

· 综 述 ·

磁共振监控高强度聚焦超声治疗子宫肌瘤的应用进展

姜 岚 综述, 吕富荣[△] 审校

(重庆医科大学附属第一医院放射科 400016)

关键词: 磁共振监控; 高强度聚焦超声; 平滑肌瘤; 治疗

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2013.28.047

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2013)28-3445-03

子宫肌瘤是常见的妇科疾病, 发病率可能高达 70%^[1]。大部分患者无明显临床表现, 约 25% 育龄妇女患子宫肌瘤并出现经量增多等症状, 需寻求医疗帮助。外科治疗子宫肌瘤创伤大, 术后恢复期长, 并发症及不良反应发生率高。子宫动脉栓塞术后部分患者可出现栓塞后综合征或卵巢功能损害^[2]。高强度聚焦超声(HIFU)消融是新兴的肿瘤无创治疗技术, 可非侵入性治疗子宫肌瘤。核磁共振监控的高强度聚焦超声(MRgFUS)集磁共振成像(MRI)图像质量高、可监测组织温度的优势和 HIFU 无创治疗特性于一体, 确保了肿瘤治疗的精确性和有效性。2004 年美国食品和药品管理局(FDA)批准其用于治疗子宫肌瘤。一系列临床研究验证了该治疗的有效性和安全性, 70%~80% 患者接受治疗 after 症状显著改善^[3], 中远期疗效观察示患者症状持续缓解^[4]; 对比研究同时期行 MRgFUS 治疗和子宫全切术的两组患者, 发现 MRgFUS 术后并发症和不良反应更少, 恢复日常活动更快^[5]。该治疗模式现已成为国内外研究热点。

1 HIFU 联合 MRI 治疗子宫肌瘤的可行性

1.1 HIFU 治疗原理

HIFU 的主要治疗机理是将超声波穿透皮肤软组织传送到组织内部, 使分子振动产生热效应。将超声声束高度汇聚于体内特定点(直径可低至 2 mm), 形成声强较高的聚焦区, 在组织内产生瞬间高温(60~100 ℃)导致组织凝固性坏死, 完成非侵入性局部热切除, 即消融; 而汇聚点临近部位和超声波所经过的组织仅出现轻度的温度上升, 避免了非靶区的组织损伤^[6]。HIFU 治疗需要监控技术参与定位靶区并监测组织温度。

1.2 HIFU 治疗中影像监控的意义

1.2.1 治疗需影像技术引导定位

由于个体差异, 每个人的皮肤、脂肪、肌肉厚度不完全相同, 超声波穿透、反射、折射、吸收都有差别, 精确预测声束汇聚点位置及面积是不现实的, 单独将其用于治疗不能保证安全性和有效性。为确保精确消融, 治疗需要影像技术实时定位。

1.2.2 治疗需测温系统监测组织温度

超声波热效应使组织产生不可逆损伤需要一定的能量累积。同一组织在不同温度辐照下, 产生热损伤所需的时间差异较大; 不同类型组织由于吸收热量能力不同, 在同一温度辐照下产生热损伤所需的时间也不相同; 临近大血管导致热量流失、超声波束汇聚程度等因素也会影响靶区的温度。HIFU 治疗需要实时准确地监测组织温度, 既保证靶区温度达到凝固性坏死的阈值, 又防止温度过高损害周围正常组织。

1.2.3 3 种影像监控的比较

CT 监控有 X 线辐射, 且 CT 不是子宫肌瘤的敏感检查。超声监控成本低廉, 有连续成像和多

普勒血流成像能力, 在国内应用最广泛; 但其成像质量不佳, 对骨组织和空腔含气脏器不能成像, 不能监控靶区温度, 且受操作医师主观影响大, 达不到 HIFU 精确治疗的要求, 制约了其进一步发展。磁共振有成像断面固定、不能实时反映组织的血流情况、成本较高等缺点, 但 MRI 检查无辐射, 组织分辨率高, 可多方位、多参数成像, 是子宫肌瘤最敏感的检查方式, 可准确显示其解剖位置, 引导治疗。MRI 也是目前唯一具备无创测温能力的影像技术。快速成像技术的发展确保图像的采集和传送在下次超声脉冲发射前就已完成, 同时有效排除呼吸伪影。以上特性使 MRI 实时监控 HIFU 消融成为可能。

