

# 高强度聚焦超声治疗放疗后肝癌的早期 MRI 表现<sup>\*</sup>

金成兵<sup>1</sup>, 张 喆<sup>2</sup>, 冉立峰<sup>1</sup>, 杨 炜<sup>1</sup>, 周 崑<sup>2</sup>, 彭 松<sup>2</sup>, 朱 辉<sup>1</sup> (1. 重庆医科大学附属第二医院肿瘤中心 400010; 2. 重庆医科大学生物医学工程系 400016)

**【摘要】 目的** 探讨 MRI 评估高强度聚焦超声(HIFU)治疗放射疗法(放疗)后肝癌早期疗效的可行性。**方法** 16 例原发性肝癌 19 个肿瘤病灶先放疗后 HIFU。HIFU 前、后 2 周行 MRI 常规平扫和增强扫描,并观察各序列信号变化。**结果** 与 HIFU 前比较,HIFU 后 57.9% 病灶 T2WI 信号降低,63.2% 病灶 T1WI 信号增加,84.2% 病灶 T1WI 增强肿瘤血液灌注消失。**结论** MRI 可能是早期评价 HIFU 治疗放疗后肝癌疗效的一种可行的影像学方法之一。常规平扫结合增强扫描可能提高早期疗效评价的准确性。

**【关键词】** 高强度聚焦超声; MRI; 放射疗法; 原发性肝癌

DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2011. 06. 004 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2011)06-0667-03

**MRI performance of primary liver cancer treated by HIFU after radiotherapy<sup>\*</sup>** JIN Cheng-bing<sup>1</sup>, ZHANG Zhe<sup>2</sup>, RAN Li-feng<sup>1</sup>, YANG Wei<sup>1</sup>, ZHOU Kun<sup>2</sup>, PENG Song<sup>2</sup>, ZHU Hui<sup>1</sup> (1. Clinical Center of Tumor Therapy, 2nd Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing, 400010, China; 2. Department of Biomedical Engineering, Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China)

**【Abstract】 Objective** To investigate the feasibility of MRI for assessing the early effect of high intensity focused ultrasound (HIFU) on primary liver cancer treated by radiotherapy. **Methods** 19 liver tumors in 16 patients with primary liver cancer received HIFU followed by radiotherapy. The changes of the signals in MRI images received by plain and contrast-enhanced MRI before and after two weeks treated by HIFU were observed. **Results** Plain MRI images, after two weeks treated by HIFU, showed a decrease of T2WI signal in 57.9% tumors and an increase of T1WI signal in 63.2% tumors compared with those before HIFU treatment. Contrast-enhanced MRI images showed that the blood perfusion in the tumor disappeared in 84.2% tumors compared with those before HIFU treatment. **Conclusion** MRI may be one of imaging methods for effectively assessing the early effect of HIFU on primary liver cancer treated by radiotherapy. Routine plain MRI combined with contrast-enhanced MRI may improve the accuracy of effective evaluation in these patients after HIFU treatment.

**【Key words】** HIFU; MRI; radiotherapy; primary liver cancer

高强度聚焦超声(high intensity focused ultrasound, HIFU)是一种将低能量超声波通过聚焦形成高能量焦点来治疗肿瘤的方法,目前已逐渐用于肝癌临床治疗<sup>[1]</sup>。HIFU 主要通过高能量焦点作用于靶区组织后的高温效应来消融肿瘤。与放射疗法(放疗)相比,理论上认为 HIFU 高温的非选择性灭活不仅能有效消融对放疗耐受的肿瘤,也能有效消融放疗效果欠佳的具有乏血、乏氧特征的中央区域肿瘤,二者联合治疗可能具有协同增效的作用。为此,本研究拟通过观察 HIFU 治疗放疗后肝癌的早期 MRI 表现,旨在探讨 MRI 能否用于评估 HIFU 治疗放疗后肝癌的安全性和有效性。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 重庆医科大学附属第二医院肿瘤中心自 2005 年 11 月至 2010 年 4 月对符合入选标准的 16 例放疗后原发性肝癌患者(2002 年 AJCC 分期,均为 T<sub>2</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub>) 19 个肿瘤病灶进行了 HIFU 治疗。患者入选标准:(1)确诊的原发性肝癌患者;(2)肝肿瘤 HIFU 前行放疗;(3)放疗结束 2 个月或以上 MRI 或 CT 检查明确有存活肿瘤,且 HIFU 治疗声波通路区皮肤完好;(4)患者 KPS 评分大于 70 分,且预计生存期超过 3 个月。16 例原发性肝癌中,男 11 例,女 5 例,平均年龄(54.6

