

临床研究

DOI: 10.3969/j.issn.0253-3626.2013.01.015

聚焦超声消融乳腺纤维瘤治疗中声场对乳腺增生的作用

杨 炜¹, 冉立峰¹, 周 崑², 金成兵², 朱 辉², 王智彪¹

(1. 重庆医科大学生物医学工程学院, 重庆 400016; 2. 重庆医科大学附属第二医院肿瘤中心, 重庆 400010)

【摘要】目的:探讨高强度聚焦超声(high-intensity focused ultrasound, HIFU)治疗伴乳腺纤维瘤的乳腺增生的可行性。**方法:**9例伴有乳腺纤维瘤的乳腺增生患者接受 HIFU 治疗, 治疗后行乳腺彩超或乳腺钼靶检查, 并随访治疗前后患者乳腺疼痛变化及乳腺增生结节大小变化。**结果:**9 例患者在 3 个月内疼痛均不同程度的缓解。疗效维持时间为 12~24 个月, 平均为 16 个月。**结论:**HIFU 治疗乳腺纤维瘤安全有效, 可明显缓解乳腺疼痛, 疗效持久, 有望成为治疗乳腺增生的新方法。

【关键词】聚焦超声; 乳腺增生; 乳腺纤维瘤**【中国图书资料分类法分类号】**R655.8**【文献标志码】**A**【收稿日期】**2012-06-18

Effects of sound field on hyperplasia of mammary glands in the treatment of breast fibroma with focused ultrasound

YANG Wei¹, RAN Lifeng¹, ZHOU Kun², JIN Chengbing², ZHU Hui², WANG Zhibiao¹

(1. College of Biomedical Engineering, Chongqing Medical University; 2. Clinical Center for Tumor Therapy, the Second Affiliated Hospital, Chongqing Medical University)

【Abstract】Objective: To explore the feasibility of high-intensity focused ultrasound(HIFU) treatment for breast fibroma accompanied with hyperplasia of mammary glands. **Methods:** Nine patients diagnosed as breast fibroma accompanied with hyperplasia of mammary glands accepted HIFU treatment and then breast ultrasonography or mammography to follow up changes of pain and nodules' size in the breast. **Results:** Pain in nine patients was relieved to varying degrees within three months. Curative effect was sustained for 12 to 24 months(average of 16 months). **Conclusions:** It is safe and effective to ablate breast fibroma with HIFU, which is a new approach to treating hyperplasia of mammary glands and relieving breast pain obviously.

【Key words】focused ultrasound; hyperplasia of mammary glands; breast fibroma

乳腺增生是一种常见病和多发病, 乳腺增生患病率居中青年妇女乳腺疾病首位^[1], 且随着生活及行为方式的改变, 其发病率逐年升高。高强度聚焦超声(high-intensity focused ultrasound, HIFU)早已应用于乳腺纤维瘤的治疗, 消融效果满意, 但对于乳腺增生几乎无报道, 本研究旨在探讨 HIFU 治疗伴乳腺纤维腺瘤的声场对乳腺增生的作用, 研究 HIFU 治疗乳腺增生的可行性和安全性, 现报告如下。

1 材料和方法

1.1 资料

病例资料: 2006-2010 年在重庆医科大学附属第二医院

肿瘤中心行 HIFU 治疗的 9 例乳腺纤维瘤患者, 均伴有乳腺增生。有较明显的乳腺疼痛症状, 7 例疼痛为月经前加重, 2 例轻微疼痛者与月经无明显关系; 全部患者诊断经彩超、钼靶及穿刺活检明确诊断。病灶最浅面距皮肤大于 1 cm, 9 名患者乳腺纤维瘤和增生均分布在双侧乳腺, 增生以外上象限为主。排除乳腺癌及处于哺乳或怀孕期的患者。具体情况如下: ①9 例患者年龄 21~39 岁; ②22 个纤维瘤, 10 个位于左乳 12 个位于右乳; ③纤维瘤大小 1~3 cm; ④疼痛均表现于整个乳腺组织, 疼痛评分 7~10 分, 持续时间每个月经周期 7~14 d。

