

· 论著 ·

# 内镜下十二指肠乳头切除术联合胆管内射频消融术治疗十二指肠乳头肿瘤合并胆管内浸润的价值

王英瑜<sup>1</sup> 金杭斌<sup>2</sup> 楼奇峰<sup>2</sup> 杨建锋<sup>2</sup> 张筱凤<sup>2</sup><sup>1</sup>浙江中医药大学第四临床医学院, 杭州 310051; <sup>2</sup>杭州市第一人民医院消化内科 浙江省中西医结合胆胰疾病重点实验室, 杭州 310006

通信作者: 张筱凤, Email: zxf837@tom.com

**【摘要】** 目的 评估内镜下十二指肠乳头切除术(endoscopic papillectomy, EP)联合胆管内射频消融术(radio frequency ablation, RFA)治疗十二指肠乳头肿瘤合并胆管内浸润的有效性与安全性。方法 纳入2013年2月—2019年2月采用EP联合胆管内RFA治疗经病理组织学证实的十二指肠乳头肿瘤伴胆管内浸润的12例患者资料。总结患者的临床特征、内镜表现、内镜治疗效果和术后并发症发生情况,并随访分析复发率。结果 内镜超声检查测量病变中位大小为18.5 mm×15.5 mm,胆管内侵犯长度为(14.1±5.8) mm。12例患者均成功行ER+RFA,技术成功率100%;术后病理示腺癌5例,腺瘤伴高级上皮内瘤变6例,腺瘤伴低级别上皮内瘤变1例。术后随访(28.5±10.4)个月,接受(4.1±1.6)次ERCP和胆管内活检,分别有2例患者在14个月和20个月时复发(均为腺癌)。结论 EP联合胆管内RFA治疗十二指肠乳头肿瘤伴胆管内浸润是安全有效的,但考虑到复发的风险,术后需要严密随访观察。

**【关键词】** 十二指肠肿瘤; 内镜下十二指肠乳头切除术; 射频消融术; 胆管内浸润**基金项目:**浙江省医药卫生科技计划项目(2021ZH003, 2021441076); 杭州市科技发展计划项目(202004A14); 杭州市医学重点学科(OO20190001)

## Value of endoscopic papillectomy combined with endobiliary radio frequency ablation for duodenal papilla tumor with intraductal biliary infiltration

Wang Yingyu<sup>1</sup>, Jin Hangbin<sup>2</sup>, Lou Qifeng<sup>2</sup>, Yang Jianfeng<sup>2</sup>, Zhang Xiaofeng<sup>2</sup><sup>1</sup>The Fourth Clinical School of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310051, China; <sup>2</sup>Department of Gastroenterology, Hangzhou First People's Hospital; Key Laboratory of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine for Biliary and Pancreatic Diseases of Zhejiang Province, Hangzhou 310006, China

Corresponding author: Zhang Xiaofeng, Email: zxf837@tom.com

**【Abstract】** **Objective** To evaluate the efficacy and safety of endoscopic papillectomy (EP) combined with endobiliary radio frequency ablation (RFA) for duodenal papilla tumor with intraductal biliary infiltration. **Methods** Data of 12 patients with histologically confirmed duodenal papilla tumor combined with intraductal biliary infiltration treated by EP with RFA from February 2013 to February 2019 were retrospectively analyzed. Clinical characteristics, endoscopic features, treatment efficacy and postoperative complications of patients were reviewed and recurrence was followed up. **Results** The median diameter of lesions measured by endoscopic ultrasound was 18.5 mm×15.5 mm, and the length of intrabiliary invasion was 14.1±5.8 mm. EP combined with RFA was successfully performed in all patients

DOI: 10.3760/cma.j.cn321463-20210713-00257

收稿日期 2021-07-13 本文编辑 钱程

引用本文: 王英瑜, 金杭斌, 楼奇峰, 等. 内镜下十二指肠乳头切除术联合胆管内射频消融术治疗十二指肠乳头肿瘤合并胆管内浸润的价值[J]. 中华消化内镜杂志, 2022, 39(6): 459-463. DOI: 10.3760/cma.j.cn321463-20210713-00257.



with a technical success rate of 100%. Postoperative pathology showed adenocarcinoma in 5 patients, adenoma with high-grade intraepithelial neoplasia in 6 patients, and adenoma with low-grade intraepithelial neoplasia in 1 patient. Patients received mean  $4.1 \pm 1.6$  times of ERCP with intraductal biopsy during a mean follow-up period of  $28.5 \pm 10.4$  months. Recurrence occurred in 2 patients at 14 and 20 months respectively, both were adenocarcinoma. **Conclusion** EP combined with RFA is effective and safe for duodenal papilla tumor with intraductal biliary infiltration. However, given the risk of recurrence, close surveillance is recommended.

