



· 综述 ·

超声内镜技术在胰腺癌诊断和治疗中的应用价值

金凯舟¹, 罗国培¹, 黄秋依¹, 杨秀疆², 刘辰¹, 虞先濬¹

1. 复旦大学附属肿瘤医院胰腺外科, 复旦大学胰腺肿瘤研究所, 上海市胰腺肿瘤研究所, 复旦大学上海医学院肿瘤学系, 上海 200032;
2. 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] 胰腺癌恶性程度极高, 其诊断和治疗一直是临床工作的难点。螺旋CT、磁共振成像 (magnetic resonance imaging, MRI) 和超声内镜 (endoscopic ultrasound, EUS) 是诊断胰腺癌的重要工具。随着EUS技术的不断完善, 其在胰腺癌诊断中的作用和价值逐渐得到体现, 特别是EUS引导下细针穿刺 (EUS-guided fine needle aspiration, EUS-FNA), 是目前获取胰腺病理的重要手段。此外, EUS在胰腺癌治疗中的地位也日益突出, EUS弹性成像 (EUS elastography, EUS-EG) 及造影增强EUS (contrast-enhanced EUS, CE-EUS) 可以指导内科用药, EUS引导下的局部治疗也是胰腺癌综合治疗的重要组成部分。因此, 该文回顾和评估了EUS技术在胰腺癌诊断和治疗中的价值, 为EUS在胰腺癌中的应用提供参考。

[关键词] 胰腺癌; 超声内镜; 弹性应变率; 超声内镜引导下细针穿刺抽吸; 诊断和治疗

DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2019.01.008

中图分类号: R735.9 文献标志码: A 文章编号: 1007-3639(2019)01-0052-05

The role of endoscopic ultrasound technique in the diagnosis and treatment of pancreatic adenocarcinoma JIN Kaizhou¹, LUO Guopei¹, HUANG Qiuyi¹, YANG Xiujiang², LIU Chen¹, YU Xianjun¹ (1. Department of Pancreatic Surgery, Fudan University Shanghai Cancer Center, Pancreatic Cancer Institute, Fudan University, Shanghai Pancreatic Cancer Institute, Department of Oncology, Shanghai Medical College, Fudan University, Shanghai 200032, China; 2. Department of Endoscopy, Fudan University Shanghai Cancer Center, Department of Oncology, Shanghai Medical College, Fudan University, Shanghai 200032, China)

Correspondence to: YU Xianjun E-mail: yuxianjun@fudanpci.org

[Abstract] With a high degree of malignancy, pancreatic adenocarcinoma is a difficulty in clinical work. Multislice spiral CT, magnetic resonance imaging (MRI) and endoscopic ultrasound (EUS) are important diagnostic methods for pancreatic adenocarcinoma. With the continuous improvement of EUS technology, the value of EUS technique in diagnosis of pancreatic adenocarcinoma is gradually increased, especially EUS-guided fine needle aspiration (EUS-FNA), an important method for pancreatic biopsy. In addition, EUS also plays a key role in the treatment of pancreatic adenocarcinoma. EUS elastography (EUS-EG) and contrast-enhanced EUS (CE-EUS) can guide clinical administration of medication. EUS-guided therapy is also an important component in comprehensive treatment of pancreatic adenocarcinoma. Therefore, we reviewed and evaluated the role of EUS in the diagnosis and treatment of pancreatic adenocarcinoma.

[Key words] Pancreatic adenocarcinoma; Endoscopic ultrasound; Strain ratio; Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration; Diagnosis and treatment

胰腺癌恶性程度高, 早期诊断困难, 多数患者就诊时已出现远处转移^[1]。胰腺癌不同于其他消化道恶性肿瘤, 其解剖位置位于后腹膜, 病理获取难度大, 鉴别诊断困难, 治疗效果差。如何更及时的发现胰腺癌、更准确的明确诊断及

取得更有效的治疗效果, 是临床上亟待解决的问题^[2]。

超声内镜 (endoscopic ultrasound, EUS) 技术的临床应用已有30余年, 其在消化系统疾病中, 如胃癌、结直肠癌及间质瘤等肿瘤中应用广

泛。EUS与传统的超声诊断不同，传统超声检查常受穿透的距离、胃肠气体及周围脏器的影响，而EUS技术很好地弥补了这些不足，EUS能够在胃及十二指肠腔内从多个角度对胰腺进行检查。

