

## ·综述 General review·

## 乳腺肿瘤冷冻消融治疗的研究进展

叶 萍, 常兆华, 韩宝三

【摘要】 随着现代医学科学技术的发展,冷冻消融作为一种新的肿瘤微创技术在国内外发展迅速,日益引起了人们的关注,并有望成为 21 世纪临床肿瘤治疗的重要手段。本文对乳腺肿瘤冷冻消融技术研究进展进行了综述。

【关键词】 乳腺肿瘤; 冷冻消融; 微创

中图分类号:R737.9 文献标志码:A 文章编号:1008-794X(2011)-08-0660-05

**Research progress in cryoablation therapy for breast tumor** YE Ping, CHANG Zhao-hua, HAN bao-san. Institute of Refrigeration and Cryogenics, Shanghai Institute for Minimally Invasive Therapy, University of Shanghai for Science and Technology, Shanghai 200093, China

Corresponding author: HAN bao-san, E-mail: hanbaosan@126.com

【Abstract】 Along with the rapid development of modern medical sciences, cryoablation therapy, which has been regarded as a new minimally-invasive technique, has been widely practiced both at home and abroad, and at the same time its satisfactory effectiveness for the treatment of breast tumors has strongly attracted the medical workers' attention with each passing day. There is hope that this technique may become an important clinical therapeutic means for tumors in the 21th century. This paper aims to make a comprehensive review of the research progress in cryoablation therapy for breast tumor. (J Intervent Radiol, 2011, 20: 660-664)

【Key words】 breast tumor; cryoablation; minimal invasion

随着现代影像技术的发展和人们健康意识的提高,无症状的早期乳腺癌检出率明显增高,保乳根治手术已开始取代全乳腺切除根治术成为乳腺癌治疗的主要手段<sup>[1]</sup>。即使如此,传统手术治疗方法在治疗疾病的同时也会对患者生理及心理上造成极大创伤。随着女性患者对自身形象要求的提高,微创性治疗乳腺肿瘤技术正在逐步得以应用和推广。目前尝试于乳腺肿瘤的微创治疗方法已有射频消融、高强度聚焦超声、激光消融、微波消融、冷冻消融(cryoablation, CA)等<sup>[2-4]</sup>。CA作为一种新的肿瘤微创技术,已被广泛的应用到肝脏、肺、前列腺、肾脏等多个部位恶性肿瘤的治疗,但在乳腺肿瘤中的应用还缺乏成熟经验。本文综述乳腺肿瘤 CA 应用的研究进展。

## 1 CA 技术

### 1.1 CA 原理与装置

CA 是以低温器械作为手术治疗工具,通过对肿瘤与病变组织细胞实施低温冻结与复温融化达到细胞损伤以致死亡的一种微创手术疗法。冷冻治疗在人体的最初研究始于 1851 年,Arnott 开始尝试用盐冰混合物产生-24℃的低温,用于限制癌组织的生长,并破坏乳腺癌以减轻疼痛取得部分成功<sup>[5]</sup>。1972 年 Mazur 等首先从中国仓鼠组织培养细胞的低温冷冻实验数据分析中,提出冷冻损伤的 2 因素理论:造成细胞冷冻损伤的主要原因是“机械性损伤”与“溶质损伤”这 2 个独立的因素。除此之外冷冻消融在宏观水平上也会对器官和组织产生影响。CA 区冰晶破坏病变区的微血管系统,使小血管收缩、毛细血管栓塞、微循环停止,导致局部缺血,断绝了组织的营养供给;在冷冻或复温过程中由于巨大温度梯度和生物材料的非均匀性所产生的热应力,会产生微裂纹,损伤组织;以及冷冻免疫效应

基金项目:上海市研究生创新基金项目(JWCXSL1021);乳腺肿瘤冷冻消融精准治疗技术研究

作者单位:200093 上海理工大学制冷与低温研究所,教育部微创医疗器械工程中心(叶 萍、常兆华);上海交通大学医学院附属瑞金医院普外科乳腺疾病诊治中心,上海消化外科研究所(韩宝三)

