基于 MRI 影像预测高强度聚焦超声治疗子宫肌瘤疗效的研究进展

周　野　李成海　陈思瑶　杜宇翎　李发琪

摘　要　高强度聚焦超声(high intensity focused ultrasound, HIFU)消融为子宫肌瘤治疗提供了一种无创治疗方法,在临床上已得到广泛应用。但受限于患者声通道组织、肌瘤血液供应、肌瘤体积等个体差异影响,使得不同患者的 HIFU 疗效存在较大差异,如何在治疗前对患者疗效进行预测并制定相应的治疗计划是 HIFU 临床应用面临的主要挑战之一。磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)具有较高的分辨率,不同序列的成像方式可以多方位、多角度呈现子宫肌瘤组织结构及生理功能的变化。由于HIFU疗效与特定患者的组织结构和功能直接相关,通过提取 MRI 影像特征有望为 HIFU 疗效预测提供新的方式。本文综述了不同 MRI 影像在 HIFU 疗效预测方面的研究进展,可为高强度聚焦超声治疗子宫肌瘤疗效预测的进一步研究提供参考。

关键词　高强度聚焦超声　子宫肌瘤　MRI 影像　疗效预测

中图分类号　R73　　**文献标识码**　A　　**DOI**　10.11969/j.issn.1673-548X.2021.08.005

高强度聚焦超声(high intensity focused ultrasound, HIFU)是利用一定的聚焦技术将体外低能量的超声聚焦到体内特定区域,借助超声的生物学效应使组织产生不可逆的凝固型坏死,但却不损伤周围的正常组织,从而达到消融肿瘤的目的。与传统手术方法比较,HIFU 消融技术具有恢复时间快、可重复治疗、可保留子宫等优点,目前在世界范围内得到广泛应用[1]。HIFU 治疗可缓解患者症状,治疗效果与术后即刻的消融率密切相关,高消融率预示着患者症状的显著改善,然而受限于患者声通道组织差异、肌瘤血液供应、肿瘤体积等个体差异的影响,使得不同患者的 HIFU 疗效存在较大差异。并非所有患者都能从 HIFU 治疗中受益,如何选择患者是 HIFU 临床应用面临的主要挑战之一[2]。因此,如何在术前实现更加准确的 HIFU 疗效预测,对于医生选择受益患者提高治疗成功率显得十分重要。MRI 影像具有对软组织分辨率高和多维成像的优点,是子宫肌瘤诊断的关键技术。子宫肌瘤的血流灌注是影响超声能量沉积的重要因素,动态增强磁共振成像(dynamic contrast enhancement magnetic resonance imaging, DCE-MRI)可通过计算定量、半定量灌注参数量化子宫肌瘤的血液灌注,提供肌瘤被消融前后血流动力学变化的详细信息。磁共振弥散加权成像(diffusionweighted imaging, DWI)利用水分子在细胞内和细胞外空间内的弥散状态反映毛细血管微循环的灌注作用,是一种无需引入对比剂就能评价 HIFU 治疗效果的有效手段。本文就 MRI 影像及其他影像技术在高强度聚焦超声治疗子宫肌瘤的疗效预测研究进展进行综述。

一、磁共振成像(MRI)

MRI 对组织的分辨率高于超声和 CT,能清晰反映子宫肌瘤的解剖结构,包括子宫肌瘤的位置、体积、组织边界等信息,为临床提供了丰富的资料。由于 HIFU 疗效与特定患者的组织结构和功能直接相关,通过提取 MRI 影像特征有望为 HIFU 疗效预测提供新的方式。Mindjuk 等[3]通过多元线性回归分析发现,肌瘤位置、体积、肌瘤至皮肤距离等参数与较高的临床治疗成功率(消融率 > 80%)显著相关,可用于预测 HIFU 疗效。较大体积的肌瘤需要较长的治疗时间,但消融治疗的时间有限,这会限制最终的消融结果。聚焦超声在消融至皮肤表面距离较远、位置较深的肌瘤时,声道中的组织会吸收、反射和散射超声波,从而导致超声能量随着焦点前方组织厚度的增加而衰减,特别是较厚的脂肪组织对超声波的传递具有明显衰减,这与超声在脂肪组织传播时,脂肪对超声的吸收和散射有关[4]。

此外,子宫肌瘤 MRI T_2 加权成像(T_2 weighted

基金项目:国家自然科学基金青年科学基金资助项目(12004059);重庆市教委科学技术研究计划项目(重大项目)(KJZD-M202000402)

