

十二指肠乳头肿瘤的治疗进展

毕盛华, 孙学国, 荆雪*

青岛大学附属医院消化内科, 山东 青岛

收稿日期: 2021年10月23日; 录用日期: 2021年11月13日; 发布日期: 2021年11月26日

摘要

十二指肠乳头肿瘤主要包括腺瘤和腺癌, 多为偶然发现或累及胆胰管并发黄疸或急性胰腺炎时被发现, 病灶可浸润周围组织, 并通过血液或淋巴途径转移。十二指肠乳头肿瘤的治疗主要以外科手术为主, 随着消化道内镜的发展, 部分病变可经内镜下治疗, 本文将对十二指肠肿瘤的治疗方式及适应症的进展进行总结分析。

关键词

十二指肠乳头, 壶腹肿瘤, 胰十二指肠切除术, 内镜切除

Advances in the Treatment of Duodenal Papillary Carcinomas

Shenghua Bi, Xueguo Sun, Xue Jing*

Department of Gastroenterology, The Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong

Received: Oct. 23rd, 2021; accepted: Nov. 13th, 2021; published: Nov. 26th, 2021

Abstract

Duodenal neoplasms include adenomas and adenocarcinomas, which are found incidentally or due to obstructive jaundice or acute pancreatitis. The lesions can invade the surrounding tissues and even metastasize through the blood or lymphatic route. Pancreaticoduodenectomy is considered the primary treatment for ampullary neoplasms. However, with the advanced endoscopic techniques development, more and more duodenal lesions can be cured by using duodenoscopic treatment. But, there is uniformed consensus on the appropriate treatment. The following article will summarize the progress of treatment methods and indicators of duodenal papilla carcinomas.

*通讯作者 Email: jingxue@qdu.edu.cn

Keywords

Duodenum Papilla, Ampullary Neoplasms, Pancreaticoduodenectomy, Endoscopic Papillectomy

Copyright © 2021 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 前言

十二指肠乳头肿瘤占壶腹周围肿瘤的 7%，多见于中老年人。十二指肠乳头肿瘤可引发梗阻性黄疸，部分患者有腹部不适、恶心、呕吐等不典型症状，病理类型以腺瘤和腺癌为主，与其他壶腹部恶性肿瘤相比，十二指肠乳头腺癌转移能力较低，组织学分化程度较高，预后相对良好。因此十二指肠乳头肿瘤一经发现即完整切除是提高患者生存率的关键[1]-[6]。传统的胰十二指肠切除术是壶腹周围肿瘤的标准治疗方法。近年来，随着内镜技术的发展，采用消化道内窥镜技术治疗十二指肠乳头肿瘤治愈率高，并发症少。但目前选用何种治疗方式尚有争议。

2. 局部切除术

2.1. 经内镜十二指肠乳头切除术

经内镜十二指肠乳头切除术多采用内镜粘膜切除术(endoscopic mucosal resection, EMR)或内镜粘膜下剥离术(endoscopic submucosal dissection, ESD)。目前，尚无国际统一的适应症，美国胃肠镜学会(ASGE)指南推荐，当排除以下绝对或相对禁忌症时，可选择内镜治疗[7] [8]：1) 病灶大于 4 cm 或更大，内镜无法切除者；2) 内镜下观察到溃疡、自发出血、组织脆性增加等恶性征象；3) 病灶向胰管或胆管扩散；4) 肿瘤突破黏膜肌层；5) 出现淋巴结转移。若内镜发现十二指肠乳头存在上述恶性征象而活检提示炎症，仍倾向于恶性诊断，推荐手术治疗。

Fritzsche、张澍田等人的单中心回顾性研究显示，内镜 EMR 切除十二指肠乳头肿瘤的完整切除率高(54%~92%)，并发症发生率低(0%~25%)、复发率低(0%~33%)，死亡率低(0.4%)，证实经内镜切除十二指肠乳头肿瘤安全有效[3] [9]。该术式仅切除乳头肿瘤，创伤小、恢复快、住院时间及费用少，保留了胃肠道原有的连续性及其生理功能，避免了不必要的外科手术，长期预后较好。但对医师的内镜技术要求较高，可出现术后急性胰腺炎、出血、穿孔、胆管炎等并发症，但发生率较外科手术明显降低，且经保守治疗大多可以治愈[7] [10]。术后需定期内镜随访，即使完全切除病变，5 年内仍可能复发或恶变，需再次内镜切除或手术治疗[11]。值得注意的是，十二指肠乳头的横向发育型肿瘤直径较大，延迟出血及复发率更高，ESD 可能更安全有效。刘德良等人的研究证实，虽然 ESD 创面更深，手术时间更长，但在完全切除率、复发率、并发症发生率等方面与 EMR 并无明显差异[12]。内镜下乳头切除术近期、远期并发症最常见的是轻、中度急性胰腺炎，常伴有持续剧烈腹痛及血淀粉酶升高 ≥ 3 倍正常值，并持续 24 h 以上[5] [13]，大多与术后局部组织水肿影响胆汁及胰液的流出有关。李兆申等多数专家研究指出，术中常规置入胰管支架是术后胰腺炎的独立保护因素[7] [8] [14]，但也有研究认为支架仅对引流不畅者有效，无需常规置入[15]。十二指肠血供丰富，术中止血不彻底及胆汁、胰液对创面的影响，易发生出血。十二指肠特殊 C 型解剖形态增加了操作难度，加之肠壁较薄，穿孔后影像学可见膈下游离气体[12] [16]。若患者发热、腹痛、黄疸伴血胆红素升高，查体腹膜刺激征阳性，多提示急性胆管炎，多由术后乳头创面瘢痕收缩，胆

