

经皮联合支气管腔内冷冻消融治疗 中央型肺癌的研究分析

孔小锋¹ 姚飞¹ 陈继冰^{1,2} 张志凯¹
周亮¹ 曾健滢¹ 汪媛¹ 李家亮^{1,2}
牛立志^{1,2} 徐克成^{1,2}

【摘要】 目的 探讨联合经皮及经支气管镜引导腔内冷冻消融治疗中央型肺癌的疗效。方法 47例不可切除的中央型肺癌患者(22个气管内型病灶,26个气管壁型病灶,21个气管外型病灶)共行69次经皮、经支气管镜引导腔内冷冻消融治疗,统计无进展生存期(PFS),分析冷冻治疗后的PFS与肿瘤生长部位、病理类型及分化程度关系。结果 气管内型肿瘤PFS(8 ± 4 个月)明显低于气管壁型肿瘤(13 ± 6 个月)($P < 0.05$)及气管外型肿瘤(14 ± 8 个月)($P < 0.01$);非小细胞肺癌PFS(11 ± 5 个月)明显长于小细胞肺癌(4 ± 2 个月)($P < 0.0001$);高、中分化癌PFS(15 ± 8 个月)明显长于低分化癌(7 ± 3 个月)($P < 0.0001$)。结论 联合经皮及经支气管镜引导腔内冷冻消融治疗是中央型肺癌的一种有效、安全治疗方法,其术后PFS与肿瘤生长部位、病理类型及分化程度相关。

【关键词】 肺癌,中央型; 经皮冷冻消融治疗; 气管支架植入术; 支气管镜引导腔内冷冻消融治疗
中图分类号: R734.2 文献标识码: A

Treatment of central type lung cancer by combined percutaneous and endbronchial cryotherapy

Kong Xiaofeng¹, Yao Fei¹, Chen Jibing^{1,2}, Zhang Zhikai¹, Zhou Liang¹, Zeng Jianying¹, Wang Yuan¹, Li Jialiang^{1,2}, Niu Lizhi^{1,2}, Xu Kecheng^{1,2} (¹Jinan University School of Medicine Affiliated Fuda Cancer Hospital, Guangzhou 510665, China; ²Fuda Institute of Cryosurgery for Cancer, Guangdong 510665, China)

Corresponding author: Li Jialiang, Email: feyemail@163.com

【Abstract】 Objective To investigate combined percutaneous and endbronchial cryotherapy therapy for the treatment of central type lung cancer (CTLC). **Methods** Forty-seven patients with unresectable CTLC can be divided into 3 parts, 22 cases of endotracheal tumors, 26 cases of tracheal wall tumors and 21 cases of extratracheal type tumors. Sixty nine times of combined percutaneous cryosurgery, endbronchial cryosurgery and airway stenting were carried out in these patients. The progression-free survivals (PFS) of enrolled patients were assessed and the influence of tumor location, pathologic type and differentiation to PFS were discussed later. **Result** Within 3 days after treatment, ventilatory capacity and performance status had obviously increased and cough, signs of dyspnea, hemoptysis and atelectasis improved significantly, but symptoms of pneumothorax and pleural effusion emerged. After 2 weeks, all complications had disappeared completely. PFS for endotracheal tumors (8 ± 4 months) was shorter than that for tracheal wall (13 ± 6 months, $P < 0.05$) and extratracheal (14 ± 8 months, $P < 0.01$) tumors. The PFS of NSCLC (11 ± 5 months) was significantly longer than that of SCLC (4 ± 2 months, $P < 0.0001$). PFS of medium or well differentiated CTLC (15 ± 8 months) was significantly longer than that of poorly differentiated CTLC (7 ± 3 months, $P < 0.0001$). **Conclusion** In conclusion, combined cryotherapy is a safe and effective treatment for CTLC. PFS can be influenced by tumor location and pathologic type.

