

- [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, Rımbaş 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

胰腺癌是一种早期诊断困难、根治手术率低、生活质量及预后极差的恶性肿瘤,其死亡率在我国所有恶性肿瘤中排第 6 位<sup>[1]</sup>,在美国排第 4 位<sup>[2]</sup>。据预测,到 2030 年胰腺癌将成为仅次于肺癌的第二大致致死性恶性肿瘤<sup>[3]</sup>。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诊治研究并取得突破性进展,极大提高了患者的生存期及生活质量。本文就 EUS 在中晚期胰腺癌诊治中的研究进展作一综述。

### 一、EUS 相关新技术在胰腺癌诊断中的应用

1. EUS 组织弹性成像技术(EUS-elastography, EUS-EG): EUS-EG 可根据不同胰腺组织受压后的变形差别,将不同的硬度用不同的色彩显示出来,从而对胰腺实性肿物进行鉴别诊断。研究显示其从周围组织中识别胰腺癌的总敏感度为 97%,特异度为 67%<sup>[4]</sup>,可以提高 EUS 扫查对胰腺癌的检出率。此外, EUS-EG 还能够计算组织的应变率(strain ratio, SR),实现对组织弹性特征的定量分析。最近 Shi 等<sup>[5]</sup>研究发现,使用 EUS-EG 测量胰腺癌的 SR 与外科手术获得胰腺癌组织的间质成分比例呈正相关,并且高 SR 是进展期胰腺癌患者预后差的独立危险因素;而对于使用白蛋白紫杉醇联合吉西他滨治疗方案的患者,高 SR 则与生存期改善有关。此研究进一步提示 SR 不仅可以辅助诊断胰腺癌,而且与行胰腺癌手术治疗的患者的生存期以及白蛋白紫杉醇联合吉西他滨治疗方案的疗效有关,拓宽了 EUS-EG 的应用范围。

2. EUS 声学造影增强技术(contrast-enhanced-EUS, CE-EUS): CE-EUS 能够通过注射微泡形态的超声造影剂来发现血管中非常缓慢的血流信号,且不会产生多普勒相关的伪迹,因而可在 EUS 检查时实时显示胰腺肿瘤的血供,以辅助判断病灶的良恶性和判断预后。近期一项 Meta 分析显示, CE-EUS 对胰腺癌诊断的敏感度和特异度分别为 93% 和 80%<sup>[6]</sup>。CE-EUS 识别胰腺癌具有较高的敏感度,其与 EUS 引导下的细针穿刺抽吸术(EUS-guided fine-needle aspiration, EUS-FNA)相结合有助于降低因个人技术等元素造成的假阴性结果,提高恶性病灶检出率。

3. EUS 引导下细针穿刺活检术(EUS-guided fine-needle biopsy, EUS-FNB): EUS-FNB 是目前获取胰腺恶性病变细胞学样本的一线诊断技术,其获取的标本可进行快速病理涂片、液基细胞学等检查。但 EUS-FNB 存在一定的假阴性率,对临床症状和影像学提示为恶性胰腺占位者不能仅根据 FNA 阴性结果便予以排除<sup>[7]</sup>。近年来,临床上有多种新型 EUS-FNB 针投入使用,其穿刺端设计为反向斜角或叉头状,更易获得高质量的组织学标本,不仅可以提高病理形态学诊断率,还可进行 KRAS、TP53 和 SMAD4 等目标基因测序<sup>[8]</sup>,从而预测疾病的预后以及选择合适的特异性药物治疗分子靶点,这有助于将胰腺癌治疗带入个性化医学的时代<sup>[9]</sup>。

此外,类器官研究也是一项肿瘤精准治疗的研究热点。类器官是一种以表现肿瘤个体化结构、功能特征来研究肿瘤基因突变与表达过程以及药物敏感性实验的三维模型<sup>[10]</sup>。

