

*Национальный медицинский
исследовательский центр
онкологии
им. Н.Н. Петрова
Минздрава РФ
(Санкт-Петербург, Россия)*

СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ЦИТОЛОГИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ НОВООБРАЗОВАНИЙ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

А.А. Михетько, О.В. Ивко, С.В. Петрик, О.Б. Ткаченко, М.В. Гринкевич,
А.Н. Сидорова, Ю.В. Петрик, Е.С. Шалина, А.А. Михетько

MODERN POSSIBILITIES OF CYTOLOGICAL DIAGNOSIS OF PANCREATIC TUMORS

А.А. Михетько

*Кандидат медицинских наук,
заведующий лабораторией цитологии,
НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова,
197758, Санкт-Петербург, п. Песочный,
ул. Ленинградская, 68.
E-mail: amikbetko@mail.ru.
SPIN-код: 3988-1947,
Author ID: 932425.*

О.В. Ивко

*Кандидат медицинских наук,
врач патологоанатом,
патологоанатомическое отделение
с прозектурой,
научный сотрудник отделения
морфологии опухолей.
E-mail: ivko-o.v@yandex.ru.
SPIN-код: 1878-7396,
Author ID: 611322.*

С.В. Петрик

*Кандидат медицинских наук,
врач-хирург,
отделение малой хирургии.
E-mail: badabum84@mail.ru.
SPIN-код: 7701-1758,
Author ID: 867405.*

О.Б. Ткаченко

*Заведующий отделением эндоскопии,
врач-эндоскопист, научный сотрудник.
E-mail: tkachenkoob@gmail.com.
SPIN-код: 1323-0896,
Author ID: 896686.*

М.В. Гринкевич

*Кандидат медицинских наук,
врач-эндоскопист,
отделение эндоскопии.
E-mail: aartmasheva@mail.ru.
SPIN-код: 7636-0551,
Author ID: 1033735.*

А.Н. Сидорова

*Врач-эндоскопист,
лаборант-исследователь
отделения эндоскопии.
E-mail: sergeeva_a_n@mail.ru.
SPIN-код: 9022-4125,
Author ID: 1033723.*

Ю.В. Петрик

*Врач-эндоскопист,
лаборант-исследователь
отделения эндоскопии.
E-mail: uvpetrik@mail.ru.
SPIN-код: 2559-4294,
Author ID: 1033714.*

Е.С. Шалина

*Врач клинической лабораторной
диагностики,
лаборатория цитологии.
E-mail: sbalinakatya@ya.ru.
SPIN-код: 3630-3227,
Author ID: 1023595.*

А.А. Михетько

*Врач, клинический ординатор,
патологоанатомическое отделение
с прозектурой.
E-mail: mikbetkooa@gmail.com.
SPIN-код: 7624-7260,
Author ID: 1033914.*

А.А. Мибетко

*Candidate of Medicine,
Head of the Laboratory of Cytology,
N.N. Petrov National
Medical Research Center
of Oncology,
197758, St. Petersburg, Pesochny,
Leningradskaya St., 68.
E-mail: amikbetko@mail.ru.
SPIN code: 3988-1947,
Author ID: 932425.*

O.V. Ivko

*Candidate of Medicine, Doctor Pathologist,
Pathological Department with a Prosecture,
Researcher of Department of Tumor Morphology.
E-mail: ivko-o.v@yandex.ru.
SPIN code: 1878-7396,
Author ID: 611322.*

A.N. Sidorova

*Endoscopist,
Laboratory Assistant of Department
of Endoscopy.
E-mail: sergeeva_a_n@mail.ru.
SPIN code: 9022-4125,
Author ID: 1033723.*

S.V. Petrik

*Candidate of Medicine, Surgeon,
Department of Minor Surgery.
E-mail: badabum84@mail.ru.
SPIN code: 7701-1758,
Author ID: 867405.*

J.V. Petrik

*Endoscopist,
Laboratory Assistant of Department of Endoscopy.
E-mail: uvpetrik@mail.ru.
SPIN code: 2559-4294,
Author ID: 1033714.*

O.B. Tkachenko

*Head of Endoscopy Department, Endoscopist,
Researcher.
E-mail: tkachenkoob@gmail.com.
SPIN code: 1323-0896,
Author ID: 896686.*

E.S. Sbalina

*Doctor of Clinical Laboratory Diagnostics,
Cytology Laboratory.
E-mail: sbalinakaty@ya.ru.
SPIN code: 3630-3227,
Author ID: 1023595.*

M.V. Grinkevich

*Candidate of Medicine, Endoscopist,
Endoscopy Department.
E-mail: aarmasbeva@mail.ru.
SPIN code: 7636-0551,
Author ID: 1033735.*

A.A. Mibetko

*Doctor, Clinical Resident,
Pathological Department with a Prosecture.
E-mail: mikbetkooa@gmail.com.
SPIN code: 7624-7260,
Author ID: 1033914.*

Цель работы. Оценка эффективности цитологического метода в диагностике новообразований ПЖ.