作者单位:400016　超声医学工程国家重点实验室、重庆医科大学生物医学工程学院、重庆市生物医学工程重点实验室

通讯作者:李发琪,教授,博士生导师,电子信箱:lifq@cqmu.edu.cn

imaging,T_2WI)的信号强度也是预测 HIFU 疗效的重要指标。MRI T_2WI 扫描对病变组织分辨较好,其信号特点与子宫肌瘤内部的病理改变密切相关。根据子宫肌瘤与子宫肌层、骨骼肌在 T_2WI 上的信号强度比较,子宫肌瘤被分为低信号、等信号及高信号强度 3 种类型。高信号强度的肌瘤在接受 HIFU 治疗时,超声能量沉积较为困难,治疗效果较差。MRI 影像结合病理学研究表明,高信号强度是肌瘤平滑肌细胞密集高、出现水肿或变性的表现[5]。平滑肌细胞高密度的肌瘤,其组织结构更为均一,对超声的反射和散射作用更强,使超声能量难以沉积。廖铃等[6]通过多因素线性回归分析表明,T_2WI 信号强度值与消融率显著相关($P<0.05$),可通过 T_2 信号强度判断可达到预测消融率的目的。Kim 等[7]利用 T_2 信号强度、脂肪厚度、半定量灌注增强峰值预测消融效率(实际消融体积 > 预期消融体积),其模型预测 AUC 值为 0.724,可有效降低治疗失败的风险。Suomi 等[8]利用脂肪厚度、T_2WI 信号强度、肌瘤至皮肤表面距离、肿瘤体积等 MRI 参数,通过支持向量机学习模型预测 3 个等级的消融率(1 级:<30%,2 级:30% ~ 80%,3 级:>80%),最高 F1 分数为 0.63。不难发现,以常规 MRI 参数预测 HIFU 疗效的准确率并不高,考虑原因可能是忽略了血流供应对超声波传递的影响。除此之外,基于 T_2WI 的定性分类无法为定量评估肌瘤内部组织结构差异提供参考,这可能是 MRI 参数预测疗效不佳的原因之一。

除常规 MRI 参数外,也有研究者开展了 MRI 纹理特征与 HIFU 疗效相关性的研究。纹理是指图像像素之间的灰度值分布及变化规律,纹理特征是根据这些灰度值分布规律计算得到的具体数值,它可揭示出目标物细微结构的差异。Francesca 等[9]研究认为,纹理特征与肿瘤组织病理学具有相关性,可以量化肿瘤异质性,间接反映肿瘤高细胞密度和血管分布等组织特征,而这些特征被证明是影响 HIFU 治疗子宫肌瘤的关键因素。苏佰燕等[10]分析术前 MRI T_2WI 纹理特征与 HIFU 术后即刻非灌注体积比(因治疗导致血流中断而坏死的区域与整个肌瘤体积的比值)的相关性发现,3 个纹理特征(标准差、熵和峰度)与术后即刻无灌注区体积比呈正相关(相关系数分别为 0.529、0.527 和 0.543)。熵在 MRI T_2WI 上可反映组织细胞结构,标准差越大,峰度越高,表明肌瘤的细胞结构越复杂,肿瘤消融所需温度越高。Arnaud 等[11]多元回归分析结果也表明,MRI T_2WI 纹理特征与消融率显著相关($P<0.05$),基于纹理的定量分析为预测消融率提供了比基于 T_2 信号强度的定性分类更准确的信息。纹理特征的定量变化往往反映出机体的病理改变,通过提取 MRI 纹理特征结合人工智能(如机器学习或深度学习)建立肿瘤治疗反应预测模型,在头颈部癌症、非小细胞肺癌、肺癌等多种肿瘤的治疗反应预测方面已进行大量研究[12]。然而在子宫肌瘤治疗反应预测方面还没有相关报道,纹理特征对 HIFU 疗效预测的研究价值还有待于进一步挖掘。

二、动态增强 MRI (DCE - MRI)

DCE - MRI 是当前肿瘤成像领域中评估组织灌注状态最可靠的技术之一,它是利用连续、重复、快速的成像方式,通过获取注入对比剂前后的图像,经过一系列的计算分析,得到定量或半定量灌注参数,从而反映组织血流灌注和血管通透性。Keserci 等[13]开展了基于 MRI T_1 灌注的时间信号强度曲线分类法预测消融率的研究,认为血液灌注可能是影响温度升高更主要的影响因素。其主要原因是在热消融过程中,流动的血液会迅速带走一部分超声能量,这使得血供丰富的子宫肌瘤消融效果较差。在之前的研究中,定量灌注参数 K^{trans} 值可以反映血管通透性,被认为是预测消融率的重要指标[14]。Wei 等[15]和 Li 等[16]通过 K^{trans} 值预测消融率 >70% 和 >60% 的曲线下面积(area under the curve,AUC)分别为 0.803 和 0.817。DCE - MRI 定量灌注参数的计算需要选择合适的药代动力学模型及测量动脉输入函数,在实际操作过程中具有复杂的后处理过程,因而 DCE - MRI 定量分析通常不包括在常规的临床磁共振检查中。