以往胰腺癌类器官通常是由外科手术获得肿瘤组织培养得出的,然而胰腺癌作为一种手术切除率很低的肿瘤,大部分胰腺癌患者无法通过手术培养个体化胰腺癌类器官<sup>[10]</sup>。最近 Tiriac 等<sup>[11]</sup>进行的一项前瞻性研究中,成功由 EUS-FNB 穿刺针取得的胰腺癌组织培养得到了胰腺癌类器官,经过培养后的 P5 阶段的类器官与从手术来源的 P5 类器官相匹配,这一研究为胰腺癌类器官研究开启了新的篇章。

### 二、EUS 相关新技术在胰腺癌治疗中的应用

1. EUS 引导下瘤体内注射治疗(EUS-guided fine-needle intratumoral injection, EUS-FNI): EUS-FNI 是在 EUS 引导下将无水乙醇、化疗药物及其他抗肿瘤药物精确地注射到胰腺肿瘤组织中,从而抑制或杀死肿瘤细胞的一种治疗方法。EUS-FNI 介导的无水乙醇或联合紫杉醇注射治疗胰腺囊性肿瘤和神经内分泌肿瘤的临床疗效已得到认可<sup>[12]</sup>,近年来更多的研究关注于 EUS 引导下注射抗肿瘤药物或活化淋巴细胞、病毒载体、溶瘤病毒、树突细胞等新型生物制剂联合全身化疗治疗胰腺癌。近期 Levy 等<sup>[13]</sup>对 36 例进展期胰腺癌患者在常规全身化疗前行肿瘤内吉西他滨注射治疗,每例患者肿瘤内注射 2.5 mL 吉西他滨注射液,术后无不良事件发生,有 4 例患者治疗后胰腺癌评估降级并接受手术治疗,接受治疗的患者平均生存期为 10.4 个月,术后 6 个月和 12 个月生存率分别为 78% 和 44%。Nishimura 等<sup>[14]</sup>进行的另一项研究采用可以抑制胰腺肿瘤生长增殖作用位点碳水化合物硫转移酶 15(CHST15)的双链 RNA 寡核苷酸(STNM01),对 6 例胰腺癌患者进行 EUS-FNI 治疗,无手术相关并发症发生,4 周后肿瘤平均大小由 30.7 mm 变为 29.3 mm,6 例患者术前均高表达 CHST15,治疗 4 周后有 2 例患者体内 CHST15 水平明显下降,最终这两例患者的平均生存期长于其余 4 例患者(15 个月比 5.7 个月),提示 STNM01 注射治疗可以改善胰腺癌患者的预后。目前的体外细胞培养及动物试验初步证明了 EUS-FNI 在胰腺癌治疗中的疗效和安全性,期待未来有更多大样本的临床试验去进一步验证。

2. EUS 引导下射频消融术(EUS-radiofrequency ablation, EUS-RFA): 射频消融术(radiofrequency ablation, RFA)是一种使用高频交流电磁电流产生的热效应使组织凝固性坏死的技术。RFA 在外科手术以及经皮穿刺术中消融局部进展型胰腺癌中的疗效已经得到了多项研究的证实。但胰腺自身的解剖情况特殊,胰头部有胆总管经过,周围邻近胃、十二指肠、横结肠、门静脉,在手术或经皮穿刺术中使用 RFA 可能损伤这些组织器官并造成严重后果<sup>[15]</sup>。而 EUS-RFA 则可以利用 EUS 对血管、胰胆管的清晰显像,通过胰腺 RFA 导管对肿瘤进行精准的定位治疗,尽可能地提高治疗有效性和减少对周围组织的损伤。目前已有几项小样本量研究对 EUS-RFA 治疗局部进展期胰腺癌的安全性和可行性进行了探索。Crinò 等<sup>[16]</sup>使用 18 G 的 STARmed 导管对 7 例 III 期胰腺癌和 1 例肾透明细胞癌胰头转移癌患者进行了治疗,7 例胰