Материал и методы. Проанализированы 152 пункции (5 кистозных и 144 солидных образований ПЖ), выполненных за 3 года (2016–2018 года) в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова у 149 больных амбулаторно.

Результаты. Материал для цитологического исследования был признан информативным в 148 (97,4%) и неинформативным в 4 (2,6%) из 152 биопсий. Результаты цитологического исследования удалось сопоставить с данными гистологии у 111 больных. Злокачественный процесс при цитологическом исследовании был правильно установлен у 93 из 97 пациентов (у 87 в утврдительной и у 6 в предположительной форме), доброкачественный процесс в 13 из 14 случаев (у одного больного цитологическое подозрение на злокачественный процесс при гистологическом исследовании не подтвердилось). Таким образом, чувствительность цитологического метода составила 95,6%, специфичность – 100%, эффективность – 96,1%. При этом преимуществом цитологического метода является малая травматичность, низкая себестоимость и быстрота получения результата.

Заключение. Результаты цито-гистологических сопоставлений показали высокую эффективность (96,1%) цитологического метода в диагностике новообразований ПЖ. Цитологический метод, особенно дополненный ИЦХ, может быть широко использован в онкологической практике для морфологической диагностики опухолевых процессов ПЖ.

Ключевые слова: поджелудочная железа, пункционная биопсия, цитологическая диагностика, цито-гистологические сопоставления.

Objectives of the study. Efficiency assessment of cytological methods in the diagnosis of pancreatic tumors.

Material and methods. Our study includes results of 152 pancreatic fine needle aspirations of solid and cystic tumors, from 149 patients of the N.N. Petrov Cancer Research Center for the 3-year period (2016–2018).

Results. Representative cell material for morphological studies was obtained in 97,4% of cases. The results of cytological examination of 111 patients with pancreatic tumors were compared with histological data. Malignant process was correctly established in 93 out of 97 patients, benign process – in 13 out of 14 cases. The effectiveness of cytological examination was 96,1%, sensitivity – 95,6%, specificity – 100%.

Conclusion. Pancreatic fine-needle aspiration cytology is safe, rapid, accurate and cost-beneficial modality of investigation of pancreatic mass lesion.

Keywords: pancreas, fine-needle aspiration cytology, cytological diagnosis, cytobistological correlation.

Введение

Злокачественные опухоли поджелудочной железы (ПЖ) являются одной из самых распространенных причин смерти от злокачественных новообразований в мире. На сегодняшний день причины возникновения рака ПЖ не достаточно изучены. К факторам риска относят курение, которое увеличивает риск развития рака ПЖ на 75% в сравнении с некурящими, а также генетическую предрасположенность, ожирение, сахарный диабет, малоподвижный образ жизни и др. [1, 2]. Заболеваемость этими опухолями продолжает неуклонно расти, в том числе и в нашей стране. Отмечается прирост стандартизованного показателя заболеваемости раком ПЖ в России с 2007 по 2017 год на 27% у мужчин и на 35% у женщин. Если ранее считалось, что рак ПЖ в 2 и более раза чаще возникает у мужчин, то в последнее 10-летие в нашей стране заболеваемость у мужчин лишь незначительно выше чем у женщин, например, в 2017 году – 13,4 и 12,26 на 100 тыс., соответственно [3, 4]. Похожая ситуация отмечается также в США, европейских странах, Японии и Китае [1, 2].

Возможно, высокие темпы прироста заболеваемости обусловлены успехами диагностики, в том числе развитием лучевых и эндоскопических методов диагностики, а также малоинвазивных технологий, таких как тонкоигольная аспирационная биопсия при эндоскопической ультрасонографии (ЭУС-ТАБ). Однако при этом ранняя диагностика рака ПЖ в России не превышает 17–18%, а предполагаемая 5-летняя выживаемость при раке данной локализации составляет менее 5–6%. Причиной такой ситуации является, более вероятно, тот факт, что основной нозологической формой рака ПЖ является протоковая аденокарцинома, составляющая 80–85% опухолей данной локализации, которая часто на ранних стадиях течет бессимптомно. Еще около 5% составляют нейроэндокринные опухоли (НЭО), которые имеют, как правило, более благоприятный прогноз [5, 6].

