

Возможности лучевой диагностики в мониторинге радиохирургического лечения увеальной меланомы

Т. М. Бабкина¹, д-р мед. наук, проф.; Н. Ю. Спиженко², канд. мед. наук;
С. В. Вальчишин², врач-рентгенолог; И. Н. Дыкан³, д-р мед. наук, проф.;
Н. Н. Колотилов³, доктор биол. наук

¹ Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.Л. Шупика; Киев (Украина)

² ООО «Медицинский центр им. акад. Ю. П. Спиженка», ТМ «Клініка Спіженка»; Киев (Украина)

² Институт ядерной медицины и лучевой диагностики НАМН Украины; Киев (Украина)

E-mail: tbabkina@ukr.net

Ключевые слова:

увеальная меланома, КТ, МРТ, стереотаксическая радиохирurgia

Увеальная меланома (УМ) – первичная высокозлокачественная опухоль сосудистой оболочки глаза нейроэктодермального генеза. Возможно органосохраняющее лечение больных с УМ на основе стереотаксической радиохирurgии (СРХ).

Цель – оценить возможности мониторинга лучевыми методами компьютерной (КТ), магнито-резонансной томографии (МРТ) результатов лечения СРХ УМ.

Материал и методы. Обследованы 26 больных возрастом от 27 до 68 лет. УМ систематизированы по классификации Schields. КТ обследование проводилось на аппарате Activion TSX-031A по протоколу болюсного сканирования с ультратравматом, МРТ обследование – на аппарате VantageAtlas с индукцией 1,5Т с омнисканом по протоколу (T1, T2, FLAIR, T1Fsat, T2Fsat, Short 3D 2mmT1) с получением диффузионно-взвешенных изображений измеряемого коэффициента диффузии (ИКД). СРХ выполнялась на линейном ускорителе «CyberKnife G4» с покрытием опухоли на 99,9 %.

Результаты. Изучены результаты КТ и МРТ семиотических изменений в результате СРХ УМ. В процессе лучевого мониторинга изображения ИКД УМ увеличились через 1-2 месяца после СРХ (объем опухолей уменьшался через 6 месяцев после СРХ): при начальных размерах – на 18,1% (через 11-12 месяцев – на 41,9 %), средних – на 20,0 % (через 11-12 месяцев – на 38,8 %), больших – на 35,7 % (через 11-12 месяцев – на 64,3 %).

Выводы. КТ и МРТ являются информативными методами диагностики больных с УМ, диффузионно-взвешенная МРТ дает качественные и количественные показатели динамических изменений опухолевого процесса после стереотаксической радиохирurgии.

Актуальность. Увеальная меланома (УМ) впервые описана в 1563 г. немецким врачом-самоучкой Г. Бартиш (1535–1607) [8]. Более подробно в 1819 г. детализировал УМ французский врач и анатом Рене Теофиль Гиацинт Лаэннек (1781 – 1826), используя при этом термин «melanoses» [8]. Увеальная меланома – медленно растущая первичная высокозлокачественная опухоль собственно сосудистой оболочки глаза нейроэктодермального генеза [4, 6], является одним из самых распространенных первичных злокачественных внутриглазных новообразований среди взрослого населения [1].

УМ занимает второе по частоте место после меланомы кожи [1, 6]. Частота заболеваемости УМ среди меланом других локализаций составляет порядка 12-15%, а от всех внутриглазных новообразований – 85-90% [1] и увеличивается с каждым десятилетием жизни [15]. Среднеевропейский показатель заболеваемости УМ составляет 5,0-7,5 человек на 1 млн. населения [15]. Пик заболеваемости (57%) УМ приходится на возрастные группы 50-60 лет [4, 6]. Заболевание несколько чаще встречается среди женщин, нежели у

мужчин (1,32 : 1) [1]. В абсолютном большинстве случаев опухоль поражает один глаз, билатеральное поражение – весьма редкое явление [1, 4]. Широко применяемые в офтальмологической практике традиционные методы диагностики оказываются недостаточными для получения исчерпывающей информации о локализации, характере роста, степени распространения патологических образований глазного яблока, требующей использования современных методов лучевой диагностики, в частности КТ, МРТ [1, 4, 7]. Развитие лучевых методов лечения способствовало внедрению в современную клиническую практику стереотаксической радиохирurgии, которая расширила возможности органосохраняющего лечения у больных с различными стадиями УМ [2, 3, 5, 11]. Проводится СРХ лечение УМ с проминенцией опухоли 10–12 мм, а в ряде случаев и более, поскольку доказано, что энуклеация не имеет преимуществ по сравнению с органосохраня-

ющим лечением по критериям частоты генерализации и выживаемости больных [5, 11].

