

[7] Ramaswamy V. Pathology of mucinous appendiceal tumors and pseudomyxoma peritonei[J]. Indian J Surg Oncol, 2016,7(2):258 – 267.

[8] Rizvi SA, Syed W, Shergill R. Approach to pseudomyxoma peritonei [J]. World J Gastrointest Surg, 2018,10(5):49 – 56.

[9] 中国抗癌协会腹膜肿瘤专业委员会,广东省抗癌协会肿瘤热疗专业委员会.中国腹腔热灌注化疗技术临床应用专家共识(2019 版) [J]. 中华医学杂志,2020,100(2):89 – 96.

[10] Yan F, Lin Y, Zhou Q, et al. Pathological prognostic factors of pseudomyxoma peritonei: comprehensive clinicopathological analysis of 155 cases[J]. Hum Pathol, 2020,97:9 – 18.

[11] Zhou S, Zhao H, He X. The prognostic impact of pathology on patients with pseudomyxoma peritonei undergoing debulking surgery: a systematic review and meta-analysis of retrospective studies[J]. Front Surg, 2020,7:554910.

[收稿日期 2023 – 04 – 09][本文编辑 韦 颖]

本文引用格式
范仕嘉,万宇智,李成龙,等.以腹股沟疝为主要表现的腹膜假性黏液瘤一例[J].中国临床新医学,2023,16(9):971 – 973.

新进展综述

多发性肺结节非手术治疗的研究进展

亓 涛, 李 论, 褚 恒(综述), 张 哲(审校)

基金项目: 国家自然科学基金项目(编号:22204152)

作者单位: 116044 辽宁,大连医科大学研究生院(亓 涛); 266071 青岛,康复大学青岛医院(青岛市市立医院)胸外科(李 论, 褚 恒,张 哲)
作者简介: 亓 涛,在读硕士研究生,研究方向:多发性肺结节的诊治。E-mail:qt19980928@163.com
通信作者: 张 哲,医学博士,主任医师,教授,硕士研究生导师,研究方向:胸外科疾病的诊治。E-mail:zhang – elu@163.com

【摘要】 肺癌是目前全球发病率和病死率较高的恶性肿瘤。人们越来越重视肺癌早期筛查。多发性肺结节(MPNs)与多原发肺癌(MPLC)关系密切。低剂量 CT 筛查肺癌发现,MPNs 在人群中的检出率呈逐年增高趋势。目前 MPNs 治疗主要方式是手术切除,还有放射治疗、局部消融、分子靶向治疗、免疫治疗、化疗等非手术方式。该文对近年来 MPNs 非手术治疗的研究进展进行综述。

【关键词】 多发性肺结节; 多原发肺癌; 非手术治疗; 综述

【中图分类号】 R 655.3 【文献标识码】 A 【文章编号】 1674 – 3806(2023)09 – 0973 – 05
doi:10.3969/j.issn.1674 – 3806.2023.09.20

Advances in non-operative treatments of multiple pulmonary nodules QI Tao, LI Lun, CHU Heng, et al. Graduate School of Dalian Medical University, Liaoning 116044, China

【Abstract】 At present, lung cancer is a malignant tumor with relatively high morbidity and mortality in the world. People pay more and more attention to the early screening of lung cancer. Multiple pulmonary nodules(MPNs) are closely related to multiple primary lung cancer(MPLC). MPNs are usually found in low-dose computed tomography(LDCT) screening for lung cancer, and the detection rate of MPNs in the population increases year by year. Currently, the main treatment methods for MPNs are surgical resection and other non-operative treatment methods which include radiotherapy, local ablation, molecular targeted therapy, immunotherapy and chemotherapy. This paper reviews the research progress in the non-operative treatments of MPNs in recent years.