1.3 MRI 在 HIFU 治疗子宫肌瘤中的价值

1.3.1 HIFU 治疗前行 MRI 检查可预测疗效

Funaki 等^[7]通过回顾性研究发现, 治疗前行 MRI 检查, 与子宫肌层相比 T2WI 呈低、等信号的肌瘤治疗后消融率高于 T2WI 高信号者, 中长期随访示肌瘤体积缩小及症状改善程度更佳, 再干预率更低。肌瘤治疗前行 MRI 检查能预测 HIFU 治疗疗效。

1.3.2 HIFU 治疗中 MRI 可无创监测靶区温度

靶区温度监测在 HIFU 治疗中非常重要。MRI 有多种测温序列, 基于质子共振频率理论的化学移位测温法目前应用相对广泛。测量静止的脏器(如子宫)时, 其时间分辨率约 1 s, 空间分辨率 1~3 mm, 温度分辨率小于 1 ℃^[8], 可快速准确提供组织内部温度。对 HIFU 治疗中实时获取的图像进行数字减影处理, 显示 MRI 温度图(T-MAP)。研究显示, 术中 T-MAP 显示达阈温度的区域与术后增强 MRI 示非灌注区域吻合^[9], 且与组织病理学测量坏死范围一致^[10]。也有研究发现消融范围较大时, 术后增强扫描非灌注区大于 T-MAP 所示范围^[11], 增加的非灌注面积出现的具体机制有待进一步研究证实。

1.3.3 HIFU 治疗后 MRI 可早期评价疗效

治疗后即刻行增强 MRI 检查, 可见肌瘤内无灌注区域, 研究证实该区域与组织病理学测量坏死范围基本一致^[10], 证明增强 MRI 可早期准确评价治疗效果。测量无灌注区体积(non-perfused volume, NPV), 计算消融率(NPV/治疗前肌瘤体积)。研究证实消融率与患者临床症状改善及肌瘤体积缩小程度呈正相关^[6], 且与患者子宫肌瘤症状严重程度评分(symptoms severity score, SSS)改善程度正相关^[12]。早期 MRgFUS 为保证治疗安全性, 治疗体积比率大多较低; 后续研究认为在可及范围内, 治疗范围应尽可能大, 以获取较高的消融比, 确保疗效^[13]。总之, MRI 可有效监控 HIFU 治疗子宫肌瘤, 无创、精确、安全、有效是该治疗模式最大的优势。

2 MRgFUS 治疗子宫肌瘤的临床应用

2.1 适应证及禁忌证

建议已完成生育的绝经前妇女, 出现

临床症状并确诊子宫肌瘤,考虑该治疗。治疗前完善俯卧位盆腔 MRI 检查,明确子宫肌瘤数目、部位、大小、性质及其毗邻关系,评估治疗可行性。呈 T2WI 高信号的肌瘤大多疗效不佳,不宜消融。检查发现有声路径无法避开瘢痕或肠管时不应治疗,避免因声能急剧衰减产生热量导致的严重烧伤。治疗禁忌证还包括贫血、妊娠、活动性盆腔炎等;接受透析治疗、抗凝治疗及心脑血管病史者;有 MRI 检查禁忌证者(心脏起搏器携带,空间幽闭症等)。

2.2 MRgFUS 治疗方法

2.2.1 治疗前准备

术前一晚禁饮禁食,脐以下耻骨联合以上范围备皮,脱脂脱气处理。治疗当日灌肠,置尿管。嘱患者脚朝向 MRI 设备头面向室内(减少空间幽闭感)俯卧于铺有凝胶垫的治疗床,建立静脉通道持续给予镇静镇痛药物。治疗全程需监测患者生命指征,并告知患者自觉腹痛不能忍受、皮肤灼热、腰腿疼痛时,应及时按下紧急按钮告知操作者,调整或终止治疗。

