

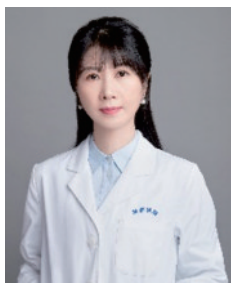
· 专家论坛 ·

内镜超声在早期胰腺癌诊断中的作用

吕瑛

南京大学医学院附属鼓楼医院消化内科, 南京 210008

Email: lying1999@126.com



吕瑛, 南京大学医学院附属鼓楼医院消化内科行政副主任, 主任医师, 中华医学会消化内镜学分会超声内镜学组副组长, 中华医学会消化病学分会胰腺病学组委员, 中国抗癌协会肿瘤胰腺病专业委员会委员, 江苏省医学会胰腺病学分会副主任委员, 江苏省医学会消化病学分会常务委员, 曾获江苏省医学科技二等奖, 江苏省医学新技术引进一等奖等。主要从事消化道早期肿瘤与胆胰疾病的内镜下诊治工作

【提要】 胰腺癌具有高侵袭性, 且缺乏典型的早期症状, 大多数患者诊断时已失去最佳治疗时间, 胰腺癌的早期诊断、早期治疗尤为重要。目前临床上常用的 CT、MRI 等影像学检查对早期胰腺癌诊断的敏感度低, 而内镜超声的高分辨率使其成为早期胰腺癌最敏感的检测手段, 内镜超声下谐波造影增强、弹性成像、细针抽吸术以及液体活检等技术进一步提高了早期胰腺癌的诊断能力。

【关键词】 诊断; 早期胰腺癌; 内镜超声

基金项目: 国家自然科学基金中德国际合作项目(M-0251)

Diagnostic value of endoscopic ultrasonography for early pancreatic cancer

Lyu Ying

Department of Gastroenterology, Nanjing Drum Tower Hospital, The Affiliated Hospital of Nanjing University Medical School, Nanjing 210008, China
Email: lying1999@126.com

胰腺癌是全球癌症相关死亡的第四大病因, 大多数胰腺癌患者就诊时处于有症状但无法手术切除的状态, 五年生存率不足 10%, 而早期胰腺癌的五年生存率能达到 68.4% 甚至高达 85.8%^[1]。现有证据表明胰腺癌的早期诊断率仅为 5%, 因此胰腺癌的早期诊断是医学界的难题。早期胰腺癌是指肿瘤长径 ≤ 2 cm, 局限于胰腺内, 无胰腺外浸润和淋巴结转移。胰腺癌肿瘤大小与预后直接相关, 病灶长径 > 2 cm 是预后不良的独立预测因子, 而切除 ≤ 1 cm 的胰腺癌病灶可将五年生存率提高到 80%^[2]。所

以早期检出胰腺癌病灶、早期诊治可有效改善胰腺癌患者预后。

内镜超声检查(endoscopic ultrasonography, EUS)能够清晰显示胰腺及周围组织, 经验丰富的操作者甚至能检出 2~5 mm 的局灶性病变^[3]。同时, 随着器械设备的改进, EUS 新的诊断技术为胰腺癌的诊断及鉴别诊断提供了很好帮助。EUS 在早期胰腺癌诊断中的应用体现在以下几个方面。

一、常规 EUS

大量的研究数据显示 EUS 是检测胰腺病变最

DOI: 10.3760/cma.j.cn321463-20220505-00250

收稿日期 2022-05-05 本文编辑 朱悦

引用本文: 吕瑛. 内镜超声在早期胰腺癌诊断中的作用[J]. 中华消化内镜杂志, 2022, 39(8): 607-610. DOI: 10.3760/cma.j.cn321463-20220505-00250.