总管下端狭窄使胆红素代谢障碍,从而使肝细胞受损所致[17]。上述并发症几乎均可经内科保守治疗短期内痊愈,极少数病例转外科治疗或死亡。内镜下十二指肠乳头切除术患者经长期随访,若发现肿瘤残留或复发,则需内镜下二次切除或追加外科手术。对于局限于粘膜及粘膜下层的早期壶腹癌,尤其是在腺癌比例占总肿瘤质量不到 30%的情况下,内镜切除的长期结局可与手术切除相媲美,尤其是对于不适合或拒绝接受根治性手术的患者;即使复发,也可通过二次内镜切除或追加手术获得长期存活[18]。

2.2. 经十二指肠局部切除术

十二指肠乳头肿瘤如果术前病理证实为早期高分化腺癌的、或胆胰管浸润 $< 1\text{ cm}$ 的、或直径大于 3 cm 的乳头良性肿瘤、或内镜穿刺活检证实高度异型增生、或无法耐受 Whipple 手术者、或无法行内镜切除或经内镜切除切缘阳性者,可选择经十二指肠局部切除术[19]。

经十二指肠局部切除术切除范围较大,深度较深,降低了切缘阳性的可能性,从而减少肿瘤残余及复发风险,并可根据术中病理结果调整手术方案,减少二次手术。与内镜切除术相比损伤相对较大,但不需要内镜技术,相对容易实施,与 Whipple 手术相比,仅单纯切除肿瘤,不需要切除远端胃、空回肠、胆道、胰头和钩突,也不需要切除后重建消化道,保留了消化道原有的生理解剖结构,胰瘘、胆瘘等并发症发生率大大降低,且操作相对易于实施,手术时间、术中出血量和输血次数明显减少。但其切除范围有限,难以保证根治性,易复发,并发症发生率 $6\% \sim 42\%$, 5 年生存率 $33\% \sim 46\%$ [20] [21]。

3. 胰十二指肠切除术

3.1. 经典胰十二指肠切除术(PD)

十二指肠乳头肿瘤经病理证实为腺癌的、或胆胰管浸润 $> 1\text{ cm}$ 、或存在淋巴结转移需要清扫的、或经内镜治疗及经十二指肠局部切除术无法切除者需选择经典胰十二指肠切除术即 WHIPPLE 手术。经典胰十二指肠切除术是在大范围切除病变及临近脏器(胰头、远端胃、十二指肠、上段空肠、胆囊及胆总管)后,进行消化道吻合重建的一种外科手术,是外科最复杂的手术之一,其切除范围广,根治率高,但手术创伤大,术后并发症发生率高($7\% \sim 40\%$),患者远期生存质量差,5 年生存率 $34\% \sim 74\%$ [22] [23] [24] [25]。此外由于切除幽门,易导致胃排空过快,患者术后营养吸收较差。有研究显示,手术相关并发症发生率为 38.1% ,包括胰瘘(9.5%),胃瘫(9.5%),切口感染(9.5%),消化道出血(4.7%),消化道出血并腹腔出血(4.7%)。WHIPPLE 手术切除病理为腺癌的患者复发率较高($25\% \sim 33\%$) [26]。孙勇伟等人的研究表明,肿瘤大小、N 分期、TNM 分期、组织分化程度是影响患者预后的独立因素(均 $P < 0.05$) [27]。

大范围的手术切除对机体的神经、肌肉、消化、内分泌等多系统均有损伤,使消化吸收及防御屏障功能受到影响,患者可出现营养不良、倾倒综合征、吻合口漏或狭窄、应激性溃疡、感染、贫血、胰腺内外分泌功能障碍、胃排空延迟等并发症。胰瘘是最常见和最严重的术后并发症[27],出血多与术中止血不彻底或术后吻合口溃疡有关,胃排空障碍与手术创伤、激素的异常分泌、心理因素等相关[28]。

