

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2017.13.047

## 影像精准引导微创消融治疗在乳腺癌中的应用及进展\*

卓瑶瑶 张承中 张贵祥 郑林丰 李康安<sup>△</sup>

(上海交通大学附属第一人民医院 放射科 上海 200080)

**摘要:**乳腺癌一直威胁着人类的健康,影响着患者的生存质量,因此乳腺癌的优化治疗方法始终需要不断地探索。随着医学技术的发展和患者受教育程度的不断提高,越来越多的患者不仅要求治疗效果显著,而且还要求提高生活质量,即要求保乳的患者越来越多。近年来,影像精准引导下的乳腺癌微创消融治疗得到不断的发展,和乳腺癌传统切除手术相比较,影像引导下的微创消融治疗以其特有的优势得到越来越广泛的临床应用。在影像设备的精准引导下,消融治疗不但能够达到与手术相当的治疗效果,更减少了手术带来的痛苦,而且在外形美容上面达到更好的效果,因此这将会在以后的临床治疗中得到更广泛的应用。本文将简要的介绍几种常用的消融治疗在乳腺癌中的应用和进展。

**关键词:**影像引导;消融;乳腺癌;微创

**中图分类号:**R737.9 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2017)13-2582-04

## The Application and Progress of Accurately Imaging-guided Ablation in the Minimally Invasive Treatment of Breast Cancer\*

ZHUO Yao-yao, ZHANG Cheng-zhong, ZHANG Gui-xiang, ZHENG Lin-feng, LI Kang-an<sup>△</sup>

(Department of Radiology, School of Medicine, Shanghai Jiaotong University, Shanghai General Hospital, Shanghai, 200080, China)

**ABSTRACT:** Breast cancer has been threatening human's health and affecting the quality of life of patients, so a large amount of clinical doctors have been devoting themselves to study more effective treatment methods. With the rapid development of medical technology and the improvement of the level of education in patients, an increasing number of patients not only require remarkable therapeutic effects, but also higher quality of life, in other words, more and more patients are choosing breast-conserving therapy. In recent years, imaging-guided ablation in the minimally invasive treatment of breast cancer has been constantly improved, compared to traditional breast cancer surgery, imaging-guided ablation gets more and more extensive clinical application because of some unique advantages. Precisely guided by imaging, ablation treatment not only can achieve considerable therapeutic effect, but also can reduce the pain caused by surgery, in addition, it can achieve better results in the shape of beauty, so it will be more widely used in future clinical treatment. Several common ablation treatments in the application and progress of breast cancer will be briefly introduced in this article.

**Key words:** Imaging-guided; Ablation; Breast cancer; Minimally invasive treatment

**Chinese Library Classification(CLC):** R737.9 **Document code:** A

**Article ID:** 1673-6273(2017)13-2582-04

### 前言

乳腺癌一直是一个主要的公共健康问题,尽管目前科学家们做了很多努力来预防这一疾病,但是乳腺癌在接下来 20 年内的发病率将会进一步增加<sup>[1]</sup>。乳腺癌的临床病理分类有:非浸润性癌、浸润性特殊癌,浸润性非特殊癌。其中非浸润性癌指癌细胞局限在上皮基底膜内生长,癌灶没有转移,包括小叶原位癌,导管内癌和乳头湿疹样乳腺癌(伴发浸润性癌者,不在此列)。随着医学科学的进步和生活水平的提高,乳腺癌的治疗原则正在发生根本性变革,其治疗要求从单纯延长生存时间到同时强调提高生存质量,手术切除术范围越来越小,保乳治疗也

越来越受到重视<sup>[2]</sup>。许多不同方式的影像引导下消融治疗得到应用<sup>[3]</sup>。

虽然影像引导下乳腺癌消融治疗技术目前仍处于研究过程中,还存在诸多问题:<sup>①</sup>不能使肿瘤细胞 100 %完全坏死;<sup>②</sup>部分成像方式不能精确地测定肿瘤大小;<sup>③</sup>不能完全控制肿瘤的复发<sup>[4]</sup>。但是相比较于传统的乳腺癌切除手术,影像引导下的消融治疗也有其不可替代的优势:<sup>①</sup>直接快速、无切口<sup>[5]</sup>;<sup>②</sup>可以减少化疗引起的一系列粘膜与皮肤的不良并发症<sup>[6]</sup>;<sup>③</sup>保持乳房的完整性,避免感染,恢复时间相对较短,从而减轻病人的经济负担;<sup>④</sup>可增强机体肿瘤局部的免疫力<sup>[7]</sup>。这些优势都表明影像引导下的乳腺癌消融治疗具有很光明的发展前途和临床