DCE - MRI 半定量灌注参数直接来源于对信号强度 - 时间曲线的计算,更易在临床上实现。有研究表明,半定量灌注参数与 HIFU 消融子宫肌瘤的疗效显著相关[17]。Keserci 等[18]利用皮下脂肪厚度、T_2 信号强度与半定量灌注参数(相对峰值强化、达峰时间、肌瘤与肌层 AUC 比值)通过广义估计方程预测消融率 >90%,其 AUC 为 0.948。与 MRI 参数比较,DCE - MRI 灌注参数有更高的预测表现,当灌注参数与 MRI 参数相结合时,可以有效提高预测性能。但由于成像技术、定量建模和感兴趣区域勾划缺乏标准化,使得基于血流灌注参数预测 HIFU 疗效的这类研究临床实施较为困难[16,19]。

三、磁共振弥散加权成像(DWI)

DWI 利用水分子在细胞内和细胞外空间内弥散

的状态来成像。对弥散运动表现的敏感程度被称为该序列的 b 值,通过收集至少两个不同 b 值的图像,可以计算表观弥散系数(apparent diffusion coefficient, ADC)。ADC 不仅能反映出水分子的扩散,而且还能反映出毛细血管中血液微循环的信息。在 HIFU 治疗过程中,消融造成的组织热损伤会引起细胞的多样变化,包括蛋白质凝结和细胞肿胀,这可能会影响超急性时间点的水扩散,而这种扩散状态的改变可由 DWI 显现出来,因此有研究者认为,DWI 和 ADC 具有用于识别消融组织并监测聚焦超声消融子宫肌瘤治疗情况的潜力[20]。

Jacobs 等[21]研究发现,在 HIFU 治疗后,肌瘤消融组织区域的 ADC 值低于周围组织的 ADC 值,这可能表明在治疗后,肌瘤非灌注体积增加,因缺少血液供应而演变成梗死的细胞破坏或蛋白质变性,从而导致水分子弥散受限,说明 ADC 值的变化与消融效果密切相关。Sainio 等[22]通过相关性研究发现,术前的 ADC 值与 HIFU 术后子宫肌瘤的非灌注体积比呈负相关($r = -0.31$, $P < 0.05$),并计算了预测消融率 > 80% 的最佳 ADC 截止值($980 \times 10^{-6} mm^2/s$),其 AUC 值为 0.72,优于 Funaki 分类(AUC = 0.57)。研究结果表明,通过 ADC 值预测非灌注体积比可能有着比基于 Funaki 分类更准确的表现,但当使用 ADC 值阈值时,应注意弥散加权成像参数,因为 DWI 序列参数(例如重复时间、回波时间和 b 值的选择)会对计算的 ADC 值产生影响。Ikink 等[23]通过比较不同 b 值组合发现,使用最低 b 值(0 和 $200s/mm^2$)计算得到的 ADC 可能是映射肌瘤灌注发生实质性变化的最佳选择。成像参数的标准化将有助于 DWI 参数预测疗效的推广及提高预测准确性,相较于 DCE - MRI,DWI 不需要使用对比剂,而且可以在几分钟内完成,它已经成为 HIFU 治疗子宫肌瘤的一种常见的成像方法,并有望成为预测 HIFU 疗效的有效工具。

