

新辅助治疗背景下的超声内镜诊疗在胰腺癌中的应用进展

商阳阳, 张 涛, 张峻峰, 邓金花, 郑明友, 王槐志

重庆大学附属人民医院肝胆胰脾外科研究所, 重庆 401147

【摘要】 胰腺癌作为消化道肿瘤中恶性程度最高、预后最差的肿瘤之一, 因多数患者在初诊时即已处于晚期, 丧失根治性手术切除的机会。随着对胰腺癌发病机制及治疗策略研究的深入, 治疗模式已从以手术为主逐步转向多学科综合治疗。其中, 术前新辅助治疗已成为交界可切除和局部进展期胰腺癌的优选方案。在此背景下, 内镜技术在胰腺癌的诊疗中发挥着至关重要的作用。超声内镜(EUS)已成为胰腺癌诊断及治疗的重要手段, 尤其 EUS 引导下穿刺活检及局部治疗可为患者提供精准的病理学诊断与微创干预, 而 EUS 引导的胆道介入治疗则是解决胰腺癌引起的胆道梗阻的高阶治疗方法。本文系统回顾了胰腺癌新辅助治疗背景下 EUS 诊疗的最新进展, 以期临床提供参考。

【关键词】 胰腺癌; 新辅助治疗; 超声内镜

【中图分类号】 R657.5

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-6170(2024)06-0020-06

Application progress of endoscopic ultrasonography in the diagnosis and treatment of pancreatic cancer based on neoadjuvant therapy SHANG Yang-yang, ZHANG Tao, ZHANG Jun-feng, DENG Jin-hua, ZHENG Ming-you, WANG Huai-zhi *Institute of Hepatopancreatobiliary Surgery, The Affiliated Hospital, Chongqing University, Chongqing 401147, China*

【Corresponding author】 WANG Huai-zhi

【Abstract】 Pancreatic cancer is one of the most malignant tumors with the worst prognosis in digestive system. Because most patients are already in the advanced stage when they are first diagnosed, they lose the opportunity of radical surgical resection. With the deepening of the research on the pathogenesis and treatment strategy of pancreatic cancer, the treatment mode has gradually shifted from surgery to multidisciplinary comprehensive treatments. Among them, preoperative neoadjuvant therapy has become the preferred protocol for borderline resectable and locally advanced pancreatic cancer. In this context, endoscopy plays a crucial role in the diagnosis and treatment of pancreatic cancer. Therefore, endoscopic ultrasound (EUS) has become an important means for the diagnosis and treatment of pancreatic cancer. In particular, EUS-guided puncture biopsy and local treatment can provide patients with accurate pathological diagnosis and minimally invasive intervention. Moreover, EUS-guided biliary intervention treatment is an advanced treatment method to resolve biliary obstruction caused by pancreatic cancer. This paper systematically reviews the latest progress of EUS diagnosis and treatment based on the neoadjuvant therapy for pancreatic cancer. It is expected to provide the clinical references.

【Key words】 Pancreatic cancer; Neoadjuvant therapy; Endoscopic ultrasound

胰腺癌是高度恶性的消化道肿瘤, 5 年生存率极低, 手术切除仍是其可能根治的手段, 但多数患

者就诊时因肿瘤侵犯主要血管等因素不适合直接行手术治疗^[1~4]。近年来, 胰腺癌的治疗模式已发生转变, 对于交界可切除和局部进展期胰腺癌, 新辅助化疗已受到多数专家和同行的认可, 对于初诊可手术切除的患者, 如果合并 CA19-9 水平显著增高、病灶大、局部较大的淋巴结转移、显著的体重丢失及严重疼痛等高危因素, 亦建议采用新辅助治疗优先策略^[5~8]。现如今, EUS(endoscopic ultrasound, EUS)技术在胰腺癌新辅助化疗中的诊疗作用地位日益凸显^[9,10]。EUS 不同于传统超声, 其不受气体干扰, 可在胃或十二指肠腔内对胰腺进行多角度扫描, 获取更直观且精准的结果^[11]。除此之外, EUS 下细针穿刺活检、EUS 下胆道引流(EUS-guided biliary drainage, EUS-BD)、EUS 弹性成像(EUS elastography, EUS-EG)、EUS 下粒子植入和局部药物注射等可进一步为胰腺癌的术前分期及诊断和治疗

【基金项目】 重庆市技术创新与应用发展专项重点项目(编号: CSTB2022TIAD-KPX0170); 重庆市科卫联合重大专项(2024DBXM003); 重庆市自然科学基金(编号: CSTB2024NSCQ-MSX0003)。

