



## · 专家述评 ·



王水，主任医师，教授，博士研究生导师，中国农工民主党江苏省委副主任委员，全国政协委员。现任江苏省妇幼保健院院长，江苏省人民医院副院长，江苏省乳腺疾病诊疗中心主任；中华医学会外科学分会内分泌乳腺外科学组委员，中国抗癌协会乳腺癌专业委员会委员，中国妇幼保健协会乳腺保健专业委员会主任委员，江苏省中西医结合学会副会长，江苏省中西医结合学会外科学分会主任委员，江苏省海外联谊会理事，江苏省质量协会副会长。现为国家自然科学基金、卫健委和教育部科研项目评审专家。江苏省135重点医学人才，江苏省六大人才高峰项目重点人才，333工程中青年学科带头人。从事乳腺疾病诊疗30余年，在乳腺癌早期诊断、保乳治疗、乳腺癌前哨淋巴结活检、难治性乳腺癌的综合治疗、乳腺疾病微创物理治疗、乳房再造等方面具有较高水平。主持国家和省级科研课题15项。主编医学著作3部。获得国家级教学成果奖1项、教育部科技成果奖1项、江苏省科技进步二等奖及三等奖各1项。

## 微波消融在乳腺癌局部精准治疗中的新进展： 联合免疫治疗未来可期

周文斌，谢 晖，丁 强，王 水

南京医科大学第一附属医院乳腺外科，江苏 南京，210029

[摘要] 乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤，早期乳腺癌治疗以手术为主。目前，早期乳腺癌的诊治已取得了显著进展，但仍需要创新的方法来减少创伤和改善预后。随着乳腺癌治疗手段创新性研究的深入，乳房和腋窝的非手术治疗成为早期乳腺癌治疗的研究热点。微波消融作为一种微创的精准局部治疗方式，具有消融迅速、操作方式简易、术后并发症较少等特点，目前已尝试用于治疗早期乳腺癌，获得了较好的临床效果。此外，有研究报道，早期乳腺癌经微波消融可调节肿瘤免疫微环境，激发体内抗原特异性的抗肿瘤免疫反应。该免疫效应可能与微波消融后肿瘤抗原的大量释放有关。乳腺癌单用免疫治疗效果差，有研究者提出通过联合免疫治疗增强消融免疫效应的方案，但其具体疗效仍需要更多的临床数据支持。随着对于微波消融引起体内免疫效应的研究深入，微波治疗联合免疫检查点抑制剂疗法有望成为全新的精准治疗策略和理念。本文对微波消融在乳腺癌局部精准治疗中的应用研究新进展及未来发展方向进行总结。

[关键词] 乳腺癌；局部治疗；微波消融；免疫治疗

DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2022.08.004

中图分类号: R737.9 文献标志码: A 文章编号: 1007-3639(2022)08-0698-07

**New research progress of microwave ablation in the local precise treatment of early-stage breast cancer: the prospect of combined immunotherapy is promising** ZHOU Wenbin, XIE Hui, DING Qiang, WANG Shui (Department of Breast Surgery, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, Jiangsu Province, China)

Correspondence to: WANG Shui, E-mail: shwang@njmu.edu.cn.

第一作者: 周文斌 (ORCID: 0000-0003-1220-6797), 副主任医师, E-mail: zhouwenbin@njmu.edu.cn.

通信作者: 王 水 (ORCID: 0000-0001-8878-9162), 主任医师, 教授, 博士研究生导师, 江苏省乳腺疾病诊疗中心主任, 江苏省妇幼保健院院长, 江苏省人民医院副院长, E-mail: shwang@njmu.edu.cn.

[ **Abstract** ] Breast cancer is the most common malignant tumor in women. Surgery is the main treatment for early breast cancer. At present, great progress has been made in the diagnosis and treatment of early breast cancer. However, innovative approaches are still needed to reduce trauma and improve patients' outcomes. With the progress of innovative research on the treatment of breast cancer, non-surgical treatment of breast and axilla has become a research hotspot of treatment of early breast cancer. Microwave ablation, as a minimally invasive and precise local treatment, has the characteristics of speedy ablation, simple operation method, less postoperative complications and so on. At present, microwave ablation has been used to treat early breast cancer, and has achieved clinical efficacy. In addition, some studies have been reported that microwave ablation of early breast cancer is conducive to regulating the tumor immune microenvironment and stimulating the antigen-specific anti-tumor immune effect in the body. This immune effect may be related to the massive release of tumor antigen after microwave ablation. The effect of immunotherapy alone for breast cancer is poor. Some researchers have proposed a scheme to enhance the ablation immune effect through combined immunotherapy, but its specific effect still needs more clinical data support. With more and more research on the immune effect induced by ablation therapy, microwave ablation combined with immune checkpoint inhibitor is expected to become a new strategy in the precise treatment of breast tumor. This article summarized the new progress and future development direction of microwave ablation in local precise treatment of breast cancer.