敏感的方式,EUS的优势在于对胰腺的高分辨率和完整显示程度,且不受气体影响。EUS对胰腺肿瘤检出的敏感度为94%,高于CT和MRI^[4]。EUS对长径<2 cm病灶的检出率为94.4%,而增强CT仅为50.0%;EUS对长径<1 cm病灶的检出率大于80%,明显高于腹部B超、CT和PET^[5]。EUS对CT不能确定的胰腺肿瘤检出的敏感度为85%^[6]。日本胰腺癌早期发现研究小组对影像学表现为主胰管扩张的病变应用CT、MRI、EUS进行对照研究,发现CT、MRI和EUS的检出率分别为79.6%、82.7%、88.4%,其中对0期病变的检出率分别为10%、10.9%、24.4%,对I期病变的检出率分别为65.8%、57.5%和92.4%^[7]。这些结果都反映出EUS在早期胰腺肿瘤性病变检出中具有高敏感度,对于主胰管扩张或狭窄的病例需行EUS。Terada等^[8]基于胰管狭窄或扩张情况将早期胰腺癌的EUS表型分为A1~A3型,B型及C型。A1型为单纯狭窄型,狭窄周围无病变;A2型为低回声狭窄型,狭窄处可见低回声病变;A3型为肿瘤狭窄型,狭窄处可见肿瘤;B型为单纯扩张型,扩张下游无狭窄;C型为间质肿瘤型,肿瘤远离主胰管。其中A1型和B型原位癌的可能性较大。笔者所在医院也进行了回顾性分析,得出相似的结论,通过EUS发现的早期胰腺癌以A3型多见^[9],对于未见明确肿块的A1、A2型以及B型早期胰腺癌可以通过EUS引导下细针抽吸术(EUS-guided fine-needle aspiration, EUS-FNA)明确诊断,也可以通过经内镜逆行胰胆管造影术或者EUS获取胰液进行细胞学分析。

二、谐波造影增强 EUS (contrast-enhanced harmonic EUS, CH-EUS)

尽管B模式下常规EUS具有良好的检测能力,但由于大多数胰腺实性病变表现为低回声,单纯的B模式下EUS图像对胰腺病变性质判断存在局限性。而CH-EUS主要利用超声造影剂更好地显示靶病变的血管分布和灌注,通过微血管和实质器官灌注的可视化,对早期胰腺癌的检出及鉴别作出很好的判断。Yamashita等^[10]研究证实CH-EUS诊断胰腺癌的敏感度为95%,特异度为89%,对长径<1 cm的胰腺癌,CH-EUS的敏感度、特异度和准确率均显著优于多排螺旋CT和MRI,显示CH-EUS对早期胰腺癌的诊断更有效。Omoto等^[11]比较了组织谐波成像技术和CH-EUS对胰腺实性病灶的鉴别诊断,证实了CH-EUS在早期胰腺癌鉴别诊断方面优于组织谐波成像技术。

三、EUS弹性成像技术

弹性成像技术通过评估组织硬度判断病变性质的良恶性,检查方法分为定性和定量两种。定性法根据颜色变化,由绿色到蓝色评分从1分到5分,分值越大病变越硬,恶性可能性越大。定量法包括应变率和直方图两种测量方法。弹性成像技术是一种无创简便的检测方式,一项由218例患者参与的多中心研究评估了EUS弹性成像技术评估长径<1.5 cm胰腺小病灶的作用^[12],研究中,弹性成像定性为软病灶的胰腺癌阴性预测值为98%,弹性成像预测胰腺癌的特异度仅为67%,总体反映弹性成像技术对胰腺癌诊断的敏感度高,特异度差。Kataoka等^[13]对126例伴或不伴胰管扩张且长径<2 cm的胰腺癌进行EUS弹性成像技术,结果显示胰腺癌组硬度明显高于非胰腺癌组,EUS弹性成像对伴或不伴胰管扩张、显示为质硬的小病灶诊断为早期胰腺癌的敏感度、特异度和阴性预测值分别为94%、23%和50%与100%、60%和100%,也就是说对于不伴胰管扩张的质软小病灶,早期胰腺癌的可能性几乎为零。从上述研究来看,EUS弹性成像技术对早期胰腺癌的鉴别诊断有重要作用。

