

## 重复超声内镜引导细针穿刺诊断胰腺实性病变的研究进展

江雯 马佳怡 王凯旋 金震东

海军军医大学第一附属医院消化科, 上海 200433

通信作者: 金震东, Email: zhendjin@126.com

**【摘要】** 超声内镜引导细针穿刺抽吸/活检术(endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration/biopsy, EUS-FNA/FNB)是目前获取胰腺实性病变组织学诊断的首选技术。尽管EUS-FNA/FNB的诊断准确率超过90%,但标本充分性不足或病理结果不确定的情况仍不可避免。国内外均有指南建议在第一次穿刺结果不能明确诊断时考虑第二次穿刺,通过重复穿刺明确诊断,能够使良性病变避免不必要的手术,恶性病变避免漏诊。本文就重复穿刺的诊疗现状、研究进展及阳性率影响因素进行了综述。

**【关键词】** 胰腺实性病变; 超声内镜引导细针穿刺抽吸术; 超声内镜引导细针穿刺活检术; 重复穿刺

### Research progress in the diagnosis of pancreatic solid lesions by repeated endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration/biopsy

Jiang Wen, Ma Jiayi, Wang Kaixuan, Jin Zhendong

Department of Gastroenterology, The First Affiliated Hospital of Naval Medical University, Shanghai 200433, China

Corresponding author: Jin Zhendong, Email: zhendjin@126.com

超声内镜引导细针穿刺抽吸/活检术(endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration/biopsy, EUS-FNA/FNB)不仅是胰腺实性病变诊断及鉴别诊断的重要依据,也是中晚期胰腺癌患者后续抗肿瘤治疗的重要基础。EUS-FNA对于实性胰腺恶性肿瘤的诊断敏感度可达到87%~92%,特异度达96%~98%<sup>[1]</sup>。随着新一代穿刺针的应用,EUS-FNB对于胰腺癌的诊断敏感度可达到82%~94.6%,特异度达到100%<sup>[2]</sup>。但是,根据多项回顾性研究报道,仍有5%~10%的病例因样本充分性不足或者病理特征不明显无法确定诊断而需要进行第2次穿刺<sup>[3-5]</sup>。2017年欧洲胃肠内镜学会(European Society of Gastrointestinal Endoscopy, ESGE)指南、2021年在上海发布的中国EUS-FNA/FNB应用指南、2024版美国国家综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)关于胰腺癌指南均建议:对于可疑的恶性占位,在首次穿刺结果不能明确诊断时进行重复穿刺活检<sup>[6-8]</sup>。但是,2021年ESGE指南及2024年亚洲超声内镜小组共识并未提及重复穿刺活检<sup>[9-10]</sup>。目前

关于重复穿刺的研究较少,本文拟对重复穿刺的诊疗现状、研究进展及临床获益作一综述,旨在讨论重复穿刺的临床应用价值。

#### 一、重复穿刺的诊疗现状

在首次穿刺诊断率高达90%以上的背景下,实际临床工作中接受重复穿刺的患者总量并不多。以我中心为例,2013—2023年间,共有5487例胰腺占位患者行EUS-FNA/FNB,仅158例患者进行了重复穿刺,重复穿刺率为2.88%。我中心的一项回顾性研究显示:首次穿刺细胞学结果为“异型细胞”的患者占比为9.7%,这些细胞学异型患者的最终病理诊断类型包括胰腺腺癌、神经内分泌肿瘤、腺鳞癌、急性胰腺炎、慢性胰腺炎、自身免疫性胰腺炎及炎性假瘤;恶性病变的占比高达82.3%,其中31.1%的患者选择手术、53.7%的患者选择随访,仅有15.1%的患者进行了重复穿刺诊断<sup>[11]</sup>。该研究再次强调了对于首次穿刺阴性患者密切监测、避免漏诊的重要性,并揭示了目前我国患者接受重复穿刺的意愿并不强烈。2011年,我中心通过研究慢

DOI: 10.3760/cma.j.cn321463-20241217-00455

收稿日期 2024-12-17 本文编辑 顾文景

引用本文:江雯,马佳怡,王凯旋,等.重复超声内镜引导细针穿刺诊断胰腺实性病变的研究进展[J].中华消化内镜杂志,2026,43(1):20-25. DOI: 10.3760/cma.j.cn321463-20241217-00455.



性胰腺炎具有局部肿块特征且 EUS-FNA 细胞学检查为阴性的 138 例患者发现, 研究人群中胰腺癌的发生率为 18.1%<sup>[12]</sup>。对于首次穿刺阴性但高度怀疑恶性肿瘤的患者以及首次穿刺结果不确定的患者, 重复穿刺是避免漏诊的重要手段。