[ **Key word** ] Breast cancer; Local therapy; Microwave ablation; Immunotherapy

乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤，严重危害女性健康<sup>[1]</sup>，近年来乳腺癌发病率显著升高，居各种恶性肿瘤之首<sup>[2-3]</sup>。病理学上根据免疫组织化学检测结果，乳腺癌大致可以分为luminal A型、luminal B型、人表皮生长因子受体2（human epidermal growth factor receptor 2, HER2）过表达型和三阴性型。临床治疗中常根据患者的病理学分期及分子分型选择合适的综合治疗策略。本文对微波消融在乳腺癌局部精准治疗中的应用研究新进展及未来发展方向进行总结。

## 1 早期乳腺癌的局部精准治疗

乳腺癌治疗包括手术等综合治疗。随着早期肿瘤筛查的开展和人们保健意识的提高，越来越多的早期乳腺癌被确诊。乳腺癌手术从经典根治术到改良根治术，再到现在的保乳手术，越来越精准微创，乳房外观也显著改善。保乳手术部分实现了早期乳腺癌的局部精准治疗。然而，由于切除范围仍相对较大、术后放疗、术后瘢痕等因素，保乳术后的外观仍有较大提升空间。随着乳腺癌治疗手段研究的深入，乳房和腋窝的非手术治疗成为早期乳腺癌治疗的研究热点。物理消融治疗局部精准灭活肿瘤，可以避免手术切口，具有微创、并发症少等优点，逐渐被尝试用于早期乳腺癌的局部治疗<sup>[4]</sup>。

## 2 早期乳腺癌的局部精准消融治疗现状

早期乳腺癌的精准消融治疗借助影像靶向定位肿瘤，通过将消融针经皮穿刺置于肿瘤内部，

短时间内在局部应用高或低的极端温度诱导细胞发生不可逆性损伤，使肿瘤细胞发生凋亡及凝固性坏死<sup>[5]</sup>。相比于手术治疗，消融治疗具有创伤小、定位精准、操作简便、可重复多次治疗、无瘢痕、定位更精准等优势，已应用于肝癌、肺癌、骨肿瘤、甲状腺癌等多种实体肿瘤<sup>[6-7]</sup>的治疗当中，并形成了相关指南和共识。

与手术相比，消融治疗亦有其本身的局限性。手术切除有病理学切缘评估，消融治疗依赖于影像学评估，有不完全消融的可能<sup>[4]</sup>。随着影像技术的不断进步、消融技术的成熟和综合治疗的进展，消融治疗在早期乳腺癌的局部精准治疗中已经和正在呈现出广阔的应用前景。

### 2.1 早期乳腺癌消融治疗的安全性研究

物理消融治疗逐渐被尝试应用于早期乳腺癌的治疗中，主要方式包括射频消融、微波消融及冷冻消融等<sup>[4]</sup>。从20世纪90年起，早期乳腺癌消融治疗的可行性研究（消融后手术切除肿瘤）逐渐被报道。这些小样本的可行性研究均证实早期乳腺癌消融治疗是精准且安全的，其中射频消融治疗小肿瘤的完全消融率可达90%。ACOSOG Z1072临床研究<sup>[8]</sup>也提示冷冻消融早期乳腺癌靶病灶的完全消融率高达90%，对于最大径1 cm以下的肿瘤完全消融率达100%，具备精准治疗乳腺肿瘤病灶的能力。随后早期乳腺癌消融治疗的长期疗效也逐渐被证实。

## 2.2 早期乳腺癌精准消融治疗的长期效果

Cazzato等<sup>[9]</sup>报道了23例早期乳腺癌患者(最大径 $<3$  cm, 包括三阴性、HER2阳性及luminal型乳腺癌)冷冻消融的长期疗效, 中位随访14.6个月, 总体效果尚可, 仅5例出现局部复发, 可能与肿瘤本身的生物学特性有关。Palussière等<sup>[10]</sup>对21例老年激素受体阳性、HER2阴性乳腺癌患者(最大径 $\leq 3$  cm, 且距离皮肤1 cm以上)进行了射频消融治疗, 随访期中仅1例患者出现局部复发, 且21例患者均无明显的并发症, 获得了较好的长期疗效。ICE3临床研究<sup>[11]</sup>中, 194例老年luminal型乳腺癌患者接受冷冻消融治疗, 未接受任何手术治疗, 中位随访34个月, 同侧乳腺复发率为2.06%, 未观测到不良反应, 其美容效果获得了95%以上患者的肯定。有研究者通过多中心大样本的临床研究证实, 386例早期乳腺癌射频消融后患者并发症极少, 中位随访50个月后,  $\leq 1.0$  cm及1.1~2.0 cm组同侧复发率分别为3%及6%, 表明射频消融治疗的长期效果较好。

