

(40)

# Zastosowanie kolorowej ultrasonografii dopplerowskiej do oceny skuteczności brachyterapii u pacjentów z czerniakiem błony naczyniowej

*An application of Color Doppler ultrasonography in evaluate of brachytherapy in patients with uveal melanomas*

Ewa Proniewska-Skrętek<sup>1</sup>, Renata Zalewska<sup>1</sup>, Andrzej Ustymowicz<sup>2</sup>, Paweł Kraśnicki<sup>1</sup>, Zofia Mariak<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Z Kliniki Okulistyki Akademii Medycznej w Białymstoku

Kierownik: prof. dr hab. n. med. Zofia Mariak

<sup>2</sup> Z Zakładu Radiologii Akademii Medycznej w Białymstoku

Kierownik: prof. dr hab. n. med. Jerzy Walecki

## Summary:

Uveal melanomas, even those of big size, are recently more readily treated conservatively, with radiotherapy, though the efficiency of this treatment has not been yet established.

**Purpose:** Of the study was the assessment of the usefulness of Color Doppler (CD) or Power Doppler (PD) examination in monitoring the effectivity of brachytherapy in the management of melanomas.

**Material and methods:** Examination was performed in 15 patients, who were treated because of medium size or large uveal melanomas, with plaque radiation (brachytherapy). CD/PD examination of blood flow within the tumor, with the use of SonoVue contrast agent in several cases, was performed before institution of the therapy and two times after the treatment, as follow-up.

**Results:** Regression of the tumor and gradual atrophy of its neovascularisation was observed in all the examined patients. The enhancement of Color Doppler imaging with contrast agent helps in making decision to further therapeutic options as complex situation.

**Conclusions:** Color and Power Doppler ultrasonography is a helpful method in monitoring the effectivity of brachytherapy in patients with uveal melanomas.

## Słowa kluczowe:

kolorowa ultrasonografia dopplerowska, czerniak błony naczyniowej, brachyterapia.

## Key words:

Color Doppler ultrasonography, uveal melanoma, brachytherapy.

Guzy przerzutowe naczyniówki są najczęstszymi nowotworami wewnątrzgałkowymi u osób dorosłych, natomiast czerniak złośliwy błony naczyniowej dominuje wśród guzów pierwotnych (3). Czasy, gdy w przypadku dużych, a często i mniejszych guzów leczeniem z wyboru było usunięcie gałki ocznej, nawet przy zachowanej dobrej ostrości wzroku (13), szczęśliwie mamy już za sobą. Coraz większego znaczenia nabiera bowiem zachowawcze leczenie o charakterze miejscowej radioterapii, do której wskazania są systematycznie rozszerzane (14). W metodzie tej najczęściej wykorzystuje się radioaktywny ruten lub jod, które z kształtki naszywanej na twardówkę w rzucie guza emitują promieniowanie gamma lub beta, co inicjuje procesy zakrzepowe i martwicę (2). Naturalnym następstwem tych procesów jest obliteracja patologicznych naczyń guza (12). Zniszczenie unaczynienia guza i wytworzenie blizny uważa się za dowód na miejscowe wyleczenie nowotworu (4). Często jednak pojawiają się wątpliwości dotyczące wyleczenia choroby, a tym samym decyzji o konieczności kontynuowania procedury terapeutycznej.

Ultrasonografia dopplerowska z obrazowaniem w kolorze, szczególnie po wzmocnieniu efektu obrazowania za pomocą

kontrastu, może stanowić dobrą metodę obiektywnej i pewnej oceny stopnia osiągniętego uszkodzenia tkanki guza. Postanowiono przekonać się o tym, wykonując badania pilotażowe w grupie chorych z rozpoznaniem czerniakiem naczyniówki, zakwalifikowanych do leczenia metodą brachyterapii.