【通讯作者简介】 王槐志, 男, 博士, 主任医师, 教授, 博士研究生导师。国际胰腺病协会学术顾问委员会终身顾问, 国际胰腺病协会(IAP)理事, 世界内镜协会消化外科联盟副理事长兼重庆地区理事长, 亚太地区胰腺病协会(AOPA)理事, 中华医学会胰腺外科学组委员, 中国胰腺疾病大数据中心(CPDC)指导委员会专家, 中国研究型医院学会数字化智能外科专业委员会副主任委员, 中国抗癌协会第九届理事会理事, 国家远程医疗互联网医学中心肝胆胰外科专家委员会(重庆)联席主席, 重庆市外科学会会长, 重庆市医学会外科学分会第七届委员会副主任委员, 重庆市医学会肝胆外科专业委员会第七届委员会副主任委员, 重庆抗癌协会胰腺癌专业委员会主任委员, 重庆抗癌协会副理事长。研究方向: 肝胆胰肿瘤的临床与基础研究。

提供有效帮助^[12,13]。故本文对胰腺癌新辅助治疗背景下超声内镜诊疗的最新进展进行归纳总结。

1 EUS 在胰腺癌诊断中的应用

1.1 胰腺癌的 EUS 检查 作为乏血供肿瘤,CT 或核磁诊断胰腺癌均有其局限性^[14]。研究显示,相较于 CT 或核磁共振,超声内镜诊断胰腺癌的结果更为准确,对于直径 ≤ 2 cm 的病灶,EUS 检查敏感性高,优势明显,且最小可检查出直径 5 mm 的肿瘤^[15,16]。从 EUS 检查图像来看,胰腺癌为低回声实性占位病变,边界粗糙、模糊且不规则,呈“蟹足样”改变,内部回声不均,当血管受侵时可表现为血管边缘粗糙、被推移及边界消失等现象^[17]。研究显示,EUS 联合磁共振成像对胰腺原位癌的诊断意义明显,EUS 可发现原位癌中胰腺导管细微的狭窄改变,从而提高了原位癌的检出率^[18]。一项对胰腺癌高危人群筛查的前瞻性研究中得出的结论认为 EUS 和核磁共振可以起到良好的协同效应,EUS 对小的实性占位较为敏感,而核磁共振可更好的显示囊性肿块^[19]。此外,EUS 下可同时了解肿瘤对血管的侵犯情况以及周围淋巴结有无转移等,这对指导肿瘤 TNM 分期有较高的参考价值。

1.2 EUS 引导下细针穿刺抽吸(endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration, EUS-FNA)在胰腺癌诊断中的应用 胰腺癌新辅助治疗前往往需要活检以获取病理学诊断,相较于 CT 引导下经皮穿刺胰腺肿块活检,EUS-FNA 优势明显,其穿刺路径短、对正常组织损伤小,可直接获取病变组织细胞,且穿刺过程中可动态观察血管情况,大大提高了胰腺占位活检的安全性和病理准确率^[20,21]。EUS-FNA 用于胰腺占位病灶的早期细胞病理学诊断方面优势明显^[22]。Naorsa 教授开展的一项研究中纳入了 43 例胰腺占位病变的患者,对其行 EUS-FNA 后得出其特异性 100%,总体敏感性为 75%^[23]。另外的一项大样本研究中有 1000 例患者接受了 EUS-FNA 检查,得出其灵敏度为 94.7%,准确率为 97.7%^[24]。随后,多种不同针尖和侧面斜切孔道的穿刺活检(fine-needle biopsy, FNB)针的出现提升了穿刺针的组织获取能力,从而提高了诊断效能。Bang 等在 71 例患者中发现,与 EUS-FNA 相比,EUS-FNB 针的总组织获取体积更大,结构保留率更高,免疫组化检测的充分性更好^[25]。一项随机对照研究比较了 EUS-FNB 与 EUS-FNA 联合 ROSE 对胰腺实性病变的诊断准确性,该研究纳入了 235 例胰腺实性病变患者结果表示,在没有快速现场病理评估(rapid on-site evaluation, ROSE)的情况下,EUS-FNB 的诊断准确性为 92.2%,EUS-FNA+

ROSE 的诊断准确性为 93.3%,二者无统计学差异^[26]。另一项随机对照研究统计了 EUS-FNB 与 EUS-FNA 对胰腺实性病变的诊断率,该研究纳入了 108 例胰腺实性病变患者(EUS-FNB:53 例;EUS-FNA:55 例),结果显示,EUS-FNB 的诊断灵敏度和准确率均优于 EUS-FNA^[27]。目前,多数中心已将 EUS-FNA/B 下获得的组织进行基因测序并进行分子生物学分析,EUS-FNB 可用于建立胰腺癌分子诊断模型、整合基因组和转录组学分析,其转录组特征和突变分析可用于提高诊断准确率,为新辅助治疗提供了有价值的临床指导。此外,还可通过 EUS-FNB 取得的组织细胞进行“类器官”培养,该培养周期短,病患易接受,可为胰腺癌新辅助化疗快速筛选敏感药物,指导针对性临床用药^[28]。

