

·病例报道·

内镜下光动力治疗胰腺导管内乳头状黏液性肿瘤 2 例

张洪战¹ 刘珊珊² 胡冰³ 张明¹ 庄东海¹ 孙斌¹ 张铜¹¹山东省立第三医院肝胆外科, 济南 250031; ²济南市儿童医院儿童重症医学科, 济南 250022; ³海军军医大学第三附属医院消化内科, 上海 200433

通信作者: 张铜, Email: zhangkai.2159@163.com

【提要】 胰腺导管内乳头状黏液性肿瘤是一种以导管扩张、导管内乳头状生长和黏液分泌为特征的肿瘤, 具有一定的恶变潜能。内镜下光动力治疗是一种腔内局部治疗肿瘤的新技术, 可使肿瘤组织坏死、脱落, 达到局部杀灭肿瘤的作用。本文报道了 2 例内镜下光动力治疗该病的病例, 总体疗效满意。

【关键词】 胰胆管造影术, 内窥镜逆行; 光动力治疗; 胰腺导管内乳头状黏液性肿瘤

Endoscopic photodynamic therapy for pancreatic intraductal papillary mucinous neoplasm: two cases report

Zhang Hongzhan¹, Liu Shanshan², Hu Bing³, Zhang Ming¹, Zhuang Donghai¹, Sun Bin¹, Zhang Kai¹¹Department of Hepatobiliary Surgery, Shandong Provincial Third Hospital, Jinan 250031, China;²Department of Pediatric Intensive Care Unit, Jinan Children's Hospital, Jinan 250022, China; ³Department of Gastroenterology, The Third Affiliated Hospital of Naval Medical University, Shanghai 200433, China

Corresponding author: Zhang Kai, Email: zhangkai.2159@163.com

例 1 患者男, 84 岁, 因“上腹部胀痛 2 d”于 2020 年 8 月 14 日入院。既往冠心病 30 年, 高血压 3 年, 前列腺增生 1 年, 1 年前曾行心脏起搏器置入术。体格检查: 皮肤、巩膜无黄染, 上腹部轻压痛, 肝区轻叩痛, Murphy 征阴性。化验结果示: 丙氨酸转氨酶 58.7 U/L, 天冬氨酸转氨酶 153.8 U/L, 白蛋白 35 g/L, CA19-9 35.27 U/mL。上腹部增强 CT 提示胰腺黏液性腺瘤(图 1)。2020 年 8 月 19 日, ERCP 造影见胆总管及胰头颈部胰管扩张(图 2A); SpyGlass 子镜探查见胰头颈部管壁散在多发结节状乳头样增生(图 3), SpyGlass 可顺利通过主胰管, SpyBite 于胰管壁增生处取活检, 观察胆总管扩张, 于胆总管内放置 1 枚双猪尾胆道塑料支架, 胰管内放置鼻胰管引流。术后予抗感染、保肝、抑酸抑酶等治疗, 患者恢复好, 病理结果提示胰腺乳头状腺瘤, 低级别上皮内瘤变。患者家属拒绝外科手术及放化疗等, 同意进一步行内镜下光动力治疗(photodynamic therapy, PDT), 并签署手术知情同意书。避光条件下静脉滴注血卟啉注射液(剂量 4 mg/kg, 重庆迈乐生物制药有限公司), 嘱患者避光至术后 1 个月。注射后 48 h 及 72 h 分别行内镜下 PDT, 采用 4 cm 长度柱状光纤(波长 630 nm, 桂林市兴达光电医疗器械有限公司), X 线透视下进行光纤(头端 2 个标记点)定位, 分 2 段照射