腺癌患者均经全身放化疗后处于无法行手术切除治疗的局部进展期,但无远处转移灶。研究中手术技术成功率为 100%,术后增强 CT 显示平均消融体积为  $3.75 \text{ cm}^3$  ( $0.72 \sim 12.6 \text{ cm}^3$ ),约为肿瘤体积的 30% ( $5.8\% \sim 73.5\%$ ),随访期内仅有 3 例患者出现轻度腹痛,无严重并发症发生。目前研究可以证明 EUS-RFA 治疗胰腺癌是安全可行的,能够为部分无法或拒绝行根治手术治疗的胰腺癌患者提供一种综合治疗手段,但其对疾病进展和总体生存率的影响仍不清楚,需更多的大样本临床研究来证实其远期疗效。

3. EUS 引导下金标置入:金标是一种可标记肿瘤位置的放射学金属标记物,能在放射治疗中准确引导射线,减少对周围正常组织的辐射。在 EUS 引导下进行胰腺癌金标置入无需 X 线透视,并具有较高的技术成功率和较低的移位率。传统的金标直径较大,需使用 19 G 穿刺针进行放置,而现在最新的线圈型金标则可以通过更小、更灵活的 22 G 穿刺针放置<sup>[17]</sup>。尽管有研究表明经手术放置的金标位置可能比经 EUS 更为理想,但经 EUS 放置的金标仍然达到了很高的肿瘤定位率,且具有创伤小、安全性高等优势,较经手术和经 CT 引导放置的途径可操作性更强<sup>[18]</sup>。

### 三、EUS 相关新技术在胰腺癌合并症治疗中的应用

1. EUS 引导下胆道引流 (EUS-guided biliary drainage, EUS-BD):胰头及钩突部是胰腺癌的好发部位,此部位的肿瘤不断增大往往会压迫胆总管下段,导致出现梗阻性黄疸和肝功能损害等症状。对于无法行手术切除的进展期胰腺癌患者,内镜下胆道引流无疑是解除胆道梗阻首选的姑息治疗方法<sup>[19]</sup>。经内镜逆行胰胆管造影术 (endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP) 是经典的内镜下胆道引流手段,胆道梗阻解除率可达到 90% 以上,然而仍有少部分的进展期胰腺癌患者无法顺利完成 ERCP 胆道引流术<sup>[20]</sup>,对于这部分患者,替代治疗方法包括经皮经肝胆管引流术 (percutaneous transhepatic cholangial drainage, PTCD)、外科干预以及近期发展起来的 EUS-BD。与 PTCD 相比,EUS-BD 可以在 EUS 引导下经胃或十二指肠穿刺胆管,通过在胆道和胃肠道之间建立直接引流通路,这种方法可以避免胆汁的外流失,且受腹水影响较小。目前文献中报道的 EUS-BD 病例数已超过 1 000 例,其平均技术成功率和临床缓解率分别为 91% 和 88%<sup>[19]</sup>。目前有研究将 EUS-BD 与 PTCD 进行比较,结果发现对于 ERCP 手术失败的患者,两者的技术成功率差异无统计学意义,但 EUS-BD 具有更佳的临床效果,且不良事件发生率和再介入率更低<sup>[21]</sup>。因此,可以说 EUS-BD 是在 ERCP 失败时较 PTCD 更优的替代治疗方案。另有研究将 EUS-BD 与 ERCP 相比较。Paik 等<sup>[22]</sup>完成的一项 EUS-BD 与 ERCP 治疗胆道恶性梗阻的随机对照研究中,为避免两者在患者操作难度上的偏倚,将 EUS-BD 作为等同于 ERCP 的首选引流方法之一(而不是作为 ERCP 失败后的补救措施),结果发现两者在技术和临床成功率方面差异无统计学意义,而 EUS-BD 术后不良事件发生率低、支架通畅率高、再

干预率低且患者术后 12 周的生活质量改善更明显。另有一项 Meta 分析则显示,EUS-BD 与 ERCP 在技术和临床成功率、操作时间、不良事件发生率和支架通畅率方面差异均无统计学意义,但 EUS-BD 发生支架功能不全的可能性更低<sup>[23]</sup>。EUS-BD 的缺点在于操作难度较高,需要内镜医师熟练掌握 ERCP 和 EUS 操作技术,另外最好能得到放射科、外科等多学科支持和协作<sup>[23]</sup>。因此,EUS-BD 是否可以作为胰腺癌胆道梗阻的主要治疗手段还需进一步证明。

