медицинской помощи, не должны выступать как пропаганда или требование, препятствуя любым конкретным действиям.

Alberto Larghi и Marc Giovannini получили поддержку в исследованиях от компании Cook Endoscopy Inc, Limerick, Ireland.

Признание.

Авторы благодарят Dr. Geneviève Ranchin-Monges за полезные комментарии.

ЛИТЕРАТУРА

- Dumonceau JM, Polkowski M, Larghi A et al. Indications, results and clinical impact of endoscopic ultrasound (EUS)-guided sampling in gastroenterology: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline. *Endoscopy* 2011; 43: 897–912.
- Dumonceau JM, Riphauw A, Aparicio JR et al. European Society of Gastrointestinal Endoscopy, European Society of Gastroenterology and Endoscopy Nurses and Associates, and the European Society of Anaesthesiology Guideline: Non-anesthesiologist administration of propofol for GI endoscopy. *Endoscopy* 2010; 42: 960–974.
- Dumonceau JM, Andriulli A, Deviere J et al. European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline: prophylaxis of post-ERCP pancreatitis. *Endoscopy* 2010; 42: 503–515.
- Harbour R, Miller J. A new system for grading recommendations in evidence based guidelines. *BMJ* 2001; 323: 334–336.
- Chang KJ. EUS-guided FNA: the training is moving. *Gastrointest Endosc* 2004; 59: 69–73.
- Barthet M, Gasmi M, Boustière C et al. EUS training in a live pig model: does it improve echo endoscope hands-on and trainee competence? *Endoscopy* 2007; 39: 535–539.
- Rösch T. State of the art lecture: endoscopic ultrasonography: training and competence. *Endoscopy* 2006; 38: 69–72.
- Savides TJ, Fisher AH, Gress FG et al. 1999 ASGE endoscopic ultrasound survey. *Gastrointest Endosc* 2000; 52: 745–750.
- Wasan SM, Kapadia AS, Adler DG. EUS training and practice patterns among gastroenterologists completing training since 1993. *Gastrointest Endosc* 2005; 62: 914–920.
- Ho KY. Survey of endoscopic ultrasonographic practice and training in the Asia-Pacific region. *J Gastroenterol Hepatol* 2006; 21: 1231–1235.
- Das A, Mourad W, Lightdale CJ et al. An international survey of the clinical practice of EUS. *Gastrointest Endosc* 2004; 60: 765–770.
- Maffei M, Dumortier J, Dumonceau JM. Self-training in unsedated transnasal EGD by endoscopists competent in standard peroral EGD: prospective assessment of the learning curve. *Gastrointest Endosc* 2008; 67: 410–418.
- Eloubeidi MA, Tamhane A. EUS-guided FNA of solid pancreatic masses: a learning curve with 300 consecutive procedures. *Gastrointest Endosc* 2005; 61: 700–708.
- Mertz H, Gautam S. The learning curve for EUS-guided FNA of pancreatic cancer. *Gastrointest Endosc* 2004; 59: 33–37.
- Harewood GC, Wiersema LM, Halling AC et al. Influence of EUS training and pathology interpretation on accuracy of EUS-guided fine needle aspiration of pancreatic masses. *Gastrointest Endosc* 2002; 55: 669–673.
- Eisen GM, Dominitz JA, Faigel DO et al. Guidelines for credentialing and granting privileges for endoscopic ultrasound. *Gastrointest Endosc* 2001; 54: 811–814.
- Sorbi D, Vazquez-Sequeiros E, Wiersema MJ. A simple phantom for learning EUS-guided FNA. *Gastrointest Endosc* 2003; 57: 580–583.
- Matsuda K, Tajiri H, Hawes RH. How shall we experience EUS and EUSFNA before the first procedure? The development of learning tools. *Dig Endosc* 2004; 16: 236–239.
- Bussen D, Sailer M, Fuchs KH et al. A teaching model for endorectal ultrasound-guided biopsy and drainage of pararectal tumors. *Endoscopy* 2004; 36: 217–219.