Инструментальные методы диагностики, такие как компьютерная томография, ультразвук, эндоскопическая ультрасонография, дают возможность диагностировать образование в ПЖ и оценить его основные характеристики: размеры, локализацию в органе, взаимоотношение с окружающими тканями, инвазию в крупные сосуды и т. д. Далее для уточнения диагноза требуется морфологическая верификация, где, наряду с гистологическим методом исследования, может применяться и цитологический, как в комбинации с гистологическим, так и самостоятельно [5, 7, 8, 9, 10]. Рутинное цитологическое исследование материала может быть дополнено иммуноцитохимическим (ИЦХ) исследованием, которое, в свою очередь, выполняется как на традиционных цитологических препаратах, так и на материале клеточного блока (КБ) [11, 12, 13].

По многочисленным сообщениям в литературе вариантом выбора является тонкоигольная аспирационная биопсия под контролем эндоскопической ультрасонографии (ЭУС-ТАБ), имеющая ряд преимуществ в отношении визуализации процесса, высокую чувствительность, но требующая наличия дорогостоящего оборудования и расходных материалов [7, 8, 14]. Чрескожные пункционные трепан биопсии ПЖ (ТБ) проводятся в основном под контролем ультразвука (УЗ) с помощью биопсийного пистолета. Метод ТБ позволяет получить материал как для цитологического, так и гистологического исследования, что является несомненным преимуществом. К недостаткам чрескожной ТБ под УЗ наведением относят проблемы с визуализацией небольших новообразований (менее 20 мм), особенно в теле и хвосте ПЖ, отсутствие безопасного акустического окна к мишени и риск диссеминации опухолевых клеток в биопсийном канале [8, 10, 14].

В настоящее время в клинике НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, применяются два способа морфологической верификации опухолей ПЖ на дооперационном этапе. Это чрескожная ТБ под контролем УЗ с получением материала для цитологического и гистологического исследования и ЭУС-ТАБ со взятием материала для цитологического исследования.

Большинство авторов, особенно зарубежных, сообщают о высокой эффективности цитологического метода в диагностике новообразований ПЖ (чувствительность – 78–99%, специфичность – 82–100%) [7, 10, 15]. Для наиболее четкого взаимопонимания между цитологами и врачами клинических специальностей группой экспертов общества цитопатологов Пананиколау (США) в 2015 году была разработана и представлена система цитоморфологической оценки патологии панкреатобилиарной зоны (аналог системы Bethesda для щитовидной железы) [16]. Однако в нашей стране отношение к цитологическому методу как способу морфологического подтверждения диагноза при опухолях ПЖ по-прежнему остается неоднозначным.

Целью настоящего исследования является оценка эффективности цитологического метода в диагностике новообразований ПЖ.

Материалы и методы: проанализированы 152 пункции (5 кистозных и 144 солидных образований ПЖ), выполненные за 3 года (2016–2018 года) в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова у 149 больных амбулаторно. В 80 случаях выполнялась чрескожная ТБ иглой 18 G под контролем УЗ со взятием материала для цитологического и гистологического исследования и в 72 случаях ЭУС-ТАБ иглами EndoFlex и Boston Scientific 22 G со взятием материала для цитологического исследования и, по возможности, изготовлением клеточного блока. Цитологический материал исследовался в лаборатории цитологии, гистологическое исследование производилось в патологоанатомиче-

ском отделении. При попадании в кисту содержимое эвакуировалось целиком и помещалось в пробирку. Приготовление препаратов для цитологического исследования производилось на центрифуге Cytospin-4. В ряде случаев выполнялось ИЦХ исследование на иммуноштейнере Ventana BenchMark GX как на материале КБ, так и на ранее окрашенных цитологических препаратах.

Для определения эффективности цитологического метода были произведены цито-гистологические сопоставления результатов информативного материала от 111 пациентов с солидными образованиями поджелудочной железы, а также на основании полученных данных рассчитаны показатели чувствительности, специфичности и эффективности. Случаи, в которых устанавливался цитологический диагноз «подозрение на рак», либо в которых материал был признан неинформативным, не включались в определение этих показателей.

Результаты и обсуждение. Среди пациентов оказалось 64 мужчины и 85 женщин в возрасте от 15 до 81 года (средний возраст 59 лет). Распределение больных по полу и возрастным группам показало, что 97 (65,1%) из 149 пациентов были в возрасте от 51 до 70 лет. В этой же возрастной категории наиболее часто обнаруживался злокачественный процесс ПЖ (у мужчин в 35 (74,5%) из 47, у женщин в 43 (63,2%) из 68 наблюдений). В возрастной группе 41–50 лет рак у мужчин был обнаружен в 7 случаях из 47 (14,9%), у женщин в 12 (17,6%) из 68 наблюдений. При этом в этой возрастной группе у женщин чаще обнаруживались НЭО и метастатические поражения (в 7 из 12 злокачественных процессов), у мужчин преобладала первичная дуктальная аденокарцинома ПЖ (в 5 из 7 случаев). Соотношение мужчин и женщин в группе со злокачественными поражениями ПЖ составило 1:1,5, что совпадает с литературными данными, указывающими на тот факт, что рак ПЖ в настоящее время развивается у женщин как минимум не реже, чем у мужчин [1, 2, 3, 4].