## Material i metody

Badaniami objęto grupę 15 osób, 7 kobiet i 8 mężczyzn w wieku od 42 do 67 lat ( $59,2 \pm 6,8$ ), diagnozowanych w Klinice Okulistyki AMB w ciągu ostatnich 5 lat z powodu podejrzenia czerniaka złośliwego błony naczyniowej o znacznych rozmiarach. Obecność guza, jego wielkość i topografię ustalano w toku rutynowego badania ultrasonograficznego w prezentacji A i B, wykonywanego aparatem Sonomed sondą 2000 lub 1000. Opierając się na wyniku badania ultrasonograficznego i zgodnie z klasyfikacją American Academy of Ophthalmology (1) 6 guzów (u 4 kobiet i 2 mężczyzn) zaliczono do grupy guzów średnich, a 9 pozostałych (u 4 kobiet i 5 mężczyzn) – do grupy guzów dużych. U każdego chorego przeprowadzono podstawowe badanie okulistyczne wraz z polem widzenia.

Do badań dopplerowskich typu USG-CD/PD użyto aparatu firmy Toshiba SSH-140 z sondą liniową o częstotliwości 7,5 MHz. Zdiagnozowane w ten sposób guzy, mimo ich znacznych rozmiarów, zostały zakwalifikowane do leczenia zachowawczego metodą brachyterapii. Dokonując kwalifikacji, kierowano się dodatkowo niezbyt zaawansowanym wiekiem pacjentów.

W okulistycznym ośrodku krakowskim Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum zastosowano płytki z radioaktywnym jodem  $J^{125}$  lub rutenem  $Ru^{106}$ , dobierając odpowiednie parametry zgodnie z obowiązującymi zasadami. W 8 przypadkach brachyterapię połączono z termoterapią przezręczniczną (transpupilar thermotherapy – TTT).

Po tym leczeniu pacjenci zostali dwukrotnie poddani badaniom kontrolnym w białostockiej klinice okulistyki. Oprócz podstawowej diagnostyki okulistycznej, obejmującej także klasyczne badanie USG w opcji B, każdorazowo wykonywano u nich badanie USG-CD/PD, aby zestawić ze sobą obrazy prezentujące dynamikę naczyniową w obrębie guzów. Pierwsze badanie kontrolne miało miejsce po upływie 3-4 miesięcy od momentu przebytej brachyterapii, natomiast drugie – po upływie pół roku (6-7 miesięcy). W wybranych 3 przypadkach wykonano dodatkowo badanie z kontrastem: do żyły odłokciowej podawano 8  $\mu$ l/ml środka kontrastowego SonoVue firmy Bracco – zawierającego sześciofluorek siarki jako substancję czynną – w dawce od 2,0 ml do 2,4 ml. Dotyczyło to tych chorych, u których interpretacja wyniku badania dopplerowskiego, wykonanego po brachyterapii, nastrożała wątpliwości.

**Wyniki**

W pierwszym kontrolnym badaniu ultrasonograficznym, przeprowadzonym po 3-4 miesiącach po brachyterapii, we wszystkich badanych oczach obserwowano wyraźne zmniejszenie wielkości guza wewnątrzgałkowego. W grupie guzów zakwalifikowanych wg skali jako średnie uzyskano zmniejszenie największej średnicy podstawy guza przeciętnie o 2,8 mm (20,1%) i wysokości – o 1,6 mm (36%).

W grupie guzów dużych zmiany te były nieco mniejsze. Odnotowana redukcja średnicy wynosiła tu przeciętnie około 2,1