## 二、重复穿刺的研究进展

表 1 列出了现有的胰腺实性占位重复穿刺的相关临床研究<sup>[3-4, 13-25]</sup>。重复穿刺率在 0.77%~15.10%, 93.33% 的研究在三级诊疗中心完成。重复穿刺与首次穿刺的中位时间间隔为 5~60 d。研究均认为重复穿刺对于首次穿刺结果不确定的患者是值得提倡的。重复穿刺能够使 58.8%~94.2% 首次穿刺未明确诊断的患者最终获得明确的病理诊断, 使良性病变避免了不必要的手术, 使恶性病变避免漏诊。这些研究展示了目前研究现状, 同时也存在一些不足: (1) 多为样本量较少的单中心回顾性研究, 存在选择偏倚; (2) 部分研究由于缺乏随访数据, 未完整记录患者最终诊断, 并未完整评估重复穿刺的诊断准确率、敏感度和特异度等诊断性能。

2020 年一篇纳入了 12 项关于重复穿刺研究、共 505 例患者的荟萃分析显示, 重复 EUS-FNA 的敏感度为 77%, 特异度为 98%, 阳性预测值为 99%, 阴性预测值为 61%<sup>[23]</sup>。提示重复 EUS-FNA 如果获得阳性结果则是可靠的, 但如果仍为阴性结果, 仍不能排除恶性疾病的诊断, 应该进行多学科会诊。该荟萃分析客观地呈现了重复 EUS-FNA 的诊断价值, 但也存在一些局限, 可能影响结果的可靠性, 例如: (1) 纳入的研究大多是回顾性研究, 只有一项是前瞻性研究; (2) 所有研究跨度时间比较长, 最早的研究纳入 2000 年入组的患者, 而最迟的纳入了 2014 年入组的患者, 前后相差 14 年, 14 年间技术的创新和知识的发展可能是影响重复穿刺诊断准确性的因素; (3) 纳入的研究均在三级诊疗中心开展, 这反映了真实的临床情况, 但也影响了结论的普适性; (4) 纳入研究存在异质性, 各研究的目的不同, 甚至有两项研究主要研究的是重复超声内镜, 重复 EUS-FNA 仅是其中一部分, 再者不同研究对于穿刺结果的定义有差异, 有的研究仅分析细胞学报告, 有的研究将穿刺结果可疑阳性定义为阴性。

对于重复 EUS-FNB, 因文献量较少, 尚未形成相关的荟萃分析。目前的回顾性研究显示, 重复 EUS-FNB 的诊断准确率、敏感度和特异度分别为 80%~89.2%、80%~91.4% 和 75%~81.7%<sup>[24-25]</sup>。以上结果并不意味着重复 EUS-FNB 的诊断效能不如 EUS-FNA, 反而恰恰说明 EUS-FNB 的诊断效能已经足够, 再次重复也无法提高。这是 EUS-FNB 在疑难病变中的局限性, 与使用何种穿刺针、使用何种穿刺技术无关。研究显示, 在二次穿刺依然阴性的情况下, 三次穿刺的额外诊断率仅为 11%<sup>[25]</sup>。因此, 亟需明确重复穿刺阳性率的影响因素, 明确最佳适用人群和补充诊断方法。

## 三、重复穿刺阳性率的影响因素

1. 病变特征: 由表 1 可以看出, 在重复穿刺研究人群中

恶性率较高, 大多研究恶性率在 60% 以上。分析其中原因, 可能意味着一些良性病变患者没有被转诊进行重复 EUS-FNA/FNB, 从而影响了研究结果, 也可能是因为部分具有局部肿块的慢性胰腺炎患者随时间进展为胰腺癌。我中心 2011 年曾制定了一个临床预测规则, 用于慢性胰腺炎具有局部肿块特征且 EUS-FNA 细胞学检查为阴性的患者进行胰腺癌风险分层, 研究了 2000 年 1 月至 2008 年 5 月间三家医院中筛选出的 138 例符合条件的连续患者, 最终发现胰腺癌的发生率是 18.1%<sup>[12]</sup>。通过胰腺癌风险分层, 进一步筛选出胰腺癌高危患者进行重复穿刺, 相信能够提高重复穿刺阳性率。此外, 病变大小、病变部位都可能影响重复穿刺阳性率, 病变太小会因穿刺困难而导致阳性率降低。有报道显示, EUS-FNA/FNB 检测  $\leq 10$  mm 的胰腺导管腺癌 (pancreatic ductal adenocarcinoma, PDAC) 的技术成功率、敏感度、特异度和准确率分别为 80.8%、82.3%、94.9% 和 91.3%<sup>[26]</sup>。2024 年韩国多中心回顾性研究就发现, 在重复 EUS-FNA/FNB 确认诊断相关因素的多因素分析中, 肿瘤位置位于胰体/胰尾的诊断率较高<sup>[4]</sup>。