2.2.2 治疗步骤

先行快速梯度回波序列预扫描,确认患者体位正确。行 T1、T2 序列冠状面、矢状面及横断面扫描,标记子宫位置,勾画治疗区(region of treatment, ROT)并定位其内全部靶点^[14]。ROT 范围应尽可能大,但边缘应远离子宫浆膜面至少 1 cm,同时远离子宫内层至少 1.5 cm;声路径应避免肠管、膀胱及可能出现的瘢痕组织、气泡或异物,并远离骨骼至少 4 cm。先以低能量(10~40 W)预处理某些靶点,校准系统;后以治疗剂量(80~400 W)逐一消融各靶点,每次处理 20~40 s,间隔 40~90 s。全程由快速成像序列及 T-MAP 实时定位及监控,依据需要调整超声参数(靶点位置、声能、频率、聚焦半径等)。T2WI 图像在治疗中 10 min 扫描 1 次,监测可能发生的腹壁皮肤软组织水肿。依据 ROT 范围,消融全部靶点总耗时 2~4 h。

2.2.3 治疗后处理

治疗完成后立即行 MRI 检查,扫描 T2WI,明确是否出现皮肤软组织水肿;行 T1WI 增强扫描,测量 NPV 体积并计算消融率。将患者移至观察室,移除尿管,检查是否有皮肤烧伤,60~120 min 后若无异常患者可离开观察室,休息至次日可恢复日常活动。

2.3 随访

2.3.1 疗效及不良反应观察

建议患者治疗后 6、12、24 个月行 MRI 检查,观察肌瘤体积及灌注情况,评价疗效。不良反应以下腹不适最常见,与肌瘤位置及大小、治疗时间及功率有关。如有皮肤烧伤,治疗 1 周多可痊愈。骶尾神经及坐骨神经受损导致的疼痛,术后 1 年可缓解。其他不良反应包括发热,胃肠道反应,阴道流血流液等,发生率约 1%~4%。

2.3.2 治疗后妊娠

FDA 不建议孕妇及有怀孕需求的妇女接受 MRgFUS 治疗,但仍记录了 MRgFUS 治疗后 51 名患者共 54 次妊娠,平均受孕期为治疗后 8 个月,活婴出生率 41%,自然流产率 28%,人工流产率 11%,另有 20%继续妊娠,无严重妊娠并发症报导^[15],提示 MRgFUS 治疗后妊娠可能是安全的。

3 MRgFUS 的临床应用展望

3.1 MRI 造影剂在 MRgFUS 治疗中的应用

MRgFUS 广泛用于治疗恶性肿瘤的一大瓶颈是治疗中扫描的序列不能绝对精确定位已坏死组织,致部分肿瘤组织残留。增强 MRI 可精确识别坏死范围,但钆螯合物在高强度汇聚超声下是否会解离出剧毒的游离钆,当前并不完全清楚,故不用于治疗中监控。

设想消融治疗中若能给予钆或其他 MRI 造影剂,经 T1 扫描精确定位已消融位点,直观发现仍有灌注的残余肿瘤组织并继续予以治疗,可进一步加强 MRI 监控能力,消融比有望达到 100%。HIFU 术中使用 MRI 造影剂安全性仍有待证实。

3.2 扩散加权成像(diffusion weighted imaging, DWI)序列参与 MRgFUS 治疗

DWI 是目前惟一检测活体组织内水分子扩散运动的影像技术,主要用于超早期脑梗死诊断。Jacobs 以消融坏死肌瘤组织可呈现缺血的特征性改变为假设,研究发现消融后治疗区呈 DWI 高信号,其范围与 T1 增强扫描非灌注区基本重合,故而认为 DWI 序列可有效识别消融组织,但表现扩散系数(apparent diffusion coefficients, ADC)开始变化的时间值不确定^[16]。后续研究发现在大范围消融案例中 DWI 高信号区可明显低估 NPV 范围,明确的 ADC 改变未被观察^[17]。DWI 序列监控技术仍有待进一步研究。