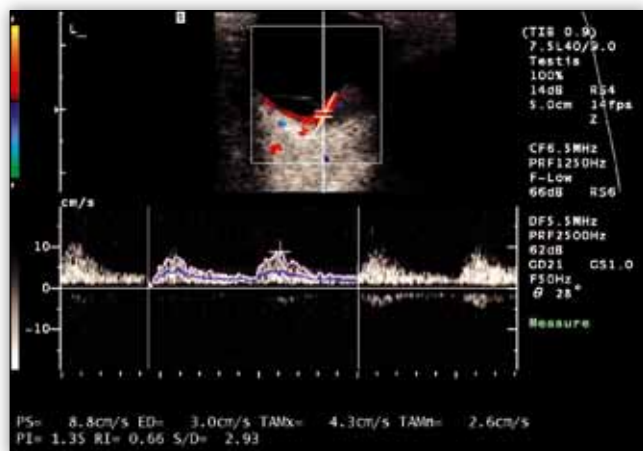
mm, co stanowiło 12% średniej wartości wyjściowej, natomiast redukcja wysokości osiągnęła poziom 1,6 mm (21%). W 8 przypadkach (53,3%), niezależnie od udowodnionego zmniejszenia wielkości guza, badania USG-CD wykazały obecność patologicznych naczyń krwionośnych, przy czym parametry przepływu krwi w tych naczyniach uległy znacznemu obniżeniu, co oznaczało zwolnienie przepływu krwi (ryc. 1).

Wśród pozostałych 7 guzów (46,7%), z zastosowaniem techniki USG-PD, w 4 stwierdzono obecność przepływu krwi, a w 3 innych wynik badania USG-PD nie był jednoznaczny. Powtórzone w tych 3 przypadkach badanie dopplerowskie z kontrastem SonoVue potwierdziło całkowitą regresję naczyń patologicznych guza jedynie w jednym z nich (6,7%), co łącznie daje wynik 60% przypadków z potwierdzoną różnego stopnia regresją unaczynienia (ryc. 2a i 2b). Ze względu na zmniejszoną przezierność soczewki w tym ostatnim przypadku nie była możliwa weryfikacja wyniku na podstawie angiografii fluoresceinowej.



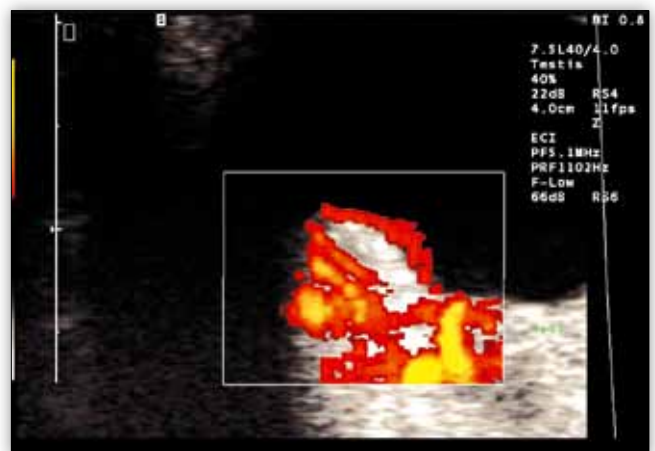
Ryc. 2a. Obraz USG PD czerniaka naczyniówki przed podaniem kontrastu.

Fig. 2a. USG PD picture of uveal melanoma before contrast agent injection.



Ryc. 1. Obraz USG CD czerniaka naczyniówki – przepływ krwi w naczyniu guza.

Fig. 1. USG PD picture of uveal melanoma; flow velocity in tumor's vessel.



Ryc. 2b. Obraz USG PD czerniaka naczyniówki po podaniu środka kontrastowego.

Fig. 2b. USG PD picture of uveal melanoma after contrast agent injection.

W kolejnym badaniu kontrolnym, które przeprowadzono po upływie pół roku od przebytej radioterapii, pomiary ultrasonograficzne wykazały dalsze zmniejszenie masy guzów u 13 pacjentów, co daje wysoki odsetek 86,7%. W 4 oczach (26,7%) zaobserwowano powstanie litej blizny siatkówkowo-naczyniówkowej. W badaniach USG-CD/PD w 6 oczach z czerniakiem złośliwym błony naczyniowej (40%) stwierdzono brak przepływu krwi w naczyniach krwionośnych guza. Tylko w 2 przypadkach guzów dużych (13,3%), w których redukcja tkanki patologicznej była stosunkowo niewielka, a rejestrowane parametry przepływu krwi potwierdzały obecność bogatego utkania naczyniowego, podjęto decyzję o usunięciu gałki ocznej (ryc. 3).



