

Ocena skuteczności terapii fotodynamicznej (PDT) u chorego leczonego z powodu objawowego ograniczonego naczylniaka naczyńiówki

PIOTR OLEKSY, IZABELLA KARSKA-BASTA, BARBARA JAKUBOWSKA, ARKADIUSZ POGRZEBIELSKI, BOŻENA ROMANOWSKA-DIXON

Katedra Okulistyki
Uniwersytetu
Jagiellońskiego CM,
Klinika Okulistyki
i Onkologii Okulistycznej
Szpitala Uniwersyteckiego
w Krakowie

Kierownik Kliniki:
Prof. dr hab. n. med.
Bożena
Romanowska-Dixon

Adres do korespondencji:
Dr Piotr Oleksy,
Katedra i Klinika
Okulistyki i Onkologii
Okulistycznej,
Uniwersytet Jagielloński,
Collegium Medicum,
ul. Kopernika 38,
31-501 Kraków

Cel pracy

Ocena skuteczności terapii fotodynamicznej (PDT) w leczeniu objawowych ograniczonych naczylniaków naczyńiówki.

Materiał i metodyka

Przedstawiono przypadek 49-letniego mężczyzny, skierowanego do Kliniki Okulistyki i Onkologii Okulistycznej w Krakowie z rozpoznaniem guza wewnątrzgałkowego oka lewego. Przeprowadzono pełne badanie okulistyczne uzupełnione o angiografię fluoresceinową (AF), ultrasonografię (USG) oraz optyczną koherentną tomografię (OCT). Chorego zakwalifikowano do PDT. Po 12 tygodniach powtórnie przeprowadzono wszystkie wymienione wyżej badania.

Postępowanie

Terapię fotodynamiczną wykonano za pomocą fotouczulacza werteporfiny (Visudyne) firmy Novartis oraz fotoaktywatora OPAL firmy Lumenis-Coherent z lampą szczelinową firmy Topcon. Przed rozpoczęciem naświetlania falą o długości 689 nm podawano dożylnie werteporfinę w ilości 6 mg/m² powierzchni ciała. Średnicę ogniska lasera ustalano na podstawie średnicy przecieku naczyńiowego fluoresceiny we wczesnych fazach AF. Po 15 minutach od początku dożylnego wstrzykiwania werteporfiny naczylniaka poddano ekspozycji wiązkę lasera w dawce 50 J/cm² przez 83 s.

Ocena

W trakcie obserwacji oceniano obecność lub brak płynu śródsiatkówkowego w badaniu oftalmoskopowym, AF oraz OCT siatkówki, najlepiej skorygowaną ostrość wzroku (BCVA) na tablicach Snellena oraz grubość guza za pomocą badania USG w prezentacji B.

Wyniki

U omawianego chorego jednorazowe wykonanie PDT okazało się wystarczające, by nastąpiło całkowite wchłonięcie płynu śródsiatkówkowego. BCVA poprawiła się z 0,2 do 0,9 do dali i z 1,5 do 0,5 do bliży. Grubość ograniczonego naczylniaka naczyńiówki zmniejszyła z 2,9 do 2,2 mm. Nie stwierdzono żadnych poważnych miejscowych ani ogólnych działań niepożądanych zastosowanego leczenia.

Wprowadzenie

Naczylniak naczyńiówki jest łagodnym, stosunkowo rzadko występującym guzem o typie hamartoma. Występuje w dwóch formach: jako zmiana ograniczona (częściej) lub w postaci rozlanej towarzysząc zespołowi Sturge-Webera [1]. Ograniczony naczylniak naczyńiówki występuje