通信作者:韩宝三 E-mail: hanbaosan@126.com

等。常用低温手术器械主要有基于相变制冷的液氮冷刀与基于相变制冷的氩氦刀。目前在恶性肿瘤 CA 治疗中,氩氦刀的应用更为广泛。氩氦刀具有冷冻探针细、手术创伤小,氦气升温使靶细胞在冷热交替作用下更容易被杀死等优点;也存在刀头温度较高,单针消融范围小,氦气工作压力高达 40 MPa 且为稀有气体,手术成本相对较高等缺点。目前的 CA 手术器械已由原来的单一制冷向多级多方法联合制冷方向发展。赵庆孝等<sup>[6]</sup>尝试使用常温高压氮气预冷到合适温度后节流的方法,减小了冷冻探针的直径,也使 CA 系统拥有比同类型氩氦刀更大的制冷量,同时降低了系统的使用成本。Littrup 等<sup>[7]</sup>利用液氮汽化与气体节流相结合的方法,发明了比同类型氩氦刀制冷功率大 5 倍的新型 CA 治疗系统。

## 1.2 CA 术前优化与术中监控

乳腺肿瘤 CA 手术要求在彻底消融病灶的同时,尽量不伤害周边健康组织。这就需要在术前制订合理的手术计划,并进行仿真优化;术中实时监控组织冻结界面的位置及冻结面的降温速率,及时调整手术方案。CA 手术仿真中应用最为广泛的是 Pennes 方程生物传热模型,但此类模型将生物组织假设为均匀材料,与真实情况偏离较大。Zhang 等<sup>[8]</sup>建立了可预测 CA 对乳腺癌细胞损伤作用范围的肿瘤微尺度数学模型,可计算出能同时提高细胞胞内冰生成率与细胞脱水率的最佳参数。使用有限元、边界元等数学工具求解传热模型,计算精度高,但是优化时间过长;Bubble-Packing 方法虽然计算精度不高,但能将计算机模拟及手术方案优化时间由原来的数十小时缩短到数分钟,可与手术同步进行,便于术中及时调整手术方案,目前已在前列腺 CA 术中展开实验,但还未见应用乳腺肿瘤治疗的报道<sup>[9-10]</sup>。发展合适的生物传热模型有利于提高计算机仿真精度及缩短优化时间。乳腺 CA 实时监控分有创与无创 2 种。常用的有创方法有用极细的热电耦测量冻结区边缘温度,也有用电极来测量肿瘤边界冻结情况。常用的无创方法主要有超声、MRI 和 CT。脉冲回波超声检测是 CA 中最常用的成像技术,但该技术不能探测到冰球的背部冻结界面;MRI 可结合有限元传热分析,得出冻结区的温度分布,校核仿真模型,实时优化手术方案,但是费用昂贵,且部分冷刀不允许在 MR 下进行。Morin 等<sup>[11]</sup>报道在开放式 MR 系统实时监控下,经皮 CA 25 例乳腺癌,术中由 MRI 判断手术的成功与否,CA 后实施乳腺肿瘤切除,经组织学证实,预测准确率高达 96%。

Tozaki 等<sup>[12]</sup>报道了将超声与 MRI 技术联合应用于乳腺肿瘤 CA 的引导与实时监控,手术成功,但具体效果还需进一步的临床检验。CT 最大的优点是可以结合仿真优化软件进行三维立体模拟,在乳腺 CA 中也有一定应用。

