

内镜下局部切除联合化疗药物注射治疗十二指肠乳头癌

陈莉丽, 卜平, 朱海杭, 邓登豪, 陈娟, 陈超伍, 刘军

■背景资料

十二指肠乳头癌临床较为少见, 近年来随着内镜技术的普及, 发现率也逐步增多。

陈莉丽, 卜平, 朱海杭, 邓登豪, 陈娟, 陈超伍, 刘军, 扬州大学临床医学院附属医院 苏北人民医院消化内科 江苏省扬州市 225001

陈莉丽, 主要从事胃肠病学和肝胆胰疾病的研究。

作者贡献分布: 此课题由邓登豪、朱海杭及卜平设计; 数据分析由陈莉丽完成, 陈娟与陈超伍协助, 刘军修改; 论文写作由陈莉丽完成; 刘军审核。

通讯作者: 刘军, 副主任医师, 225001, 江苏省扬州市南通西路98号, 扬州大学临床医学院附属医院, 苏北人民医院消化内科。sbyy_liujun@163.com

收稿日期: 2013-12-20 修回日期: 2014-01-14

接受日期: 2014-01-18 在线出版日期: 2014-03-18

Endoscopic local resection combined with chemotherapy drug injection for duodenal papillary carcinoma

Li-Li Chen, Ping Bu, Hai-Hang Zhu, Deng-Hao Deng, Juan Chen, Chao-Wu Chen, Jun Liu

Li-Li Chen, Ping Bu, Hai-Hang Zhu, Deng-Hao Deng, Juan Chen, Chao-Wu Chen, Jun Liu, Department of Gastrointestinal Medicine, the First Affiliated Hospital of Yangzhou University, Yangzhou 225001, China

Correspondence to: Jun Liu, Associate Chief Physician, Department of Gastrointestinal Medicine, the First Affiliated Hospital of Yangzhou University, 98 Nantong West Road, Yangzhou 225001, Jiangsu Province, China. sbyy_liujun@163.com

Received: 2013-12-20 Revised: 2014-01-14

Accepted: 2014-01-18 Published online: 2014-03-18

Abstract

AIM: To observe the therapeutic value of endoscopic local resection combined with chemotherapy drug injection in duodenal papillary carcinoma.

METHODS: Eight duodenal papillary carcinoma patients who underwent endoscopic local resection combined with chemotherapy drug injection were analyzed for endoscopic ultrasound manifestations and therapeutic effect.

RESULTS: The 8 patients were followed for 2 years. After treatment, the lesions invading the submucosal layer in two cases disappeared, the lesions were reduced by 50% in 3 cases, and one case invaded the pancreatic and bile duct. Two patients developed liver metastasis, of whom

one survived and the other died. No intestinal obstruction occurred.

CONCLUSION: Endoscopic local resection combined with local injection of chemical drugs can effectively slow tumor growth and reduce duodenal obstruction in patients with duodenal papillary carcinoma.

© 2014 Baishideng Publishing Group Co., Limited. All rights reserved.

Key Words: Duodenal papillary carcinoma; Endoscopy; Chemotherapy; ERCP; Prognosis

Chen LL, Bu P, Zhu HH, Deng DH, Chen J, Chen CW, Liu J. Endoscopic local resection combined with chemotherapy drug injection for duodenal papillary carcinoma. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(8): 1184-1187 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/1184.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v22.i8.1184>

摘要

目的: 观察内镜下局部切除联合化疗药物注射在十二指肠乳头癌中的治疗价值。

方法: 对8例十二指肠乳头癌患者进行内镜下局部切除联合化疗药物注射治疗, 并就超声内镜表现、内镜下治疗效果进行分析。

结果: 8例患者, 侵犯黏膜下层的2例患者病灶消失, 侵犯固有肌层的4例患者3例缩小50%以上, 1例肿瘤外侵生长, 胰头及胆管下段侵犯, 2例有肝转移的患者1例死亡, 1例存活, 无发生十二指肠肠腔梗阻患者。

结论: 十二指肠乳头癌内镜下治疗不仅对早癌有效, 内镜下局部切除病灶, 结合局部化疗药物注射, 能够有效的延缓肿瘤生长、减缓十二指肠肠腔梗阻, 对于进展期十二指肠乳头癌同样能够带来一定的益处。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 十二指肠乳头癌; 内镜; 化疗; ERCP; 预后

核心提示: 十二指肠乳头癌内镜下治疗不仅对早

■同行评议者

袁建业, 副研究员, 上海中医药大学附属龙华医院脾胃病研究所

癌有效, 内镜下局部切除病灶, 结合局部化疗药物注射, 能够有效的延缓肿瘤生长、减缓十二指肠肠腔梗阻, 对于进展期十二指肠乳头癌同样能够带来一定的益处。

陈莉丽, 卜平, 朱海杭, 邓登豪, 陈娟, 陈超伍, 刘军. 内镜下局部切除联合化疗药物注射治疗十二指肠乳头癌. 世界华人消化杂志 2014; 22(8): 1184-1187 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/1184.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v22.i8.1184>

