

· 论 著 ·

MRI 监控 HIFU 损伤活体兔肝 VX2 瘤的影像学观察

沈 洁

(重庆市妇幼保健院 B 超室 400013)

摘要:目的 观察高强度聚焦超声(HIFU)损伤 20 例活体兔肝 VX2 瘤的磁共振成像(MRI)监控图像,探讨 MRI 图像变化及其与实际损伤的关系。**方法** HIFU 以点辐照的方式逐层覆盖 20 例活体兔肝 VX2 瘤,并在 HIFU 术前及术后即刻扫描快速自旋回波(TSE)序列 T1 加权像(T1WI)、T2WI 及增强 T1WI。观察 MRI 图像变化,并取瘤体组织作 2,3,5-氯化三苯基四氮唑(TTC)染色及苏木素-伊红染色,进行病理检查。**结果** MRI 图像改变能较准确地反映 HIFU 术后即刻瘤体内部损伤情况。**结论** MRI 能有效监控及评价 HIFU 损伤活体兔肝 VX2 瘤的效果。

关键词:磁共振成像;肝肿瘤,实验性;高强度聚焦超声;兔

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2012.09.003

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2012)09-0840-02

Imaging observation of MRI guided HIFU destroying rabbit liver VX2 tumor *in vivo*

Shen Jie

(Department of B Ultrasound, Chongqing Health Center For Women and Children, Chongqing 400013, China)

Abstract: Objective To observe the magnetic resonance imaging(MRI) monitoring images of liver VX2 tumors which were destroyed by high intensity focused ultrasound(HIFU) in 20 rabbits *in vivo* and to explore the changes of MRI images and their relation to the actual damage. **Methods** HIFU irradiation covered liver VX2 tumors of 20 rabbits, layer by layer in way of focus point. T1-weighted image(T1WI), T2WI and enhanced T1WI of turbo spin-echo(TSE) sequence were performed before and instantly after HIFU treatment. Changes of MRI image were observed. Tumor tissue were taken for pathological examination using 2,3,5-triphenyl-2H-tetrazolium chloride(TTC) staining and hematoxylin-eosin staining. **Results** MRI images could accurately reflect the internal lesions in tumor immediately after HIFU treatment. **Conclusion** MRI can effectively monitor and evaluate the effects of HIFU on destroying rabbit liver VX2 tumor *in vivo*.

Key words: magnetic resonance imaging; liver neoplasms, experimental; high intensity focused ultrasound; rabbits

高强度聚焦超声(high intensity focused ultrasound, HIFU)是一种临床证明行之有效的治疗技术^[1-4],目前用于外科手术中监控的多为超声成像^[5],但其存在一定的局限性,而磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)作为一种新的监控方式受到人们的关注^[6],并已用于部分受呼吸影响不大的器官的肿瘤治疗。本研究以受呼吸影响较大的兔肝为实验对象,采用 MRI 实时评价 HIFU 对活体兔肝 VX2 瘤的损伤,探讨 MRI 监控图像变化及其与实际损伤的关系。

1 材料与方 法

1.1 主要仪器 MRI 导航高强度聚焦超声肿瘤治疗系统(MRI guided HIFU, MRIgHIFU),该系统包括:HIFU 治疗设备(重庆海扶技术有限公司)和 1.5T MRI 仪(德国西门子公司)。

1.2 兔肝 VX2 肿瘤模型的建立 新西兰大白兔 20 只,雌雄不限,实验时将冻存的 VX2 肿瘤细胞复苏后接种于兔后腿外侧肌肉内,2 周后取材,将瘤块置于预冷的 RPMI 1640 培养基中备用。经手术开腹暴露兔肝后,将肝左叶小心牵出腹腔,在距其下缘约 1 cm 处用眼科镊穿破肝组织形成窦道,将一体积约 1 cm³ 的瘤块植于其中,清创缝合,25 d 后即制成荷瘤兔。

1.3 实验方法 荷瘤兔取俯卧位固定于治疗台上,胸、腹部皮肤与介质水接触。首先扫描快速自旋回波(turbo spin-echo, TSE)序列 T1 加权像(T1-weighted image, T1WI)、T2WI 及增强 T1WI,获取兔肝 VX2 瘤的 MRI 图像,并以 T1WI 图像作为定位图,选择肿瘤所在层面作为治疗层面。然后采用点辐照的方式进行 HIFU 治疗,辐照参数:功率为 250 W,每个点辐照时间为 10 s/次,每个点辐照 2 次,间隔 10 s,点与点之间无间隔,采用点-线-面-体的组合方式治疗。根据层厚(3 mm)、层间距(3 mm)及肿瘤大小,治疗 2~3 个面可完全覆盖肿瘤。治疗时