## 2 CA 的实验研究

### 2.1 乳腺肿瘤细胞的低温损伤

不同的细胞对低温的敏感性也不尽相同,找寻合适乳腺肿瘤的低温致死因素有助于增强 CA 治疗效果。Han 等<sup>[13]</sup>使用 MFC-7 乳腺肿瘤细胞和胶原混合的方法,建立了三维立体肿瘤组织等价冷冻损伤评估模型,通过对模型进行多因素的模拟 CA 手术实验,发现在冷冻速率(cooling rate, CR)、最低温度(end temperature, ET)、低温保持时间(hold time, HT)、复温速率(thawing rate, TR)这 4 个热力学参数中,ET 和 HT 为导致细胞死亡的主要原因,当 ET = -80℃时,无论其余参数如何变化,细胞存活率均低于 10%,而将 HT=0 min 改变为 HT=10 min,细胞的存活率更是从(7.8 ± 2.7)%(CR = 5℃/min, TR = 100℃/min)、(5.6 ± 3.7)%(CR = 50℃/min, TR = 20℃/min)下降至(3.4 ± 2.1)%(CR = 5℃/min, TR = 100℃/min)、(3.5 ± 2.9)%(CR = 50℃/min, TR = 20℃/min)。在乳腺肿瘤 CA 手术过程中,向病变区经皮注射化疗药物、抗冻蛋白(AFP)、α 肿瘤坏死因子(TNF-α)等特殊功能溶液,可以提高手术对细胞和组织的杀伤效果<sup>[13-14]</sup>。Han 等<sup>[14]</sup>通过低温显微镜、差示量热扫描分析发现,氨基乙酸这种在动物蛋白内常见的非必需氨基酸具有毒性低、共晶温度高(-5.2℃)、促进组织损伤愈合等特点,将 10%氨基乙酸加入 MFC-7 乳腺肿瘤细胞悬液冷冻至-8.5℃与-15℃,细胞的存活率分别从 85.9%下降至 38.5%、62.5%下降至 3.6%,且治疗效果与溶液成核温度、方式、时间无关<sup>[13]</sup>。提示溶液共晶为乳腺肿瘤细胞在冷冻过程中又一主要损伤原因,使用高熔融温度共晶溶液,有利于加速细胞在较高温度下的死亡率、缩小 CA 治疗范围。关于这一领域的研究尚处于摸索阶段,有待于进一步的研究证实。

### 2.2 乳腺肿瘤细胞 CA 的冷冻免疫

乳腺癌是一种全身性疾病,早期阶段就有发生血运转移的可能,CA 不仅是一种乳腺肿瘤局部治疗手段,激发的冷冻免疫效应对降低局部复发与转移率也具有重要意义。Sabel 等<sup>[15]</sup>将 MT-901 细胞经皮下注射入 BALB/c 小鼠体内,待生成肿瘤后,分 3

组对小鼠肿瘤进行 CA、手术切除或不治疗,术后摘除小鼠引流淋巴结与脾脏,CA 组与其余 2 个组相比 T 细胞数量仅有少量的增加,FACS 分析 CD4<sup>+</sup>与 CD8<sup>+</sup>细胞所占比率 3 组无统计学差异,冷冻组与手术切除组相比,在经辐射处理 MT-901 细胞作用下,引流淋巴结细胞  $\gamma$  干扰素 (IFN- $\gamma$ ) 释放水平有明显提高,但在 L-1 细胞作用下两组 IFN- $\gamma$  释放水平相当<sup>[15-16]</sup>。提示 CA 可以有效降低小鼠发生肿瘤转移的概率。但也有研究认为 CA 也可能会抑制抗肿瘤免疫反应,激活免疫反应与否和消融组织的体积大小有关<sup>[17]</sup>。Sabel 等<sup>[18]</sup>以 10%与 100% 2 种不同的制冷功率对乳腺肿瘤小鼠模型进行 CA 治疗,发现了肿瘤 CA 的降温速率与免疫反应之间的关系。与手术切除相比,快速冷冻明显提高了小鼠引流淋巴结 T 细胞数量、肺部转移率减少了 45.7% ( $P = 0.05$ )、术后平均生存时间增加了 5 d 以上 ( $P < 0.01$ )、慢速冷冻后小鼠 T 细胞数量虽有所提高、但肺部转移率增加 88.9% ( $P = 0.016$ )、术后生存时间略有减小。快速冷冻与慢速冷冻对细胞的作用机制不同,快速冷冻中细胞因胞内冰损伤而死亡,慢速冷冻中细胞因溶质损伤而死亡,因此推测冷冻免疫反应与细胞冷冻致死方式有关。提示快速冷冻不仅可以提高病变区肿瘤细胞的死亡率,而且可以激活肿瘤免疫反应。