2. EUS 引导下腹腔神经介入治疗 (EUS-guided celiac neurolysis, EUS-CPN):疼痛是中晚期胰腺癌最主要的症状之一,约 75% 的患者在癌症的晚期经历了明显的疼痛,这严重影响了患者的生活质量<sup>[24]</sup>。EUS-CPN 在 EUS 引导下通过向腹腔神经丛注射乙醇或苯酚实现对腹腔神经丛的永久性化学消融,是治疗胰腺癌疼痛的有效方法。目前研究显示 EUS-CPN 对胰腺癌疼痛的缓解率为 54%~88%,平均有效镇痛时间为 8~10 周<sup>[25]</sup>。关于何时应行 EUS-CPN 治疗,目前尚无定论。Nagels 等<sup>[26]</sup>认为应在患者对药物镇痛效果不佳或者副作用影响大的情况下考虑采用 EUS-CPN 治疗。Wyse 等<sup>[27]</sup>则将 EUS-CPN 治疗与传统药物镇痛治疗进行随机对照试验,发现对于手术无法切除的胰腺癌患者,首次诊断即行 EUS-CPN 较传统药物镇痛治疗的短期(治疗后 3 个月内)镇痛效果更佳,治疗后吗啡的使用量明显减少,显著减轻了患者对镇痛药物的成瘾性。另有研究者直接对腹腔神经节注射无水乙醇治疗胰腺癌疼痛。有两项研究将 EUS-CPN 与 EUS 引导下腹腔神经节注射无水乙醇 (EUS-celiac ganglia neurolysis, EUS-CGN) 的疗效进行了对比,均发现后者对胰腺癌镇痛的有效率显著高于前者<sup>[28-29]</sup>。另外,近期一项通过在尸体上进行的 EUS-CPN 和 EUS-CGN 的对照试验发现,对腹腔神经节注射高剂量乙醇可以弥散至更大区域并同时阻滞腹腔神经丛,从而认为 EUS-CGN 可以同时达到 EUS-CPN 阻滞腹腔神经丛的效果<sup>[30]</sup>。但这说明 EUS-CGN 疗效优于 EUS-CPN (尤其是双侧注射法) 证据力度不够,两者孰优孰劣仍需高质量临床随机对照试验予以证实。除传统化学药物以外,还有多种新型神经阻滞的方法,如 EUS 引导下置入放射性粒子<sup>125</sup>I 消融腹腔神经节<sup>[31]</sup>以及 EUS-RFA 消融腹腔神经节<sup>[32]</sup>等,均有明显的缓解疼痛、提高患者生活质量的作用。总体来说,EUS-CPN 治疗的安全性较高,且大多数并发症是轻度、自限性的。然而值得注意的是,有研究发现 EUS-CPN 治疗是使患者生存期缩短的独立危险因素,且 EUS-CGN 较 EUS-CPN 对生存期影响更大<sup>[33-34]</sup>。据分析,接受神经阻滞治疗的患者与未行者相比,病程处于更晚期,这可能是造成上述研究中治疗后患者生存率缩短的原因<sup>[33]</sup>,但这也提醒研究者,除了镇痛效果以外,有必要进一步研究探索 EUS-CPN 治疗对患者预后的影响。