1.3 EUS-EG 在胰腺癌诊断中的应用 EUS-EG 是通过抽吸胃内容物后,依靠组织弹性系数的量化,内镜下对目标组织受压后内部应力的变化进行分析后得出弹性应变率来判断肿瘤的良恶性的一种检查手段。一般来讲,良性病变的弹性应变率较为均一,而恶性病灶中的弹性应变率则多变化。此外,对于局部病变性质和病灶周围淋巴结情况,EUS-EG 检查也具有较大优势^[29-31]。对于临床上经常遇到 EUS-FNA 阴性的高危潜在胰腺癌患者,或不愿接受 EUS-FNA 等有创检查的患者,此时 EUS-EG 检查可作为很好的补充检查手段行进一步临床鉴别。

1.4 造影增强 EUS(contrast-enhanced EUS, CE-EUS)在胰腺癌诊断中的应用 CE-EUS 是指通过静脉注射造影剂对病变进行成像,结合超声检查继而有效地反映血管以及微血管状况,通过对比强化图像的不同来鉴别胰腺癌与其他性质的病变^[32,33]。国外的一项前瞻性研究中纳入 37 例胰腺占位性病变患者,行 CE-EUS 检查后得出其诊断胰腺癌的灵敏度为 93%^[34]。此外,也有医学中心报道 CE-EUS 联合 EUS-FNA 检查可提高胰腺癌的诊断阳性率。现如今,CE-EUS 检查已广泛应用于临床。

2 EUS 在胰腺癌治疗中的应用

2.1 EUS-BD EUS-BD 是一种新型的医疗技术,其配件和设备在应用过程中被不断改进,大大提升了手术成功率及可行性,可成为胰腺癌梗阻性黄疸 ERCP 治疗失败后的替代治疗,且具有安全性好、临床成功率高、并发症少等优点。EUS-BD 支架包括双尾纤塑料支架、自膨胀金属支架和管腔贴壁金属支架(lumen apposing metal stents, LAMS)。LAMS 是一种完全覆盖的哑铃形支架,具有垂直的法兰,降低了穿孔及支架移位的风险。与 LAMS 相比,带有

电灼增强输送系统的管腔贴壁金属支架(LAMS with electrocautery-enhanced delivery system, EC-LAMS)更具优势,在操作过程中无需进行导丝穿刺和肠道扩张,使用具有纯切割电流的电灼增强系统直接进行瘘管切开,然后将鞘推到主胆管的远端壁,最后逐步释放远端、近端法兰以实现准确的 LAMS 定位。EC-LAMS 的出现大大简化了手术过程,可减少不良事件的发生,相关文献报道也证实了其操作的安全性和可行性^[35,36]。EUS-BD 可经胃穿刺进入肝内胆管操作或经十二指肠直接穿刺进入胆总管来进行。其常见的引流方式包括:超声内镜引导下经十二指肠胆总管穿刺引流术(endoscopic ultrasound-guided choledochoduodenostomy, EUS-CDS)、超声内镜引导下肝胃吻合术(endoscopic ultrasound-guided hepaticogastrostomy, EUS-HGS)、超声内镜引导下逆行支架植入术(endoscopic ultrasound-guided antegrade stent placement, EUS-AG)、和超声内镜引导下十二指肠对接引流术(endoscopic ultrasound-guided rendezvous, EUS-RV)。

2.1.1 EUS-CDS 自 2001 年 Giovannini 报道以来^[37], EUS-CDS 主要适用于内镜可以通过幽门但无法触及十二指肠乳头时,经十二指肠球部穿刺进入扩张的胆总管,在胆管内放置导丝,用扩张球囊扩张瘘管后留置胆道支架进行胆道引流^[38]。Artifon 等^[39]开展的一项纳入 49 例合并恶性胆道梗阻的前瞻性研究中,将行 ERCP 失败后患者随机分为 EUS-HGS 组和 EUS-CDS 组, EUS-HGS 组的临床成功率(91.6%)略高于 EUS-CDS 组(77.6%),但两组在术后并发症及手术时间方面无统计学差异。另一项荟萃分析则发现,行 EUS-CDS 治疗后的支架阻塞率较低,再干预率也相对较低($P < 0.05$)^[40]。总的来说, EUS-CDS 和 EUS-HGS 对恶性胆道梗阻患者具有相似的疗效、安全性、不良事件和总生存期,虽然 EUS-HGS 在技术成功方面并不逊色于 EUS-CDS,但 EUS-CDS 的支架通畅性表现更佳,更适用于胰腺癌术前新辅助的减黄治疗。