先辐照每个面的最里层,然后由深到浅逐层覆盖肿瘤,见图 1。术中每结束一层的治疗立即扫描 T1WI 和 T2WI,观察治疗情况。若治疗过程中出现体位改变,需重新调整治疗头位置并继续治疗。治疗结束后再次扫描 T1WI 及 T2WI,观察治疗效果。经耳缘静脉注入 MRI 对比剂(钆喷酸葡胺 0.2 mL/kg)行增强 T1WI 扫描。术后立即处死实验兔,沿 MRI 扫描方向切开 VX2 瘤,并将其切成 2~3 mm 厚的薄片,行 2,3,5-氯化三苯基四氮唑(2,3,5-triphenyl-2H-tetrazolium chloride, TTC)染色,观察其损伤情况,同时取小块肿瘤组织行苏木素-伊红(hematoxylin-eosin, HE)染色,光镜下观察其形态学变化。

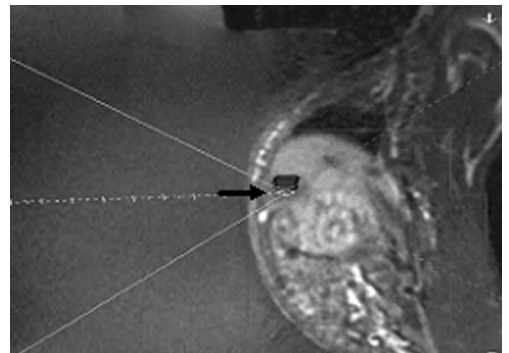


图 1 MRI T1WI 监控 HIFU 治疗中(箭头所示为已治疗区)

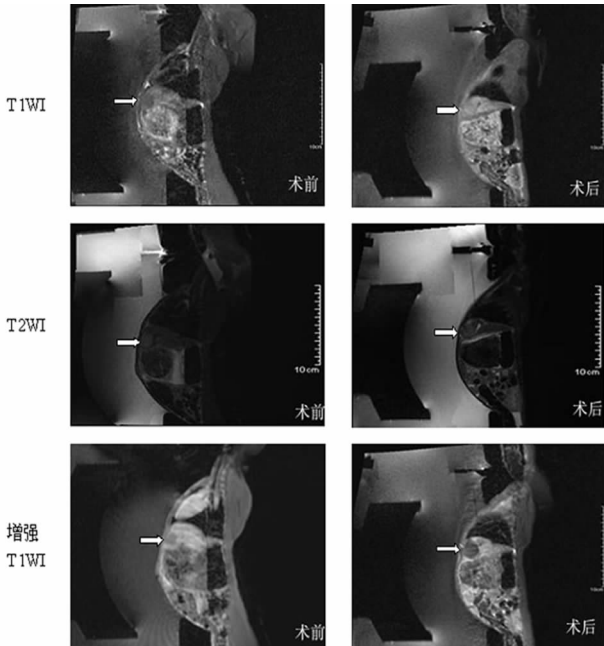
2 结 果

2.1 HIFU 术前及术后即刻兔肝 VX2 瘤的 MRI 特点

2.1.1 术前兔肝 VX2 瘤的 MRI 特点 (1)MRI 平扫:肿瘤位于肝左叶下段靠近前胸壁处,圆形,直径为(1.3±0.4)cm,边界欠清晰。T1WI 显示肿瘤呈均匀稍低信号;T2WI 显示 16 例

