·综述·

内镜超声引导下穿刺活检术在胰腺囊性病变中的诊断价值

杨双竹　张澍田
首都医科大学附属北京友谊医院消化内科 100050
通信作者：张澍田，Email：zhangshutian@ccmu.edu.cn

【摘要】 胰腺囊性病变同时包含良性和恶性，性质不同，预后截然不同。内镜超声引导下细针活检术（endoscopic ultrasound-guided fine needle biopsy，EUS-FNB）因其能够直接获取目标病变的囊液、细胞或组织辅助诊断而倍受青睐。本文对 EUS-FNB 在胰腺囊性病变诊断中的应用做一综述，大部分研究结果认为 EUS-FNB 获取病变组织标本进行诊断的能力优于内镜超声引导下细针抽吸术，而新近出现的内镜超声引导下小活检钳活检术亦被证实在病变组织标本及诊断价值方面有其独特的优势。

【关键词】 胰腺疾病；　内镜超声引导下细针抽吸术；　内镜超声引导下细针活检术；　内镜超声引导下小活检钳活检术

DOI：10.3760/cma.j.cn321463-20191118-00202

一、胰腺囊性病变概述

据估计大约 2.6%接受腹部 CT 检查和 13.5%接受磁共振成像（MRI）检查的患者会发现胰腺囊性病变[1-2]。胰腺囊性病变是一类复杂的囊性或囊实性胰腺占位，包括肿瘤性和非肿瘤性病变，前者主要包括浆液性囊腺瘤（SCN）、黏液性囊腺瘤（MCN）、囊腺癌（CAC）、导管内乳头状黏液瘤（IPMN）、实性假乳头状瘤（SPN）等，而后者主要指胰腺假性囊肿。其中，SCN 与 SPN 一般被认为是良性或低度恶性，而 MCN、CAC 与 IPMN 被认为具有潜在或明显恶性倾向。美国一项回顾性研究指出，意外发现胰腺囊性病变并进行手术的患者中，有 1/3 的患者术前诊断是错误的[3]。误将恶性病变诊断为假性囊肿等良性病变可导致延误治疗甚至失去肿瘤根治的时机，而频繁地对良性病变患者进行高分辨率检查会增加患者不必要的经济负担，故而对于胰腺囊性病变的诊断，鉴别其良恶性尤为重要。

目前对胰腺囊性病变的诊断主要依靠病史、症状、体征、血清学、影像学［腹部超声、CT 或 MRI、磁共振胰胆管成像（MRCP）、正电子发射计算机断层显像（PET-CT）、内镜超声］、腹腔镜及新近发展的内镜超声引导下穿刺活检等结果综合得出。Nakai 等[4]在他们的前瞻性研究中还介绍了联合应用两种内镜超声引导下经穿刺针成像系统（共聚焦激光显微内镜和囊内镜）对胰腺囊性病变进行诊断的技术，且证实其结论与病变影像学特征、囊液分析等结果高度契合。

二、内镜超声引导下穿刺活检技术概述

1.内镜超声引导下细针抽吸术（endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration，EUS-FNA）：是指在内镜超声定位下将细针（19 G、20 G、22 G、25 G 等不同型号）穿刺到病变部位，依靠注射器进行抽吸获取囊液并进行囊液酶学、肿瘤标志物、细胞病理学甚至组织病理学等检测以明确病变性质的技术。

2. 内镜超声引导下细针活检术（endoscopic ultrasound-guided fine needle biopsy，EUS-FNB）：因 EUS-FNA 获取组织标本的能力有限，而仅依靠影像学特征及囊液生化、标志物、细胞病理学等检测结果对于胰腺囊性病变性质的判断还不尽理想，针对性地进行免疫化学和分子生物学检测需要充足的组织标本，这敦促消化科医师对当前技术进行改进以增加诊断的准确性，故而多种基于 FNA 进行改良的 FNB 技术逐步兴起，它们通过对穿刺针针头的设计进行改进来增加其获取组织标本的能力。目前常用的 FNB 针主要包括以下几种：（1）Quick-Core 针（美国库克公司）：一种在针头留有凹槽的侧切针[5]。（2）ProCore 针（美国库克公司）：一种改良的带前向或逆向倒角设计的针[6-7]。（3）Aquire 针（美国波士顿科学公司）：一种带有 3 个对称切面的针，活检时需借助负压注射器采用抽吸的方法进行活检[8]。（4）SharkCore 针（美国美敦力公司）：一种存在 3 个非对称设计的切割面的针，活检时常不需负压抽吸[8]。

