

· 专家论坛 ·

超声内镜在胰腺神经内分泌肿瘤诊治中的新进展

覃山羽

广西医科大学第一附属医院消化内科, 南宁 530021

Email: qsy0511@163.com



覃山羽, 教授、主任医师、博士生导师。现任广西医科大学第一附属医院消化内科副主任、消化二病区主任。主持国家自然科学基金项目 3 项, 全国多中心研究项目 1 项, 省厅级科研基金项目 7 项, 以第一负责人获得广西科技进步二等奖 1 项、三等奖 1 项, 广西医药卫生适宜技术推广一等奖 3 项。长期工作在临床一线, 擅长复杂疑难消化内镜诊疗技术。现任中华医学会消化内镜学分会委员, 中华医学会消化内镜学分会胰腺协作组副组长, 亚太超声内镜联盟委员, 中国抗癌协会消化内镜分会常委, 广西医学会消化内镜分会主任委员, 广西医师协会消化内镜分会主任委员

【提要】 胰腺神经内分泌肿瘤占胰腺原发性肿瘤的 1%~2%, 呈逐年上升趋势。因其具有独特的生物学表现, 超声内镜在其诊疗中具有精准、安全、有效的优势。就胰腺神经内分泌肿瘤的诊疗历程进行了回顾, 并展望了未来的研究方向。

【关键词】 胰腺肿瘤; 神经内分泌肿瘤; 超声内镜; 消化内镜消融术

Application of endoscopic ultrasonography in the diagnosis and treatment of pancreatic neuroendocrine tumors

Qin Shanyu

Department of Gastroenterology, The First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530021, China

Email: qsy0511@163.com

神经内分泌肿瘤(neuroendocrine tumors, NETs)是一组起源于神经内分泌细胞的肿瘤, 可存在于所有器官中, 尤其是肺、消化道和胰腺^[1]。胰腺神经内分泌肿瘤(pancreatic neuroendocrine tumors, pNETs)作为 NETs 的一个分支, 于 1869 年首次被描述, 其与胰腺癌相比, 具有相对独特的生物学表现, 在临床诊疗和管理上也有所差异。临床上, 将 pNETs 分为无功能 pNETs(non-functional-pNETs, NF-pNETs)及有功能

pNETs (functional-pNETs, F-pNETs), 60%~90% 的 pNETs 为 NF-pNETs^[2]。F-pNET 相对罕见, 根据其分泌的激素分为胰岛素瘤、胰高血糖素瘤、胃泌素瘤和血管活性肠肽瘤等, 临床常表现为特异性的综合征^[3]。pNETs 的发病率约为 0.08/万, 占胰腺原发性肿瘤的 1%~2%, 呈逐年上升趋势^[4]。目前认为 pNETs 均有恶性潜能, 预后具有多样性, 在临床诊疗中经常被误诊和漏诊^[5]。近年来, 随着超声内镜

DOI: 10.3760/cma.j.cn321463-20220305-00104

收稿日期 2022-03-05 本文编辑 唐涌进

引用本文: 覃山羽. 超声内镜在胰腺神经内分泌肿瘤诊治中的新进展[J]. 中华消化内镜杂志, 2022, 39(8): 611-615. DOI: 10.3760/cma.j.cn321463-20220305-00104.



(endoscopic ultrasound, EUS)技术及内镜器械的快速发展,EUS在pNETs诊断和治疗中的作用越来越突出。本文就EUS在pNETs诊治中的应用进展作一简述。

一、EUS在pNETs诊断中的应用

EUS可经胃壁或十二指肠清晰地观察胰腺及周围情况,是早期诊断pNETs及明确术前分期的重要方法。pNETs典型的EUS特征为椭圆或类圆形、均匀低回声病灶,边界清楚,可有囊性变或钙化,部分病灶也可呈等回声改变,极少数病灶还可表现为高回声、边缘不规则^[6-7]。EUS对pNETs诊断准确率高达98%,灵敏度达87.2%,特异度达98%^[8]。与CT、MRI和生长抑素受体显像检查相比,EUS在识别最大径为2~5 mm的胰腺微小病灶更具优势^[7,9]。