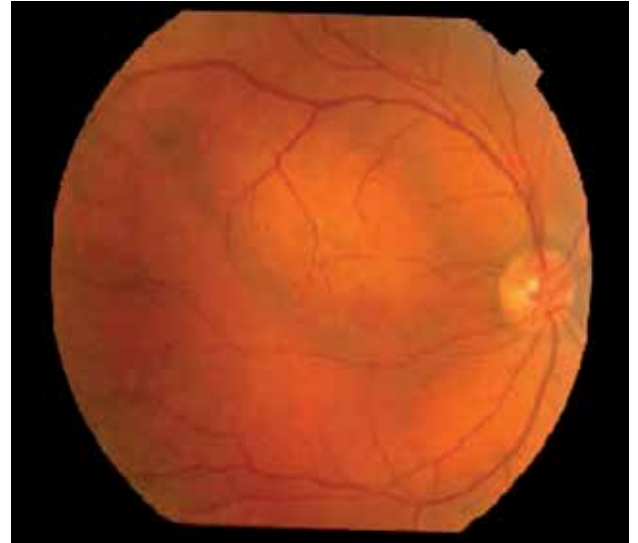
je jako okrągły lub owalny guz o gładkich obrysach, najczęściej o zabarwieniu pomarańczowo-czerwonym. Z reguły jest umiejscowiony w tylnym biegunie gałki ocznej w okolicy plamkowej lub okołotarczowej [1]. Objawy funkcjonalne mogą być różnie nasilone, od przebiegu bezobjawowego do znacznego pogorszenia ostrości wzroku [1]. Przewlekły przebieg płynu z naczyń patologicznych gromadzący się

pod siatkówką w znacznym stopniu upośledza ostrość wzroku u osób dotkniętych tym schorzeniem. Leczenie jest wdrażane u chorych na tzw. objawowe naczyniaki naczyniówki, gdy ostrość wzroku zmniejsza się z powodu surowiczego odwarstwienia siatkówki, nadwzroczności wywołanej obecnością guza, zwyrodnienia siatkówki znajdującej się w bezpośrednim sąsiedztwie guza lub tworzącej się neowaskularnej błony naczyniówkowej (CNV) [2].

Początkowo w terapii objawowych ograniczonych naczyniaków naczyniówki wykorzystywano łuk argonowy, fotokoagulację laserem argonowym i przezręczniczą termoterapię. Wszystkie te metody przyczyniały się do powstania blizny trwale pogarszającej funkcje oka, ponieważ uszkadzały siatkówkę, często w części centralnej [3-8].

PDT działa wybiórczo na nieprawidłowe naczynia doprowadzając do ich zamknięcia. Nie uszkadza przy tym znacząco warstwy neurosensorycznej siatkówki [9]. W badaniach doświadczalnych, podczas których obficie unaczyniony guz wszczepiano do przestrzeni nadnaczyniówkowej, po zastosowaniu PDT obserwowano całkowitą regresję guza [10]. Wyniki te, w połączeniu ze skutecznym ograniczaniem przez PDT przecieków z patologicznych naczyń naczyniówki, przemawiają za stosowaniem tej metody u chorych na objawowe ograniczone naczyniaki naczyniówki.

Wstępne wyniki badań oceniających zastosowanie PDT w różnych protokołach leczniczych są obiecujące [12-27]. U przedstawionego niżej chorego oceniano wyniki leczenia ograniczonego naczyniaka naczyniówki metodą PDT według standardowego protokołu leczniczego dla terapii fotodynamicznej, wykorzystywanego podczas leczenia zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem. W krakowskiej Klinice Okulistyki i Onkologii Okulistycznej wprowadzono PDT jako standardową metodę leczenia małych (do 3 mm grubości) objawowych ograniczonych naczyniaków naczyniówki u ponad 30 chorych.

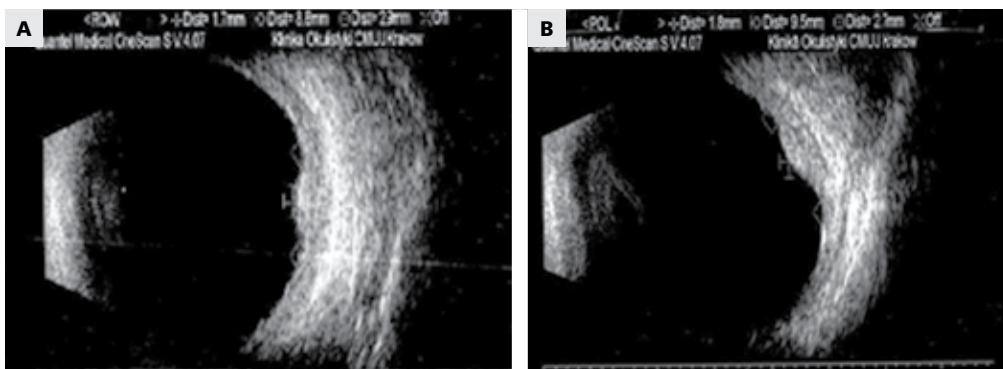


Rycina 1. Fotografia dna oka. W kwadrancie skroniowo-górnym jest widoczny jasnoróżowy guz oddalony o około 1,5 mm od tarczy nerwu wzrokowego