2.1.2 EUS-HGS 该技术于 2003 年首次报道^[41],通过跨胃途径实现了肝内引流。经胃穿刺进入肝内胆管,使用球囊等扩张窦道后置入支架进行胆道引流。该引流方式在技术方面有较大的挑战,主要原因有二:首先,由于目标胆管直径小,通过跨胃途径穿刺肝内胆管可能比其他方法更困难。有研究报道^[42], EUS-HGS 最佳穿刺点的选择至关重要, EUS-HGS 成功需要胆管直径 > 5 mm 且肝实质深度为 1~3 cm。其次,胃相较于十二指肠的蠕动更强,可能会发生诱发较严重的不良事件,如支架滑至腹

腔内^[43]。尽管如此,对于因胰头癌及壶腹部肿瘤导致十二指肠乳头无法寻及,或因解剖结构改变的胆道恶性梗阻患者来说, EUS-HGS 是一个可选择的治疗方案。

2.1.3 EUS-AG Nguyen-Tang 等^[44]在 2010 年首次介绍了该方法,在 ERCP 无法寻找到乳头或胆管插管失败的情况下,该技术式提供了胆汁引流的可能性。在超声内镜引导下经胃或十二指肠入路穿刺进入胆管,在造影显示胆管后,通过导丝建立窦道,用球囊或探条扩张狭窄部位,并顺行推入金属支架跨过狭窄部,从而达到引流的目的。其安全性已得到临床研究佐证,并有报道显示其疗效甚至优于 EUS-HGS^[45]。该技术适用于上消化道梗阻或外科手术后解剖结构变化患者,内镜到达该部分患者的胆管开口常较困难。

2.1.4 EUS-RV 2004 年 Mallery 等^[46]首次报道了 6 例患者尝试行 EUS-RV 实现胆道引流。当内镜可顺利进入十二指肠降部,但 ERCP 选择性胆管插管失败时,可考虑使用该技术。经胃入路穿刺肝内胆管或经十二指肠球部入路穿刺胆总管,将导丝送入胆管内并向远处推送,通过狭窄部位进入十二指肠,用活检钳或圈套器拉出导丝,然后通过 ERCP 途径沿导丝放置支架。EUS-RV 可以保持正常的解剖结构,不会产生及扩张瘘管,从而降低并发症发生,可能是 EUS 引导的胆道引流中最安全的方法^[47]。然而,这一方法也仅限于十二指肠乳头可在内镜下触及的情况。

2.2 EUS 下瘤内药物注射治疗 EUS 引导下瘤内注射治疗是将化疗药、细胞毒性药物、免疫抑制剂或腺病毒载体通过穿刺针对瘤体进行局部注射达到治疗肿瘤的手段。在一项纳入 36 例胰腺癌患者的临床研究中,将化疗药吉西他滨通过 EUS 引导下注入肿瘤内,结果显示中位生存时间 10.3 个月,不良反应可控,提示该操作安全可靠,后续跟踪研究有 3 例患者成功降期并接受手术治疗^[48]。Sun 等^[49]在 EUS 引导下将氟尿嘧啶缓释剂注入狗胰腺组织中,结果发现种植部位胰腺组织液化坏死。免疫治疗方面,Chang 等通过 EUS 引导将细胞因子注入胰腺肿瘤内,结果显示中位生存时间 13.2 个月,不良反应较轻微且可控,无严重不良反应事件的发生^[50],不过目前仍需多中心临床试验研究证明其安全性。EUS 引导下病毒载体注射治疗已从动物研究过渡到临床并逐步开展,Hecht 等开展的一项研究纳入 21 例不能手术切除的胰腺癌患者,在吉西他滨化疗基础上,再经 EUS 引导注射 Onyx-15,该方案安全可靠并有效,未发生严重不良反应病例,患者

耐受性好^[51],但其有效性仍需多中心临床研究进一步证明。

2.3 EUS 下腹腔神经节阻滞治疗 胰腺癌患者因肿瘤侵犯腹膜后神经往往合并持续性腰背部疼痛,EUS 下腹腔神经节阻滞术是向腹腔神经节注射药物后破坏神经节,继而达到缓解疼痛的目的。苯酚或无水乙醇是较常使用的溶剂,其镇痛效果持续且长久。相较于经皮穿刺,EUS 引导下定位准确,穿刺距离短,效果明显^[52]。常见不良反应包括胃肠道功能紊乱,腹膜后血肿等。EUS 引导下神经节阻滞治疗可明显改善患者生活质量,研究显示该治疗在不增加口服止痛药的基础上可有效缓解疼痛,患者疼痛缓解时间可持续 4~6 个月^[53,54]。