**【Key words】** Duodenal neoplasms; Endoscopic papillectomy; Radio frequency ablation; Intraductal biliary infiltration

**Fund program:** Medicine and Health Science and Technology Project of Zhejiang Province (2021ZH003, 2021441076); Hangzhou Science and Technology Development Project (202004A14); Key Medical Discipline of Hangzhou (0020190001)

内镜下十二指肠乳头切除术(endoscopic papillectomy, EP)已被认为是一种治疗十二指肠乳头良性肿瘤安全有效的治疗方法。通常情况下,肿瘤累及胆管或已癌变被认为是EP的禁忌证,建议外科手术治疗。然而,临床上许多患者由于严重的合并症而不适合手术治疗,也有些患者更倾向创伤较小的治疗方案而拒绝手术治疗<sup>[1]</sup>。射频消融术(radio frequency ablation, RFA)是近年来用于治疗不可切除胆管恶性梗阻的安全有效的方法<sup>[2]</sup>。本研究的主要目的是探讨EP联合胆管内RFA治疗累及胆管的十二指肠乳头肿瘤的有效性与安全性。

## 资料与方法

### 一、研究对象

收集2013年2月—2019年2月杭州市第一人民医院接受EP联合胆管内RFA治疗的12例累及胆管的十二指肠乳头肿瘤患者。纳入标准:(1)十二指肠乳头肿瘤,经活检组织病理学显示为十二指肠乳头腺瘤或腺癌;(2)术前上腹部CT、磁共振胰胆管成像术(magnetic resonance cholangiopancreatography, MRCP)及内镜超声检查术(endoscopic ultrasound, EUS)显示胆总管扩张,肿瘤有胆管内侵犯 $\geq 1$  cm。排除标准:(1)已有胰腺侵犯、淋巴结转移或肝脏等远处转移;(2)合并肝硬化、尿毒症、凝血功能障碍;(3)因心肺功能不全无法耐受内镜治疗。

### 二、治疗方法

1. EP: 常规经内镜逆行胰胆管造影术(endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP)准备,采用咪唑安定、纳布啡镇痛镇静。患者在EP术前均行EUS检查,评估肿瘤分期和胆管内受累情况(图1)。将十二指肠镜(日本奥林巴斯

TJF-260V)推进到十二指肠降部,仔细观察十二指肠乳头的形态。选择胆总管插管,造影显示胆管下段浸润情况(图2)。根据病变形态,由操作者决定是否在切除前在黏膜下层注射1:10 000肾上腺素以抬高病变。通过活检通道插入圈套器(日本奥林巴斯SD-7P-1或SD-221L-25),调整圈套器完整套取病变,然后采用标准电切术切除病变(图3)。迅速用圈套器套取切除的标本,取出送病理检查。再次进镜观察创面,若未整块切除病变,则使用氩离子凝固术(argon plasma coagulation, APC)或电凝探头逐步去除可疑的残留组织。如切除部位出血,则采用APC(50~60 W)或局部注射1:10 000肾上腺素治疗,同时用金属钛夹夹闭暴露血管和出血部位;术后置入鼻胆管引流。

2. RFA: EP术后患者均行RFA,其中3例患者与EP同台进行,其余9例患者为分次进行(于EP术后3~7 d进行)。患者行RFA术前均予以吡罗美辛栓塞肛。胆管造影确认胆管狭窄及其长度、直径和位置。在导丝引导下将RFA导管(Habib EndoHPB,英国EMcision)置入胆总管下段(图4)。连接高频电刀(VIO200D型发生器,德国爱尔博)以8~10 W的频率进行90 s的治疗。术中可见十二指肠乳头开口周围组织逐渐变白凝固坏死(图5)。患者均在RFA术后置入8.5 Fr胆管塑料支架(图6)。