## 3 早期乳腺癌微波消融精准治疗策略

### 3.1 微波消融的技术特点

微波消融作为一种热消融方式具备许多优点, 包括持续性的瘤内高温、更快的消融速度、简易的操作方式、较少的术后疼痛等<sup>[12]</sup>。微波消融应用于乳腺癌治疗的研究起步较晚。笔者所在课题组致力于微波消融治疗早期乳腺肿瘤相关的研究<sup>[13-19]</sup>, 发现微波消融不易受组织异质性影响, 且水循环对微波消融具有调控作用。

### 3.2 早期乳腺癌微波消融的安全性及可行性研究

与其他消融方式相比, 微波消融具有一些技术优势<sup>[14]</sup>, 包括传导不依赖电流和组织、受热沉效应影响更小、可以通过多根消融针协同扩大消融范围等。有研究<sup>[13]</sup>报道, 在对41例乳腺癌患者的微波消融治疗中, 最终有37例患者完全消融且并发症较少<sup>[13]</sup>。早期乳腺癌微波消融并发症较少, 在2 min的精准消融下, 可以达到三轴直径均大于2 cm的消融范围, 确保最大径达2 cm乳腺肿瘤的精准消融<sup>[15]</sup>。

### 3.3 早期乳腺癌精准微波消融的长期疗效

王水课题组同时率先开展微波消融治疗老年

luminal型早期乳腺癌临床研究, 结果显示, 微波消融治疗早期乳腺癌的局部治疗效果较好且不伴有严重不良反应。其中, 早期的15例患者采取单独微波消融治疗, 中位随访36个月, 15例均未出现局部复发<sup>[20]</sup>。目前临床累计40例患者, 仅1例出现局部复发, 初步提示微波消融治疗老年luminal型乳腺癌长期疗效尚可。

### 3.4 早期乳腺癌精准消融的实施

乳腺癌精准消融的实施需要严格的评判体系, 以达到精准消融。首先, 选择合适的患者对消融治疗的精准性尤其重要。患者乳腺肿块必须在不同影像学检查下最大径差异不超过5 mm, 且肿瘤最大径不超过2 cm。其次, 由于消融技术的治疗原理大多为由消融针中心向外通过物理干预形成类似于椭球体状的消融坏死灶, 故患者乳腺肿块必须经影像学检查评估为局限性肿块, 无广泛导管内癌成分。再次, 术前宜多点足量穿刺取材, 依据活检结果等选择合适的消融方式, 依据消融技术各自特点, 术中在超声引导下实施精准的局部肿块消融治疗。最后, 术后影像学评估是否完全消融, 并及时准确地对患者进行随访, 依据前期穿刺活检结果等实施辅助治疗。

对于术中乳腺肿瘤精准消融, 需要做到在完全消融的基础上保证消融灶范围越过肿瘤边界5 mm以上, 避免不完全消融引起术后肿瘤的复发等。精准的消融治疗需要在超声引导下将消融针穿过肿瘤中心至针尖抵达对侧肿瘤边界包膜处且不突破肿瘤边界, 依据肿块大小初步预估消融时间及范围, 术中超声监测肿瘤消融范围, 以确保肿瘤的精准消融。

### 3.5 早期乳腺癌精准消融治疗的适应证与禁忌证

适合微波消融治疗的早期乳腺癌人群的判别也尤为重要。一项由王水课题组牵头进行的多中心的微波消融治疗乳腺癌的II期临床试验中要求, 行微波治疗的早期乳腺癌患者必须为粗针穿刺病理学检查确诊的浸润性乳腺癌患者且未经治疗; 经超声评估肿瘤最大直径不超过2 cm, 各项检查[如乳腺磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)、超声等]评估最大直径间差异不超过0.5 cm; 且影像学检查必须明确为单灶肿瘤, 无其他可疑恶性的乳腺肿瘤; 肿块不

与胸壁、乳头、皮肤粘连；全身无远处转移；Karnofsky评分 $\geq 70\%$ 者可考虑行微波消融治疗。

患者如出现如下任意一种情况，则该患者无法进行消融治疗：①多中心或多灶性乳腺肿瘤；②累及到乳头乳晕区域的肿瘤或影像学检查证实弥漫分布的恶性钙化灶或散在的导管内癌征象；③病理学检查结果显示为浸润性乳腺癌伴有广泛的导管内癌成分；④病理学检查结果显示为浸润性小叶癌、化生癌、合并硬化性腺病的癌；⑤处于妊娠期、哺乳期的患者；⑥患者患有凝血性疾病、慢性肝脏疾病或肾功能衰竭等疾病；⑦任何不稳定或可能危害患者安全的情况等。