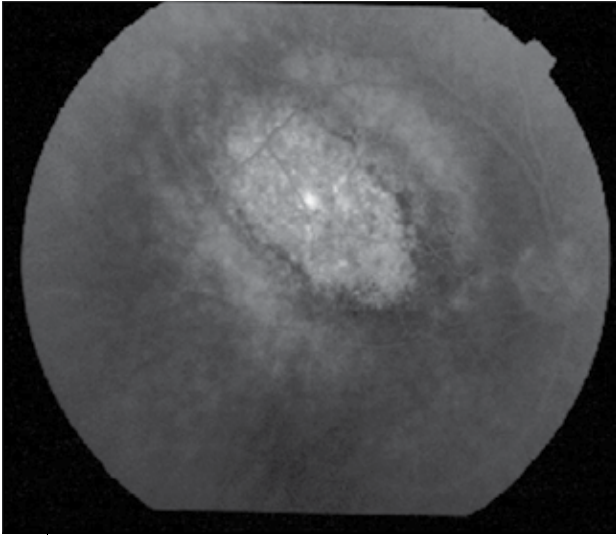
Opis przypadku

Mężczyznę w wieku 49 lat skierowano do Kliniki Okulistyki i Onkologii Okulistycznej w Krakowie z rozpoznaniem guza wewnątrzgałkowego oka lewego. Chory zgłaszał trwałe od kilku miesięcy pogorszenie widzenia oraz metamorfopsje. Dotychczas nie był leczony z powodu chorób oczu.

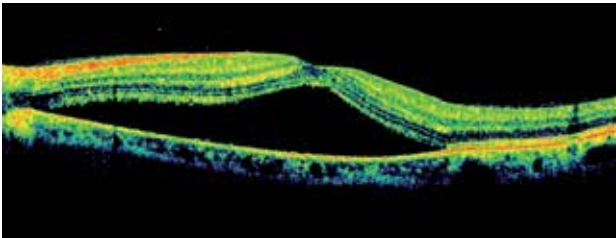
W badaniu stwierdzono: BCVA do dali oka prawego (OP) 1,0, oka lewego (OL) 0,2, BCVA do bliży OP 0,5 i OL 1,25. Ciśnienie wewnątrzgałkowe oceniane metodą bezkontaktową wyniosło w OP 12 mm Hg, a w OL 14 mm Hg. Badanie w lampie szczelinowej nie wykazało żadnych zmian w zakresie przedniego odcinka obojga



Rycina 2 A i B. Obraz USG w prezentacji B. Widoczny guz o wymiarach 9,5 x 8,6 mm (średnica podstawy) i 2,9 mm (grubość ze ścianą gałki ocznej)



Rycina 3. Obraz AF. Hiperfluorescencja w kształcie owocu morwy



Rycina 4. OCT. Obszar naczyniówki modelujący siatkówkę i płyn śródsiatkówkowy

oczu. Oftalmoskopia pośrednia przeprowadzona za pomocą soczewki Volka ujawniła obecność jasnoróżowego guza w kwadrancie skroniowo-górnym tylnego bieguna oka, w odległości około 1,5 mm od tarczy nerwu wzrokowego.