(图 4A), 术后 SpyGlass 探查见肿瘤组织变性、坏死(图 4B)。第一次内镜下 PDT 术后 6 周内镜复查, 自胰管内拖出大量胶冻样黏液及坏死脱落组织, SpyGlass 探查见散在的肿瘤样增生组织(图 5A), 行第二次内镜下 PDT(图 5B、5C)。第二次内镜下 PDT 术后 3 个月再次内镜复查, 造影见胰管内片状充盈缺损影, 球囊清理后 SpyGlass 探查见胰头颈部残存少许基底部增生组织, 胰管未见明显狭窄(图 6A), 结合患者家属意见行第三次内镜下 PDT(图 6B), 术后 6 周复查, 胰头颈部管壁光滑, 无明显增生组织残留(图 6C)。患者术后恢复顺利, 无操作相关并发症出现。2021 年 8 月因“胆囊结石并急性胆囊炎”于我院行腹腔镜下胆囊切除术。随访至 2022 年 2 月, 患者恢复良好, 腹部增强 CT 未见胰腺导管内乳头状黏液性肿瘤(intraductal papillary mucinous neoplasm, IPMN)复发表现, 胆胰管扩张程度较 PDT 前明显减轻。

例 2 患者女, 76 岁, 因“上腹部胀痛不适半个月”于 2020 年 7 月 28 日入院。体格检查: 皮肤巩膜无黄染, 上腹明显压痛, Murphy 征阴性。化验 CA19-9 35.3 U/mL。外院 CT 提示胰头增大, 胰管扩张。我院 MRCP 示胰头部增大, 主胰管最大径约 1.8 cm, 考虑 IPMN。2020 年 7 月 31 日行 ERCP,

DOI: 10.3760/cma.j.cn321463-20230424-00287

收稿日期 2023-04-24 本文编辑 顾文景

引用本文: 张洪战, 刘珊珊, 胡冰, 等. 内镜下光动力治疗胰腺导管内乳头状黏液性肿瘤 2 例[J]. 中华消化内镜杂志, 2023, 40(12): 1017-1019. DOI: 10.3760/cma.j.cn321463-20230424-00287.



造影见胰头段胰管直径约 2.0 cm, 内见片状充盈缺损影, 球囊拖取出大量胶冻样黏液, SpyGlass 探查见胰头段管壁多发结节状乳头样增生, SpyBite 活检后送病理, 放置鼻胰管引流。术后腹部胀痛明显缓解, 病理结果提示胰腺低级别乳头状黏液腺瘤。患者家属商议后拒绝行外科手术, 同意行

内镜下 PDT。术前准备同例 1。注射后 48 h 及 72 h 分别行内镜下 PDT, 分 2 段进行胰头颈部胰管腔内照射, 操作步骤同例 1。PDT 后即刻 SpyGlass 探查, 见胰头颈部管壁增生组织变性、坏死, 部分脱落, 放置 2 枚胰管支架。术后 2 个月行内镜复查, 取出胰管支架, 拖取出少量胶冻样黏液及坏死脱