【Key words】 Multiple pulmonary nodules(MPNs); Multiple primary lung cancer(MPLC); Non-operative treatment; Review

肺癌早期筛查越来越受到重视,多家权威医学组织均推荐低剂量 CT(low-dose computed tomography, LDCT)作为肺癌的筛查手段^[1]。LDCT 筛查肺癌时,肺结节在人群中的总检出率可达 16.02% ~ 26.32%,其中多发性肺结节(multiple pulmonary nodules,MPNs)超过 20%,肺癌的检出率为 0.72% ~ 1.23%^[2-4]。MPNs

是一种与肺癌密切相关的疾病,有研究发现,肺多发亚实性结节是同时性多原发肺癌(simultaneous multiple primary lung cancer, sMPLC)的最常见表现之一^[5],肺多发磨玻璃结节(ground-glass nodules, GGNs)手术切除的病灶多数为癌前病变(占98.9%)或腺癌^[6]。经3~6个月随访后仍持续存在的亚实性结节多提示癌前病变或恶性病变^[7],积极的外科干预十分重要。手术是MPNs常用且有效的治疗方法,但最佳手术策略仍有争议,应遵循优先切除主病灶并兼顾次病灶的原则,在根治肿瘤的前提下尽可能多地保留肺实质^[8]。选择何种术式需综合考虑肺结节数目、大小、分布特点、医师习惯及手术对肺功能的影响等因素决策。对于双侧MPNs,单孔胸腔镜同期手术切除是可行且有效的^[9]。因此,严格把握手术指征,个体化设计手术思路,才能使患者获得最大收益。由于MPNs各个病灶具有组织异质性^[10],未切除的残余结节仍存在进展可能,术后需要定期监测并适时干预。鉴于MPNs惰性生长的特点,激进的手术干预是不可取的,而且单纯手术切除无法满足所有MPNs患者的临床治疗需求。对于肺功能储备不足,难以耐受手术或不愿接受手术的患者,非手术治疗就成了可供选择的干预措施。目前常用的非手术治疗手段包括立体定向全身放射治疗(stereotactic body radiation therapy, SBRT)、消融治疗、分子靶向治疗、免疫治疗等。本文在回顾相关文献的基础上概述MPNs的治疗手段,重点阐述非手术治疗的指征、方法及疗效,期望能为患者提供更好的个体化治疗方案。

1 MPNs的定义及分类

MPNs是指在肺内出现至少2个直径均 ≤ 3 cm的局灶性、类圆形、密度增高的病灶,在影像学上多呈磨玻璃样阴影。MPNs在病理学上常提示早期多原发肺腺癌^[8],也可能是非肿瘤性或其他原发性恶性肿瘤的转移性肿瘤。多原发肺癌(multiple primary lung cancer, MPLC)是指在肺内同时或先后出现至少2个原发性肺癌灶,而这些病灶在解剖和起源上均相互独立,临床上,MPLC又可根据2次诊断的时间间隔分为sMPLC与异时性多原发肺癌(metachronous multiple primary lung cancer, mMPLC)^[11]。MPNs根据结节密度可分为纯实性肺结节和亚实性肺结节。亚实性肺结节可进一步分为:(1)非实性结节,常称为GGNs或磨玻璃病灶,即不含有任何实性成分;(2)部分实性结节(part-solid nodules, PSNs),即同时兼有实性和磨玻璃的成分。其中PSNs的恶性概率最高,其次为纯GGNs及实性结节^[12-13]。然而,以上分类方法仍存在

较多不足,临床上需要综合考虑结节的大小、数量、位置分布、影像学特征及浸润范围等因素制定治疗策略。因此,迫切需要更符合临床需求的MPNs分类方式来帮助评估肺结节。

2 非手术治疗

2.1 放射治疗 SBRT也称为立体定向消融放射治疗,该疗法更适用于空间上集中的结节,具有良好的局部控制及副作用小的优点,但对分散的结节效果较差。此外,质子束治疗也可用于MPLC患者,但其价格昂贵限制了临床应用。《中华医学会肺癌临床诊疗指南(2022版)》^[1]指出,对于不能或不愿接受手术的I期非小细胞肺癌(non-small-cell lung carcinoma, NSCLC)患者,SBRT是首选治疗方法(1类推荐证据),已成为拒绝手术或无法手术的早期肺癌患者的标准治疗方案,是 $T_3N_0M_0$ 及同时性多原发NSCLC的相对适应证。已有研究证明SBRT与早期肺癌手术切除具有相似的预后效果^[14],SBRT应用于MPLC患者时也可实现良好的局部控制和长期生存率^[15]。另外有学者^[16]报道,对于经手术切除原发性肺癌后进展为MPLC的患者,SBRT相比于广泛的根治性外科手术有更好的疗效。一项研究验证了为单个肿瘤设计的SBRT方案治疗NSCLC肺内转移的可行性,SBRT可以提高肺部转移性肿瘤患者的生存率^[17]。然而,SBRT治疗多发性肺部病变的剂量限制问题尚未明确。当SBRT治疗 ≥ 2 个肺部靶点(尤其是涉及双肺)时,需要特别考虑剂量问题。隔天治疗或分期治疗或许能降低肺毒性风险^[18]。总之,为了尽可能多地保留正常肺实质,提高患者的可耐受性,SBRT单独或与手术等其他方式联合是治疗MPNs患者的合理选择。因此,仍需要更多相关研究数据来证实SBRT在MPNs治疗中的积极作用。