EUS引导下细针抽吸术(endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration, EUS-FNA)可以进行病理诊断及判断肿瘤的恶性程度,有助于制定正确的治疗方案。研究显示EUS-FNA诊断pNETs的敏感度、特异度和准确率分别为98.9%、100%和99.9%^[10]。EUS-FNA标本与手术标本WHO分类的符合率为69.2%~77.8%^[11-12],当除去肿瘤细胞少于2 000个的EUS-FNA标本时,符合率可上升至90.0%^[12]。EUS-FNA标本虽然在大多数情况下与手术标本的Ki-67分级是一致的,但仍可能存在低估G2、G3级pNETs的风险,因而在临床实践中需保持谨慎态度^[13]。

造影增强超声内镜(contrast-enhanced EUS, CE-EUS)可更精确地定位胰腺实质内的血管结构和病变,常用于局灶胰腺肿块的鉴别诊断。大部分pNETs血供丰富,呈高增强,炎性病变血供较丰富,呈均匀增强,而胰腺癌为乏血供组织,呈低增强或晚期增强。研究表明CE-EUS诊断pNETs的敏感度达78.9%~96%,特异度达82%~98.7%,在一定程度上弥补了EUS-FNA的不足^[14-15]。超声造影不仅仅作为诊断手段,亦可作为疗效随访的观察指标。此外,亦有学者应用EUS弹性成像、EUS数字图像分析、胰胆管内超声等技术来提高pNETs的检出率,为pNETs的鉴别诊断提供更多依据^[16-19]。

二、EUS在pNETs治疗中的应用

外科手术创伤大、并发症多、治疗费用高等缺点不容忽视,EUS如今正从单纯的诊断工具转变成诊断与治疗功能并存的重要手段。EUS技术的不断发展使得超声探头能对胰腺病灶进行准确定位以及更大程度接近胰腺,穿刺针装置的应用使得胰

腺囊实性病灶内注射消融成为可能,也为临床治疗提供了新的思路。EUS引导消融技术包括无水乙醇及聚桂醇消融、射频消融、光动力学治疗以及激光消融。其中,后两者目前已应用于胰腺癌的治疗并取得了肯定疗效^[20-21],但鲜有报道其在pNETs中的应用。

1. EUS引导下注射无水乙醇消融

无水乙醇瘤内注射可引起细胞脱水、蛋白质变性和脉管系统栓塞,从而使肿瘤组织凝固坏死^[22]。早在2006年,Jürgensen等^[23]首次报道了EUS引导下无水乙醇注射消融胰岛素瘤,向肿瘤内注射95%乙醇共8 mL后,患者再无低血糖发作,全身状况好转。此后,EUS引导下无水乙醇消融治疗无条件手术或恶性度低的pNETs患者,得到越来越多肯定,其被认为在技术上安全可行^[24-27]。无水乙醇消融也广泛应用于胰腺囊性病变的治疗,有研究显示,无水乙醇消融比外科微创手术治疗胰腺囊性病变安全,但治疗的有效性及安全性仍存在争议^[28-29]。2013年,我们报道了国内首例EUS引导下无水乙醇瘤内注射治疗良性胰岛素瘤病例,术后患者再无低血糖发作,实验室检查证实患者获得完全缓解,该研究表明对于不能行外科手术治疗的患者,EUS引导下无水乙醇瘤内注射可作为一种选择^[30]。之后,我们团队应用该技术治疗的胰岛素瘤患者,全部注射成功,术后大部分患者血糖很快恢复正常,并发症少,随访至今,大部分患者血糖水平维持稳定,无需再行手术或其他药物治疗。

EUS引导下注射无水乙醇消融治疗的不良事件主要包括腹痛、出血和急性胰腺炎。对于F-pNETs,其治疗目标为使肿瘤细胞坏死,减轻激素高分泌综合征,消除临床症状,直至瘤体消失。而对于NF-pNETs而言,因其恶性潜能大,即使患者无症状或偶发,消融治疗也应达到使肿瘤组织、上皮细胞、囊壁等完全坏死,影像学提示瘤体完全栓塞^[23, 26, 31-33]。截至2020年,所有报道的EUS引导下注射无水乙醇治疗pNETs的研究中,F-pNETs成功率为94.7%,而NF-pNETs成功率在50%~80%,随访中,不良反应发生率为23.3%,其中胰腺炎发生率14%^[31]。治疗NF-pNETs达到瘤体完全消融存在较大难度,不同的治疗目标使得报道中两者的治疗成功率存在差异。然而有研究对40例pNETs患者(其中NF-pNETs 39例,胰岛素瘤1例)使用无水乙醇及碘油1:1混合注射,成功率60%,急性胰腺炎的发生率仅为3.2%,无水乙醇的注射剂量或许与