±11.3)岁(37~68 岁)。所有患者均依据可靠肝癌标志物及影像学资料或肝穿病理检查确诊。19 个肝癌病灶(左叶 8 个,右叶 11 个),平均肿瘤直径(3.2±2.1)cm(2~9 cm)。

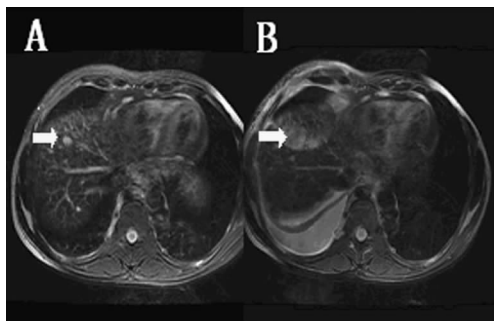
**1.2 HIFU 治疗** 所有患者首先在院外放疗,16 例患者中,9 例接受三维适形放疗,7 例行立体定向放疗。三维适形放疗,单次剂量 200~300 cGy,每周 5 次,共 18~25 次,总剂量 48.6~54 Gy;立体定向放疗,单次剂量 3.5~4.0 Gy,隔日 1 次,共 8~10 次,总剂量 35~40 Gy。放疗结束后 2 个月或以上在全身麻醉下采用重庆海扶技术有限公司生产的 JC 型聚焦超声肿瘤治疗系统进行 HIFU 治疗。首先对 HIFU 超声波通路区皮肤脱脂、脱气,然后固定患者体位,以机载诊断超声(频率 3.5 MHz)确定肿瘤位置、大小、边界,按照治疗计划确定肿瘤治疗靶区,最后在诊断超声实时引导、监测下按照治疗计划通过由点到线到面到体的方法完成整个治疗靶区肿瘤组织的治疗。点与点,线与线,面与面之间均相互重叠,以避免肿瘤残留。所有患者均行 1 次 HIFU 治疗,治疗参数:治疗头频率 0.85 MHz,曲面直径 200 mm,焦距 140 mm;治疗功率 274~401 W,平均(353.2±52.8)W;治疗时间 921~8 648 s,平均(4 512.1±2 360.4)s。

\* 基金项目:重庆市自然科学基金(CSTC,2008BB5401)。

**1.3 MRI 检查** 所有患者 HIFU 前、后 2 周采用 GE1.5T 超导 MR 成像仪行 MRI 检查,主要观察、记录 HIFU 前后肿瘤大小、形态、信号及其内部、周边强度等变化。16 例患者 HIFU 前后均行全肝常规 MRI 平扫及动态增强扫描,且相同患者 HIFU 前后的扫描序列和参数一致。平扫序列及参数:横轴位 T2WI (FRFSE-XL; TR 6000/TE 80)、横轴位 T1WI (FSPGR; TR 180/TE3.0)、冠状位 FIESTA (TR 3.3/TE 1.5)。动态增强对比剂为钆喷酸二甲基葡胺(Gd-DTPA),剂量 20 mL,采用高压注射器经肘前静脉注射,速度为 2 mL/s,分别于注射后 20~25 s、60~70 s、90~120 s 采集图像。动态增强扫描序列由 2D-FSPGR (TR 150/TE 1.2)。MRI 图像由 2 位有经验的放射科医师进行盲法评价。