1.2 治疗

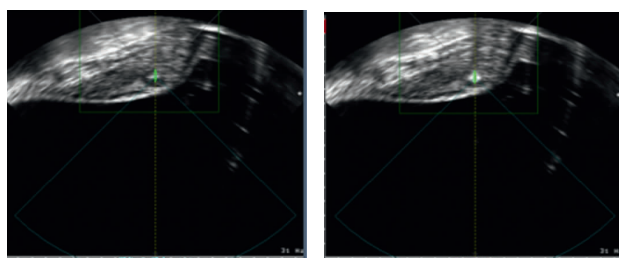
患者皮肤准备后, 患者取俯卧位, 用海扶®JC 型聚焦超声肿瘤治疗系统进行治疗, 麻醉方式采用镇静镇痛, 治疗参数如下: 治疗头参数为频率 0.8 MHz, 曲面直径 120 mm, 焦距 135 mm, 治疗功率: 110~280 W; 治疗时间为: 40~200 s, 治疗方式为点打。所有患者均为 1 次治疗, 治疗以病灶出现明显的灰度变化为止, 所有入选的患者增生部位位于治疗乳腺纤维腺瘤的声通道上, 因此增生部位均受到了超声辐照。见图 1。

作者介绍: 杨 炜, Email: 617949832@qq.com,

研究方向: 肿瘤学。

通信作者: 朱 辉, Email: zhuh@haifu.com.cn。

基金项目: 重庆自然科学基金资助项目(编号: cstc2012jjA10083)。



A. HIFU 辐照前,焦点处低回声
B. HIFU 辐照后,焦点处出现
为纤维瘤伴乳腺增生,深面乳
灰度变化,回声增强,焦点后
腺组织位于治疗焦点的后场
方的 HIFU 作用于乳腺组织

图 1 HIFU 治疗乳腺纤维瘤图

Fig.1 Imaging of HIFU treatment for breast fibroma

1.3 临床观察

HIFU 治疗前后详细观察和记录患者的纤维瘤和增生结节大小,患者疼痛情况,让患者按疼痛程度用数字分级法进行疼痛评分,根据疼痛程度选取从 0~10 分中 1 个表示疼痛程度的数字;随访中记录疼痛持续时间变化及改善程度,评价乳腺结节大小变化:消失、缩小、不变、增大,结合彩超及临床检查评估。随访时间为:术后每 3 个月随访 1 次症状及体征。每 6 个月随访 1 次乳腺彩超或者钼靶,彩超随访由同一名医师进行检查,选择同样的检查参数,详细描述结节或包块数量及大小,乳腺腺体层厚度,乳腺影像报告和数据系统(breast imaging reporting and data system,BI-RADS)分级等。

1.4 统计与处理

使用 SPSS 12.0 进行统计学分析。计量资料用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,疼痛变化采用配对 t 检验。检验水准 $\alpha=0.05$,以 $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

所有 9 例患者共接受 10 次超声消融治疗,共计治疗 22 个病灶。所有的病灶治疗中均出现团块状灰度改变,随访到 2012 年 3 月为止所有治疗过的纤维瘤中,患者术前术后随访乳腺彩超过程中,1 例患者有 1 个病灶,接受治疗后 9 月增大,进行了第 2 次治疗,治疗后缩小;1 个大小不变,15 个缩小;5 个消失不能扪及。有效率为 90.9%(20/22)。见表 1。

表 1 乳腺纤维瘤超声消融后临床随访转归表

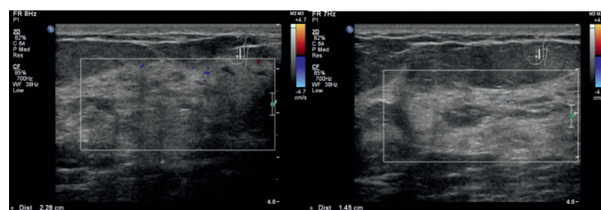
Tab.1 Follow-up results of breast fibroma ablated by HIFU