3.内镜超声引导下小活检钳活检术（endoscopic ultrasound-guided micro forceps biopsy，EUS- MFB）：是一种可直接抓取囊内组织标本进行胰腺囊性病变，尤其是胰腺囊性肿瘤的组织病理学诊断的新型技术，是指在内镜超声引导下将细针穿刺到目标组织中，进而经细针针道将小活检钳送入目标病变，在内镜超声观察下抓取囊壁或结节等实性成分进行组织病理学分析。Aparicio 等[9]在其个案报道中率先介绍了一种长 220 cm、直径 0.8 mm，可通过 19 G 穿刺针的小活检钳（美国科医人公司）在胰腺囊性病变诊断中的应用，证实通过小活检钳活检获取组织的可行性。后续研究介绍

了一种长 230 cm 带有锯齿的小活检钳(Moray 活检钳, 美国泰瑞斯公司),也能够通过 19 G 穿刺针[10-11]。Nakai 等[12]在其研究中介绍了另一种可经 19 G 穿刺针使用直径 0.75 mm 的小活检钳(德国 MTW Endoskopie 公司)。

三、内镜超声引导下穿刺活检术在胰腺囊性病变诊断中的应用现状

1. EUS-FNA:对于不含实性成分的胰腺囊性病变活检,欧洲胃肠内镜学会(European Society of Gastrointestinal Endoscopy, ESGE)建议用 22 G 或 19 G 穿刺针单次穿刺抽空囊腔[13]。自 2004 年一项多中心前瞻性研究证明以 192 ng/mL 为阈值,CEA 用于区分胰腺囊性病变为黏液性或非黏液性的灵敏度、特异度分别为 75%、84%后,囊液 CEA 测定成为了胰腺囊性病变性质判定常用的手段之一。长海医院一项回顾性研究显示,与传统影像学手段相比,EUS-FNA 对于胰腺囊性病变性质的诊断准确性明显提高(77.8% 比 42.2%)[14],但近年的研究发现其诊断价值有限,且部分病变由于病变过小或囊液过黏而限制其进行 CEA 的评估[15-16]。Barresi 等[17]的一项多中心回顾性研究同样发现,对于胰腺囊性病变性质的诊断,CEA 在 48.6%(17/35)的病例中无助于甚至误导诊断。囊液淀粉酶的检测多用于排除胰腺假性囊肿诊断,文献报道囊液淀粉酶<250 IU/L 用于排除假性囊肿诊断的特异度达 98%[18]。通过 EUS-FNA 技术获取囊液或囊壁进行细胞病理学诊断成功率很低,故而其诊断准确率也不甚理想。de Jong 等[19]的一项前瞻性队列研究显示仅有 31%的病例经 EUS-FNA 获得的囊液足够获取细胞病理学诊断。Brugge 等[15]的研究指出通过 EUS-FNA 获取细胞学标本用以诊断胰腺黏液性囊性病变的灵敏度仅有 34.5%,对于恶性黏液性囊性病变的诊断灵敏度甚至低至 22%;van der Waaij 等[18]的研究显示囊液细胞学检查仅能在 48%的黏液性囊腺癌病变中发现恶性细胞。同样,在 Al-Haddad等[20]的前瞻性研究中,7 个病理证实为黏液性病变的病例,FNA 所获细胞病理学检测仅有 43%(3/7)的检出率。Hong 等[21]的前瞻性研究证实 FNA 行囊壁穿刺活检显著增加胰腺黏液性囊性病变的诊断率,比仅依靠囊液分析及囊液细胞学 34.8%(24/69)提高 23%(16/69),但其研究因缺乏手术病理金标准存在一定的局限性。