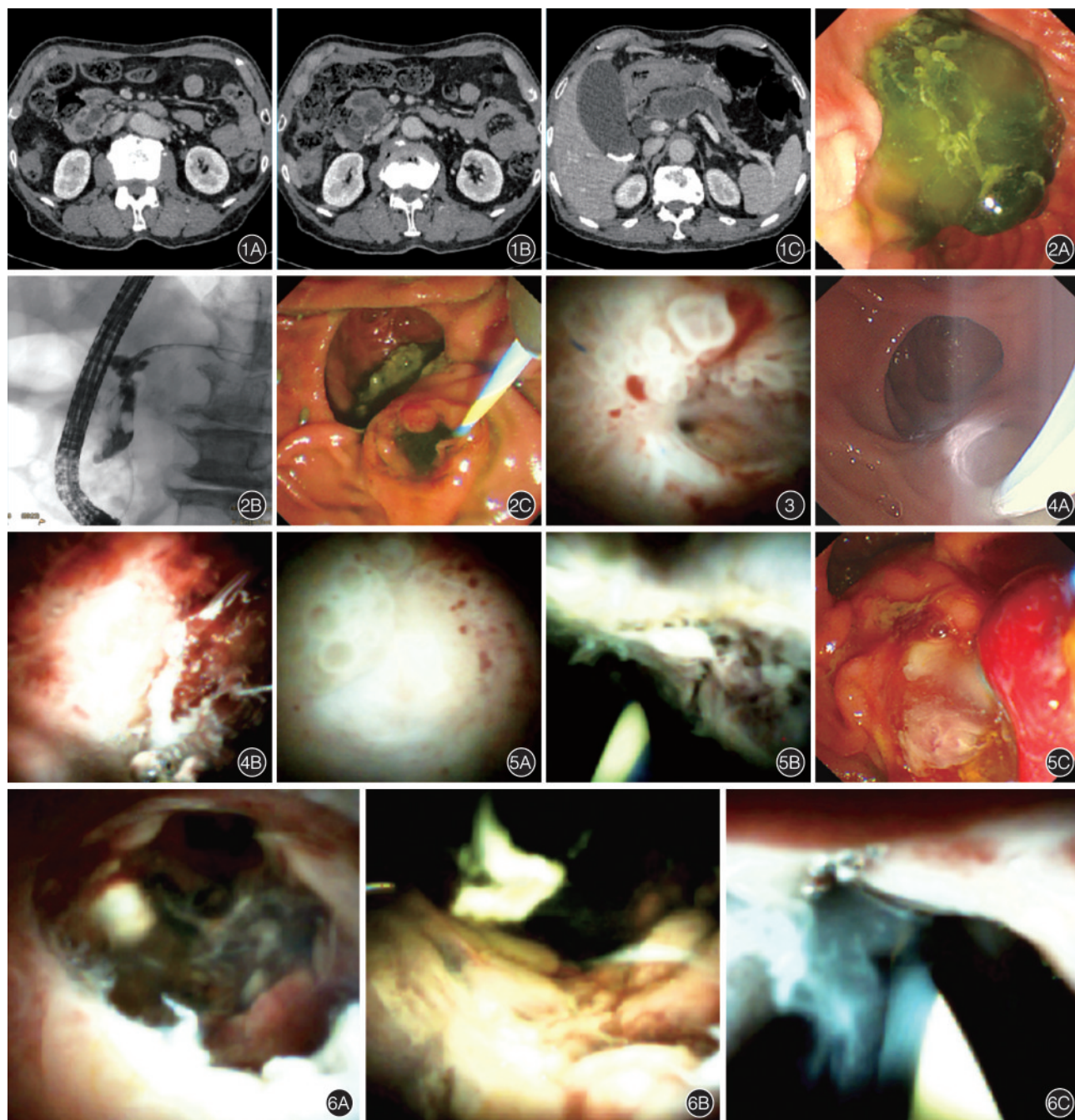


图 1 上腹增强 CT 检查 1A:胰管扩张,十二指肠乳头凸向肠腔;1B:胰头段胰管显著扩张并呈多囊性,与主胰管相通,未见明显壁结节;1C:胰颈部胰管显著扩张,胰体尾部萎缩,近胆囊颈部多发高密度结石 **图 2** 内镜逆行胰胆管造影术检查 2A:乳头开口大量胶冻样黏液;2B:造影见胰头颈部胰管扩张,腔内充盈缺损影;2C:乳头开口呈鱼嘴样 **图 3** SpyGlass 探查,胰头段胰管腔内多发结节状乳头样增生,黏膜呈鱼卵样 **图 4** 第一次内镜下光动力治疗 4A:插入光纤至胰头段胰管进行照射;4B:术后见黏膜水肿、坏死,无出血 **图 5** 第二次内镜下光动力治疗 5A:第一次内镜下光动力治疗术后 6 周, SpyGlass 探查见残存的肿瘤组织;5B:第二次内镜下光动力治疗后,可见肿瘤组织变性、坏死;5C:球囊拖取出大量黏液及坏死脱落组织 **图 6** 第三次内镜下光动力治疗 6A:第二次内镜下光动力治疗术后 3 个月, SpyGlass 探查见少许肿瘤残留;6B:第三次内镜下光动力治疗后,残存肿瘤组织坏死、脱落;6C:第三次内镜下光动力治疗术后 6 周, SpyGlass 探查见主胰管壁光滑,管腔未见狭窄