四、EUS-FNA

EUS的准确性因操作人员的技能而异,EUS应由经验丰富且精通EUS技术的内镜医师进行,然而,某些情况下仅凭EUS图像并不能准确区分良恶性肿瘤和炎症,尤其对于早期胰腺癌。在这种情况下,EUS-FNA有助于确诊。Sugiura等^[14]评估了788例胰腺实性占位性病变EUS-FNA的准确性,对1 cm以下病灶的敏感度为89.3%,对1~2 cm病灶的敏感度为95%,对2~3 cm病灶的敏感度为97.4%。随着病灶大小增加,敏感度显著增加。Uehara等^[15]报道EUS-FNA对长径<1 cm胰腺肿瘤的准确率为96%。

笔者所在团队对长径≤2 cm的胰腺实性病灶EUS-FNA准确性影响因素进行分析,发现有无良好的组织学标本和肿瘤体积大小是影响诊断准确性的独立因素^[16],因此对早期胰腺癌穿刺获得良好组织学标本,更有利于疾病性质的判断。为改善这一局限性,多种新型EUS引导下穿刺活检针应用于临床,并已被证明对胰腺癌诊断准确性有所提高,但Takahashi等^[17]的研究表明,单纯组织学检查对于长径<1 cm,尤其<0.5 cm的胰腺病灶诊断的准确性依然低于1~2 cm的病灶。期待临床会有更多类

型穿刺针出现,以提高早期胰腺癌的诊断率。

随着分子生物学的进展,EUS-FNA 的病理诊断已从细胞学到组织学,现在又延伸到基因诊断,同时新一代测序仪的出现,使得基因分析发生了巨大变化,EUS-FNA 获取的样本可以进行多基因分析,不仅有利于早期胰腺癌的诊断,同时对个体化治疗也有重要意义^[18]。

五、EUS 引导下细针型激光共聚焦显微内镜检查 (EUS-guided needle-based confocal laser endomicroscopy, EUS-nCLE)

EUS-nCLE 是诊断胰腺病变的新方式,原理是共聚焦探头经过 19 G EUS-FNA 穿刺针,可以实时观察表面上皮细胞的微结构。2016 年 Kongkam 等^[19]曾利用 EUS-nCLE 对胰腺实性病灶进行诊断,准确率为 90.9%。近几年来 EUS-nCLE 更多应用于囊性病变的诊断及鉴别诊断。一项 Meta 分析显示 EUS-nCLE 对胰腺病灶诊断的准确率为 83%,敏感度、特异度、阳性预测值和阴性预测值分别为 82.59%、90.49%、94.15%、73.44%,总并发症发生率为 5.41%,术后胰腺炎是最常见的并发症^[20]。临床已有证据表明,EUS-nCLE 可以对囊性胰腺癌前病变,特别是胰腺导管内乳头状黏液性肿瘤 (intraductal papillary mucinous neoplasm, IPMN) 伴高级别瘤变以及 IPMN 瘤变作出准确判断^[21]。为避免观察者间差异性,Machicado 等^[22]在计算机辅助下联合 EUS-nCLE 进行验证,发现与美国胃肠病协会指南、修订后的福冈指南相比,计算机辅助下 EUS-nCLE 对 IPMN 伴瘤变或高级别瘤变诊断具有高敏感度和高准确率,且特异度相当。相信技术间的融合对胰腺癌前病变以及早期胰腺癌的诊断会有极大的帮助。

六、EUS 引导下液体活检术

液体活检术在肿瘤早期筛查中有广泛的应用前景,循环肿瘤细胞 (circulating tumor cells, CTC) 检测是胰腺癌诊断中很有希望的一种液体活检方法,但胰腺癌患者外周血 CTC 数量很少。笔者所在团队通过 EUS 引导下穿刺胰腺肿瘤患者门静脉取血,利用 EpCAM 和 Twist 抗体,使用免疫荧光技术鉴定了 CTC 的上皮-间充质转化相关亚型,发现良性肿瘤患者的门静脉血 CTC 数量低于胰腺癌患者,门静脉血 CTC 特别是间充质亚型的数量与肿瘤负荷呈正相关,在鉴别胰腺良恶性肿瘤时,门静脉血 CTC 结合 CA19-9 显示出更好的诊断效率 (受试者工作特征曲线下面积值 0.987)^[23]。门静脉血 CTC