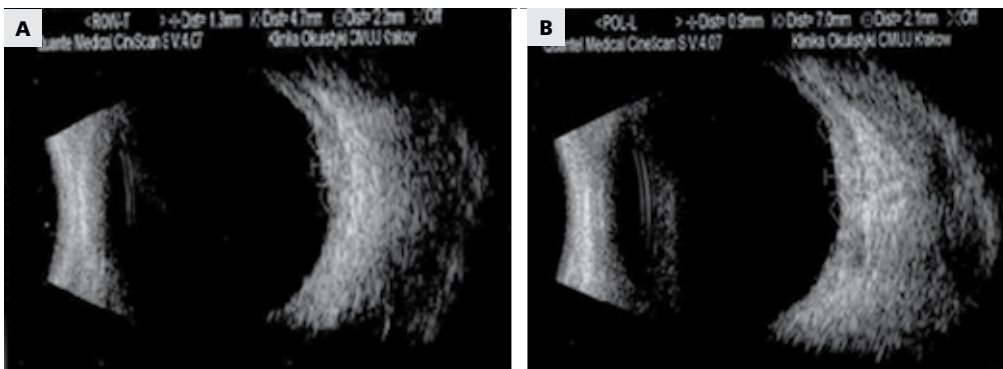
Pozostałe struktury tylnego odcinka obojga oczu oraz ciało szkliste były prawidłowe. W badaniu ultrasonograficznym uwidoczniiono guz o wymiarach $9,5 \times 8,6$ mm podstawy i 2,9 mm grubości ze ścianą gałki ocznej. W AF opisano intensywną hiperfluorescencję w kształcie owocu morwy narastającą we wczesnej fazie i utrzymującą się do późnych faz badania. W badaniu OCT uwidoczniiono obszar naczyniówki modelujący siatkówkę, a także płyn śródsiatkówkowy (ryc. 1-4).

Na podstawie uzyskanych wyników badań ustalono rozpoznanie ograniczonego naczyniaka naczyniówki i zakwalifikowano chorego do leczenia metodą PDT.

Podczas badania kontrolnego przeprowadzonego po 12 tygodniach od zabiegu uzyskano następujące wyniki w oku chorym: BCVA do dali 0,9, do bliży 0,5, ciśnienie wewnątrzgałkowe 14 mm Hg. W obrazie USG zanotowano zmniejszenie się wymiarów podstawy guza do $4,7 \times 7,0$ mm i grubości ze ścianą gałki ocznej do 2,2 mm. W badaniu AF hiperfluorescencja nie narastała w późniejszych fazach badania, a w OCT nie stwierdzono płynu śródsiatkówkowego (ryc. 5-7).

Omówienie

Wcześniejsze metody leczenia chorych z ograniczonymi naczyniakami siatkówki były początkowo skuteczne, z czasem jednak dochodziło do wznowy lub do utraty widzenia, gdy guz był umiejscowiony w plamce [3-8]. Za pomocą fotokoagulacji uszkadzano jedynie powierzchowne części guza, dlatego przeciek często nawracał, co prowadziło do dalszego pogorszenia funkcji zajętego oka [5,6]. Napromienianie ze źródła zewnętrznego lub brachyterapia pozwalały często uzyskać całkowitą regresję guza oraz przyłożenie się siatkówki, wymagało to jednak przeprowadzenia dwóch zabiegów chirurgicznych.

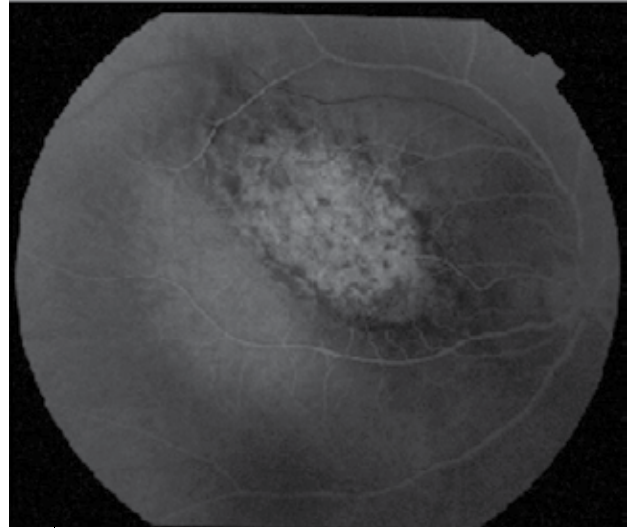


Rycina 5 A i B. Obraz USG w prezentacji B po PDT. Zmniejszenie wymiarów guza do $7,0 \times 4,7$ mm (średnica podstawy) i 2,2 mm (grubość ze ścianą gałki ocznej)

gicznych i łączyło się z ryzykiem wystąpienia powikłań popromiennych. Przezroczysta termoterapia również wywołuje wtórne zmiany w fotoreceptorach i warstwie nabłonka barwnikowego, a choć jest skuteczna w leczeniu zewnątrzplamkowego naczyniaka naczyniówki, nie powinna być metodą z wyboru u chorych, u których guzy są położone bezpośrednio w sąsiedztwie plamki.