\* 基金项目:上海市浦江人才计划项目(14PJ0208);上海交通大学医工交叉基金项目(YG2015MS31)

作者简介:卓瑶瑶(1993-),女,硕士研究生,主要研究方向:乳腺癌的影像学研究与临床,电话:13916848624,E-mail: 731221483@qq.com

<sup>△</sup> 通讯作者:李康安(1971-),男,医学博士,硕士研究生导师,主要研究方向:乳腺癌的影像学研究与临床、分子影像学,

E-mail: kanganli@sina.com

(收稿日期:2016-05-10 接受日期:2016-05-28)

应用前景,随着相关技术的改进、成熟,将真正实现乳腺癌的微创甚至无创治疗。因此,在本文中介绍影像精准引导下消融治疗在乳腺癌中的应用及进展,这顺应了临床微创治疗的发展趋势。

## 1 乳腺癌治疗方式的演进和消融治疗的出现

自从 Halsted 在 1984 年创立乳腺癌根治手术以来,手术方式经过不断发展,有扩大根治术和改良根治术,直到保乳手术。后来腹腔镜手术成功治疗病人后,表示外科手术已经迈向了微创时代<sup>[8]</sup>。而 X 线引导手术治疗的观念,第一次出现于 60 多年前<sup>[9]</sup>。

如今,随着乳腺摄影筛查的广泛应用和患者受教育程度的不断提高,较小的侵袭性乳腺癌和导管内癌越来越频繁的使用保乳手术。影像引导的经皮消融技术也不断得到发展,其包括温热疗法(通过应用射频电流、激光照射、微波照射和高强度聚焦超声波而诱导的超高温);冷冻疗法和不可逆电穿孔(纳米刀)<sup>[10]</sup>。

## 2 乳腺癌消融治疗的原理及临床应用

### 2.1 温热疗法的原理及临床应用

**2.1.1 温热疗法的原理** 影像引导下温热疗法中应用最为广泛的是高强度聚焦超声波(high-intensity focused ultrasound, HIFU),经皮聚焦超声波能够通过完整的皮肤把能量准确的传送到软组织中的一个给定点,并且范围能够精确到 1 mm<sup>[11]</sup>。每个治疗点的体积大约是 0.8 cm×0.2 cm×0.2 cm<sup>[12]</sup>,超声能量可以在 10 s 内诱导聚焦点的温度达到 55℃到 90℃,并且立即诱导肿瘤及正常组织的细胞死亡和血管闭塞<sup>[11]</sup>。因为病变组织和周围正常组织的温度变化梯度很陡峭,所以病变周围正常组织的温度就会迅速降低,从而避免高温对周围正常组织造成不必要的伤害。如果要治疗病变面积较大的乳腺疾病,可以使多个聚焦点近距离的分布直到病变部位被完全覆盖<sup>[7]</sup>。根据应用的类型和穿透的深度,所使用的超声波频率在 0.5~4 MHz<sup>[12]</sup>。

射频消融(radiofrequency ablation, RFA)治疗肿瘤通常是由超声、计算机断层摄影(Computer Tomography, CT)、磁共振成像(Magnetic Resonance Imaging, MRI)引导而实现的,运用射频电场在组织内产生离子电流,引起电阻热从而达到消灭肿瘤细胞的作用。当局部温度处于 50~52℃时,细胞在 4~6 min 内发生凝固性坏死,如果局部温度超过 60℃,则细胞瞬间就会发生凝固性坏死<sup>[13]</sup>。激光消融术是指在患者体内插入光纤探头,激光在超声、CT、MRI 引导下沿着光纤探头传导,把光能转变成热能,让病灶的温度升高至 80~100℃,并且维持 15~20 min,致使肿瘤细胞在高温环境下发生坏死。在微波消融(microwave ablation, MWA)治疗中,微波直接照射于组织,并迅速产生温度梯度造成病变部位的凝固性坏死。