2.4 EUS 下放射性粒子植入治疗 EUS 下粒子植入治疗是将放射性粒子通过内镜引导植入肿瘤内,通过产生局部 γ 射线,达到杀伤肿瘤组织的一种近距离放射治疗方法,该疗法对正常组织损伤小。目前,¹²⁵I 粒子在胰腺癌的放射治疗中应用广泛^[55]。Sun 等在动物研究中发现 EUS 引导下放射性粒子植入是安全和有效的,且后续通过对 15 例不能手术切除的胰腺癌患者进行¹²⁵I 粒子治疗后发现 33% 的患者疼痛缓解,中位生存期为 10.6 月^[56]。此外,放射性粒子通过射线灭活胰腺后方神经,减少了肿瘤对周围组织、胰管的压迫和胰腺包膜的刺激,从而达到止痛效果^[57]。

2.5 EUS 引导下光动力治疗 EUS 引导下光动力疗法是预先将光敏剂通过静脉注射入人体后,而用特定波长激光照射肿瘤组织,产生光化学反应进而导致广泛的肿瘤细胞坏死的治疗方法。Chan 等^[58]在动物实验中进行 EUS 引导下光动力治疗进行激光照射肿瘤组织,研究结果显示照射的器官组织坏死,无 3 级以上严重不良事件的发生。Yusuf 等^[59]使用一个较低光敏性的光敏剂对光动力疗法的有效性、安全性进行研究,结果显示坏死组织的直径与光照剂量呈正相关。目前来看,光动力疗法仍需进一步临床研究来确定光敏剂、光照剂量、光波长等治疗参数的选择,以此来确定该技术的安全性。

2.6 EUS 引导下其他治疗 EUS 引导下其他治疗还包括 EUS 引导下肿瘤的射频消融治疗^[60~62]。其局部治疗可控制肿瘤发展,亦可一定程度上缓解肿瘤引起的疼痛等症状,但目前仍缺乏多中心、大样本的研究来证实其安全性和有效性。

综上所述,在胰腺癌新辅助治疗日益发展的当下,EUS 已确立其在该疾病诊断与治疗中不可或缺的重要地位,尤其是 EUS 引导下的介入性诊疗技术,正逐步成为一项颇具前景的新兴治疗手段。随

着 EUS 技术的持续精进与创新,其不仅为胰腺癌的精准诊疗提供了更为广阔的思路,还显著拓宽了治疗选项,展现出极高的临床应用价值。鉴于此,EUS 技术在胰腺癌诊疗中的广泛推广与深入应用,实属势在必行。

【参考文献】

- [1] Klein AP. Pancreatic cancer epidemiology: understanding the role of lifestyle and inherited risk factors[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2021, 18(7):493-502.
- [2] Loveday BPT, Lipton L, Thomson BN. Pancreatic cancer: An update on diagnosis and management[J]. Aust J Gen Pract, 2019, 48(12):826-831.
- [3] Hilmi M, Bartholin L, Neuzillet C. Immune therapies in pancreatic ductal adenocarcinoma: Where are we now? [J]. World J Gastroenterol, 2018, 24(20):2137-2151.
- [4] vChen X, Yi B, Liu ZT, et al. Global, regional and national burden of pancreatic cancer, 1990 to 2017: results from the Global Burden of Disease Study 2017[J]. Pancreatology, 2020, 20(3):462-469.
- [5] Taboada AGM, Lominchar PL, Roman LM, et al. Advances in neoadjuvant therapy for resectable pancreatic cancer over the past two decades[J]. Ann Hepatobiliary Pancreat Surg, 2021, 25(2):179-191.
- [6] Hahn S, Ayav A, Lopez A. Resection of Locally Advanced Pancreatic Neoplasms after Neoadjuvant Chemotherapy with Nab Paclitaxel and Gemcitabine following FOLFIRINOX Failure [J]. Case Rep Gastroenterol, 2017, 11(2):422-427.
- [7] Motoi F, Ishida K, Fujishima F, et al. Neoadjuvant chemotherapy with gemcitabine and S-1 for resectable and borderline pancreatic ductal adenocarcinoma: results from a prospective multi institutional phase 2 trial[J]. Ann Surg Oncol, 2013, 20(12):3794-3801.
- [8] Versteijne E, Suker M, Groothuis K, et al. Preoperative chemoradiotherapy versus immediate surgery for resectable and borderline resectable pancreatic cancer: Results of the dutch randomized phase III PREOPANC trial [J]. J Clin Oncol, 2020, 38(16):1763-1773.
- [9] Sugimoto M, Takagi T, Suzuki R, et al. Contrast-enhanced harmonic endoscopic ultrasonography in gallbladder cancer and pancreatic cancer[J]. Fukushima J Med Sci, 2017, 63(2):39-45.
- [10] Kim J. Endoscopic Ultrasound-Guided Treatment of Pancreatic Cystic and Solid Masses[J]. Clin Endosc, 2015, 48(4):308-311.
- [11] Gonçalves B, Soares JB, Bastos P. Endoscopic Ultrasound in the Diagnosis and Staging of Pancreatic Cancer[J]. GE Port J Gastroenterol, 2015, 22(4):161-171.
- [12] Lami G, Biagini MR, Galli A. Endoscopic ultrasonography for surveillance of individuals at high risk for pancreatic cancer[J]. World J Gastrointest Endosc, 2014, 6(7):272-285.
- [13] Chen YI, Chatterjee A, Berger R, et al. Endoscopic ultrasound (EUS)-guided fine needle biopsy alone vs. EUS-guided fine needle aspiration with rapid onsite evaluation in pancreatic lesions: a multicenter randomized trial[J]. Endoscopy, 2022, 54(1):4-12.
- [14] Frampas E, David A, Regenet N, et al. Pancreatic carcinoma: key points from diagnosis to treatment[J]. Diagnostic Interventional Im-