2.2 热消融治疗 热消融是利用热产生的生物学效应直接导致病灶组织中的肿瘤细胞发生不可逆损伤或凝固性坏死的一种治疗技术,是肺部疾病局部治疗的常用手段,包括射频消融(radiofrequency ablation, RFA)、微波消融(microwave ablation, MWA)、冷冻消融等,具有创伤小、安全性高、可重复等优点。研究证明,手术联合热消融是治疗肺部多灶性GGNs型腺癌的有效方案^[19]。热消融治疗周围型MPNs时可适用于以下情况^[20-21]:(1)因心肺功能受限、高龄难以耐受手术或拒绝手术;(2)手术切除后又新发的结节或遗留结节而患者无法耐受或拒绝再次手术;(3)各种原因导致的胸膜腔闭锁或重度胸膜粘连;(4)单肺或一侧肺缺如;(5)经心理或药物治疗无法缓解的重度

焦虑;(6)消融 MPNs 的主病灶后,其余病灶视发展情况再消融。

2.2.1 RFA 治疗 RFA 是目前应用最为广泛的肿瘤消融技术,可以在几乎无肺功能受损的同时有效去除局部肿瘤组织。当射频温度升至 60 ℃ 以上时,能使细胞内外水分蒸发、干燥、固缩脱落,造成无菌性坏死,进而达到治疗目的。RFA 治疗肺 GGNs 的安全性和临床疗效已得到证实^[22]。Li 等^[23]研究表明,RFA 和褪黑素联合治疗可以最大限度地减少肺功能损伤,降低未消融区域结节恶性转化或扩大的可能性,极大地改善早期肺多发癌灶患者的临床结果,为早期恶性 MPNs 的治疗提供了新的微创策略。尽管通过 RFA 可以局部消融癌灶,但并未改变人体的肿瘤微环境和代谢重编程。因此,单纯 RFA 在治疗早期肺癌合并多发 GGNs 时同样面临残余结节再增大或复发可能。

2.2.2 MWA 治疗 MWA 是利用电磁方法,依靠偶极分子(如水分子)的旋转产生热量破坏肿瘤组织。灭活的肿瘤组织还可产生热休克蛋白,刺激机体的免疫系统,达到抑制肿瘤细胞扩散的作用。与 RFA 相比,MWA 具有消融速度快、热沉效应小、消融区大、降低对组织阻抗的敏感性以及同时使用多个天线等优点^[24]。对于最大径 > 3 cm (尤其是 > 5 cm)的肺部病变,MWA 的疗效明显优于 RFA。此外,多个 MWA 天线能定位到目标病变中并同时激活,可以使接近球形的消融区域最大化。一项研究结果显示,电视辅助胸腔镜手术与 MWA 在治疗肺 GGNs 的 3 年总生存期、局部无进展生存率和癌症特异性生存率等方面有相似结果,且 MWA 的费用明显降低,住院时间更短^[25]。Ni 等^[26]研究纳入 103 例 NSCLC 行肺癌根治术后再次复发患者,经过 143 次 MWA,最终仅 20 例(占 19.4%)患者出现远处转移。结果表明,对于 NSCLC 根治术后复发的肺结节,MWA 是一种有效、安全的治疗方法。Qu 等^[27]探讨了一种新技术——电磁导航支气管镜引导下 MWA 联合单侧电视辅助胸腔镜手术治疗多发 GGNs 患者的安全性和可行性。针对 11 例患者中的 37 个病灶,其中 21 个病灶经 MWA,16 个病灶经手术切除。仅 1 例患者出现轻微并发症,对症治疗后顺利出院,其余患者无其他严重并发症及手术相关死亡,随访期间均未发生局部转移或复发。消融治疗最严重的并发症有出血、气胸、胸腔内出血及支气管胸膜瘘。电磁导航支气管镜可以通过自然腔隙精准引导至全肺任何位置,显著减少并发症的发生率。但该研究对患者的随访时间较短,长期预后仍需进一步验证。