Цель работы – оценить возможности мониторинга лучевыми методами компьютерной (КТ), магнито-резонансной томографии (МРТ) результатов лечения СРХ увеальной меланомы.

Материал и методы

Обследованы 26 больных с УМ в возрасте от 27 до 68 лет (средний возраст $53,4 \pm 11,8$ лет). Все УМ были систематизированы по классификации J. Shields [15] (табл. 1).

КТ обследование проводилось на аппарате «Toshiba «Activion» TSX-031A» по стандартному протоколу болюсного сканирования с йодосодержащим контрастным средством (ультравист), МРТ обследование – на аппарате VantageAtlasToshiba с индукцией магнитного поля 1,5Т с неонным парамагнитным контрастным средством (омнискан) по стандартному протоколу сканирования головного мозга (T1, T2, FLAIR, T1Fsat, T2Fsat, Short 3D 2mmT1) с получением диффузионно-взвешенных изображений (ДВИ) и измеряемого коэффициента диффузии (ИКД). ДВИ отражает степень подвижности молекул воды в тканях [17] и формируется на основе модификации спин-эхо T2-взвешенного изображения (Т2ВИ) с подавлением сигнала от жира и наличием двух дополнительных диффузионных градиентов. Сила, продолжительность и амплитуда диффузионных градиентов определяются значением b-фактора (b value). Этот параметр задается исследователем и чаще всего находится в диа-

Таблица 1. Распределение больных по классификации J. Shields

Размеры УМ	Толщина, мм	Диаметр, мм	Кол-во больных, абс. /%
Начальные	$\leq 3,0$	$\leq 10,0$	14 / 53,8
Средние	3,1 – 5,0	10,1 – 15,0	8 / 30,8
Большие	$\geq 5,1$	$\geq 15,0$	4 / 15,4

пазоне от 0 до 1500 c/мм^2 . При значении b-фактора, равном 0 c/мм^2 , получается изображение, практически неотличимое от анатомического Т2ВИ с подавлением сигнала от жировой ткани, так как вклад диффузионного компонента в построении изображения будет отсутствовать [17]. По рекомендациям [9, 11] нами применялся b-фактор = 800 c/мм^2 , так как $b = 1000 \text{ c/мм}^2$, обычно используемый для нейровизуализации, приводил к слишком сильному ослаблению сигнала от опухоли.

СРХ выполнялась на роботизированном линейном ускорителе «CyberKnife G4» с покрытием поверхности опухоли на 99,9%. Для проведения СРХ на подготовительном этапе изготавливается индивидуальная фиксирующая маска, далее производится медикаментозная акинезия пораженного глазного яблока и выполняется КТ без контраста с толщиной сканов 1-1,5 мм, последующая МРТ с внутривенным контрастированием, что позволило определить объем облучения и составить план лечения. Нами выполнялось «оконтуривание» опухоли