2. 新一代穿刺针: 传统上超声内镜引导的组织取样是用抽吸细针 (FNA 针) 进行的, 主要是通过收集细胞获得细胞学诊断, 虽然也可以获得核心组织条, 但是样本充分性不如活检细针 (FNB 针), 无法为获得病理诊断提供足够的样本材料。FNB 针通过收集组织学上完整的核心组织条来克服这个缺陷, 新一代 FNB 针包括 ProCore 正向斜面针 (美国 Cook Medical, 2015 年)、SharkCore (美国 Medtronic, 2016 年) 和 Acquire 针 (美国 Boston Scientific, 2017 年)<sup>[27]</sup>。最近的研究建议优先使用 FNB 针, 而不是使用 FNA 针对胰腺实体肿块病变进行取样<sup>[24-25]</sup>。现有的重复穿刺相关研究大多使用的是 FNA 针, 只有近几年少数研究使用新一代 FNB 针。值得一提的是, 在今年韩国发表的一篇多中心回顾性研究中, 他们在重复 EUS-FNA/FNB 的多变量分析中发现, 肿瘤位置、针道次数、针型、针的尺寸和抽吸方法与显著改善诊断性能相关, 他们建议穿刺时使用 22 G FNB 针, 针道  $\geq 4$  道, 并采用抽吸方法<sup>[4]</sup>。目前并无重复穿刺相关研究指出, 在首次穿刺使用 FNA 针未获得明确诊断的患者中使用 FNB 针进行重复穿刺的补充诊断价值。

3. 吸引技术: 在超声内镜引导组织取样的过程中, 为了获得用于诊断的组织, 需要使用多种吸引技术, 并且内镜医师之间以及医学中心之间的首选吸引技术各不相同。目前临床上常用的吸引技术包括标准负压 (10 或 20 mL 负压)、高负压 (50 mL 负压)、慢拉法 (在病灶内重复抽提穿刺针动作的同时缓慢移出针芯) 和湿抽法 (穿刺针内充满生理盐水后接 10~20 mL 负压) 等。标准负压是传统超声内镜引导组织取样最常用的技术。然而, 在标本采集过程中, 负压抽吸可能导致细胞结构损伤和血液污染。有报道称, 慢拉技术可以通过缓慢和连续地从针头上拔出针尖来提供最小负压, 从而减少血液污染, 提高诊断率<sup>[28-29]</sup>。湿抽法中根据流体力学原理, 穿刺针中用于湿吸的水柱可能改善组织获取。