治疗后的并发症发生有关^[34]。另有一项研究对 5 例不适合外科手术或拒绝外科手术的长径<2 cm 的 G1 或 G2 期 NF-pNETs 患者进行 EUS 引导下注射无水乙醇消融治疗,单次无水乙醇用量不超过 1 mL,纳入的 5 例患者总无水乙醇用量中位数为 1 mL(范围为 0.9~1.8 mL),4 例完全消融,无不良反应发生^[35]。治疗中最佳无水乙醇用量,以及乙醇用量与不良反应、消融成功率之间的关系如何,有待更多研究进一步探索。

2. EUS 引导下注射聚桂醇消融

聚桂醇作为一种有轻度麻醉作用的硬化剂,被广泛应用于食管静脉曲张的治疗。其可破坏内皮细胞膜,促进细胞凋亡,从而使静脉闭塞,且具有不引起溢出物坏死,无论血管内或血管周围注射均无痛,无致畸胎、诱变、癌变、基因毒性等优点^[36],现广泛应用于肝、肾、甲状腺囊肿的治疗。据报道,其不良反应发生率低于无水乙醇^[37-38]。

许多研究已经表明,EUS 引导下注射聚桂醇治疗胰腺囊性病变安全、有效、疗效稳定^[39-40]。然而,鲜有关于 EUS 引导下注射聚桂醇治疗胰腺实性病灶的报道。2016 年,我们首次报道采用 10 mL:100 mg 聚桂醇作为硬化剂,在 EUS 引导下向胰岛素瘤内注射 0.9 mL 的病例,患者术后低血糖发作症状消失,实验室及影像学检查证实获得完全缓解,未见出血、胰腺炎、胰瘘等并发症,表明聚桂醇可作为新的硬化剂安全地用于 EUS 引导注射治疗胰岛素瘤^[41]。随后,我们对 7 例胰岛素瘤患者行 EUS 引导下聚桂醇瘤内注射,患者术后临床症状均有所缓解,且均未发生不良反应^[42]。至今,全国多中心已完成 93 例,我们单中心已完成 62 例 pNETs 的 EUS 引导下注射消融治疗,其中胰岛素瘤为 52 例,除了 4 例患者(2 例瘤体为全胰多发,2 例瘤体无包膜且靠近胰管)疗效欠佳转行外科手术外,余患者的症状均控制良好。

3. EUS 引导下射频消融术(EUS-guided radiofrequency ablation, EUS-RFA)

在目前的消融技术中,EUS-RFA 可行性和有效性最高^[31]。EUS-RFA 主要是一种肿瘤原位治疗技术,基本原理是将电极针插入病灶内,当射频发生器发生高频电磁波时,电极针周围组织内的极性分子和离子振动、摩擦,温度可高达 80~120 °C,从而使局部组织细胞产生不可逆的热凝固变性、坏死,以达到破坏组织病灶的目的^[43]。除了对组织有直接的热损伤作用外,RFA 的热效应还能随即激活

患者体内的肿瘤特异性 T 淋巴细胞和巨噬细胞,使之发挥协同抗肿瘤作用^[44]。一项纳入 12 项研究共 61 例患者的系统回顾表明,EUS-RFA 治疗 pNETs(平均长径为 16 mm,其中 30% 为胰岛素瘤)成功率为 96%,不良事件发生率为 13.7%,EUS-RFA 对于微小的 pNETs 有较好治疗效果^[45]。我们研究团队对 3 例胰岛素瘤患者行 EUS-RFA,术后 1 例患者出现了急性胰腺炎。对于不同大小的病灶,<1 cm 病灶 EUS-RFA 的疗效较好,毁损完全,≥1 cm 的病灶需多次多针道毁损。EUS-RFA 与 EUS 引导下注射消融相比较,无论操作难度、并发症、医疗费用均明显增高,但亦可作为一种微创的治疗方法。目前研究初步证明,EUS-RFA 是一种安全、可行的新方法,在 pNETs 的临床治疗中具有一定的应用前景,但仍需前瞻性、大样本、多中心、长期随访的临床研究验证。

