

超声内镜对胰腺小肿瘤的诊断价值

刘玉美 综述 杨秀疆 审校

复旦大学附属肿瘤医院内镜中心, 复旦大学上海医学院肿瘤学系, 上海 200032

[摘要] 胰腺癌的早期诊断极为困难, 多数患者确诊时均为局部进展期或已出现远处转移。直径大于2 cm的胰腺癌在诊断明确时多已有微转移发生, 故早期诊断、早期手术是治愈胰腺癌的唯一手段, 也是改善预后的关键。目前, 体表超声、CT和MRI等临床常用的影像学诊断技术对直径小于2 cm的胰腺病变仍存在一定的漏诊率。超声内镜(endoscopic ultrasound, EUS)技术借助其高分辨率超声探头及近距离探查等优势, 可提供实时的、清晰的胰腺实质回声特征, 甚至可显示直径小至5 mm的胰腺病灶, 被认为是诊断胰腺肿瘤最敏感的方法。近年来, 随着EUS设备及技术的普及, 使得胰腺实质性小肿瘤的发现率得到了提高; 尤其是超声弹性成像技术(elastography)、对比增强谐波成像技术(contrast-enhanced harmonic endoscopic ultrasonography, CEH-EUS)及EUS引导下细针抽吸活组织检查(EUS-guided fine needle aspiration biopsy, EUS-FNAB)等技术的应用, 进一步提高了EUS对胰腺小肿瘤的诊断与鉴别诊断的能力。

[关键词] 超声内镜; 胰腺小肿瘤; 胰腺癌; 诊断; 综述

DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2017.03.012

中图分类号: R735.9 文献标志码: A 文章编号: 1007-3639(2017)03-0233-04

The role of endoscopic ultrasound in detection of small pancreatic tumors LIU Yumei, YANG Xiujiang (Department of Endoscopy, Fudan University Shanghai Cancer Center, Department of Oncology, Shanghai Medical College, Fudan University, Shanghai 200032, China)

Correspondence to: YANG Xiujiang E-mail: yxj1960@hotmail.com

[Abstract] Early detection of pancreatic cancer is difficult and most of patients with pancreatic cancer present with locally advanced stage disease or distant metastasis on diagnosis. Micrometastasis occurs in the majority of pancreatic cancers larger than 2 cm in diameter and making early diagnosis and treatment essential to improve the prognosis. Small pancreatic tumors less than 2 cm in diameter can be missed on transcutaneous ultrasound, CT and MRI. Endoscopic ultrasound (EUS) has been considered the most sensitive modality in evaluation of pancreatic lesions. It can be placed in close proximity to the pancreas and provide real-time, high resolution imaging using a high frequency ultrasound probe to find lesions as small as 5 mm. Recently, small pancreatic tumors have been increasingly detected with the widely used EUS. The development of new techniques such as EUS elastography, contrast-enhanced harmonic EUS (CEH-EUS) and fine needle aspiration biopsy (EUS-FNAB) have enhanced the ability of EUS in detection of small solid pancreatic tumors as well as in differentiation of malignancies from benign tumors.

[Key words] Endoscopic ultrasound; Small pancreatic tumors; Pancreatic carcinoma; Diagnosis; Review

胰腺癌的恶性程度极高, 早期缺乏特异性的临床表现, 多数患者确诊时已为中、晚期, 失去了最佳的手术机会。近年来胰腺癌的发病率呈逐渐上升趋势^[1], 死亡率在所有恶性肿瘤中位列第四至第五位。研究表明, 当胰腺癌直径大于等于2 cm时, 多数已发生局部侵袭或血行转移, 此时手术切除并不能显著提高患者的生存率; 加之胰腺癌细胞对放、化疗均不敏感, 故除早期手术