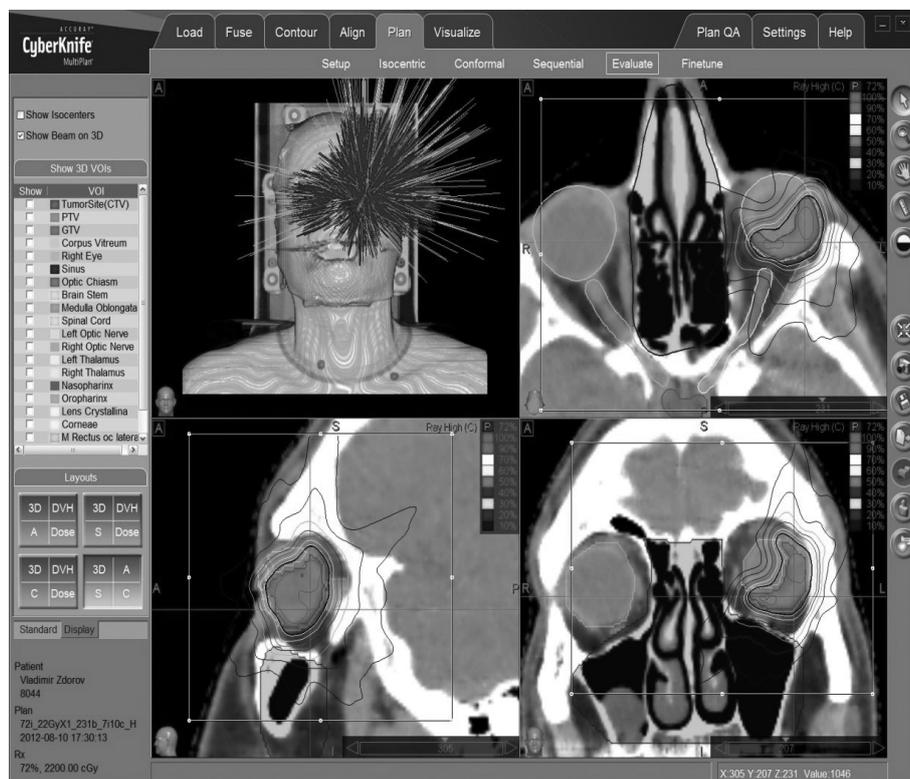


Рис. 1. Этап изодозного планирования стереотаксического радиохирургического лечения на КТ с оконтуриванием критических структур – хрусталика, зрительного нерва, хиазмы. Трехмерное распределение конформной дозы за фракцию в опухоль левой орбиты.

в осевых проекциях (рис.1), с защитой критических структур органа зрения (роговица, хрусталик, желтое пятно, диск зрительного нерва, хиазма). Рассчитанная доза на опухоль составляла в среднем – 20,3 Гр (± 2 Гр). Средний срок наблюдения составил 26,4 месяцев. Исследования выполнялись в соответствии с правилами и принципами биоэтики. Все пациенты были ознакомлены с содержанием диагностических и лечебных процедур и подписали форму «Информированное согласие».

Статистическую обработку материала проводили методами вариационной статистики. За достоверные различия в сравнении средних величин в парных сравнениях брали t-критерий Стьюдента при $p < 0,01$.

Результаты

На МРТ изображениях УМ была представлена на Т1ВИ как изоинтенсивная (9 наблюдений / 34,6%) или гиперинтенсивная (17 наблюдений / 65,4%) структура, в виде гипоинтенсивной структуры на Т2ВИ (26 наблюдений / 100,0%). После внутривенного введения омнискана отмечалось повышение интенсивности МР-сигнала от опухоли на Т1ВИ (26 наблюдений/100,0 %). На ДВИ также определялось повышение интенсивности МР-сигнала от УМ с признаками ограничения диффузии по ИКД (рис. 2-5).

Диффузионно-взвешенная МРТ – метод количественной оценки физического процесса диффузии в объеме интереса и не обеспечивает получение детальных анатомических изображений, поэтому является вспомогательным методом визуализации функциональных изменений в тканях и должна использоваться для постановки первичного диагноза только как минимум в сочетании с Т1ВИ, либо с данными КТ-исследования [7, 17]. Элементы семиотики ДВИ и ИКД любой ткани являются качественными и количественными характеристиками плотноклеточности, клеточной цельности (монологичности) [16, 17]: чем выше плотноклеточность, тем ниже ИКД (отрицательная корреляция). Нарушение клеточной цельности, деструкция опухолевых клеток, радионекроз УМ сопровождаются, естественно, увеличением ИКД (табл. 2).

Отношения гистологического строения ткани и значений ИКД достаточно сложные. В тканях человека диффузия молекул воды чаще всего не может осуществляться изотропно из-за ряда лимитирующих факторов пространства (гидрофобные фосфолипиды мембран клеток и их органелл, органеллы и их плотность, размеры межклеточного пространства, плотность клеток той или иной ткани). Высокая плотность

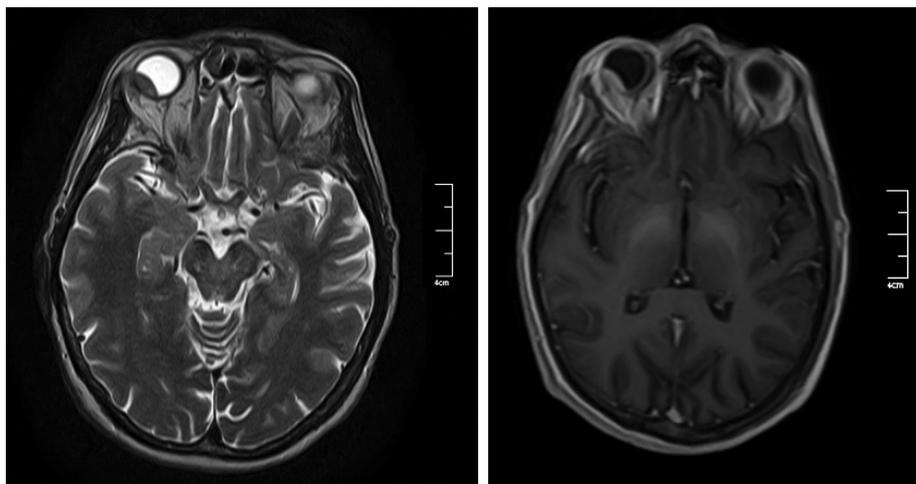


Рис. 2. Пациент Б., УМ правого глазного яблока, средних размеров по J. Schields. МРТ аксиальная проекция:

А – Т2ВИ гипоинтенсивное солитарное внутриглазное образование в нижнем латеральном квадранте правого глазного яблока;

Б – Т1ВИ после введения парамагнетика, гомогенное усиление сигнала от опухоли.

