

•临床研究 Clinical research•

冷冻消融术治疗低位直肠间质瘤的疗效及安全性

蒋学军, 吉祖进, 雷新益, 袁方均

【摘要】 目的 评价经肛门冷冻消融术在低位直肠间质瘤的疗效及安全性。**方法** 回顾性分析 2012 年 1 月至 2021 年 12 月冷冻治疗低位直肠间质瘤 36 例患者的临床资料。评估 3 个月后的治疗效果及肛门功能。随访截止日期为 2021 年 12 月或者肿瘤出现进展。**结果** 36 例患者冷冻消融术后 3 个月的局部完全缓解率为 94.4%。肿瘤大小与肿瘤的冷冻缓解率有相关关系, 肿瘤越大, 其局部缓解率越低。36 例患者中便血 2 例, 下腹部/肛门直肠不适 13 例, 排便次数增多 17 例, 术后 3 个月缓解分别为 2 例、12 例、14 例。术后并发症采取 Clavien-Dindo 分级系统, 其中 I 级并发症: 33 例(91.7%) 在肿瘤脱落过程中有少量便血; II 级并发症: 5 例(13.9%) 术后出现痔水肿, 1 例(2.8%) 出现肛周感染, 1 例(2.8%) 出现直肠狭窄; III 级并发症: 1 例(2.8%) 出现便凝血块, 与直肠狭窄为同一病例; 无一例患者出现直肠阴道瘘、直肠尿道瘘或直肠穿孔。术前、术后肛门直肠功能评分差异有统计学意义($P < 0.05$)。术后肿瘤消融后其临床症状可缓解。**结论** 冷冻消融术治疗低位直肠间质瘤是安全、有效的, 在保留肛门的同时可改善肛门直肠功能。

【关键词】 间质瘤; 冷冻消融; 器官保留; 并发症

中图分类号: R735.2 文献标志码: A 文章编号: 1008-794X(2023)-07-0680-04

The curative effect and safety of liquid nitrogen cryoablation in the treatment of low rectal stromal tumors JIANG Xuejun, JI Zujin, LEI Xinyi, YUAN Fangjun. Affiliated Sinopharm Dongfeng General Hospital, Hubei University of Medicine, Shiyan, Hubei Province 442008, China

Corresponding author: YUAN Fangjun, E-mail: yuanfangjun@126.com

【Abstract】 Objective To evaluate the curative effect and safety of liquid nitrogen cryoablation in treating low rectal stromal tumors. **Methods** The clinical data of a total of 36 patients with low rectal stromal tumor, who received cryoablation therapy between January 2012 and December 2021, were retrospectively analyzed. The postoperative 3-month curative effect and anal function were evaluated. The follow-up deadline was December 2021 or at the time when the tumor showed progression. **Results** The postoperative 3-month local complete remission rate (CRR) in the 36 patients was 94.4%. A negative correlation existed between the tumor size and the frozen remission rate, i.e. the larger the tumor was, the lower the local remission rate would be. Of the 36 patients, hematochezia was seen in 2, lower abdominal or anus-rectal discomfort in 13, and increased frequency of defecation in 17, which were relieved in 2, 12 and 14 patients respectively in 3 months after treatment. Based on Clavien-Dindo grading system, postoperative complications of grade I was observed in 33 patients (91.7%), who had a small amount of hematochezia during tumor abscission; postoperative complications of grade II included hemorrhoid edema ($n=5$, 13.9%), perianal infection ($n=1$, 2.8%) and rectal stenosis ($n=1$, 2.8%); and postoperative complication of grade III occurred in one patient who had fecal blood clot (2.8%, being the same patient with the rectal stenosis). No rectovaginal fistula, rectourethral fistula or rectal perforation occurred in all patients. The difference in the rectal function score between preoperative value and postoperative value was statistically significant ($P < 0.05$). The clinical symptoms were relieved after the ablation of tumor. **Conclusion** For the treatment of low rectal stromal tumors, cryoablation is clinically safe and effective, it can improve anus-rectal function while preserving the anus. (J Intervent Radiol, 2023, 32: 680-683)

【Key words】 stromal tumor; cryoablation; organ preserving; complication

胃肠道间质瘤中位发病年龄约为 60 岁^[1],主要治疗方法是手术切除。低位直肠间质瘤少见,手术方法包括局部切除、直肠前切除术和腹会阴联合切除术^[2]。越来越多的证据表明,直肠前切除术后大多数患者存在低位前切除术综合征,严重低位前切除术综合征的发生率为 40%^[3]。手术治疗保留肛门仍然是热点和难点。冷冻消融术在治疗低位直肠间质瘤时具有保留肛门和保护肛门直肠功能的优势^[4],并可获得较高的肿瘤完全缓解率。

