

·非血管介入 Non-vascular intervention·

高强度聚焦超声消融多发性子宫肌瘤的影响因素

范宏杰, 寸江平, 陆 阳, 姚瑞红, 黄建强, 赵 卫

【摘要】 目的 探讨高强度聚焦超声(HIFU)消融多发性子宫肌瘤的影响因素。**方法** 对 HIFU 治疗的 139 例多发性、症状性子宫肌瘤患者进行回顾性分析。将所有的子宫肌瘤分组,多分类变量分别设定哑变量后,将各个哑变量、患者年龄、均匀与否、肌瘤体积、T1 增强信号、靶皮距、后声场距离设为自变量,将设能效因子(EEF)为因变量,用 stepwise 的方法进行多重线性回归分析。**结果** 患者平均年龄为 (39.2 ± 5.7) 岁,平均肌瘤体积为 $(81.7 \pm 60.5) \text{ cm}^3$,平均消融率为 $(73.9 \pm 14.2)\%$,平均 EEF 为 $(6.9 \pm 4.2) \text{ J/mm}^3$ 。共 6 个自变量被选入多重线性回归模型,选择模型 6 进行分析(调整 $R^2=0.326$, $F=11.383$, $P<0.001$)。根据多重线性回归方程及其偏回归系数可知,EEF 与位置、T1 增强、肌瘤径线、肌瘤类型、后声场距离有线性相关关系,且 T1 增强对 EEF 影响最大。**结论** HIFU 对多发性子宫肌瘤的消融效果受肌瘤位置、血供、大小等因素的影响,其中血供(T1 增强)对其影响较大。

【关键词】 高强度聚焦超声; 多发性子宫肌瘤; 能效因子; 消融率

中图分类号:R242 文献标志码:A 文章编号:1008-794X(2018)-10-0941-04

Factors affecting the efficacy of high-intensity focused ultrasound ablation for multiple uterine fibroids

FAN Hongjie, CUN Jiangping, LU Yang, YAO Ruihong, HUANG Jianqiang, ZHAO Wei. Department of Medical Imaging, First Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming, Yunnan Province 650032, China

Corresponding author: ZHAO Wei, E-mail: kyyzhaowei@foxmail.com

【Abstract】 Objective To investigate the factors influencing the efficacy of high-intensity focused ultrasound (HIFU) ablation for multiple uterine fibroids. **Methods** The clinical data of a total of 139 patients with multiple and symptomatic uterine fibroids, who had received HIFU treatment at authors' hospital, were retrospectively analyzed. All fibroids were classified into groups, and the multiple classification variables were separately set as dummy variables. Each dummy variable, age of patients, homogeneous or inhomogeneous, volume of fibroid, T1 enhancement signal, target-skin distance, and post-sound field distance were set as independent variables; the energy efficiency factor (EEF) was set as dependent variable. Using stepwise method, the multiple linear regression analysis was conducted. **Results** The average age of the patients was (39.2 ± 5.7) years old, the mean volume of fibroids was $(81.7 \pm 60.5) \text{ cm}^3$, the average ablation rate was $(73.9 \pm 14.2)\%$, and the mean EEF was $(6.9 \pm 4.2) \text{ J/mm}^3$. A total of 6 independent variables were selected into multiple linear regression models, and the Model-6 was selected for statistical analysis (adjusted $R^2=0.326$, $F=11.383$, $P<0.001$). Multiple linear regression equations and their partial regression coefficients revealed that a linear correlation existed between EEF and the following parameters, including lesion's position, T1 enhancement, diameter of fibroid, type of fibroid and post-sound field distance, among them T1 enhancement had the greatest impact on EEF. **Conclusion** The ablation effect of HIFU on multiple uterine fibroids is influenced by the lesion's location, blood supply, size, etc., and the blood supply (T1 enhancement) has the greatest impact on the ablation effect. (J Intervent Radiol, 2018, 27: 941-944)

【Key words】 high-intensity focused ultrasound; multiple uterine fibroid; energy efficiency factor; ablation rate

DOI:10.3969/j.issn.1008-794X.2018.10.008

基金项目: 云南省医疗卫生单位内设研究机构科研项目(2016NS037)