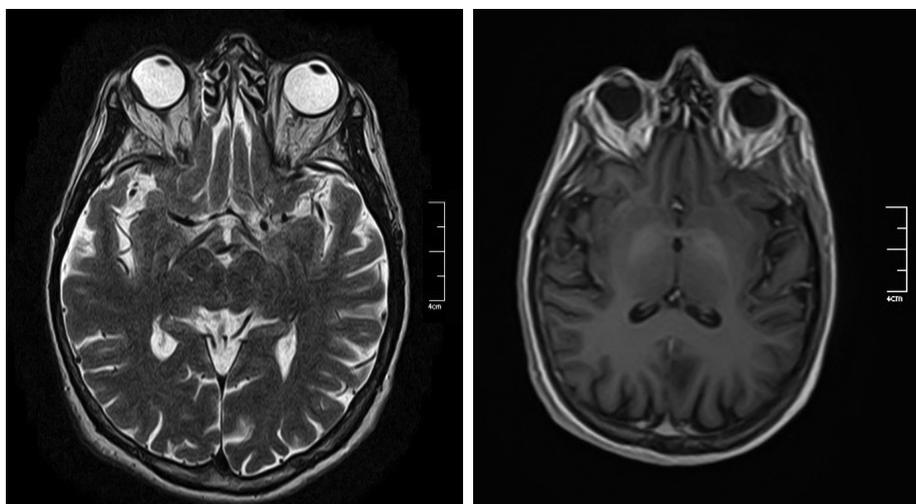


Рис. 3. Тот же пациент через 2 года после СРХ (20,0 Гр). МРТ, аксиальная проекция:

А – Т2ВИ - уменьшение размеров опухоли;

Б – Т1ВИ, после введения контрастного препарата, незначительное усиление сигнала от опухоли.