随着EUS技术的不断发展，EUS在胰腺癌诊断技术方面的进步使其逐渐优于CT及磁共振成像（magnetic resonance imaging, MRI）等常规影像学检查。EUS弹性成像（EUS elastography, EUS-EG）、造影增强EUS（contrast-enhanced EUS, CE-EUS）、计算机辅助EUS诊断及共聚焦激光显微内镜技术等更是将EUS的作用提升到一个新的高度，是目前胰腺癌诊治不可或缺的手段之一^[3]。因此本文回顾了现有的研究和证据，针对EUS技术在胰腺癌诊治中的作用和应用价值进行综述。

1 EUS技术在胰腺癌诊断中的作用

1.1 EUS技术在小胰癌诊断中的作用

胰腺癌早期易出现远处转移，有文献报道，当肿瘤直径 ≥ 2 cm时，就可能已发生局部侵袭或血行转移^[4]。因此，胰腺癌的早诊早治一直是延长患者生存期的关键，但常规检查手段如超声检查、螺旋CT等在小胰癌的检查中容易出现漏诊、误诊。根据2018年美国国立综合癌症网络（National Comprehensive Cancer Network, NCCN）指南，小胰癌被定义为肿瘤直径 ≤ 2 cm的胰腺癌，不论有无淋巴结转移或胰外侵犯。EUS技术凭借其特有的优势，可检出直径 ≤ 5 mm的异常胰腺回声信号^[5]。因此，EUS可极大地提高早期胰腺癌的发现率，从而更好地指导临床进行进一步的干预。

在EUS的声像图上，胰腺癌多呈低回声改变，内部回声不均匀，边界呈不规则或“蟹足样”改变，小胰癌亦是如此。国外文献报道^[6]，EUS在鉴别诊断小胰腺癌和胰腺其他实体瘤中，其灵敏度和特异度分别达到96%和64%，较多层螺旋CT的优势明显。此外，在腹部螺旋CT未能诊断的高危潜在胰腺癌患者中，EUS或EUS联合造影谐波成像可对可疑的病灶进行进一步诊断，明显减少漏诊率^[7]。另外，在原位癌的诊断中，EUS联合磁共振胰胆管成像可检测

胰腺导管极细微的不规则狭窄，这一改变在胰腺原位癌的诊断中有着关键意义^[8]。在一项对潜在胰腺癌高危人群筛查的前瞻性研究中，研究者认为EUS可以和MRI互补增强灵敏度，其中，MRI能够更好地检查囊性肿物，而EUS对实性占位，尤其是小胰癌更为敏感^[9]。

此外，在通过EUS排除的高危潜在胰腺癌患者中，随访超过2年无1例发展为胰腺癌^[9]。2018年NCCN胰腺癌临床实践指南也推荐对影像学检查未见胰腺肿块的高危潜在胰腺癌患者，建议使用EUS进行胰腺肿瘤的筛查。

1.2 EUS-EG和CE-EUS技术在胰腺癌诊断中的作用

EUS-EG是通过组织弹性系数的量化和可视化，对目标组织结构受压后内部应力的变化进行定性及定量分析，从而更好地判断肿瘤的良恶性。EUS-EG能够“可视化”组织的弹性特征，有助于识别局灶性病变的性质和胰腺周围的肿大淋巴结^[10]。EUS-EG可通过测量肿瘤的弹性应变率（strain ratio, SR），判断胰腺肿瘤的软硬程度和间质成分的多少^[11]。通常来说，良性病灶的SR较为均一，而恶性病灶中的SR则多变化，其中，胰腺癌的肿瘤硬度较其他肿瘤及炎性肿块更大^[12]，并且其良好的可重复性已被初步证明。一项前瞻性、多中心的研究纳入172例胰腺实体肿瘤的患者，通过EUS-EG的鉴别诊断，发现EUS-EG诊断胰腺癌的灵敏度、特异度和阴性预测值分别达到98%、77%和92%^[13]。临床上也常遇到EUS引导下细针穿刺（EUS-guided fine needle aspiration, EUS-FNA）阴性的高危潜在胰腺癌患者。此时，EUS-EG可以帮助临床医师进一步排除假阴性诊断。EUS-EG目前在复旦大学附属肿瘤医院内镜中心已经常规开展。临床上有部分患者不接受或无法耐受有创检查，而EUS-FNA无法避免可能出现出血、消化道穿孔等并发症，因此，更为安全的EUS-EG检查手段在临床上逐步被接受。