**2.1.2 温热疗法的临床应用** 影像引导的聚焦超声消融治疗是一个非侵入性治疗过程,已经被用于良性和恶性乳腺肿瘤的治疗。我们对于聚焦超声消融治疗乳腺肿瘤的有效性进行一个综合性回顾,可以得出消融治疗使肿瘤完全坏死的百分比从 20%到 100%,肿瘤坏死的百分比依赖于聚焦超声的系统类

型、影像设备、消融方案协议以及病例选择等。乳腺是必须要在软组织窗中观察的器官,这就要求超声波能够准确的到达病变靶区,此外乳腺容易被固定,这就为影像引导消融治疗乳腺癌提供了可能<sup>[14]</sup>。

近 30 年来,科学家们普遍认为肿瘤细胞对于一定的温度范围区间(41~45℃)比正常细胞更加敏感,对于这个问题,Clarissa Amaya、Vittal Kurisetty 等一些学者们让正常的乳腺上皮细胞和三例恶性乳腺癌细胞株在影像引导下经受超热状态的冲击,并且分别通过基因芯片、生物学信息、以及全球转录变化的网络分析进行探讨,结果表明乳腺癌细胞株的分子机制对高温状态的冲击具备敏感性<sup>[15]</sup>。这就为现在热消融治疗乳腺癌提供了有力的科学基础。

超声热消融治疗乳腺癌获得有效结果的案例有很多,例如:关于在 MRI 引导下 HIFU 消融治疗乳腺癌的案例首次由 Huber 报道于 2001 年,报道中患者患有 II 期浸润性导管癌,病灶体积约为 2.2 cm×2 cm×1.4 cm, MRI 监测到的病变组织所经受的最高消融温度为 70℃,在消融后立即进行增强 MRI 检查,结果显示消融靶区的血液供应完全阻断;在消融治疗 5 天后手术切除肿瘤,术后病理学染色证明肿瘤在消融之后内部呈不同程度的坏死<sup>[16]</sup>。Gianfelice 等在 HIFU 消融治疗乳腺癌方面作了大量的临床研究,在 MRI 引导下治疗浸润性导管癌 12 例,结果显示有高达 88%(9 例)的肿瘤发生坏死,但是有 12%(2 例)的患者在治疗过程中出现皮肤中度烧伤<sup>[17]</sup>。

已经证实了影像引导下高温消融有利于表浅恶性肿瘤的治疗,尤其是乳腺癌的胸壁复发<sup>[18]</sup>。也有一些研究使用影像引导下温热疗法治疗患有晚期乳腺癌的病例<sup>[19]</sup>,尽管这些数据到目前为止还不是特别丰富,但是这一应用具有可发展性。在术前放化疗中联合应用温热疗法已经在小系列案例中证实比单纯放化疗具有更好的临床效果和病理效果,这与同步放化疗的报道相似<sup>[19]</sup>。但是高温消融治疗晚期恶性乳腺癌目前还没有得到临床上的广泛认可和应用,还有待进一步研究。

### 2.2 冷冻疗法的原理及临床应用

**2.2.1 冷冻疗法的原理** 影像介导的冷冻治疗作为恶性肿瘤的辅助治疗手段最早出现于 1850 年。肿瘤应该至少冷却到零下 40℃才发生组织坏死<sup>[20]</sup>。氦气和液氮是最常用的冷冻剂,液氮的沸点是临床常用冷冻剂中最低的,它可以使细胞迅速降温冷冻,在细胞破坏中效果是最好的。在文献中已经得到广泛认可的是用液氮使皮肤肿瘤的温度骤降而根除肿瘤细胞比使用其他制冷剂缓慢降低局部温度更加有效<sup>[21]</sup>。冷冻消融治疗是所有消融技术中最直观可视的,因为治疗变化过程中伴随着冰冻形成,在低密度的边缘,坚冰可以通过使用超声、CT 和 MRI 而清晰的看到。冷冻消融植入的冷冻探针在远侧末端具有 Joule-Thompson 端口,能够在室温环境中独自产生 2.5 cm×4.5 cm 的冰块<sup>[22]</sup>。