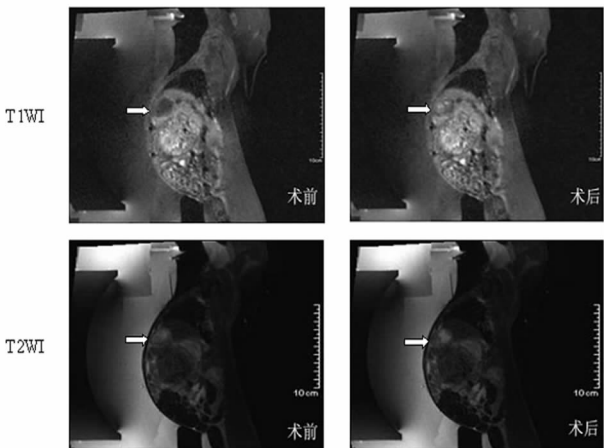
肿瘤呈均匀稍高信号。T1WI 显示肿瘤周围呈稍低信号,中央呈更低信号;T2WI 显示肿瘤周围为稍高信号,4 例肿瘤中央呈不均匀高信号区。(2)增强 T1WI:肿瘤为不均匀强化,以周边强化为主,内部强化不明显,部分病灶可见肿瘤内呈网格状强化。见图 2、3。

2.1.2 术后即刻兔肝 VX2 瘤的 MRI 特点 (1)MRI 平扫:肿瘤边界清晰。T1WI 显示肿瘤信号均有不同程度的增加,其中有 14 例肿瘤中央可见片状不规则高信号区;T2WI 显示 5 例肿瘤信号稍降低,3 例信号稍增强,其余信号改变不明显。(2)增强 T1WI:术后 17 例肿瘤未见强化。与周围肝组织分界清晰;3 例肿瘤周边有部分强化。见图 2、3。



T1WI:术前肿瘤信号稍低且较均匀;术后肿瘤信号不均匀增强,其间可见片状高信号区。T2WI:术前肿瘤信号较强且均匀;术后肿瘤信号改变不明显。增强 T1WI:术前肿瘤周边信号明显增强,中央略有增强;术后肿瘤无强化。

图 2 术前及术后即刻兔肝 VX2 瘤的 MRI 表现 1

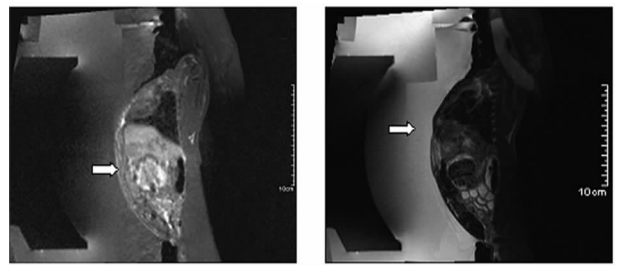


T1WI:术前肿瘤为低信号,中央见片状更低信号区;术后肿瘤信号增强,肿瘤中央见片状高信号区。T2WI:术前肿瘤呈稍高信号,中央见片状更高信号;术后肿瘤信号改变不明显。

图 3 术前及术后即刻兔肝 VX2 瘤的 MRI 表现 2

2.2 声通道皮肤损伤的 MRI 表现 术后皮肤损伤 3 例。MRI 平扫 T2WI 显示皮肤增厚,信号增强,呈分层状,其间夹杂低信号带。MRI 平扫 T1WI 显示皮肤增厚,信号改变不明

显。见图 4。



左(T1WI):术后声通道上皮肤增厚,但信号改变不明显。右(T2WI):声通道上皮肤增厚,信号增强,呈分层状。

图 4 声通道皮肤损伤的 MRI 表现

2.3 肉眼、TTC 染色及光镜观察 剖腹见肿瘤在肝实质内呈黄白色圆形或类圆形结节,部分肿瘤中央可见红褐色出血。17 例行 TTC 染色后,肿瘤不着色,与周围组织分界清楚。另外 3 例肿瘤周边部分红染。取黄白色肿瘤组织行病理检查,显示肿瘤坏死区血管破裂,肿瘤组织间隙增宽,肿瘤细胞细胞质体积缩小,细胞核多呈固缩变形。

3 讨论

MRI 多用于 HIFU 术后的疗效评价和随访。而 MRI 作为一种新的监控手段,与超声监控相比,具有软组织分辨率高,多参数、多功能成像以及无创测温等优点^[7-11]。国外将 MRI 联合 HIFU 技术用于临床治疗多种受呼吸影响较小的器官肿瘤,取得较好的疗效^[12-14]。本实验选用 MRI T1WI 作为定位图,较其他加权图像更能清晰显示肿瘤边界、声通道上肋骨以及肿瘤周围其他解剖结构,是较为理想的定位方式。与超声监控相比,MRI 监控还不能达到完全实时成像,因此,在肿瘤治疗过程中需多次重复扫描。本实验采用每结束一层的治疗重复扫描一次,一方面可随时观察治疗情况,另一方面也可随时调整因体位改变而导致的靶点偏移。治疗计划完成后,除进行 MRI 平扫外,还进行增强 T1WI 扫描,观察肿瘤组织及周围肝组织内血供情况。若肿瘤内仍有强化,可补充治疗。这是 MRI 监控 HIFU 治疗的一大优势。