CE-EUS是指在EUS检查期间通过在静脉内注射微泡造影剂对病变进行“血池成像”的方法，不同的胰腺疾病可表现为不同的强化图

像^[14], 可更好地区分胰腺癌与胰腺其他性质的占位, 尤其是胰腺癌与低回声肿块的鉴别诊断。

在一项纳入37例胰腺肿瘤患者的前瞻性研究中, CE-EUS对胰腺癌诊断的灵敏度和特异度分别为93%和92%^[15]。也有国外学者研究发现, CE-EUS亦能够识别经EUS-FNA检查的假阴性胰腺癌病例, 从而提高了胰腺癌的诊断阳性率^[16]。同时, 亦有研究报道, 当CE-EUS结合EUS-FNA时, EUS-FNA的灵敏度可以进一步提升^[17]。因此, CE-EUS可作为EUS-FNA很好的补充。

总之, EUS-EG和CE-EUS技术是非侵入性的, 简捷且并发症少。随着临床经验的积累, EUS-EG和CE-EUS将在胰腺癌的诊断中发挥更为重要的作用。

1.3 EUS-FNA在胰腺癌中诊断中的价值

EUS-FNA在胰腺癌的病理诊断中, 可通过最短的路径直接获取胰腺占位性病变组织的细胞, 该技术发展距今已有近30年。借由EUS对胰腺疾病的高灵敏度, 以及EUS-EG和CE-EUS技术^[7, 11], EUS-FNA获取病理的准确率大幅提高, 已成为临床上最常用的获取无法手术根治的胰腺癌病理的手段。

一项国际胰腺高通量中心的数据研究纳入近1 000例接受EUS-FNA的患者, EUS-FNA对胰腺实性病变具有较高的灵敏度和准确率(分别为94.7%和97.7%), 此外在术前更准确的分期评定中, EUS-FNA检测淋巴结转移癌的灵敏度和特异度也非常高(分别为95%和100%)^[18]。

而随着分子生物学技术的进步, 将EUS-FNA获得的组织与分子生物学技术相结合, 可以显著提高胰腺癌的诊断率。联合细胞的端粒酶活性检测、*KRAS*、*p53*、*p16*及*DPC4/SMAD4*的测序技术, 可使诊断胰腺癌的灵敏度进一步提高^[19]。

然而, EUS-FNA作为有创检查, 无法避免出现严重并发症的可能, 其中最严重的并发症是消化道穿孔^[20], 同样也可能出现出血、胰腺炎及感染等并发症, 但整体发生率较低, 为2%~5%, 通常通过保守治疗可以缓解^[21]。EUS-FNA检查的主观性较大, 对操作者的经验、

技术水平的要求较高, 学习曲线较长, 这同样也是EUS技术的短板所在。而且EUS-FNA操作时可能因肿块大小、位置不佳造成穿刺失败, 也可因为病理科的读片准确性, 造成假阴性。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不易准确进行胰腺癌的鉴别诊断。

2 EUS技术在胰腺癌治疗中的应用

2.1 EUS技术指导临床用药

胰腺癌与其他肿瘤不同, 其间质成分较多, 其主要成分是成纤维细胞。而成纤维细胞越多, 肿瘤就相对越硬。EUS的SR可以反映胰腺肿瘤间质的多少和肿瘤的硬度。在SR高的患者中, 我们前期研究发现含有白蛋白结合型紫杉醇的AG方案能够明显改善高SR患者的生存^[22]。对于间质成分较多的胰腺癌患者, AG方案去间质化的作用使得药物的灵敏度明显增加。因此, 在高SR的患者中, 如需系统化疗则建议选择更加有效的AG方案^[22]。

CE-EUS技术不但可以定性分析, 亦可通过电脑进行定量分析, 该技术可评估胰腺肿瘤内微血管的密度, 首先有助于胰腺癌的诊断, 其次也可评估肿瘤内微血管密度、肿瘤血管生成甚至评价抗血管生成药物的临床疗效^[14]。

“类器官”培养技术是新型三维细胞培养技术, 目前有前瞻性的研究证据, 可通过EUS-FNA取得的组织细胞进行“类器官”培养, 该技术壁垒已被攻破, 且其成功率为97% (37/38)。“类器官”培养研究周期短, 又能更好地反映肿瘤内部的构成, 可用于化疗药物敏感性的筛查, 指导临床用药^[23]。

2.2 超声引导下的胰腺癌局部治疗

胰腺癌易局部侵犯后腹膜神经丛, EUS引导下腹腔神经节阻滞术(celiac plexus neurolysis, CPN)可通过向腹腔神经节注射化学药物, 使神经节溶解或破坏, 从而起到缓解疼痛的作用。通常使用的溶剂为无水乙醇或苯酚, 有报道其有效率为73.5%~90.2%, 有效性可持续大约8周, 镇痛效果良好^[24]。