### 3 CA 在乳腺肿瘤中的应用

#### 3.1 乳腺肿瘤 CA

乳腺癌的 CA 临床应用尚处在初步研究阶段,以用于治疗小的孤立性侵袭性乳腺癌、不适宜或不能耐受手术或化疗者和炎症性乳腺癌,但多数研究仅限于小样本量应用和短期随访。Sabel 等<sup>[19]</sup>报道 29 例小于 2 cm 原发性乳腺癌应用超声引导下单把冷刀 2 个循环冷冻治疗的结果:2 例超声引导定位失败,其余 27 例 CA 后 2 周,肿瘤手术切除后经病理检查,小于 1 cm 肿瘤 100% 被 CA,大于 1 cm 肿瘤不完全消融率为 63%,其中大于 1.5 cm 的肿瘤更高达 71%。Littrup 等<sup>[20]</sup>认为以往单刀治疗较大乳腺癌 CA 不彻底的根本原因是单刀的制冷量不够,以至于肿瘤边缘不能达到乳腺癌细胞的致死温度 ( $< -30^{\circ}\text{C}$ ),为保证 CA 治疗的成功,冷刀生成冰球直径必须超过肿瘤边界 1 cm;按上述治疗标准对 6 例原发性乳腺癌、5 例复发性乳腺癌[临床分期 I ~ IV,肿瘤平均直径 ( $1.7 \pm 1.2$ ) cm],共 22 处肿瘤、11 例患者进行 2 循环多刀 CA 治疗,其中 6 例术后立即进行了肿瘤边缘活检未发现残存癌细胞,所有患

者术后平均 18 个月后经 MR 复查,均无局部复发。进一步的临床随访仍在进行中,如果长期结果令人满意,经皮 CA 治疗将成为早期乳腺肿瘤患者的治疗选择。

相比乳腺癌治疗,CA 在乳腺纤维腺瘤治疗上积累了更多的临床病例。Kaufman 等<sup>[21]</sup>对 29 例 32 个接受乳腺纤维腺瘤 CA 治疗的患者,进行了平均 2.6 年 (1.3 ~ 3.8 年) 随访。全组病例中 84% 肿块不能再被扪及,病灶是否被吸收与肿瘤的原始直径有关,直径较小的肿瘤 ( $< 2$  cm) 中不可扪及率为 94% (16/17),直径较大的肿瘤 ( $> 2$  cm) 中不可扪及率为 73% (11/15);超声检查结果显示冷冻肿瘤 1 年后病变吸收率为 89%,长期吸收率为 99%;患者对冷冻治疗耐受良好,几无不良反应,患者和医师对长期治疗效果和美容效果的满意度均高达 100%。Nurko 等<sup>[22]</sup>对美国 55 个医疗机构,共 444 例冷冻治疗乳腺纤维腺瘤结果进行了分析总结,治疗前 75% 的肿块可被扪及,治疗后 6 个月和 12 个月时,肿块可扪及率分别减少为 46% 和 35%,分别有 36% 和 29% 的病例病例显示冷冻后残存改变,患者满意率分别为 91% 和 88%。吴文艺等<sup>[23]</sup>对多冷冻探头治疗 23 例大直径乳腺纤维腺瘤 ( $< 5$  cm) 进行了报道,19 术后 3 ~ 6 个月病灶消失,4 例病灶缩小逾 60%,再次治疗后消失,但远期是否复发还有待于进一步观察。

肿瘤 CA 技术可通过经皮肤、经腔镜或开放性手术途径来完成,引导模式可选择超声、CT 或 MRI。因经皮途径创伤小,操作简便且易于重复进行治疗,局麻下即可进行,且具有住院及恢复周期短、价格低廉、患者易接受等优点,大多数乳腺肿瘤 CA 治疗采用经皮途径。

#### 3.2 CA 在保乳手术辅助定位上的应用

随着全数字化乳腺 X 线摄影和乳腺癌诊断技术的进步,越来越多无临床体征的微小乳腺癌被发现。对于这些临床未扪及肿块的乳腺癌患者,由于术中定位不准确,常因手术漏切而造成误诊,对微小乳腺癌的病灶进行精确定位,是保证术中取材准确、完整,彻底杜绝漏诊的关键性问题<sup>[24]</sup>。冷冻辅助定位 (cryo-assisted localization, CAL) 是一项新的肿瘤定位技术,首先冷冻探针经皮穿刺到达靶区,待制冷生成冰球包围靶区后切除被冷冻固定的肿瘤,该技术可取代目前常用的导丝定位 (need wire localization, NWL),用于早期不可扪及乳腺癌的手术定位。Fine 等<sup>[25]</sup>对 310 例乳房肿瘤需行切除术的乳腺癌患者,术前按 2 : 1 随机分组,在超声引导下