### 三、随访

RFA术后密切观察所有患者腹痛、呕血、黑便、发热等情况,监测血常规、血淀粉酶,如有明显腹痛及时腹部CT检查,记录术后并发症发生情况。出院后门诊随访,术后每3~6个月行ERCP检查,行十二指肠乳头周围及胆管内活检,术中根据胆管情况取出或再次放置支架,并记录术后复发情况。所有

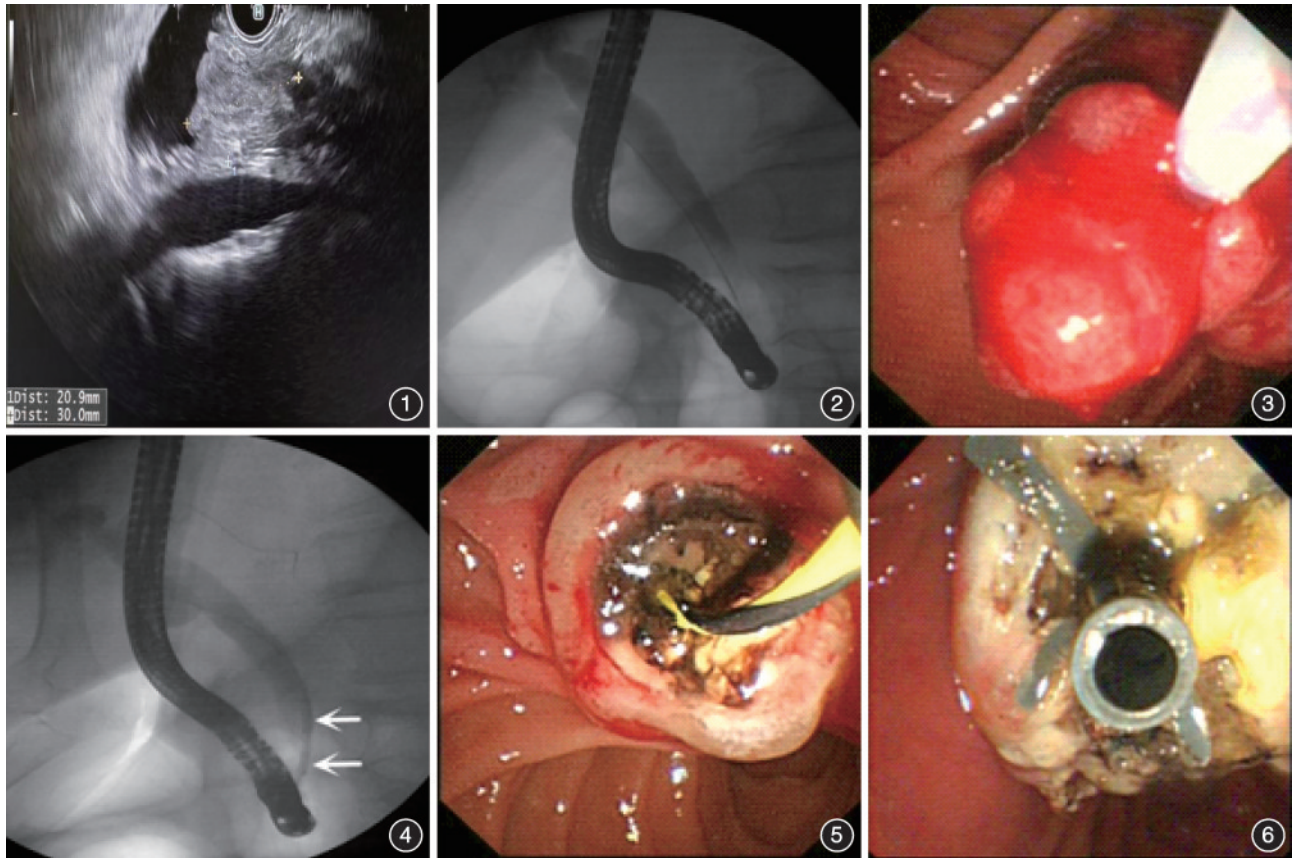


图1 内镜超声显示十二指肠乳头低回声影,回声欠均匀,胆总管扩张,肿瘤有胆管内侵犯 $\geq 1$  cm 图2 经内镜逆行胰胆管造影见胆总管扩张,胆管下段狭窄 图3 使用标准圈套器行内镜下十二指肠乳头切除术 图4 内镜下十二指肠乳头切除术后行射频消融术(RFA),将RFA导管在X线引导下置于胆总管远端,图中白色箭头所指处为射频消融导管头端 图5 射频消融后见十二指肠乳头周围肿瘤组织白色凝固坏死 图6 置入胆管塑料支架