三、EUS 治疗操作技巧及经验体会

(1)术前诊断:EUS 联合 CE-EUS 对 pNETs 诊断的准确率及敏感度均高于 CT 和(或)MRI,如 EUS 不能发现病灶,血生化检查指标达到胰岛素瘤的诊断标准,可以选择⁶⁸Ga-PET-CT 进一步寻找病灶。(2)穿刺针的选择:不同型号穿刺针对 EUS 引导下注射消融的治疗效果无影响,我们通常采用 22 G 穿刺针,如病变在钩突或紧邻血管则选用 25 G 穿刺针。(3)注射方式:根据肿瘤长径来决定注射方式,对于<2 cm 的肿瘤,采用中心注射方式,抽取适量消融剂,避开血管和胰管,缓慢注入肿瘤内部,直至强回声云雾状在肿瘤内完全弥散,撤针前停留 1 min 以减少消融剂携带造成穿刺道邻近正常组织的坏死,随后拔针迅速;对于>2 cm 的肿瘤,注射时可运用缓慢退针,扇形针道的方法使消融剂渗透更完全。(4)消融剂的选择:考虑无水乙醇存在细胞毒性、渗漏可致周围组织坏死且目前国内无水乙醇获取途径受限,我们一般选择聚桂醇作为消融剂。聚桂醇持续时间较长,但弥散速度及弥散程度较无水乙醇差,临床上观察血糖稳定的时间可为术后 1 周,而无水乙醇的疗效判定时间约为术后 6 h。(5)消融剂的用量:可根据消融剂的弥散阴影做判断,消融剂弥散到肿瘤边缘时即可停止注射。如果肿瘤邻近重要血管或胰管时,消融剂注射量应相应减少以减少并发症的发生。总的原则就是,在避免严重并发症的前提下,多点注射消融剂以达到对肿瘤组织的最大消融效果,术中可行超声内镜造影评估消融剂的用量是否足够。(6)疗效评估:术中可采

用 CE-EUS 实时评估病灶消融是否完全,术后的随访和监测亦采用 CE-EUS。(7)术后处理:疗效评估以监测血糖、同步胰岛素及 C 肽,患者血糖平稳且无不适即可出院,如果出现血清淀粉酶升高、急性胰腺炎等并发症,则按内镜并发症处理即可。(8)随访监测:除了观察临床症状,血糖、同步胰岛素及 C 肽等实验室检查外,还可应用 CE-EUS 或增强 CT 来评估疗效,并根据病灶的大小、密度、回声及血供等因素来决定后续是再次行 EUS 引导下注射消融还是外科手术治疗。(9)多发的 pNETs 可以选用 EUS 引导下注射消融或外科手术,但如果病灶数量多且散在全胰,注射治疗效果一般较差,可以尽早行外科手术治疗,原因可能是病灶较多时,较难完全损毁病灶,因而患者症状反复发作。

四、总结与展望

EUS 引导下消融治疗有望成为治疗微小 pNETs (<2 cm) 的选择,并为拒绝手术、无条件手术患者带来福音,也避免了许多术后高风险并发症的发生,我们随访 8 年的研究表明,EUS 引导下消融术对于微小 pNETs 安全有效。然而,目前有一些问题仍处于探索中,例如 EUS 引导下注射剂的选择、用量,注射方式的最优化,剂量相关的有效性和不良反应发生率间如何权衡,对于微小 pNETs (最大径 ≤ 2 cm) 及 NF-pNETs 应选择治疗还是长期随访,EUS 引导下光动力治疗以及激光消融治疗是否可以和胰腺癌一样应用于 pNETs 中等。这些问题需要更多、更大样本的多中心研究和长期随访来给予答案。相信在不久的将来,经过不断总结临床经验和完善操作规范,EUS 在 pNETs 诊治的应用将会越来越广泛。