**2.2.2 冷冻疗法的临床应用** Guglielmo Manenti 等学者曾经做过实验对比影像引导下射频消融和冷冻消融在治疗早期乳腺癌的治疗效果<sup>[23]</sup>。对 80 名(平均年龄 73±5 岁)患有早期乳腺癌的患者进行回顾性的评估,其中 40 名患者进行射频消融治疗,另外 40 名患者进行冷冻消融治疗,而且这两组的患者都

做了前哨淋巴结清扫。经皮消融 30~45 天之后,所有患者都经历肿瘤的手术切除术,术后随访 18 个月均没有发现任何地方复发。结果显示在这些病例中,经皮射频消融和冷冻疗法都是最低限度的侵入性治疗技术,在两者效果相似的前提下应该首选冷冻疗法,因为低温带来的镇痛效果可以使患者更好的配合治疗。

Guglielmo Manenti, Tommaso Perretta 等多名学者进行临床实验,目的是为了评价影像介导下经皮冷冻消融治疗单发性亚临床乳腺癌的疗效及对术后外观的影响<sup>[24]</sup>。该临床实验涉及 15 例女性患者,肿瘤直径大小是 $(8 \pm 4)$ mm,在超声介导下行单极针冷冻消融术治疗。所有患者都在冷冻消融治疗后 30~45 天进行手术切除术,并且在术后均行 MRI 随访和病理标本检查。结果显示在这 15 例患者中,14 例冷冻消融区域完全坏死,仅 1 例有局部病灶残留,经过严密分析后考虑原因可能是冷冻针位置不正确。这一临床实验所得到的结论是在影像引导下冷冻消融术作为一种微创技术,在有经验者的操作下可在选择性病例中取得满意的肿瘤治疗效果和术后外观效果<sup>[24]</sup>。

周亮等学者们还对冷冻联合免疫疗法治疗无法手术的转移性乳腺癌进行临床实验和探讨<sup>[25]</sup>。他们回顾性分析 2002 年 5 月至 2012 年 5 月医院收治的 120 例转移性乳腺癌患者(共计 222 个转移灶)的临床资料,并根据不同的治疗方法分为四组。对所有患者进行定期随访,总生存期以诊断为转移性乳腺癌时开始计算。结果显示冷冻联合免疫疗法组的中位生存期(平均 83 个月)远高于其他组的中位生存期,而且各组间差异有统计学意义( $\chi^2=20.30, P=0.000$ )。此外在冷冻治疗组中,多次冷冻组与单次冷冻组的中位生存期也存在统计学差异( $\chi^2=6.25, P=0.012$ ),多次冷冻组总生存期显著大于单次冷冻组。而且各组乳腺癌患者均未发生严重的术后并发症。该临床实验表明对于具有手术禁忌症的乳腺癌患者,影像引导下的冷冻联合免疫疗法能显著延长总生存期。

## 2.3 不可逆电穿孔(纳米刀)的原理及临床应用

**2.3.1 不可逆电穿孔(纳米刀)的原理** 电穿孔也被称为电通透作用,是在影像引导下对细胞或者组织施加强电场的极短脉冲,这一外部电场增加了细胞的跨膜电位,充电的细胞膜像容器一样从周围的溶液中转移离子,并且可以减少毛细小孔的形成,这些毛细小孔与渗透性密切相关,从而引起肿瘤细胞广泛、不可逆性伤害<sup>[26]</sup>。

**2.3.2 不可逆性电穿孔的临床应用** Robert E. Neal II 等学者们认为影像介导下不可逆性电穿孔可能是乳腺肿瘤最低限度侵入治疗的合适的方法<sup>[27]</sup>。为此他们进行了动物实验,使用的是雌性 Nu/Nu 小鼠(Crl:NU-Foxn1 Nu),并在这些老鼠 6 个月大的时候进行肿瘤移植手术。当最大的两个肿瘤垂直直径达到 5~8 mm 时则开始治疗,总共有 11 只老鼠,在特定的病原体自由的情况下被分为两组分别进行治疗。在第一组的三只老鼠中有两只被不可逆性电穿孔治愈,另一只的病情得到控制;在第二组的八只老鼠中有五只被不可逆性电穿孔治愈,另三只的病情得到控制。这一研究发现人类乳腺癌肿瘤细胞原位移植到老鼠乳腺脂肪垫之后,可以通过新兴的、临床可接受的、影像介导下的不可逆性电穿孔电极设计而得到成功的治愈。这就表示了