1 材料与方法

1.1 研究对象及纳入排除标准

选取 2012 年 1 月至 2021 年 12 月湖北医药学院附属国药东风总医院住院的直肠间质瘤患者 36 例。纳入标准:经过肠镜、组织学检查、腹部 CT 及磁共振确诊为直肠间质瘤;肿瘤直径 <5 cm;肿瘤位于腹膜反折以下;有强烈的保肛意愿;无凝血功能障碍。排除标准:肿瘤直径 >5 cm;有远处转移;恶性恶病质;凝血功能异常;活动性直肠炎;妊娠期;失访。所有病例均获得知情同意。本研究获得医院伦理委员会审批通过(LC-2022-001)。

1.2 制冷系统

多功能全方位冷冻治疗系统[APCA1-3 型,注册号:国药管械(准)字 2003 第 3580109 号]用于冷冻消融,并配备有各种类型的冷冻探针,直径为 3 mm。冷却媒介选择液氮。该系统基于焦耳-汤姆逊原理,因液氮压力梯度而气化产生极低的温度^[5]。冷冻探针通过接触、插入肿瘤组织中以消融肿瘤。通过诱导细胞死亡及细胞凋亡等方式破坏肿瘤细胞^[6]。

1.3 冷冻消融治疗

骶管麻醉,液氮灌注后,将多功能制冷系统与冷冻探针连接。采用经肛门手术路径,消毒手术区域及直肠腔,肛门镜暴露直肠肿瘤。将冷冻探针插入或接触肿瘤组织,在冷冻头到达理想位置后,启动冷冻开关,持续制冷至冰球形成,冷冻时间与冰

球大小成正相关。基本原则是使冰球超出肿瘤边界 5 mm 后关闭开关,等待解冻。监测方法为超声实时监测,超声显示冰球全覆盖并超过肿瘤 5 mm,结束冷冻。重复治疗 2 个周期^[7]。

1.4 术后辅助治疗与随访

肿瘤直径 >4 cm 的 2 例均接受术后甲磺酸伊马替尼的辅助治疗;2~4 cm 中有 2 例接受甲磺酸伊马替尼治疗。每 3 个月复查磁共振或者 CT,评估肿瘤消融情况^[8]。末次随访时间为 2021 年 12 月。将 3 个月完全缓解定义为终点事件,缓解率的界定采用 Choi 标准^[9]。盆腔 MRI 检查用于低位直肠间质瘤的术前评估^[10],术中超声有助于在冷冻治疗中测量冰球的大小和评价与周围临近器官关系。

1.5 统计学方法

采用 SPSS 22.0 软件进行统计学分析。对 Wexner 评分进行了双尾配对 t 检验。多因素 logisitcs 回归分析缓解率的影响因素。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者年龄、性别、肿瘤大小分布

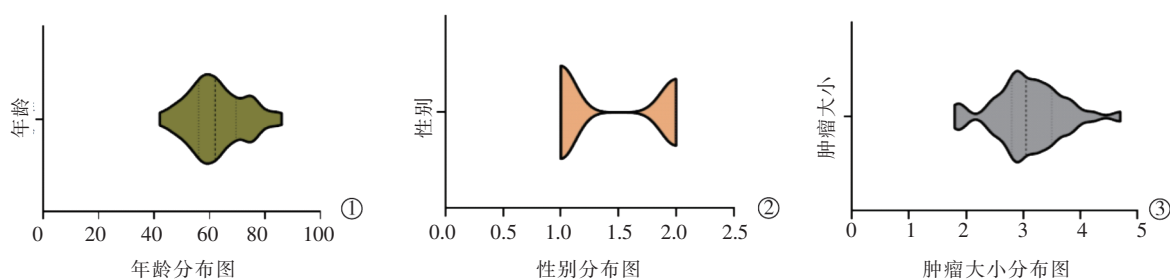
36 例患者年龄、性别、肿瘤大小分布见图 1,所有病例术前病理诊断证实为直肠间质瘤。

2.2 临床疗效评价

36 例患者均顺利完成直肠间质瘤冷冻消融治疗,且肛门均被保留。中位随访时间为 42 个月(12~102 个月),36 例随访了 3 个月、6 个月,35 例随访了 12 个月,28 例随访了 24 个月。3、6、12、24 个月完全缓解率分别为 94.4%、88.9%、88.5%、85.7%,部分缓解率分别为 5.6%、11.1%、11.5%、14.3%,无一例为肿瘤进展。多因素 logisitcs 回归分析结果显示,肿瘤大小与冷冻消融治疗缓解率有相关关系($OR=65.157, \chi^2=4.853, P<0.05$),肿瘤越大,完全缓解的可能性越小。