表1 胰腺实性占位重复穿刺相关文献统计

作者、国家及年份	研究	穿刺方法	研究对象例数	中位穿刺间隔时间(d)	敏感度(%)	特异度(%)	阳性预测值(%)	阴性预测值(%)	诊断准确率(%)	主要结论	发现因素	局限性	重复穿刺比例(%)	恶性病变比例(%)
DeWitt等 <sup>[13]</sup> 美国2008	回顾性;单中心	EUS-FNA+ROSE	2000.1至2006.9 16	24	-	-	-	-	-	在三级转诊中心,当专家为类似的临床指征进行重复EUS时,对63%的患者有临床影响	-	胰腺穿刺样本量小,仅为29例;未计算重复EUS-FNA的诊断准确性	0.80	35.29
Tadic等 <sup>[14]</sup> 克罗地亚2008	前瞻性;单中心	EUS-FNA+ROSE	2004.1至2006.10 46	5	68比92	100	73比77	83比96	83比96	EUS-FNA是一种非常有用的诊断小胰腺实性病变的方法。重复EUS-FNA提高了首次不确定诊断患者的诊断准确性,其中恶性肿瘤的比例很高。EUS-FNA减少了胰腺实性肿块患者的手术次数	ROSE不一定需要	患者群体局限在三级医疗机构;研究队列较小,仅46例	-	67
Ainsworth等 <sup>[15]</sup> 丹麦2009	回顾性;单中心	EUS-FNA	2002.1至2006.12 58	60	97.50	83.30	92.86	93.75	93.10	重复EUS对患者的进一步治疗具有重大的临床影响	-	评估的是重复EUS并非全部为EUS-FNA	-	-
Niraud等 <sup>[16]</sup> 美国2010	回顾性;单中心	EUS-FNA+ROSE	2002至2008年 28	33	35	100	100	50	61	重复EUS-FNA对于先前EUS-FNA阴性的疑似胰腺癌患者提供合理的准确性	-	仅分析细胞学报告;患者群体较小,没有足够的能力评估重复EUS-FNA成功失败的任何预测因素	0.77	60.71
Praechavakul等 <sup>[17]</sup> 泰国2012	回顾性;单中心	EUS-FNA	2007.1至2011.5 15	-	90	100	100	80	92.80	对于疑似胰腺癌和腹内淋巴结病初始细胞学不确定的患者,重复EUS-FNA提供了非常高的诊断准确率,应该推荐EUS-FNA最初失败的原因是组织准备困难和病变太小(技术困难)	-	胰腺穿刺患者数量较少,仅8例	3.10	73.33
Suzuki等 <sup>[18]</sup> 美国2012	回顾性;单中心	EUS-FNA+ROSE	2005至2011年 84	45.2	95.70	100	100	72.70	96.30	在三级转诊中心,经验丰富的超声医师和ROSE)对最初诊断不确定的胰腺实性病变更行重复EUS-FNA能够对大多数患者进行诊断	三级转诊中心;ROSE	数据缺失,回顾性研究以及缺乏对照组	15.10	85.71
Collins等 <sup>[19]</sup> 美国2013	回顾性;单中心	EUS-FNA比EUS-FNA+ROSE	2011.7至2014.7 22比11	44.1比49.7	-	-	-	-	-	对于胰腺实性病变更,使用ROSE进行EUS-FNA活检可减少重复穿刺。使用ROSE的重复穿刺具有更高的明确诊断率	ROSE	未记录患者最终诊断,未评估诊断准确性	5.84比2.90	-
Sun等 <sup>[20]</sup> 中国2015	回顾性;单中心	EUS-FNA	2011.12至2013.12 11/38	19.7	80	100	100	33.33	81.82	不确定的EUS-FNA可能导致实体胰腺肿块患者进行不必要的手术。重复EUS-FNA在大多数病例中提供了结论性诊断,与其他方式相比应优先考虑	-	未评估重复穿刺的诊断准确性;重复穿刺人数较少,仅11例	2.80	90.91
Alston等 <sup>[20]</sup> 美国2016	回顾性;单中心	EUS-FNA+ROSE	2000.7至2013.3 37	-	-	-	-	-	-	无论采用何种随访方法,诊断类别“可疑”与恶性高度相关。肿块和体重减轻是可疑细胞学检查后诊断肿瘤的重要预测因素。对于有可疑细胞学和一些发现的患者,建议手术治疗可切除的肿块,对于不可切除的肿块重复FNA	-	未评估重复穿刺的诊断准确性;有很大比例(16%)未临床随访	0.97	-
Tellez-Avila等 <sup>[21]</sup> 墨西哥2016	回顾性;单中心	EUS-FNA	2006.1至2012.12 34	6	61.90	30	65	27.30	51.60	对于首次EUS-FNA阴性的患者,在胰腺病变中重复EUS-FNA是必要的,可以提高诊断率	-	仅包括最初通过EUS或CT扫描被认为不可切除的患者。对于可切除病变的患者,直接手术,不进行任何EUS-FNA	13.30	61.76
Mitchell等 <sup>[22]</sup> 加拿大2016	回顾性;单中心	EUS-FNA	2007至2014年 45	31	-	-	-	-	59	在许多胰腺腺癌患者中,重复EUS-FNA可以改变病理诊断并得出明确的诊断,并未显著增加治疗率,且与两次穿刺间隔时间有关	穿刺间隔时间	未评估重复穿刺的敏感度和特异度;样本量小	1.48	-
Lisotti等 <sup>[23]</sup> 意大利2020	荟萃分析12项研究	EUS-FNA比EUS-FNA+ROSE	截至2019.1.31 505	-	77	98	99	61	阳性99,阴性39	客观地证实重复EUS-FNA在先前未诊断或结果不确定的情况下诊断胰腺实性肿块的价值,ROSE增加了确诊的比例	ROSE	11项为回顾性研究;各项研究时间跨度大;没有关于FNB的数据	-	71.2(43.8~92.5)
Lisotti等 <sup>[24]</sup> 意大利2023	回顾性;单中心	EUS-FNB	2019至2021年 462	-	91.40	81.70	94.40	73.90	89.20	重复EUS-FNB在非诊断或不确定结果后能够获得最佳诊断性能。转诊到大容量中心提高了诊断的准确性。第二代FNB针的使用显著提高了样本充分性	大容量中心;第二代FNB针	患者存在选择偏倚,相当数量良性患者未行重复EUS-FNB	-	75.54
Camus等 <sup>[25]</sup> 法国2023	回顾性;单中心	EUS-FNB	2017.1至2020.11 34比68	-	80	75	96	33	80	重复EUS-FNB对首次EUS-FNB阴性的胰腺实性病变更诊断率EUS-FNB取样	-	两组肿瘤大小有统计学差异,单一穿刺的肿瘤更大	-	70.59
Cho等 <sup>[4]</sup> 韩国2024	回顾性;多中心	EUS-FNA/FNB	2016.1至2021.6 237	-	66	100	100	11.50	96.2	对于无ROSE的不确定EUS-FNA/FNB患者,重复EUS-FNA/FNB是必要的。为了提高重复EUS-FNA/FNB的诊断效能,建议使用22G FNB针,针道≥4道,并采用抽吸方法	22 G FNB针;针道≥4道;抽吸方法	缺乏ROSE;各中心EUS-FNB程序存在差异	4.00	61.18

注:EUS-FNA指超声内镜引导细针穿刺活检术;“-”表示无相关数据

2023 年 Crinò 等<sup>[30]</sup>进行了一项多中心、随机、单盲、交叉试验,比较 210 例患者湿吸技术和慢拉技术在 EUS-FNB 中的性能,结果发现湿吸技术在 EUS-FNB 中获取组织核心的比例高于慢拉方法,两种技术在诊断准确率和足够肿瘤分数的样本比例上相似。2022 年笔者所在中心比较了标准负压吸引、慢拉技术、湿抽技术在使用 25 G ProCore 针诊断胰腺实性病变时的诊断效果,共分析了 291 例患者,结果发现这 3 种技术在诊断效率上差异无统计学意义(敏感度:82.14% 比 75.00% 比 77.86%; 准确率:82.82% 比 75.95% 比 78.69%),标准负压吸引和湿抽技术相比慢拉技术能提供更高的标本充分性,且不增加血液污染量<sup>[31]</sup>。前不久的一项回顾性研究分析了韩国 5 个三级医疗中心的患者,结果发现在 237 例初次穿刺诊断不明确的患者中,150 例在重复 EUS-FNA/FNB 后得到了病理诊断,并且通过多变量分析发现,使用吸引方法(相较于不使用吸引方法)与重复 EUS-FNA/FNB 诊断性能的显著改善相关<sup>[4]</sup>。但是,该研究中并未探究 3 种吸引技术的差别,这需要进一步研究探讨。