利益冲突 作者声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Dasari A, Shen C, Halperin D, et al. Trends in the incidence, prevalence, and survival outcomes in patients with neuroendocrine tumors in the United States[J]. *JAMA Oncol*, 2017,3(10):1335-1342. DOI: 10.1001/jamaoncol.2017.0589.
- [2] Metz DC, Jensen RT. Gastrointestinal neuroendocrine tumors: pancreatic endocrine tumors[J]. *Gastroenterology*, 2008,135(5):1469-1492. DOI: 10.1053/j.gastro.2008.05.047.
- [3] Falconi M, Eriksson B, Kaltsas G, et al. ENETS consensus guidelines update for the management of patients with functional pancreatic neuroendocrine tumors and non-functional pancreatic neuroendocrine tumors[J]. *Neuroendocrinology*, 2016,103(2):153-171. DOI: 10.1159/000443171.
- [4] Hallet J, Law CH, Cukier M, et al. Exploring the rising incidence of neuroendocrine tumors: a population-based analysis of epidemiology, metastatic presentation, and outcomes[J]. *Cancer*, 2015, 121(4): 589-597. DOI: 10.1002/cncr.29099.
- [5] Perri G, Prakash LR, Katz M. Pancreatic neuroendocrine tumors[J]. *Curr Opin Gastroenterol*, 2019,35(5):468-477. DOI: 10.1097/MOG.0000000000000571.
- [6] Pellicano R, Fagoonee S, Altruda F, et al. Endoscopic imaging in the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors[J]. *Minerva Endocrinol*, 2016,41(4):490-498.
- [7] Rustagi T, Farrell JJ. Endoscopic diagnosis and treatment of pancreatic neuroendocrine tumors[J]. *J Clin Gastroenterol*, 2014, 48(10):837-844. DOI: 10.1097/MCG.0000000000000152.
- [8] Puli SR, Kalva N, Bechtold ML, et al. Diagnostic accuracy of endoscopic ultrasound in pancreatic neuroendocrine tumors: a systematic review and meta analysis[J]. *World J Gastroenterol*, 2013,19(23):3678-3684. DOI: 10.3748/wjg.v19.i23.3678.
- [9] Patel KK, Kim MK. Neuroendocrine tumors of the pancreas: endoscopic diagnosis[J]. *Curr Opin Gastroenterol*, 2008,24(5): 638-642. DOI: 10.1097/MOG.0b013e32830bf7fb.
- [10] Krishna SG, Bhattacharya A, Li F, et al. Diagnostic differentiation of pancreatic neuroendocrine tumor from other neoplastic solid pancreatic lesions during endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration[J]. *Pancreas*, 2016, 45(3):394-400. DOI: 10.1097/MPA.0000000000000488.
- [11] Fujimori N, Osoegawa T, Lee L, et al. Efficacy of endoscopic ultrasonography and endoscopic ultrasonography-guided fine-needle aspiration for the diagnosis and grading of pancreatic neuroendocrine tumors[J]. *Scand J Gastroenterol*, 2016,51(2):245-252. DOI: 10.3109/00365521.2015.1083050.
- [12] Hasegawa T, Yamao K, Hijioka S, et al. Evaluation of Ki-67 index in EUS-FNA specimens for the assessment of malignancy risk in pancreatic neuroendocrine tumors[J]. *Endoscopy*, 2014,46(1):32-38. DOI: 10.1055/s-0033-1344958.
- [13] Hwang HS, Kim Y, An S, et al. Grading by the Ki-67 labeling index of endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration biopsy specimens of pancreatic neuroendocrine tumors can be underestimated[J]. *Pancreas*, 2018, 47(10): 1296-1303. DOI: 10.1097/MPA.0000000000001157.
- [14] Palazzo M, Napoléon B, Gincul R, et al. Contrast harmonic EUS for the prediction of pancreatic neuroendocrine tumor aggressiveness (with videos)[J]. *Gastrointest Endosc*, 2018, 87(6):1481-1488. DOI: 10.1016/j.gie.2017.12.033.
- [15] Kitano M, Kudo M, Yamao 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. DOI: 10.1038/ajg.2011.354.
- [16] Iglesias-Garcia J, Lindkvist B, Lariño-Noia J, et al. Differential diagnosis of solid pancreatic masses: contrast-enhanced harmonic (CEH-EUS), quantitative-elastography (QE-EUS), or both?[J]. *United European Gastroenterol J*, 2017,5(2):236-246. DOI: 10.1177/2050640616640635.
- [17] 沈丹杰, 陈柯, 孙蕴伟. 超声内镜数字图像分析技术对胰腺神经内分泌肿瘤良恶性鉴别的作用初探[J]. *中华消化杂志*, 2017, 37(1):13-18. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1432.2017.01.006.
- [18] Menzel J, Domschke W. Intraductal ultrasonography may localize islet cell tumours negative on endoscopic ultrasound [J]. *Scand J Gastroenterol*, 1998,33(1):109-112. DOI: 10.1080/00365529850166301.
- [19] Furukawa T, Ohashi K, Yamao K, et al. Intraductal ultrasonography of the pancreas: development and clinical potential[J]. *Endoscopy*, 1997, 29(6): 561-569. DOI: 10.1055/s-2007-1004259.