2.3 临床症状缓解

以术后 3 个月症状消失或者好转作为判断标



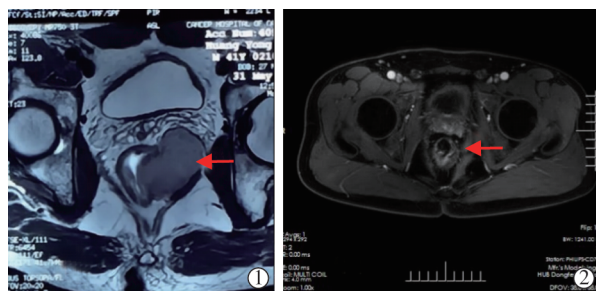
①年龄(岁)分布趋势;②性别分布,其中 1 代表男性,2 代表女性;③肿瘤大小(cm)分布集中趋势

图 1 患者年龄、性别、肿瘤大小分布

准,36 例患者中便血 2 例,下腹部/肛门直肠不适 13 例,排便次数增多 17 例,术后 3 个月缓解分别为 2 例、12 例、14 例。

2.4 影像学表现

1 例 42 岁男性直肠间质瘤冷冻前后磁共振成像见图 2,图中显示肿瘤位于直肠左侧,经过治疗后肠壁完整,肿瘤病灶已消失。



①直肠间质瘤冷冻治疗前;②直肠间质瘤冷冻治疗后

图 2 直肠间质瘤冷冻前后磁共振成像

2.5 术后并发症

术后并发症采取 Clavien-Dindo 分级系统,其中 I 级并发症:33 例(91.7%)在肿瘤脱落过程中有少量便血;II 级并发症:5 例(13.9%)术后出现痔水肿,1 例(2.8%)出现肛周感染,1 例(2.8%)出现直肠狭窄;III 级并发症:1 例(2.8%)出现便凝血块,与直肠狭窄为同一病例;无一例患者出现直肠阴道瘘、直肠尿道瘘或直肠穿孔。除 III 级并发症需外科缝合外,其余均对症处理好转。

2.6 术后肛门功能评价

术后肛门直肠功能通过 Wexner 评分进行评估,评分范围从 0(正常)到 20(最大失禁伴最大生活方式障碍)。结果术前、术后肛门直肠功能评分差异有统计学意义($P<0.05$),提示冷冻术后,随着肿瘤的消融,其肛门不适症状也有所缓解。见图 3。

3 讨论

本研究所有患者均成功地保留肛门,术后并发症较少,且无一例患者因冷冻消融导致死亡,提示冷冻消融是安全可靠的。术后的直肠肛门功能较之前有明显改善,大大提高了患者的生存质量。低位直肠间质瘤早期缺乏特异性的临床症状,当肿瘤增大后可表现为便血、下腹部或者肛门坠胀、里急后重、大便次数增多等。本组患者经过冷冻消融治疗后肿瘤缓解率较高,达到了治疗要求。冷冻消融后形成的巨大溃疡一般在 3 个月内可完全愈合,部分局部缓解者因肿瘤缩小其症状也出现了明显好转。

冷冻消融治疗低位直肠间质瘤时,如何避免损

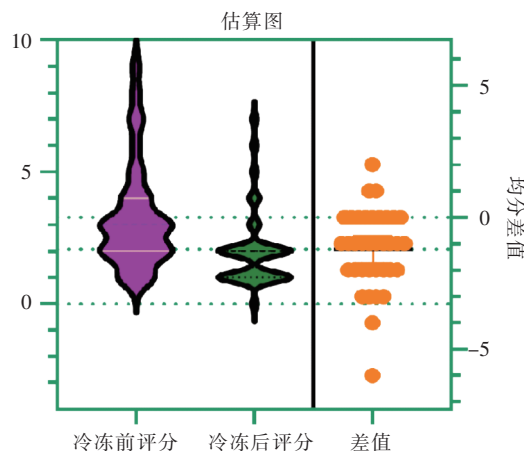


图 3 冷冻治疗前后肛门功能 Wexner 评分对比

伤前列腺或阴道后壁对位于直肠前壁的肿瘤治疗尤为重要。冰球的大小受到许多因素的影响,包括肿瘤的直径、插入冷冻探针的数量、冷冻时间以及冷冻消融系统中的压力差。如果术者不能准确评估,可通过术中超声来测量。当冰球无限接近前列腺或阴道壁时,需关闭冷冻开关。超声监测可助术者准确消融肿瘤,还可避免对周围组织、器官的损伤。