**Ryc. 3.** Obraz USG PD czerniaka naczyniówki 6 miesięcy po brachyterapii (przed enukleacją gałki ocznej).

**Fig. 3.** USG PD picture of uveal melanoma six months after brachytherapy (before enucleation).

W pozostałych 7 przypadkach (46,7%) decyzję o ewentualnej kolejnej brachyterapii odroczone, pozostawiając chorych do dalszej obserwacji.

## Dyskusja

Badania dopplerowskie są coraz częściej rutynowo stosowane w diagnostyce różnicowej guzów wewnątrzgałkowych. W swoich pracach Yang i wsp. (20), Wolff-Kormann i wsp. (17) oraz Ivekovic i wsp. (8) wykazali, iż wykonując te badania, można z blisko stuprocentową pewnością wykluczyć schorzenia typu AMD, krwotoki podsiatkówkowe czy podnaczyniówkowe. Badacze chińscy (20), analizując spektrum przepływu krwi w zidentyfikowanych naczyniach tkanek patologicznych dna oka, próbowali określić kryteria pozwalające różnicować guzy: unaczynione (naczyniaki), przerzutowe, siatkówczaki czy też czerniaki naczyniówki. Badania ultrasonograficzne mają tę zaletę, że pozwalają monitorować zarówno ewentualny postęp choroby, jak i skuteczność zastosowanego leczenia zachowawczego. Klasyczne badanie USG pozwala zaobserwować zmianę wielkości tkanki guzowej, ale nie jest to jednoznaczne z oceną zaniku unaczynienia, determinującego progresję choroby. Wiadomo, iż procesy angiogenezy decydują o ekspansji guza (15). Uszkodzenie przez promieniowanie łożyska naczyniowego czerniaka oraz powstanie nieunaczynionej blizny siatkówkowo-naczyniówkowej mogą stanowić wyznaczniki skuteczności zastosowanej miejscowo radioterapii.

W niniejszej pracy wynikami badań dopplerowskich postuluje się przede wszystkim do określenia, czy i w jakim stopniu po brachyterapii doszło do uszkodzenia patologicznego unaczynienia guza. W ponad połowie guzów w badaniu USG-CD zarejestrowano przepływy krwi w ich strukturze, chociaż parametry przepływu uległy obniżeniu. Bardziej czułe badanie USG-PD wykazało we wczesnym okresie po radioterapii całkowitą regresję unaczynienia jedynie w jednym czerniaku. Wolff-Kormann i wsp. (18) w podobnej grupie pacjentów wykazali obecność unaczynienia w 19 spośród 20 naświetlanych guzów (95%), a znaczące obniżenie rejestrowanych parametrów przepływu dopiero po 6 miesiącach. W innym opracowaniu (19) ten sam zespół badaczy przedstawił wyniki badań prospektywnych, zwracając uwagę na to, że regresja unaczynienia tkanki guzowej trwa w czasie. Badania przepływowe, jako standardowe procedury oceny skuteczności leczenia, były też wykorzystywane przez Guthoffa i wsp. (6,7). Rejestrowane przez nich spadki prędkości przepływu krwi w naczyniach czerniaków poddanych naświetlaniu były sygnałem świadczącym o pozytywnej odpowiedzi na zastosowane leczenie.