#### 4 精准消融治疗的免疫效应

##### 4.1 乳腺癌的免疫治疗

虽然乳腺癌的综合治疗进展迅速，但仍有一部分患者在标准治疗后出现复发转移，特别是三阴性乳腺癌。乳腺癌的传统治疗已经进入了平台期。因此亟待探索新的治疗方式，进一步改善乳腺癌患者的生存<sup>[21-22]</sup>。

免疫检查点对于维持自身免疫耐受、避免免疫系统对正常组织进行攻击发挥着至关重要的作用。肿瘤细胞能够利用免疫检查点通路的激活逃避免疫系统的识别。目前所知较为重要的免疫检查点包括细胞毒性T淋巴细胞相关抗原-4 (cytotoxic T lymphocyte associated antigen-4, CTLA-4)、程序性死亡[蛋白]-1 (programmed death-1, PD-1)/程序性死亡[蛋白]配体-1 (programmed death ligand-1, PD-L1)等<sup>[21]</sup>。免疫检查点抑制剂可以激活T细胞，发挥抗肿瘤作用。近年来，肿瘤的免疫治疗逐渐受到重视，并在恶性黑色素瘤、肺癌等肿瘤的治疗中取得了卓著的效果<sup>[23-24]</sup>。与化疗等传统治疗方式相比，免疫治疗一旦起效，将持续有效并维持相当长的时间，具有治愈肿瘤的可能。

与肺癌、黑色素瘤等“热肿瘤”相比，乳腺癌更多地被认为是“冷”肿瘤，目前针对乳腺癌免疫治疗的研究仍然不多。在一项针对转移性/不可手术的局部晚期三阴性乳腺癌的临床研究 (IMpassion130)<sup>[25]</sup>中，与单独使用白蛋白结合型紫杉醇相比，阿替利珠单抗 (PD-L1抑制剂)联合白蛋白结合型紫杉醇可显著提高患

者的无进展生存率 (progression-free survival, PFS)，并显著提高PD-L1阳性患者的总生存率 (overall survival, OS)。然而，在一项转移性HER2阳性乳腺癌 (KATE研究)的临床研究中，与T-DM1 (曲妥珠单抗-美坦新偶联物)相比，阿替利珠单抗联合T-DM1并未提高患者的PFS。乳腺癌的免疫治疗刚起步，其疗效仍需更多的临床研究来验证。

回顾乳腺癌的免疫治疗研究历程，我们发现，不同的免疫检查点抑制剂在转移性乳腺癌中单药的有效率均较低 (不超过10%)<sup>[26]</sup>。即使在目前公认的免疫原性较强的三阴性乳腺癌中，总体有效率也非常低。乳腺癌是相对意义上的“冷”肿瘤，其免疫原性较弱<sup>[27-28]</sup>。因此各类免疫诱导方法被尝试运用于免疫治疗，包括放疗、化疗等<sup>[29-30]</sup>。TONIC临床研究<sup>[30]</sup>显示，在经多柔比星诱导后，PD-1抑制剂治疗三阴性乳腺癌获得的缓解率最高，而放疗诱导并未提高缓解率，该研究提示不同的诱导方案可产生不同的结果。一项II期临床研究<sup>[29]</sup>显示，PD-1抑制剂联合放疗可使转移性三阴性乳腺癌患者取得17.6%的总体有效率，提示联合治疗模式值得进一步深入研究。放疗、化疗等用于联合免疫治疗，可能是通过促进肿瘤细胞坏死、凋亡等来增强抗肿瘤免疫效应。综上，面对乳腺癌免疫治疗单药反应率较低这一问题，探索不同的联合治疗方法对提高免疫治疗效果可能具有重要意义<sup>[31]</sup>。

##### 4.2 早期乳腺癌微波消融引起的特异性抗肿瘤免疫效应

目前针对实体肿瘤的关键治疗措施仍为手术切除。而手术所导致的外科创伤可以引起免疫系统的损伤，尤其是细胞免疫。外科手术创伤所带来的免疫抑制可以促进体内肿瘤细胞的存活与生长，促进残余肿瘤的复发与转移<sup>[32]</sup>。

消融治疗作为一种局部治疗方式，可在短时间内完全且精准地灭活局部肿瘤，同时调节肿瘤免疫微环境<sup>[5, 33]</sup>，增强肿瘤抗原特异性的抗肿瘤免疫反应。免疫效应可能与消融后肿瘤抗原的大量释放有关<sup>[34]</sup>，此外损伤相关分子模式 (damage associated molecular pattern, DAMP)，如ATP、HMGB1等<sup>[33]</sup>在局部肿瘤微