【Key words】 Central type lung cancer; Percutaneous cryosurgery; Airway stenting; Endobronchial cryosurgery

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-6902.2014.02.011

作者单位: ¹510665 广州,暨南大学医学院附属复大肿瘤医院

²510665 广州,复大肺癌冷冻研究所

通讯作者: 李家亮, Email: feyemail@163.com

中央型肺癌(central type lung cancer, CTLC)系指发生于支气管、肺叶支气管及肺段支气管的肺癌,多靠近胸腔大血管、食管及心脏。由于中央型肺癌位于肺门附近,且易局部外侵及转移,对呼吸功能

影响明显,或因合并其他重要脏器功能不良,导致大部分患者无法行手术切除治疗,即使是能行开胸手术,也多为探查术和姑息手术。大约30% CTLC患者存在肿瘤导致的气管及主支气管的堵塞,从而导致阻塞性肺不张、咳嗽、呼吸困难、咯血及反复肺部感染等,并容易导致窒息^[1]。因此减轻症状及改善患者生存质量成为目前CTLC治疗的主要目标。目前,很多消融治疗如射频消融治疗、微波消融治疗及冷冻消融治疗被应用到CTLC治疗当中,并可显著改善患者生活质量和延长生存时间^[1-2]。其中,冷冻消融,即通过对靶组织瞬时交替超低温冷冻-复温循环导致细胞坏死,已经成为肺癌的微创治疗手段之一^[1,3-6]。对于CTLC来说,冷冻消融技术有一定的优势,如CT下可视的冷冻冰球,对富含胶原结构的组织损伤小(如大血管及气道等)^[7-8],可更好地避免损伤下腔静脉^[9-10],尽可能的减少副作用发生;冰球内组织的完全坏死,可保证最大限度的消融肿瘤^[11-12];术后疼痛减轻,有较低的发病率和病死率^[3,8]。冷冻消融治疗可通过CT引导下细针穿刺至气管外肿瘤,或通过纤维支气管镜引导下至梗阻的气管及支气管处肿瘤而实施,从而导致肿瘤坏死。本研究通过回顾性调查我院数据库中47例行经皮冷冻消融气管外型CTLC及经支气管镜引导下腔内冷冻消融及气管支架植入治疗气管内型CTLC患者情况并进行相关研究分析。

材料与方 法

一、入组标准

47例CTLC患者均为我院2010年10月至2012年10月收治的患者。入组患者均不宜行常规手术及放化疗,主要原因如下:一般体力活动不佳,肿瘤因侵犯肺动、静脉及胸壁无法完全切除^[13],患者拒绝行化疗,手术及放、化疗后失败及年龄较大等。经医院伦理委员会批准,患者入组条件包括:①血小板计数 $\geq 80 \times 10^9/L$,白细胞计数 $\geq 3 \times 10^9/L$,嗜中性粒细胞计数 $\geq 2 \times 10^9/L$,血红蛋白含量 $\geq 90 g/L$;②正常心脏收缩功能;③无3级高血压、严重冠状动脉疾病、骨髓抑制、脑转移瘤、呼吸系统疾病以及急慢性感染。

二、一般情况

47例患者均已在其他肿瘤中心诊断为CTLC,后来我院行冷冻消融治疗。年龄31岁~82岁,平

均年龄为57岁(22个气管内型病灶,26个气管壁型病灶,21个气管外型病灶)。7例患者诊断为小细胞肺癌,40例患者为非小细胞肺癌(腺癌23例,鳞状细胞癌17例);中分化及高分化患者20例,低分化患者20例。47例患者进行次联合冷冻消融治疗(其中32例患者行1次冷冻治疗,10例患者重复冷冻治疗2次,3例患者重复冷冻治疗3次,2例患者重复冷冻治疗4次)。所有的肺部肿瘤均为孤立性,气管外肿瘤长径均小于5 cm。

三、治疗方法

1. 经支气管镜引导下腔内冷冻消融治疗:对22个气管内型病灶,首先采用纤维支气管镜引导下腔内冷冻消融治疗气管内肿瘤,后予以经皮冷冻消融气管外部分。静脉全麻成功后,纤维支气管镜(2.4 mm)引导下将一氧化氮作为冷冻剂的Joule-Thomson冷冻探针(spemby medical, andover, UK)送至肿瘤处行消融治疗,冷冻探针尖部温度可达 $-70^\circ C$ 。纤维支气管镜远端置于肿瘤上端5 mm处,冷冻探针通过纤维支气管镜穿刺至肿瘤内行冷冻消融治疗,冷冻时间约3 min直至冰球完全覆盖肿瘤。较小的肿瘤冷冻后可被冷冻探针从气管壁上取出,对于支气管内多发肿瘤,可采取多次冷冻并清除坏死肿瘤组织,对于残余瘤常用活检钳清理。