- aging, 2016, 97(12):1207-1223.
- [15] Sakamoto H, Kitano M, Suetomi Y, et al. Utility of contrast enhanced endoscopic ultrasonography for diagnosis of small pancreatic carcinomas[J]. *Ultrasound Med Biol*, 2008, 34(4): 525-532.
- [16] Xu MM, Sethi A. Diagnosing biliary malignancy[J]. *Gastrointest Endosc Clin N Am*, 2015, 25(4): 677-690.
- [17] Ishikawa T, Hirooka Y, Kawashima H, et al. Multiphase evaluation of contrast-enhanced endoscopic ultrasonography in the diagnosis of pancreatic solid lesions [J]. *Pancreatol*, 2018, 18(3): 291-297.
- [18] Ignee A, Jenssen C, Arcidiacono P G, et al. Endoscopic ultrasound elastography of small solid pancreatic lesions: a multicenter study[J]. *Endoscopy*, 2018, 50(11): 1071-1079.
- [19] Harinck F, Konings IC, Kluijdt I, et al. A multicentre comparative prospective blinded analysis of EUS and MRI for screening of pancreatic cancer in high-risk individuals [J]. *Gut*, 2016, 65(9): 1505-1513.
- [20] Tomonari A, Katanuma A, Matsumori T, et al. Resected tumor seeding in stomach wall due to endoscopic ultrasonography-guided fine needle aspiration of pancreatic adenocarcinoma [J]. *World J Gastroenterol*, 2015, 21(27):8458-8461.
- [21] Herranz Pérez R, de la Morena López F, Jiménez-Heffernan J, et al. Intermittent endoscopic ultrasound guided fine-needle aspiration for the diagnosis of solid pancreatic lesions[J]. *A pilot study. Rev Esp Enferm Dig*, 2022, 114(3):146-150.
- [22] Hann A, Epp S, Veits L, et al. Multicenter, randomized comparison of the diagnostic accuracy of 19-gauge stainless steel and nitinol-based needles for endoscopic ultrasound-guided fine-needle biopsy of solid pancreatic masses[J]. *United European Gastroenterol J*, 2020, 8(3):314-320.
- [23] Norsa L, Shamir R, Zevit N, et al. Cardiovascular disease risk factor profiles in children with celiac disease on gluten-free diets[J]. *World J Gastroenterol* 2013, 19(34): 5658-5664.
- [24] Zhang S, Defrias DV, Alasadi R, et al. Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration (EUS-FNA): experience of an academic centre in the USA[J]. *Cytopathology*, 2010, 21(1): 35-43.
- [25] Bang JY, Hebert-Magee S, Navaneethan U, et al. EUS-guided fine needle biopsy of pancreatic masses can yield true histology[J]. *Gut* 2018, 67:2081-2084.
- [26] Chen YI, Chatterjee A, Berger R, et al. Endoscopic ultrasound (EUS)-guided fine needle biopsy alone vs. EUS-guided fine needle aspiration with rapid onsite evaluation in pancreatic lesions: a multicenter randomized trial[J]. *Endoscopy*, 2022, 54(1):4-12.
- [27] Oppong KW, Bekkalin LH, Leeds JS, et al. Fork-tip needle biopsy versus fine-needle aspiration in endoscopic ultrasound-guided sampling of solid pancreatic masses: a randomized crossover study [J]. *Endoscopy*, 2020, 52(6):454-461.
- [28] Tiriack 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.
- [29] Chantarojanasiri T, Kongkam P. Endoscopic ultrasound elastography for solid pancreatic lesions[J]. *World J Gastrointest Endosc*, 2017, 9(10):506-513.
- [30] Kitano M, Yoshida T, Itonaga M, et al. Impact of endoscopic ultrasonography on diagnosis of pancreatic cancer[J]. *J Gastroenterol*, 2019, 54(1):19-32.
- [31] Carrara S, Di LM, Grizzi F, et al. EUS elastography (strain ratio) and fractal-based quantitative analysis for the diagnosis of solid pancreatic lesions[J]. *Gastrointest Endosc*, 2018, 87(6):1464-1473.
- [32] Tang A, Tian L, Gao K, et al. Contrast-enhanced harmonic endoscopic ultrasound (CH-EUS) MASTER: A novel deep learning-based system in pancreatic mass diagnosis[J]. *Cancer Med*, 2023, 12(7):7962-7973.
- [33] Choi JH, Seo DW. The Expanding Role of Contrast-Enhanced Endoscopic Ultrasound in Pancreatobiliary Disease [J]. *Gut Liver*, 2015, 9(6):707-713.
- [34] Lee TY, Cheon YK, Shim CS. Clinical role of contrast-enhanced harmonic endoscopic ultrasound in differentiating solid lesions of the pancreas: a single-center experience in Korea [J]. *Gut Liver*, 2013, 7(5):599-604.
- [35] Ginestet C, Sanglier F, Hummel V, et al. EUS-guided biliary drainage with electrocautery-enhanced lumen-apposing metal stent placement should replace PTBD after ERCP failure in patients with distal tumoral biliary obstruction: a large real-life study [J]. *Surg Endosc*, 2022, 36(5):3365-3373.
- [36] Jo SJ, Yoo HW, Moon JH, et al. A novel electrocautery-enhanced delivery system for one-step endoscopic ultrasound-guided drainage of the gallbladder and bile duct using a lumen-apposing metal stent: a feasibility study [J]. *Endoscopy*, 2020, 53(9):922-926.
- [37] Giovannini M, Moutardier V, Pesenti C, et al. Endoscopic ultrasound-guided bilioduodenal anastomosis: a new technique for biliary drainage [J]. *Endoscopy*, 2001, 33(10):898-900.
- [38] Ogura T, Itoi T. Technical tips and recent development of endoscopic ultrasound-guided choledochoduodenostomy[J]. *DEN Open*, 2021, 1(1):e8.
- [39] Artifon EL, Marson FP, Gaidhane M, et al. Hepaticogastrostomy or choledochoduodenostomy for distal malignant biliary obstruction after failed ERCP: is there any difference? [J]. *Gastrointest Endosc*, 2015, 81(4):950-959.
- [40] Mao K, Hu B, Sun F, et al. Choledochoduodenostomy versus hepaticogastrostomy in endoscopic ultrasound-guided drainage for malignant biliary obstruction: a Meta-analysis and systematic review[J]. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech*, 2021, 32(1):124-132.
- [41] Burmester E, Niehaus J, Leineweber T, et al. EUS-cholangiodrainage of the bile duct: report of 4 cases [J]. *Gastrointest Endosc*, 2003, 57(2):246-251.
- [42] Oh D, Park DH, Song TJ, et al. Optimal biliary access point and learning curve for endoscopic ultrasound-guided hepaticogastrostomy with transmural stenting [J]. *Therap Adv Gastroenterol*, 2017, 10(1):42-53.
- [43] Ogura T, Higuchi K. Endoscopic ultrasound-guided hepaticogastrostomy: technical review and tips to prevent adverse events [J]. *Gut Liver*, 2021, 15(2):196-205.
- [44] Nguyen-Tang T, Binmoeller KF, Sanchez-Yague A, et al. Endoscopic ultrasound (EUS)-guided transhepatic antegrade self-expandable metal stent (SEMS) placement across malignant biliary obstruction [J]. *Endoscopy*, 2010, 42(3):232-236.
- [45] Mukai S, Itoi T. EUS-guided antegrade procedures [J]. *Endosc Ultrasound*, 2019, 8(Suppl 1):S7-S13.