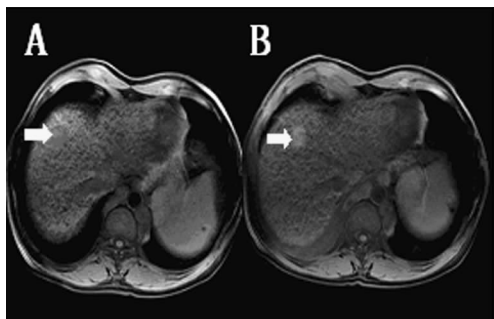
**2 结 果**

**2.1 肿瘤信号的变化** FRFSE-XL 序列 (T2WI 信号):19 个肿瘤病灶 HIFU 前均表现为 T2WI 稍高信号(6 个为不均匀性稍高信号,13 个为均匀性稍高信号);HIFU 后 2 周,11 个(57.9%)病灶 T2WI 信号降低,主要表现为等信号或稍低信号(3 个等信号,8 个稍低信号)(图 1)。FSPGR 序列 (T1WI) 信号:19 个病灶中 16 个 HIFU 前表现为稍低信号(13 个均匀性稍低信号,2 个不均匀性稍低信号),另 3 个表现为等信号;HIFU 后 2 周,12 个(63.2%)信号增加,表现为稍高信号或等信号(9 个稍高信号,2 个等信号)(图 2)。



注:A 指 HIFU 前肿瘤表现为 T2WI 稍高信号;B 指 HIFU 后 2 周 T2WI 信号降低。箭头所指为肿瘤。

**图 1 HIFU 前、后 2 周 T2WI 信号的变化**

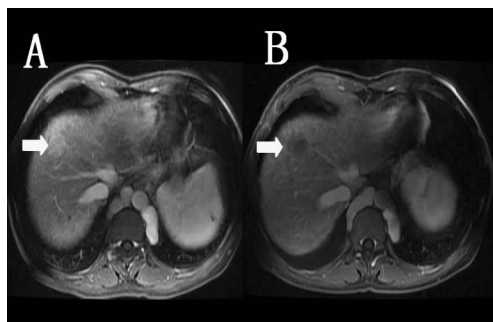


注:A 指 HIFU 前肿瘤表现为 T1WI 稍低信号;B 指 HIFU 后 2 周 T1WI 信号增高。箭头所指为肿瘤。

**图 2 HIFU 前、后 2 周 T1WI 信号的变化**

**2.2 肿瘤血液灌注** HIFU 后 2 周,所有患者采用增强对比剂钆喷酸二甲基葡胺(Gd-DTPA)进行动态增强扫描来评估肿瘤 HIFU 后血液灌注,其扫描序列采用 2D-FSPGR。所有病灶 HIFU 前增强扫描均存在丰富的血液灌注信号(14 个为典型

的快进快出,5 个为慢进慢出),HIFU 后 2 周,16 个(84.2%)病灶表现为肿瘤血液灌注消失(图 3)。



注:A 指 HIFU 前肿瘤内有血液灌注;B 指 HIFU 后 2 周肿瘤血液灌注消失。箭头所指为肿瘤。

**图 3 HIFU 前、后 2 周增强 MRI 的变化**

**3 讨 论**

HIFU 是一种将体外低能量超声波聚焦形成高能量焦点来治疗肿瘤的新技术。它是在实时超声等影像学图像实时引导、监控下来完成整个肿瘤的治疗,具有实时监控、适形治疗、体外非侵入性等优点<sup>[2]</sup>。由于高能量焦点作用于生物组织后产生的高温效应是 HIFU 治疗肿瘤的主要机制,这种高温效应具有非选择性灭活的优点,即不仅能有效消融对放疗耐受的肿瘤,也能有效消融放疗疗效欠佳的具有乏血、乏氧特征的中央区域肿瘤。因此,理论上认为 HIFU 联合放疗治疗原发性肝癌可能具有协同增效的作用,可能是治疗肝癌的一种有效方法之一。

