

## •非血管介入 Non-vascular intervention•

## 射频消融和氩氦刀冷冻消融治疗 I 期非小细胞肺癌的安全性和疗效对比研究

高梦宇, 周志刚, 王 猛, 李 帅, 李亚丹, 杜可朴, 王阳阳, 刘成桐

**【摘要】 目的** 对比分析射频消融(RFA)与氩氦刀冷冻消融治疗 I 期非小细胞肺癌(NSCLC)的安全性和有效性。**方法** 回顾性分析 2013 年 1 月至 2016 年 12 月在郑州大学第一附属医院收治的 60 例行 RFA 或氩氦刀冷冻消融治疗的 I 期 NSCLC 患者临床病理资料。对比分析两组患者并发症发生率、术后无瘤生存期(DFS)、总生存期(OS)。**结果** RFA 组(35 例)和氩氦刀治疗组(25 例)患者治疗前的临床基线资料差异无统计学意义( $P>0.05$ )。RFA 组的手术时间短于氩氦刀治疗组( $P<0.05$ );术后住院时间无差异。RFA 组总并发症发生率与氩氦刀冷冻消融组相比,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),但气胸与胸腔积液发生率均低于氩氦刀治疗组( $P<0.05$ ),而术中疼痛发生率高于氩氦刀治疗组( $P<0.05$ ),差异有统计学意义;术后发热、出血等在两组间差异无统计学意义( $P>0.05$ )。两组患者的 1 年、3 年、5 年 DFS 和 OS 差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。**结论** 氩氦刀冷冻消融与 RFA 治疗 I 期 NSCLC 患者具有相近的安全性和疗效,可以作为 I 期 NSCLC 治疗的一种替代选择。

**【关键词】** 射频消融; 氩氦刀冷冻消融; I 期非小细胞肺癌; 对比研究

中图分类号:R734.2 文献标志码:A 文章编号:1008-794X(2021)-10-1010-05

**Radiofrequency ablation versus argon-helium cryoablation for stage I non-small cell lung cancer: a comparison study of safety and efficacy** GAO Mengyu, ZHOU Zhigang, WANG Meng, LI Shuai, LI Yadan, DU Kepu, WANG Yangyang, LIU Chenggang. Department of Radiology, First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou, Henan Province 450052, China

Corresponding author: ZHOU Zhigang, E-mail: hnzzg126@126.com

**【Abstract】 Objective** To compare the safety and efficacy of radiofrequency ablation(RFA) with those of argon-helium cryoablation in treating stage I non-small cell lung cancer(NSCLC). **Methods** The clinical and pathological data of 60 patients with stage I NSCLC, who were admitted to the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University of China during the period from January 2013 to December 2016 to receive RFA( $n=35$ , RFA group) or argon-helium cryoablation( $n=25$ , cryoablation group), were retrospectively analyzed. The incidence of complications, the postoperative disease free survival(DFS) and the overall survival(OS) were compared between the two groups. **Results** There was no statistically significant difference in preoperative clinical baseline data between the two groups( $P>0.05$ ). The time spent for operation in RFA group was obviously shorter than that in cryoablation group( $P<0.05$ ), while no statistically significant difference in the postoperative hospitalization days existed between the two groups. The difference in the total incidence of complications between the two groups was not statistically significant( $P>0.05$ ), but the incidences of both pneumothorax and pleural effusion in RFA group were remarkably lower than those in the cryoablation group( $P<0.05$ ), while the incidence of intraoperative pain rate in RFA group was much higher than that in the cryoablation group( $P<0.05$ ). No statistically significant differences in postoperative fever and bleeding as well as in 1-year, 3-year and 5-year DFS and OS existed between the two groups( $P>0.05$ ). **Conclusion** In treating stage I NSCLC, argon-helium cryoablation and RFA have similar safety and efficacy, therefore, argon-helium cryoablation can be used as an alternative treatment for stage I NSCLC. (J Intervent Radiol, 2021, 30: 1010-1014)