转归情况	病灶数(n)	比例(%)
消失	5	22.7
缩小	15	68.2
大小不变	1	4.5
变大	1	4.5 ^a
合计	22	100.0

注:a,再次治疗后缩小

所有患者在随访中,同一部位的乳腺增生腺体层厚度均有不同程度的缩小,缩小率为 100%(9/9),缩小的平均厚

度为(0.67 ± 0.22) cm,在 BI-RADS 分级中,有 5 例(5/9,55.6%)病人的分级下降,4 例(4/9,44.4%)病人的分级没有变化,有 0 例(0/9,0%)病人的分级增加。见图 2。



A. 治疗前腺体层厚约 2.28 cm B. 治疗后 6 月腺体层约 1.45 cm

图 2 乳腺增生治疗前后超声图像

Fig.2 Ultrasonic image of hyperplasia of mammary glands before and after treatment

术后按计划随访 36 月。随访中发现多数患者疼痛较快改善。其中,7 例 1 个月内缓解,2 例 3 个月内缓解。疗效维持时间为 12~24 个月,平均为 16 个月。疼痛改善程度见表 2。

表 2 乳腺增生疼痛变化表

Tab.2 Pain changes in hyperplasia of mammary glands

病例号	疼痛评分	
	治疗前	治疗后
1	3	2
2	3	1
3	3	0
4	7	0
5	8	0
6	10	3
7	7	0
8	6	0
9	8	0
平均疼痛评分($\bar{x} \pm s$)	6.11 ± 2.57	0.67 ± 0.11
t 值	6.054	
P 值	<0.001	

用配对 t 检验, $t=4.025$, $0.01 < P < 0.02$,按 $\alpha=0.05$ 的水准,差异有统计学意义。

安全性分析结果:4 例术后乳腺局部皮肤略肿胀,无损伤,1 周内恢复;无皮肤颜色及感觉异常;无外科和微创切除可能带来的乳腺容积缺陷和手术疤痕,患者满意度 100%。

3 讨 论

乳腺增生是一种常见病和多发病,近期的调查报告显示,我国中青年妇女中该病的发病率约 35%~66%,且随着生活及行为方式的改变,其发病率逐年升高。1998 年美国病理学者学院癌症委员会制订的“关于乳腺增生性病变与乳腺癌相关危险度”的资料,列出了乳腺增生与乳腺癌的相对危险度,反

映了乳腺增生与乳腺癌的相关关系。特别是其中的不典型增生;相当部分的乳腺癌手术标本伴有乳腺增生,也提示乳腺增生与乳腺癌的发生存在某种关联,故有效治疗乳腺增生,不仅可以提高广大患者生活质量,缓解患者痛苦,并可降低患乳腺癌的风险。

乳腺增生与乳腺纤维瘤常常合并出现,表现为乳腺不规则增厚,临床以疼痛为常见主诉,影响患者生活质量。一般认为,由于内分泌障碍,尤其是雌、孕激素及其受体和(或)量的异常,导致乳腺组织增生过度 and 修复不全,从而引起乳腺结构异常。治疗乳腺增生并无较好的方法。目前治疗存在两大问题:第一,总体疗效不理想。指就总体而言,有效率不高,症状改善不理想,疗效维持时间较短,停药后易复发。第二,治疗过程相对复杂,影响患者生活质量。中药服药时间相对较长,常需 3~6 月甚至更长;他莫西芬等^[2]激素类药物尽管症状缓解快而显著,但副作用明显,可能加重内分泌紊乱,有诱发子宫内膜癌的报道,不利于患者健康,且停药易复发,也需长期服药;其它物理治疗如低剂量激光等^[3]疗效参差不齐,所需时间亦多,常需数月,影响患者依从性。