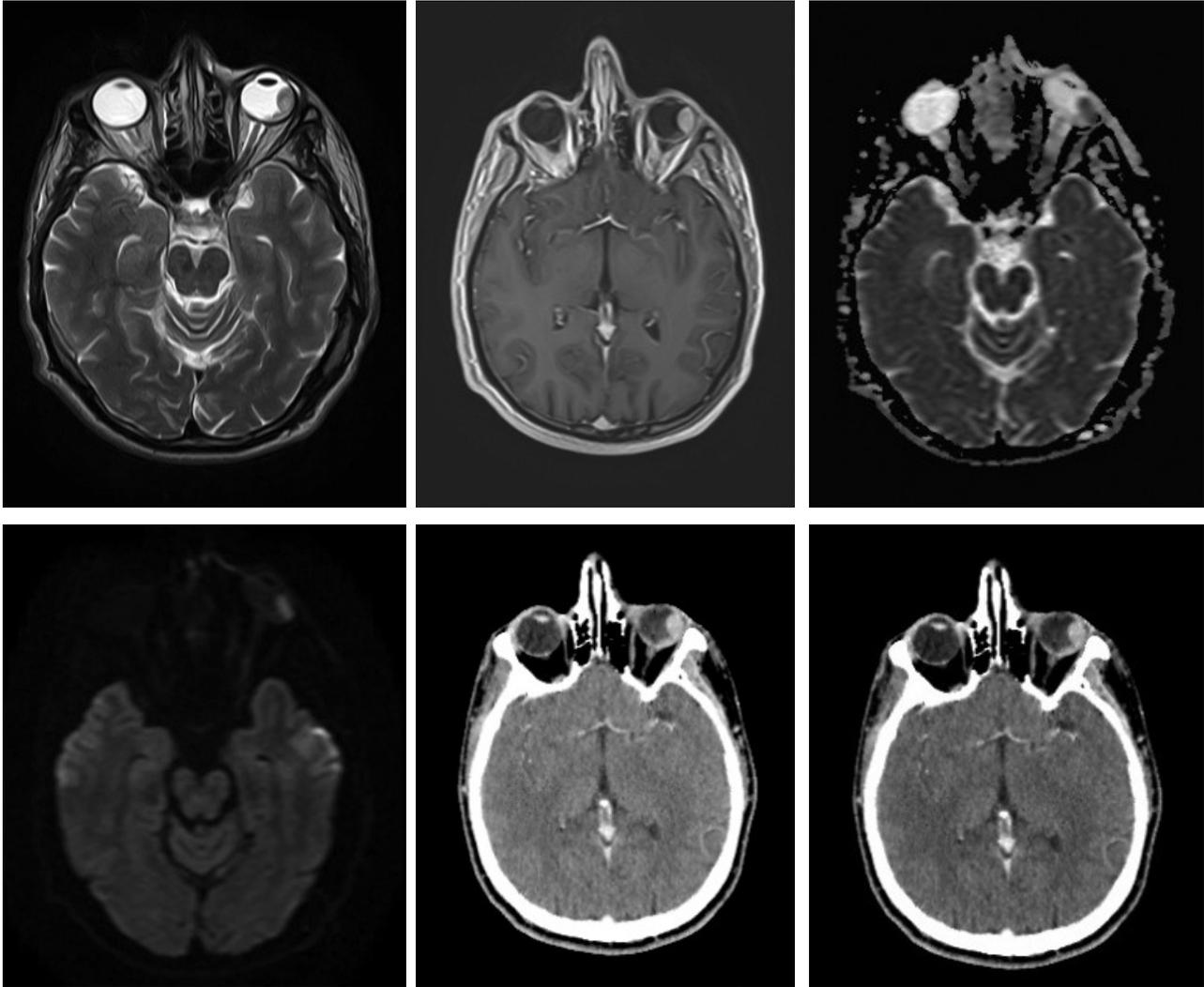


Рис. 4. Пациент 3., УМ левого глазного яблока, средних размеров по J. Schields. А– МРТ аксиальная проекция, Т2ВИ – Т2ВИ гипоинтенсивное солитарное внутриглазное образование в нижнем латеральном квадранте левого глазного яблока; Б – Т1ВИ, после в/в введения парамагнетика, значительное гомогенное повышение сигнала от опухоли; В – ДВИ, гиперинтенсивный сигнал от опухоли; Г – ограничение диффузии, ИКД = $(0,74-0,81 \pm 0,0001) \cdot 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$; Д – КТ после в/в введения контрастного препарата, гиперденсная структура опухоли с активным накоплением.

Таблица 2. ИКД ($M \pm m \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$) опухоли и стекловидного тела до и после проведения СРХ

Размеры УМ	До лечения	После лечения		Стекловидное тело	Уровень значимости отличия, p
		1-2 месяца	11-12 месяцев		
	1	2	3		
Начальные	$1,05 \pm 0,04$	$1,24 \pm 0,05$	$1,49 \pm 0,05$	$2,63 \pm 0,07$	$P_{12} < 0,01$ $P_{13} < 0,01$
Средние	$0,85 \pm 0,04$	$1,02 \pm 0,05$	$1,18 \pm 0,05$	$2,67 \pm 0,08$	$P_{12} < 0,01$ $P_{13} < 0,01$
Большие	$0,56 \pm 0,03$	$0,76 \pm 0,04$	$0,92 \pm 0,05$	$2,59 \pm 0,06$	$P_{12} < 0,01$ $P_{13} < 0,01$