3.3 MRgFUS 容积消融

MRgFUS 的另一缺点是治疗时间较长。经典的 MRgFUS 为单点消融技术,即每次声处理一个靶点,冷却后重复处理至该靶点消融完成,移至下一靶点。该方式热量流失多,单次消融范围小。新近发展的容积消融技术使汇聚的超声束不再固定于某靶点,而是围绕某圆心由内向外做连续圆周运动,一次处理可消融更大体积(直径达 16 mm),提高消融效率。Voogt 等^[18]利用该技术治疗 33 例患者,初步验证了该技术的精确性及有效性,大样本研究及远期随访有待进一步完善。

3.4 MRgFUS 介导的靶向抗癌治疗

抗癌药物的肿瘤组织特异性常较低,致化疗疗效不好且不良反应大,多种超声介导的靶向抗癌治疗构想相继被提出。研究发现低强度超声照射后,细胞膜通透性降低,细胞摄取抗癌药物增加,细胞内药物浓度提高^[19]。温度敏感脂质体(temperature sensitive liposomes, TSL)具有肿瘤特异结合基团,经温度触发,可作为介导抗癌药物靶向释放的载体。Negussie 等^[20]设计出同时结合了 MRI 造影剂及阿霉素的 TSL,研究了兔模型中 MRgFUS 定位肿瘤,原位加温诱导 TSL 靶向释放抗癌药物的能力,初步验证了 MRgFUS 介导 TSL 靶向抗癌治疗的可行性。后续研究需进一步验证其临床应用的可行性。

MRgFUS 提供了一种新的无创治疗模式,其安全性有效性得到越来越广泛的认可。临床治疗子宫肌瘤疗效好,恢复期短,并发症少,特别适合不能耐受外科治疗及希望保存子宫及其生理功能的患者。MRgFUS 在治疗各种良恶性肿瘤方面应用潜力巨大,目前有一系列的临床研究正在进行,探求其参与治疗乳腺癌、骨转移瘤、肝肿瘤、肾肿瘤、脑肿瘤及前列腺癌的可行性,其临床应用领域将不断扩展。

参考文献:

- [1] Baird DD, Dunson DB, Hill MC, et al. High cumulative incidence of uterine leiomyoma in black and white women: ultrasound evidence[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2003, 188(1):100-107.
- [2] Vashisht A, Studd JW, Carey AH, et al. Fibroid embolisation: a technique not without significant complications[J]. *BJOG*, 2000, 107(9):1166-1170.
- [3] Stewart EA, Gostout B, Rabinovici J, et al. Sustained relief of leiomyoma symptoms by using focused ultrasound surgery[J]. *Obstet Gynecol*, 2007, 110(2 Pt 1):279-287.