У 91 (61,1%) пациента опухоль локализовалась в головке, у 34 (22,8%) в теле и у 24 (16,1%) в хвосте ПЖ. Неинформативный материал был получен в 3 (4,2%)

случаях из 72 при выполнении ЭУС-ТАБ и в 1 (1,3%) из 80 при выполнении ТБ. Таким образом, цитологическое исследование оказалось возможным в 148 (97,4%) из 152 пункций. Результаты цитологического исследования удалось сопоставить с данными гистологии у 111 больных (табл. 1).

Злокачественный процесс при цитологическом исследовании был правильно установлен у 93 из 97 пациентов (у 87 в утвердительной и у 6 в предположительной форме), доброкачественный процесс в 13 из 14 случаев. У одного пациента цитологическое подозрение на злокачественную опухоль мезенхимальной природы не подтвердилось. Гистологически был диагностирован хронический индуративный панкреатит. У 4 больных были даны ложно-отрицательные цитологические заключения: в 2 случаях в связи со скудностью клеточного состава, в 2-х имела место недооценка клеточных изменений при высокодифференцированной протоковой аденокарциноме (G1). У одного из этих пациентов трудности возникли при интерпретации цитологической картины при первичной протоковой аденокарциноме G1 (материал ЭУС-ТАБ), у другого пациента с ранее диагностированным раком желудка – при метастатическом поражении ПЖ (материал ТБ). Причиной ошибок в обоих случаях послужило отсутствие четких цитологических признаков злокачественности в опухолевых клетках, характерных для аденокарциномы, таких как увеличение ядерно-цитоплазматического соотношения, гиперхромия ядер, визуализация ядрышек, а также относительно «чистый» фон препарата и отсутствие митозов. В случае метастатического поражения в мазках были обнаружены немногочисленные клетки со слабым клеточным и ядерным полиморфизмом на фоне обилия нормальных клеток ацинарного эпителия ПЖ. Данные клеточные скопления были ошибочно расценены как скопления клеток протокового эпителия с реактивными изменениями (рис. 2. А–Б).

О трудности дифференциальной цитологической диагностики высокодифференцированных аденокарцином в ПЖ, как первичных, так и метастатических, сообщается многими авторами [5, 17, 18, 19, 20, 21]. Ложно положительные случаи цитологи-

Таблица 1.

Результаты цито-гистологических сопоставлений. ЛО – ложно отрицательные случаи

Гистология	Количество наблюдений 111	Цитология		
		Злокачественный процесс	Подозрение	Доброкачественный процесс
Злокачественный процесс	97	87 (89,7%)	6 (6,2%)	4 (ЛО) (4,1%)
Доброкачественный процесс	14	–	1 (7,1%)	13 (92,9%)

ческой диагностики рака не были выявлены. Таким образом, чувствительность цитологического метода составила 95,6%, специфичность – 100%, эффективность – 96,1%.

Среди всех гистологически подтвержденных злокачественных опухолей преобладала дуктальная аденокарцинома – 77 (79,4%) из 97 случаев, метастатические поражения были выявлены у 9 (9,4%), НЭО были диагностированы у 6 (6,2%) больных, прочие опухоли у 5 (5,2%) (рис. 1).

Результаты цитологического определения гистологической формы опухоли представлены в табл. 2.

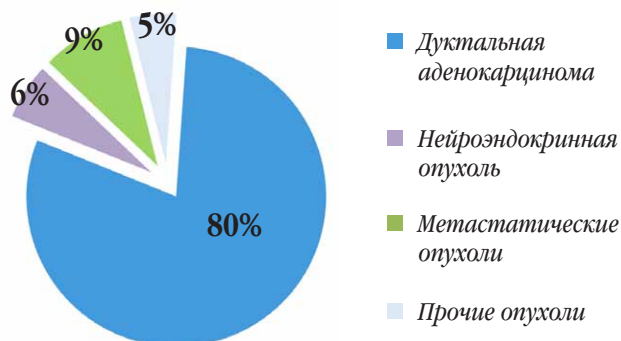


Рис. 1. Структура злокачественных опухолей ПЖ

Таблица 2.