2.2.3 冷冻消融治疗 常用的冷冻消融技术包括氩

氦冷冻消融和液氮冷冻消融。通过急速温度梯度变化可以导致^[22]:(1)靶组织蛋白质变性;(2)细胞内外渗透压改变和“结冰”效应造成细胞裂解;(3)微血管栓塞引起组织缺血坏死等。通过 CT 或 MRI 观察到的“冰球”可以将消融区域与肿瘤边界进行区分,准确测定冷冻的边界。与 RFA 相比,冷冻消融不会导致大量的胶原蛋白被破坏。因此,当体内存在金属植入物,或病灶邻近神经、大血管等重要脏器无法安全实施 RFA 和 MWA 时,冷冻消融或许是一个更好的选择^[28]。然而,目前仅有少量临床报道将冷冻消融技术应用于 MPNs 的治疗。Kim 等^[29]报道了 1 例多发 GGNs 的肺癌患者在多次手术切除后仍然存在的纯 GGNs 进行冷冻消融的初步经验。经过 6 个月的随访,位于左肺下叶 5 mm 的纯 GGNs 被成功冷冻消除且无复发。另有涉及 28 例 GGNs 患者中 35 枚结节的报道显示,在接受 CT 引导下经皮冷冻消融后,所有患者的 GGNs 均被成功消融,除出现气胸、痰中带血,均无其他严重并发症,术后 1 个月肺功能恢复 > 95%,随访 36 个月无复发^[30]。此研究表明 CT 引导下经皮冷冻消融治疗多发 GGNs 是可行、安全、有效的。总之,冷冻消融是多发 GGNs 有效的辅助治疗策略,可以不经额外的手术降低残余 GGNs 发展为晚期癌症的可能性,其更多积极作用仍需要进一步的前瞻性研究和长期随访。

2.3 分子靶向治疗 分子靶向治疗已成功应用于具有驱动致癌基因的癌症治疗^[31]。MPLC 的表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)突变率在亚洲患者中占比可达 45.8% ~ 76.0%^[32]。因此,对于无法手术的 MPLC 患者,靶向治疗可行,尤其是 EGFR 靶向酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitors, TKIs)。Ye 等^[33]报道了 1 例靶向治疗 MPLC 的病例,患者表现出异质性 EGFR 和 K-ras 突变阳性以及对吉非替尼治疗的不同反应,接受一段时间吉非替尼治疗后仍无法手术切除所有病灶。考虑到多发性病变的不同反应,嘱患者继续口服吉非替尼治疗对其敏感的双侧 GGNs 病变,同时手术切除对吉非替尼不敏感的病灶,病情完全缓解且 1.5 年内无进展。该研究证明了靶向治疗在 MPLC 多学科管理中的潜在作用,主病灶手术切除联合 EGFR-TKIs 治疗残余病灶可能是实现长期疾病控制的合理方法。Aredo 等^[34]报道了 1 例具有不同 EGFR 及 RET 突变的 MPLC 患者的治疗经验,奥希替尼和其他新靶向药物(如阿来替尼)的组合治疗具有不同分子特征的 MPLC 是有效的和可耐受的。因此,携带多种驱动基因突变的 MPLC

患者可能受益于靶向药物的组合,治疗决策应仔细考虑这些药物的安全性,以便为 MPLC 患者制定个体化靶向治疗方案。由于 MPLC 中不同肿瘤之间具有不同分子特征,活检或切除病变的基因突变测试结果不能完全反映肺内所有病变的基因情况^[10],且驱动基因突变的差异率相对较高,有文献报道可达 80.0% ~ 92.1%^[35],这可能会极大地限制靶向治疗在 MPNs 中的应用。挽救性靶向治疗的最佳治疗持续时间尚不清楚,这些新的靶向药物的长期副作用也有待研究。靶向治疗仍然是一种合理的替代策略,需要更多的多中心前瞻性随机对照试验来证实 EGFR-TKIs 在治疗 MPNs 中的疗效。