患者随访至2020年12月。

#### 四、术后并发症

急性胰腺炎定义为腹痛且血清淀粉酶酶超过正常值3倍。出血定义为术后有呕血黑便等消化道出血表现且血红蛋白减少20 g/L以上。

#### 五、疗效判断

技术成功定义为经内镜成功切除病变。完全切除定义为术后随访3个月,十二指肠乳头和胆管内活检未发现残留组织。内镜治疗成功定义为术后随访6个月时无肿瘤残留或复发。

## 结 果

#### 一、一般情况

本组男6例、女6例,年龄45~82岁。12例患者均有症状,其中8例主要表现为腹部不适,其余4例合并有黄疸。11例患者肿瘤为外生性生长。通过EUS测量病变中位大小为18.5 mm $\times$ 15.5 mm,胆管内侵犯长度为(14.1 $\pm$ 5.8)mm。患者及病变资料

见表1。

#### 二、手术情况

12例患者均顺利行EP,肿瘤整块切除11例(91.7%),分片切除1例(8.3%)。12例术后均置入鼻胆管引流。预防性胰管支架置入4例,其余8例尝试胰管支架置入失败。最终病理诊断为腺瘤伴低级别上皮内瘤变1例(8.3%),腺瘤伴高级别上皮内瘤变(high grade intraepithelial neoplasia, HGIN)6例(50.0%),腺癌5例(41.7%,其中高分化2例、中分化2例、低分化1例),见表1。12例患者术后均无急性胰腺炎、出血、穿孔等并发症发生。

#### 三、随访情况

治疗结束后,所有患者随访(28.5 $\pm$ 10.4)个月(5~36个月),接受(4.1 $\pm$ 1.6)次ERCP更换支架及胆管内活检。7例腺瘤患者获内镜治疗成功,随访6个月,十二指肠乳头区及胆管内活检均未发现肿瘤残留或复发。5例腺癌中,1例高分化腺癌(分片切除)和1例低分化腺癌分别在术后14个月和20个月时手术瘢痕处肿瘤复发(表1),十二指肠乳

头和胆管内活检病理结果均为 HGIN, 这 2 例患者再次行胆道内 RFA 及 APC。在随访结束时, 所有患者无肝脏、后腹膜等远处转移表现。

### 讨 论

十二指肠乳头肿瘤为临床少见疾病, 发病率为 0.04%~0.12%, 其中腺瘤是最常见的病理类型<sup>[3]</sup>。外科胰十二指肠切除术相较于 EP 具有高并发症发生率(25%~63%)和死亡率(0~13%), 外科经十二指肠壶腹切除术后有相当大的复发风险, 复发率为 18%~20%。随着内镜技术的发展, EP 已成为治疗十二指肠乳头良性肿瘤安全可靠的治疗方法, 与外科手术相比, EP 具有创伤小、痛苦少、并发症少、住院天数少、死亡率低的优势。文献报道 EP 成功率为 72%~95%, 并发症发生率为 10%~30%, 死亡率为 0.2%~1%<sup>[4-11]</sup>。然而, 肿瘤合并胆管内浸润或十二指肠乳头癌变被认为是 EP 的禁忌证, 给内镜治疗带来挑战。

在本研究中, 我们探索胆管内 RFA 作为 EP 辅助治疗十二指肠乳头肿瘤的有效性和安全性, 结果显示 EP 联合胆管内 RFA 治疗十二指肠乳头肿瘤和胆管侵犯病灶均获得成功, 无并发症发生, 长期随访复发率为 16.7%(2/12), 提示 EP 联合胆管内 RFA 是安全可行的, 为该类患者提供了除外科手术治疗以外的另一种治疗方法。