雌激素受体和孕激素受体存在于细胞质和核内,主要位于核内。雌激素和孕激素是脂溶性物质,可通过细胞膜进入细胞内,分别与其受体结合,发挥作用。不管止痛机制是什么,有一点可以肯定,最终是乳腺增生组织的感觉神经纤维传入的疼痛刺激减弱^[4]。本组患者采用超声消融治疗乳腺纤维瘤,结果与其他报道一致。值得关注的是,在治疗乳腺纤维瘤的同时,也获得了改善疼痛的预期之外的对乳腺增生的一定效果。作者发现,这组患者的治疗中,超声波声场都经过了部分乳腺增生组织。显然,这一部分的超声波携带的能量发挥了一定的生物学效应,产生治疗作用,一次治疗乳腺纤维瘤后,乳腺增生相应伴随的症状也得到缓解,特别是疼痛剧烈者,缓解尤为明显而快速。认为可能的作用机制为 HIFU 作用于乳腺增生部位,导致雌激素受体亲和力降低和(或)数量减少,孕激素受体调节也发生变化,从而降低乳腺组织对雌激素受体的敏感性,使乳腺组织生长和修复逐渐恢复平衡,最终感觉神经纤维传入的疼痛刺激减弱;而这种刺激减弱是感

觉神经纤维因 HIFU 直接作用而变性抑或受到的刺激减弱,是否还有其它因素参与治疗后疼痛缓解,长期的生物学效应如何,也需继续研究。

在前期的基础实验研究中发现 HIFU 治疗兔乳腺增生,通过损伤线粒体,诱发增生乳腺组织凋亡,从组织学上改善乳腺增生^[5];由于本研究中,并未专门针对乳腺增生治疗。要控制增生乳腺组织继续无序增生,应该针对增生组织进行大范围、有计划治疗;其次,获得一定的治疗效果,所需能量水平低于目前利用的较高能量的焦点处的能量水平,但是实际需要的治疗能量水平还需要进一步的研究。

4 小 结

本研究发现 HIFU 辐射可影响增生组织,雌、孕激素受体及感觉神经纤维,临床止痛效果确切,增生结节消散满意,疗效维持时间长,对不典型增生可能有潜在逆转作用,从而有可能降低乳腺癌的发生率,为此深入研究 HIFU 作用于乳腺组织的生物学效应,建立一种新的快捷、经济和疗效稳定的临床治疗方法以及新型聚焦超声治疗设备。

参 考 文 献

- [1] 付立晶,金恒善,焦鹏涛,等. 乳腺病普查结果分析[J].中国妇幼保健,2007,22(15):2055-2056.
Fu L J, Jin H S, Jiao P T, et al. The results analysis on a survey of breast disease[J]. Journal of Maternity and Child Care, 2007, 22(15): 2055-2056.
- [2] Srivastava A, Mansel R E, Arvind N, et al. Evidence-based management of mastalgia: a meta-analysis of randomised trials[J]. Breast, 2007, 16(5): 503-512.
- [3] Yamada K, Ogata A, Kaise H, et al. Management of mastalgia by low level laser therapy[J]. European Journal of Cancer Supplements, 2008, 6(7): 77.
- [4] Foley J L, Little J W, Vaezy S. Image-guided high-intensity focused ultrasound for conduction block of peripheral nerves[J]. Ann Biomed Eng, 2007, 35(1): 109-119.
- [5] 黎 升, 朱 辉. 聚焦超声辐照兔增生乳腺的病理变化[J]. 中国超声医学杂志, 2009, 25(5): 433-435.
Li S, Zhu H. Pathological changes after focused ultrasound treatment of mammary dysplasia in rabbit models[J]. Chinese J Ultrasound Med, 2009, 25(5): 433-435.

(责任编辑:冉明会)