四、其他成像技术

除上述预测 HIFU 疗效的 MRI 影像外,其他影像技术在预测 HIFU 疗效方面的应用也受到关注。声辐射力脉冲成像(acoustic radiation force impulse, ARFI)是一种基于弹性成像的新技术,通过超声方法检测到人体组织的变形和横波传播,可以对组织弹性模量进行实时定量、定性测量,被广泛应用于肿瘤治疗效果的评估。Zhang 等[24]采用虚拟触摸组织定量(VTQ)技术测定子宫肌瘤横波速度(shear wave velocity, SWV),通过相关性分析发现,SWV 与消融率呈负相关($r = -0.536$, $P = 0.000$),利用 SWV 预测消融率 > 70% 的 AUC 值为 0.75。子宫肌瘤的组织结构组成和细胞排列不同会导致组织间的黏弹性不同,SWV 值越低,弹性模量越小,代表着组织硬度越小,胶原纤维和微血管等间质成分越少,肿瘤组织的有效微循环越差,传热效果越好[25]。ARFI 技术虽然在评估病变组织具有简便、客观的特点,但在子宫肌瘤方面应用较少,其预测 HIFU 疗效的有效性和可靠性仍需进一步验证。超声造影(contrast - enhanced ultrasound, CEUS)是评价子宫肌瘤血流灌注的常用技术。Wang 等[26]通过 CEUS 对肌瘤灌注状态与消融率进行相关性分析发现,达峰时间、峰值时间和强化时间与非灌注体积比呈正相关($r = 0.322$、0.456 和 0.477, $P < 0.05$),其预测非灌注体积比 > 70% 的 AUC 值分别为 0.73、0.79 和 0.81($P < 0.05$),与 DCE - MRI 灌注参数预测性能相当。DCE - MRI 可以显示肿瘤的整体血供,而 CEUS 可以反映肿瘤内部的血管走行及分布,相较于 DCE - MRI,CEUS 具有操作简便、灵活性高、可重复性强等优点,在一定程度上可代替 DCE - MRI,但如果患者有多发性肌瘤或单发直径 > 10cm 的肌瘤时,CEUS 可能因前方较大肌瘤的衰减和干扰而影响后方肌瘤的判断。

五、展　望

基于 MRI 影像参数预测 HIFU 疗效已得到广泛研究。常规 MRI 参数获取容易,但不能反映子宫肌瘤血流灌注水平,预测性能有限。DCE - MRI 灌注参数能定量反映肌瘤血供水平,在消融率预测方面具有较好的表现,但灌注参数计算需要复杂的后处理过程,并且由于缺乏成像和建模的标准化,使得基于血流灌注参数预测疗效的这类研究临床实施受限。DWI 参数有望为检测消融组织体积,预测 HIFU 疗效提供一种可靠方法。目前基于 MRI 纹理特征预测 HIFU 疗效的研究较少,但在其他肿瘤领域的研究已表明,纹理特征可能是反映肿瘤异质性的重要影像学标志物。纹理特征不依赖于人的主观判断,计算方便,结合人工智能建立治疗反应预测模型,有望成为一种预测 HIFU 疗效的新方法。随着影像技术的发展,通过提取影像特征构建精准、客观的疗效预测模型,将有助于 HIFU 技术的临床推广,让更多的子宫肌瘤患者受益于 HIFU 治疗。

参考文献

1 Lyon PC, Rai V, Price N, *et al*. Ultrasound - guided high inte - nsity focused ultrasound ablation for symptomatic uterine fibroids: pre-

liminary clinical experience[J]. Ultraschall Med, 2020, 41: 550 – 556

2 Machtinger R, Inbar Y, Cohen ES, *et al*. MR – guided focus ultra – sound (MRgFUS) for symptomatic uterine fibroids: predictors oftreatmentsuccess[J]. Hum Reprod, 2012, 27: 3425 – 3431

3 Mindjuk I, Trumm CG, Herzog P, *et al*. MRI predictors of cli – nical success in MR – guided focused ultrasound(MRgFUS) tre – atments of uterine fibroids: results from a single centre[J]. Eur – Radiol, 2015, 25: 1317 – 1328

4 高晓倩, 何敏, 税莲, 等. 脂肪及肌肉组织对高强度聚焦超声消融能量沉积及焦域形态的影响[J]. 临床超声医学杂志, 2014, 5: 289 – 292

5 Funaki K, Fukunishi H, Funaki T. Magnetic resonance – guided focused ultrasound surgery for uterine fibroids: relationship bet – ween the therapeutic effects and signal intensity of preexisting T2 – weighted MR images[J]. Am J Obstet Gynecol, 2007, 196(2): 184. e1 – 184. e6

6 廖铃, 许永华, 周崑, 等. MRI 参数预测聚焦超声治疗子宫肌瘤的消融效果研究[J]. 重庆医学, 2017, 46(9): 1163 – 1167

7 Kim YS, Lim HK, Park MJ, *et al*. Screening magnetic resona – nce imaging – based prediction model for assessing immediate therapeutic response to magnetic resonance imaging – guidedhighintensity focused ultrasound ablation of uterine fibroids[J]. Invest Radiol, 2016, 51: 15 – 24

8 Suomi V, Komar G, Sainio T, *et al*. Comprehensive feature sel – ection for classifying the treatment outcome of high – intensity ul – trasound therapy in uterine fibroids[J]. Sci Rep, 2019, 9: 1 – 11