Сопоставление цитологических заключений с гистологической формой опухоли

Доброкачественные процессы		Злокачественные процессы	
гистология	цитология	гистология	цитология
Хронический панкреатит – 4 (28,6%)	Доброкачественный процесс (БДУ) – 4	Протоковая аденокарцинома – 77 (79,4%)	Аденокарцинома – 69 Подозрение на аденокарциному – 5 Ложноотрицательный ответ – 3
Хронический индуративный панкреатит – 2 (14,3%)	Доброкачественный процесс (БДУ) – 1 Подозрение на ЗОМП – 1	НЭО – 6 (6,2%) Метастаз Нейроэндокринного рака легкого – 1 (1,0%)	НЭО – 7
Доброкачественный процесс (БДУ) – 5 (35,7%)	Доброкачественный процесс (БДУ) – 5	Метастаз СПР – 2 (2,1%)	Подозрение на метастаз СПР – 1, Метастаз СПР – 1
Серозная аденома – 1 (7,1%)	Доброкачественный процесс (БДУ) – 1	Метастаз рака желудка (ВАД) – 1 (1,0%)	Ложноотрицательный ответ – 1
ПАНИН I-II ст. – 2 (14,3%)	ПАНИН I-II ст. – 2	Метастаз рака молочной железы – 1 (1,0%)	Метастаз рака молочной железы – 1
		Метастаз рака толстой кишки – 1 (1,0%)	Слизеобразующая аденокарцинома – 1
		Метастаз меланомы – 1 (1,0%)	Метастаз меланомы – 1
		Метастаз лейомиосаркомы – 1 (1,0%)	Метастаз лейомиосаркомы – 1
		Метастаз липосаркомы – 1 (1,0%)	Метастаз липосаркомы – 1
		Крупноклеточная лимфома – 1 (1,0%)	ЗОМП – 1
		СППО – 2 (2,0%)	СППО – 1 НЭО? СППО? – 1
		Плоскоклеточный рак – 1 (1,0%)	Дуктальная аденокарцинома с плоскоклеточной дифференцировкой – 1
		ВППН – 1 (1,0%)	Аденокарцинома, коллоидный вариант – 1
Всего: 14 (100%)	14	97 (100%)	97

ПАНИН – Панкреатическая интраэпителиальная неоплазия, ЗОМП – Злокачественная опухоль мезенхимальной природы, ВАД – Высокодифференцированная аденокарцинома, НЭО – Нейроэндокринная опухоль, СПР – Светлоклеточный почечноклеточный рак, ЗОМП – Злокачественная опухоль неэпителиальной природы, СППО – Сolidно-псевдопапиллярная опухоль, ВППН – Внутритротоковая папиллярная неоплазма.

Диагностировать гистологическую форму опухоли при цитологическом исследовании материала ПЖ удалось в 86,6% случаев. Следует отметить, что цитологический метод, дополненный ИЦХ – исследованием с антителами к Синаптофизину и CD56, показал высокую эффективность (100%) в диагностике НЭО ПЖ. Часть ИЦХ-исследований были выполнены нами на окрашенных ранее препаратах (5 из 7 случаев НЭО), часть на материале клеточного блока (2 из 7 НЭО). Преимуществом

ИЦХ-исследования на клеточном блоке при диагностике НЭО является возможность определения Ki-67, что является важным критерием оценки злокачественного потенциала опухоли (Grade 1–3) (рис. 2. В–Е) [5, 6].

Результат цитоморфологической диагностики поражений ПЖ зависит также от полноты клинических данных о пациенте: информации о наличии онкологического анамнеза, данных инструментальных и лабораторных исследований [10, 15]. При проведении

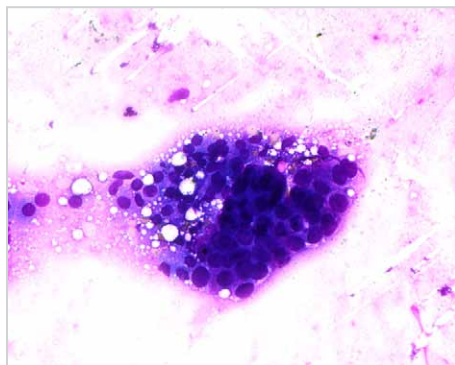


Рис. 2А. Цитологический препарат. Окраска: азур-эозин. Ув. x40. Группа клеток высокодифференцированной аденокарциномы желудка рядом с нормальными ацинарными клетками ПЖ.

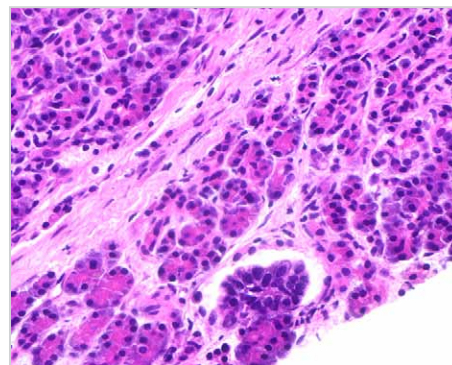


Рис. 2Б. Гистологический препарат. Окраска: гематоксилин и эозин. Ув. x40. Ткань ПЖ. Комплекс клеток метастатической высокодифференцированной аденокарциномы в просвете сосуда.