切除以外, 目前仍缺乏其他有效的治疗手段。因此, 胰腺癌的早期发现和早期诊断对于提高患者的生存期极为重要^[2]。

临床上常用的影像学诊断技术, 如体表超声、CT和MRI等已被广泛应用于消化系统肿瘤的诊断。然而, 这些影像学技术对直径小于2 cm的胰腺病变漏诊率最高可达30%以上。超声内镜(endoscopic ultrasound, EUS)检查技术可在胃或十二指肠内以最近的距离对胰腺进行

探查, 避免了胃肠道内的气体对超声探查的干扰, 可提供胰腺实质的高分辨率超声影像, 被认为是目前诊断胰腺肿瘤最敏感的方法。超声弹性成像技术(elastography)、对比增强谐波成像技术(contrast-enhanced harmonic endoscopic ultrasonography, CEH-EUS)及EUS引导下细针抽吸活组织检查(EUS-guided fine needle aspiration biopsy, EUS-FNAB)的应用极大提高了对胰腺肿瘤的诊断与鉴别诊断能力。本文总结了国内外应用EUS诊断胰腺小肿瘤的相关研究成果, 对EUS及其各种衍生新技术在诊断胰腺小肿瘤中的价值进行总结。

1 EUS对胰腺实质性小肿瘤的诊断价值

1.1 小胰腺癌

直径小于等于2 cm的胰腺癌不论有无淋巴结转移或胰外浸润均被定义为小胰腺癌。EUS凭借其近距离、个体化探查胰腺的优势, 可检出直径小于等于5 mm的胰腺异常回声, 因而可极大地提高了胰腺小肿瘤的诊断率。

小胰腺癌在EUS声像图上多呈低回声改变, 内部回声不均匀, 边界不规则或呈“蟹爪样”改变。Kitano等^[3]评估了EUS鉴别诊断小胰腺癌与胰腺其他实性占位的能力, 结果发现EUS诊断小胰腺癌的灵敏度和特异度分别达91.2%和94.4%, 优于多层螺旋CT($P<0.05$)。在直径10 mm以下的小胰腺癌的诊断方面, EUS的肿瘤检出率高于CT及其他影像学方法^[4]。Furukawa等^[5]的研究纳入了31例直径小于2 cm的小胰癌患者, 发现EUS诊断小胰癌的准确率达73.7%, 高于体表超声和CT(均为64.5%)。日本学者Yasuda等^[6]回顾性分析了132例腹部CT检查未提示胰腺肿瘤而存在主胰管扩张的病例, EUS共检出3例胰腺癌, 直径均小于10 mm。Aso等^[7]回顾性分析了126例行EUS检查且疑似为胰腺小肿瘤的患者资料, 肿瘤边缘不规则、主胰管扩张和胰头部肿瘤高度提示胰腺癌的诊断, 这三个特征预测小胰腺癌的可能性分别为80%、92.6%和74.1%。EUS针对小胰腺癌的诊断灵敏度和准确率均达到了90%以上, 这将为检出率的提高提供新的临床依据。

1.2 胰腺神经内分泌小肿瘤

胰腺神经内分泌肿瘤(pancreatic neuroendocrine tumors, PNETs)分为功能性和无功能性两类, 其中功能性PNETs即使在体积较小时, 也可因分泌过量激素如胰岛素、胃泌素等, 影响机体功能而相对容易被发现; 而直径小于等于2 cm的非功能性PNETs则由于体积小、发病隐匿及无明显症状而容易被漏诊, 多数在产生局部组织压迫症状时才被发现。

CT和MRI对于直径小于1 cm的PNETs的检出率小于10%, 而对于直径1~3 cm的肿瘤则只能检出30%~40%; 由于功能性PNETs的直径多小于2 cm, 且组织密度与正常胰腺相差不大, 故传统的体表超声、CT、MRI及生长抑素受体显像检查诊断病变的灵敏度较低, 致使约30%的PNETs无法做到术前准确定位^[8]。在对胰岛素瘤定位诊断的对比研究中, EUS对于生化检查倾向于胰岛素瘤诊断的病例, 检出灵敏度高于常规的非侵入性诊断方法^[9]。EUS可以发现和定位CT、MRI以及生长抑素受体显像所不能发现的较小的PNETs, Kann等^[10]的研究表明, 在没有临床症状、内分泌活动以及机械梗阻或压迫症状的PNETs患者中, 因为缺乏明确的手术指征, 定期随访是其主要的处理意见, 而EUS可以测量出肿瘤直径细微变化, 从而及时指导临床治疗。