- [46] Mallory S, Matlock J, Freeman ML. EUS-guided rendezvous drainage of obstructed biliary and pancreatic ducts: Report of 6 cases [J]. *Gastrointest Endosc*, 2004, 59(1):100-107.
- [47] van der Merwe SW, van Wanrooij R LJ, Bronswijk M, et al. Therapeutic endoscopic ultrasound: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline [J]. *Endoscopy*, 2022, 54(2):185-205.
- [48] 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.
- [49] Sun S, Wang S, Ge N, et al. Endoscopic ultrasound-guided interstitial chemotherapy in the pancreas: results in a canine model. *Endoscopy*, 2007, 39(6):530-534.
- [50] Chang KJ, Nguyen PT, Thompson JA, et al. Phase I clinical trial of allogeneic mixed lymphocyte culture (cytoimplant) delivered by endoscopic ultrasound-guided fine-needle injection in patients with advanced pancreatic carcinoma [J]. *Cancer*, 2000, 88(6):1325-1335.
- [51] Hecht JR, Bedford R, Abbruzzese JL, et al. A phase I/II trial of intratumoral endoscopic ultrasound injection of ONYX-015 with intravenous gemcitabine in unresectable pancreatic carcinoma [J]. *Clin Cancer Res*, 2003, 9(2):555-561.
- [52] Si-Jie H, Wei-Jia X, Yang D, et al. How to improve the efficacy of endoscopic ultrasound-guided celiac plexus neurolysis in pain management in patients with pancreatic cancer: analysis in a single center [J]. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech*, 2014, 24(1):31-35.
- [53] Zacharias NA, Karri J, Garcia C, et al. Interventional Radiofrequency Treatment for the Sympathetic Nervous System: A Review Article[J]. *Pain Ther*, 2021, 10(1):115-141.
- [54] Facciorusso A, Di Maso M, Serviddio G, et al. Echoendoscopic ethanol ablation of tumor combined with celiac plexus neurolysis in patients with pancreatic adenocarcinoma[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2017, 32(2):439-445.
- [55] Kelleher FC. Hedgehog signaling and therapeutics in pancreatic cancer[J]. *Carcinogenesis*, 2011, 32(4):445-451.
- [56] Sun S, Qingjie L, Qiyong G, et al. EUS-guided interstitial brachytherapy of the pancreas: a feasibility study[J]. *Gastrointest Endosc*, 2005, 62(5):775-779.
- [57] Javed S, Bhutani MS. Endoscopic ultrasound-guided radiation therapy in pancreatic cancer[J]. *Minerva Gastroenterol Dietol*, 2013, 59(4):377-386.
- [58] Chan HH, Nishioka, NS, Mino M, et al. EUS-guided photodynamic therapy of the pancreas: a pilot study[J]. *Gastrointest Endosc*, 2004, 59(1):95-99.
- [59] Yusuf TE, Matthes K, Brugge WR, et al. EUS-guided photodynamic therapy with verteporfin for ablation of normal pancreatic tissue: a pilot study in a porcine model (with video)[J]. *Gastrointest Endosc*, 2008, 67(6):957-961.
- [60] Ogura T, Higuchi K. Endoscopic Ultrasound-Guided Hepaticogastrostomy: Technical Review and Tips to Prevent Adverse Events[J]. *Gut Liver*, 2021, 15(2):196-205.
- [61] Lakhtakia S. Therapy of Pancreatic Neuroendocrine Tumors: Fine Needle Intervention including Ethanol and Radiofrequency Ablation [J]. *Clin Endosc*, 2017, 50(6):546-551.
- [62] Arshad HM, Bharmal S, Duman DG, et al. Advanced endoscopic ultrasound management techniques for preneoplastic pancreatic cystic lesions[J]. *J Investig Med*, 2017, 65(1):7-14.
- (收稿日期:2024-10-07;修回日期:2024-10-11)
(本文编辑:彭 羽)