此外, 还有EUS引导下的化疗药物注射技

术,将药物、免疫制剂或携带抑癌基因的腺病毒载体通过EUS穿刺针对瘤体进行局部注射治疗,该技术已从动物实验发展到临床应用。2017年,在一项EUS引导下的吉西他滨注射治疗中晚期胰腺癌患者的研究中,结果提示EUS引导下药物注射技术安全性可控,研究中的36例患者无1例出现严重并发症,中位生存期为10.3个月,其中更有3例患者降期后接受了根治性手术治疗^[25]。

近年来,亦有报道可通过EUS引导进行胆道内引流治疗(EUS-guided biliary drainage, EUS-BD)^[26],EUS-BD技术可在患者的胆道与消化道之间穿刺、造瘘和置管,避开梗阻肿瘤,将胆汁引流至消化道内,有效解除梗阻性黄疸,其安全性可控,目前临床已有开展。在一项对比内镜下逆行胰胆管造影(endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP)和EUS-BD的随机对照试验中,共纳入67例梗阻性黄疸患者(EUS-BD 33例、ERCP 34例),两种减黄方式的成功率、并发症发生率相当,提示EUS-BD可作为ERCP的有效替代方案^[27]。

此外,EUS引导下的射频消融技术^[28]、放射性粒子¹²⁵I植入^[29]及光动力疗法^[30]等,均可通过微创、安全的方式进行肿瘤局部治疗,可一定程度上缓解肿瘤引起的疼痛症状,亦可取得控制肿瘤的作用,但仍缺乏长期、大样本的数据。

3 总结

综上所述,EUS技术在胰腺癌诊治中的地位愈发重要,它正从一个单纯的诊断技术向诊治相结合的模式过渡。在胰腺癌的诊断和鉴别诊断中,EUS能够显著提高临床上小胰癌的检出率,与传统的影像学检查互补。EUS-FNA也是目前普遍应用的胰腺肿瘤活检手段,获取病理也是无法手术的胰腺癌患者后续治疗的基础。EUS-EG及CE-EUS等技术的进步也使得在无创鉴别诊断胰腺癌中成为不可或缺的检查方式,可以弥补传统EUS-FNA的有创风险。

此外,EUS技术也是胰腺癌综合治疗的重要组成部分。EUS-EG及CE-EUS可分别通过SR的高低和肿瘤微血管的生成来指导临床用药。而超声引导下的局部治疗技术也能够缓解患者疼痛,

甚至可以改善患者预后。

EUS在临床的使用愈发广泛,但有些技术仍处于探索研究和尝试阶段,尚有许多难题亟待解决。随着EUS技术的不断进步与完善,将会给胰腺癌的诊治提供更大的支持。

【参 考 文 献】

- [1] SIEGEL R L, MILLER K D, JEMAL A. Cancer statistics, 2018 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2018, 68(1): 7-30.
- [2] 张师容, 靳伟, 刘亮, 等. 2017年胰腺癌基础研究及诊疗新进展 [J]. *中国癌症杂志*, 2018, 28(1): 1-10.
- [3] 刘玉美, 杨秀疆. 超声内镜对胰腺小肿瘤的诊断价值 [J]. *中国癌症杂志*, 2017, 27(3): 233-236.
- [4] 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.
- [5] XU M M, SETHI A. Diagnosing biliary malignancy [J]. *Gastrointest Endosc Clin N Am*, 2015, 25(4): 677-690.
- [6] IGNEE A, JENSSEN C, ARCIDIACONO P G, et al. Endoscopic ultrasound elastography of small solid pancreatic lesions: a multicenter study [J]. *Endoscopy*, 2018, 50(11): 1071-1079.
- [7] ISHIKAWA T, HIROOKA Y, KAWASHIMA H, et al. Multiphase evaluation of contrast-enhanced endoscopic ultrasonography in the diagnosis of pancreatic solid lesions [J]. *Pancreatol*, 2018, 18(3): 291-297.
- [8] 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.
- [9] HARINCK F, KONINGS I C, KLUIJT 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.
- [10] GHEONEA D I, STREBA C T, CIUREA T, et al. Quantitative low mechanical index contrast-enhanced endoscopic ultrasound for the differential diagnosis of chronic pseudotumoral pancreatitis and pancreatic cancer [J]. *BMC Gastroenterol*, 2013, 13: 2.
- [11] KONGKAM P, LAKANANURAK N, NAVICHARERN P, et al. Combination of EUS-FNA and elastography (strain ratio) to exclude malignant solid pancreatic lesions: A prospective single-blinded study [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2015, 30(11): 1683-1689.
- [12] CARRARA S, DI L M, GRIZZI F, et al. EUS elastography (strain ratio) and fractal-based quantitative analysis for the diagnosis of solid pancreatic lesions [J]. *Gastrointest Endosc*, 2018, 87(6): 1464-1473.
- [13] OKASHA H, ELKHOLY S, EL-SAYED R, et al. Real time endoscopic ultrasound elastography and strain ratio in the diagnosis of solid pancreatic lesions [J]. *World J Gastroenterol*, 2017, 23(32): 5962-5968.