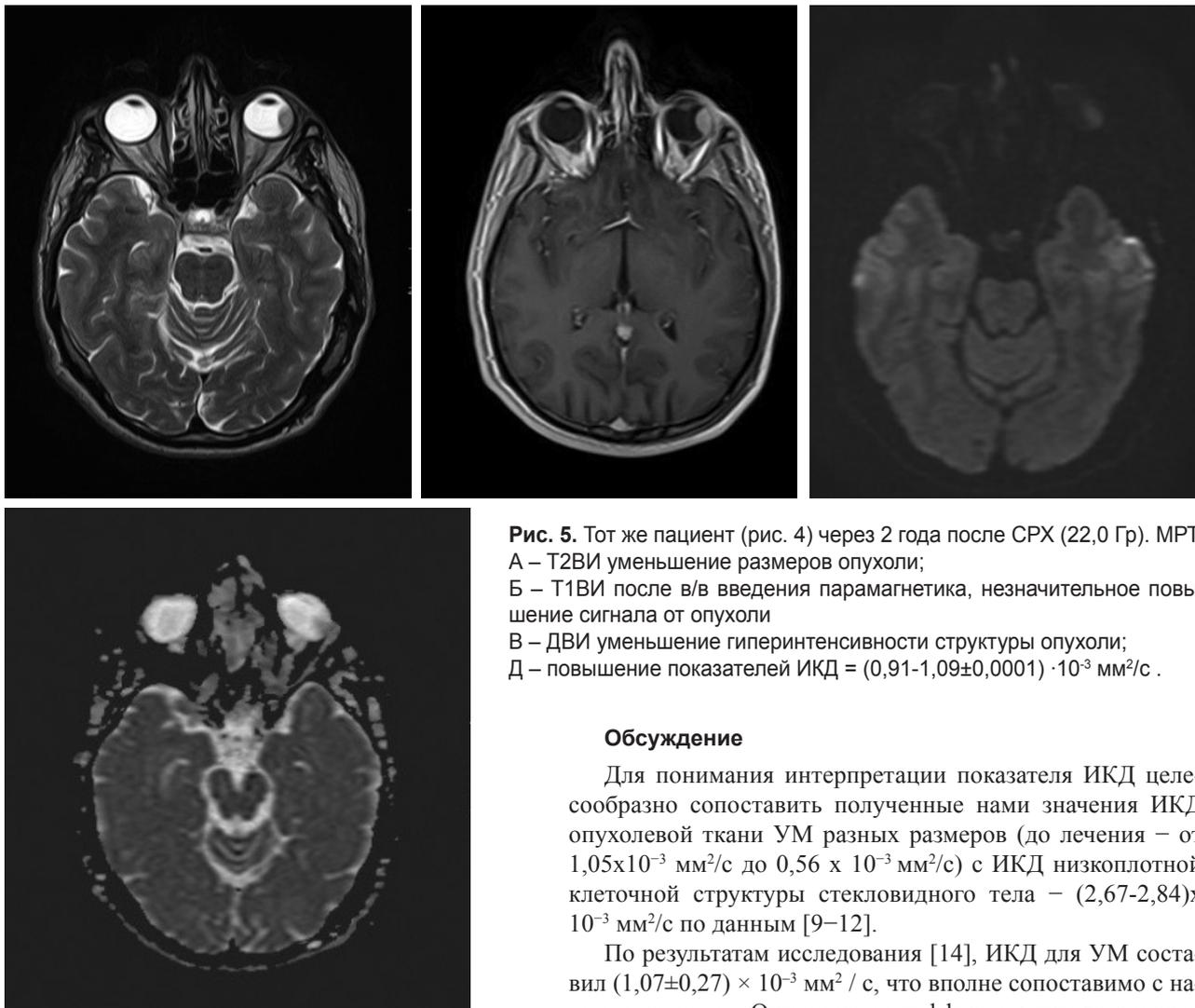


Рис. 5. Тот же пациент (рис. 4) через 2 года после СРХ (22,0 Гр). МРТ: А – Т2ВИ уменьшение размеров опухоли; Б – Т1ВИ после в/в введения парамагнетика, незначительное повышение сигнала от опухоли; В – ДВИ уменьшение гиперинтенсивности структуры опухоли; Д – повышение показателей ИКД = $(0,91-1,09 \pm 0,0001) \cdot 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$.

Обсуждение

Для понимания интерпретации показателя ИКД целесообразно сопоставить полученные нами значения ИКД опухолевой ткани УМ разных размеров (до лечения – от $1,05 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$ до $0,56 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$) с ИКД низкоплотной клеточной структуры стекловидного тела – $(2,67-2,84) \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$ по данным [9–12].

По результатам исследования [14], ИКД для УМ составил $(1,07 \pm 0,27) \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$, что вполне сопоставимо с нашими данными. Ограничение диффузии в тканях опухоли объясняется высоким ядерно-цитоплазматическим соотношением и плотным расположением клеток с высокой плотностью гидрофобных мембран и на ДВИ опухоль имеет гиперинтенсивную структуру.

В процессе МРТ мониторинга пациентов с УМ значения ИКД значительно увеличивались уже через 1-2 месяца после СРХ (в то время как объем опухолевой ткани уменьшался только через 6 месяцев после СРХ): при начальных размерах – на 18,1% (через 11-12 месяцев – на 41,9%), средних – на 20,0% (через 11-12 месяцев – на 38,8%), больших – на 35,7% (через 11-12 месяцев – на 64,3%). Увеличение ИКД в процессе мониторинга после лечения свидетельствует о процессах некроза и уменьшении плотности опухолевых клеток. За время МРТ мониторинга локального рецидива УМ, в группе обследованных пациентов, не отмечалось. По данным [14], критерием локального рецидива принято считать уменьшение значений показателя ИКД.