- Bhutani MS, Aveyard M, Stills HF. Improved model for teaching interventional EUS. *Gastrointest Endosc* 2000; 52: 400–403.
- Klapman JB, Logrono R, Dye CE et al. Clinical impact of on-site cytopathology interpretation on endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 1289–1294.
- LeBlanc JK, Emerson RE, Dewitt J et al. A prospective study comparing rapid assessment of smears and ThinPrep for endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspirates. *Endoscopy* 2010; 42: 389–394.
- Sarker SK, Albrani T, Zaman A et al. Procedural performance in gastrointestinal endoscopy: live and simulated. *World J Surg* 2010; 34: 1764–1770.
- Vilmann P, Saftou A. Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration biopsy: equipment and technique. *J Gastroenterol Hepatol* 2006; 21: 1646–1655.
- Wiersema MJ, Levy MJ, Harewood GC et al. Initial experience with EUS-guided trucut needle biopsies of perigastric organs. *Gastrointest Endosc* 2002; 56: 275–278.
- Varadarajulu S, Fraig M, Schmulewitz N et al. Comparison of EUS-guided 19-gauge Trucut needle biopsy with EUS-guided fine-needle aspiration. *Endoscopy* 2004; 36: 397–401.
- Siddiqui UD, Rossi F, Rosenthal LS et al. EUS-guided FNA of solid pancreatic masses: a prospective, randomized trial comparing 22-gauge and 25-gauge needles. *Gastrointest Endosc* 2009; 70: 1093–1097.
- Song TJ, Kim JH, Lee SS et al. The prospective randomized, controlled trial of endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration using 22G and 19G aspiration needles for solid pancreatic or peripancreatic masses. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 1739–1745.
- Sakamoto H, Kitano M, Komaki T et al. Prospective comparative study of the EUS guided 25-gauge FNA needle with the 19-gauge

- Trucut needle and 22-gauge FNA needle in patients with solid pancreatic masses. *J Gastroenterol Hepatol* 2009; 24: 384–390.
30. Yusuf TE, Ho S, Pavay DA 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; 41: 445–448.
31. Itoi T, Itokawa F, Kurihara T et al. Experimental endoscopy: objective evaluation of EUS needles. *Gastrointest Endosc* 2009; 69: 509–516.
32. Bhutani MS, Suryaprasad S, Moezzi J et al. Improved technique for performing endoscopic ultrasound guided fine needle aspiration of lymph nodes. *Endoscopy* 1999; 31: 550–553.
33. Wallace MB, Kennedy T, Durkalski V et al. Randomized controlled trial of EUS-guided fine needle aspiration techniques for the detection of malignant lymphadenopathy. *Gastrointest Endosc* 2001; 54: 441–447.
34. Puri R, Vilman P, Săftoiu A et al. Randomized controlled trial of endoscopic ultrasound-guided fine-needle sampling with or without suction for better cytological diagnosis. *Scand J Gastroenterol* 2009; 44: 499–504.
35. Larghi A, Noffsinger A, Dye C et al. EUS-guided fine needle tissue acquisition by using high negative pressure suction for the evaluation of solid masses: a pilot study. *Gastrointest Endosc* 2005; 62: 768–774.
36. Rastogi A, Wani S, Gupta N et al. A prospective, single-blind, randomized, controlled trial of EUS-guided FNA with and without a stylet. *Gastrointest Endosc* 2011; 74: 58–64.
37. Wani S, Gupta N, Gaddam S et al. A comparative study of endoscopic ultrasound guided fine needle aspiration with and without a stylet. *Dig Dis Sci* 2011; 56: 2409–2414.
38. Sahai AV, Paquin SC, Gariépy G. A prospective comparison of endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration results obtained in the same lesion, with and without the needle stylet. *Endoscopy* 2010; 42: 900–903.