和间充质亚型 CTC 对早期和晚期胰腺癌的诊断效果明显优于上皮亚型 CTC 和 CA19-9,门静脉血 CTC 和间充质亚型 CTC 数量与胰腺癌患者生存周期长短有关。未来 EUS 引导下门静脉血液活体活检术可以在胰腺癌早期诊断、胰腺癌精准治疗中发挥重要作用。

七、EUS 在胰腺癌高危人群筛查中的应用

EUS 在 19%~79% 的胰腺癌高危人群中筛查可发现胰腺异常,这些胰腺异常包括囊性病变、慢性胰腺炎样实质改变 (chronic pancreatitis-like parenchymal changes, CPis) 和实性病变。胰腺癌高危人群中发现的胰腺囊性病变以 IPMN 为主,IPMN 在胰腺癌高危人群中占 13%~20%,较普通人群的 1%~5% 多见^[24-26]。EUS 已被证明是早期发现 IPMN 患者恶性肿瘤的最佳技术。CPis 在胰腺癌高危人群中 (高达 67%~80%) 较一般人群 (15%~17%) 更常见^[24-27]。Brune 等^[28]报道了 EUS 下 CPis 表现和手术标本中胰腺上皮内瘤变之间的相关性,CPis 可能是由于多灶性胰腺上皮内瘤变产生梗阻性小叶萎缩而产生。在基于 EUS 的胰腺癌高危人群监测中,容易看到 CPis 的特征,且观察者间具有良好的一致性。EUS 在筛查期间可识别高达 20% 的胰腺癌高危人群的实性胰腺病变。这些实性肿瘤通常是胰腺癌,但也可能是胰腺上皮内高级别瘤变或神经内分泌肿瘤。有研究指出部分手术切除病灶只有通过 EUS 才能被发现^[26]。因此,EUS 是一种很好的检测方法。

美国胃肠病协会胰腺癌高危人群筛查专家意见指出,对高危人群的胰腺癌筛查建议采用 MRI 或 EUS^[29]。Kumar 等^[30]收集了以 EUS 为筛查手段的中心数据,建立了一个决策模型判断 EUS 筛查的效价比,显示 EUS 检测高危病变的敏感度 71.25%,特异度 99.82%,EUS 筛查具有成本效益,特别是在终生胰腺癌发生率 >10.8% 或病变切除后预期寿命至少 16 年的情况下效价比更高。因此选择 EUS 进行高危人群早期胰腺癌筛查是行之有效的有效的手段。

总之,EUS 以其高分辨率、高检出率的特征在早期胰腺癌诊断以及高危人群胰腺癌筛查中占据重要位置,未来联合一些新兴检测技术更将提高 EUS 诊断早期胰腺癌的敏感性、特异性和准确性,EUS 是早期胰腺癌诊疗过程中不可或缺的诊断技术。