**【Key words】** radiofrequency ablation; argon-helium cryoablation; stage I non-small cell lung cancer; comparison study



肺癌是全球发病率和病死率最高的癌症,其中非小细胞肺癌(NSCLC)占有肺癌的 80%~85%。对于 I 期 NSCLC,外科手术切除是其标准治疗,但对于拒绝手术以及不能耐受手术切除的肺癌患者,消融可作为一种安全有效的替代治疗<sup>[1]</sup>,主要包括 RFA、MWA 和氩氦刀冷冻消融等。RFA 在肺部肿瘤的应用已被广泛认可,而冷冻消融治疗 I 期 NSCLC 患者的安全有效性鲜见报道。本研究回顾性分析郑州大学第一附属医院 60 例行 RFA 或氩氦刀治疗的 I 期 NSCLC 患者的临床资料,对比分析两种消融方式的并发症发生率、无瘤生存期(disease free survival, DFS)、总生存期(overall survival, OS),为临床热消融治疗 I 期 NSCLC 方法的选择提供依据。

## 1 材料与方法

### 1.1 临床资料

回顾性分析 2013 年 1 月至 2016 年 12 月我院接受 RFA 或氩氦刀治疗的 60 例 I 期 NSCLC 患者的临床、影像及随访资料。其中 RFA 组 35 例,氩氦刀组 25 例。入组标准:①经病理证实的 NSCLC;②结合 CT、MRI 及 PET/CT 等多种影像学检查及临床查体对患者进行全面的评估,根据 UICC 第 8 版 TNM 分期,临床分期符合 I 期(T1a~2aN0M0);③因年龄、心肺功能较差而不能耐受手术或患者拒绝手术切除而选择接受消融治疗;④符合 RFA 与氩氦刀冷冻消融适应证。

### 1.2 治疗方法

1.2.1 所用器材设备 GE Discovery CT590 16 排螺旋 CT、柯惠医疗 Cool-tip™ 射频系统和 CRYO-HITTM 低温冷冻手术系统(简称以色列氩氦刀)。

1.2.2 术前准备 术前常规行 CT 增强检查,明确病灶血供及其与邻近脏器关系。完善血常规、凝血功能、血生化、心电图等检查,排除手术禁忌证。均

签署治疗知情同意书,并告知患者手术内容及相关风险。正在接受抗凝或抗血小板治疗的患者需停药至少 1 周。建立静脉通路,连接心电监护、氧饱和度、血压监测等实时监测。

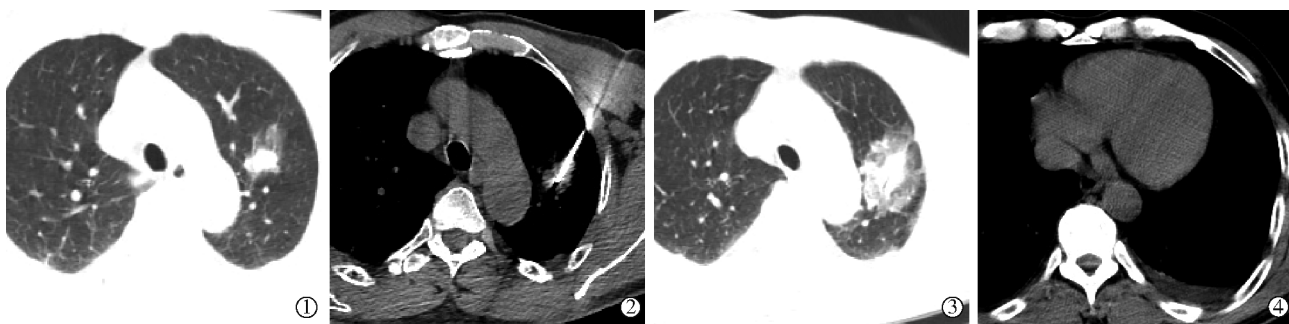
1.2.3 手术方法 根据病变位置选择合适体位,体表贴定位标记线,CT 平扫,确定病变位置、进针点、进针角度及深度,做好体表标记后,消毒、铺巾,抽取 2%利多卡因局部浸润麻醉至胸膜。