39. Dumonceau JM. Should we discard the needle stylet during EUS-FNA? *Endoscopy* 2011; 43: 167.
40. Napoleon B, Alvarez-Sanchez MV, Gincoul R et al. Contrast-enhanced harmonic endoscopic ultrasound in solid lesions of the pancreas: results of a pilot study. *Endoscopy* 2010; 42: 564–570.
41. Giovannini M, Thomas B, Erwan B et al. Endoscopic ultrasound elastography for evaluation of lymph nodes and pancreatic masses: a multicenter study. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 1587–1593.
42. Rogart JN, Loren DE, Singu BS et al. Cyst wall puncture and aspiration during EUS-guided fine needle aspiration may increase the diagnostic yield of mucinous cysts of the pancreas. *J Clin Gastroenterol* 2011; 45: 164–169.
43. Al-Haddad M, Gill KR, Raimondo M et al. Safety and efficacy of cytology brushings versus standard fine-needle aspiration in evaluating cystic pancreatic lesions: a controlled study. *Endoscopy* 2010; 42: 127–132.
44. Thomas T, Bebb J, Mannath J et al. EUS-guided pancreatic cyst brushing: a comparative study in a tertiary referral centre. *JOP* 2010; 11: 163–169.
45. Sendino O, Fernández-Esparrach G, Solé M et al. Endoscopic ultrasonography-guided brushing increases cellular diagnosis of pancreatic cysts: A prospective study. *Dig Liver Dis* 2010; 42: 877–881.
46. Al-Haddad M, Raimondo M, Woodward T et al. Safety and efficacy of cytology brushings versus standard FNA in evaluating cystic lesions of the pancreas: a pilot study. *Gastrointest Endosc* 2007; 65: 894–898.
47. Nguyen YP, Maple JT, Zhang Q et al. Reliability of gross visual assessment of specimen adequacy during EUS-guided FNA of pancreatic masses. *Gastrointest Endosc* 2009; 69: 1264–1270.
48. Kocjan G, Chandra A, Cross P et al. BSCC Code of Practice – fine needle aspiration cytology. *Cytopathology* 2009; 20: 283–296.
49. Nasuti JF, Gupta PK, Baloch ZW. Diagnostic value and cost-effectiveness of on-site evaluation of fine-needle aspiration specimens: review of 5,688 cases. *Diagn Cytopathol* 2002; 27: 1–4.
50. Woon C, Bardales RH, Stanley MW et al. Rapid assessment of fine needle aspiration and the final diagnosis – how often and why the diagnoses are changed. *Cytojournal* 2006; 3: 25.
51. Chang KJ, Katz KD, Durbin TE et al. Endoscopic ultrasound-guided fineneedle aspiration. *Gastrointest Endosc* 1994; 40: 694–699.
52. Erickson RA, Sayage-Rabie L, Beissner RS. Factors predicting the number of EUS-guided fine-needle passes for diagnosis of pancreatic malignancies. *Gastrointest Endosc* 2000; 51: 184–190.
53. Savides TJ, Donohue M, Hunt G et al. EUS-guided FNA diagnostic yield of malignancy in solid pancreatic masses: a benchmark for quality performance measurement. *Gastrointest Endosc* 2007; 66: 277–282.
54. Eloubeidi MA, Jhala D, Chhieng DC et al. Yield of endoscopic ultrasoundguided fine-needle aspiration biopsy in patients with suspected pancreatic carcinoma. *Cancer* 2003; 99: 285–292.
55. Gress FG, Hawes RH, Savides TJ et al. Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy using linear array and radial scanning endosonography. *Gastrointest Endosc* 1997; 45: 243–250.
56. Jhala NC, Jhala D, Eltoum I et al. Endoscopic ultrasound-guided fineneedle aspiration biopsy: a powerful tool to obtain samples from small lesions. *Cancer* 2004; 102: 239–246.
57. Williams DB, Sahai AV, Aabakken L et al. Endoscopic ultrasound guided fine needle aspiration biopsy: a large single centre experience. *Gut* 1999; 44: 720–726.