4. 样本处理技术——快速现场评估(rapid on-site evaluation, ROSE):ROSE 能够实时提供样本充分性反馈,并减少穿刺针数。2013 年一项华盛顿大学医学中心的研究中,接受 EUS-FNA 的胰腺实性病变更患者中,共有 379 例患者接受了 ROSE,377 例未接受 ROSE,结果发现未接受 ROSE 患者组的重复 EUS-FNA 比例为 5.8%,而接受 ROSE 患者组的重复 EUS-FNA 比例为 2.9%,并且在需要重复 EUS-FNA 的患者中,ROSE 提供了更高的确诊率(64% 比 27%)<sup>[19]</sup>。这说明,ROSE 在 EUS-FNA 中的使用减少了需要重复穿刺的患者数量,使用 ROSE 的患者即使需要重复穿刺,也有更高的可能性获得确诊。使用 FNA 针进行重复穿刺的荟萃分析显示,当使用 ROSE 时,重复穿刺的敏感度和特异度分别为 83% 和 98%;而未使用 ROSE 时,重复穿刺的敏感度仅为 65%,特异度为 94%<sup>[23]</sup>。然而关于使用 FNB 针的随机对照研究已显示,EUS-FNB 的诊断效能不劣于 EUS-FNA+ROSE,并且 EUS-FNB 的针道次数更少、手术时间更短、组织学产率更高<sup>[32]</sup>。一项比较单独使用 EUS-FNB 和 EUS-FNB+ROSE 的随机对照研究显示,EUS-FNB 与 FNB+ROSE 相比诊断准确率相当,且不使用 ROSE 时有更高的核心组织条获取率和更短的手术时间,认为当使用新一代 FNB 针时不应常规推荐使用 ROSE<sup>[33]</sup>。目前尚无其他随机对照研究对于 EUS-FNB 的重复穿刺提供更有力的证据,似乎 ROSE 并不能改善首次穿刺已使用 FNB 针的结果。

5. 造影增强 EUS(contrast-enhanced endoscopic ultrasound, CE-EUS):胰腺实性病变更中肿瘤细胞、胶原纤维和免疫细胞混杂存在,导致 EUS 成像具有高度异质性。CE-EUS 能够突出显示目标病灶的微血管,从而区分低增强区域(即恶性区域)和非增强区域(即坏死或纤维化区域)。与 EUS-FNA 相比,CE-EUS 引导的 FNA 样本充分性及敏感度更高、所需穿刺针数更少<sup>[34-36]</sup>。一项纳入 701 例患者的荟萃分析显示,CE-EUS-FNA 的诊断敏感度为 84.6%,显著高于 EUS-FNA 组

的 76.3%<sup>[37]</sup>。然而,该研究合并了回顾性研究和前瞻性研究的结果;同时,纳入的研究对主要终点的定义不同,存在一定异质性。最近的两项随机对照试验亦表明,就诊断准确率和敏感度而言,CE-EUS-FNA/FNB 并不优于 EUS-FNA/FNB<sup>[38-39]</sup>。CE-EUS 可能只有在某些特殊情况下,如小尺寸或不确定的病变,能够提供额外的诊断价值。由于胰腺神经内分泌肿瘤在 CE-EUS 上呈现高增强模式,这可能有助于其鉴别诊断。韩国 Cho 等<sup>[39]</sup>的随机对照研究发现,有一半的神经内分泌肿瘤患者在 CE-EUS 上表现为等/低增强模式,因此无法证实 CE-EUS 在神经内分泌肿瘤诊断中对于 EUS-FNA 的补充价值,如果小型神经内分泌肿瘤的病理结果不确定,CE-EUS 模式可能有助于诊断。