2 EUS-FNAB对胰腺实质性小肿瘤的诊断价值

EUS引导下的细针抽吸或活检使胰腺小肿瘤的细胞和(或)组织病理学诊断成为可能, EUS-FNAB可提高EUS在判断胰腺肿块性质方面的诊断特异性。为恶性肿瘤的定性诊断与准确分期提供了可能, 可避免不必要的手术切除。

Fabbri等^[2]对68例直径在2 cm以下的小胰腺癌行EUS-FNAB检查, 发现使用带侧孔的22G穿刺针行EUS-FNAB诊断小胰癌的灵敏度、特异度、阳性预测值、阴性预测值及准确性分别达80%、100%、100%、40%和82%, 安全性和有效性均较高。Krishna等^[11]回顾性分析了232

例接受EUS-FNAB检查的胰腺局部病变(直径小于25 mm)的病例资料,发现EUS-FNAB诊断小胰腺癌的灵敏度和阴性预测值分别达到了98.2%和98.1%,EUS-FNAB可帮助避免“等待观察”的被动治疗过程及重复的影像学检查。Wang等^[12]回顾性研究提示EUS-FNAB在多排螺旋CT检查结果阴性的情况下,诊断胰腺小肿瘤的灵敏度、特异度、阳性预测值和准确率分别达87.3%、98.3%、98.5%和92.1%。可见,EUS-FNAB对于胰腺小占位的定性诊断的准确度已经达到了90%,能够进一步提高常规EUS定性诊断的准确度,同时指导临床治疗过程,特别是为胰腺癌的化疗提供组织病理学依据。

3 新型EUS技术对胰腺小肿瘤的诊断价值

3.1 对比增强超声内镜(contrast-enhanced endoscopic ultrasound, CE-EUS)/CEH-EUS

CE-EUS是在EUS的基础上,将声学造影剂(包裹六氟化硫的微泡,如Sonovue等)经过静脉注入到胰腺及其周围组织血管中,通过对比增强发现胰腺病变的血池显像技术。通过分析病灶的增强模式、达峰时间、峰值、增强曲线等指标,可以对病灶进行定位与定性诊断;此外,造影后胰腺背景的异常变化为扫查小肿瘤病灶提供线索,特别是对于容易漏诊的等回声小肿瘤意义重大。EUS诊断胰腺小肿瘤方面具有较高的准确性,联合CE-EUS可以鉴别早期胰腺癌与PNETs,并且有助于发现等回声的小胰腺癌^[13]。EUS-FNAB在诊断胰腺癌方面具有较高的灵敏度和特异度,但当病变合并慢性胰腺炎时,其诊断能力则下降,Othman等^[14]提出该种情况下应用CE-EUS则能很好地鉴别胰腺癌与胰腺炎性病变。

CEH-EUS是一种结合了组织谐波技术与声学造影技术,可增强显示胰腺实质血流灌注特征的新方法。近期的一项Meta分析结果提示,CEH-EUS鉴别诊断胰腺癌的灵敏度达94%,特异度达89%^[15]。Kitano等^[3]对277例经常规EUS确诊的胰腺实质性肿瘤患者行CEH-EUS、多排螺旋CT(multidetector CT, MDCT)及EUS-FNAB检查,研究结果提示CEH-EUS在诊断小

胰腺癌(小于等于2 cm)方面较MDCT有显著的优势($P<0.05$),当CEH-EUS联合EUS-FNAB时,可使EUS-FNAB诊断胰腺癌的灵敏度从92.2%增加至100%。