经过纤维支气管镜引导下腔内冷冻消融治疗后,气管及支气管肿瘤所致堵塞消失,完全复通。1次冷冻消融治疗后通畅率大于60%,2~3次治疗后可达100%。气道通畅后肺不张可迅速复张,活检或冷冻后局部出血可通过局部喷洒0.1%肾上腺素溶液及凝血酶溶液止血,出血较多者予以棉球局部压迫或氩气冷冻止血。

2. 气道支架植入治疗:21个气管外型病灶,部分经过气管扩张后气管内径仍小于50%或需反复气道扩张的患者需行气管支架置入治疗。一般放置1~3个气道支架,主要根据患者气道狭窄情况决定所需支架数^[14]。常用的支架有:Ultraflex气管/支气管支架(boston scientific, natick, MA),Dynamic(Y)支架(boston scientific)及AERO支架(merit medical endotek, south jordan, UT)。Ultraflex支架是由单链镍钛合金组成,包括带膜及无膜支架,AERO气管/支气管支架是带膜混合支架。带膜支架多用于腔内病变患者,未带膜支架多用于腔外肿瘤压迫所致气道堵塞。Dynamic支架用于隆突处病

变及气管-食管瘘患者。支气管支架直径多为 12 ~ 14 mm, 气管支架直径多为 16 ~ 20 mm。

三、经皮冷冻消融治疗

入组患者推入 CT 室后按肿瘤部位选择体位, 常规消毒铺巾, 全身麻醉配合局部浸润麻醉, 在 CT 引导下经肋间将冷冻探针(直径为 1.7 mm, Endocare, Irvine, CA)穿刺至靶肿瘤的中央后开始冷冻 10 min 或 15 min, 然后主动复温 3 ~ 5 min, 为一个循环。每次循环结束时 CT 扫描监测冰球形成情况及邻近脏器、大血管和神经损伤情况。冷冻-复温共 2 ~ 3 个循环, 在冰球边缘超过肿块 5 ~ 10 mm 后结束冷冻。原发性肿瘤、淋巴结及远处转移瘤消融均采用上述方法。术毕后往针道注射 1 ml 纤维蛋白胶以止血。推送 ICU 监护 12 h。术后禁食 24 h, 予以止血、镇痛抗炎并维持静脉营养支持治疗约 3 ~ 4 d。

四、术后处理及评估

患者冷冻消融治疗后送至 ICU 监测生命体征 6 ~ 24 h, 并予以持续吸氧, 雾化吸入, 术后早期鼓励患者咳嗽及咳痰。术后 1 周进行呼吸功能评估。1 s 用力呼气量(forced expiratory volume in one second, FEV₁)及用力肺活量(forced vital capacity, FVC)通过涡轮肺活量计 Microlab 3000(KeTai 医疗器械有限公司, 中国宁波)测量获得。Karnofsky 功能状态评分(Karnofsky performance status, KPS)及 Zubrod 功能状态评分(Zubrod performance status, ZPS)用于评估患者术前及术后体力状态^[13]。术后统计所有患者并发症。采用实体瘤治疗反应评价标准 v1.1 评估胸部瘤治疗的效果。对于术前存在阻塞性肺不张的患者, 于治疗后 1 周通过胸部影像学检查明确阻塞的情况, 并于治疗后 1 月复查 CT 以了解其变化情况。每一例患者的复查 CT 均由 3 位诊断放射专科医师共同研究后评价是否存在肿瘤进展或复发。

五、统计学方法

采用 Wilcoxon 配对符号秩次检验分析冷冻治疗前后患者各种症状指标数据差异。无进展生存期(progression free survival, PFS)从每一次治疗日期算起, 肿瘤局部治疗效应对 PFS 影响通过 Bonferroni 多重分析进行评价。肿瘤病理类型对 PFS 影响通过 Kaplan-Meier 对数秩和检验(Long-rank test)分析。P < 0.05 为差异有统计学意义。所有的数据均

采用美国 San Diego 公司 GraphPad 软件进行统计学处理。

结 果

一、围手术期结果

所有患者的冷冻消融治疗均成功完成, 无治疗相关性死亡及改行化疗病例。联合冷冻消融治疗前及治疗后 3 d 的呼吸功能检测、体能状态评分及并发症评分结果, 见表 1。所有的并发症及咳嗽均在两周后消失。