近年来,MRI 是一种飞速发展的影像学技术,已逐渐成为目前临床应用比较广泛的影像技术之一。MRI 具有多轴位、多参数成像及高软组织对比度的优点。多轴位成像、高软组织对比度有利于使 MRI 图像更清楚地分辨不同组织,更详尽地提供各组织器官的解剖学细节;而多参数成像则可反映组织的特征和功能信息,能提供组织器官的功能状态,有利于进行功能学方面的评估。鉴于以上优点,MRI 可能是一种 HIFU 前肝癌的肿瘤评估、定位以及 HIFU 后疗效评价的优秀影像学方法之一<sup>[3]</sup>。既往研究结果显示,HIFU 后 MRI 表现为 T2WI 信号降低,与周边肝组织比较,表现为稍低信号或等信号,这可能与肿瘤发生凝固性坏死有关<sup>[4]</sup>。然而,依据 MRI 成像原理和信号特点,一旦肿瘤发生液化性坏死、出血、炎性肉芽组织、黏液样变性等,MRI 图像中 T2WI 也表现稍高信号。单纯利用 T2WI 信号的变化难以与肿瘤残留相鉴别,特别是既往接受过其他多种方法治疗的患者。本研究所有患者均接受过放疗,放疗的放射线通过电离辐射等生物学效应,导致对放疗敏感的肿瘤、血管内皮细胞、部分周边正常肝组织发生细胞凋亡等不可逆性变化,部分肿瘤可能因血管损伤出现出血、液化性坏死以及组织坏死后出现炎性肉芽组织修复等也可表现为 T2WI 高信号,而非肿瘤残留。HIFU 主要通过高温效应导致实体肿瘤组织产生凝固性坏死,对于已经发生液化或出血性病变则难以出现凝固性坏死样表现,因而,对于放疗后单纯通过 T2WI 信号变化对此类病变进行疗效评价理论上认为准确性欠佳。尽管本研究结果显示 T2WI 信号 HIFU 后有 57.9% 病灶降低,能对 HIFU 的早期疗效进行评价,但动态增强扫描 84.2% 病灶肿瘤血液灌注消失,高于 T2WI 信号降低的百分比,导致差异的主要原因可能就是以上因素所致的 T2WI 信号未降低

有关。同样, HIFU 后肿瘤出现凝固性坏死, T1WI 表现为 HIFU 后信号增高, 与周边肝组织比较, 表现为稍高信号或等信号<sup>[4]</sup>, 本研究中 63.2% 病灶 HIFU 后 T1WI 信号增加, 对 HIFU 的早期疗效判断具有一定的参考价值。但是, T1WI 也可能因肿瘤出血、液化坏死等原因导致 HIFU 后难以出现凝固性坏死样的 T1WI 信号增高, 这也可能是本研究结果显示的增强扫描肿瘤血液灌注消失百分比高于 T1WI 信号增加的百分比的原因。

Rowland 等<sup>[5]</sup>采用 T1WI 增强扫描对鼠肝癌 HIFU 治疗后 24 h 内进行病理与影像学的对照研究, 结果显示 HIFU 治疗区域增强扫描病灶内仅为轻微强化或无强化, 提示血流减少或消失, 而对应的病理学表现为凝固性坏死, 表明病变区域的 MRI 增强表现能很好地反映病理组织学的变化。人体病理学研究也显示, HIFU 治疗区域组织病理学变化主要表现为凝固性坏死<sup>[6]</sup>。液化性坏死、黏液样变性、出血与凝固性坏死一样, 由于没有血液灌注, MRI 动态增强扫描也不强化。对于 HIFU 治疗后治疗区域周边组织变化, 病理学研究显示周边组织表现为早期的充血反应, 此后的炎性肉芽组织修复<sup>[6]</sup>。HIFU 周边组织的充血反应、肉芽组织修复, 早期多表现为规则的光滑的环状延迟强化, 比较容易与多表现为动脉期结节状、斑片状、团块状强化的肿瘤残留相鉴别。因此, T1WI 增强扫描与 MRI 常规平扫序列比较, 增强扫描不仅能很好鉴别 HIFU 治疗区域液化性坏死、出血等常规扫描难以辨别的病理学变化, 而且也能依据 HIFU 周边组织的强化特点、形态等对周边区域进行辨别, 大大提高了鉴别肿瘤残留的准确性和精确性。与常规扫描序列比较, 增强扫描更能准确判断肿瘤的灭活, 更加准确地进行 HIFU 治疗放疗后肝癌的早期疗效评价。本研究中, 增强扫描 84.2% 肿瘤血液灌注消失, 提示 84.2% 肿瘤被 HIFU 有效灭活, 表明 HIFU 治疗放疗后肝癌是有效的。