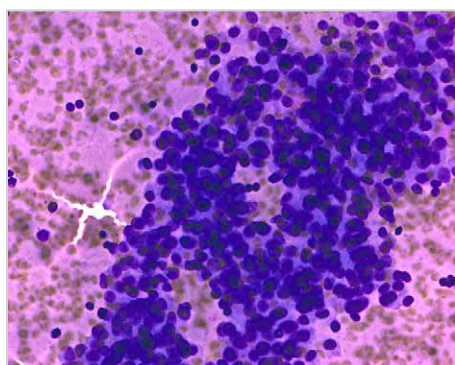


Рис. 2В. Цитологический препарат Окраска азур-эозин. Ув. x40. Клетки НЭО ПЖ в материале ЭУС-ТАБ.

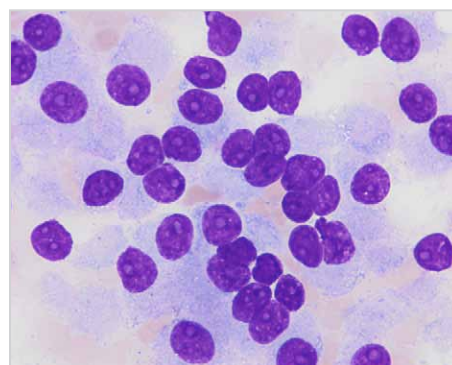


Рис. 2Г. Цитологический препарат. Окраска азур-эозин. Ув. x100. Клетки НЭО с монормфными ядрами с мелкозернистой структурой хроматина и отчетливыми увеличенными ядрышками.

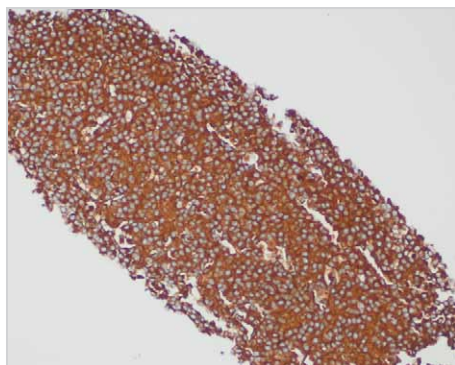


Рис. 2Д. Клеточный блок. ИЦХ-реакция. Положительная экспрессия синаптофизина в клетках НЭО Ув. x20.



Рис. 2Е. Клеточный блок. ИЦХ-реакция. Экспрессия Ki-67 (3%) в клетках НЭО Ув. x20.

ЭУС-ТАБ нужно учитывать возможную необходимость проведения ИЦХ, в связи с чем требуется получить материал в достаточном количестве для приготовления традиционных цитологических препаратов (мазков) и КБ. В зарубежной литературе предпочтение при проведении ИЦХ отдается КБ, однако отмечается, что материал для изготовления КБ не всегда бывает достаточно [10, 12, 19]. Мы также чаще выполняем ИЦХ на материале КБ, но в случаях скудного материала для ИЦХ могут быть использованы и предварительно окрашенные цитологические препараты [11].

Заключение

Таким образом, цитологический метод диагностики, дополненный ИЦХ-исследованием, имеет

высокую чувствительность – 95,6% и специфичность – 100%. Верифицировать гистологическую форму опухоли при цитологическом исследовании материала ПЖ удалось в 86,6% случаев. При этом преимуществами цитологического метода являются малая травматичность, низкая себестоимость и быстрота получения результата.

На наш взгляд метод может быть широко использован в онкологической практике для морфологической диагностики опухолевых процессов ПЖ. Залогом успеха является доступность клинической информации о пациенте, достаточное количество материала для выполнения ИЦХ-исследования, соответствующее оснащение и квалификация сотрудников цитологической лаборатории.