- [14] LUZ L P, AL-HADDAD M A, SEY M S, et al. Applications of endoscopic ultrasound in pancreatic cancer [J] . *World J Gastroenterol*, 2014, 20(24): 7808-7818.
- [15] LEE T Y, CHEON Y K, SHIM C S. Clinical role of contrast-enhanced harmonic endoscopic ultrasound in differentiating solid lesions of the pancreas: a single-center experience in Korea [J] . *Gut Liver*, 2013, 7(5): 599-604.
- [16] LI X Z, SONG J, SUN Z X, et al. Diagnostic performance of contrast-enhanced ultrasound for pancreatic neoplasms: a systematic review and meta-analysis [J] . *Dig Liver Dis*, 2018, 50(2): 132-138.
- [17] YAMASHITA Y, KATO J, UEDA K, et al. Contrast-enhanced endoscopic ultrasonography for pancreatic tumors [J] . *Biomed Res Int*, 2015, 2015: 491782.
- [18] ZHANG S, DEFRIAS D V, ALASADI R, et al. Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration (EUS-FNA): experience of an academic centre in the USA [J] . *Cytopathology*, 2010, 21(1): 35-43.
- [19] PARK J K, LEE Y J, LEE J K, et al. KRAS mutation analysis of washing fluid from endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration improves cytologic diagnosis of pancreatic ductal adenocarcinoma [J] . *Oncotarget*, 2017, 8(2): 3519-3527.
- [20] 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.
- [21] KAMATA K, KITANO M, OMOTO S, et al. New endoscopic ultrasonography techniques for pancreaticobiliary diseases [J] . *Ultrasonography*, 2016, 35(3): 169-179.
- [22] SHI S, LIANG C, XU J, et al. The strain ratio as obtained by endoscopic ultrasonography elastography correlates with the stroma proportion and the prognosis of local pancreatic cancer [J] . *Ann Surg*, 2018. [Epub ahead of print]
- [23] TIRIAC H, BUCOBO J C, TZIMAS D, et al. Successful creation of pancreatic cancer organoids by means of EUS-guided fine-needle biopsy sampling for personalized cancer treatment [J] . *Gastrointest Endosc*, 2018, 87(6): 1474-1480.
- [24] MINAGA K, TAKENAKA M, KAMATA K, et al. Alleviating pancreatic cancer-associated pain using endoscopic ultrasound-guided neurolysis [J] . *Cancers (Basel)*, 2018, 10(2): E50.
- [25] LEVY M J, ALBERTS S R, BAMLET W R, et al. EUS-guided fine-needle injection of gemcitabine for locally advanced and metastatic pancreatic cancer [J] . *Gastrointest Endosc*, 2017, 86(1): 161-169.
- [26] HOLT B A, HAWES R, HASAN M, et al. Biliary drainage: role of EUS guidance [J] . *Gastrointest Endosc*, 2016, 83(1): 160-165.
- [27] BANG J Y, NAVANEETHAN U, HASAN M, et al. Stent placement by EUS or ERCP for primary biliary decompression in pancreatic cancer: a randomized trial (with videos) [J] . *Gastrointest Endosc*, 2018, 88(1): 9-17.
- [28] SCOPELLITI F, PEA A, CONIGLIARO R, et al. Technique, safety, and feasibility of EUS-guided radiofrequency ablation in unresectable pancreatic cancer [J] . *Surg Endosc*, 2018. [Epub ahead of print]
- [29] JAVED S, BHUTANI M S. Endoscopic ultrasound-guided radiation therapy in pancreatic cancer [J] . *Minerva Gastroenterol Dietol*, 2013, 59(4): 377-386.
- [30] DEWITT J M, SANDRASEGARAN K, O'NEIL B, et al. Phase 1 study of EUS-guided photodynamic therapy for locally advanced pancreatic cancer [J] . *Gastrointest Endosc*, 2018. [Epub ahead of print]

(收稿日期: 2018-11-30 修回日期: 2018-12-28)