2.4 免疫治疗 近年来,许多免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitors, ICIs)已被批准用于治疗晚期肺癌,特别是靶向程序性死亡配体 1(programmed death ligand 1, PD-L1)或细胞程序性死亡受体 1(programmed cell death protein 1, PD-1)的治疗性抗体,目前是无驱动致癌基因的晚期 NSCLC 患者一线治疗的支柱。PD-L1 在肿瘤细胞中的表达是选择 ICIs 治疗患者的最重要的生物标志物。ICIs 对 sMPLC 患者有良好的疗效和安全性^[36],然而,ICIs 对 MPNs 中不同组织学类型的结节是否有效仍未知。有研究报道了 1 例 PD-L1 抑制剂成功治疗 mMPLC 的病例,但患者对 PD-1 抑制剂耐药,这提示 PD-L1 治疗 MPLC 可能比 PD-1 有更好的效果^[37]。此外,MPLC 的多组学分析表明,由于不同病变之间基因组改变和免疫微环境的差异,单独使用 PD-1 或 PD-L1 抑制剂可能不是 MPLC 的最佳治疗策略^[38],ICIs 的联合应用可为 mMPLC 患者提供潜在的治疗方案^[37]。另一项研究提出,在原发 NSCLC 用 ICIs 控制良好的情况下,应对第二原发 NSCLC 进行手术治疗^[39]。有报道显示,ICIs 在治疗不可切除的表现为 GGNs 的 sMPLC 时取得了良好结果^[40]。Zhang 等^[38]测试了抗 PD-L1 药物阿替利珠单抗作为 MPLC 患者新辅助治疗的疗效,并观察每个病灶的治疗反应,结果显示实体结节显著缩小,而另外 2 个亚实体结节无变化。对于免疫疗法,仍有许多问题亟待解决,如是否存在最佳生物标志物,以及如何平衡单一疗法和联合疗法之间的有效性、成本和安全性问题。由于不同病变之间基因组改变和免疫微环境的差异,ICIs 在 MPLC 新辅助或辅助治疗中的应用具有挑战性,需要进一步使用多组学分析来阐明 GGNs 的进化和免疫治疗的效果。

2.5 化疗 化疗已不限于全身静脉途径,晚期肺癌患者也可采用支气管动脉灌注和栓塞等局部治疗方式。晚期 MPLC 患者如肺内多个病灶具有相同的组织

学类型,可参考肺癌美国国立综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)指南制定化疗方案;目前暂无明确的化疗方案指导组织学类型不同的晚期 MPLC 的治疗。另外,多发肺 GGNs 呈惰性生长趋势,适合采取长期随诊观察的治疗策略,而化疗对增殖旺盛及幼稚细胞更为敏感,因此化疗不适用于 MPNs。一项回顾性研究通过单变量 Cox 回归和倾向性评分匹配分析证明了化疗对第二原发性肺癌有显著疗效^[31]。但到目前为止,还没有关于在 MPLC 患者中使用化疗的随机试验。

3 结语

目前,MPNs 的诊断与治疗仍未达成统一指南,这为后续更深入的研究带来了一定困难。对于经过长期随访怀疑恶性的结节,及早的外科干预十分必要。临床医师要科学把握干预时机,制定对患者有益的个体化方案。多学科诊疗模式规范化诊疗受到更多的关注,手术与消融、放射、靶向、免疫等非手术疗法的联合应用或将成为新的研究热点。