当肿瘤直径超过2 mm时,肿瘤内部将产生新生血管以维持肿瘤继续生长。肿瘤的新生血管分布上无规律,常表现为分支紊乱、管腔不规则、狭窄、扩张或扭曲,分布亦不均匀^[16]。据此,从病变内部微血管形态入手,利用CEH-EUS成像特点,不仅能提高胰腺小肿瘤的检出率,亦可根据良、恶性病变血管形态的不同特征,提高EUS对胰腺良、恶性病变的鉴别诊断能力。

3.2 EUS弹性成像

EUS弹性成像是目标组织结构受压后内部应力变化进行定性及定量检测的一项技术。该技术已被应用于胰腺占位的硬度测量并帮助鉴别诊断良、恶性病变。良性病变的弹性系数则较为均一,而恶性病变中的弹性系数是多变的,胰腺癌的硬度较炎性病变大。一项前瞻性、多中心的研究证实采用第三代EUS弹性成像软件诊断胰腺肿瘤的灵敏度、特异度和阴性预测值分别达到了82.9%、96.3%和57.2%^[17]。对于EUS-FNAB结果为阴性的病例,EUS定量弹性成像技术可帮助排除假阴性诊断;对于超声检查难以发现的小肿瘤,在怀疑占位的部位可以采用弹性成像,根据与周围组织的硬度异同,帮助判断病灶位置。

4 EUS检查的局限性

单纯的EUS检查被认为是安全可靠的,并发症的发生率较低。EUS检查中最严重的并发症是穿孔,发生率为0~0.4%;其他并发症包括心肺事件、黏膜擦伤等^[18]。EUS-FNAB属于有创操作,术后可能发生出血、胰腺炎、穿孔、感染等并发症,但整体发生率较低^[19]。由于受患者呼吸运动及操作者技巧等影响,诊断的准确性易受到操作者的技术水平及个人主观影响。其次,由于EUS探头频率较高,超声探查距离有限,故其对较大的肿瘤或远处多发微小转移病灶的诊断敏感性要低于CT。另外,在

弥漫性浸润的胰腺恶性肿瘤伴慢性胰腺炎或合并急性胰腺炎发作时, EUS不易准确辨认出肿瘤^[16]。此外, 阴性的穿刺结果并不能排除胰腺癌的可能。

综上所述, EUS, 特别是纵轴EUS, 不断提高临床上胰腺小肿瘤的检出率, 成为体表超声、CT及MRI等检查未发现明显胰腺占位的终极扫查利器。随着诊断水平的提高, 各种EUS引导下的微创治疗技术也接踵而至, 如EUS引导下放射性粒子植入术、EUS引导下射频消融术、EUS引导下减黄术等, 进一步拓展了内镜学科的发展领域。然而, 与EUS-FNAB以及各种新兴的EUS引导下的治疗技术相比, EUS的诊断技术在现在以及将来都是重点和难点, 特别是针对十二指肠壶腹部的检查, 对诊断或排除胰腺头部、钩突部位的小肿瘤意义重大。因此, 熟练掌握EUS的诊断技术是重中之重。EUS结合超声增强造影联合肿瘤微血管三维成像、共聚焦激光显微内镜成像等新型诊断技术, 将深入推动早期诊断胰腺小肿瘤的进程, 进而向胰腺癌前病变的诊断方面迈步。

[参 考 文 献]