落组织, SpyGlass 探查见胰管表面粗糙, 未见明显腔内增生, 放置 1 枚胰管支架。术后 3 个月 MRCP 提示胰管支架已脱落, 胰管无明显扩张。随访至 2022 年 2 月, 患者恢复良好, MRCP 未见肿瘤复发表现。

讨论 IPMN 是一种以导管扩张、导管内乳头状生长和黏液分泌为特征的肿瘤, 具有一定的恶变潜能^[1]。近年来, 随着影像学及内镜技术的广泛应用, IPMN 的检出率呈上升趋势^[2]。有研究显示, IPMN 占胰腺肿瘤的 1%~3%, 占胰腺囊性肿瘤的 20%~33%^[3]。根据肿瘤累及胰管的范围不同, IPMN 分为主胰管型、分支胰管型和混合型^[4]。ERCP 和胰管镜检查已成为 IPMN 诊断的重要手段, 但单纯 ERCP 在 IPMN 诊断中的作用有限, 2018 年欧洲胰腺囊性肿瘤诊治指南指出, 胰管镜检查可用于主胰管型 IPMN 位置和范围的评估, 且术中胰管镜下进行导管内活检冷冻切片对于外科医生决定手术方式及切除范围非常重要^[5]。本研究中, ERCP 联合 SpyGlass 可精准判断胰管肿瘤病变及范围, 结合 SpyBite 活检成功取得病理结果, 为确定治疗方案及准确评估 PDT 效果提供了客观依据。

对于大多数主胰管型、混合型以及有症状的分支胰管型 IPMN, 均建议行手术切除, 依据 IPMN 的位置和浸润范围, 手术方式主要包括胰十二指肠切除术+淋巴结清扫以及远端胰腺切除术等, 其中非侵袭性 IPMN 患者术后五年的生存率为 77%~100%, 而浸润性癌患者的五年生存率明显低于 27%~60%^[1]。近年来, 内镜下 PDT 不可切除的肝外胆管癌已有大量的文献报道, 且 PDT 似乎比射频消融和(或)单纯支架姑息性治疗具有更高的总体生存率及更低的 30 d 死亡率^[7]。但 IPMN 内镜下 PDT 的病例报道较少。2012 年, Topazian 等^[7]报道了 1 例不宜胰腺切除手术的 IPMN 患者进行了内镜下 PDT, 结果表明 PDT 的耐受性良好, 可有效消融主胰管内的肿瘤。2017 年, Lee 等^[8]报道了 1 例 IPMN 术后肿瘤复发的患者成功完成了 EUS 引导下的 PDT, 术后 2 年 EUS 随访未见肿瘤复发。本研究中, 2 例结合术前影像学及术中 SpyGlass 检查考虑为主胰管型 IPMN, 但患者家属拒绝外科手术, 均成功完成内镜下 PDT, 其中例 1 共行 3 次 PDT, 例 2 共行 1 次 PDT, 无急性胆管炎、胰腺炎、胰漏及胰管狭窄等并发症, 患者术后恢复良好。例 1 在 PDT 术后出现轻度上腹饱胀不适, 考虑与胰腺肿瘤变性、坏死导致胰腺外分泌功能受损及操作刺激有关, 口服助消化药物后症状缓解。2 例患者静滴血卟啉后均严格避光至术后 1 个月, 仅例 1 出现轻度颜面及上肢皮肤色素沉着。

PDT 的作用机制是光敏剂被吸收进入细胞内, 相应波长(630 nm)的光照射病变部位, 激发光敏剂转移能量给氧, 产生活性氧自由基(reactive oxygen species, ROS), 当 ROS 超过一定阈值后即可直接杀伤肿瘤细胞, 也可封闭肿瘤血管, 还可提升抗肿瘤免疫作用^[9]。鉴于 PDT 作用机制, IPMN 的内镜下 PDT 疗效主要取决于肿瘤病变深度以及光敏剂的剂量、激光输出的功率和时间等。本研究中初始能量密度为 210 J/cm², 高于 Topazian 等^[7]使用的能量密度(最大为 180 J/cm²), 考虑与其光敏剂的剂量不同有关。例 1 第一次内镜下 PDT 效果欠佳, 考虑与肿瘤体积大、侵犯管壁较深以及胰管扩张显著等因素相关, 因此, 第二次内镜下 PDT 增加