影像介导下不可逆性电穿孔有可能代替乳腺切除术来治疗乳腺癌。

Viktoria N Pehlivanova 等三位学者为了评估影像引导下的电穿孔对乳腺癌细胞粘附行为的治疗效果,进行了一系列的临床研究。他们使用了两类乳腺癌细胞株(MDA-MB-231 and MCF-7),并让这两类细胞株暴露于高场强中(200~1000 V/cm)。结果 MCF-7 受电场的影响不大,有趣的是,用 200 V/cm 和 500 V/cm 场强治疗松散的粘附性癌细胞株 MDA-MB-231 将会使其粘附性增加。两类癌细胞株的复制都会受到电穿透作用的干扰。这一结论表明恰当电极的使用可以引起细胞骨架重构和细胞粘附性的改变,这就会限制肿瘤的浸润和转移,并且使影像引导下电穿孔治疗肿瘤的作用得到放大<sup>[28]</sup>。

## 3 乳腺癌消融治疗的新进展

### 3.1 温热疗法的新进展

现代一般用于乳腺消融治疗的技术是在超声引导下的,较为新兴的技术 MRI 尽管作为诊断工具并不具备非常大的特异性,但是在检测不正常组织和不正常组织边缘时具有很强的灵敏度<sup>[29]</sup>。特异性的缺乏并不是很重要的,因为肿瘤类型是在治疗之前通过活检来确定的,而高灵敏度特别有助于正确的标识乳腺癌, MRI 在这些环境中的敏感性几乎接近 100 %。MRI 可以检测到凝固阈值以下一点点的温度值,在现代的研究中,这一安全特性被用来证实聚焦超声消融之前超声波能否正确定位靶区<sup>[30]</sup>。MRI 引导的这一特点是其他温度设备所不能代替的。

### 3.2 冷冻疗法的新进展

在肝癌治疗中,与射频消融相比较,冷冻疗法是一项相当成熟的消融技术,最早应用于 1980 年代末<sup>[31]</sup>。但是影像引导下冷冻治疗应用于乳腺癌的治疗还不如肝癌成熟,乳腺癌治疗中关于冷冻消融术的报道也相对较少,还有待于进一步研究发展。

### 3.3 微尺度电穿孔的新进展

影像介导的不可逆性电穿孔也将会进一步发展,微尺度电穿孔(Microscale electroporation)将会是其发展前景,这可以为各种电器参数提供空间和时间上的控制<sup>[32]</sup>。与传统电穿孔相比,微尺度电穿孔设备将会减少限制性,例如:局部 PH 的变化、电场干扰、样本污染以及转染和维持理想细胞类型生存能力方面的困难。将微尺度工程和生物学进行整合对于生命科学和生物技术的实践应用具有潜在的益处,为了促进影像介导的微尺度电穿孔更加广泛的应用于临床,还要求改善其效率和操作的简单性。

## 4 总结

影像精准引导下的乳腺癌消融治疗具有不同的治疗方法,其机制也是复杂不同的,清楚及正确的理解不同消融治疗方法的原理对于更好的应用于临床治疗显得尤为重要。影像精准引导下的消融治疗在现代临床微创治疗中占有很大的比重,推动着肿瘤治疗方法进一步优化,并且很大程度上减轻了患者的痛苦。但是到目前为止,影像引导下的消融治疗并没有在临床上大规模的应用,还有待于进一步的完善和发展,从而可以为很多临床相关疾病提供新的治疗方法和策略。关于影像引导下的