58. Eloubeidi MA, Tamhane A, Jhala N et al. Agreement between rapid onsite and final cytologic interpretations of EUS-guided FNA specimens: implications for the endosonographer and patient management. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 2841–2847.
59. Wiersema MJ, Vilman P, Giovannini M et al. Endosonography-guided fine-needle aspiration biopsy: diagnostic accuracy and complication assessment. *Gastroenterology* 1997; 112: 1087–1095.
60. Cleveland P, Gill KRS, Coe SG et al. An evaluation of risk factors for inadequate cytology in EUS-guided FNA of pancreatic tumors and lymph nodes. *Gastrointest Endosc* 2010; 71: 1194–1199.
61. Iglesias-Garcia J, Dominguez-Munoz JE, 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: 1705–1710.
62. Cherian PT, Mohan P, Douiri A et al. Role of endoscopic ultrasoundguided fine-needle aspiration in the diagnosis of solid pancreatic and peripancreatic lesions: is onsite cytopathology necessary? *HPB (Oxford)* 2010; 12: 389–395.
63. Moller K, Papanikolaou IS, Toermer T et al. EUS-guided FNA of solid pancreatic masses: high yield of 2 passes with combined histologic-cytologic analysis. *Gastrointest Endosc* 2009; 70: 60–69.
64. Wittmann J, Kocjan G, Sgouros SN et al. Endoscopic ultrasound-guided tissue sampling by combined fine needle aspiration and trucut needle biopsy: a prospective study. *Cytopathology* 2006; 17: 27–33.
65. Pellisé Urquiza M, Fernández-Esparrach G, Solé M et al. Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration: predictive

- factors of accurate diagnosis and cost-minimization analysis of on-site pathologist. *Gastroenterol Hepatol* 2007; 30: 319–324.
66. Layfield LJ, Bentz JS, Gopez EV. Immediate on-site interpretation of fineneedle aspiration smears: a cost and compensation analysis. *Cancer* 2001; 93: 319–322.
67. Savoy AD, Raimondo M, Woodward TA et al. Can endosonographers evaluate on-site cytologic adequacy? A comparison with cytotechnologists. *Gastrointest Endosc* 2007; 65: 953–957.
68. Hikichi T, Irisawa A, Bhutani MS 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: 322–328.
69. LeBlanc JK, Ciaccia D, Al-Assi MT et al. Optimal number of EUS-guided fine needle passes needed to obtain a correct diagnosis. *Gastrointest Endosc* 2004; 59: 475–481.
70. Turner BG, Cizginer S, Agarwal D et al. Diagnosis of pancreatic neoplasia with EUS and FNA: a report of accuracy. *Gastrointest Endosc* 2010; 71: 91–98.
71. Hoda KM, Rodriguez SA, Faigel DO. EUS-guided sampling of suspected GI stromal tumors. *Gastrointest Endosc* 2009; 69: 1218–1223.
72. Mekky MA, Yamao K, Sawaki A et al. Diagnostic utility of EUS-guided FNA in patients with gastric submucosal tumors. *Gastrointest Endosc* 2010; 71: 913–919.
73. Nguyen P, Feng JC, Chang KJ. Endoscopic ultrasound (EUS) and EUS-guided fine-needle aspiration (FNA) of liver lesions. *Gastrointest Endosc* 1999; 50: 357–361.
74. Singh P, Mukhopadhyay P, Bhatt B et al. Endoscopic ultrasound versus CT scan for detection of the metastases to the liver: results of a prospective comparative study. *J Clin Gastroenterol* 2009; 43: 367–373.
75. Yoshida S, Yamashita K, Yokozawa M et al. Diagnostic findings of ultrasound-guided fine-needle aspiration cytology for gastrointestinal stromal tumors: proposal of a combined cytology with newly defined features and histology diagnosis. *Pathol Int* 2009; 59: 712–719.