了输出功率及能量密度, 肿瘤坏死、脱落程度较前显著, 但内镜复查仍有少许肿瘤残留, 考虑部分肿瘤组织存在光照遗漏, 因此进行了第三次内镜下 PDT。

目前, 对于非手术切除的 IPMN 患者, 随访时间及间期存在争议, 缺乏可靠的长期随访数据^[4]。一项对 261 例不合并“高危因素”或“令人担忧的特征”的分支胰管型 IPMN 患者的回顾性研究显示, 进行长间期(12~24 个月)和短间期(3~9 个月)磁共振随访的结果无显著差异^[10]。本研究随访至术后 18 个月, 未见肿瘤复发表现, 嘱患者每年复查 CT 或 MRCP, 必要时进一步 EUS 检查及活检。不足之处在于缺乏术前 EUS 检查及术后 EUS、活检病理的随访评估。

综上所述, IPMN 行内镜下 PDT 是一种安全、有效的姑息性治疗方法, 具有良好的临床应用前景, 但目前光敏剂费用较高, 尚难以大规模推广。

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Machado NO, Al Qadhi H, Al Wahibi K. Intraductal papillary mucinous neoplasm of pancreas[J]. N Am J Med Sci, 2015, 7(5):160-175. DOI: 10.4103/1947-2714.157477.
- [2] Hirono S, Yamaue H. Surgical strategy for intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas[J]. Surg Today, 2020, 50(1):50-55. DOI: 10.1007/s00595-019-01931-5.
- [3] Chang YR, Park JK, Jang JY, et al. Incidental pancreatic cystic neoplasms in an asymptomatic healthy population of 21, 745 individuals: large-scale, single-center cohort study[J]. Medicine (Baltimore), 2016, 95(51): e5535. DOI: 10.1097/MD.0000000000005535.
- [4] Tanaka M, Fernández-Del Castillo C, Kamisawa T, et al. Revisions of international consensus Fukuoka guidelines for the management of IPMN of the pancreas[J]. Pancreatology, 2017, 17(5):738-753. DOI: 10.1016/j.pan.2017.07.007.
- [5] European Study Group on Cystic Tumours of the Pancreas. European evidence-based guidelines on pancreatic cystic neoplasms[J]. Gut, 2018, 67(5): 789-804. DOI: 10.1136/gutjnl-2018-316027.
- [6] Mohan BP, Chandan S, Khan SR, et al. Photodynamic therapy (PDT), radiofrequency ablation (RFA) with biliary stents in palliative treatment of unresectable extrahepatic cholangiocarcinoma: a systematic review and meta-analysis[J]. J Clin Gastroenterol, 2022, 56(2): e153-160. DOI: 10.1097/MCG.0000000000001524.
- [7] Topazian M, Zhong N, Baron TH, et al. Photodynamic therapy of intraductal papillary mucinous neoplasm[J]. Endoscopy, 2012, 44(2):213-215. DOI: 10.1055/s-0031-1291539.
- [8] Lee SH, So H, Shin S, et al. Endoscopic ultrasonography-guided photodynamic therapy for recurrent intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas[J]. Endoscopy, 2017, 49(11): 1107-1108. DOI: 10.1055/s-0043-117938.
- [9] Agostinis P, Berg K, Cengel KA, et al. Photodynamic therapy of cancer: an update[J]. CA Cancer J Clin, 2011, 61(4): 250-281. DOI: 10.3322/caac.20114.
- [10] Khaled YS, Mohsin M, Fatania K, et al. Outcome of long interval radiological surveillance of side branch pancreatic duct-involved intraductal papillary mucinous neoplasm in selected patients[J]. HPB (Oxford), 2016, 18(11): 879-885. DOI: 10.1016/j.hpb.2016.06.007.