《实用医院临床杂志》投稿要求

1、来稿应具有实用性、创新性、科学性。论著(包括图表和参考文献)8000字以上,综述正文6000字以上。稿件文字务求精炼、通顺,数字、计量单位准确无误,书写工整规范。特殊文种、上下角标符号、排斜体等,均请在稿件中注明。

2、来稿请附作者单位介绍信,注明单位对稿件的评审意见及无一稿两投、不涉及保密、署名无争议等项。凡是以人为研究对象的论文,必须附有伦理审查合格证明复印件。来稿通过杂志官网投稿。

3、论文如属国家自然科学基金项目或省、部级以上重点攻关课题、其他科研基金资助的项目,请附批文复印件,并在文稿首页脚注“【基金项目】×××科研资助项目(编号)”、如获专利请注明专利号。本刊对重大研究成果、国家自然科学基金、卫生部科研基金、国家中医药管理局研究基金以及省、市、自治区、高等院校、军队、教育部、出国留学人员等科研基金所资助的研究成果论文,将优先发表。

4、来稿文责自负。根据《著作权法》,结合本刊具体情况,编辑部可作文字修改、删节,涉及原意的重大修改,则提请作者考虑。修改稿逾期不返回者,按自动退稿处理。修改稿首页务请注明稿件编号。

本刊编辑部