76. Papanikolaou IS, Adler A, Wegener K et al. Prospective pilot evaluation of a new needle prototype for endoscopic ultrasonography-guided fine-needle aspiration: comparison of cytology and histology yield. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2008; 20: 342–348.
77. Iglesias-Garcia J, Dominguez-Munoz E, Lozano-Leon A et al. Impact of endoscopic ultrasound-guided fine needle biopsy for diagnosis of pancreatic masses. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 289–293.
78. Yasuda I, Tsurumi H, Omar S et al. Endoscopic ultrasound-guided fineneedle aspiration biopsy for lymphadenopathy of unknown origin. *Endoscopy* 2006; 38: 919–924.
79. Voss M, Hammel P, Molas G et al. Value of endoscopic ultrasound guided fine needle aspiration biopsy in the diagnosis of solid pancreatic masses. *Gut* 2000; 46: 244–249.
80. Ardengh JC, Paulo GA, Nakao FS et al. Endoscopic ultrasound guided fine-needle aspiration core biopsy: comparison between an automatic biopsy device and two conventional needle systems. *Acta Gastroenterol Latinoam* 2008; 38: 105–115.
81. Turhan N, Aydog G, Ozin Y et al. Endoscopic ultrasonography-guided fine-needle aspiration for diagnosing upper gastrointestinal submucosal lesions: A prospective study of 50 cases. *Diagn Cytopathol* 2011; 39: 808–817.
82. Ando N, Goto H, Niwa Y et al. The diagnosis of GI stromal tumors with EUS-guided fine needle aspiration with immunohistochemical analysis. *Gastrointest Endosc* 2002; 55: 37–43.
83. Akahoshi K, Sumida Y, Matsui N et al. Preoperative diagnosis of gastrointestinal stromal tumor by endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 2077–2082.
84. Aithal GP, Anagnostopoulos GK, Tam W et al. EUS-guided tissue sampling: comparison of «dual sampling» (Trucut biopsy plus FNA) with «sequential sampling» (Trucut biopsy and then FNA as required). *Endoscopy* 2007; 39: 725–730.
85. Larghi A, Verna EC, Stavropoulos SN et al. EUS-guided trucut needle biopsies in patients with solid pancreatic masses: a prospective study. *Gastrointest Endosc* 2004; 59: 185–190.
86. Saftoiu A, Vilman P, Guldhammer Skov B et al. Endoscopic ultrasound (EUS)-guided Trucut biopsy adds significant information to EUS-guided fine-needle aspiration in selected patients: a prospective study. *Scand J Gastroenterol* 2007; 42: 117–125.
87. Storch I, Shah M, Thurer R et al. Endoscopic ultrasound-guided fineneedle aspiration and Trucut biopsy in thoracic lesions: when tissue is the issue. *Surg Endosc* 2008; 22: 86–90.
88. Storch I, Jorda M, Thurer R et al. Advantage of EUS Trucut biopsy combined with fine-needle aspiration without immediate on-site cytopathologic examination. *Gastrointest Endosc* 2006; 64: 505–511.
89. Fernández-Esparrach G, Sendino O, Sol Met al. Endoscopic ultrasoundguided fine-needle aspiration and trucut biopsy in the diagnosis of gastric stromal tumors: a randomized crossover study. *Endoscopy* 2010; 42: 292–299.
90. Gerke H, Rizk MK, Vanderheyden AD et al. Randomized study comparing endoscopic ultrasound-guided Trucut biopsy and fine needle aspiration with high suction. *Cytopathology* 2010; 21: 44–51.
91. Gines A, Wiersema MJ, Clain JE et al. Prospective study of a Trucut needle for performing EUS-guided biopsy with EUS-guided FNA rescue. *Gastrointest Endosc* 2005; 62: 597–601.
92. Thomas T, Kaye PV, Ragunath K et al. Endoscopic-ultrasound-guided mural trucut biopsy in the investigation of unexplained thickening of esophagogastric wall. *Endoscopy* 2009; 41: 335–339.