冷冻后细胞坏死的温度是 -40°C ^[11]。由于焦耳-汤姆逊效应,液氮在流过冷冻探针后气化,降低了肿瘤的温度,在 5~8 min 形成冰球。冰球中心的温度为 -110°C ,但冰球边缘的温度约为 0°C ^[12]。Clarke 等^[13]研究表明维持在 -25°C 足以引起体外细胞坏死。当冰球覆盖肿瘤后再制冷 60~90 s,冰球的大小扩大到肿瘤边缘以外 5 mm,可致细胞死亡^[14]。冻融循环破坏肿瘤,导致细胞死亡或凋亡^[15]。低温诱导细胞坏死和凋亡的机制是细胞膜和细胞器的破坏、细胞内蛋白质和酶活性的丧失、线粒体的损伤和肿瘤血管的血栓形成^[16]。除了延长冷冻时间外,快速冷冻和缓慢解冻,双冻融循环,会导致更完全的细胞坏死或凋亡^[17-20]。

冷冻消融最常见的并发症是便血、局部炎症反应。罕见的并发症有直肠狭窄、肛周感染、直肠阴道瘘、直肠尿道瘘。冷冻术后少量便血是一个常见的临床过程,不需特殊干预。但有凝血块时,需探查并缝扎出血点。在冷冻消融过程中,需等待冰球完全解冻,仔细检查创面,确认无活动性出血。在康复期间保持大便通畅、避免用力排便等措施可减少出血的发生。引起肛门疼痛主要原因是肛门水肿。在消融时保护肛门周围的组织可以避免术后组织水肿,尤其是合并痔疮的患者。使用痔疮膏或坐浴,可减轻术后水肿引起的症状。局部炎症反应是引起里急后重的重要原因,其发生主要与直肠溃疡形成相

关。预防性使用抗生素可以减少炎症反应。肛周感染罕见,冷冻消融治疗后局部组织的坏死及空洞形成后,易诱发感染,抗生素的使用大大减少感染的发生,已经形成的脓肿可行切开引流。大多数直肠狭窄与冷冻消融后溃疡的大小有关,术后 30~60 d 内复诊需进行直肠指检,若有狭窄可行直肠扩张。对于重度瘢痕性直肠狭窄的患者,需进行狭窄切开术。直肠阴道瘘或直肠尿道瘘、直肠穿孔罕见,使用超声监测可降低其发生率,考虑到溃疡和瘘管的炎症水肿,对于其治疗需行造口术。对于肿瘤较大,有侵犯肠壁全层,尽可能不采取冷冻消融治疗,随着肿瘤的增大,冷冻消融后肿瘤的缓解率下降。本研究选择在腹膜反折以下,直肠周围有组织保护故肠穿孔的概率很小。在肿瘤的冷冻消融过程中,全程使用超声监测,由于冰球的回声较强,与周围组织形成鲜明对比,故易于区分。若冷冻消融过程坏死区域突破腹膜反折范围,会引起肠穿孔。肿瘤的坏死脱落过程中,肠壁的水肿、炎症等导致组织愈合很差,故需要近端结肠或者末端回肠造口以避免腹腔重症感染。

间质瘤淋巴转移很少见^[21]。对于中-高危患者仍需行靶向治疗。冷冻消融治疗后 2 年内每 3 个月进行一次影像学检查,若影像学检查发现有复发或残留,可再次进行冷冻消融治疗或手术切除。但与初次冷冻消融相比,再次冷冻消融治疗由于瘢痕加重,导致直肠狭窄的可能性增加。除了治疗肿瘤外,冷冻消融最重要的优势是保留肛门。此外,还具有可多次冷冻、麻醉简单、恢复快、住院时间短、费用低等优点。

本研究的局限性是样本量不足,缺乏与手术切除的随机对照试验;超声监测是检查冰球大小的初步方法,但仍无法在冷冻消融的整个过程中进行实时跟踪。证据表明,手术治疗前的辅助治疗可以降低术后局部复发率^[22]。Cavnar 等^[23]在高危患者中使用伊马替尼可以显著延长 OS,故术前进行靶向治疗,使冷冻消融治疗直径 > 5 cm 的肿瘤成为可能。

[参考文献]