2.EUS-FNB:对于含实性成分的胰腺囊性病变,ESGE 建议用类似其他实性病变的方法对实性成分进行活检[13]。尽管可以通过 FNA 技术尝试进行囊壁活检,但多只能获取细胞学标本,针对 FNB 技术在胰腺囊性病变中应用的研究较少,但大量 FNB 技术在胰腺实性病变中应用的研究表明在提高组织获取率、诊断率,亦或是减少穿刺次数、缩短操作时间上,FNB 优于 FNA[6,22-26]。快速现场评估(ROSE)常被用于增加 FNA 诊断准确率,部分研究发现 FNB 技术也许可以在不降低诊断的准确率、减少耗时的同时减少对 ROSE 的需求[27-28]。FNB 获取组织的能力一定程度上受穿刺针口径大小的影响,总体而言,口径越大,组织获取率越高[29-30]。另有一些研究并未得出上述阳性结论[13,31-32]。Barresi 等[33]的一项研究显示,在胰腺囊性病变中,使用一种带侧孔的穿刺针(22 G)进行抽吸囊液、穿刺囊壁以获取充足的细胞学病理标本,总体成功率为 65%(39/60),而对于存在实性成分的胰腺囊性病变,成功率可达 94.4%,但获取组织学病理标本的成功率仍不甚理想,为 46.1%(18/39)。

3.EUS-MFB:对于囊壁的活检能提高诊断准确性,以使合理地提供患者咨询、风险分级以及外科切除分诊成为可能[34]。文献报道的 MFB 获取足够胰腺囊性病变的组织标本进行病理诊断的成功率为 71.4%~92.9%[17,35-37]。Crinò 等[38]列举 3 个应用小活检钳活检来完成 MCN 的组织病理学诊断的病例,证实 MFB 使得获取准确的 MCN 诊断成为可能,帮助尽早针对性地行外科治疗。Nakai 等[12]的研究证明经 19 G 穿刺针使用小活检钳进行活检比单独应用 19 G 穿刺针进行活检更能获得组织标本。在 Barresi 等[17]的一项多中心回顾性研究中,对于胰腺囊性病变性质的诊断,92.9%(52/56)的病例应用经穿刺针小活检钳活检能够获取肉眼可见的组织标本,而 83.9%(47/56)的病例获取的组织标本足够获取组织病理学诊断,另有标本用于细胞病理学评估,总体诊断率在 83.9%,远高于囊液 CEA、细胞学分析(36.2%,17/47)及穿刺针穿刺囊壁(46.7%,7/15)等。Basar 等[35]包含 42 名患者的多中心研究发现在区分黏液性囊肿和非黏液性囊肿方面,MFB 与囊液细胞学分析差异无统计学意义(61.9%比 47.6% ,P=0.188),但 MFB 在提供囊性病变具体分型诊断方面具有显著优越性(35.7% 比 4.8%,P=0.001)。Zhang 等[39]的研究也得出相似的结论。

四、展望

先进的内镜超声引导下穿刺活检技术使得获取胰腺囊性病变的准确诊断成为可能,最先出现的 FNA 技术多只能获取囊液及细胞学证据,虽然有文献报道应用细胞块技术能够稍弥补其在获取组织标本方面的局限性[40],但精确的病理诊断需要完整的组织标本进行免疫组织化学染色及分子生物学等检测。许多针对胰腺实性病变的研究证实在 FNA 基础上衍生出的 FNB 技术在获取组织标本方面与 FNA 相比具有一定优势,但尚未获得一致认可,新兴的 MFB 技术实现了内镜超声观察下精准活检,文献报道其在胰腺囊性病变中获取组织标本成功率可达 90%以上,但仍需要更多更严谨的大规模研究对 MFB 技术的安全性、有效性等进行评价。

利益冲突　所有作者声明不存在利益冲突

参 考 文 献

[1] Laffan TA, Horton KM, Klein AP, et al. Prevalence of unsuspected pancreatic cysts on MDCT[J]. AJR Am J Roentgenol, 2008, 191(3): 802-807. DOI: 10.2214/AJR.07.3340.