实验结果显示 MRI 平扫图像上肿瘤区信号改变复杂,但仍具有一定的特征性。与治疗前相比,T1WI 肿瘤区信号有不同程度的增加,T2WI 信号减弱,增强或不变是肿瘤组织凝固性坏死的征象。另外,部分肿瘤中央出现 T1WI 片状增强信号区,与大体解剖对照,这可能是由于坏死组织出血所致。T1WI 增强扫描显示大部分肿瘤无强化,仅 3 例于肿瘤周边见少许信号增强,其结果与 TTC 染色和病理检查结果相吻合,因此,增强 T1WI 为判断治疗区范围以及有无活的肿瘤细胞残留提供了直接的影像学证据。本实验中有 3 例因肿瘤靠近皮肤,导致声通道上皮肤烧伤出现水肿,这些改变均可在 T2WI 上清晰显示。决定 MRI 信号强度的因素较多,正常与异常组织中只要有一个因素发生改变,就可在 MRI 上得到反映。正常情况下,组织中的游离水和结合水处于一种快速动态平衡状态,但在肿瘤组织中这种快速动态平衡发生紊乱,因而呈 T1WI 低信号、T2WI 高信号。而当 HIFU 治疗后,肿瘤组织内游离水含量降低,导致弛豫率增加而表现为 T1WI 信号增强,T2WI 信号降低。但实验中部分肿瘤组织经 HIFU 治疗后,T2WI 信号不变或者反而增加,这可能与组织水肿或个体对治疗反应的差异有关,其具体原因还有待进一步研究,因此,在术中疗效评价时,只有联合应用 T1WI 和 T2WI 作综合分析,才能提高治疗效果,降低并发症。

与超声监控相比,MRI 监控不能完全达到实时成像为其不足,但实验中采用 TSE 序列,可在数秒内完(下转第 844 页)

2004,62(6 Suppl 3):S2-8.

- [2] Dumas-Duport C, Scheithauer BW, Chodkiewicz JP, et al. Dysembryoplastic neuroepithelial tumor: a surgically curable tumor of young patients with intractable partial seizures. Report of thirty-nine cases[J]. Neurosurgery, 1988,23(5):545-556.
- [3] Sharma MC, Jain D, Gupta A, et al. Dysembryoplastic neuroepithelial tumor: a clinicopathological study of 32 cases[J]. Neurosurg Rev, 2009,32(2):161-169.
- [4] Bilginer B, Yalnizoglu D, Soylemezoglu F, et al. Surgery for epilepsy in children with dysembryoplastic neuroepithelial tumor: clinical spectrum, seizure outcome, neuro-radiology, and pathology[J]. Childs Nerv Syst, 2009,25(4):485-491.
- [5] Hirose T, Scheithauer BW, Lopes MB, et al. Dysembryoplastic neuroepithelial tumor (DNT): an immunohistochemical and ultrastructural study[J]. J Neuropathol Exp Neurol, 1994,53(2):184-195.
- [6] 李南云,周晓军,金行藻,等. 胚胎发育不良性神经上皮瘤临床病理观察[J]. 中华病理学杂志, 2005,34(9):561-565.
- [7] 陈莉,卢德宏,徐庆中,等. 胚胎发育不良性神经上皮瘤 11 例临床病理学观察[J]. 中华神经科杂志, 2006,39(8):525-528.
- [8] Kawataki T, Sato E, Kato T, et al. A cortical dysembryoplastic neuroepithelial tumor initially occurring in the periventricular white matter[J]. J Neurosurg Pediatr,

2010,6(6):600-603.