6. KRAS 基因突变:KRAS 基因是位于 12 号染色体短臂(12q)的 *c-k-ras* 原癌基因的位点。它的突变与许多癌症有关,尤其是 PDAC,其比例高达 95%。KRAS 癌基因在密码子 12(外显子 2)上的突变激活是大多数 PDAC(70%~95%)病例发生的初始事件。当 KRAS 癌基因被激活时,肿瘤抑制基因 *INK4a-ARF*、*TP53* 和 *DPC4-SMAD4* 在大多数 PDAC 病例中失活<sup>[40]</sup>。2021 年一篇研究表明 KRAS 突变分析在胰腺癌 EUS-FNA 中的作用显著<sup>[41]</sup>,主要体现在以下几个方面。(1)提高诊断准确率:传统的 EUS-FNA 细胞学诊断存在一定的假阴性率,而结合 KRAS 突变分析可以显著提高对胰腺癌诊断准确率。在该研究中,KRAS 突变分析与定制的转录组标志物结合,将标准细胞学的诊断准确率从 78.6% 提高到了 91.3%(外部验证集)和 91.6%(研究者自己的验证队列)。(2)辅助诊断不明确样本:该研究中,在细胞学诊断不确定或非诊断性的情况下,KRAS 突变分析能够检测到 81%(34/42)的样本中存在 KRAS 突变,这表明即使在细胞学上未见恶性细胞,活检样本中也可能存在恶性细胞。(3)减少重复操作的需求:由于 KRAS 基因突变分析可以提高诊断的敏感度,这可能减少了因初次 EUS-FNA 结果不确定而需要进行的重复操作。2024 年法国的一篇回顾性研究探索了 KRAS 突变分析在 EUS-FNB 中的作用,也得出了类似的结论<sup>[40]</sup>。Tamura 等<sup>[42]</sup>也发表了一篇关于 KRAS 基因突变辅助 EUS-FNA 提高胰腺癌诊断率的 meta 分析,KRAS 突变分析的敏感度为 75.9%,而当与病理诊断结合时,敏感度提高到 89.6%。综上所述,KRAS 基因突变分析是 EUS-FNA 中一个重要的辅助工具,可以显著提高胰腺癌的诊断准确率,尤其是在病理诊断结果不确定的情况下,从而避免重复穿刺的操作。目前尚没有研究探索比较首次穿刺结合 KRAS 突变分析与重复穿刺在 PDAC 诊断效能上的优劣。

#### 四、展望

重复穿刺作为首次穿刺样本不足以获得病理诊断以及病理诊断不确定的情况下的补充诊断方式,被国内外多项指南推荐。尽管如此,仍有 5%~10% 的病例经过重复穿刺仍然未明确诊断。这些患者可能最终需要通过病理复审、密切的临床和影像学随访、手术、经胰管活检/刷检甚至第 3 次 EUS-FNA/FNB 明确。最佳的诊断策略需要多学科讨论

和个体化制定。明确影响重复穿刺阳性率的因素可以提示重复穿刺的必要性和指导临床决策。在特定的患者中使用 CE-EUS 和 KRAS 基因突变分析等技术可能获益。探索重复穿刺阳性率的影响因素,进而对患者进行风险评估,明确重复穿刺的特定患者人群需要进一步验证与研究。