表 1 47 例患者冷冻前后呼吸功能检测、体能状态评分及并发症评分

项 目	冷冻治疗前 ($\bar{x} \pm s$)	冷冻治疗后 ($\bar{x} \pm s$)	P ^a 值
FEV ₁ (L)	1.41 ± 0.58	1.94 ± 0.49	<0.05
FVC (L)	1.89 ± 0.65	2.25 ± 0.59	<0.05
KPS(分)	50 ± 6	75 ± 7	<0.05
ZPS(分)	3.1 ± 0.8	2.1 ± 0.6	<0.05
咳嗽 ^b	87.6	64.2	<0.01
气促 ^b	96.3	54.6	<0.001
咯血 ^b	10.2	6.1	<0.05
胸痛 ^b	34.5	32.4	>0.05
肺不张 ^b	21.4	0	<0.001
气胸 ^b	0	18.2	<0.001
胸腔积液 ^b	10.5	30.3	<0.001

注:^a表示 Wilcoxon 配对符号秩次检验;^b表示统计量为所占总体百分率;FEV₁: 1 s 用力呼气量;FVC: 用力肺活量;KPS: Karnofsky 功能状态评分;ZPS: Zubrod 功能状态评分

二、冷冻治疗后 PFS 结果

经联合冷冻消融后, 所有气管内型、气管壁型、及气管外型患者的肿瘤均消退, 通过 CT 检查明确肿瘤进展情况。入组患者 69 个病灶 PFS 为 11 ± 7 个月(95CI% 为 9 ~ 13 个月), 其中气管内型肿瘤(22 个病灶)的 PFS 为 8 ± 4 个月, 气管壁型肿瘤(26 个病灶)的 PFS 为 13 ± 6 个月, 气管外型肿瘤(21 个病灶)的 PFS 为 14 ± 8 个月。气管外型肿瘤 PFS 显著长于气管内型肿瘤(P < 0.01)和气管壁型肿瘤(P < 0.05), 见图 1A。非小细胞肺癌(59 个病灶)的 PFS 为 11 ± 5 个月, 显著长于小细胞肺癌(10 个病灶)的 PFS 为 4 ± 2 个月(P < 0.0001), 见图 1B。

腺癌(33个病灶)的PFSs为 12 ± 9 个月,鳞癌(26个病灶)的PFS为 11 ± 6 个月,两者之间无统计学差异($P=0.7217$),见图1C。高、中分化中央型肺癌(32个病灶)的PFS为 15 ± 8 个月,低分化中央型肺癌(27个病灶)的PFS为 7 ± 3 个月相比,腺癌PFS显著长于鳞癌($P < 0.0001$),见图1D。

讨 论

由于中央型肺癌位于肺门附近,手术切除难度较大,中央型肺癌的治疗一直是肺癌治疗领域的重点和难点。根据肿瘤生长的位置,中央型肺癌可分为气管内型、气管壁型、及气管外型。近年来,多种微创治疗已运用于治疗气管内型中央型肺癌,例如,光动力疗法、近距离放射疗法、激光疗法、气道支架植入术和气管或支气管内冷冻消融治疗等^[12-19],通过治疗可减轻气促、咳嗽及阻塞性肺炎症状,改善呼吸功能和体能状态。在气管外型CTLC患者中,只有少数患者可行手术治疗完整切除肿瘤^[20-22],而化疗及外放射治疗并不能获得较好的结果^[23-25]。目前,新出现很多消融治疗如射频消融治疗、微波消融治疗及冷冻消融治疗^[12,26],由于可显著改善患者生活质量和延长生存时间,已显示出一定的治疗价值,可用于CTLC患者的姑息治疗和减瘤治疗。由于冷冻消融操作上具有一定的灵活性,即可通过支气管内进行冷冻消融,以消融气管内型肿瘤,也可经皮冷冻消融,消融气管外型肿瘤。因此,本研究入组47例患者,对气管内型肿瘤行支气管内冷冻消融及支气管支架植入治疗,气管外型肿瘤则行经皮冷冻消融治疗,并观察消融的不良反应和短期疗效(PFS),以评估该疗法的潜在风险及其临床意义。

首先,本研究对冷冻消融的不良反应进行了初步分析。研究结果显示,治疗后3d的用于评估呼吸功能的FEV₁和FVC均显著增加,KPS评分明显升高,ZPS评分明显下降,肺通气功能明显改善。冷冻消融治疗后2周内患者咳嗽、气促、咯血、胸痛、肺不张、气胸及胸腔积液等并发症经对症处理均逐渐改善或消失。表明治疗后气管及主支气管堵塞得到明显减轻。冷冻消融治疗后气胸及胸腔积液所致症状较前加重,可能与治疗后肺、支气管损伤相关。本研究对所有入组患者定期做胸部CT扫描,评价患者肿瘤复发和进展情况。分析显示所有患者治疗后出现进展,患者总体PFS为 11 ± 7 个月,最晚患者