9 Francesca N, Robert K, Balaji G, *et al*. Assessment of tumor h – eterogeneity by CT texture analysis: can the largest crosssecti – onal area be used as an alternative to whole tumor analysis[J]. Eur J Radiol, 2013, 82: 342 – 348

10 苏佰燕, 周慷, 石海峰, 等. 纹理分析对磁共振引导下聚焦超声术治疗症状性子宫肌瘤疗效的预测价值[J]. 中国医学科学院学报, 2018, 40(5): 102 – 108

11 Arnaud H, Denis SB, Frulio N, *et al*. Magnetic resonance text – ure parameters are associated with ablation efficiency in MRg – uided high – intensity focussed ultrasound treatment of uterine f – ibroids[J]. Int J Hyperthermia, 2017, 33: 142 – 149

12 Yip SSF, Aerts HJWL. Applications and limitations of radiomics[J]. Phys Med Biol, 2016, 61(13): 150 – 166

13 Keserci B, Duc NM. The role of T1 perfusion – based classification in magnetic resonance – guided high – intensity focused ultrasou – nd ablation of uterine fibroids[J]. Eur Radiol, 2017, 27: 5299 – 5308

14 Kim YS, Lim HK, Kim JH, *et al*. Dynamic contrast – enhanced magnetic resonance imaging predicts immediate therapeutic resp – onse of magnetic resonance – guided high – intensity focused ultra – sound ablation of symptomatic uterine fibroids[J]. Invest Radiol, 2011, 46: 639 – 647

15 Wei C, Fang X, Wang CB, *et al*. The predictive value of quan – titative DCE metrics for immediate therapeutic response of high intensity focused ultrasound ablation (HIFU) of symptomatic uterine fibroids[J]. Abdominal Radiol, 2017, 2: 1 – 7

16 Li C, Jin C, Liang T, *et al*. Magnetic resonance – guided highin – tensity focused ultrasound of uterine fibroids: whole – tumor quan – titative perfusion for prediction of immediate ablation response[J]. Acta Radiol, 2020, 61: 1125 – 1133

17 Kim YS, Byoung G. Uterine fibroids: semiquantitative pe – rfusion MR imaging parameters associated with the intraproced – ural and immediate postprocedural treatment efficiencies of MR imaging – guided high – intensity focused ultrasound ablation[J]. Radiology, 2014, 273: 462 – 471

18 Keserci B, Duc N. Magnetic resonance imaging parameters in predicting the treatment outcome of High – intensity focused Ul – trasound ablation of uterine fibroids with an immediate nonp – erfused volume ratio of at least 90%[J]. Acad Radiol, 2018, 25: 1257 – 1269

19 Rosen MA, Schnall MD. Dynamic contrast – enhanced magnetic resonance imaging for assessing tumor vascularity and vascular effects of targeted therapies in renal cell carcinoma[J]. Clin Cancer Res, 2007, 13: 770 – 776

20 Allen SP, Prada F, Xu Z, *et al*. A preclinical study of diffusion – weighted MRI contrast as an early indicator of thermal ablation[J]. Magn Reson Med, 2021, 85: 2145 – 2159

21 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

22 Sainio T, Saunavaara J, Komar G, *et al*. Feasibility of apparentdiffusion coefficient in predicting the technical outcome of MR – guided high – intensity focused ultrasound treatment of uterine fibroidsa comparison with the Funaki classification[J]. Int J Hyperthermia, 2021, 38: 85 – 94

23 Ikink ME, Voogt MJ, Vanden BMA, *et al*. Diffusion – weighted magnetic resonance imaging using different b – value combinations for the evaluation of treatment results after volumetric MR – guided high – intensity focused ultrasound ablation of uterine fibroids[J]. Eur Radiol, 2014, 24: 2118 – 2127

24 Zhang DL, Liu XX, Tang JQ, *et al*. The value of acoustic radi – ation force impulse imaging in preoperative prediction for efficacy of high – intensity focused ultrasound uterine fibroids ablation[J]. Int J Hyperthermia, 2020, 37(1): 423 – 429

25 Hall TJ. AAPM/RSNA physics tutorial for residents: topics in US: beyond the basics: elasticity imaging with US[J]. Radiographics, 2003, 23: 1657 – 1671

26 Wang YJ, Peng H, Zhang R, *et al*. Predictive value of quantit – ative uterine fibroid perfusion parameters from contrast – enhanced ultrasound for the therapeutic effect of high – intensity focused ultrasound ablation[J]. J Ultrasound Med, 2019, 38: 1511 – 1517

(收稿日期: 2021 – 03 – 13)
(修回日期: 2021 – 03 – 16)