- [20] DeWitt JM, Sandrasegaran K, O'Neil B, et al. Phase 1 study of EUS-guided photodynamic therapy for locally advanced pancreatic cancer[J]. *Gastrointest Endosc*, 2019, 89(2): 390-398. DOI: 10.1016/j.gie.2018.09.007.
- [21] Di Matteo FM, Saccomandi P, Martino M, et al. Feasibility of EUS-guided Nd:YAG laser ablation of unresectable pancreatic adenocarcinoma[J]. *Gastrointest Endosc*, 2018, 88(1): 168-174. e1. DOI: 10.1016/j.gie.2018.02.007.
- [22] Zhang WY, Li ZS, Jin ZD. Endoscopic ultrasound-guided ethanol ablation therapy for tumors[J]. *World J Gastroenterol*, 2013, 19(22): 3397-3403. DOI: 10.3748/wjg.v19.i22.3397.
- [23] Jürgensen C, Schuppan D, Naser F, et al. EUS-guided alcohol ablation of an insulinoma[J]. *Gastrointest Endosc*, 2006, 63(7): 1059-1062. DOI: 10.1016/j.gie.2005.10.034.
- [24] Oh HC, Seo DW, Lee TY, et al. New treatment for cystic tumors of the pancreas: EUS-guided ethanol lavage with paclitaxel injection[J]. *Gastrointest Endosc*, 2008, 67(4): 636-642. DOI: 10.1016/j.gie.2007.09.038.
- [25] Levy MJ, Thompson GB, Topazian MD, et al. US-guided ethanol ablation of insulinomas: a new treatment option[J]. *Gastrointest Endosc*, 2012, 75(1): 200-206. DOI: 10.1016/j.gie.2011.09.019.
- [26] Park DH, Choi JH, Oh D, et al. Endoscopic ultrasonography-guided ethanol ablation for small pancreatic neuroendocrine tumors: results of a pilot study[J]. *Clin Endosc*, 2015, 48(2): 158-164. DOI: 10.5946/ce.2015.48.2.158.
- [27] Tamagno G, Scherer V, Caimo A, et al. Endoscopic ultrasound features of multiple endocrine neoplasia type 1-related versus sporadic pancreatic neuroendocrine tumors: a single-center retrospective study[J]. *Digestion*, 2018, 98(2): 112-118. DOI: 10.1159/000487939.
- [28] Moyer MT, Dye CE, Sharzei S, et al. Is alcohol required for effective pancreatic cyst ablation? The prospective randomized CHARM trial pilot study[J]. *Endosc Int Open*, 2016, 4(5): E603-607. DOI: 10.1055/s-0042-105431.
- [29] Vazquez-Sequeiros E, Maluf-Filho F. Endosonography-guided ablation of pancreatic cystic tumors: Is it justified? [J]. *Gastrointest Endosc*, 2016, 83(5): 921-923. DOI: 10.1016/j.gie.2015.10.032.
- [30] 覃山羽, 姜海行, 雷荣娥, 等. 超声内镜引导下无水酒精瘤内注射治疗胰岛细胞瘤的观察研究[J]. *微创医学*, 2013, 8(6): 669-671, 729.
- [31] Rimba M, Rizzatti G, Larghi A. EUS-guided ablation of pancreatic neoplasms[J]. *Minerva Gastroenterol (Torino)*, 2022, 68(2): 186-201. DOI: 10.23736/S2724-5985.21.02866-7.
- [32] Muscatiello N, Nacchiero M, Della Valle N, et al. Treatment of a pancreatic endocrine tumor by ethanol injection (PEI) guided by endoscopic ultrasound[J]. *Endoscopy*, 2008, 40 (Suppl 2): E83. DOI: 10.1055/s-2007-995540.