[2] Lee KS, Sekhar A, Rofsky NM, et al. Prevalence of incidental pancreatic cysts in the adult population on MR imaging[J]. Am J

Gastroenterol, 2010, 105 (9): 2079-2084. DOI: 10.1038/ajg.2010.122.

[3] Correa-Gallego C, Ferrone CR, Thayer SP, et al. Incidental pancreatic cysts: do we really know what we are watching? [J]. Pancreatology, 2010, 10 (2-3): 144-150. DOI: 10.1159/000243733.

[4] Nakai Y, Iwashita T, Park DH, et al. Diagnosis of pancreatic cysts: EUS-guided, through-the-needle confocal laser-induced endomicroscopy and cystoscopy trial: DETECT study [J]. Gastrointest Endosc, 2015, 81(5): 1204-1214. DOI: 10.1016/j.gie.2014.10.025.

[5] DeWitt J, Cho CM, Lin J, et al. Comparison of EUS-guided tissue acquisition using two different 19-gauge core biopsy needles: a multicenter, prospective, randomized, and blinded study[J]. Endosc Int Open, 2015, 3(5): E471-478. DOI: 10.1055/s-0034-1392222.

[6] van Riet PA, Larghi A, Attili F, et al. A multicenter randomized trial comparing a 25-gauge EUS fine-needle aspiration device with a 20-gauge EUS fine-needle biopsy device [J]. Gastrointest Endosc, 2019, 89 (2): 329-339. DOI: 10.1016/j.gie.2018.10.026.

[7] Yamabe A, Irisawa A, Shibukawa G, et al. An experimental study to assess the best maneuver when using a reverse side-bevel histology needle for EUS-guided fine-needle biopsy[J]. Endosc Int Open, 2016, 4(1): E56-61. DOI: 10.1055/s-0041-107801.

[8] Abdelfatah MM, Grimm IS, Gangarosa LM, et al. Cohort study comparing the diagnostic yields of 2 different EUS fine-needle biopsy needles[J]. Gastrointest Endosc, 2018, 87(2): 495-500. DOI: 10.1016/j.gie.2017.08.033.

[9] Aparicio JR, Martínez J, Niveiro M, et al. Direct intracystic biopsy and pancreatic cystoscopy through a 19-gauge needle EUS (with videos) [J]. Gastrointest Endosc, 2010, 72(6): 1285-1288. DOI: 10.1016/j.gie.2010.08.036.

[10] Barresi L, Tacelli M, Chiarello G, et al. Mucinous cystic neoplasia with denuded epithelium: EUS through-the-needle biopsy diagnosis[J]. Gastrointest Endosc, 2018, 88(4): 771-774. DOI: 10.1016/j.gie.2018.06.008.

[11] Shakhatreh MH, Naini SR, Brijbassie AA, et al. Use of a novel through-the-needle biopsy forceps in endoscopic ultrasound[J]. Endosc Int Open, 2016, 4(4): E439-442. DOI: 10.1055/s-0042-101941.

[12] Nakai Y, Isayama H, Chang KJ, et al. A pilot study of EUS-guided through-the-needle forceps biopsy (with video) [J]. Gastrointest Endosc, 2016, 84(1): 158-162. DOI: 10.1016/j.gie.2015.12.033.

[13] Polkowski M, Jenssen C, Kaye P, et al. Technical aspects of endoscopic ultrasound (EUS)-guided sampling in gastroenterology: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Technical Guideline - March 2017[J]. Endoscopy, 2017, 49(10): 989-1006. DOI: 10.1055/s-0043-119219.

[14] 朱惠云, 蒋斐, 金震东, 等. 内镜超声联合细针穿刺活检术对胰腺囊性病变诊断效果评价[J]. 中华消化内镜杂志, 2016, 33 (7): 433-436. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-5232.2016.07.003.

[15] Brugge WR, Lewandrowski K, Lee-Lewandrowski E, et al. Diagnosis of pancreatic cystic neoplasms: a report of the cooperative pancreatic cyst study[J]. Gastroenterology, 2004, 126(5): 1330-1336. DOI: 10.1053/j.gastro.2004.02.013.