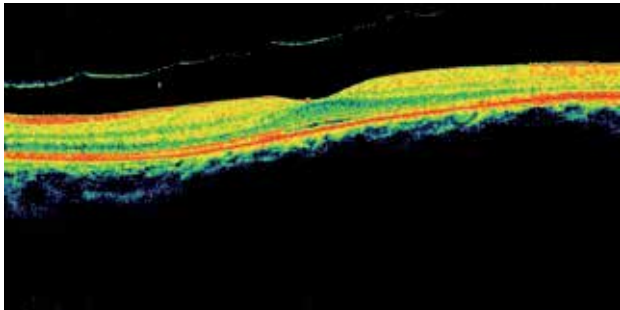
PDT powoduje wybiórcze fotochemiczne uszkodzenie komórek śródbłonka naczyń, oszczędza natomiast inne części siatkówki. Mechanizm działania PDT w leczeniu tej grupy chorych jest zbliżony do następstw leczenia chorych z powodu neowaskularyzacji naczyniówkowej, słuszności tego poglądu nie potwierdzono jednak wynikami badań histopatologicznych [9,11]. Wykorzystanie PDT w leczeniu chorych na ograniczone naczyniaki naczyniówki oparto na rezultatach badań doświadczalnych, w których potwierdzono, że dożylne podanie fotouczulacza, a następnie działanie laserem o długości wiązki 692 nm, doprowadzają do martwicy guza z powodu fotozakrzepicy śródbłonka naczyń.

PDT jest bezpieczną metodą, pozwalającą na szybkie uzyskanie wyników leczenia. Stała się szeroko dostępna w ambulatoriach. Dla porównania, brachyterapia jest metodą leczenia chirurgicznego, a terapia wiązką protonów nie jest powszechnie dostępna.



Rycina 6. Obraz AF po PDT. Hiperfluorescencja jest mniej nasilona w porównaniu z obrazem sprzed leczenia

Wyniki badań klinicznych, podczas których oceniano przydatność różnych protokołów PDT w leczeniu chorych na ograniczone naczyniaki naczyniówki, uzna-



Rycina 7. OCT po PDT. Nie uwidoczniło się płynu śródsiatkówkowego

no za zadowalające [12-27]. Opierając się na tych doniesieniach, można przyjąć, że najlepszą z dostępnych metod leczenia tej grupy chorych jest właśnie PDT. Nie opracowano jednak dotąd standardowego schematu leczenia tą metodą chorych na naczyniaki naczyniówki [15,19,25].

Wykazano, że u wielu chorych po zastosowaniu PDT dochodzi do powtórnego przyłożenia się siatkówki i zmniejszenia rozmiarów guza. Porrini i wsp. [19] utrzymują, że głównym celem leczenia powinna być całkowite eliminacja płynu podsiatkówkowego i zamknięcie sieci naczyń. Dopiero takie postępowanie może spowodować całkowitą regresję guza i nie dopuszcza do jego nawrotu, a nie zmniejsza jedynie jego rozmiary. Z kolei Jurklic i wsp. [18] sugerują, że ponowne leczenie jest konieczne jedynie w razie utrzymywania się płynu podsiatkówkowego.

Podczas niemal wszystkich przeprowadzonych wcześniejszych badań [11-15,17-28] nie wykonywano badania OCT, pozwalającego na obiektywną ocenę występowania lub braku płynu podsiatkówkowego. Nawet jeśli nie udaje się go uwidocznić w AF, ultrasonografii lub oftalmoskopii, można to zrobić w OCT. Badanie to pozwala również ocenić całkowite przywrócenie anatomicznych uwarunkowań dołączka po leczeniu [16].