于治疗后38个月出现疾病进展。上述结果表明冷冻消融治疗不能完全消融目标肿瘤,只是一种姑息治疗手段。本研究同时分析了肿瘤不同生长部位、病理类型及分化程度对患者的PFS影响,结果显示气管内型肿瘤患者的PFS明显短于气管壁型患者及气管外型患者(见图1A),这可能与气管内肿瘤不易完全消融,消融后肿瘤残留较大,肿瘤复发时间相对较短有关。由于小细胞肺癌的生长速度及转移能力均较非小细胞肺癌强^[27-28],本研中非小细胞肺癌患者的PFS为 11 ± 5 个月,显著长于小细胞肺癌患者的PFS为 4 ± 2 个月($P < 0.0001$,见图1B)。尽管腺癌和鳞癌的生物特性明显不同^[29],但两类患者的PFS差别无显著性意义。同时,由于分化程度代表细胞的生长速度及转移能力^[30],本研究对不同分化程度的肿瘤的PFS进行了初步分析。结果显示,高、中分化CTLC患者的PFS(15 ± 8 个月)显著长于低分化CTLC患者的PFS(7 ± 3 个月, $P < 0.0001$,见图1D)。因此,本研究的初步结果显示,CTLC患者冷冻治疗后的PFS与肿瘤生长部位、病理类型及分化程度明显相关。由于低分化CTLC、小细胞肺癌及气管内肿瘤患者的PFS相对较低,因此联合其他治疗如125碘粒子植入治疗或化疗将可能延长患者的生存期。

我们的研究结果显示经皮冷冻消融联合气管镜引导腔内冷冻治疗是无法手术切除中央型肺癌患者的一种安全、有效的治疗手段。但由于观察的病例数过少,研究还不是很深入,该治疗方法的长期效果也没有观察,因此,还需要进行深层次的研究,以明确该联合冷冻消融治疗方法的临床意义。

(本文图1见光盘)

参 考 文 献

- 1 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(3): e33223.
- 2 Sonntag PD, Hinshaw JL, Lubner MG, et al. Thermal ablation of lung tumors[J]. Surg Oncol Clin N Am, 2011, 20(2): 369-387.
- 3 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(1): 289-298.
- 4 Niu L, Xu K, Mu F. Cryosurgery for lung cancer[J]. J Thorac Dis, 2012, 4(4): 408-419.
- 5 Niu L, Zhou L, Xu K, et al. Combination of cryosurgery and Iodine-125 seeds brachytherapy for lung cancer[J]. J Thorac Dis,