环境中大量产生也能促进细胞因子释放。肿瘤放疗被报道具备免疫诱导能力<sup>[35]</sup>, 但消融治疗可以在局部释放大量肿瘤抗原的基础上, 完全且精准地灭活局部肿瘤, 发挥更强大的肿瘤抗原特异性的抗肿瘤效应, 获得更好的治疗效果<sup>[34]</sup>。因此, 与放疗<sup>[31]</sup>相比, 消融治疗可以完全灭活局部肿瘤, 同时释放大量肿瘤抗原, 激活炎症反应, 更好地发挥全身肿瘤抗原特异性的抗肿瘤免疫效应<sup>[36-39]</sup>。冷冻消融作为低温消融方式, 能够最大程度地保留肿瘤灶内的抗原结构, 有效地激发特异性抗肿瘤免疫反应。热消融作为高温消融方式, 其产生的热量可以增强肿瘤细胞膜的流动性, 促进肿瘤细胞抗原决定簇的暴露, 改变其空间结构, 显著提高肿瘤细胞的抗原性及抗原提呈细胞 (antigen presenting cell, APC) 对肿瘤抗原的捕获率。同时, 热消融产生的热量促进热激蛋白 (heat shock protein, HSP) 表达, 与肿瘤抗原形成HSP抗原肽复合物, 进一步促进APC对肿瘤抗原的识别, 最终实现热消融诱导的局部及全身肿瘤抗原特异性的抗肿瘤免疫效应。

为了进一步探究微波消融治疗后是否能激起抗肿瘤免疫反应, 王水课题组通过小鼠乳腺癌模型发现, 经典手术治疗乳腺癌后无免疫活化作用, 甚至出现弱免疫抑制, 而微波消融可通过巨噬细胞介导活化自然杀伤 (natural killer, NK) 细胞, 发挥抑制远处转移的作用<sup>[1]</sup>, 相比于手术治疗, 微波消融具备诱导全身肿瘤抗原特异性的抗肿瘤免疫效应的能力。有研究<sup>[40]</sup>报道, T细胞对肿瘤细胞的杀伤能力也出现了增强, 且小鼠的生存能力也增强; 微波消融联合OK-432等免疫增强剂增强微波消融所诱导的特异性抗肿瘤免疫, 通过小鼠乳腺癌模型验证联合治疗生存期显著延长<sup>[40-41]</sup>, 并且于肿瘤再接种后几乎无复发, 获得了较好的疗效。

临床上, 笔者所在团队发现微波消融治疗后的早期乳腺癌患者外周血中免疫细胞活化, 特异性抗肿瘤免疫增强, 其主要通过ICOS通路引发Th1型免疫反应<sup>[20]</sup>, 并通过单细胞转录组测序首次描绘了微波消融诱导的全身免疫效应全貌及机制<sup>[42]</sup>, 早期乳腺癌患者微波消融后, 外周血CD8<sup>+</sup>T细胞活化伴克隆扩增, NK细胞活

化, CD4<sup>+</sup>T细胞共刺激特征增强, B细胞活化且与CD4<sup>+</sup>T细胞相互作用增强, T细胞受体 (T cell receptor, TCR) 测序结果显示, TCR克隆扩增, 提示肿瘤抗原特异性的抗肿瘤免疫效应增强。

#### 4.3 早期乳腺癌微波消融免疫效应获益人群的精准识别及监测

目前在实体肿瘤的治疗中, 尤其是在免疫治疗中, 识别出免疫应答型患者尤为重要。消融治疗所诱导的抗肿瘤免疫效应也同样存在个体差异, 故判断消融后个体免疫效应的预测指标非常重要。肿瘤组织中PD-L1高表达者, 可考虑行免疫治疗。微波消融所介导的免疫效应理论上也可参照此纳入和排除标准筛选患者。消融治疗免疫效应预测的临床研究目前仍然较为欠缺, 具体指标的预测效果仍需进一步临床试验。

有研究<sup>[43]</sup>报道, HSP70是射频消融治疗肝脏肿瘤后免疫效应的生物学标志物。消融后血浆HSP70升高提示患者具有免疫效应及更好的预后。也有研究<sup>[44]</sup>显示, 肝脏肿瘤射频消融治疗后血浆内的细胞因子和组蛋白均增高, 可能具有作为监测免疫效应的生物标志物的潜在价值。