Список литературы

1. Ilic M., Ilic I. Epidemiology of pancreatic cancer // *World J Gastroenterol.* – 2016. – V. 22. – № 44. – P. 9694–9705.
2. Maisonneuve P. Epidemiology and burden of pancreatic cancer. *La Presse Médicale.* – 2019. – V. 48. – № 3(2). – P. 113–123.
3. Злокачественные новообразования в России в 2014 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена филиал ФГБУ «НМИЦ» Минздрава России, 2018. – 250 с.
4. Состояние онкологической помощи населению России в 2017 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2018. – 236 с.
5. Шапиро Н.А., Батороев Ю.К., Дворниченко В.В. Цитологическая диагностика опухолей печени, желчного пузыря и поджелудочной железы: цветной атлас. Под ред. Н.А. Шапиро. – М., 2012. – 260 с.
6. Jin M., Roth R., Gayetsky V., Niederberger N., Lehman A., Wakely Jr P.E. Grading pancreatic neuroendocrine neoplasms by Ki-67 staining on cytology cell blocks: manual count and digital image analysis of 58 cases // *Journal of the American Society of Cytopathology.* – 2016. – V. 5. – № 5. – P. 286–295.
7. Двойникова Е.Р., Агапов М.Ю., Стегний К.В. Оценка эффективности эндоскопической ультрасонографии при солидных образованиях поджелудочной железы на этапе освоения методики // *Тихоокеанский медицинский журнал.* – 2016. – № 1. – С. 66–68.
8. Попов С.А., Павловский А.В., Урбанский А.И. Эффективность чрескожной трепанобиопсии в диагностике новообразований поджелудочной железы // *Вестник хирургии им. И.И. Грекова.* – 2014. – № 1. – С. 84–88.
9. Mizuno N., Hara K., Hijioka S., Bhatia V., Shimizu Y., Yatabe Y., Yamao K. Current Concept of Endoscopic Ultrasound-Guided Fine Needle Aspiration for Pancreatic Cancer // *Pancreatology.* – 2011. – V. 11, № 2. – P. 40–46.
10. Yang R.Y., Ng D., Jaskolka J.D. et al. Evaluation of percutaneous ultrasound-guided biopsies of solid mass lesions of the pancreas: a center's 10-year experience // *Clinical Imaging.* – 2015. – V. 39. – P. 62–65.
11. Ganjei-Azar P., Nadji M. Color Atlas of Immunocytochemistry in Diagnostic Cytology // Springer. – 2007. – P. 296.
12. Ieni A., Todaro P., Crinò S.F., Barresi V., Tuccari G. Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration cytology in pancreaticobiliary carcinomas: diagnostic efficacy of cell-block immunocytochemistry // *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* – 2015. – V. 14. – № 3. – P. 305–312.
13. Krogerus L., Kholová I. Cell Block in Cytological Diagnostics: Review of Preparatory Techniques // *Acta Cytologica.* – 2018. V. 62. – № 4. – P. 237–243.
14. Layfield L.J., Jarboe E.A. Cytopathology of the pancreas: neoplastic and nonneoplastic entities // *Annals of Diagnostic Pathology.* – 2010. – V. 14. – № 2. – P. 140–151.
15. Al-Hajjeli M., Alqassas M., Alomran A., Batarfi B., et al. The Diagnostic Accuracy of Cytology for the Diagnosis of Hepatobiliary and Pancreatic Cancers // *Acta Cytologica.* – 2018. – V. 62. – № 4. – P. 311–316.
16. Pitman M.B., Layfield L.J. The Papanicolaou Society of Cytopathology System for Reporting Pancreaticobiliary Cytology. Definitions, Criteria, and Explanatory Notes // Springer Cham Heidelberg New York Dordrecht London. 2015. – 96 p.
17. Alzabrani M.A., Schmulewitz N., Grewal S., et al. Metastases to the pancreas: the experience of a high volume center and a review of the literature. *J Surg Oncol.* – 2012. – V. 105. – № 2. – P. 156–161.
18. Cavanna L., Cicilia R.D., Nobili E., et al. Role of Guided – Fine Needle Biopsy of the Pancreatic Lesion // *Pancreatic Cancer – Clinical Management* – 2012. – V. 51. – № 3. – P. 238–254.

19. Hou Y., Shen R., Tonkovich D., Li Z. Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration diagnosis of secondary tumors involving pancreas: an institution's experience // Journal of the American Society of Cytopathology. – 2018. – V. 7. – № 5. – P. 261 – 267.
20. Lin F., Staerckel G. Cytologic Criteria for well differentiated adenocarcinoma of the pancreas in fine-needle aspiration biopsy specimens // Cancer (Cancer Cytopathology). – 2003. – V. 99. – № 1. – P. 44–50.
21. Ibrahim A.A., Cramer H.M., Wu H.H. Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration of the pancreas: a retrospective study of 1000 cases // Journal of the American Society of Cytopathology. – 2014. – V. 3, Issue 5. – P. 227–235.