- 2012, 4(5): 504-507.
- 6 穆峰, 曾健滢, 陈继冰, 等. 经皮全面冷冻治疗IV期肺癌生存分析[J/CD]. 中华肺部疾病杂志: 电子版, 2013, 6(4): 317-320.
 - 7 Littrup PJ, Mody A, Sparschu R, et al. Prostatic cryotherapy: ultrasonographic and pathologic correlation in the canine model[J]. Urology, 1994, 44(2): 175-183; discussion 183-184.
 - 8 Maiwand MO. The role of cryosurgery in palliation of tracheo-bronchial carcinoma[J]. Eur J Cardiothorac Surg. 1999;15(6): 764-768.
 - 9 Eggstein S, Neeff H, Szarzynski M, et al. Farthmann EH. Hepatic cryotherapy involving the vena cava. Experimental study in a pig liver model[J]. Eur Surg Res, 2003, 35(2): 67-74.
 - 10 Niu L, Li J, Chen J, et al. Comparison of dual-and triple-freeze protocols for pulmonary cryoablation in a Tibet pig model [J]. Cryobiology, 2012, 64(3): 245-249.
 - 11 Li J, Chen J, Zhou L, et al. Comparison of dual- and triple-freeze protocols for hepatic cryoablation in a Tibet pig model [J]. Cryobiology, 2012, 65(1): 68-71.
 - 12 Sandison GA, Loye MP, Rewcastle JC, et al. X-ray CT monitoring of iceball growth and thermal distribution during cryosurgery [J]. Phys Med Biol, 1998, 43(11): 3309-3324.
 - 13 Maiwand MO, Asimakopoulos G. Cryosurgery for lung cancer: clinical results and technical aspects[J]. Technol Cancer Res Treat, 2004, 3(2): 143-150.
 - 14 Razi SS, Lebovics RS, Schwartz G, et al. Timely airway stenting improves survival in patients with malignant central airway obstruction[J]. Ann Thorac Surg, 2010, 90(4): 1088-1093.
 - 15 Usuda J, Ichinose S, Ishizumi T, et al. Outcome of photodynamic therapy using NPe6 for bronchogenic carcinomas in central airways >1.0 cm in diameter[J]. Clin Cancer Res, 2010, 16(7): 2198-2204.
 - 16 Ikeda N, Usuda J, Kato H, et al. New aspects of photodynamic therapy for central type early stage lung cancer [J]. Lasers Surg Med, 2011, 43(7): 749-754.
 - 17 Raben A, Mychalczak B. Brachytherapy for non-small cell lung cancer and selected neoplasms of the chest [J]. Chest, 1997, 112(4 Suppl): 276S-286S.
 - 18 Pérol M, Caliandro R, Pommier P, et al. Curative irradiation of limited endobronchial carcinomas with high-dose rate brachytherapy. Results of a pilot study [J]. Chest, 1997, 111(5): 1417-1423.
 - 19 Hansen G, Sundset A. Transbronchial laser ablation of benign and malignant tumors[J]. Minim Invasive Ther Allied Technol, 2006, 15(1): 4-8.
 - 20 Nakanishi R, Fujino Y, Oka S, et al. Video-assisted thoracic surgery involving major pulmonary resection for central tumors [J]. Surg Endosc, 2010, 24(1): 161-169.
 - 21 Yin R, Xu L, Ren B, et al. Clinical experience of lobectomy with pulmonary artery reconstruction for central non-small-cell lung cancer [J]. Clin Lung Cancer, 2010, 11(2): 120-125.
 - 22 Liu D, Guo Y, Shi B, et al. Tracheal carinal reconstruction and bronchovascuoplasty in central type bronchogenic carcinoma [J]. Zhongguo fei ai za zhi, 2010, 13(4): 352-356.
 - 23 Rowe BP, Boffa DJ, Wilson LD, et al. Stereotactic body radiotherapy for central lung tumors [J]. J Thorac Oncol, 2012, 7(9): 1394-1399.
 - 24 Haasbeek CJ, Lagerwaard FJ, Slotman BJ, et al. Outcomes of stereotactic ablative radiotherapy for centrally located early-stage lung cancer [J]. J Thorac Oncol, 2011, 6(12): 2036-2043.
 - 25 Bolliger CT, Solèr M, Tamm M, et al. Combination endobronchial and conventional therapy possibilities in inoperable central lung tumors [J]. Schweiz Med Wochenschr, 1995, 125(21): 1052-1059.
 - 26 邱容, 肖昌武, 何正光, 等. 经人工气道冷冻联合氩等离子电凝治疗晚期中央型肺癌的疗效分析[J/CD]. 中华肺部疾病杂志: 电子版, 2013, 6(2): 120-123.
 - 27 张森, 邵康, 张翠艳, 等. 3p21·3区域肺癌相关基因 RASSF1A 的抑癌功能研究[J]. 中华医学杂志, 2005, 85(13): 908-911.
 - 28 Ma PC, Kijima T, Maulik G, et al. c-MET mutational analysis in small cell lung cancer: novel juxtamembrane domain mutations regulating cytoskeletal functions [J]. Cancer Res, 2003, 63(19): 6272-6281.
 - 29 Li L, Zhu J, Guo SX, et al. Bicuster and regulatory network analysis of differentially expressed genes in adenocarcinoma and squamous cell carcinoma [J]. Genet Mol Res, 2013, 12(2): 1710-1719.
 - 30 Xu L, Tavora F, Burke A. Histologic features associated with metastatic potential in invasive adenocarcinomas of the lung [J]. Am J Surg Pathol, 2013, 37(7): 1100-1108.

(收稿日期:2014-01-21)

(本文编辑:王亚南)

孔小锋, 姚飞, 陈继冰, 等. 经皮联合支气管腔内冷冻消融治疗中央型肺癌的研究分析[J/CD]. 中华肺部疾病杂志: 电子版, 2014, 7(2): 174-178.