93. Thomas T, Kaye PV, Ragunath K et al. Efficacy, safety, and predictive factors for a positive yield of EUS-guided Trucut biopsy: a large tertiary referral center experience. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 584–591.
94. Kipp BR, Pereira TC, Souza PC et al. Comparison of EUS-guided FNA and Trucut biopsy for diagnosing and staging abdominal and mediastinal neoplasms. *Diagnostic cytopathology* 2009; 37: 549–556.
95. Shah SM, Ribeiro A, Levi J et al. EUS-guided fine needle aspiration with and without trucut biopsy of pancreatic masses. *JOP* 2008; 9: 422–430.
96. Dewitt J, McGreevy K, Leblanc J et al. EUS-guided Trucut biopsy of suspected nonfocal chronic pancreatitis. *Gastrointest Endosc* 2005; 62: 76–84.
97. Gleeson FC, Clayton AC, Zhang L et al. Adequacy of endoscopic ultrasound core needle biopsy specimen of nonmalignant hepatic parenchymal disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6: 1437–1440.
98. Mizuno N, Bhatia V, Hosoda W et al. Histological diagnosis of autoimmune pancreatitis using EUS-guided trucut biopsy: a comparison study with EUS-FNA. *J Gastroenterol* 2009; 44: 742–750.
99. Song HJ, Park YS, Seo DW et al. Diagnosis of mediastinal tuberculosis by using EUS-guided needle sampling in a geographic region with an intermediate tuberculosis burden. *Gastrointest Endosc* 2010; 71: 1307–1313.

100. Eloubeidi MA, Mehra M, Bean SM. EUS-guided 19-gauge trucut needle biopsy for diagnosis of lymphoma missed by EUS-guided FNA. *Gastrointest Endosc* 2007; 65: 937–939.
101. 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: 1189–1196.
102. Behling C. A cytology primer for endosonographers. In: Hawes RH, Fockens P eds. *Endosonography*. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2006: 273–291.
103. de Luna R, Eloubeidi MA, Sheffield MV et al. Comparison of ThinPrep and conventional preparations in pancreatic fine-needle aspiration biopsy. *Diagn Cytopathol* 2004; 30: 71–76.
104. Wallace WA, Monaghan HM, Salter DM et al. Endobronchial ultrasound-guided fine-needle aspiration and liquid-based thin-layer cytology. *J Clin Pathol* 2007; 60: 388–391.
105. Arbyn M, Bergeron C, Klinkhamer P et al. Liquid compared with conventional cervical cytology: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2008; 111: 167–177.
106. Fabre M, Ben-Lagha N, Palazzo L. La cytologie en milieu liquide peut-elle remplacer la cytologie conventionnelle pour le diagnostic des ponctions à l'aiguille fine sous échoendoscopie? Résultats d'une étude prospective multicentrique [abstract]. *Gastroenterol Clin Biol* 2003; 27: A66.
107. Meara RS, Jhala D, Eloubeidi MA et al. Endoscopic ultrasound-guided FNA biopsy of bile duct and gallbladder: analysis of 53 cases. *Cytopathology* 2006; 17: 42–49.
108. Rossi ED, Larghi A, Verna EC et al. Endoscopic ultrasound-guided fineneedle aspiration with liquid-based cytologic preparation in the diagnosis of primary pancreatic lymphoma. *Pancreas* 2010; 39: 1299–1302.
109. Berzosa M, Tsukayama DT, Davies SF et al. Endoscopic ultrasoundguided fine-needle aspiration for the diagnosis of extra-pulmonary tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2010; 14: 578–584.
110. Michael H, Ho S, Pollack B et al. Diagnosis of intra-abdominal and mediastinal sarcoidosis with EUS-guided FNA. *Gastrointest Endosc* 2008; 67: 28–34.