Do całkowitego zaniku unaczynienia dochodzi najprawdopodobniej stopniowo (16). Może to stanowić wyjaśnienie, dlaczego w naszych badaniach kontrolnych pierwszej tury znalazł się tylko jeden przypadek z potwierdzonym zanikiem unaczynienia. W badaniach kolejnych liczba oczu, w których techniką dopplerowską, zwłaszcza USG-PD, nie zarejestrowano przepływu krwi, wzrosła o kolejne 5 przypadków, co razem daje 40% chorych z odnotowaną regresją guza. Regan i wsp. (10) zaobserwowali odsetek liczby guzów bez obecnych naczyń krwionośnych na poziomie 37% również dopiero po 6 miesiącach od naświetlania.

Istotnym osiągnięciem jest możliwość zastosowania w badaniach dopplerowskich środka kontrastowego. Substancją czynną są w nim mikropęcherzyki gazu (w przypadku preparatu SonoVue tworzy je sześciofluorek siarki), które dzięki bardzo niewielkim rozmiarom, mniejszym niż średnica krwinki czerwonej, odbijając wiązkę ultradźwiękową inaczej niż otaczające tkanki, zapewniają lepszą widoczność unaczynionych struktur. Tym samym poprawia się jakość odbieranego sygnału i pojawia się możliwość rejestracji przepływu krwi w głęboko położonej tkance guzowej. Lamke i wsp. (9), badając czerniaki naczyniówki, wykorzystywali inny preparat kontrastowy – Levovist. Stwierdzili oni, iż zastosowanie kontrastu zwiększyło wykrywalność unaczynienia w tkance guza z 90% do 95%. Forte i wsp. (5) w badanych 21 czerniakach wykazali obecność gęstej sieci naczyń w wewnętrznej masie guza, która nie była widoczna w badaniu USG-PD. Przeprowadzone przez nich badanie z kontrastem okazało się szczególnie czułym testem skuteczności zastosowanego leczenia, bowiem już tydzień po terapii TTT zaobserwowano zaniki mikrokrążenia w tkance guza, stabilizujące się po 6 miesiącach na poziomie około 80%.

Ogromne możliwości szeroko pojętych badań ultrasonograficznych, a zwłaszcza kolorowej ultrasonografii dopplerowskiej, dotyczące diagnostyki i monitorowaniu leczenia unaczynionych guzów wewnątrzgałkowych, w tym szczególnie czerniaka złośliwego naczyniówki, sprawiają, że decyzje o usunięciu gałki ocznej podejmowane są obecnie zdecydowanie rzadziej, nawet jeśli mamy do czynienia z guzem o znacznych rozmiarach.

## Wnioski

1. Ultrasonograficzne badanie dopplerowskie CD/PD jest niezwykle przydatne w jakościowej ocenie skuteczności zachowawczego leczenia czerniaków błony naczyniowej metodą brachyterapii.
2. Zastosowanie środka kontrastowego, który poprawia obrazowanie efektu diagnostycznego w trudnych przypadkach guzów unaczynionych, może uprościć podjęcie decyzji co do dalszego postępowania terapeutycznego.