На КТ изображениях опухоль (рис. 4 Д), расположенная постэкваториально, хорошо визуализируется в виде гомогенной гиперденсной структуры с четкими и ровными контурами, прилежащей к склероувеальному кольцу и проминирующей в стекловидное тело. Появление на томограммах

расположения клеток и маленький объем внеклеточного пространства ведут к уменьшению диффузии [11, 17].

Калибровочные эталоны для измерения ИКД отсутствуют. В качестве таковых могли бы использоваться водные растворы натрия хлорида или желатиновые гели, не обладающие клеточной структурой и имеющие естественно высокие значения ИКД. В качестве такого эталона *in vivo* в объеме интереса использовали стекловидное тело. Согласно нашим измерениям ИКД составило $(2,67 - 2,84) \cdot 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$, причем его величина не зависела от размеров УМ. Стекловидное тело глаза человека образовано особым видом специализированной оформленной соединительной ткани, представленной различными по происхождению и функциям клеточными дифферонами (гиалоциты, в основном располагающиеся на его границах) и межклеточным веществом, состоящим из основного гелеобразного вещества (99% воды), в которое погружены фибриллы коллагенового макромолекулярного остова.

размытой поверхности свидетельствует о присутствии экссудата. Большие опухоли после контрастирования имеют гетерогенную структуру в результате некроза и/или кровоизлияния.

Выводы

Применение методов лучевой визуализации (КТ и МРТ) в мониторинге лечения УМ после СРХ позволяет не только качественно, но и количественно выявить изменения, указывающие на прогрессирование или регресс опухоли. Таким образом, по значениям ИКД нам представляется возможным предположить степень злокачественности новообразования и прогнозировать ответ опухолевой ткани на проведенное лечение. Важным является то, что показатели ИКД начинают повышаться (на 18,1-35,7%) уже в первые месяцы после СРХ, что указывает на регресс опухолевой ткани, в то время как показатели размеров, структуры опухоли визуально изменялись не ранее 6 месяцев.

Возможность точности планирования облучения опухолевой ткани, с минимизацией облучения критических структур, по данным КТ и МРТ методов, позволяет улучшить результаты лечения пациентов с увеальной меланомой, особенно методом стереотаксической хирургии с улучшением качества жизни пациента.

Литература

1. **Авакян К. В.** Ранняя диагностика метастатической болезни у пациентов с увеальной меланомой: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.07 / Карине Вардановна Авакян; [НИИ глазных болезней им. Гельмгольца]. – М., 2018. – 143 с.
2. **Важенин А.В.** Первый опыт лечения меланомы хориоидеи на роботизированном линейном ускорителе «CYBER KNIFE»/ А.В. Важенин, И.Е. Панова, Л.Е. Семёнова // Сибирский онкологический журнал. – 2012. – № 1 (49). – С. 48-50.
3. **Забелин М.В.** Протонная лучевая терапия: возможности клинического применения и перспективы исследования/ М.В. Забелин, В.А. Климанов, Ж.Ж. Галаяудинова // Исследования и практика в медицине. – 2018. – №1. – С.82-95.
4. **Ширин Т. В.** Витальный прогноз при увеальной меланоме в отдаленные сроки после лечения. Автореф. дисс. канд. мед. наук. М., 2013. — 26 с.
5. **Яровой А.А.** Стереотаксическая радиохирugia «Гамма-нож» как альтернатива энуклеации у пациентов с увеальной меланомой (первые результаты)/А.А. Яровой, А.В. Голанов, С.Р. Ильялов// Офтальмохирургия. – 2014. – № 2. – С.74-80.
6. **Afshar A.R.** Uveal melanoma: Evidence for efficacy of therapy/ A.R. Afshar, B.E. Damato // Int. Ophthalmol. Clin. – 2015. – Vol. 55. – P. 23–43.
7. **Beenakker J.-W.M.** Clinical evaluation of ultra-high-field MRI for three-dimensional visualisation of tumour size in uveal melanoma patients, with direct relevance to treatment planning/ J.-W.M. Beenakker, A.G. Webb, G.P.M. Luyten // Magn. Reson. Mater. Phys. Biol. Med. – 2016. – Vol. 29. – P. 571–577.
8. **Char D.H.** History of ocular oncology / D.H. Char // Ophthalmology. – 1996. – Vol. 103, № 8. – P. 96-101.
9. **Ferreira T.A.** CT and MR imaging of orbital inflammation/ T.A. Ferreira, P. Saraiva, S.W. Genders // Neuroradiology. – 2018. – Vol. 60. – P. 1253–1266.
10. **Ferreira, T. A.** MRI of Uveal Melanoma/ T.A. Ferreira, L. Grech - Fonk, M.G. Jaarsma-Coes //Cancers. – 2019.– Vol. 11(3). – P. 377. doi:10.3390/cancers11030377
11. **Foti P.V.** Uveal melanoma: Quantitative evaluation of diffusion-weighted MR imaging in the response assessment after proton-beam therapy, long-term follow-up/ P.V. Foti, A. Longo, S. Palmucci // Radiol. Med. – 2017. – Vol. 122. – P. 131–139.
12. **Jaarsma-Coes M.G.** MR-imaging enables accurate diagnosis and follow-up in uveal melanoma patients after vitrectomy/M.G. Jaarsma-Coes, G.R. van Haren, J.W.M. Beenakker// Melanoma Res. – 2019. Jan 16.
13. **Jiang X.** Dynamic contrast-enhanced MRI of ocular melanoma/ X. Jiang, P. Asbach, B. Hamm//Melanoma Res. – 2015. – Vol. 25. – P. 149–156.
14. **Kamrava M.** Quantitative multiparametric MRI in uveal melanoma: Increased tumor permeability may predict monosomy 3/ M. Kamrava, A.R. Sepahdari, B.M. Ellingson // Neuroradiology. – 2015. – Vol. 57. – P. 833–840.
15. **Metastasis of uveal melanoma millimeter-by-millimeter in 8033 consecutive eyes/ C. L. Shields, M. Furuta, A. Thanngappan [et al] // Arch. Ophthalmol. – 2009. – Vol. 127(8). – P. 989-998.**
16. **Pulido J.S.** Correlation of histological findings from a large ciliochoroidal melanoma with CT perfusion and 3T MRI dynamic enhancement studies/ J.S. Pulido, N.G. Campeau, E. Klotz // Clin. Ophthalmol. – 2008. – №2. – P. 275-281.
17. **Ternovoy N.K.** Quantifiable tumor diffusion coefficient (overview and owndata) /N.K. Ternovoy, N.N. Kolotilov, O.V. Drobotun//Лучевая диагностика, лучевая терапия. – 2018. – № 3. – С. 70-76.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, которые могли бы повлиять на их мнение относительно предмета или материалов, описанных и обсуждаемых в данной рукописи.