早期乳腺癌微波消融治疗对于获益人群的精准识别仍然需要进一步探索, 同时, 应对获益人群中免疫效应持续时间进行监测, 以进一步指导免疫治疗。

#### 5 乳腺癌微波消融与免疫治疗的联合治疗策略

对于消融治疗所引起的免疫效应, 大致可以归纳为: CD4<sup>+</sup>调节性T细胞 (regulatory T cells, Treg) 等抑制性免疫细胞比例下降, CD8<sup>+</sup>T细胞等抗肿瘤免疫细胞比例上升。虽然消融治疗实体肿瘤后抗肿瘤免疫应答增加, 但消融术后仍有相当数量的患者发生复发或转移, 提示消融治疗后的免疫效应仍然相对较弱。大多数针对消融治疗免疫效应的研究为简单的表型分析, 并无深入的机制探索, 故此免疫反应较弱的原因尚不清楚。有学者提出通过免疫治疗增强消融的免疫效应<sup>[45]</sup>, 但其具体效果仍需要更多的临床数据支持。

基于既往文献和研究结果, 乳腺癌单纯免疫治疗效果较差, 需要与化疗、放疗等手段结合, 以提高疗效; 联合治疗效果依赖于放化疗引起的肿瘤细胞凋亡诱发的免疫效应。因此, 早期乳腺

癌手术切除后，体内并无明显的肿瘤病灶（可能有循环肿瘤细胞），加入免疫治疗理论上并不能产生协同增效作用。然而早期乳腺癌微波消融治疗后肿瘤坏死存留于局部，诱发免疫效应，与免疫治疗联合可能产生协同作用。笔者所在团队发现微波消融治疗早期乳腺癌患者外周血中CD8<sup>+</sup>T细胞活化伴随抑制性特征增强，对消融后外周血单个核细胞（peripheral blood mononuclear cell, PBMC）进行CTLA-4或PD-1阻断治疗可进一步促进其活化<sup>[42]</sup>，理论上可显著提升肿瘤抗原特异性的抗肿瘤免疫效应。因此，相较于早期乳腺癌的传统手术治疗，微波消融与免疫治疗联合有望成为一种全新的治疗理念和策略。

## 6 总结与展望

早期乳腺癌的治疗是以手术为主的综合治疗，旨在清除原发肿瘤并通过辅助治疗杀灭残余肿瘤细胞，依据患者乳腺癌的分子分型等采用精准的辅助治疗方案，但仍需要创新的方法来减少手术创伤并改善预后。微波消融治疗具有诱导全身性的肿瘤抗原特异性的抗肿瘤免疫反应的能力，可在局部灭活肿瘤原发灶的基础上，对残余肿瘤细胞进行杀伤。目前，微波消融治疗已表现出完全消融率高、精准性强等特点，但仍需更多的临床数据支持。然而，微波消融引起的抗肿瘤免疫反应较弱，持续时间较短，但微波消融可促进大量的肿瘤抗原释放入血，并引起T细胞抑制性特征增强，故理论上与免疫治疗联合使用，可产生协同作用，可能将“冷”的乳腺癌转变为相对“热”的肿瘤，增强免疫检查点抑制剂的治疗效果，最终产生强且持久的肿瘤抗原特异性的抗肿瘤免疫效应。故此联合治疗方案有望成为一种全新的早期乳腺癌精准治疗理念和策略。

**利益冲突声明：**所有作者均声明不存在利益冲突。

## 【参 考 文 献】

[1] YU M X, PAN H, CHE N, et al. Microwave ablation of primary breast cancer inhibits metastatic progression in model mice via activation of natural killer cells [J]. *Cell Mol Immunol*, 2021, 18(9): 2153–2164.

[2] PHD H S, JACQUES FERLAY MSC M, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and

mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. *CA A Cancer J Clin*, 2021, 71(3): 209–249.

[3] SIEGEL R L, MILLER K D, FUCHS H E, et al. Cancer statistics, 2022 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2022, 72(1): 7–33.

[4] FORNAGE B D, HUNT K K. Image-guided percutaneous ablation of small breast cancer: which technique is leading the pack? [J]. *Technol Cancer Res Treat*, 2015, 14(2): 209–211.

[5] CHU K F, DUPUY D E. Thermal ablation of tumours: biological mechanisms and advances in therapy [J]. *Nat Rev Cancer*, 2014, 14(3): 199–208.

[6] PETROWSKY H, FRITSCH R, GUCKENBERGER M, et al. Modern therapeutic approaches for the treatment of malignant liver tumours [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2020, 17(12): 755–772.

[7] AHMED M, BRACE C L, LEE F T, et al. Principles of and advances in percutaneous ablation [J]. *Radiology*, 2011, 258(2): 351–369.

[8] SIMMONS R M, BALLMAN K V, COX C, et al. A phase II trial exploring the success of cryoablation therapy in the treatment of invasive breast carcinoma: results from ACOSOG (alliance) Z1072 [J]. *Ann Surg Oncol*, 2016, 23(8): 2438–2445.