- [33] Dąbkowski K, Gajewska P, Walter K, et al. Successful EUS-guided ethanol ablation of insulinoma, four-year follow-up. Case report and literature review[J]. *Endokrynol Pol*, 2017, 68(4): 472-479. DOI: 10.5603/EP.2017.0053.
- [34] Choi JH, Park DH, Kim MH, et al. Outcomes after endoscopic ultrasound-guided ethanol-lipiodol ablation of small pancreatic neuroendocrine tumors[J]. *Dig Endosc*, 2018, 30(5): 652-658. DOI: 10.1111/den.13058.
- [35] Matsumoto K, Kato H, Kawano S, et al. Efficacy and safety of scheduled early endoscopic ultrasonography-guided ethanol reinjection for patients with pancreatic neuroendocrine tumors: prospective pilot study[J]. *Dig Endosc*, 2020, 32(3): 425-430. DOI: 10.1111/den.13552.
- [36] Duffy DM. Sclerosants: a comparative review[J]. *Dermatol Surg*, 2010, 36 (Suppl 2): 1010-1025. DOI: 10.1111/j.1524-4725.2009.01469.x.
- [37] Xue J, Geng X. Curative effect of lauromacrogol and absolute ethyl alcohol injection guided by ultrasound on simplex hepatic cyst[J]. *Pak J Pharm Sci*, 2015, 28(2 Suppl): 697-700.
- [38] Dell'Atti L. Comparison between the use of 99% ethanol and 3% polidocanol in percutaneous echoguided sclerotherapy treatment of simple renal cysts[J]. *Urol Ann*, 2015, 7(3): 310-314. DOI: 10.4103/0974-7796.152026.
- [39] Du C, Chai N, Linghu E, et al. Long-term outcomes of EUS-guided lauromacrogol ablation for the treatment of pancreatic cystic neoplasms: 5 years of experience[J]. *Endosc Ultrasound*, 2022, 11(1): 44-52. DOI: 10.4103/EUS-D-20-00231.
- [40] Linghu E, Du C, Chai N, et al. A prospective study on the safety and effectiveness of using lauromacrogol for ablation of pancreatic cystic neoplasms with the aid of EUS[J]. *Gastrointest Endosc*, 2017, 86(5): 872-880. DOI: 10.1016/j.gie.2017.03.1525.
- [41] 覃山羽, 刘芷玲, 姜海行, 等. 内镜超声引导下无水乙醇注射治疗良性胰岛素瘤的疗效分析 [J]. *中华消化内镜杂志*, 2016, 33 (2): 72-76. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-5232.2016.02.002.
- [42] Qin S, Liu Y, Ning H, et al. EUS-guided lauromacrogol ablation of insulinomas: a novel treatment[J]. *Scand J Gastroenterol*, 2018, 53(5): 616-620. DOI: 10.1080/00365521.2017.1402206.
- [43] Smith I, Kahaleh M. Biliary tumor ablation with photodynamic therapy and radiofrequency ablation[J]. *Gastrointest Endosc Clin N Am*, 2015, 25(4): 793-804. DOI: 10.1016/j.giec.2015.06.013.
- [44] Bastianpillai C, Petrides N, Shah T, et al. Harnessing the immunomodulatory effect of thermal and non-thermal ablative therapies for cancer treatment[J]. *Tumour Biol*, 2015, 36(12): 9137-9146. DOI: 10.1007/s13277-015-4126-3.
- [45] Imperatore N, de Nucci G, Mandelli ED, et al. Endoscopic ultrasound-guided radiofrequency ablation of pancreatic neuroendocrine tumors: a systematic review of the literature [J]. *Endosc Int Open*, 2020, 8(12): E1759-E1764. DOI: 10.1055/a-1261-9605.