肿瘤复发是判断治疗疗效的主要指标, 但目前国内外有关 EP 联合胆管内 RFA 治疗十二指肠乳头肿瘤合并侵犯胆管的临床报道较少。在 Rustagi 等<sup>[12]</sup>的回顾性研究中, 对 14 例十二指肠乳头肿瘤患者行 EP 联合 RFA 治疗, 其中超半数恶性肿瘤,

术后平均 ERCP 监测 2 次, 在平均 16 个月(5~46 个月)的随访中, 治疗成功率为 92%, RFA 术后复发 1 例。在一项前瞻性研究中, 纳入 20 例患者(包括 12 例 HGIN、1 例原位癌), 结果 3 例患者在接受 RFA 治疗 12 个月后复发胆管内异型增生<sup>[13]</sup>。与国外研究相比, 本研究在病例选择上较为独特的方面是患者中腺癌的比例很高, 41.7% 为腺癌, 50.0% 为腺瘤伴 HGIN, 仅有 2 例腺癌患者术后复发, 且再次行内镜局部治疗和再次 RFA, 患者均未出现远处转移。我们发现尽管大部分十二指肠乳头肿瘤病变的组织学级别较高, 但复发率相对较低, 这表明即使是恶性肿瘤, EP 联合胆管内 RFA 也可提供长期疗效; 而对于局部复发患者, 反复 RFA 和内镜治疗仍能取得满意的结果。

术后并发症是判断治疗安全性的主要指标, 文献报道 EP 及 RFA 的术后并发症发生率与常规 ERCP 相似, 主要包括出血、急性胰腺炎、穿孔、胆道狭窄、急性胆管炎<sup>[4, 12-13]</sup>。本研究 12 例患者无一例出现术后并发症, 初步表明 EP 联合 RFA 是安全的。在 Camus 等<sup>[13]</sup>报道的研究中, 20 例患者只进行 1 次 RFA, 8 例患者在随访期间发生并发症, 但均无严重不良事件; 其中 3 例为轻症急性胰腺炎, 1 例出现血红蛋白减低(停用氯吡格雷后出血停止), 4 例出现胆管狭窄(需要球囊扩张及全覆膜金属支架放置)。在本研究中无发生不良事件发生, 但这可能与 RFA 后立即同时置入胆管支架引流或置入胰管支架预防胰腺炎发生有关。

当然, 本研究仍存在一些局限性。首先, 本研究是回顾性研究且样本量很小, 这与临床上合并胆管内侵犯的十二指肠乳头肿瘤患者的量很少有一定关系, 还需要进行多中心、更大样本的研究。其

表 1 12 例十二指肠乳头肿瘤合并胆管内浸润患者的病例资料及内镜下十二指肠乳头切除联合胆管内射频消融治疗结果

患者编号	年龄(岁)	性别	病变大小	胆管侵犯长度(mm)	病理	复发及复发时间
1	78	女	22.9 mm×15.7 mm	20	腺癌	14 个月后复发
2	73	男	35.8 mm×24.5 mm	20	腺癌	无复发
3	78	女	25.5 mm×15.5 mm	15	腺瘤伴高级别上皮内瘤变	无复发
4	75	男	43.4 mm×28.5 mm	10	腺癌	无复发
5	80	女	50.7 mm×32.9 mm	15	腺癌	无复发
6	82	男	32.5 mm×15.5 mm	15	腺癌	20 个月后复发
7	66	男	14.0 mm×7.0 mm	10	腺瘤伴高级别上皮内瘤变	无复发
8	75	男	13.0 mm×11.0 mm	10	腺瘤伴高级别上皮内瘤变	无复发
9	51	女	14.0 mm×12.0 mm	12	腺瘤伴高级别上皮内瘤变	无复发
10	59	男	11.0 mm×6.0 mm	11	腺瘤伴高级别上皮内瘤变	无复发
11	45	女	10.3 mm×3.2 mm	10	腺瘤伴低级别上皮内瘤变	无复发
12	57	女	10.3 mm×7.9 mm	12	腺瘤伴高级别上皮内瘤变	无复发

次,虽然相比以前的研究,本例随访时间较长,仍需要进行更长时间随访的前瞻性研究以进一步评价这种治疗方式的长期疗效。

综上所述,EP联合胆管内RFA治疗十二指肠乳头肿瘤合并胆管内侵犯是安全有效的,在超过一半患有腺癌的人群中,其复发率在可接受范围内。这项治疗可能对那些因多种合并症而无手术条件患者或倾向创伤小的治疗方案的患者有较高价值,但还需要进一步的研究来验证。