分别进行 CAL 及 NWL。结果显示, CAL 组总手术时间短、患者满意度高、病理切片质量高、美容效果好;且切除组织总体积明显低于 NWL 组( $44\text{ mm}^3$  比  $66\text{ mm}^3$ ,  $P = 0.002$ ); 两者的再切除率无明显差异, CAL 组对于浸润性肿瘤的切缘阳性率较低( $11\%$  vs  $20\%$ ,  $P = 0.039$ ), 但导管内癌的切缘阳性率高于 NWL 组( $30\%$  比  $18\%$ ,  $P = 0.052$ )。提示中国女性乳房体积偏小, CAL 定位技术降低了手术切除难度, 防止正常组织过多切除, 使患者乳房保持良好外形;更为重要的是, 该技术为临床进一步开展保乳手术奠定了基础。

### 3.3 乳腺肿瘤 CA 的并发症

目前尚无有关乳腺 CA 严重并发症的报道, 各方研究证实 CA 在乳腺肿瘤的应用中安全性高, 较常见的并发症主要是轻微的皮肤冻伤。如果肿瘤距皮肤位置过近, 可通过在在冰球前方皮下注射无菌生理盐水来增加冰球与肿瘤的距离, 亦可以通过在皮肤表面热敷的方法防止皮肤冻伤<sup>[20-22]</sup>。

### 3.4 乳腺肿瘤 CA 存在的问题

虽然 CA 乳腺肿瘤不失为有潜力的治疗方法, 操作者的经验和影像技术自身所具有的局限性也可能影响疗效。Pusztaszeri 等<sup>[26]</sup>对 11 例 CA 肿瘤与正常乳腺组织进行了组织病理学分析, 认为 CA 不适合导管内乳腺癌的治疗, 术后肿瘤残余率高于相同条件下的浸润性乳腺癌, 其原因可能是导管内乳腺肿瘤对 CA 区局部性缺血耐受性好引起的, 对不同类型肿瘤需有不同的治疗方案。经 CA 后, 虽有部分组织被人体吸收, 但继续留在体内的坏死组织与残留肿瘤病变的难以鉴别, 不能准确评估疗效。Sahoo 等<sup>[27]</sup>通过对比乳腺肿瘤术前活检样品与 CA 后肿瘤组织发现, 冷冻会导致组织细胞形态学、抗原水平发生改变, 免疫组化染色结果不再可靠, ER 和 PR 受体表达水平较术前下降了  $80\% \sim 90\%$ 。减少残余肿瘤引起的局部复发与合理的乳腺 CA 治疗评价标准是目前急需解决的问题。

CA 作为一种安全有效的消除早期乳腺肿瘤的新方法, 成功推广尚需基于正确的理论指导、成熟的技术路线和大量的随访, 探索不同治疗途径对 CA 疗效的影响, 不同大小的肿瘤与冷刀使用数量的关系, 不同位置、形态和组织学类型肿瘤对治疗方法的要求, 以及术后的肿瘤残余等。影像技术与计算机仿真优化技术应更紧密的结合起来, CA 治疗后影像学特征的长期意义仍需进一步研究。