作者单位: 650032 昆明医科大学第一附属医院影像科

通信作者: 赵 卫 E-mail: kyyzhaowei@foxmail.com

高强度聚焦超声 (high-intensity focused ultrasound, HIFU) 作为一种非侵袭性局部物理治疗新技术, 已广泛应用于子宫肌瘤的消融。根据以往的临床经验和研究报道, HIFU 消融受血液供应、含水量、位置、类型、大小等因素的影响^[1-3]。MRI 不仅能够明确子宫肌瘤的毗邻组织的关系, 还可以一定程度反映肌瘤组织的内部信息, 是评价 HIFU 对子宫肌瘤疗效和随访的重要手段。有研究表明, 能效因子 (energy efficiency factor, EEF) 表示消融单位体积子宫肌瘤所需的超声能量, 是超声消融子宫肌瘤的较为准确的量化指标, 可以反映组织的能量沉积, 其数值越小意味着消融一定体积的组织需要的能量越少、消融效率越高^[1-3]。因此, 本研究以 EEF 作为因变量, 建立多重线性回归模型。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 临床资料 回顾性分析 2015 年 9 月—2017 年 9 月昆明医科大学第一附属医院 HIFU 治疗的多发性、症状性子宫肌瘤患者 139 例。术前所有患者按治疗标准行 MR 平扫加增强, 经同一名影像科医师检查并测量子宫肌瘤大小 V_0 ($V=0.5233abc$, a 、 b 、 c 分别表示子宫肌瘤前后径、上下径、左右径)^[1,4]、靶皮距、后声场距离等指标。根据子宫肌瘤 MR 检查特征将所有患者分组: T1WI 增强: 轻度强化组强化程度低于子宫肌层, 中等或明显强化组强化程度等于或高于子宫肌层^[5]; T2WI 信号强度近似于骨骼肌者为低信号, 高于骨骼肌而低于子宫肌层者为等信号, 等于或高于子宫肌层者为高信号, 含 2 种以上信号者为混杂信号^[6-7]; 径线大小以 3 cm、5 cm 为界分为 3 组; 根据其生长位置分为前壁、宫底、侧壁、后壁子宫肌瘤; 根据其类型分为肌壁间、浆膜下、黏膜下、贯穿型子宫肌瘤。所有子宫肌瘤均为多发, 我们只治疗并分析与症状最相关的优势肿瘤, 如压迫症状明显者的最大肌瘤、月经量明显增多者的黏膜下肌瘤。(表 1)。

1.1.2 仪器设备 重庆 JC200 聚焦超声肿瘤治疗系统 (工作频率为 0.5~2 MHz, 电功率为 8.5 kVA, 输出能量 ≤ 400 W)。监控 B 超为 HIFU—6150 Mylab70 XVision MyLab70XVG。MR 检查采用荷兰 Philips 公司 Achieva 3.0T 双梯度超导磁共振成像仪及 GE Signa HDxt 3.0T 超导磁共振成像仪, 对比剂使用钆喷替酸葡甲胺 (GD-DTPA)^[4]。

表 1 患者或子宫肌瘤的基线数据

基线特征	数值
例数	139
年龄/岁	39.2±5.7 (23~53)
V_0/cm^3	81.7±60.5 (8.7~309.8)
最大径/cm	5.6±1.6 (2.7~10.3)
靶皮距/cm	5.3±2.0 (1.6~10.9)
后声场距离/cm	2.5±1.4 (0.6~6.8)
位置/(前/底/侧/后)/例 (%)	43/20/39/37 (30.9/14.4/28.1/26.6)
种类/(肌壁间/浆膜下/黏膜下/贯穿型)/例 (%)	69/33/20/17 (49.6/23.7/14.4/12.2)
T1WI/(轻度/中等或明显)/例 (%)	34/105 (24.5/75.5)
T1WI/(均匀/非均匀)/例 (%)	36/103 (25.9/74.1)
T2WI/(低/等/混/高)/例 (%)	57/46/15/21 (41/33.1/10.8/15.1)
径线分组/例 (%)	
<3 cm	9 (6.5)
3~5 cm	46 (33.1)
>5 cm	84 (60.4)