冷冻疗法和微尺度电穿孔方法在乳腺癌的治疗应用方面还有待于进一步研究和完善,随着相关技术的改进、成熟,将会真正达到临床微创治疗的目的。

#### 参考文献(References)

- [1] Anthony Howell, Annie S Anderson, Robert B Clarke, et al. Risk determination and prevention of breast cancer [J]. Breast Cancer Research, 2014, 16(5): 446-464
- [2] 但汉雷, 石汉平, 崔彦, 等. 射频消融联合腔镜微创保乳治疗早期乳腺癌的医学美学评价 [J]. 中华医学美容杂志, 2011, 17(5): 340-343  
Dan Han-lei, Shi Han-ping, Cui Yan, et al. Cosmetic assessment of radiofrequency ablation combined with endoscopic breast conservation surgery for treatment of early breast cancer[J]. Chinese Journal of Medical Aesthetics and Cosmetology, 2011, 17(5): 340-343
- [3] J Louis Hinshaw, Meghan G Lubner, Timothy J Ziemiales, et al. Percutaneous Tumor Ablation Tools: Microwave, Radiofrequency, or Cryoablation-What Should You Use and Why?[J]. Vascular/Interventional Radiology, 2014, 35(5): 1344-1362
- [4] 马宏岩. 乳腺癌微创治疗的研究进展[J]. 中国普外基础与临床杂志, 2010, 17(3): 214-218  
Ma Hong-yan. Progression on Minimally Invasive Therapy of Breast Cancer[J]. Chin J Bases Clin General Surg, 2010, 17(3): 214-218
- [5] V Suzanne Klimberg, Cristiano Boneti, Laura L Adkins, et al. Feasibility of Percutaneous Excision Followed by Ablation for Local Control in Breast Cancer[J]. Ann Surg Oncol, 2011, 18(11): 3079-3087
- [6] Kunal C Kadakia, Shaina A Rozell, Anish A Butala. Supportive Cryotherapy: A Review from Head to Toe [J]. J Pain Symptom Manage, 2014, 47(6): 1100-1115
- [7] 肖颖. 手术切除与超声引导经皮微波热消融治疗乳腺癌的对照研究[J]. 中外医疗, 2012, 31(18): 56  
Xiao Ying. The control study between Surgical resection and ultrasound-guided percutaneous microwave thermal ablation for the treatment of breast cancer [J]. China foreign medical treatment, 2012, 31(18): 56
- [8] 崔春国, 续哲莉. 射频消融技术在微创乳腺外科治疗中的应用进展 [N]. 内蒙古农业大学学报, 2009, 4(30): 289-295  
Cui Chun-guo, Xu Zhe-li. Progress of radiofrequency ablation technology in the field of minimally breast surgery [N]. Journal of Inner Mongolia Agricultural University, 2009, 4(30): 289-295
- [9] Stephen P Povoski, Ryan L Neff, Cathy M Mojzisik, et al. A comprehensive overview of radioguided surgery using gamma detection probe technology[J]. World Journal of Surgical Oncology, 2009, 7(1): 11-73
- [10] Bruno D Fornage, Rosa F, Hwang. Current Status of Imaging-Guided Percutaneous Ablation of Breast Cancer [J]. American Journal Of Roentgenology, 2014, 203(2): 442-448
- [11] Peter E Huber, Juergen W Jenne, Ralf Rastert, et al. A New Noninvasive Approach in Breast Cancer Therapy Using Magnetic Resonance Imaging-guided Focused Ultrasound Surgery [J]. Cancer Research, 2001, 61(23): 8441-8447
- [12] M C L Peek, M Ahmed, A Napoli, et al. Systematic review of high-intensity focused ultrasound ablation in the treatment of breast cancer[J]. BJS, 2015, 102(8): 873-882
- [13] Marc Friedman, Igor Mikityansky, Anthony Kam, et al. Radiofrequency Ablation of Cancer [J]. Cardiovasc Intervent Radiol, 2004, 27(5): 427-434
- [14] A C Schmitz, D Gianfelice, B L Daniel, et al. Image-guided focused ultrasound ablation of breast cancer: current status, challenges, and future directions[J]. Eur Radiol, 2008, 18(1): 1431-1441
- [15] Clarissa Amaya, Vittal Kurisetty, Jessica Stiles, et al. A genomics approach to identify susceptibilities of breast cancer cells to "fever-range" hyperthermia[J]. BMC Cancer, 2014, 14(81): 421-447
- [16] Huber PE, Jenne JW, Rastert R, et al. A new noninvasive approach in breast cancer therapy using magnetic resonance imaging-guided focused ultrasound surgery[J]. Cancer Res, 2001, 61(23): 8441-8447
- [17] Gianfelice D, Khiat A, Amara M, et al. MR imaging-guided focused US ablation breast cancer: histopathic assessments of effectiveness-initial experience[J]. Radiology, 2003, 227(3): 849-855
- [18] Timothy M Zagar, James R Oleson, Zeljko Vujaskovic, et al. Hyperthermia combined with radiation therapy for superficial breast cancer and chest wall recurrence: A review of the randomised data [J]. Int J Hyperthermia, 2010, 26(7): 612-617
- [19] Timothy M Zagar, James R Oleson, Zeljko Vujaskovic, et al. Hyperthermia for locally advanced breast cancer [J]. Int J Hyperthermia, 2010, 26(7): 618-624
- [20] 刘雁冰, 王永胜, 范蕾. 乳腺癌非手术消融治疗进展 [J]. 实用医院临床杂志, 2006, 3(1): 19-21  
Liu Yan-bing, Wang Yong-sheng, Fan Lei. The progress of non-surgical ablation treatment in breast cancer [J]. Clinical practical medical journal, 2006, 3(1): 19-21
- [21] Frederick Web Fraunfelder. Liquid Nitrogen Cryotherapy For Surface Eye Disease (An AOS Thesis)[J]. Trans Am Ophthalmol Soc, 2008, 106(1): 301-323
- [22] Peter J Littrup, Bassel Jallad, Priti Chandiwala-Mody, et al. Cryotherapy for Breast Cancer: A Feasibility Study without Excision [J]. J Vasc Interv Radiol, 2009, 20(10): 29-48
- [23] Guglielmo Manenti, Angela L Scarano, Chiara A Pistolesi, et al. Subclinical Breast Cancer: Minimally Invasive Approaches. Our Experience with Percutaneous Radiofrequency Ablation vs. Cryotherapy [J]. Breast Care, 2013, 8(5): 356-360
- [24] Guglielmo Manenti, Tommaso Perretta, Eleonora Gaspari, et al. Percutaneous local ablation of unifocal subclinical breast cancer: clinical experience and preliminary results of cryotherapy [J]. Eur Radiol, 2011, 21(2): 2344-2353
- [25] 周亮, 姚飞, 陈继冰, 等. 冷冻联合免疫疗法治疗无法手术的转移性乳腺癌[J]. 中华乳腺病杂志, 2014, 8(1): 26-30  
Zhou Liang, Yao Fei, Chen Ji-bing, et al. Cryotherapy combined with immunotherapy for inoperable metastatic breast cancer [J]. Chin J Breast Dis(Electronic Edition), 2014, 8(1): 26-30
- [26] Amy R Deipolyi, Alexander Golberg, Martin L Yarmush, et al. Irreversible electroporation: evolution of a laboratory technique in interventional oncology[J]. Diagn Interv Radiol, 2014, 20(2): 147-154