综上, HIFU 治疗放疗后肝癌的早期 MRI 结果显示, MRI 常规平扫序列和增强扫描序列在 HIFU 后均有一定比例的特征性信号变化, 但由于 HIFU 前肿瘤的出血、液化坏死等因素

影响, 常规平扫序列信号变化的特异性明显下降, 导致早期疗效评价的准确率下降, 而这些因素对 T1WI 增强扫描的信号变化影响较小, 因而增强扫描较易鉴别肿瘤残留, 对 HIFU 治疗放疗后肝癌的早期疗效评价更为准确。因此, MRI 可能是 HIFU 治疗放疗后肝癌的可行的早期影像学疗效评价方法之一, 但为了增加疗效评价的准确率, 最好避免单纯依据 MRI 常规扫描的信号变化进行疗效评价, 需常规扫描结合增强扫描的信号变化才能做出更准确的早期疗效评价。

参考文献

[1] Wu F, Wang ZB, Chen WZ, et al. Extracorporeal high intensity focused ultrasound ablation in the treatment of patients with large hepatocellular carcinoma [J]. *Ann Surg Oncology*, 2004, 11: 1061-1069.

[2] Wu F, Wang ZB, Chen WZ, et al. Advanced hepatocellular carcinoma: treatment with high intensity focused ultrasound ablation combined with transcatheter arterial embolization [J]. *Radiology*, 2005, 235: 659-667.

[3] 敬宗玉, 邹建中. MRI 在 HIFU 治疗肿瘤中的应用[J]. *临床超声医学杂志*, 2005, 7(1): 42-44.

[4] 柏沙美, 谢琦, 陈胜利, 等. 高强度聚焦超声治疗肝细胞癌的 MRI 观察[J]. *实用医学杂志*, 2005, 21(16): 1788-1789.

[5] Rowland IJ, Rivens I. MRI study of hepatic tumor following high intensity focused ultrasound surgery [J]. *Br J Radiol*, 1997, 70(2): 144-152.

[6] Wu F, Chen WZ, Bai J, et al. Pathological changes in human malignant carcinoma treated with high-intensity focused ultrasound [J]. *Ultrasound Med Biol*, 2001, 27: 1099-1106.

(收稿日期: 2011-01-20)

(上接第 648 页)

因至今未明。本文的因子分析结果显示, 公因子方差大多数超过 0.9, 说明 3 个公因子能够较好地反映原各指标变量的大部分信息, 常见的 7 项指标之间存在一定的内在联系。

参考文献

[1] Ma H, Ke Y, Li Q, et al. Bovine and human insulin activate CD8<sup>+</sup> autoreactive CTL expressing both type 1 and type 2 cytokines in C57BL/6 mice[J]. *J Immunol*, 2000, 164(1): 86.

[2] 盛宏光, 金惠. II 型糖尿病与流式细胞 CD 系列关系探讨[J]. *世界医学杂志*, 2000, 4(12): 87.

[3] 方荣, 李红. 2 型糖尿病伴感染者 T 淋巴细胞亚群和自然杀伤细胞的测定及意义[J]. *浙江医学*, 2003, 25(3): 263-265.

[4] Stephens LA, Mottet C, Mason D, et al. Human CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> thymocytes and peripheral T cells have immune suppressive activity in vitro[J]. *Eur J Immunol*, 2001, 31:

1247-1254.

[5] Kingsley CI, Karim M, Bushell AR, et al. CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> regulatory T cells prevent graft rejection: CTLA-4 and IL-10 dependent immunoregulation of alloresponses[J]. *Immunol*, 2002, 18: 1080-1086.

[6] Belkaid Y. The role of CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> regulatory T cells in leishmania infection[J]. *Expert Opin Biol Ther*, 2003, 3(6): 875-885.

[7] Long TT, Nakazawa S, Onizuka S, et al. Influence of CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> T cells on plasmodium berghei NK 65 infection in BALB/c mice[J]. *Int J Parasitol*, 2003, 33(2): 175-183.

[8] Belkaid Y, Piccirillo CA, Mendez S. CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> regulatory T cells control Leishmania major persistence and immunity [J]. *Nature*, 2002, 420(5): 502-507.

(收稿日期: 2010-10-08)