[9] CAZZATO R L, DE LARA C T, BUY X, et al. Single-centre experience with percutaneous cryoablation of breast cancer in 23 consecutive non-surgical patients [J]. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 2015, 38(5): 1237–1243.

[10] PALUSSIÈRE J, HENRIQUES C, MAURIAC L, et al. Radiofrequency ablation as a substitute for surgery in elderly patients with nonresected breast cancer: pilot study with long-term outcomes [J]. *Radiology*, 2012, 264(2): 597–605.

[11] FINE R E, GILMORE R C, DIETZ J R, et al. Cryoablation without excision for low-risk early-stage breast cancer: 3-year interim analysis of ipsilateral breast tumor recurrence in the ICE3 trial [J]. *Ann Surg Oncol*, 2021, 28(10): 5525–5534.

[12] SIMON C J, DUPUY D E, MAYO-SMITH W W. Microwave ablation: principles and applications [J]. *Radiographics*, 2005, 25(Suppl 1): S69–S83.

[13] ZHOU W B, ZHA X M, LIU X A, et al. US-guided percutaneous microwave coagulation of small breast cancers: a clinical study [J]. *Radiology*, 2012, 263(2): 364–373.

[14] ZHOU W B, LIANG M D, PAN H, et al. Comparison of ablation zones among different tissues using 2 450 MHz cooled-shaft microwave antenna: results in *ex vivo* porcine models [J]. *PLoS One*, 2013, 8(8): e71873.

[15] ZHOU W B, JIANG Y N, CHEN L, et al. Image and pathological changes after microwave ablation of breast cancer: a pilot study [J]. *Eur J Radiol*, 2014, 83(10): 1771–1777.

[16] ZHOU W B, DING Q, LIU X A, et al. Percutaneous microwave coagulation for eradication of VX2 tumors subcutaneously in rabbits [J]. *World J Surg Oncol*, 2012, 10: 97.

[17] KONG P, CHEN L, SHI X, et al. Microwave ablation combined with doxorubicin enhances cell death via promoting reactive oxygen species generation in breast cancer cells [J]. *Diagn Interv Imaging*, 2018, 99(12): 783–791.