1.2.3.1 RFA:CT 引导下将射频电极针(根据肿瘤大小选择裸露端 2 cm 或者 3 cm)按设计进针计划穿刺至理想位置,开启射频系统,选择合适阻抗模式,消融 12 min,CT 扫描,确定消融范围理想(病灶周围出现晕征,且范围超过病灶边缘 0.5~1.0 cm)后退出射频电极针,退针同时消融针道。再次 CT 扫描,确定有无并发症。

1.2.3.2 氩氦刀冷冻消融:依据病灶大小及形态,准备相应数量的冷冻探针(17 G,直径 1.47 mm),行多针组合适形冷冻。采用分步进针,将探针穿刺至靶病灶。将装有温水的无菌手套置于皮肤冷冻探针周围保护皮肤,采用适当压力冷冻约 15 min、复温 2~3 min 作为一治疗循环,共治疗 2 个循环。术中用 CT 监测冰球大小,判定消融范围(理想范围:冰球大小超过肿瘤边界 0.5~1.0 cm)。术后即刻行 CT 平扫确定有无并发症(如图 1、2)。

1.2.4 术后处理和随访 术后 1 周内复查胸部 CT 了解有无并发症发生,1 个月复查增强 CT,1 个月后每 2~3 个月复查胸部增强 CT,1 年后每半年复查增强 CT。DFS 定义为手术日期至疾病复发或进展的时间,OS 定义为从手术日期到因任何原因死亡或末次随访的时间。电话随访患者生存及进展情况,随访日期截止 2020 年 6 月。

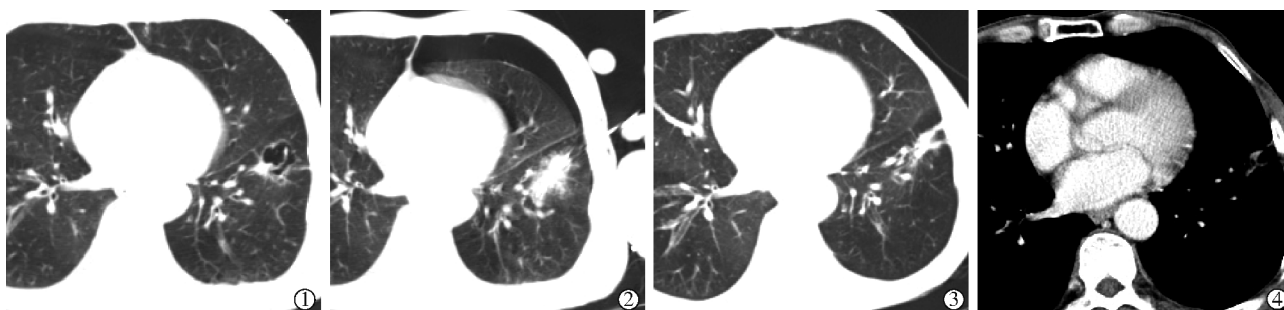
1.2.5 记录 记录肿瘤的大小、位置、病理结果、手术时间、术后住院时间以及并发症等数据。其中手



患者,男,66 岁,RFA 治疗。①左肺上叶肺结节,形状不规则,大小 21 mm×17 mm,穿刺病理结果示:鳞状细胞癌;②术中射频电极针穿刺至病灶中央;③消融结束,肺窗示病灶周围可见晕征,且消融范围理想,超过病灶边缘 0.5~1.0 cm;④术后 1 周复查,左侧胸腔可见少量积液

图 1 射频消融治疗前后 CT 图像





患者,男,64岁,氩氦刀冷冻消融治疗。①左肺下叶靠近斜裂处可见一囊性肺结节,大小29 mm×26 mm,病理结果示:腺癌;②术中治疗,共用冷冻探针4根,术中出现气胸;③④术后1年半复查,病灶呈条索状,增强无强化