## Piśmiennictwo

1. *Basic and Clinical Science Course-section 4. Ophthalmic. Pathology and Intraocular tumors. American Academy of Ophthalmology.* USA 1998-1999, 4, 237-252.
2. Chiquet C, Grange JD, Ayzac L, Chauvel P, Patricot LM, Devouassoux Shidheboran M: *Effects of proton beam irradiation on uveal melanomas: comparative study of Ki-67 expression in irradiated versus non-irradiated melanomas.* Br J Ophthalmol 2000, 84(1), 98-102.
3. De Potter P: *Ocular manifestations of cancer.* Curr Opin Ophthalmol 1998, 9(6), 100-1004.
4. Devouassoux Shidheboran M, Grange JD, Patricot LM Adeleine P, Chauvel P, Chiquet C, Vitrey D, Thivoley Bejui F: *Histopathologic study of uveal melanoma of the choroids after proton therapy.* Ann Phatol 1997, 17(3), 187-192.
5. Forte R, Cennamo G, Staibano S, De Rosa G: *Echographic examination with new generation agent of choroidal malignant melanomas.* Acta Ophthalmol Scan 2005, 83(3), 374-354.
6. Guthoff R, Winkler P, Winkler P, Berger R: *Diagnosis and treatment control of choroidal melanomas – the role of B scan and Doppler technique.* Acta Ophthalmol Suppl 1992, 204, 59-61.
7. Guthoff RF, Beger RW, Winkler P, Helmke K, Chumbley LC: *Doppler ultrasonography of malignant melanomas of uvea.* Arch Ophthalmol 1991, Apr.109 (4), 537-541.
8. Ivekovic R, Lovrencic-Huzjan A, Mandic Z, Talan-Hronilovic H: *Color Doppler flow imaging of ocular tumors.* Corat Med J 2000, 41(1), 72-75.
9. Lamke AI, Hosten N, Richter M, Bechrakis NE, Foster P, Puls R, Gutberlet M, Felix D: *Contrast-enhanced color Doppler sonography of uveal melanomas.* J Clin Ultrasound 2001, May 299(4), 205-211.
10. Regan S, Egan KM, Hart L, Gragoudas ES: *Color Doppler imaging of untreated and irradiated choroidal melanomas.* Eur J Ophthalmol 2001, 11(2), 150-155.
11. Robertson DM: *Changing concepts in the treatment of the choroidal melanoma.* Am J Ophthalmol 2003, Jun.136(1), 161-170.
12. Saornil MA, Egan KM, Gragoudas ES, Seddon JM, Walsh SM, Albert DM: *Histopathology of proton beam-irradiated vs enucleated uveal melanomas.* Arch Ophthalmol 1992, 110(8), 1112-1118.
13. Shields JA, Shields CL, De Potter P, Singh AD: *Diagnosis and treatment of uveal melanoma.* Semin Oncol 1996, dec. 23(6), 763-767.
14. Starzycka M, Słomska J, Romanowska B: *Zastosowanie brachyterapii w leczeniu czerniaków naczyniówki.* Klin Oczna 1999, 1-2(10), 19-22.
15. Straume O, Slavesen HB, Akslen LA: *Angiogenesis is prognostically important in vertical phase in melanomas.* Int J Oncol 1999, 15, 595-599.
16. Toivonen P, Makite T, Kujala E, Kivela T: *Macrophages and microcirculation in regressed and partially regressed irradiated choroidal and ciliary body melanomas.* Curr Eye Res 2003, 27(4), 2387-45.
17. Wolff-Kormann PG, Kormann BA, Hasenfratz GC, Spengel FA: *Duplex and Color Doppler ultrasound in differential diagnosis of choroidal tumors.* Acta Ophthalmol, Suppl 1992, (204), 66-70.
18. Wolff-Kormann PG, Kormann BA, Riedel KG, Hasenfratz GC, Stefani FH, Spengel FA, Loud OE: *Quantitative color Doppler imaging in untreated and irradiated choroidal melanoma.* Invest Ophthalmol Vis Sci 1992, 33(6), 1928-1933.
19. Wolff-Kormann PG, Kormann BA, Riedel KG, Hasenfratz GC, Spengel FA: *Quantitative duplex and color Doppler ultrasound in the follow-up of beta-irradiated choroidal melanomas. A prospective study.* Ger J Ophthalmol 1992, 1(3-4), 151-155.
20. Yang W, Hu S, Wang I, Wang L, Zheng B: *Color Doppler imaging diagnosis of intraocular tumor.* Chin Med J (Engl) 1997, Sept. 110(9), 664-666.

Praca wpłynęła do Redakcji 20.07.2006 r. (875)  
Zakwalifikowano do druku 21.02.2007 r.

Adres do korespondencji (Reprint requests to):  
dr n. med. Ewa Proniewska-Skrętek  
Klinika Okulistyki Akademii Medycznej  
15-267 Białystok  
ul. M. Skłodowskiej-Curie 24a