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突

### 参 考 文 献

- [1] Masuda S, Koizumi K, Shionoya K, et al. Comprehensive review on endoscopic ultrasound-guided tissue acquisition techniques for solid pancreatic tumor[J]. *World J Gastroenterol*, 2023, 29(12): 1863-1874. DOI: 10.3748/wjg.v29.i12.1863.
- [2] Gkolfakis P, Crinò SF, Tziatzios G, et al. Comparative diagnostic performance of end-cutting fine-needle biopsy needles for EUS tissue sampling of solid pancreatic masses: a network meta-analysis[J]. *Gastrointest Endosc*, 2022, 95(6): 1067-1077.e15. DOI: 10.1016/j.gie.2022.01.019.
- [3] Sun B, Yang X, Ping B, et al. Impact of inconclusive endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration results in the management and outcome of patients with solid pancreatic masses[J]. *Dig Endosc*, 2015, 27(1): 130-136. DOI: 10.1111/den.12315.
- [4] Cho JH, Kim J, Lee HS, et al. Factors influencing the diagnostic performance of repeat endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration/biopsy after the first inconclusive diagnosis of pancreatic solid lesions[J]. *Gut Liver*, 2024, 18(1):184-191. DOI: 10.5009/gnl220529.
- [5] Eloubeidi MA, Jhala D, Chhieng DC, et al. Yield of endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy in patients with suspected pancreatic carcinoma[J]. *Cancer*, 2003, 99(5):285-292. DOI: 10.1002/encr.11643.
- [6] Tempero MA, Malafa MP, Cardin DB, et al. NCCN clinical practice guidelines in oncology: pancreatic adenocarcinoma, version 3.2024[EB/OL]. [2024-8-2]. <https://www.nccn.org/patients>.
- [7] 中国医师协会超声内镜专家委员会. 中国内镜超声引导下细针穿刺抽吸/活检术应用指南(2021,上海)[J]. *中华消化内镜杂志*, 2021, 38(5): 337-360. DOI: 10.3760/cma.j.cn321463-20210302-00143.
- [8] Dumonceau J, Deprez PH, Jenssen C, et al. Indications, results, and clinical impact of endoscopic ultrasound (EUS)-guided sampling in gastroenterology: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) clinical guideline: updated January 2017[J]. *Endoscopy*, 2017, 49(7): 695-714. DOI: 10.1055/s-0043-109021.
- [9] van Wanrooij RLJ, Bronswijk M, Kunda R, et al. Therapeutic endoscopic ultrasound: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) technical review[J]. *Endoscopy*, 2022, 54(3):310-332. DOI: 10.1055/a-1738-6780.
- [10] Chong CC, Pittayanon R, Pausawasdi N, et al. Consensus statements on endoscopic ultrasound-guided tissue acquisition. Guidelines from the Asian Endoscopic Ultrasound Group[J]. *Dig Endosc*, 2024, 36(8): 871-883. DOI: 10.1111/den.14768.
- [11] Zhang P, Wang T, Li S, et al. Independent risk factors for true malignancy in atypical cytologic diagnostic category in EUS-FNA/FNB of the pancreas: a novel prediction model[J]. *Endosc Ultrasound*, 2022, 11(3): 208-215. DOI: 10.4103/EUS-D-21-00119.
- [12] Cai Q, Chen Y, Xiao Y, et al. A prediction rule for estimating pancreatic cancer risk in chronic pancreatitis patients with focal pancreatic mass lesions with prior negative EUS-FNA cytology[J]. *Scand J Gastroenterol*, 2011, 46(4):464-470. DOI: 10.3109/00365521.2010.539256.
- [13] DeWitt J, McGreevy K, Sherman S, et al. Utility of a repeated EUS at a tertiary-referral center[J]. *Gastrointest Endosc*, 2008, 67(4):610-619. DOI: 10.1016/j.gie.2007.09.037.
- [14] Tadic M, Kujundzic M, Stoos-Veic T, et al. Role of repeated endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration in small solid pancreatic masses with previous indeterminate and negative cytological findings[J]. *Dig Dis*, 2008, 26(4):377-382. DOI: 10.1159/000177025.
- [15] Ainsworth AP, Hansen T, Frstrup CW, et al. Indications for and clinical impact of repeat endoscopic ultrasound[J]. *Scand J Gastroenterol*, 2010, 45(4): 477-482. DOI: 10.3109/00365520903453174.
- [16] Nicaud M, Hou W, Collins D, et al. The utility of repeat endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration for suspected pancreatic cancer[J]. *Gastroenterol Res Pract*, 2010, 2010:268290. DOI: 10.1155/2010/268290.
- [17] Prachayakul V, Sriprayoon T, Asawakul P, et al. Repeated endoscopic ultrasound guided fine needle aspiration (EUS-FNA) improved diagnostic yield of inconclusive initial cytology for suspected pancreatic cancer and unknown intra-abdominal lymphadenopathy[J]. *J Med Assoc Thai*, 2012, 95 (Suppl 2): S68-74.
- [18] Suzuki R, Lee JH, Krishna SG, et al. Repeat endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration for solid pancreatic lesions at a tertiary referral center will alter the initial inconclusive result[J]. *J Gastrointest Liver Dis*, 2013, 22(2): 183-187.
- [19] Collins BT, Murad FM, Wang JF, et al. Rapid on-site evaluation for endoscopic ultrasound-guided fine-needle biopsy of the pancreas decreases the incidence of repeat biopsy procedures[J]. *Cancer Cytopathol*, 2013, 121(9): 518-524. DOI: 10.1002/ency.21340.
- [20] Alston EA, Bae S, Eltoun IA. Suspicious cytologic diagnostic category in endoscopic ultrasound-guided FNA of the pancreas: follow-up and outcomes[J]. *Cancer Cytopathol*, 2016, 124(1):53-57. DOI: 10.1002/ency.21611.
- [21] Téllez-Ávila FI, Martínez-Lozano JA, Rosales-Salinas A, et al. Repeat endoscopic ultrasound fine needle aspiration after a first negative procedure is useful in pancreatic lesions[J]. *Endosc Ultrasound*, 2016, 5(4): 258-262. DOI: 10.4103/2303-9027.187889.
- [22] Mitchell RA, Stanger D, Shuster C, et al. Repeat endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration in patients with suspected pancreatic cancer: diagnostic yield and associated change in access to appropriate care[J]. *Can J Gastroenterol Hepatol*, 2016, 2016:7678403. DOI: 10.1155/2016/7678403.
- [23] Lisotti A, Frazzoni L, Fuccio L, et al. Repeat EUS-FNA of pancreatic masses after nondiagnostic or inconclusive results: systematic review and meta-analysis[J]. *Gastrointest Endosc*, 2020, 91(6):1234-1241.e4. DOI: 10.1016/j.gie.2020.01.034.
- [24] Lisotti A, Cominardi A, Bellocchi MCC, et al. Repeated endoscopic ultrasound-guided fine-needle biopsy of solid pancreatic lesions after previous nondiagnostic or inconclusive sampling[J]. *Dig Endosc*, 2024, 36(5):615-624. DOI: 10.1111/