图2 氩氦刀冷冻消融治疗前后CT图像

术时间是从扫描定位相到手术结束复扫排除并发症之间所用时间。

### 1.3 统计学分析

采用SPSS 21.0软件,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间计量资料(如年龄、肿瘤最大径)的比较用独立样本 $t$ 检验,分类变量用 $\chi^2$ 检验或Fisher确切概率法。采用Kaplan-Meier法进行生存分析,并进行Log-rank检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 一般资料

RFA组35例,年龄44~82岁,平均(63.7±9.4)岁,氩氦刀治疗组患者25例,年龄50~85岁,平均(67.2±9.1)岁,两组病灶均以Ia期、实性、腺癌居多。两组患者的基线资料均差异无统计学意义(见表1)。RFA组均使用1根射频电极针,冷冻消融组患者用针2~6根,平均3.4根。氩氦刀治疗组手术时间长于RFA组差异有统计学意义( $P=0.010$ );术后住院时间差异无统计学意义( $P=0.083$ );关于手术费用,两种治疗方式报销前相差不多,但是RFA可行医保报销,而氩氦刀冷冻消融暂未纳入医保。

### 2.2 生存分析

RFA组患者35例,失访5例;氩氦刀治疗组患者25例,失访2例。RFA组与氩氦刀组两组患者1、3和5年OS分别为100.0%比95.8%、87.6%比76.2%和79.1%比66.7%;DFS分别为82.7%比79.5%、62.0%比75.0%和49.4%比66.7%。两种治疗方式的总生存曲线( $\chi^2=0.973$ ,  $P=0.324$ )和无瘤生存曲线( $\chi^2=1.082$ ,  $P=0.298$ )如图3、4。Log-rank法进行显著性分析,差异无统计学意义。

### 2.3 并发症

RFA组与氩氦刀组并发症发生率分别为57.1%(20/35)和64.0%(16/25),差异无统计学意义( $P=$

表1 两组治疗患者的基线特征及手术相关信息比较

参数	RFA组 (n=35)	氩氦刀治疗 组(n=25)	$t$ 值或 $\chi^2$ 值	$P$ 值
年龄/岁	63.69±9.35	67.16±9.05	1.438	0.156
性别/n(%)			0.096	0.757
男	21(60.0)	14(56.0)		
女	14(40.0)	11(44.0)		
吸烟史/n(%)			0.322	0.570
是	18(51.4)	11(44.0)		
否	17(48.6)	14(56.0)		
病灶位置/n(%)			0.560	0.986*
左肺上叶	10(28.6)	6(24.0)		
左肺下叶	5(14.3)	3(12.0)		
右肺上叶	10(28.6)	8(32.0)		
右肺中叶	3(8.6)	2(8.0)		
右肺下叶	7(20.0)	6(24.0)		
病理/n(%)			2.444	0.239*
腺癌	30(85.7)	18(72.0)		
鳞癌	5(14.3)	6(24.0)		
类癌	0	1(4.0)		
肿瘤最大径/cm	2.21±0.74	2.36±0.85	0.740	0.462
$T \leq 1$ cm/n(%)	2(5.7)	1(4.0)	1.317	0.793*
1 cm < $T \leq 2$ cm/n(%)	14(40.0)	7(28.0)		
2 cm < $T \leq 3$ cm/n(%)	13(37.1)	12(48.0)		
3 cm < $T \leq 4$ cm/n(%)	6(17.1)	5(20.0)		
TNM分期/n(%)			1.137	0.711
Ia	28(80.0)	19(76.0)		
Ib	7(20.0)	6(24.0)		
病灶类型/n(%)			—	0.640*
实性结节	33(94.3)	22(88.0)		
亚实性结节	2(5.7)	3(12.0)		
手术时间/min	54.18±20.45	71.33±21.10	2.681	0.010
术后住院时间/d	5.66±3.09	6.96±2.41	1.761	0.083