Поступила 02.09.2019

Можливості променевої діагностики у моніторингу радіохірургічного лікування увеальної меланоми

Бабкіна Т.М., Вальчишин С.В., Спиженко Н.Ю., Дикан І.М., Колотілов М.М.

Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика; Київ (Україна)
ТОВ «Медичний центр імені акад. Ю.П. Спіженка», ТМ «Клініка Спіженка»; Київ (Україна)
Інститут ядерної медицини та променевої діагностики НАМН України Київ (Україна)

Увеальна меланома (УМ) – первинна високозлоякісна пухлина судинної оболонки ока нейроектодермального генезу. Можливо органосберігаюче лікування хворих з УМ на основі стереотаксичної радіохірургії (СРХ).

Мета. Оцінити можливості моніторингу променевими методами комп'ютерної (КТ), магніто-резонансної томографії (МРТ) результатів лікування після СРХ УМ.

Методи. Обстежено 26 хворих віком від 27 до 68 років. УМ систематизовані за класифікацією Shields. КТ обстеження проводилося на апараті Activion TSX-031A по протоколу болюсного сканування з ультравістом, МРТ обстеження – на апараті VantageAtlas з індукцією 1,5T з омнісканом по протоколу (T1, T2, FLAIR, T1Fsat, T2Fsat, Short 3D 2mmT1) з отриманням дифузійно зва-

жених зображень вимірюваного коефіцієнта дифузії (ВКД). СРХ виконувалася на лінійному прискорювачі «CyberKnife G4» з покриттям пухлини на 99,9%.

Результати. Вивчено результати КТ і МРТ семіотичних змін в результаті СРХ УМ. В процесі променевого моніторингу зображень ВКД УМ збільшилися через 1-2 місяці після СРХ (обсяг пухлин зменшувався через 6 місяців після СРХ): при початкових розмірах – на 18,1% (через 11-12 місяців – на 41,9%), середніх – на 20,0% (через 11-12 місяців – на 38,8%), великих – на 35,7% (через 11-12 місяців – на 64,3%).

Висновки. КТ і МРТ є інформативними методами діагностики хворих з УМ, дифузійно-зважена МРТ дає якісні і кількісні показники динамічних змін пухлинного процесу після СРХ.

Ключові слова: увеальна меланома, КТ, МРТ, стереотаксична радіохірургія.