3. EUS 引导下胃肠吻合术 (EUS-guided gastroenterostomy, EUS-GE):原发肿瘤压迫、多发淋巴结肿大或肝转移瘤等常导致胰头癌患者在疾病晚期出现十二指肠梗阻,进而造成进



食困难、营养不良、脱水和电解质紊乱等严重并发症。在这种情况下,姑息治疗的主要目标是为患者建立一个经口进食通道,从而维持患者的基本食物摄入、延长生存期以及提高生活质量。通常采用内镜下置入十二指肠支架来解除梗阻,但支架再阻塞率较高。EUS-GE 可以在 EUS 引导下经胃穿刺空肠形成瘘道并放置支架进行引流<sup>[35]</sup>。最近一项回顾性研究将 22 例 EUS-GE 与 78 例内镜下支架置入术解除十二指肠恶性梗阻的病例进行比较,两者的技术成功率均为 100%,而 EUS-GE 置入支架较内镜下支架置入的临床成功率更高,再介入率以及不良事件发生率更低<sup>[36]</sup>。因此对于 EUS 操作经验丰富的高水平医疗中心,EUS-GE 是解除十二指肠梗阻的理想手段之一。

#### 四、结语

总之,以 EUS 为核心的相关内镜技术日趋成熟,在胰腺癌的诊断和治疗中发挥了越来越重要的作用。今后,一方面应继续发挥内镜活检取材的独特优势,同时结合病理分子生物学技术,提高对胰腺癌个性化诊断和精准治疗能力;另一方面应完善中晚期胰腺癌及合并症的内镜治疗技术,形成治疗规范,致力于提高患者的生活质量、延长生存时间。

**利益冲突** 所有作者声明不存在利益冲突

#### 参 考 文 献

- [ 1 ] 陈万青, 郑荣寿, 张思维, 等. 2012 年中国恶性肿瘤发病和死亡分析[J]. 中国肿瘤, 2016, 25(1):1-8. DOI: 10.11735/j.issn.1004-0242.2016.01.A001.
- [ 2 ] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019[J]. CA Cancer J Clin, 2019, 69(1):7-34. DOI: 10.3322/caac.21551.
- [ 3 ] Rahib L, Smith BD, Aizenberg R, et al. Projecting cancer incidence and deaths to 2030: the unexpected burden of thyroid, liver, and pancreas cancers in the United States[J]. Cancer Res, 2014, 74(11):2913-2921. DOI: 10.1158/0008-5472.CCR-14-0155.
- [ 4 ] Lu Y, Chen L, Li C, et al. Diagnostic utility of endoscopic ultrasonography-elastography in the evaluation of solid pancreatic masses: a meta-analysis and systematic review[J]. Med Ultrason, 2017, 19(2):150-158. DOI: 10.11152/mu-987.
- [ 5 ] 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, 2020, 271(3):559-565. DOI: 10.1097/SLA.0000000000002998.
- [ 6 ] Yamashita Y, Shimokawa T, Napoléon B, et al. Value of contrast-enhanced harmonic endoscopic ultrasonography with enhancement pattern for diagnosis of pancreatic cancer: A meta-analysis[J]. Dig Endosc, 2019, 31(2):125-133. DOI: 10.1111/den.13290.
- [ 7 ] Khan MA, Grimm IS, Ali B, et al. A meta-analysis of endoscopic ultrasound-fine-needle aspiration compared to endoscopic ultrasound-fine-needle biopsy: diagnostic yield and the value of onsite cytopathological assessment[J]. Endosc Int Open, 2017, 5(5):E363-375. DOI: 10.1055/s-0043-101693.
- [ 8 ] Elhanafi S, Mahmud N, Vergara N, et al. Comparison of endoscopic ultrasound tissue acquisition methods for genomic analysis of pancreatic cancer[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2019, 34(5):907-913. DOI: 10.1111/jgh.14540.