0 引言

十二指肠乳头癌临床较为少见, 近年来随着内镜技术的普及, 发现率有逐步增多的趋势, 临床十二指肠乳头癌的治疗主要采取胰十二指肠切除术, 也有相关报道, 对于早期局限在黏膜下层的乳头癌可行内镜下切除^[1], 但由于早期不易发现, 发现时多并发转移, 已丧失手术机会, 同时因术后并发症发生率高, 部分患者不愿接受手术、或患者系高龄、基础病重等难以耐受较大手术, 我们给予此部分患者行内镜下瘤体圈套切除+局灶化疗药物注射, 取得了良好疗效. 现报道如下。

1 材料和方法

1.1 材料 选取2008-03/2010-12行十二指肠镜下瘤体圈套整片或者分片切除的患者8例、局部APC烧灼+局灶化疗药物注射治疗, 其中男性3例, 女性5例, 年龄56-76岁, 平均年龄67.4岁, 患者均因黄疸就诊, B超均提示: 胆总管扩张, 其中6例患者磁共振胰胆管成像(magnetic resonance cholangiopancreatography, MRCP)显示: 胆总管扩张明显, 壶腹病变可能, 7例患者上腹部CT提示十二指肠乳头占位可能, 2例合并肝转移, 8例均经十二指肠镜病理证实为十二指肠乳头癌, 与家属沟通, 无转移的患者首先建议行手术治疗, 其中2例因有肝转移丧失手术机会, 4例患者因高龄, 基础状态欠佳, 难以耐受手术; 2例患者及家属放弃手术患者, 坚决不同意手术. 经患者和家属的同意, 建议患者行内镜下治疗。

1.2 方法

1.2.1 术前十二指肠镜诊断: 8例患者均先行十二指肠镜, 临床诊断十二指肠乳头占位, 其中肿块型6例, 未露型2例, 然后行病理活检以了解病变的性质, 待活检病理结果作进一步处理. 明确诊断后, 无远处转移的患者给予超声内镜检查, 明

确十二指肠乳头癌侵犯层次。

1.2.2 手术: 采用Olympus TJF240十二指肠镜, 行内镜下十二指肠乳头切除术. 根据乳头形态, 如为未露型则行黏膜下注射, 用圈套器距肿瘤边缘圈套切除乳头处外露肿瘤(瘤体<2 cm, 给予直接圈套; >2 cm采取分片圈套), 裸露创面给予APC烧灼至焦痂; 如果瘤体大, 肿瘤破坏明显, 直接给予APC烧灼. 然后给予配置5-FU 500 mg及艾恒100 mg药物后, 局部注射4-5点, 同时选择性给予胆胰管圣诞树支架置入(cook公司). 患者回病房后给予禁食12 h, 术后监测血淀粉酶及白细胞水平, 同时给予预防性抗生素、制酸剂(奥美拉唑或泮托拉唑)、生长抑素及止吐剂(托烷司琼)应用. 术后3 mo、半年、1及2年进行十二指肠镜复查, 并在残蒂四周取4块病理活检, 根据内镜下瘤体情况及病理报告对局部进行再次内镜下治疗及支架取出或者置换。

1.2.3 随访: 术后随访两年, 观察: (1)术后并发症, 近期: 包括出血、胰腺炎、胆管炎及化疗不良反应等, 远期: 十二指肠梗阻、胆管支架长时间置入相关的脱落、胆管炎、胆管结石等; (2)瘤体增长、复发情况: 按照WHO关于实体瘤的疗效标准. 分为完全缓解(complete remission, CR): 肿瘤消失; 部分缓解(partial response, PR): 肿瘤缩小50%以上; 稳定(no change, NC): 瘤体缩小不到50%或增大未超过25%; 进展(progressive disease, PD): 瘤体增大25%以上. 以CR+PR为有效, NC+PD为无效。

2 结果

2.1 超声内镜 本组8例患者, 有2例有远处转移, 2例侵犯黏膜下层, 4例侵犯至固有肌层以上。

2.2 内镜下治疗 8例均顺利进行内镜下治疗, 所有病例内镜治疗至少2次以上. 其中3例内镜下治疗4次, 2例治疗3次, 3例治疗2次。

2.3 并发症 经内镜逆行胰胆管造影(endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP), 术后并发出血1例, 经内科保守治疗好转, 无胰腺炎、穿孔等并发症, 无化疗药物相关不良反应出现. ERCP术后远期(均支架置入后1年以上), 胆管内合并结石2例, 出现胆管炎1例, 无1例出现十二指肠肠腔梗阻。