- precise treatment of lung cancer [J]. Zhejiang Medical, 2015, (24): 1959-1960
- [16] Karachaliou N, Mayo-de ICC, Queralt C, et al. Association of EGFR L858R Mutation in Circulating Free DNA With Survival in the EUR-TAC Trial[J]. JAMA Oncol, 2015, 1(2): 149-157
- [17] Mok T, Wu YL, Lee JS, et al. Detection and Dynamic Changes of EGFR Mutations from Circulating Tumor DNA as a Predictor of Survival Outcomes in NSCLC Patients Treated with First-line Intercalated Erlotinib and Chemotherapy [J]. Clin Cancer Res, 2015, 21 (14): 3196-3203
- [18] Douillard JY, Ostoros G, Cobo M, et al. Gefitinib treatment in EGFR mutated caucasian NSCLC: circulating-free tumor DNA as a surrogate for determination of EGFR status[J]. J Thorac Oncol, 2014, 9(9): 1345-1353
- [19] Kimura H, Fujiwara Y, Sone T, et al. EGFR mutation status in tumour-derived DNA from pleural effusion fluid is a practical basis for predicting the response to gefitinib [J]. Br J Cancer, 2006, 95(10): 1390-1395
- [20] Mok T. Detection of EGFR-activating mutations from plasma DNA as a potent predictor of survival outcomes in FASTACT 2: A randomized phase III study on intercalated combination of erlotinib (E) and chemotherapy(C), 2013 ASCO Abstract 8021
- [21] Yung TK, Chan KC, Mok TS, et al. Single-molecule detection of epidermal growth factor receptor mutations in plasma by microfluidics digital PCR in non-small cell lung cancer patients [J]. Clin Cancer Res, 2009, 15(6): 2076-2084
- [22] Oxnard GR, Paweletz CP, Kuang Y, et al. Noninvasive detection of response and resistance in EGFR-mutant lung cancer using quantitative next-generation genotyping of cell-free plasma DNA [J]. Clin Cancer Res, 2014, 20(6): 1698-1705
- [23] Kang-Yi Su, Hsuan-Yu Chen, Ker-Chau Li, et al. Pretreatment Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) T790M Mutation Predicts Shorter EGFR Tyrosine Kinase Inhibitor Response Duration in Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer [J]. J Clin Oncol, 2012, 30: 433-440
- [24] Engelman JA, Zejnullahu K, Mitsudomi T, et al. MET amplification leads to gefitinib resistance in lung cancer by activating ERBB3 signaling[J]. Science, 2007, 316(5827): 1039-1043
- [25] Ng KP, Hillmer AM, Chuah CT, et al. A common BIM deletion polymorphism mediates intrinsic resistance and inferior responses to tyrosine kinase inhibitors in cancer[J]. Nat Med, 2012, 18(4): 521-528
- [26] Califano R, Landi L, Cappuzzo F, et al. Prognostic and predictive value of K-RAS mutations in non-small cell lung cancer[J]. Drugs, 2012, 72 Suppl(1): 28-36
- [27] Marchetti A, Felicioni L, Malatesta S, et al. Clinical features and outcome of patients with non-small-cell lung cancer harboring BRAF mutations[J]. J Clin Oncol, 2011, 29(26): 3574-3579
- [28] Shaw AT, Yeap BY, Mino-Kenudson M, et al. Clinical features and outcome of patients with non-small-cell lung cancer who harbor EML4-ALK[J]. J Clin Oncol, 2009, 27(26): 4247-4253
- [29] Sequist LV, Waltman BA, Dias-Santagata D, et al. Genotypic and histological evolution of lung cancers acquiring resistance to EGFR inhibitors[J]. Sci Transl Med, 2011, 3(75): 75ra26-75ra26
- [30] Thompson JC, Yee SS, Troxel AB, et al. Detection of Therapeutically Targetable Driver and Resistance Mutations in Lung Cancer Patients by Next-Generation Sequencing of Cell-Free Circulating Tumor DNA [J]. Clin Cancer Res, 2016, 22(23): 5772-5782