- [1] Mantese G. Gastrointestinal stromal tumor: epidemiology, diagnosis, and treatment[J]. Curr Opin Gastroenterol, 2019, 35: 555-559.
- [2] IJzerman NS, Mohammadi M, Tzanis D, et al. Quality of treatment and surgical approach for rectal gastrointestinal stromal tumour (GIST) in a large European cohort[J]. Eur J Surg Oncol, 2020, 46: 1124-1130.
- [3] Stelzner S, Kupsch J, Mees ST. Low anterior resection syndrome - causes and treatment approaches[J]. Chirurg, 2021, 92: 612-620.
- [4] Yuan F, Zhou W, Zhang J, et al. Anticancer drugs are synergistic with freezing in induction of apoptosis in HCC cells[J]. Cryobiology, 2008, 57: 60-65.
- [5] Song KD. Percutaneous cryoablation for hepatocellular carcinoma [J]. Clin Mol Hepatol, 2016, 22: 509-515.
- [6] 马洋洋, 陈继冰, 牛立志. 氩氦冷冻消融在肺癌多学科综合治疗中的研究进展[J]. 介入放射学杂志, 2020, 29: 423-428.
- [7] Kerkar S, Carlin AM, Sohn RL, et al. Long-term follow up and prognostic factors for cryotherapy of malignant liver tumors [J]. Surgery, 2004, 136: 770-779.
- [8] 曹晖, 高志冬, 何裕隆, 等. 胃肠间质瘤规范化外科治疗中国专家共识(2018 版)[J]. 中国实用外科杂志, 2018, 38: 965-973.
- [9] Choi H. Response evaluation of gastrointestinal stromal tumors [J]. Oncologist, 2008, 13(Suppl 2): 4-7.
- [10] Casali PG, Blay JY, Abecassis N, et al. Gastrointestinal stromal tumours: ESMO - EURACAN - GENTURIS clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up [J]. Ann Oncol, 2022, 33: 20-33.
- [11] Yakkala C, Denys A, Kandalaf L, et al. Cryoablation and immunotherapy of cancer [J]. Curr Opin Biotechnol, 2020, 65: 60-64.
- [12] Saliken JC, McKinnon JG, Gray R. CT for monitoring cryotherapy [J]. AJR Am J Roentgenol, 1996, 166: 853-855.
- [13] Clarke DM, Robilotto AT, Rhee E, et al. Cryoablation of renal cancer: variables involved in freezing-induced cell death [J]. Technol Cancer Res Treat, 2007, 6: 69-79.
- [14] Georgiades C, Rodriguez R, Azene E, et al. Determination of the nonlethal margin inside the visible "ice-ball" during percutaneous cryoablation of renal tissue [J]. Cardiovasc Intervent Radiol, 2013, 36: 783-790.
- [15] Gao D, Critser JK. Mechanisms of cryoinjury in living cells [J]. ILAR J, 2000, 41: 187-196.
- [16] Erinjeri JP, Clark TW. Cryoablation: mechanism of action and devices [J]. J Vasc Interv Radiol, 2010, 21(8 Suppl): S187-S191.
- [17] Ismail M, Nielsen TK, Lagerveld B, et al. Renal cryoablation: multidisciplinary, collaborative and perspective approach [J]. Cryobiology, 2018, 83: 90-94.
- [18] Bissoyi A, Nayak B, Pramanik K, et al. Targeting cryopreservation-induced cell death: a review [J]. Biopreserv Biobank, 2014, 12: 23-34.
- [19] Baust JM, Campbell LH, Harbell JW. Best practices for cryopreserving, thawing, recovering, and assessing cells [J]. In Vitro Cell Dev Biol Anim, 2017, 53: 855-871.
- [20] Yang WL, Addona T, Nair DG, et al. Apoptosis induced by cryoinjury in human colorectal cancer cells is associated with mitochondrial dysfunction [J]. Int J Cancer, 2003, 103: 360-369.
- [21] Emoto S, Akiyoshi T, Fukata K, et al. Laparoscopic transabdominal dissection and transection of the distal rectum followed by local excision through the anus for rectal gastrointestinal stromal tumor [J]. Dis Colon Rectum, 2020, 63: e542.
- [22] Kaneko M, Emoto S, Muroto K, et al. Neoadjuvant imatinib therapy in rectal gastrointestinal stromal tumors [J]. Surg Today, 2019, 49: 460-466.
- [23] Cavnar MJ, Seier K, Curtin C, et al. Outcome of 1000 patients with gastrointestinal stromal tumor (GIST) treated by surgery in the pre-and post-imatinib Eras [J]. Ann Surg, 2021, 273: 128-138.

(收稿日期: 2022-05-19)

(本文编辑: 新宇)