2.4 随访 随访2年, 1例合并肝转移患者, 肿瘤进展伴脏器多发转移于病程19 mo死亡. 其他7例存活, 其中2例病灶CR, 外观未见明显瘤体, 活检

■ 研究前沿

临床十二指肠乳头癌的治疗主要采取胰十二指肠切除术, 近年来对于早期十二指肠乳头癌也进行内镜下切除。

■相关报道

也有相关报道,对于早期局限在黏膜下层的乳头癌可行内镜下切除。

未见肿瘤细胞;其余5例目前病情尚稳定,内镜下复查3例局部肿瘤缩小超过50%(NC),1例局部肿瘤无增长,但肝脏多发转移(PD),1例CT提示肿瘤外侵生长,胰头及胆管下段侵犯(PD)。

3 讨论

十二指肠乳头癌临床较少见,十二指肠乳头癌发生于乳头开口附近,容易发生胆管梗阻出现黄疸而引起临床重视,约占胃肠道肿瘤的5%^[2],十二指肠镜活检即可做出确诊。十二指肠乳头癌好发年龄多为40-60岁^[3],以往十二指肠乳头癌的治疗主要为胰十二指肠切除术,患者5年生存率约45%-65%,但术后并发症却高达30%-50%,手术死亡率为2%-5%^[4-8]。近年来国内外也都有局部手术切除十二指肠乳头癌取得较好效果的报道^[9,10],内镜局部切除法则有创伤小、并发症少等特点,特别适合于不愿接受手术、或患者系高龄、基础病重等难以耐受较大手术患者^[11-13]。但所选的病例皆是针对局限在黏膜层或者黏膜下层的乳头早期病变,而对于有远处转移的、侵犯固有肌层的眼镜下治疗未有相关报道。

十二指肠乳头癌多为向肠腔内生长,我们首先置入胆管支架(均使用圣诞树塑料支架),所以在乳头癌切除时用普通圈套器首先套住支架,然后以支架为中心圈套住瘤体,对不能一次圈套住的,可以分次分块圈套,由于支架置入不会造成胆管开口闭塞,同时根据支架所在位置,可以确定电切深度,避免穿孔。电切后创面裸露及由于肿瘤的基部不规则切缘,给予局部APC电凝烧灼,使创面形成焦痂,从而减少出血。然后给予局部注射化疗药物,大量高浓度的抗肿瘤药物直接注射在癌组织及临近淋巴结中,对癌组织破坏效力更高,同时能通过淋巴引流对区域淋巴结转移起到治疗作用,疗效显著且化疗不良反应轻微。由于肿瘤组织脆,电切后创面及注射针眼等因素可能造成出血,本组1例在切除过程中出血,给予内镜下喷洒去甲肾上腺素,患者出血控制,术后均未表现有出血征象,无穿孔病例,同时术后未出现明显化疗反应,无恶心呕吐等消化系反应及骨髓抑制病例。本组切除肿瘤组织后,根据胆汁及胰液流出情况,酌情放置胆胰管内支架。主要为防止术后局部水肿、瘢痕狭窄而发生引流不畅,诱发胆管炎、胰腺炎发生,本组仅两例放置胰管支架,但术后有3例淀粉酶3倍以上增高,1例有轻度腹痛现象,经保守

治疗,症状很快缓解,可能由于ERCP术前肿瘤本身已经造成胰管一定程度上的阻塞,即使术中对于胰管开口有一定的损伤,并不会明显诱发胰腺炎发生。

本组8例患者,2例侵犯黏膜下层,4例侵犯至固有肌层以上,有2例有远处转移,治疗后随访2年,其中侵犯黏膜下层的2例患者病灶消失,侵犯固有肌层的4例患者3例瘤体缩小50%以上,1例肿瘤外侵生长,胰头及胆管下段侵犯,2例有肝转移的患者1例死亡,1例存活,无发生十二指肠肠腔梗阻患者,2年生存率87.5%,和相关报道外科手术相似^[14,15]。我们认为对于侵犯黏膜层及黏膜下层的十二指肠乳头癌患者,应首选内镜下局部切除,且局部化疗药物注射能够进一步弥补局部切除的切缘不足或者深度不够的缺点,而对于侵犯固有肌层但不能耐受或拒绝外科手术的患者,行局部切除并行局部化疗药物注射也能够明显控制病变局部的发展,减少十二指肠梗阻的发生,改善患者的预后,而对于合并远处转移的患者,能够改善十二指肠梗阻的情况,但可能无法改善患者的预后,对于侵犯固有肌层以上的及远处转移的患者还需要结合全身静脉化疗,以改善患者的预后。