3.2. 保留幽门的胰十二指肠切除术(PDDD)

保留幽门的胰十二指肠切除术是在幽门下方 2 cm 处横断十二指肠,保留了幽门及十二指肠球部,其余操作同 Whipple 手术。PDDD 相较于经典胰十二指肠切除术手术过程简化,术中出血量、手术时间、住院时间明显减少,胃的消化以及储存功能得以部分保留,患者术后营养状态较 PD 者明显改善[27]。但也有文献表明,在因长期生活质量下降或术后并发症导致的死亡率方面二者无差异[13]。PDDD 不仅不会增加早期并发症(胆胰瘘、吻合口漏或狭窄、应激性溃疡、出血、感染)的发生率,且术后复发率及死亡率较 PD 者相仿或降低[27] [28]。

4. 结论

综上所述,对十二指肠乳头肿瘤的患者进行准确的术前评估,是保证各种术式成功的关键。现有文献的回顾性研究证实,针对腺癌或胆胰管浸润 > 1 cm 或淋巴结转移者,Whipple 等外科手术根治率高;而对于腺瘤和早期腺癌,内镜下十二指肠肿物切除术是一种安全有效的微创手术方式。由于十二指肠乳头肿瘤各种治疗方式的适应症尚不明确,孰优孰劣还需大规模的前瞻性研究加以证实。

利益冲突

所有作者均声明不存在利益冲突。

参考文献

- [1] Pavlovic-Markovic, A., Dragasevic, S., Krstic, M., et al. (2019) Assessment of Duodenal Adenomas and Strategies for Curative Therapy. *Digestive Diseases*, **37**, 374-380. <https://doi.org/10.1159/000496697>
- [2] Valli, P.V., Mertens, J.C., Sonnenberg, A., et al. (2017) Nonampullary Duodenal Adenomas Rarely Recur after Complete Endoscopic Resection: A Swiss Experience Including a Literature Review. *Digestion*, **96**, 149-157. <https://doi.org/10.1159/000479625>
- [3] Fritzsche, J.A., Klein, A., Beekman, M.J., et al. (2020) Endoscopic Papillectomy; a Retrospective International Multi-center Cohort Study with Long-Term Follow-Up. *Surgical Endoscopy*. <https://doi.org/10.1007/s00464-020-08126-x>
- [4] Ahn, D.W., Ryu, J.K., Kim, J., et al. (2013) Endoscopic Papillectomy for Benign Ampullary Neoplasms: How Can Treatment Outcome Be Predicted? *Gut and Liver*, **7**, 239-245. <https://doi.org/10.5009/gnl.2013.7.2.239>
- [5] Sahar, N., Krishnamoorthi, R., Kozarek, R.A., et al. (2020) Long-Term Outcomes of Endoscopic Papillectomy for Ampullary Adenomas. *Digestive Diseases and Sciences*, **65**, 260-268. <https://doi.org/10.1007/s10620-019-05812-2>
- [6] Kang, S.H., Kim, K.H., Kim, T.N., et al. (2017) Therapeutic Outcomes of Endoscopic Papillectomy for Ampullary Neoplasms: Retrospective Analysis of a Multicenter Study. *BMC Gastroenterology*, **17**, 69. <https://doi.org/10.1186/s12876-017-0626-5>
- [7] 王伟, 郝璐, 施新岗, 李兆申. 经内镜十二指肠乳头病变切除术的治疗价值研究[J]. 中华消化内镜杂志, 2017, 34(7): 480-484. <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1007-5232.2017.07.006>
- [8] Gaspar, J.P., Stelow, E.B. and Wang, A.Y. (2016) Approach to the Endoscopic Resection of Duodenal Lesions. *World Journal of Gastroenterology*, **22**, 600-617. <https://doi.org/10.3748/wjg.v22.i2.600>
- [9] 隗永秋, 邹巧直, 张澍田, 等. 内镜在原发性十二指肠占位性病变中的应用价值[J]. 中华消化内镜杂志, 2019, 36(5): 323-327. <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1007-5232.2019.05.005>
- [10] 吴小超, 吴沛璋, 缪林, 等. 内镜下治疗十二指肠占位性病变的安全性、有效性及临床价值研究[J]. 中国内镜杂志, 2018, 24(1): 5-10. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1007-1989.2018.01.002>
- [11] 刘方, 王子恺, 郭旭, 等. 十二指肠乳头肿瘤[J]. 中华消化杂志, 2020, 40(1): 56-60. <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0254-1432.2020.01.013>
- [12] 李琛, 谭玉勇, 刘德良, 等. 内镜黏膜下剥离术治疗十二指肠病变的临床疗效分析[J]. 中华消化内镜杂志, 2020, 37(3): 190-194. <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn321463-20190709-00477>
- [13] Hüttner, F.J., Fitzmaurice, C., Schwarzer, G., et al. (2016) Pylorus-Preserving Pancreaticoduodenectomy (pp Whipple) versus Pancreaticoduodenectomy (Classic Whipple) for Surgical Treatment of Periapillary and Pancreatic Carcinoma. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, **2**, Cd006053. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006053.pub6>
- [14] Chini, P. and Draganov, P.V. (2011) Diagnosis and Management of Ampullary Adenoma: The Expanding Role of Endoscopy. *World Journal of Gastrointestinal Endoscopy*, **3**, 241-247. <https://doi.org/10.4253/wjge.v3.i12.241>
- [15] 黄留业, 崔俊, 郭娟, 吴承荣. 内镜切除治疗十二指肠乳头部肿瘤的临床分析[J]. 中华消化内镜杂志, 2016, 33(11): 798-800. <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1007-5232.2016.11.018>
- [16] Ochiai, Y., Kato, M., Kiguchi, Y., et al. (2019) Current Status and Challenges of Endoscopic Treatments for Duodenal Tumors. *Digestion*, **99**, 21-26. <https://doi.org/10.1159/000494408>
- [17] 沈永华, 曹俊, 邹晓平, 王雷. 胆管支架置入在内镜下十二指肠乳头腺瘤切除术中的应用[J]. 国际消化病杂志, 2016, 36(6): 375-377. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1673-534X.2016.06.014>
- [18] Song, T.J., Park, D.H., Seo, D.W., et al. (2021) Long-Term Outcomes of Endoscopic Papillectomy for Early-Stage