- [ 9 ] Du Y, Zhao B, Liu Z, et al. Molecular Subtyping of Pancreatic Cancer: Translating Genomics and Transcriptomics into the Clinic [J]. J Cancer, 2017, 8(4):513-522. DOI: 10.7150/jca.17622.
- [ 10 ] Boj SF, Hwang CI, Baker LA, et al. Organoid models of human and mouse ductal pancreatic cancer[J]. Cell, 2015, 160(1-2):324-338. DOI: 10.1016/j.cell.2014.12.021.
- [ 11 ] Tiriach H, Bucobo JC, 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. DOI: 10.1016/j.gie.2017.12.032.
- [ 12 ] Kaplan J, Khalid A, Cosgrove N, et al. Endoscopic ultrasound-fine needle injection for oncological therapy [J]. World J Gastrointest Oncol, 2015, 7(12):466-472. DOI: 10.4251/wjgo.v7.i12.466.
- [ 13 ] Levy MJ, Alberts SR, Bamlet WR, et al. EUS-guided fine-needle injection of gemcitabine for locally advanced and metastatic pancreatic cancer[J]. Gastrointest Endosc, 2017, 86(1):161-169. DOI: 10.1016/j.gie.2016.11.014.
- [ 14 ] Nishimura M, Matsukawa M, Fujii Y, et al. Effects of EUS-guided intratumoral injection of oligonucleotide STNM01 on tumor growth, histology, and overall survival in patients with unresectable pancreatic cancer[J]. Gastrointest Endosc, 2018, 87(4):1126-1131. DOI: 10.1016/j.gie.2017.10.030.
- [ 15 ] Chu KF, Dupuy DE. Thermal ablation of tumours: biological mechanisms and advances in therapy [J]. Nat Rev Cancer, 2014, 14(3):199-208. DOI: 10.1038/nrc3672.
- [ 16 ] Crinò SF, D'Onofrio M, Bernardoni L, et al. EUS-guided Radiofrequency Ablation (EUS-RFA) of Solid Pancreatic Neoplasm Using an 18-gauge Needle Electrode: Feasibility, Safety, and Technical Success[J]. J Gastrointest Liver Dis, 2018, 27(1):67-72. DOI: 10.15403/jgld.2014.1121.271.eus.
- [ 17 ] Dávila Fajardo R, Lekkerkerker SJ, van der Horst A, et al. EUS-guided fiducial markers placement with a 22-gauge needle for image-guided radiation therapy in pancreatic cancer [J]. Gastrointest Endosc, 2014, 79(5):851-855. DOI: 10.1016/j.gie.2013.12.027.
- [ 18 ] Varadarajulu S, Trevino JM, Shen S, et al. The use of endoscopic ultrasound-guided gold markers in image-guided radiation therapy of pancreatic cancers: a case series [J]. Endoscopy, 2010, 42(5):423-425. DOI: 10.1055/s-0029-1243989.
- [ 19 ] Dumonceau JM, Tringali A, Papanikolaou IS, et al. Endoscopic biliary stenting: indications, choice of stents, and results; European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical

- Guideline - Updated October 2017 [J]. *Endoscopy*, 2018, 50 (9):910-930. DOI: 10.1055/a-0659-9864.
- [20] Chen Q, Jin P, Ji X, et al. Management of difficult or failed biliary access in initial ERCP: A review of current literature [J]. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*, 2019, 43 (4): 365-372. DOI: 10.1016/j.clinre.2018.09.004.
- [21] Sharaiha RZ, Khan MA, Kamal F, et al. Efficacy and safety of EUS-guided biliary drainage in comparison with percutaneous biliary drainage when ERCP fails: a systematic review and meta-analysis [J]. *Gastrointest Endosc*, 2017, 85 (5): 904-914. DOI: 10.1016/j.gie.2016.12.023.
- [22] Paik WH, Lee TH, Park DH, et al. EUS-Guided Biliary Drainage Versus ERCP for the Primary Palliation of Malignant Biliary Obstruction: A Multicenter Randomized Clinical Trial [J]. *Am J Gastroenterol*, 2018, 113 (7): 987-997. DOI: 10.1038/s41395-018-0122-8.
- [23] Logiudice FP, Bernardo WM, Galetti F, et al. Endoscopic ultrasound-guided vs endoscopic retrograde cholangiopancreatography biliary drainage for obstructed distal malignant biliary strictures: A systematic review and meta-analysis [J]. *World J Gastrointest Endosc*, 2019, 11 (4): 281-291. DOI: 10.4253/wjge.v11.i4.281.
- [24] Drewes AM, Campbell CM, Ceyhan GO, et al. Pain in pancreatic ductal adenocarcinoma: A multidisciplinary, International guideline for optimized management [J]. *Pancreatol*, 2018, 18 (4): 446-457. DOI: 10.1016/j.pan.2018.04.008.
- [25] Minaga K, Takenaka M, Kamata K, et al. Alleviating Pancreatic Cancer-Associated Pain Using Endoscopic Ultrasound-Guided Neurolysis [J]. *Cancers (Basel)*, 2018, 10 (2): 50. DOI: 10.3390/cancers10020050.
- [26] Nagels W, Pease N, Bekkering G, et al. Celiac plexus neurolysis for abdominal cancer pain: a systematic review [J]. *Pain Med*, 2013, 14 (8): 1140-1163. DOI: 10.1111/pme.12176.
- [27] Wyse JM, Carone M, Paquin SC, et al. Randomized, double-blind, controlled trial of early endoscopic ultrasound-guided celiac plexus neurolysis to prevent pain progression in patients with newly diagnosed, painful, inoperable pancreatic cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29 (26): 3541-3546. DOI: 10.1200/JCO.2010.32.2750.
- [28] Ascunce G, Ribeiro A, Reis I, et al. EUS visualization and direct celiac ganglia neurolysis predicts better pain relief in patients with pancreatic malignancy (with video) [J]. *Gastrointest Endosc*, 2011, 73 (2): 267-274. DOI: 10.1016/j.gie.2010.10.029.
- [29] Doi S, Yasuda I, Kawakami H, et al. Endoscopic ultrasound-guided celiac ganglia neurolysis vs. celiac plexus neurolysis: a randomized multicenter trial [J]. *Endoscopy*, 2013, 45 (5): 362-369. DOI: 10.1055/s-0032-1326225.
- [30] Kappelle W, Bleys R, van Wijck A, et al. EUS-guided celiac ganglia neurolysis: a clinical and human cadaver study (with video) [J]. *Gastrointest Endosc*, 2017, 86 (4): 655-663. DOI: 10.1016/j.gie.2017.01.041.
- [31] Wang KX, Jin ZD, Du YQ, et al. EUS-guided celiac ganglion irradiation with iodine-125 seeds for pain control in pancreatic carcinoma: a prospective pilot study [J]. *Gastrointest Endosc*, 2012, 76 (5): 945-952. DOI: 10.1016/j.gie.2012.05.032.
- [32] Bang JY, Sutton B, Hawes RH, et al. EUS-guided celiac ganglion radiofrequency ablation versus celiac plexus neurolysis for palliation of pain in pancreatic cancer: a randomized controlled trial (with videos) [J]. *Gastrointest Endosc*, 2019, 89 (1): 58-66.e3. DOI: 10.1016/j.gie.2018.08.005.
- [33] Levy MJ, Gleeson FC, Topazian MD, et al. Combined Celiac Ganglia and Plexus Neurolysis Shortens Survival, Without Benefit, vs Plexus Neurolysis Alone [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2019, 17 (4): 728-738.e9. DOI: 10.1016/j.cgh.2018.08.040.
- [34] Fujii-Lau LL, Bamlet WR, Eldrige JS, et al. Impact of celiac neurolysis on survival in patients with pancreatic cancer [J]. *Gastrointest Endosc*, 2015, 82 (1): 46-56.e2. DOI: 10.1016/j.gie.2014.12.036.
- [35] Ikeuchi N, Itoi T, Tsuchiya T, et al. One-step EUS-guided gastrojejunostomy with use of lumen-apposing metal stent for afferent loop syndrome treatment [J]. *Gastrointest Endosc*, 2015, 82 (1): 166. DOI: 10.1016/j.gie.2015.01.010.
- [36] Ge PS, Young JY, Dong W, et al. EUS-guided gastroenterostomy versus enteral stent placement for palliation of malignant gastric outlet obstruction [J]. *Surg Endosc*, 2019, 33 (10): 3404-3411. DOI: 10.1007/s00464-018-06636-3.

(收稿日期:2019-12-19)

(本文编辑:顾文景)