(上接第 2585 页)

- [27] Robert E Neal II, Ravi Singh, Heather C Hatcher, et al. Treatment of breast cancer through the application of irreversible electroporation using a novel minimally invasive single needle electrode [J]. Breast Cancer Res Treat, 2010, 123(1): 295-301
- [28] Viktoria N Pehlivanova, Iana H Tsoneva, Rumiana D Tzoneva. Multiple effects of electroporation on the adhesive behaviour of breast cancer cells and fibroblasts[J]. Cancer Cell International, 2012, 12(1): 9-23
- [29] Moritz F Kircher, Jürgen K Willmann. Molecular Body imaging: MR Imaging, CT, and US. Part I. Principles[J]. Radiology, 2012, 263(3): 633-643
- [30] David Gianfelice, Abdesslem Khiat, Mourad Amara, et al. MR Imaging-guided Focused US Ablation of Breast Cancer: Histopathologic Assessment of Effectiveness Initial Experience [J]. Radiology, 2003, 227(3): 849-855
- [31] Department of Surgery, St George Hospital, University of New South Wales, et al. Cryotherapy-a mature ablation technique[J]. HPB, 2006, 8(3): 179-181
- [32] Won Gu Lee, Utkan Demirci, Ali Khademhosseini. Microscale electroporation: challenges and perspectives for clinical applications[J]. Integr Biol (Camb), 2009, 1(3): 242-251