利益冲突 作者声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Egawa S, Toma H, Ohigashi H, et al. Japan Pancreatic Cancer Registry; 30th year anniversary: Japan Pancreas Society[J]. *Pancreas*, 2012, 41(7): 985-992. DOI: 10.1097/MPA.0b013e318258055c.
- [2] Matsubayashi H, Ishiwatari H, Sasaki K, et al. Detecting early pancreatic cancer: current problems and future prospects[J]. *Gut Liver*, 2020, 14(1): 30-36. DOI: 10.5009/gnl18491.
- [3] Rösch T, Lightdale CJ, Botet JF, et al. Localization of pancreatic endocrine tumors by endoscopic ultrasonography [J]. *N Engl J Med*, 1992, 326(26): 1721-1726. DOI: 10.1056/NEJM199206253262601.
- [4] Kitano M, Yoshida T, Itonaga M, et al. Impact of endoscopic ultrasonography on diagnosis of pancreatic cancer[J]. *J Gastroenterol*, 2019, 54(1): 19-32. DOI: 10.1007/s00535-018-1519-2.
- [5] Yamaguchi K, Okusaka T, Shimizu K, et al. Clinical practice guidelines for pancreatic cancer 2016 from the Japan Pancreas Society: a synopsis[J]. *Pancreas*, 2017, 46(5): 595-604. DOI: 10.1097/MPA.0000000000000816.
- [6] Krishna SG, Rao BB, Ugbarugba E, et al. Diagnostic performance of endoscopic ultrasound for detection of pancreatic malignancy following an indeterminate multidetector CT scan: a systemic review and meta-analysis[J]. *Surg Endosc*, 2017, 31(11): 4558-4567. DOI: 10.1007/s00464-017-5516-y.
- [7] Kanno A, Masamune A, Hanada K, et al. Multicenter study of early pancreatic cancer in Japan[J]. *Pancreatol*, 2018, 18(1): 61-67. DOI: 10.1016/j.pan.2017.11.007.
- [8] Terada S, Kikuyama M, Kawaguchi S, et al. Proposal for endoscopic ultrasonography classification for small pancreatic cancer[J]. *Diagnostics (Basel)*, 2019, 9(1): 15. DOI: 10.3390/diagnostics9010015.
- [9] 周帆, 张松, 徐桂芳, 等. 超声内镜对小胰癌的分型研究[J]. *中华胰腺病杂志*, 2020, 20(4): 304-307. DOI: 10.3760/cma.j.cn115667-20191220-00118.
- [10] Yamashita Y, Tanioka K, Kawaji Y, et al. Utility of contrast-enhanced harmonic endoscopic ultrasonography for early diagnosis of small pancreatic cancer[J]. *Diagnostics (Basel)*, 2020, 10(1): 23. DOI: 10.3390/diagnostics10010023.
- [11] Omoto S, Kitano M, Fukasawa M, et al. Tissue harmonic versus contrast-enhanced harmonic endoscopic ultrasonography for the diagnosis of pancreatic tumors: prospective multicenter study[J]. *Dig Endosc*, 2022, 34(1): 198-206. DOI: 10.1111/den.13944.
- [12] Ignee A, Jenssen C, Arcidiacono PG, et al. Endoscopic ultrasound elastography of small solid pancreatic lesions: a multicenter study[J]. *Endoscopy*, 2018, 50(11): 1071-1079. DOI: 10.1055/a-0588-4941.
- [13] Kataoka K, Ishikawa T, Ohno E, et al. Endoscopic ultrasound elastography for small solid pancreatic lesions with or without main pancreatic duct dilatation[J]. *Pancreatol*, 2021, 21(2): 451-458. DOI: 10.1016/j.pan.2020.12.012.
- [14] Sugiura R, Kuwatani M, Hirata K, et al. Effect of pancreatic mass size on clinical outcomes of endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration[J]. *Dig Dis Sci*, 2019, 64(7): 2006-2013. DOI: 10.1007/s10620-018-5435-3.
- [15] Uehara H, Ikezawa K, Kawada N, et al. Diagnostic accuracy of endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration for suspected pancreatic malignancy in relation to the size of lesions[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2011, 26(8): 1256-1261. DOI: 10.1111/j.1440-1746.2011.06747.x.
- [16] Li HZ, Peng CY, Shen SS, et al. Factors affecting the accuracy of endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration for the diagnosis of small (≤ 20 mm) pancreatic lesions[J]. *J Dig Dis*, 2020, 21(7): 416-421. DOI: 10.1111/1751-2980.12875.