- [9] Bilginer B, Söylemezoglu F, Cila A, et al. Intraventricular dysembryoplastic neuroepithelial tumor-like neoplasm with disseminated spinal tumor[J]. Turk Neurosurg, 2009,19(1):69-72.
- [10] Cataltepe O, Marshall P, Smith TW. Dysembryoplastic neuroepithelial tumor located in pericallosal and intraventricular area in a child. Case report[J]. J Neurosurg Pediatr, 2009,3(6):456-460.
- [11] Honavar M, Janota I, Polkey CE. Histological heterogeneity of dysembryoplastic neuroepithelial tumour: identification and differential diagnosis in a series of 74 cases[J]. Histopathology, 1999,34(4):342-356.
- [12] Cabiol J, Acebes JJ, Isamat F. Dysembryoplastic neuroepithelial tumor[J]. Crit Rev Neurosurg, 1999,9(2):116-125.
- [13] Ray WZ, Blackburn SL, Casavilca-Zambrano S, et al. Clinicopathologic features of recurrent dysembryoplastic neuroepithelial tumor and rare malignant transformation: a report of 5 cases and review of the literature[J]. J Neurooncol, 2009,94(2):283-292.
- [14] Preuss M, Nestler U, Zühlke CJ, et al. Progressive biological behavior of a dysembryoplastic neuroepithelial tumor[J]. Pediatr Neurosurg, 2010,46(4):294-298.

(收稿日期:2011-11-09 修回日期:2012-02-24)

(上接第 841 页)

成一帧图像的采集,能基本满足监控要求。但更快速序列的开发和利用仍是今后研究的方向。本实验为 MRI 联合 HIFU 技术治疗人肝细胞癌奠定了一定的基础,随着研究的深入, MRI 联合 HIFU 技术将会有更加广泛的运用。

参考文献:

- [1] ter Haar GR. High intensity focused ultrasound for the treatment of tumors[J]. Echocardiography, 2001,18(4):317-322.
- [2] 邹建中,王芷龙. 高强度聚焦超声定位损伤小型香猪肝脏组织的影像学检查[J]. 中国超声医学杂志, 1999,15(6):401-403.
- [3] Orsi F, Zhang L, Arnone P, et al. High-intensity focused ultrasound ablation: effective and safe therapy for solid tumors in difficult locations[J]. AJR Am J Roentgenol, 2010,195(3):W245-252.
- [4] Zhang L, Zhu H, Jin C, et al. High-intensity focused ultrasound (HIFU): effective and safe therapy for hepatocellular carcinoma adjacent to major hepatic veins[J]. Eur Radiol, 2009,19(2):437-445.
- [5] Vaezy S, Shi X, Martin RW, et al. Real-time visualization of high-intensity focused ultrasound treatment using ultrasound imaging[J]. Ultrasound Med Biol, 2001,27(1):33-42.
- [6] Voogt MJ, van den Bosch MA. MRI-guided 'high-intensity focused ultrasound': non-invasive thermoablation of tumours[J]. Ned Tijdschr Geneesk, 2010,154:A1824.
- [7] Hynynen K, Darkazanli A, Unger E, et al. MRI-guided

noninvasive ultrasound surgery[J]. Med Phys, 1993,20(1):107-115.

- [8] Denis de Senneville B, Quesson B, Moonen CT. Magnetic resonance temperature imaging[J]. Int J Hyperthermia, 2005,21(6):515-531.
- [9] Vanne A, Hynynen K. MRI feedback temperature control for focused ultrasound surgery[J]. Phys Med Biol, 2003,48(1):31-43.
- [10] Germain D, Chevallier P, Laurent A, et al. MR monitoring of tumour thermal therapy[J]. MAGMA, 2001,13(1):47-59.
- [11] 高翔,高上凯. 利用磁共振成像实现肿瘤热疗中实时无创测温的方法[J]. 生物医学工程学杂志, 2006,23(3):674-677.
- [12] Tempny CM, Stewart EA, McDannold N, et al. MR imaging-guided focused ultrasound surgery of uterine leiomyomas: a feasibility study[J]. Radiology, 2003,226(3):897-905.
- [13] Hynynen K, Pomeroy O, Smith DN, et al. MR imaging-guided focused ultrasound surgery of fibroadenomas in the breast: a feasibility study[J]. Radiology, 2001,219(1):176-185.
- [14] Furusawa H, Namba K, Thomsen S, et al. Magnetic resonance-guided focused ultrasound surgery of breast cancer: reliability and effectiveness[J]. J Am Coll Surg, 2006,203(1):54-63.

(收稿日期:2011-09-19 修回日期:2011-11-23)