\*为Fisher确切概率法

0.593)。两组患者均无严重并发症及手术相关死亡病例,常见并发症为气胸、出血(包括肺内出血和咯血)、胸腔积液、术中疼痛、术后发热,见表2,其中气胸、胸腔积液及术中疼痛发生率差异有统计学意义。RFA组和氩氦刀组分别有3例和7例患者行胸腔闭式引流,置管率分别为8.6%(3/35)和28.0%(7/25)。



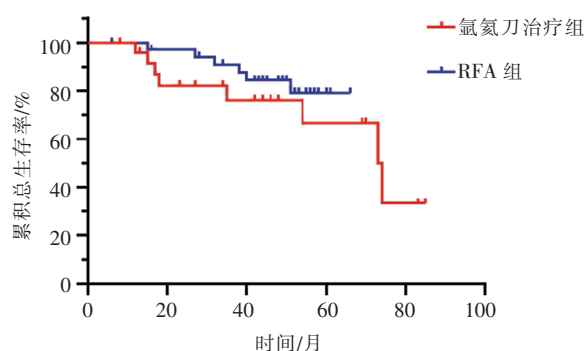


图3 两种治疗方式患者的总生存曲线

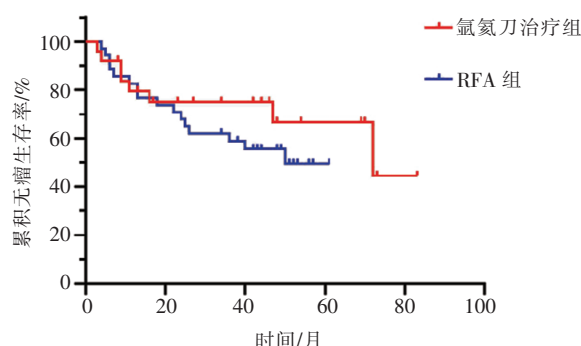


图4 两种治疗方式患者的无瘤生存曲线

### 3 讨论

对于 I 期 NSCLC 患者首选外科切除, 标准术式为肺叶切除术+系统性肺门和纵隔淋巴结清除术<sup>[2]</sup>。然而多达 70% 的早期原发性肺癌患者由于年龄大、肺功能不佳以及其他内科并发症而不能接受手术<sup>[3]</sup>。诸多研究表明未能接受手术的 I 期 NSCLC 患者的 5 年生存率平均为 7%。影像引导下的消融治疗因其微创、靶向性强、可重复、并发症少等优点而更多地作为不可切除的 I 期 NSCLC 的替代治疗<sup>[4-5]</sup>。《中国原发性肺癌诊疗规范(2015 年版)》<sup>[6]</sup>也推荐其用于不能耐受手术早期肺癌患者的治疗。氩氦刀冷冻消融也越来越多地应用于肺部恶性肿瘤的替代治疗, 且被证明是安全有效的<sup>[7-10]</sup>。Wang 等<sup>[11]</sup>首先报道了经皮冷冻消融在肺肿瘤中的应用, 虽然早期结果可与 RFA 疗效相仿, 但是缺乏更多的研究数据支持。既往的研究针对的人群多样, 包括原发或继发的肺肿瘤以及多个分期。本研究仅针对 I 期 NSCLC 患者, 将氩氦刀冷冻消融与相对成熟的 RFA 作对比,

以获得两组治疗方式的有效性及相关的安全性数据, 为临床热消融治疗 I 期 NSCLC 方法的选择提供依据<sup>[12]</sup>。

冷冻消融术中患者无疼痛, 但易消耗血小板, 对于有出血倾向的患者不适用<sup>[13]</sup>。Hiraki 等<sup>[14]</sup>研究显示, RFA 治疗 I 期 NSCLC 的平均生存期为 42 个月。Yamauchi 等<sup>[7]</sup>得出冷冻消融治疗 I 期 NSCLC 的中位总生存期 68 个月, 2 年和 3 年无瘤生存率为 78% 和 67%, 2 年和 3 年总生存率均为 88%。本研究所得 RFA 组和冷冻治疗组两种方法治疗 I 期 NSCLC 的 OS 和 DFS 无差异, 但较既往研究部分数据偏高, 考虑可能原因有: ①各研究纳入排除标准有差异, 本研究除因内科疾病不能手术的患者外还包括部分可手术但拒绝手术的患者, 这部分患者的一般情况较好; ②两组患者中 I a 期占比高, 分别为 80% 和 76%; ③样本量少, 受删失数据影响波动大。