**利益冲突** 所有作者声明不存在利益冲突

**作者贡献声明** 王英瑜:数据收集、统计学分析、论文撰写;金杭斌、楼奇峰:实施研究、采集数据;杨建锋:研究指导、实施研究、论文修改;张筱凤:课题设计、研究指导、实施研究

### 参 考 文 献

- [1] Bohnacker S, Seitz U, Nguyen D, et al. Endoscopic resection of benign tumors of the duodenal papilla without and with intraductal growth[J]. *Gastrointest Endosc*, 2005, 62(4): 551-560. DOI: 10.1016/j.gie.2005.04.053.
- [2] Sofi AA, Khan MA, Das A, et al. Radiofrequency ablation combined with biliary stent placement versus stent placement alone for malignant biliary strictures: a systematic review and meta-analysis[J]. *Gastrointest Endosc*, 2018, 87(4):944-951.e1. DOI: 10.1016/j.gie.2017.10.029.
- [3] Rosenberg J, Welch JP, Pyrtek LJ, et al. Benign villous adenomas of the ampulla of Vater[J]. *Cancer*, 1986, 58(7): 1563-1568. DOI: 10.1002/1097-0142(19861001)58:7<1563::aid-cnrcr2820580730>3.0.co;2-e.
- [4] Winter JM, Cameron JL, Olin K, et al. Clinicopathologic analysis of ampullary neoplasms in 450 patients: implications for surgical strategy and long-term prognosis[J]. *J Gastrointest Surg*, 2010, 14(2):379-387. DOI: 10.1007/s11605-009-1080-7.
- [5] Standards of Practice Committee; Adler DG, Qureshi W, et al. The role of endoscopy in ampullary and duodenal adenomas [J]. *Gastrointest Endosc*, 2006, 64(6):849-854. DOI: 10.1016/j.gie.2006.08.044.
- [6] Ceppa EP, Burbridge RA, Rialon KL, et al. Endoscopic versus surgical ampullectomy: an algorithm to treat disease of the ampulla of Vater[J]. *Ann Surg*, 2013, 257(2): 315-322. DOI: 10.1097/SLA.0b013e318269d010.
- [7] Onkendi EO, Naik ND, Rosedahl JK, et al. Adenomas of the ampulla of Vater: a comparison of outcomes of operative and endoscopic resections[J]. *J Gastrointest Surg*, 2014, 18(9): 1588-1596. DOI: 10.1007/s11605-014-2543-z.
- [8] Petrone G, Ricci R, Familiari P, et al. Endoscopic snare papillectomy: a possible radical treatment for a subgroup of T1 ampullary adenocarcinomas[J]. *Endoscopy*, 2013, 45(5): 401-404. DOI: 10.1055/s-0032-1326213.
- [9] Yamao T, Isomoto H, Kohno S, et al. Endoscopic snare papillectomy with biliary and pancreatic stent placement for tumors of the major duodenal papilla[J]. *Surg Endosc*, 2010, 24(1):119-124. DOI: 10.1007/s00464-009-0538-8.
- [10] Irani S, Arai A, Ayub K, et al. Papillectomy for ampullary neoplasm: results of a single referral center over a 10-year period[J]. *Gastrointest Endosc*, 2009, 70(5): 923-932. DOI: 10.1016/j.gie.2009.04.015.
- [11] Li S, Wang Z, Cai F, et al. New experience of endoscopic papillectomy for ampullary neoplasms[J]. *Surg Endosc*, 2019, 33(2):612-619. DOI: 10.1007/s00464-018-6577-2.
- [12] Rustagi T, Irani S, Reddy DN, et al. Radiofrequency ablation for intraductal extension of ampullary neoplasms[J]. *Gastrointest Endosc*, 2017, 86(1): 170-176. DOI: 10.1016/j.gie.2016.11.002.
- [13] Camus M, Napoléon B, Vienne A, et al. Efficacy and safety of endobiliary radiofrequency ablation for the eradication of residual neoplasia after endoscopic papillectomy: a multicenter prospective study[J]. *Gastrointest Endosc*, 2018, 88(3):511-518. DOI: 10.1016/j.gie.2018.04.2332.