### [参考文献]

- [1] Fisher B. From halsted to prevention and beyond: advances in the management of breast cancer during the twentieth century [J]. Eur J Cancer, 1999, 35: 1963 - 1973.
- [2] Hung WK, Ying M, Chan CM, et al. Minimally invasive technology in the management of breast disease [J]. Breast Cancer, 2009, 16: 23 - 29.
- [3] Van SE, Van MB, Diest PJ, et al. Minimally invasive ablative therapies for invasive breast carcinomas: an overview of current literature[J]. World J Surg, 2007, 31: 2284 - 2292.
- [4] 罗荣光, 黄金华. 肿瘤射频消融: 电极的类型和消融灶的特点 [J]. 介入放射学杂志, 2011, 20: 159 - 162.
- [5] Ahmed L, Ahmed S, Davies J. History of cryosurgery[J]. Semin Surg Oncol, 2006, 20: 471 - 474.
- [6] 赵庆孝, 杨鹏飞, 常兆华. 新型超低温冷冻医疗系统的设计与实验研究[J]. 制冷学报, 2009, 30: 57 - 60.
- [7] Littrup PJ, Babkin AV, Duncan RV, et al. Cryodynamics LLC, assignee. methods and systems for cryogenic cooling: US, 7, 2732, 479[P]. 2007, 09 - 25.
- [8] Zhang A, Xu LX, Sandison GA, et al. A microscale model for prediction of breast cancer cell damage during cryosurgery [J]. Cryobiology, 2003, 47: 143 - 154.
- [9] Lung DC, Stahovich TF, Rabin Y. Computerized planning for multiprobe cryosurgery using a force-field analogy [J]. Comput Methods Biomech Biomed Engin, 2004, 7: 101 - 110.
- [10] Tanaka D, Shimada K, Rabin Y. Two-phase computerized planning of cryosurgery using bubble-packing and force-field analogy[J]. J Biomech Eng, 2006, 128: 49 - 58.
- [11] Morin J, Dionne G, Traoré A, et al. Magnetic resonance-guided percutaneous cryosurgery of breast carcinoma: technique and early clinical results[J]. Can J Surg, 2004, 47: 347 - 351.
- [12] Tozaki M, Fukuma E, Suzuki T, et al. Ultrasound-guided cryoablation of invasive ductal carcinoma inside the MR room [J]. Magn Reson Med Sci, 2010, 9: 31 - 36.
- [13] Han B, Swanlund DJ, Bischof JC. Cryoinjury of MCF-7 human breast cancer cells and inhibition of post-thaw recovery using TNF- $\alpha$ [J]. Technol Cancer Res Treat, 2007, 6: 625 - 634.
- [14] Han B, Wang CL, Teo KY. An amino acidic adjuvant to augment cryoinjury of MCF-7 breast cancer cells[J]. Cryobiology, 2008, 57: 52 - 59.
- [15] Sabel MS, Arora A, Su G, et al. Adoptive immunotherapy of breast cancer with lymph node cells primed by cryoablation of the primary tumor[J]. Cryobiology, 2006, 53: 360 - 366.
- [16] Sabel MS, Nehs MA, Su G, et al. Immunologic response to cryoablation of breast cancer[J]. Breast Cancer Res Treat, 2005, 90: 97 - 104.
- [17] Urano M, Tanaka C, Sugiyama Y, et al. Antitumor effects of residual tumor after cryoablation; the combined effect of residual tumor and a protein-bound polysaccharide on multiple liver metastases in a murine model[J]. Cryobiology, 2003, 46: 238 - 245.
- [18] Sabel MS, Su G, Griffith KA, et al. Rate of freeze alters the

- immunologic response after cryoablation of breast cancer[J]. Ann Surg Oncol, 2010, 17: 1187 - 1193.
- [19] Sabel MS, Kaufman CS, Whitworth P, et al. Cryoablation of early-stage breast cancer: work-in-progress report of a multi-institutional trial[J]. Ann Surg Oncol, 2004, 11: 542 - 549.
- [20] Littrup PJ, Jallad B, Chandiwalla PM, et al. Cryotherapy for breast cancer;a feasibility study without excision [J]. J Vasc Interv Radiol, 2009, 20: 1329 - 1341.
- [21] Kaufman CS, Littrup PJ, La FG, et al. Office-based cryoablation of breast fibroadenomas with long-term follow-up [J]. Breast J, 2005, 11: 344 - 350.
- [22] Nurko J, Mabry CD, Whitworth P, et al. Interim results from the fibroadenoma cryoablation treatment registry[J]. Am J Surg, 2005, 190: 647 - 651.
- [23] 吴文艺, 张丽婷, 王朝阳, 等. 超声引导细刀头氩氦刀经皮冷冻治疗乳腺纤维腺瘤的临床研究[J]. 中国美容医学, 2009, 18: 30 - 32.
- [24] 胡大章, 陈华芳, 周雪梅. 钼靶下细针穿刺定位在微小乳腺癌诊治中的作用[J]. 介入放射学杂志, 2006, 15: 760 - 762.
- [25] Fine R, Whitworth P, Tafra L, et al. Prospective randomized study comparing cryo-assisted and needle-wire localization of ultrasound-visible breast tumors [J]. Am J Surg, 2006, 192: 462 - 470.
- [26] Pusztaszeri M, Vlastos G, Kinkel K, et al. Histopathological study of breast cancer and normal breast tissue after magnetic resonance-guided cryotherapy ablation [J]. Cryobiology, 2007, 55: 44 - 51.
- [27] Sahoo S, Talwalkar SS, Martin AW, et al. Pathologic evaluation of cryoprobe-assisted lumpectomy for breast cancer [J]. Am J Clin Pathol, 2007, 128: 239 - 244.
- (收稿日期:2010-12-03)