患者术中、术后并发症与穿刺的准确性、肿瘤特征、消融范围大小及消融方式的特性有关。热消融最常见并发症是气胸, 发生率为 10%~67%, 其中需要胸腔闭式引流的患者占 3.5%~40%<sup>[1]</sup>, Kennedy 等<sup>[15]</sup>认为高龄、男性、无肺部手术史、穿刺深度长、消融次数多等是肿瘤消融气胸发生的高危因素。本研究中氩氦刀组较 RFA 组气胸发生率高, 且差异有统计学意义, 可能与氩氦刀使用的冷冻探针较多, 胸膜穿透的次数增加有关。热消融胸腔积液发生率 1.3%~60%<sup>[16]</sup>, 大多数情况下是自限性的, 可保守治疗, 中到大量胸腔积液需行穿刺抽吸或胸腔闭式引流, 置管率低于 10%<sup>[17]</sup>。对于 RFA, 反应性胸腔积液较为少见, 本研究中氩氦刀组较射频组胸腔积液发生率高, 差异有统计学意义。术中疼痛是 RFA 最常见的不良反应, Okuma 等<sup>[18]</sup>的单因素及多因素分析显示与胸壁距离  $\leq 1$  cm 的病变与疼痛的发生显著相关, 由于冷冻具有镇痛作用, 对于靠近胸膜的肿瘤, 冷冻治疗优于 RFA, 患者耐受好且支气管胸膜瘘的风险低<sup>[10]</sup>。Lee 等<sup>[19]</sup>通过人工气胸来分离脏层胸膜与壁层胸膜, 从而减轻射频术中疼痛。

RFA 和氩氦刀冷冻消融都是微创局部治疗, 但是肿瘤为全身性疾病, 特别是腺癌患者, 部分术前

表2 两组患者并发症及不良反应发生率比较

组别	总数	气胸	出血	胸腔积液	术中疼痛	术后发热
RFA 组	20(57.1)	10(28.6)	11(31.4)	1(2.9)	15(42.9)	7(20.0)
氩氦刀治疗组	16(64.0)	14(56.0)	9(36.0)	6(24.0)	3(12.0)	2(8.0)
$\chi^2$ 值	0.286	4.571	0.137	—	6.612	—
P 值	0.593	0.033	0.711	0.017*	0.010	0.281*

\*为 Fisher 确切概率法



可能已经发生亚临床转移。Miller 等<sup>[20]</sup>的研究发现即使直径 $\leq 1$  cm 的周围型肺癌,隐匿性淋巴结转移的发生率也约为 7%,故除局部热消融治疗外,还应该根据病理类型进行个体化综合治疗<sup>[21]</sup>。本研究尚存在一些局限性,如样本量较少,且为单中心研究,使得数据存在一定的偏倚,仍需多中心大数据以及前瞻性设计得到更确切的生存结果以及并发症数据,并针对 OS 和 DFS 进行 COX 回归分析以得出影响预后的相关因素。

综上所述,与 RFA 相比,尽管氩氦刀的气胸、胸腔积液发生率稍高,但是术中疼痛发生率比较低,耐受性好,且总体并发症发生率、近远期疗效类似,所以氩氦刀和 RFA 具有相似的安全性和疗效,可以作为不可切除的 I 期 NSCLC 患者的替代治疗方案。