参考文献

- [1] 中华医学会肿瘤学分会,中华医学会杂志社. 中华医学会肺癌临床诊疗指南(2022 版)[J]. 中华医学杂志, 2022, 102(23): 1706 - 1740.
- [2] Fan L, Wang Y, Zhou Y, et al. Lung cancer screening with low-dose CT: baseline screening results in Shanghai[J]. Acad Radiol, 2019, 26(10): 1283 - 1291.
- [3] He YT, Zhang YC, Shi GF, et al. Risk factors for pulmonary nodules in north China: a prospective cohort study[J]. Lung Cancer, 2018, 120: 122 - 129.
- [4] 田田,魏东华,徐叶红,等. 2015 - 2019 年合肥市城市居民肺癌筛查结果分析[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2022, 29(23): 1653 - 1658.
- [5] Huo JW, Luo TY, He XQ, et al. Radiological classification, gene-mutation status, and surgical prognosis of synchronous multiple primary lung cancer[J]. Eur Radiol, 2022, 32(6): 4264 - 4274.
- [6] Hattori A, Matsunaga T, Takamochi K, et al. Surgical management of multifocal ground-glass opacities of the lung: correlation of clinicopathologic and radiologic findings[J]. Thorac Cardiovasc Surg, 2017, 65(2): 142 - 149.
- [7] Borghesi A, Michelini S, Golemi S, et al. What's new on quantitative CT analysis as a tool to predict growth in persistent pulmonary sub-solid nodules? A literature review[J]. Diagnostics (Basel), 2020, 10(2): 55.
- [8] 史文松,胡玉缀,王慧,等. 肺多发结节与混合磨玻璃结节的应对策略解析[J]. 医学与哲学, 2022, 43(8): 59 - 61, 66.
- [9] 袁晓龙,闫云龙,刘建,等. 单孔胸腔镜同期治疗双肺多发肺结节的效果分析[J]. 中国临床新医学, 2023, 16(5): 497 - 500.
- [10] Liao CC, Lin YS, Lin YC, et al. A rare case of synchronous multiple primary lung cancer with different responses to gefitinib[J]. Respir