References

1. Ilic M., Ilic I. Epidemiology of pancreatic cancer. World J Gastroenterol. 2016; 22(44): 9694-9705. doi: 10.3748/wjg.v22.i44.9694.
2. Maisonneuve P. Epidemiology and burden of pancreatic cancer. La Presse Médicale. 2019; 48(3): 113-123.
3. Malignant neoplasms in Russia in 2014 (morbidity and mortality). ed. A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, G.V. Petrova. Moscow P.A. Herzen branch of FSBI NIIRTS Ministry of Health of Russia. 2018; 250. (in Russ)
4. The status of cancer care for the population of Russia in 2017. Ed. A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, G.V. Petrova. Moscow P.A. Herzen – branch of the Federal State Budgetary Institution Scientific Research Center for Radiology of the Ministry of Health of Russia. 2018; 236. (in Russ)
5. Shapiro N.A., Batorov Yu.K., Dvornichenko V.V. Cytopathology of hepatic, gallbladder and pancreatic lesions. Moscow. 2012; 260. (in Russ)
6. Jin M., Roth R., Gayetsky V., Niederberger N., Lebman A., Wakely Jr P.E. Grading pancreatic neuroendocrine neoplasms by Ki-67 staining on cytology cell blocks: manual count and digital image analysis of 58 cases. Journal of the American Society of Cytopathology. 2016; 5(5): 286-295.
7. Dvojnjkova E.R., Agapov M.Ju., Stegnij K.V. Evaluation of the effectiveness of endosonography and fine-needle puncture under the control of endoscopic ultrasonography for solid pancreatic formations at the stage of development of the technique. Pacific Medical Journal. 2016; 1: 66-68. (in Russ)
8. Popov S.A., Pavlovskij A.V., Urbanskij A.I. The effectiveness of percutaneous trepanobiopsy in the diagnosis of pancreatic neoplasms. Bulletin of Surgery. I.I. Grekova. 2014; 1: 84-88. (in Russ)
9. Mizuno N., Hara K., Hijioaka S., Bhatia V., Shimizu Y., Yatabe Y., Yamao K. Current Concept of Endoscopic Ultrasound-Guided Fine Needle Aspiration for Pancreatic Cancer. Pancreatology. 2011; 11(2): 40-46.
10. Yang R.Y., Ng D., Jaskolka J.D., et al. Evaluation of percutaneous ultrasound-guided biopsies of solid mass lesions of the pancreas: a center's 10-year experience. Clinical Imaging. 2015; 39: 62-65. doi: 10.1016/j.clinimag.2014.06.010.
11. Ganjei-Azar P., Nadji M. Color Atlas of Immunocytochemistry in Diagnostic Cytology. Springer. 2007; 296.
12. Ieni A., Todaro P., Crinò S.F., Barresi V., Tuccari G. Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration cytology in pancreaticobiliary carcinomas: diagnostic efficacy of cell-block immunocytochemistry. Hepatobiliary Pancreat Dis Int. 2015; 14(3): 305-312.
13. Krogerus L., Kholová I. Cell Block in Cytological Diagnostics: Review of Preparatory Techniques. Acta Cytologica. 2018; 62(4): 237-243. doi: 10.1159/000489769.
14. Layfield L.J., Jarboe E.A. Cytopathology of the pancreas: neoplastic and nonneoplastic entities. Annals of Diagnostic Pathology. 2010; 14(2): 140-151.
15. Al-Hajeili M., Alqassas M., Alomran A., Batarfi B., et al. The Diagnostic Accuracy of Cytology for the Diagnosis of Hepatobiliary and Pancreatic Cancers. Acta Cytologica. 2018; 62(4): 311-316. doi: 10.1159/000489549.
16. Pitman M.B., Layfield L.J. The Papanicolaou Society of Cytopathology System for Reporting Pancreaticobiliary Cytology. Definitions, Criteria, and Explanatory Notes. Springer Cham Heidelberg New York Dordrecht London. 2015; 96.
17. Alzabrani M.A., Schmulewitz N., Grewal S., et al. Metastases to the pancreas: the experience of a high volume center and a review of the literature. J Surg Oncol. 2012; 105(2): 156-161. doi: 10.1002/jso.22009.
18. Cavanna L., Cicilia R.D., Nobili E., et al. Role of Guided – Fine Needle Biopsy of the Pancreatic Lesion. Pancreatic Cancer – Clinical Management. 2012; 51(3): 238-254.
19. Hou Y., Shen R., Tonkovich D., Li Z. Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration diagnosis of secondary tumors involving pancreas: an institution's experience. Journal of the American Society of Cytopathology. 2018; 7(5): 261-267. doi: 10.1016/j.jasc.2018.03.002.
20. Lin F., Staerckel G. Cytologic Criteria for well differentiated adenocarcinoma of the pancreas in fine-needle aspiration biopsy specimens. Cancer (Cancer Cytopathology). 2003; 99(1): 44-50.
21. Ibrahim A.A., Cramer H.M., Wu H.H. Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration of the pancreas: a retrospective study of 1000 cases. Journal of the American Society of Cytopathology. 2014; 3(5): 227-235. doi: 10.1016/j.jasc.2014.04.005.