#### [参考文献]

- [1] 叶欣,范卫君,王徽,等. 热消融治疗原发性和转移性肺部肿瘤专家共识(2017年版)[J]. 中国肺癌杂志, 2017, 20:433-445.
- [2] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 原发性肺癌诊疗规范(2018年版)[J]. 肿瘤综合治疗电子杂志, 2019, 5:100-120.
- [3] Mazzone P. Preoperative evaluation of the lung resection candidate[J]. Cleve Clin J Med, 2012, 79(Suppl 1): eS17-eS22.
- [4] Raz DJ, Zell JA, Ou SH, et al. Natural history of stage I non-small cell lung cancer: implications for early detection[J]. Chest, 2007, 132: 193-199.
- [5] Dupuy DE, Zagoria RJ, Akerley W, et al. Percutaneous radiofrequency ablation of malignancies in the lung[J]. AIR Am J Roentgenol, 2000, 174: 57-59.
- [6] 支修益,石远凯,于金明. 中国原发性肺癌诊疗规范(2015年版)[J]. 中华肿瘤杂志, 2015, 37:67-78.
- [7] Yamauchi Y, Izumi Y, Hashimoto K, et al. Percutaneous cryoablation for the treatment of medically inoperable stage I non-small cell lung cancer[J]. PLoS One, 2012, 7: e33223.
- [8] Inoue M, Nakatsuka S, Yashiro H, et al. Percutaneous cryoablation of lung tumors: feasibility and safety[J]. J Vasc Interv Radiol, 2012, 23: 295-302.
- [9] Tafti BA, Genshaft S, Suh R, et al. Lung ablation: indications and techniques[J]. Semin Intervent Radiol, 2019, 36: 163-175.
- [10] de Baere T, Tselikas L, Woodrum D, et al. Evaluating cryoablation of metastatic lung tumors in patients - safety and efficacy: the ECLIPSE trial-interim analysis at 1 year[J]. J Thorac Oncol, 2015, 10: 1468-1474.
- [11] Wang H, Littrup PJ, Duan Y, et al. Thoracic masses treated with percutaneous cryotherapy: initial experience with more than 200 procedures[J]. Radiology, 2005, 235: 289-298.
- [12] 刘宝东. 非小细胞肺癌射频消融热点问题探讨[J]. 介入放射学杂志, 2018, 27:1013-1017.
- [13] 肖越勇. 努力提高影像引导下个体化肿瘤介入治疗效果[J]. 介入放射学杂志, 2016, 25:371-373.
- [14] Hiraki T, Gobara H, Iishi T, et al. Percutaneous radiofrequency ablation for clinical stage I non-small cell lung cancer: results in 20 nonsurgical candidates[J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 2007, 134: 1306-1312.
- [15] Kennedy SA, Milovanovic L, Dao D, et al. Risk factors for pneumothorax complicating radiofrequency ablation for lung malignancy: a systematic review and meta-analysis[J]. J Vasc Interv Radiol, 2014, 25: 1671-1681.
- [16] Zhu JC, Yan TD, Morris DL. A systematic review of radiofrequency ablation for lung tumors[J]. Ann Surg Oncol, 2008, 15: 1765-1774.
- [17] 刘宝东,叶欣,范卫君,等. 影像引导射频消融治疗肺部肿瘤专家共识(2018年版)[J]. 中国肺癌杂志, 2018, 21:76-88.
- [18] Okuma T, Matsuoka T, Yamamoto A, et al. Frequency and risk factors of various complications after computed tomography-guided radiofrequency ablation of lung tumors[J]. Cardiovasc Intervent Radiol, 2008, 31: 122-130.
- [19] Lee EW, Suh RD, Zeidler MR, et al. Radiofrequency ablation of subpleural lung malignancy: reduced pain using an artificially created pneumothorax[J]. Cardiovasc Intervent Radiol, 2009, 32: 833-836.
- [20] Miller DL, Rowland CM, Deschamps C, et al. Surgical treatment of non-small cell lung cancer 1 cm or less in diameter[J]. Ann Thorac Surg, 2002, 73: 1545-1550.
- [21] 魏颖恬,肖越勇,亚洲冷冻治疗学会. 影像学引导肺癌冷冻消融治疗专家共识 2018 版[J]. 中国介入影像与治疗学, 2018, 15:259-263.

(收稿日期:2020-07-08)

(本文编辑:俞瑞纲)