111. Khashab M, Mokadem M, Dewitt J et al. Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration with or without flow cytometry for the diagnosis of primary pancreatic lymphoma – a case series. *Endoscopy* 2010; 42: 228–231.
112. Ribeiro A, Pereira D, Escalón MP et al. EUS-guided biopsy for the diagnosis and classification of lymphoma. *Gastrointest Endosc* 2010; 71: 851–855.
113. Mortensen MB, Fistrup C, Holm FS et al. Prospective evaluation of patient tolerability, satisfaction with patient information, and complications in endoscopic ultrasonography. *Endoscopy* 2005; 37: 146–153.
114. Al-Haddad M, Wallace MB, Woodward TA et al. The safety of fine-needle aspiration guided by endoscopic ultrasound: a prospective study. *Endoscopy* 2008; 40: 204–208.
115. Bournet B, Miguères I, Delacroix Met al. Early morbidity of endoscopic ultrasound: 13 years' experience at a referral center. *Endoscopy* 2006; 38: 349–354.
116. Bentz JS, Kochman ML, Faigel DO et al. Endoscopic ultrasound-guided real-time fine-needle aspiration: clinicopathologic features of 60 patients. *Diagn Cytopathol* 1998; 18: 98–109.
117. Eloubeidi MA, Tamhane A, Varadarajulu S et al. Frequency of major complications after EUS-guided FNA of solid pancreatic masses: a prospective evaluation. *Gastrointest Endosc* 2006; 63: 622–629.
118. Eloubeidi MA, Gress FG, Savides TJ et al. Acute pancreatitis after EUSguided FNA of solid pancreatic masses: a pooled analysis from EUS centers in the United States. *Gastrointest Endosc* 2004; 60: 385–389.
119. O'Toole D, Palazzo L, Arotçarena R et al. Assessment of complications of EUS-guided fine-needle aspiration. *Gastrointest Endosc* 2001; 53: 470–474.
120. Polkowski M, Gerke W, Jarosz D et al. Diagnostic yield and safety of endoscopic ultrasound-guided trucut biopsy in patients with gastric submucosal tumors: a prospective study. *Endoscopy* 2009; 41: 329–334.
121. Janssen J, Knig K, Knop-Hammad V et al. Frequency of bacteremia after linear EUS of the upper GI tract with and without FNA. *Gastrointest Endosc* 2004; 59: 339–344.
122. Barawi M, Gottlieb K, Cunha B et al. A prospective evaluation of the incidence of bacteremia associated with EUS-guided fine-needle aspiration. *Gastrointest Endosc* 2001; 53: 189–192.
123. Levy MJ, Norton ID, Clain JE et al. Prospective study of bacteremia and complications with EUS FNA of rectal and perirectal lesions. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5: 684–689.
124. Levy MJ, Norton ID, Wiersema MJ et al. Prospective risk assessment of bacteremia and other infectious complications in patients undergoing EUS-guided FNA. *Gastrointest Endosc* 2003; 57: 672–678.
125. Banerjee S, Shen B, Baron TH et al. Antibiotic prophylaxis for GI endoscopy. *Gastrointest Endosc* 2008; 67: 791–798.
126. Allison MC, Sandoe JAT, Tighe R et al. Antibiotic prophylaxis in gastrointestinal endoscopy. *Gut* 2009; 58: 869–880.
127. Lee LS, Saltzman JR, Bounds BC et al. EUS-guided fine needle aspiration of pancreatic cysts: a retrospective analysis of complications and their predictors. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005; 3: 231–236.
128. Aerts JGJV, Kloover J, Los J et al. EUS-FNA of enlarged necrotic lymph nodes may cause infectious mediastinitis. *J Thorac Oncol* 2008; 3: 1191–1193.
129. Annema JT, Veselic M, Versteegh MI et al. Mediastinitis caused by EUSFNA of a bronchogenic cyst. *Endoscopy* 2003; 35: 791–793.
130. Jenssen C, Dietrich CF. Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy and trucut biopsy in gastroenterology – An overview. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2009; 23: 743–759.