- [4] Kim HS, Baik JH, Pham LD, et al. MR-guided high-intensity focused ultrasound treatment for symptomatic uterine leiomyomata: long-term outcomes[J]. Acad Radiol, 2011, 18(8):970-976.
- [5] Taran FA, Tempany CM, Regan L, et al. Magnetic resonance-guided focused ultrasound (MRgFUS) compared with abdominal hysterectomy for treatment of uterine leiomyomas[J]. Ultrasound Obstet Gynecol, 2009, 34(5): 572-578.
- [6] Stewart EA, Rabinovici J, Tempany CM, et al. Clinical outcomes of focused ultrasound surgery for the treatment of uterine fibroids[J]. Fertil Steril, 2006, 85(1):22-29.
- [7] Funaki K, Fukunishi H, Funaki T, et al. Magnetic resonance-guided focused ultrasound surgery for uterine fibroids: relationship between the therapeutic effects and signal intensity of preexisting T2-weighted magnetic resonance images[J]. Am J Obstet Gynecol, 2007, 196(2):e1-184.
- [8] Denis de SB, Quesson B, Moonen CT. Magnetic resonance temperature imaging [J]. Int J Hyperthermia, 2005, 21(6):515-531.
- [9] Mcdannold N, Tempany CM, Fennessy FM, et al. Uterine leiomyomas: Mr imaging-based thermometry and thermal dosimetry during focused ultrasound thermal ablation[J]. Radiology, 2006, 240(1):263-272.
- [10] Venkatesan AM, Partanen A, Pulanic TK, et al. Magnetic resonance imaging-guided volumetric ablation of symptomatic leiomyomata: correlation of imaging with histology[J]. J Vasc Interv Radiol, 2012, 23(6):786-794.
- [11] Stewart EA, Gedroyc WM, Tempany CM, et al. Focused ultrasound treatment of uterine fibroid tumors: safety and feasibility of a noninvasive thermoablative technique[J]. Am J Obstet Gynecol, 2003, 189(1):48-54.
- [12] Spies JB. Sustained relief of leiomyoma symptoms by using focused ultrasound surgery [J]. Obstet Gynecol, 2007, 110(6):1427-1428.
- [13] Okada A, Morita Y, Fukunishi H, et al. Non-invasive magnetic resonance-guided focused ultrasound treatment of uterine fibroids in a large Japanese population: impact of the learning curve on patient outcome[J]. Ultrasound Obstet Gynecol, 2009, 34(5):579-583.
- [14] Nyapathy V, Polina L. MRgFUS treatment of uterine fibroid in a nulliparous woman with acute retention of urine [J]. J Radiol Case Rep, 2012, 6(2):1-8.
- [15] Rabinovici J, David M, Fukunishi H, et al. Pregnancy outcome after magnetic resonance-guided focused ultrasound surgery(MRgFUS) for conservative treatment of uterine fibroids[J]. Fertil Steril, 2010, 93(1):199-209.
- [16] Jacobs MA, Herskovits EH, Kim HS. Uterine fibroids: diffusion-weighted Mr imaging for monitoring therapy with focused ultrasound surgery—preliminary study[J]. Radiology, 2005, 236(1):196-203.
- [17] Pilatou MC, Stewart EA, Maier SE, et al. MRI-based thermal dosimetry and diffusion-weighted imaging of MRI-guided focused ultrasound thermal ablation of uterine fibroids[J]. J Magn Reson Imaging, 2009, 29(2):404-411.
- [18] Voogt MJ, Trillaud H, Kim YS, et al. Volumetric feedback ablation of uterine fibroids using magnetic resonance-guided high intensity focused ultrasound therapy [J]. Eur Radiol, 2012, 22(2):411-417.
- [19] Kennedy JE. High-intensity focused ultrasound in the treatment of solid tumours[J]. Nat Rev Cancer, 2005, 5(4):321-327.
- [20] Negussie AH, Yarmolenko PS, Partanen A, et al. Formulation and characterisation of magnetic resonance imageable thermally sensitive liposomes for use with magnetic resonance-guided high intensity focused ultrasound [J]. Int J Hyperthermia, 2011, 27(2):140-155.

(收稿日期:2013-05-10 修回日期:2013-05-27)

• 综 述 •

儿童髌骨脱位的诊断及治疗进展

胡祖杰 综述, 刘传康[△] 审核

(重庆医科大学附属儿童医院骨一科 400014)

关键词: 髌骨脱位; 诊断; 治疗; 儿童

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2013.28.048

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2013)28-3447-04

儿童髌骨脱位可分为急性髌骨脱位,复发性髌骨脱位,习惯性髌骨脱位,神经源性髌骨脱位及先天性髌骨脱位。急性髌骨脱位是各种原因所致的初次髌骨脱位,多是由于间接暴力所致。如果患儿髌骨本身存在一种或者多种的潜在解剖异常,包括股内侧肌发育不良,内侧软组织松弛,股骨前倾角增大,滑车

发育异常,高位髌骨,使Q角增大的因素如膝外翻及胫骨结节外侧移位等则首次急性脱位后,容易出现复发性髌骨脱位。若髌骨不稳严重到一定程度,则一些日常活动即可出现髌骨脱位,即习惯性髌骨脱位。脑瘫及一些神经肌肉疾病可导致神经源性髌骨脱位^[1]。如果患儿先天性髌骨解剖异常,不足以维持