[16] Ngamruengphong S, Lennon AM. Analysis of Pancreatic Cyst Fluid[J]. Surg Pathol Clin, 2016, 9(4): 677-684. DOI: 10.1016/j.path.2016.05.010.

[17] Barresi L, Crinò SF, Fabbri C, et al. Endoscopic ultrasound-through-the-needle biopsy in pancreatic cystic lesions: A multicenter study[J]. Dig Endosc, 2018, 30(6): 760-770. DOI: 10.1111/den.13197.

[18] van der Waaij LA, van Dullemen HM, Porte RJ. Cyst fluid analysis in the differential diagnosis of pancreatic cystic lesions: a pooled analysis[J]. Gastrointest Endosc, 2005, 62(3): 383-389. DOI: 10.1016/s0016-5107(05)01581-6.

[19] de Jong K, Poley JW, van Hooft JE, et al. Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration of pancreatic cystic lesions provides inadequate material for cytology and laboratory analysis: initial results from a prospective study[J]. Endoscopy, 2011, 43(7): 585-590. DOI: 10.1055/s-0030-1256440.

[20] 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 [J]. Endoscopy, 2010, 42 (2): 127-132. DOI: 10.1055/s-0029-1215351.

[21] Hong SK, Loren DE, Rogart JN, et al. Targeted cyst wall puncture and aspiration during EUS-FNA increases the diagnostic yield of premalignant and malignant pancreatic cysts [J]. Gastrointest Endosc, 2012, 75(4): 775-782. DOI: 10.1016/j.gie.2011.12.015.

[22] Cheng B, Zhang Y, Chen Q, et al. Analysis of Fine-Needle Biopsy vs Fine-Needle Aspiration in Diagnosis of Pancreatic and Abdominal Masses: A Prospective, Multicenter, Randomized Controlled Trial[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2018, 16(8): 1314-1321. DOI: 10.1016/j.cgh.2017.07.010.

[23] El Hajj II, Wu H, Reuss S, et al. Prospective Assessment of the Performance of a New Fine Needle Biopsy Device for EUS-Guided Sampling of Solid Lesions[J]. Clin Endosc, 2018, 51(6): 576-583. DOI: 10.5946/ce.2018.053.

[24] Mukai S, Itoi T, Yamaguchi H, et al. A retrospective histological comparison of EUS-guided fine-needle biopsy using a novel franseen needle and a conventional end-cut type needle[J]. Endosc Ultrasound, 2019, 8(1): 50-57. DOI: 10.4103/eus.eus_11_18.

[25] Naveed M, Siddiqui AA, Kowalski TE, et al. A Multicenter comparative trial of a novel EUS-guided core biopsy needle (SharkCore™) with the 22-gauge needle in patients with solid pancreatic mass lesions[J]. Endosc Ultrasound, 2018, 7(1): 34-40. DOI: 10.4103/eus.eus_27_17.

[26] Bang JY, Hebert-Magee S, Trevino J, et al. Randomized trial comparing the 22-gauge aspiration and 22-gauge biopsy needles for EUS-guided sampling of solid pancreatic mass lesions[J]. Gastrointest Endosc, 2012, 76(2): 321-327. DOI: 10.1016/j.gie.2012.03.1392.

[27] Bang JY, Hebert-Magee S, Navaneethan U, et al. Randomized trial comparing the Franseen and Fork-tip needles for EUS-guided fine-needle biopsy sampling of solid pancreatic mass lesions[J]. Gastrointest Endosc, 2018, 87(6): 1432-1438. DOI: 10.1016/j.gie.2017.11.036.

[28] Rodrigues-Pinto E, Jalaj S, Grimm IS, et al. Impact of EUS-guided fine-needle biopsy sampling with a new core needle on the need for onsite cytopathologic assessment: a preliminary study[J]. Gastrointest Endosc, 2016, 84(6): 1040-1046. DOI: 10.1016/j.gie.2016.06.034.

[29] Attili F, Rimbaş M, Fantin A, et al. Performance of a new histology needle for EUS-guided fine needle biopsy: A retrospective multicenter study[J]. Dig Liver Dis, 2018, 50(5): 469-474. DOI: 10.1016/j.dld.2018.01.128.