131. Erickson RA. EUS-guided FNA. *Gastrointest Endosc* 2004; 60: 267–279.
132. Fazel A, Moezardalan K, Varadarajulu S et al. The utility and the safety of EUS-guided FNA in the evaluation of duplication cysts. *Gastrointest Endosc* 2005; 62: 575–580.
133. Affi A, Vazquez-Sequeiros E, Norton ID et al. Acute extraluminal hemorrhage associated with EUS-guided fine needle aspiration: frequency and clinical significance. *Gastrointest Endosc* 2001; 53: 221–225.
134. Kien-Fong Vu C, Chang F, Doig L et al. A prospective control study of the safety and cellular yield of EUS-guided FNA or Trucut biopsy in patients taking aspirin, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, or prophylactic low molecular weight heparin. *Gastrointest Endosc* 2006; 63: 808–813.
135. Varadarajulu S, Eloubeidi MA. Frequency and significance of acute intracystic hemorrhage during EUS-FNA of cystic lesions of the pancreas. *Gastrointest Endosc* 2004; 60: 631–635.
136. Brugge WR, Lewandrowski K, Lee-Lewandrowski E et al. Diagnosis of pancreatic cystic neoplasms: a report of the cooperative pancreatic cyst study. *Gastroenterology* 2004; 126: 1330–1336.

137. Chee Y, Crawford J, Watson H et al. Guidelines on the assessment of bleeding risk prior to surgery or invasive procedures. *Br J Haematol* 2008; 140: 496–504.
138. Zuckerman MJ, Hirota WK, Adler DG et al. ASGE guideline: the management of low-molecular-weight heparin and nonaspirin antiplatelet agents for endoscopic procedures. *Gastrointest Endosc* 2005; 61: 189–194.
139. Anderson MA, Ben-Menachem T, Gan SI et al. Management of antithrombotic agents for endoscopic procedures. *Gastrointest Endosc* 2009; 70: 1060–1070.
140. Boustire C, Veitch A, Vanbervliet G et al. Endoscopy and antiplatelet agents. European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy* 2011; 43: 445–461.
141. Gress F, Michael H, Gelrud D et al. EUS-guided fine-needle aspiration of the pancreas: evaluation of pancreatitis as a complication. *Gastrointest Endosc* 2002; 56: 864–867.
142. Di Matteo F, Shimpi L, Gabbrielli A et al. Same-day endoscopic retrograde cholangiopancreatography after transduodenal endoscopic ultrasound-guided needle aspiration: do we need to be cautious? *Endoscopy* 2006; 38: 1149–1151.
143. Hirooka Y, Goto H, Itoh A et al. Case of intraductal papillary mucinous tumor in which endosonography-guided fine-needle aspiration biopsy caused dissemination. *J Gastroenterol Hepatol* 2003; 18: 1323–1324.
144. Paquin SC, Gariépy G, Lepanto L et al. A first report of tumor seeding because of EUS-guided FNA of a pancreatic adenocarcinoma. *Gastrointest Endosc* 2005; 61: 610–611.
145. Eloubeidi MA, Tamhane A, Lopes TL et al. Cervical esophageal perforations at the time of endoscopic ultrasound: a prospective evaluation of frequency, outcomes, and patient management. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 53–56.
146. Doi S, Yasuda I, Iwashita T et al. Needle tract implantation on the esophageal wall after EUS-guided FNA of metastatic mediastinal lymphadenopathy. *Gastrointest Endosc* 2008; 67: 988–990.
147. Shah JN, Fraker D, Guerry D et al. Melanoma seeding of an EUS-guided fine needle track. *Gastrointest Endosc* 2004; 59: 923–924.
148. Micames C, Jowell PS, White R et al. Lower frequency of peritoneal carcinomatosis in patients with pancreatic cancer diagnosed by EUS-guided FNA vs. percutaneous FNA. *Gastrointest Endosc* 2003; 58: 690–695.