- [17] Takahashi K, Yasuda I, Hanaoka T, et al. Diagnostic fine-needle biopsy of small solid pancreatic lesions using a Franseen needle during endoscopic ultrasound examination[J]. *Diagnostics (Basel)*, 2020, 11(1): 27. DOI: 10.3390/diagnostics11010027.
- [18] Ashida R, Kitano M. Endoscopic ultrasound-guided tissue acquisition for pancreatic ductal adenocarcinoma in the era of precision medicine[J]. *Dig Endosc*, 2022. DOI: 10.1111/den.14344.[published online ahead of print].
- [19] Kongkam P, Pittayanon R, Sampatanukul P, et al. Endoscopic ultrasound-guided needle-based confocal laser endomicroscopy for diagnosis of solid pancreatic lesions (ENES): a pilot study[J]. *Endosc Int Open*, 2016, 4(1): E17-23. DOI: 10.1055/s-0034-1393183.
- [20] Saghir SM, Dhindsa BS, Daid S, et al. Efficacy of EUS-guided needle-based confocal laser endomicroscopy in the diagnosis of pancreatic lesions: a systematic review and meta-analysis [J]. *Endosc Ultrasound*, 2021. DOI: 10.4103/EUS-D-20-00122. [published online ahead of print].
- [21] Krishna SG, Hart PA, DeWitt JM, et al. EUS-guided confocal laser endomicroscopy: prediction of dysplasia in intraductal papillary mucinous neoplasms (with video) [J]. *Gastrointest Endosc*, 2020, 91(3): 551-563. e5. DOI: 10.1016/j.gie.2019.09.014.
- [22] Machicado JD, Chao WL, Carlyn DE, et al. High performance in risk stratification of intraductal papillary mucinous neoplasms by confocal laser endomicroscopy image analysis with convolutional neural networks (with video) [J]. *Gastrointest Endosc*, 2021, 94(1): 78-87. e2. DOI: 10.1016/j.gie.2020.12.054.
- [23] Zhang Y, Su H, Wang H, et al. Endoscopic ultrasound-guided acquisition of portal venous circulating tumor cells as a potential diagnostic and prognostic tool for pancreatic cancer [J]. *Cancer Manag Res*, 2021, 13: 7649-7661. DOI: 10.2147/CMAR.S330473.
- [24] Signoretti M, Bruno MJ, Zerboni G, et al. Results of surveillance in individuals at high-risk of pancreatic cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. *United European Gastroenterol J*, 2018, 6(4): 489-499. DOI: 10.1177/2050640617752182.
- [25] Capurso G, Signoretti M, Valente R, et al. Methods and outcomes of screening for pancreatic adenocarcinoma in high-risk individuals[J]. *World J Gastrointest Endosc*, 2015, 7(9): 833-842. DOI: 10.4253/wjge.v7.i9.833.
- [26] Harinck F, Konings IC, Kluij I, et al. A multicentre comparative prospective blinded analysis of EUS and MRI for screening of pancreatic cancer in high-risk individuals[J]. *Gut*, 2016, 65(9): 1505-1513. DOI: 10.1136/gutjnl-2014-308008.
- [27] Bartsch DK, Slater EP, Carrato A, et al. Refinement of screening for familial pancreatic cancer[J]. *Gut*, 2016, 65(8): 1314-1321. DOI: 10.1136/gutjnl-2015-311098.
- [28] Brune K, Abe T, Canto M, et al. Multifocal neoplastic precursor lesions associated with lobular atrophy of the pancreas in patients having a strong family history of pancreatic cancer[J]. *Am J Surg Pathol*, 2006, 30(9): 1067-1076. DOI: 10.1000213265.84725.0b.
- [29] Aslanian HR, Lee JH, Canto MI. AGA clinical practice update on pancreas cancer screening in high-risk individuals: expert review[J]. *Gastroenterology*, 2020, 159(1): 358-362. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.03.088.
- [30] Kumar S, Saumoy M, Oh A, et al. Threshold analysis of the cost-effectiveness of endoscopic ultrasound in patients at high risk for pancreatic ductal adenocarcinoma[J]. *Pancreas*, 2021, 50(6): 807-814. DOI: 10.1097/MPA.0000000000001835.