1.2 方法

1.2.1 HIFU 消融 所有患者治疗前均签署知情同意书, 完善相关检查, 并做好术前准备 (肠道准备, 皮肤准备, 导尿等)。所有患者俯卧在 HIFU 治疗床上, 前腹壁直接接触脱气水囊, 推挤肠道, 并调整好超声头和水囊的位置。根据患者体重计算药量并静脉推注芬太尼与咪达唑仑, 镇静效果按 Ramsay 评分深度要求达到 3~4 级, 镇痛效果按 visual analogue scale (VAS) 标准小于 4 分。采用点扫描的方式, 点、线、面、体相结合进行消融。手术过程中监测心率、呼吸率、血压、氧饱和度等生命体征, 并要求患者及时告知治疗过程中的任何不适。治疗过程中患者如果出现不良反应, 视严重程度调整治疗参数、改变治疗区域, 必要时及时终止治疗。术中记录 HIFU 治疗参数包括: 辐照时间, 治疗时间, 功率, 不良反应类型和频数等。术后 3 d 内复查 MR 平扫加增强, 观察非灌注区域并评估治疗后的子宫肌瘤情况, 测量非灌注区各径线并计算非灌注区体积 (non-perfusion volume, NPV) (V_1)。

1.2.2 数据采集 根据 MR 图像, 我们利用术前子宫肌瘤体积 V_0 和术后 NPV (V_1) 计算消融率 (NPVR, $\text{NPVR}=V_1/V_0 \times 100\%$), 同时根据治疗参数和 V_1 计算每立方厘米消融时间和 EEF ($\text{EEF}=\eta \text{Pt}/1\ 000\ V_1$, $\eta=0.7$)。

1.3 统计学分析

采用 SPSS17.0 (IBM, Armonk, NY) 软件进行统计分析, 服从正态分布的数群采用均数±标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 不服从正态分布的数群采用中位数 M 及四分位间距 (25%, 75%) 表示。本研究中, 位置、类

型、T2WI、大小为多分类变量,分别设定哑变量后,以 EEF 作为因变量,以各个哑变量、患者年龄、均匀与否、V₀、T₁ 增强信号、靶皮距、后声场距离设为自变量,方法选择 Stepwise,建立多重线性回归模型。其余指标进行统计描述,检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 患者基线数据

139 例患者平均年龄为(39.2±5.7)岁(23~53 岁),平均子宫肌瘤体积为(81.7±60.5) cm³(8.7~309.8 cm³),子宫肌瘤的最大径线为(5.6±1.6) cm(2.7~10.3 cm),靶皮距为(5.3±2.0) cm(1.6~10.9 cm),后声场距离为(2.5±1.4) cm(0.6~6.8 cm)。根据其 MRI 特征,将所有的优势子宫肌瘤分组,各组子宫肌瘤的数量和占比见表 1。

2.2 治疗参数

HIFU 治疗子宫肌瘤的平均辐照时间为(1 253.3±902.9) s(136~3 940 s),平均治疗功率为(382.6±25.1) W(300~400 W),平均治疗时间为(128.3±63.9) min(21~306 min),平均 NPV 为(58.2±40.5) cm³(3.6~204.5 cm³),平均 NPVR 为(73.9±14.2)%(19.8%~98.4%),每立方厘米的辐照时间平均为(25.6±15.5) s(3.6~108.7 s),平均 EEF 为(6.9±4.2) J/mm³(1~30.4 J/mm³)(表 2)。

表 2 治疗参数

参数	数值
辐照时间/s	1 253.3±902.9(136~3 940)
功率/W	382.6±25.1(300~400)
治疗时间/min	128.3±63.9(21~306)
NPV/cm ³	58.2±40.5(3.6~204.5)
NPVR/%	73.9±14.2%(19.8~98.4%)
每立方厘米消融时间/s	25.6±15.5(3.6~108.7)
EEF(J/mm ³)	6.9±4.2(1~30.4)

2.3 多重线性回归模型

在逐步回归过程中,最先引入的变量为位置分类中的后壁,其次是 T1WI 增强,引入、剔除变量的标准分别为 0.05 和 0.1。本研究中,共 6 个自变量被选入模型:位置(后壁),T₁ 增强,子宫肌瘤径线(大于 5),子宫肌瘤类型(黏膜下),后声场距离,子宫肌瘤类型(浆膜下)。由于模型 6 的拟合效果比其余各个模型好(调整 R²=0.326),选择模型 6 进行分析(表 3)。表 4 为方差分析表,是对回归模型的假设检验,本研究只显示了模型 6 的方差分析结果,其 F=11.383、P<0.001,说明至少有一个自变量的回归系数不为 0,该模型有统计学意义(表 4)。根据回归方