总之,十二指肠乳头癌内镜下治疗不仅对早癌有效,内镜下局部切除病灶,同时结合局部化疗药物注射,能够有效的延缓肿瘤生长、减少十二指肠肠腔梗阻率,对于有转移或者来源于固有肌层的病变同样能够带来一定的益处。

4 参考文献

- 1 张筱凤, 张啸, 李平, 吕文, 黄海涛. 内镜治疗十二指肠乳头癌六例. 中华消化内镜杂志 2004; 21: 396-397
- 2 DeOliveira ML, Triviño T, de Jesus Lopes Filho G. Carcinoma of the papilla of Vater: are endoscopic appearance and endoscopic biopsy discordant? *J Gastrointest Surg* 2006; 10: 1140-1143 [PMID: 16966033]
- 3 Gassler N, Knüchel R. [Tumors of Vater's ampulla]. *Pathologie* 2012; 33: 17-23 [PMID: 22293786 DOI: 10.1007/s00292-011-1546-8]
- 4 Shinkawa H, Takemura S, Kiyota S, Uenishi T, Kaneda K, Sakae M, Urata Y, Ohata K, Nozawa A, Kubo S. Long-term outcome of surgical treatment for ampullary carcinoma. *Hepatogastroenterology* 2012; 59: 1010-1012 [PMID: 22580650 DOI: 10.5754/hge10788]
- 5 Hartel M, Wente MN, Sido B, Friess H, Büchler MW. Carcinoid of the ampulla of Vater. *J Gastroenterol Hepatol* 2005; 20: 676-681 [PMID: 15853978]
- 6 Duffy JP, Hines OJ, Liu JH, Ko CY, Cortina G, Isacoff WH, Nguyen H, Leonardi M, Tompkins RK, Reber HA. Improved survival for adenocarcinoma of the ampulla of Vater: fifty-five consecutive resections. *Arch Surg* 2003; 138: 941-948; discussion

- 941-948 [PMID: 12963649]
- 7 Feng J, Zhou X, Mao W. Prognostic analysis of carcinoma of the ampulla of Vater: pancreaticoduodenectomy versus local resection. *Hippokratia* 2012; 16: 23-28 [PMID: 23930053]
- 8 Beger HG, Thorab FC, Liu Z, Harada N, Rau BM. Pathogenesis and treatment of neoplastic diseases of the papilla of Vater: Kausch-Whipple procedure with lymph node dissection in cancer of the papilla of Vater. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2004; 11: 232-238 [PMID: 15368106]
- 9 Zhong J, Palta M, Willett CG, McCall SJ, Bulusu A, Tyler DS, White RR, Uronis HE, Pappas TN, Czito BG. The role of local excision in invasive adenocarcinoma of the ampulla of Vater. *J Gastrointest Oncol* 2013; 4: 8-13 [PMID: 23450004 DOI: 10.3978/j.issn.2078-6891.2012.055]
- 10 Platz T, Bain A, Kuvshinov B. The role of local excision in invasive adenocarcinoma of the ampulla of Vater. *J Gastrointest Oncol* 2013; 4: 1-2 [PMID: 23451327 DOI: 10.3978/j.issn.2078-6891.2013.004]
- 11 Liu N, Liang H, Li Q, Wang DC, Zhang RP, Wang JC, Hao XS. [Determinants of long-term survival in 38 patients with carcinoma of ampulla of Vater treated by local resection]. *Zhonghua Zhongliu Zazhi* 2005; 27: 629-631 [PMID: 16438877]
- 12 Demetriades H, Zacharakis E, Kirou I, Pramateftakis MG, Sapidis N, Kanellos I, Betsis D. Local excision as a treatment for tumors of ampulla of Vater. *World J Surg Oncol* 2006; 4: 14 [PMID: 16524478]
- 13 Bulat C, Bişca L, Stoian M. [Tumors of the ampulla of Vater--local or radical resection?]. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi* 2006; 110: 609-612 [PMID: 17571553]
- 14 顾宗廷, 俞文隆, 魏永鹏, 李兴, 张文杰. 十二指肠乳头癌淋巴结转移特点与手术预后的关系. *中华肝胆外科杂志* 2013; 19: 177-182
- 15 潘金铎, 候元凯, 张东, 吴辉, 刘兴国, 刘江伟, 郑文建, 李廷军, 高伟. 十二指肠乳头癌行胰十二指肠切除术疗效及预后因素分析. *肝胆胰外科杂志* 2012; 24: 362-366

■同行评价

内镜下局部切除病灶, 结合局部化疗药物注射, 对于晚期十二指肠乳头癌患者多提供一种选择, 有一定的研究价值。

编辑 田滢 电编 鲁亚静