[18] KONG P, PAN H, YU M, et al. Insufficient microwave

- ablation-induced promotion of distant metastasis is suppressed by  $\beta$ -catenin pathway inhibition in breast cancer [ J ] . *Oncotarget*, 2017, 8(70): 115089–115101.
- [ 19 ] SHI X, PAN H, GE H, et al. Subsequent cooling-circulation after radiofrequency and microwave ablation avoids secondary indirect damage induced by residual thermal energy [ J ] . *Diagn Interv Radiol*, 2019, 25(4): 291–297.
- [ 20 ] ZHOU W B, YU M X, PAN H, et al. Microwave ablation induces Th1-type immune response with activation of ICOS pathway in early-stage breast cancer [ J ] . *J Immunother Cancer*, 2021, 9(4): e002343.
- [ 21 ] TOLBA M F, OMAR H A. Immunotherapy, an evolving approach for the management of triple negative breast cancer: converting non-responders to responders [ J ] . *Crit Rev Oncol Hematol*, 2018, 122: 202–207.
- [ 22 ] EMENS L A. Breast cancer immunotherapy: facts and hopes [ J ] . *Clin Cancer Res*, 2018, 24(3): 511–520.
- [ 23 ] ROBERT C, RIBAS A, SCHACHTER J, et al. Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma (KEYNOTE-006): post-hoc 5-year results from an open-label, multicentre, randomised, controlled, phase 3 study [ J ] . *Lancet Oncol*, 2019, 20(9): 1239–1251.
- [ 24 ] ROBERT C, THOMAS L, BONDARENKO I, et al. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma [ J ] . *N Engl J Med*, 2011, 364(26): 2517–2526.
- [ 25 ] SCHMID P, RUGO H S, ADAMS S, et al. Atezolizumab plus nab-paclitaxel as first-line treatment for unresectable, locally advanced or metastatic triple-negative breast cancer (IMpassion130): updated efficacy results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial [ J ] . *Lancet Oncol*, 2020, 21(1): 44–59.
- [ 26 ] EMENS L A, CRUZ C, EDER J P, et al. Long-term clinical outcomes and biomarker analyses of atezolizumab therapy for patients with metastatic triple-negative breast cancer: a phase I study [ J ] . *JAMA Oncol*, 2019, 5(1): 74–82.
- [ 27 ] SCHUMACHER T N, SCHREIBER R D. Neoantigens in cancer immunotherapy [ J ] . *Science*, 2015, 348(6230): 69–74.
- [ 28 ] MCARTHUR H L, DIAB A, PAGE D B, et al. A pilot study of preoperative single-dose ipilimumab and/or cryoablation in women with early-stage breast cancer with comprehensive immune profiling [ J ] . *Clin Cancer Res*, 2016, 22(23): 5729–5737.
- [ 29 ] HO A Y, BARKER C A, ARNOLD B B, et al. A phase 2 clinical trial assessing the efficacy and safety of pembrolizumab and radiotherapy in patients with metastatic triple-negative breast cancer [ J ] . *Cancer*, 2020, 126(4): 850–860.
- [ 30 ] VOORWERK L, SLAGTER M, HORLINGS H M, et al. Immune induction strategies in metastatic triple-negative breast cancer to enhance the sensitivity to PD-1 blockade: the TONIC trial [ J ] . *Nat Med*, 2019, 25(6): 920–928.
- [ 31 ] DEMARIA S, GOLDEN E B, FORMENTI S C. Role of local radiation therapy in cancer immunotherapy [ J ] . *JAMA Oncol*, 2015, 1(9): 1325–1332.
- [ 32 ] BADWE R, HAWALDAR R, NAIR N, et al. Locoregional treatment versus no treatment of the primary tumour in metastatic breast cancer: an open-label randomised controlled trial [ J ] . *Lancet Oncol*, 2015, 16(13): 1380–1388.
- [ 33 ] ZHAO J, WEN X F, TIAN L, et al. Irreversible electroporation reverses resistance to immune checkpoint blockade in pancreatic cancer [ J ] . *Nat Commun*, 2019, 10(1): 899.
- [ 34 ] DEN BROK M H M G M, SUTMULLER R P M, VAN DER VOORT R, et al. *In situ* tumor ablation creates an antigen source for the generation of antitumor immunity [ J ] . *Cancer Res*, 2004, 64(11): 4024–4029.
- [ 35 ] FORMENTI S C, DEMARIA S. Systemic effects of local radiotherapy [ J ] . *Lancet Oncol*, 2009, 10(7): 718–726.
- [ 36 ] SÁNCHEZ-ORTIZ R F, TANNIR N, AHRAR K, et al. Spontaneous regression of pulmonary metastases from renal cell carcinoma after radio frequency ablation of primary tumor: an *in situ* tumor vaccine? [ J ] . *J Urol*, 2003, 170(1): 178–179.
- [ 37 ] KIM H, PARK B K, KIM C K. Spontaneous regression of pulmonary and adrenal metastases following percutaneous radiofrequency ablation of a recurrent renal cell carcinoma [ J ] . *Korean J Radiol*, 2008, 9(5): 470–472.
- [ 38 ] SOANES W A, ABLIN R J, GONDER M J. Remission of metastatic lesions following cryosurgery in prostatic cancer: immunologic considerations [ J ] . *J Urol*, 1970, 104(1): 154–159.
- [ 39 ] MCGAHAN J P, BROCK J M, TESLUK H, et al. Hepatic ablation with use of radio-frequency electrocautery in the animal model [ J ] . *J Vasc Interv Radiol*, 1992, 3(2): 291–297.
- [ 40 ] LI L, WANG W, PAN H, et al. Microwave ablation combined with OK-432 induces Th1-type response and specific antitumor immunity in a murine model of breast cancer [ J ] . *J Transl Med*, 2017, 15(1): 23.
- [ 41 ] ZHU J, YU M, CHEN L, et al. Enhanced antitumor efficacy through microwave ablation in combination with immune checkpoints blockade in breast cancer: a pre-clinical study in a murine model [ J ] . *Diagn Interv Imaging*, 2018, 99(3): 135–142.
- [ 42 ] ZHOU W B, YU M X, MAO X R, et al. Landscape of the peripheral immune response induced by local microwave ablation in patients with breast cancer [ J ] . *Adv Sci (Weinh)*, 2022, 9(17): e2200033.
- [ 43 ] HAEN S P, GOUTTEFANGEAS C, SCHMIDT D, et al. Elevated serum levels of heat shock protein 70 can be detected after radiofrequency ablation [ J ] . *Cell Stress Chaperones*, 2011, 16(5): 495–504.
- [ 44 ] GU T, GE Y, SONG Y Z, et al. Hepatic radiofrequency ablation causes an increase of circulating histones in patients with hepatocellular carcinoma [ J ] . *Scand J Clin Lab Invest*, 2015, 75(7): 621–627.
- [ 45 ] LI G F, STAVELEY-O'CARROLL K F, KIMCHI E T. Potential of radiofrequency ablation in combination with immunotherapy in the treatment of hepatocellular carcinoma [ J ] . *J Clin Trials*, 2016, 6(2): 257.

(收稿日期: 2022-06-12 修回日期: 2022-07-09)