- den.14686.
- [25] Camus B, Pellat A, Rouquette A, et al. Diagnostic yield of repeat endoscopic ultrasound-guided fine needle biopsy for solid pancreatic lesions[J]. *Cancers (Basel)*, 2023, 15(14): 3745. DOI: 10.3390/cancers15143745.
- [26] Sagami R, Nakahodo J, Minami R, et al. True diagnostic ability of EUS-guided fine-needle aspiration/biopsy sampling for small pancreatic lesions  $\leq 10$  mm and salvage diagnosis by pancreatic juice cytology: a multicenter study[J]. *Gastrointest Endosc*, 2024, 99(1):73-80. DOI: 10.1016/j.gie.2023.08.006.
- [27] van Riet PA, Erler NS, Bruno MJ, et al. Comparison of fine-needle aspiration and fine-needle biopsy devices for endoscopic ultrasound-guided sampling of solid lesions: a systemic review and meta-analysis[J]. *Endoscopy*, 2021, 53(4): 411-423. DOI: 10.1055/a-1206-5552.
- [28] Bor R, Vasas B, Fábíán A, et al. Prospective comparison of slow-pull and standard suction techniques of endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration in the diagnosis of solid pancreatic cancer[J]. *BMC Gastroenterol*, 2019, 19(1):6. DOI: 10.1186/s12876-018-0921-9.
- [29] Capurso G, Archibugi L, Petrone MC, et al. Slow-pull compared to suction technique for EUS-guided sampling of pancreatic solid lesions: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Endosc Int Open*, 2020, 8(5): E636-643. DOI: 10.1055/a-1120-8428.
- [30] Crinò SF, Bellocchi MCC, Mitri RD, et al. Wet-suction versus slow-pull technique for endoscopic ultrasound-guided fine-needle biopsy: a multicenter, randomized, crossover trial [J]. *Endoscopy*, 2023, 55(3): 225-234. DOI: 10.1055/a-1915-1812.
- [31] Li SY, Shi L, Yao J, et al. Optimal sampling technique for EUS-guided fine-needle biopsy of solid pancreatic lesions using a 25-gauge ProCore needle: a multicenter randomized crossover superiority study[J]. *Endosc Ultrasound*. 2022, 11(6): 466-477. DOI: 10.4103/EUS-D-21-00256.
- [32] Chen Y, Chatterjee A, Berger R, et al. Endoscopic ultrasound (EUS)-guided fine needle biopsy alone vs. EUS-guided fine needle aspiration with rapid onsite evaluation in pancreatic lesions: a multicenter randomized trial[J]. *Endoscopy*, 2022, 54(1):4-12. DOI: 10.1055/a-1375-9775.
- [33] Crinò SF, Mitri RD, Nguyen NQ, et al. Endoscopic ultrasound-guided fine-needle biopsy with or without rapid on-site evaluation for diagnosis of solid pancreatic lesions: a randomized controlled non-inferiority trial[J]. *Gastroenterology*, 2021, 161(3):899-909.e5. DOI: 10.1053/j.gastro.2021.06.005.
- [34] Kamata K, Takenaka M, Omoto S, et al. Impact of avascular areas, as measured by contrast-enhanced harmonic EUS, on the accuracy of FNA for pancreatic adenocarcinoma[J]. *Gastrointest Endosc*, 2018, 87(1): 158-163. DOI: 10.1016/j.gie.2017.05.052.
- [35] Lai J, Lin C, Lin H, et al. Is contrast-enhanced endoscopic ultrasound-guided fine needle biopsy better than conventional fine needle biopsy? A retrospective study in a medical center [J]. *Surg Endosc*, 2022, 36(8): 6138-6143. DOI: 10.1007/s00464-022-09253-3.
- [36] Itonaga M, Kitano M, Kojima F, et al. The usefulness of EUS-FNA with contrast-enhanced harmonic imaging of solid pancreatic lesions: a prospective study[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2020, 35(12):2273-2280. DOI: 10.1111/jgh.15144.
- [37] Facciorusso A, Mohan BP, Crinò SF, et al. Contrast-enhanced harmonic endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration versus standard fine-needle aspiration in pancreatic masses: a meta-analysis[J]. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*, 2021, 15(7):821-828. DOI: 10.1080/17474124.2021.1880893.
- [38] Seicean A, Samarghitan A, Bolboacă SD, et al. Contrast-enhanced harmonic versus standard endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration in solid pancreatic lesions: a single-center prospective randomized trial[J]. *Endoscopy*, 2020, 52(12): 1084-1090. DOI: 10.1055/a-1193-4954.
- [39] Cho IR, Jeong S, Kang H, et al. Comparison of contrast-enhanced versus conventional EUS-guided FNA/ fine-needle biopsy in diagnosis of solid pancreatic lesions: a randomized controlled trial[J]. *Gastrointest Endosc*, 2021, 94(2):303-310. DOI: 10.1016/j.gie.2021.01.018.
- [40] Béchade D, Palmieri L, Bonhomme B, et al. Echoendoscopic ultrasound pancreatic adenocarcinoma diagnosis and theranostic approach: should KRAS mutation research be recommended in everyday practice? [J]. *Therap Adv Gastroenterol*, 2024, 17:17562848231224943. DOI: 10.1177/17562848231224943.
- [41] Lundy J, Gao H, Berry W, et al. Targeted transcriptome and KRAS mutation analysis improve the diagnostic performance of EUS-FNA biopsies in pancreatic cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2021, 27(21): 5900-5911. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-21-1107.
- [42] Tamura T, Ashida R, Wan K, et al. K-ras gene mutation analysis to diagnosis pancreatic adenocarcinoma from endoscopic ultrasound-guided tissue acquisition; a systematic review and meta-analysis[J]. *Pancreatol*, 2024, 24(1): 78-87. DOI: 10.1016/j.pan.2023.11.012.