[30] Petrone MC, Poley JW, Bonzini M, et al. Comparison of pancreatic histology specimens obtained by EUS 19G versus 22G core biopsy needles: A prospective multicentre study among experienced pathologists[J]. United European Gastroenterol J, 2017, 5(6): 854-858. DOI: 10.1177/2050640616687231.

[31] Bang JY, Hawes R, Varadarajulu S. A meta-analysis comparing ProCore and standard fine-needle aspiration needles for endoscopic ultrasound-guided tissue acquisition[J]. Endoscopy, 2016, 48(4): 339-349. DOI: 10.1055/s-0034-1393354.

[32] Strand DS, Jeffus SK, Sauer BG, et al. EUS-guided 22-gauge fine-needle aspiration versus core biopsy needle in the evaluation of solid pancreatic neoplasms[J]. Diagn Cytopathol, 2014, 42(9): 751-758. DOI: 10.1002/dc.23116.

[33] Barresi L, Tarantino I, Traina M, et al. Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration and biopsy using a 22-gauge needle with side fenestration in pancreatic cystic lesions[J]. Dig Liver Dis, 2014, 46(1): 45-50. DOI: 10.1016/j.dld.2013.06.008.

[34] Orr J, Lockwood R, Salaria S, et al. Mucinous cystic neoplasm diagnosed by EUS-guided microforceps biopsy[J]. Endosc Int Open, 2018, 6(11): E1379-1379E1381. DOI: 10.1055/a-0743-5477.

[35] Basar O, Yuksel O, Yang DJ, et al. Feasibility and safety of microforceps biopsy in the diagnosis of pancreatic cysts[J]. Gastrointest Endosc, 2018, 88(1): 79-86. DOI: 10.1016/j.gie.2018.02.039.

[36] Mittal C, Obuch JC, Hammad H, et al. Technical feasibility, diagnostic yield, and safety of microforceps biopsies during EUS evaluation of pancreatic cystic lesions (with video)[J]. Gastrointest Endosc, 2018, 87(5): 1263-1269. DOI: 10.1016/j.gie.2017.12.025.

[37] Kovacevic B, Karstensen JG, Havre RF, et al. Initial experience with EUS-guided microbiopsy forceps in diagnosing pancreatic cystic lesions: A multicenter feasibility study (with video)[J]. Endosc Ultrasound, 2018, 7(6): 383-388. DOI: 10.4103/eus.eus_16_18.

[38] Crinò SF, Bernardoni L, Gabbrielli A, et al. Beyond Pancreatic Cyst Epithelium: Evidence of Ovarian-Like Stroma in EUS-Guided Through-the-Needle Micro-Forceps Biopsy Specimens[J]. Am J Gastroenterol, 2018, 113(7): 1059-1060. DOI: 10.1038/s41395-018-0124-6.

[39] Zhang ML, Arpin RN, Brugge WR, et al. Moray micro forceps biopsy improves the diagnosis of specific pancreatic cysts[J]. Cancer Cytopathol, 2018, 126(6): 414-420. DOI: 10.1002/cncy.21988.

[40] 覃山羽, 姜海行, 李萍, 等. 超声内镜下细针穿刺活检术对胰腺囊性病变的诊断价值[J].中华消化内镜杂志, 2013, 30(8): 433-436. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-5232.2013.08.004.

（收稿日期：2019-11-18）
（本文编辑：钱程）

内镜超声在中晚期胰腺癌诊治中的研究进展

李诗钰　王智杰　王凯旋　金震东
海军军医大学附属长海医院消化内科，上海 200433
通信作者：金震东，Email：zhendjin@126.com

【摘要】 近年来内镜超声（endoscopic ultrasound，EUS）相关新技术被广泛应用于中晚期胰腺癌的诊断和治疗，本文就 EUS 相关新技术在胰腺癌诊断、治疗以及胰腺癌合并症治疗方面的研究进展进行了综述，以期提高临床医师对 EUS 相关新技术诊治中晚期胰腺癌的认识。

【关键词】 内窥镜检查，消化系统；　内镜超声；　中晚期胰腺癌
DOI：10.3760/cma.j.cn321463-20191219-00639