程表(表 5),SPSS 从左到右对未标准化的偏回归系数(B)、未标准化的标准误、标准化的偏回归系数、常数项及各个自变量的偏回归系数进行了 t 检验得出了 t 值和 P 值。位置(后壁)、T₁ 增强、子宫肌瘤径线(大于 5)、子宫肌瘤类型(黏膜下)、后声场距离、子宫肌瘤类型(浆膜下)对应的 P 值皆小于 0.05,具有统计学意义。因此,多重线性回归方程为: $\hat{y} = -0.573 + 2.913X_1 + 3.302X_2 - 2.135X_3 + 3.537X_4 + 0.523X_5 + 1.766X_6$, 其中 \hat{y} 表示因变量 EEF; X₁ 表示位置(后壁); X₂ 表示 T1 增强; X₃ 表示径线(大于 5); X₄ 表示类型(黏膜下); X₅ 表示后声场距离; X₆ 表示类型(浆膜下)。该模型中的标准偏回归系数中, T1 增强(0.31)的值最大,可以认为他们对 EEF 影响最大。但是,子宫肌瘤径线(>5 cm)的分组中,非标准或标准偏回归系数均为负值(-2.135, -0.236),可以认为子宫肌瘤直径越大,EEF 越小。

表 3 EEF 的多重线性回归模型

模型	R	R ²	调整 R 方	标准估计的误差
1	0.323 ^a	0.105	0.098	4.126 52
2	0.435 ^b	0.190	0.177	3.941 09
3	0.507 ^c	0.257	0.239	3.789 64
4	0.552 ^d	0.304	0.282	3.680 31
5	0.574 ^e	0.330	0.303	3.627 18
6	0.598 ^f	0.357	0.326	3.567 19

^a 预测变量: (常量), 后壁

^b 预测变量: (常量), 后壁, T1 增强

^c 预测变量: (常量), 后壁, T1 增强, >5 cm

^d 预测变量: (常量), 后壁, T1 增强, >5 cm, 黏膜下

^e 预测变量: (常量), 后壁, T1 增强, >5 cm, 黏膜下, 后声场

^f 预测变量: (常量), 后壁, T1 增强, >5 cm, 黏膜下, 后声场, 浆膜下

表 4 方差分析^f

模型		平方和	df	均方	F 值	P 值
6	回归	254.612	1	254.612	14.952	<0.000 1 ^g
	残差	2 179.604	128	17.028		
	总计	2 434.216	129			

^f 因变量: EEF

^g 预测变量: (常量), 后壁, T1 增强, >5 cm, 黏膜下, 后声场, 浆膜下

表 5 EEF 多重线性回归模型的系数^a

模型		非标准化系数		标准系数		t 值	P 值
		B	标准误差	试用版			
6	常量	-0.573	1.696			-0.338	0.736
	后壁	2.913	0.737	0.296		3.952	0.000
	T1 增强	3.302	0.775	0.310		4.262	0.000
	>5 cm	-2.135	0.677	-0.236		-3.151	0.002
	黏膜下	3.537	0.970	0.276		3.646	0.000
	后声场	0.523	0.228	0.171		2.288	0.024
	浆膜下	1.766	0.774	0.174		2.282	0.024

^a 因变量: EEF

3 讨论

迄今,关于影响 HIFU 消融效果的研究国内外较少,且不少研究使用方差分析和 SNK-q 检验对其进行统计分析^[1,8]。然而,各个亚组之间的比较、差异受其他分组的影响,如比较前、后壁子宫肌瘤的 EEF 时,子宫肌瘤的类型、T2WI 等并未固定,进而影响结果。与单发性子宫肌瘤不同的是,由于多发性子宫肌瘤在 HIFU 治疗过程中,超声波能量在相同的声学路径可能会被其他子宫肌瘤吸收,且不同子宫肌瘤治疗的 HIFU 消融可能存在较大差异,这会影响 HIFU 治疗的辐照时间、治疗剂量、EEF。因此,本研究对 HIFU 消融多发性子宫肌瘤的影响因素进行了多重线性回归分析。