- Cancer in Duodenal Ampullary Adenoma: Comparison to Surgical Treatment. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, **36**, 2315-2323. <https://doi.org/10.1111/jgh.15462>
- [19] 季超超, 冯德元, 等. 原发性十二指肠肿瘤手术疗效分析[J]. 中华临床医师杂志, 2013, 7(9): 3793-3797. <https://doi.org/10.3877/cma.j.issn.1674-0785.2013.09.027>
- [20] 夏华, 孙维佳. 十二指肠乳头癌临床分析: 附 80 例报告[J]. 中国普通外科杂志, 2018, 27(4): 468-473. <https://doi.org/10.3978/j.issn.1005-6947.2018.04.012>
- [21] 邹勇, 欧阳霆, 王波, 等. 浅谈局部切除治疗十二指肠乳头肿瘤的临床观察[J]. 中国实用医药, 2013, 8(6): 53. <https://doi.org/10.14163/j.cnki.11-5547/r.2013.06.199>
- [22] 任雪峰, 黄强, 谢放, 王世杰. 十二指肠乳头部肿瘤的诊断及治疗: 附 64 例报告[J]. 中国普通外科杂志, 2009, 18(1): 75-78. <https://doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.2009.01.019>
- [23] 叶振伟, 王在国. 十二指肠乳头癌的诊断及胰十二指肠切除经验[J]. 中华肝胆外科杂志, 2018, 24(7): 467-469. <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1007-8118.2018.07.010>
- [24] 付学良, 杨建宇, 孙勇伟, 等. 十二指肠乳头癌行胰十二指肠切除术患者预后相关因素分析[J]. 中华普通外科杂志, 2019, 34(12): 1021-1025. <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1007-631X.2019.12.002>
- [25] 杨维良, 聂刚, 赵刚. 十二指肠乳头肿瘤的诊断与治疗[J]. 中国普通外科杂志, 2007, 10(4): 347-349. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1005-6947.2001.04.017>
- [26] 程芮, 张澍田. 十二指肠乳头肿瘤内镜诊治现状[J]. 中国医刊, 2016, 51(1): 3-6. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1008-1070.2016.01.002>
- [27] 杨雨, 吴宝强, 蔡辉华, 孙冬林. 保留幽门的胰十二指肠切除术与传统胰十二指肠切除术治疗胰腺疾病及壶腹周围癌的术后恢复情况对比分析[J]. 南京医科大学学报, 2018, 38(10): 1435-1438. <https://doi.org/10.7655/nydxbs20181023>
- [28] Calderon, E., Day, R.W., Stucky, C.C., et al. (2020) Comparative Effectiveness of Pylorus-Preserving versus Standard Pancreaticoduodenectomy in Clinical Practice. *Pancreas*, **49**, 568-573. <https://doi.org/10.1097/MPA.0000000000001524>