- Med Case Rep, 2020,31:101270.
- [11] Tian H, Bai G, Yang Z, et al. Multiple primary lung cancer: updates of clinical management and genomic features[J]. Front Oncol, 2023, 13:1034752.
- [12] Fu F, Zhang Y, Wen Z, et al. Distinct prognostic factors in patients with stage I non-small cell lung cancer with radiologic part-solid or solid lesions[J]. J Thorac Oncol, 2019,14(12):2133–2142.
- [13] Lai J, Li Q, Fu F, et al. Subsolid lung adenocarcinomas: radiological, clinical and pathological features and outcomes[J]. Semin Thorac Cardiovasc Surg, 2022,34(2):702–710.
- [14] Miyazaki T, Yamazaki T, Sato S, et al. Surgery or stereotactic body radiotherapy for metachronous primary lung cancer? A propensity score matching analysis[J]. Gen Thorac Cardiovasc Surg, 2020,68(11):1305–1311.
- [15] Zhao L, Liu C, Xie G, et al. Multiple primary lung cancers: a new challenge in the era of precision medicine[J]. Cancer Manag Res, 2020,12:10361–10374.
- [16] Dong B, Chen R, Zhu X, et al. Comparison of stereotactic body radiation therapy versus surgery for multiple primary lung cancers after prior radical resection: a multicenter retrospective study[J]. Clin Transl Radiat Oncol, 2023,40:100601.
- [17] Chmura S, Winter KA, Robinson C, et al. Evaluation of safety of stereotactic body radiotherapy for the treatment of patients with multiple metastases: findings from the NRG-BR001 phase 1 trial[J]. JAMA Oncol, 2021,7(6):845–852.
- [18] Milano MT, Mihai A, Kang J, et al. Stereotactic body radiotherapy in patients with multiple lung tumors: a focus on lung dosimetric constraints[J]. Expert Rev Anticancer Ther, 2019,19(11):959–969.
- [19] Liu B, Zhang Y, Su L, et al. Treatment options for pulmonary multifocal ground glass opacity type adenocarcinoma: surgery combine thermal ablation? [J]. J Interv Med, 2020,3(4):180–183.
- [20] Liu B, Ye X. Management of pulmonary multifocal ground-glass nodules: how many options do we have? [J]. J Cancer Res Ther, 2020, 16(2):199–202.
- [21] Tafti BA, Genshaft S, Suh R, et al. Lung ablation: indications and techniques[J]. Semin Intervent Radiol, 2019,36(3):163–175.
- [22] 谭晓刚,刘宝东. 射频消融治疗肺磨玻璃结节的临床价值[J]. 中国肺癌杂志,2021,24(10):677–682.
- [23] Li M, Hao B, Zhang M, et al. Melatonin enhances radiofrequency-induced NK antitumor immunity, causing cancer metabolism reprogramming and inhibition of multiple pulmonary tumor development [J]. Signal Transduct Target Ther, 2021,6(1):330.
- [24] Ni Y, Xu H, Ye X. Image-guided percutaneous microwave ablation of early-stage non-small cell lung cancer[J]. Asia Pac J Clin Oncol, 2020,16(6):320–325.
- [25] Han X, Wei Z, Zhao Z, et al. Cost and effectiveness of microwave ablation versus video-assisted thoracoscopic surgical resection for ground-glass nodule lung adenocarcinoma[J]. Front Oncol, 2022,12:962630.
- [26] Ni Y, Peng J, Yang X, et al. Multicentre study of microwave ablation for pulmonary oligorecurrence after radical resection of non-small-cell lung cancer[J]. Br J Cancer, 2021,125(5):672–678.
- [27] Qu R, Tu D, Hu S, et al. Electromagnetic navigation bronchoscopy-guided microwave ablation combined with uniportal video-assisted thoracoscopic surgery for multiple ground glass opacities[J]. Ann Thorac Surg, 2022,113(4):1307–1315.
- [28] 张肖,肖越勇,李成利. 影像学引导下肺结节冷冻消融专家共识(2022版)[J]. 中国介入影像与治疗学,2022,19(1):2–6.
- [29] Kim KY, Jin GY, Han YM, et al. Cryoablation of a small pulmonary nodule with pure ground-glass opacity: a case report[J]. Korean J Radiol, 2015,16(3):657–661.
- [30] 李向阳,穆峰,陈继冰,等. CT引导下经皮冷冻消融治疗肺磨玻璃结节的研究[J]. 介入放射学杂志,2021,30(10):1072–1076.
- [31] Wang M, Herbst RS, Boshoff C. Toward personalized treatment approaches for non-small-cell lung cancer[J]. Nat Med, 2021,27(8):1345–1356.
- [32] Yang Y, Yin W, He W, et al. Phenotype-genotype correlation in multiple primary lung cancer patients in China[J]. Sci Rep, 2016,6:36177.
- [33] Ye C, Wang J, Li W, et al. Novel strategy for synchronous multiple primary lung cancer displaying unique molecular profiles[J]. Ann Thorac Surg, 2016,101(2):e45–e47.
- [34] Aredo JV, Diehn M, Berry GJ, et al. Targeted treatment of multiple primary lung cancers harboring distinct EGFR or RET alterations: a case report[J]. Clin Lung Cancer, 2021,22(5):e673–e677.
- [35] Qu R, Tu D, Ping W, et al. Synchronous multiple lung cancers with lymph node metastasis and different EGFR mutations: intrapulmonary metastasis or multiple primary lung cancers? [J]. Onco Targets Ther, 2021,14:1093–1099.
- [36] Xu L, Shi M, Wang S, et al. Immunotherapy for bilateral multiple ground glass opacities: an exploratory study for synchronous multiple primary lung cancer[J]. Front Immunol, 2022,13:1009621.
- [37] Lin X, Qiu G, Li F, et al. Case report: a rare case of metachronous multiple primary lung cancers in a patient with successful management by switching from anti-PD-1 therapy to anti-PD-L1 therapy [J]. Front Immunol, 2021,12:683202.
- [38] Zhang C, Yin K, Liu SY, et al. Multiomics analysis reveals a distinct response mechanism in multiple primary lung adenocarcinoma after neoadjuvant immunotherapy[J]. J Immunother Cancer, 2021, 9(4):e002312.
- [39] Takamori S, Matsubara T, Haratake N, et al. Surgically resected second primary lung adenocarcinoma after pembrolizumab administration[J]. Ann Thorac Surg, 2020,110(5):e377–e379.
- [40] Wu S, Li D, Chen J, et al. Tailing effect of PD-1 antibody results in the eradication of unresectable multiple primary lung cancer presenting as ground-glass opacities: a case report[J]. Ann Palliat Med, 2021,10(1):778–784.

[收稿日期 2023-04-27][本文编辑 韦颖]

本文引用格式

元涛,李论,褚恒,等. 多发性肺结节非手术治疗的研究进展[J]. 中国临床新医学,2023,16(9):973–977.