- [1] BOCHATAY L, GIRARDIN M, BICHARDIN M, et al. Pancreatic cancer in 2014: screening and epidemiology [J]. *Rev Med Suisse*, 2014, 10(440): 1582-1585.
- [2] FABBRI C, LUIGIANO C, MAIMONE A, et al. Endoscopic ultrasound-guided fine-needle biopsy of small solid pancreatic lesions using a 22-gauge needle with side fenestration [J]. *Surg Endosc*, 2015, 29(6): 1586-1590.
- [3] KITANO M, KUDO M, YAMAOKA K, et al. Characterization of small solid tumors in the pancreas: the value of contrast-enhanced harmonic endoscopic ultrasonography [J]. *Am J Gastroenterol*, 2012, 107(2): 303-310.
- [4] HANADA K, OKAZAKI A, HIRANO N, et al. Effective screening for early diagnosis of pancreatic cancer [J]. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 2015, 29(6): 929-939.
- [5] FURUKAWA H, OKADA S, SAISHO H, et al. Clinicopathologic features of small pancreatic adenocarcinoma. A collective study [J]. *Cancer*, 1996, 78(5): 986-990.
- [6] YASUDA I, IWASHITA T, DOI S P, et al. Role of EUS in the early detection of small pancreatic cancer [J]. *Dig Endosc*, 2011, 23(Suppl 1): 22-25.
- [7] ASO A, IHARA E, OSOEGAWA T, et al. Key endoscopic ultrasound features of pancreatic ductal adenocarcinoma smaller than 20 mm [J]. *Scand J Gastroenterol*, 2014, 49(3): 332-338.
- [8] PAIS S A, AI-HADDAD M, MOHANADNEJAD M, et al. EUS for pancreatic neuroendocrine tumors: a single-center, 11-year experience [J]. *Gastrointest Endosc*, 2010, 71(7): 1185-1193.
- [9] OKABAYASHI T, SHIMA Y, SUMIYOSHI T, et al. Diagnosis and management of insulinoma [J]. *World J Gastroenterol*, 2013, 19(6): 829-837.
- [10] KANN P H, KANN B, FASSBENDER W J, et al. Small neuroendocrine pancreatic tumors in multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1): least significant change of tumor diameter as determined by endoscopic ultrasound (EUS) imaging [J]. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2006, 114(7): 361-365.
- [11] KRISHNA N B, TUMMALA P, MEHAN C D. Small and potentially resectable focal pancreatic lesions noted on CT/MRI scans in nonjaundiced patients: likelihood of neoplasia and utility of EUS [J]. *J Gastrointest Surg*, 2012, 16(4): 793-800.
- [12] WANG W, SHPANER A, KRISHNA S G, et al. Use of EUS-FNA in diagnosing pancreatic neoplasm without a definitive mass on CT [J]. *Gastrointest Endosc*, 2013, 78(1): 73-80.
- [13] YIP H C, TEOH A Y, CHONG C C, et al. Current status and future applications of contrast-enhanced endoscopic ultrasonography [J]. *World J Gastrointest Endosc*, 2014, 6(4): 121-127.
- [14] OTHMAN M O, WALLACE M B. The role of endoscopic ultrasonography in the diagnosis and management of pancreatic cancer [J]. *Gastroenterol Clin North Am*, 2012, 41(1): 179-188.
- [15] GONG T T, HU D M, ZHU Q. Contrast-enhanced EUS for differential diagnosis of pancreatic mass lesions: a meta-analysis [J]. *Gastrointest Endosc*, 2012, 76(2): 301-309.
- [16] DENEKAMP J. Review article: angiogenesis, neovascular proliferation and vascular pathophysiology as target for cancer therapy [J]. *Br J Radiol*, 1993, 66(787): 181-196.
- [17] IGLESIAS-GARCIA J, LARINO-NOIA J, ABDULKADER I, et al. Quantitative endoscopic ultrasound elastography: an accurate method for the differentiation of solid pancreatic masses [J]. *Gastroenterology*, 2010, 139(4): 1172-1180.
- [18] KONGKAM P, ANG T L, VU C K, et al. Current status on the diagnosis and evaluation of pancreatic tumor in Asia with particular emphasis on the role of endoscopic ultrasound [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2013, 28(6): 924-930.
- [19] WANG K X, BEN Q W, JIN Z D, et al. Assessment of morbidity and mortality associated with EUS-guided FNA: a systematic review [J]. *Gastrointest Endosc*, 2011, 73(2): 283-290.

(收稿日期: 2016-08-30 修回日期: 2016-12-28)