多重线性回归模型中,自变量“后壁”、“>5 cm”、“浆膜下”、“黏膜下”的引入,可以认为位置、径线、类型与 EEF 之间也存在线性关系(其他为:T1 增强和后声场),且主要表现在后壁子宫肌瘤、>5 cm 子宫肌瘤、黏膜下和浆膜下子宫肌瘤。由表 3 可知,复相关系数(R)为 0.598,决定系数 $R^2(0.357)$ 表示因变量 EEF 的总变异中可由回归模型中自变量解释的部分所占比例为 35.7%。根据偏回归系数,我们可以认为 T1WI 中等或明显强化子宫肌瘤、后声场距离越大、后壁子宫肌瘤、浆膜下和黏膜下子宫肌瘤,消融难度更大,且 EEF 受 T1WI 增强扫描影响更大;而>5 cm 的子宫肌瘤,非标准或标准偏回归系数均为负值,可以认为消融效率较<3 cm、3~5 cm 组高(表 5)。

根据以往研究^[1,3],前壁子宫肌瘤由于其解剖位置和毗邻结构等优势条件,较后壁能量衰减少,有更好的 NPVR,而后壁子宫肌瘤则更难消融,本研究与之相符。我们的研究中,黏膜下与浆膜下子宫肌瘤均较难消融,而 Cheng 等^[8]研究,认为浆膜下子宫肌瘤的 NPVR 比肌壁间或黏膜下子宫肌瘤更高。此外,HIFU 治疗过程中,流动的血液吸收 HIFU 能量并随循环运动离开治疗区域,导致能量沉积效率低;因此,T1WI 对比增强扫描可以反映子宫肌瘤的血液灌注情况,从而预测消融效果,且 T1WI 增强扫描信号越高,消融效率越低在本研究中也充分体现。此外,不少研究表明,T2WI 低信号的子宫肌瘤要比等高信号更容易消融,可能是由于含水量低、纤维成分丰富、能量容易沉积,达到一定疗效所需要的能量越少,而我们的回归模型中并未纳入,可

能和样本量少有关^[7,9]。本研究中,>5 cm 的子宫肌瘤,非标准或标准偏回归系数均为负值,可以认为消融效率较<3 cm、3~5 cm 的子宫肌瘤高(EEF 更小),与 Gong 等^[3]的研究相符,这可以通过“损伤-损伤干扰效应”来解释,因为坏死区域的扩大和焦点上的温度上升将动态地影响周围对焦组织的声学环境并且有助于超声能量沉积。理论上,后声场距离越大的肌瘤患者,骶尾骨所受的超声能量辐射较少,骶尾骨及肢体的疼痛发生的可能性更小,越有利于 HIFU 治疗,这在本研究中并未充分体现,需要进一步研究。

[参考文献]

- [1] 姜曼,赵卫,易根发,等.子宫肌瘤 MRI 特征与高强度聚焦超声消融疗效[J].介入放射学杂志,2014,23: 314-319.
- [2] Peng S, Zhang L, Hu L, et al. Factors influencing the dosimetry for high-intensity focused ultrasound ablation of uterine fibroids: a retrospective study[J]. Medicine(Baltimore), 2015, 94: e650.
- [3] Gong C, Yang B, Shi Y, et al. Factors influencing the ablative efficiency of high intensity focused ultrasound (HIFU) treatment for adenomyosis: a retrospective study[J]. Int J Hyperthermia, 2016, 32: 496-503.
- [4] 姚瑞红,赵卫,姜永能.六氟化硫微泡在高强度聚焦超声治疗子宫肌瘤中的临床价值[J].介入放射学杂志,2016,25: 903-907.
- [5] Keserci B, Duc NM. The role of T1 perfusion-based classification in predicting the outcome of magnetic resonance-guided high-intensity focused ultrasound treatment of adenomyosis[J]. Int J Hyperthermia, 2017, 19: 1-9.
- [6] Funaki K, Sawada K, Maeda F, et al. Subjective effect of magnetic resonance-guided focused ultrasound surgery for uterine fibroids[J]. J Obstet Gynaecol Res, 2007, 33: 834-839.
- [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: 184.e1-184.e6.
- [8] Cheng H, Wang C, Tian J. Correlation between uterine fibroids with various magnetic resonance imaging features and therapeutic effects of high-intensity focused ultrasound ablation[J]. Pak J Med Sci, 2015, 31: 869-873.
- [9] Zhao WP, Chen JY, Zhang L, et al. Feasibility of ultrasound-guided high intensity focused ultrasound ablating uterine fibroids with hyperintense on T2-weighted MR imaging[J]. Eur J Radiol, 2013, 82: e43-e49.

(收稿日期:2018-03-02)

(本文编辑:俞瑞纲)