Doświadczenie autorów, uzyskane m.in. dzięki leczeniu przedstawionego chorego, pozwala sądzić, że zastosowanie PDT z użyciem werteporfiny, zgodnie z protokołem stosowanym w leczeniu zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem, okazało się skuteczną i nieinwazyjną metodą postępowania wobec chorych na objawowe ograniczone naczyniaki naczyniówki ze współistnieniem płynu śródsiatkówkowego. Ocena odległych wyników tego leczenia, w tym nawrotów gromadzenia się płynu śródsiatkówkowego i jego następstw, wymaga długotrwałej obserwacji.

Piśmiennictwo

- Gass JDM. Differential Diagnosis of Intraocular Tumors: A Stereoscopic Presentation. St. Louis, MO: Mosby 1974;113-118.
- Lanzetta P, Virgili G, Ferrari E, Menchini U. Diode laser photocoagulation of choroidal hemangioma. *Int Ophthalmol* 1995-1996;19:239-247.
- Augsburger JJ, Shields JA, Moffat KP. Circumscribed choroidal hemangiomas: long-term visual prognosis. *Retina* 1981;1:56-61.
- Anand R, Augsburger JJ, Shields JA. Circumscribed choroidal hemangiomas. *Arch Ophthalmol* 1989;107:1338-1342.
- Sanborn GE, Augsburger JJ, Shields JA. Treatment of circumscribed choroidal hemangiomas. *Ophthalmology* 1982;89:1374-1380.
- Madreperla SA, Hungerford JL, Plowman PN, et al. Choroidal hemangiomas: visual and anatomic results of treatment by photocoagulation or radiation therapy. *Ophthalmology* 1997;104:1773-1778.
- Othmane IS, Shields CL, Shields JA, et al. Circumscribed choroidal hemangioma managed by transpupillary thermotherapy. *Arch Ophthalmol* 1999;117:136-137.
- García-Arumi J, Ramsay LS, Guraya BC. Transpupillary thermotherapy for circumscribed choroidal hemangiomas. *Ophthalmology* 2000;107:351-356.
- Schmidt-Erfurth U, Hasan T, Gragoudas E, et al. Vascular targeting in photodynamic occlusion of subretinal vessels. *Ophthalmology* 1994;101:1953-1961.
- Schmidt-Erfurth U, Bauman W, Gragoudas E, et al. Photodynamic therapy of experimental choroidal melanoma using lipoprotein-delivered benzoporphyrin. *Ophthalmology* 1994;101:89-99.
- Treatment of Age-related Macular Degeneration with Photodynamic Therapy Study Group. Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration with verteporfin: one-year results of 2 randomized clinical trials-TAP report 1. *Arch Ophthalmol* 1999;117:132-1345.
- Barbazetto I, Schmidt-Erfurth U. Photodynamic therapy of choroidal hemangioma: two case reports. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2000;238:214-221.
- Madreperla SA. Choroidal hemangioma treated with photodynamic therapy using verteporfin. *Arch Ophthalmol* 2001;119:1606-1610.
- Robertson DM. Photodynamic therapy for choroidal hemangioma associated with serous retinal detachment. *Arch Ophthalmol* 2002;120:1155-1161.
- Schmidt-Erfurth UM, Michels S, Kusserow C, et al. Photodynamic therapy for symptomatic choroidal hemangioma: visual and anatomic results. *Ophthalmology* 2002;109:2284-2294.
- Landau IM, Steen B, Seregard S. Photodynamic therapy for circumscribed choroidal haemangioma. *Acta Ophthalmol Scand* 2002;80:531-536.
- Kjeka O, Krohn J. Photodynamic therapy of circumscribed choroidal haemangioma [letter]. *Acta Ophthalmol Scand* 2002;80:557-558.
- Jurklic B, Anastassiou G, Ortmans S, et al. Photodynamic therapy using verteporfin in circumscribed choroidal haemangioma. *Br J Ophthalmol* 2003;87:84-89.
- Porrini G, Giovannini A, Amato G, et al. Photodynamic therapy of circumscribed choroidal hemangioma. *Ophthalmology* 2003;110:674-680.
- Mennel S, Barbazetto I, Meyer CH, et al. Ocular photodynamic therapy – standard applications and new indications (part 1): review of the literature and personal experience. *Ophthalmologica* 2007;221:216-226.
- Shields JA, Shields CL, Materin MA, et al. Changing concepts in management of circumscribed choroidal hemangioma: the 2003 J. Howard Stokes Lecture, Part 1. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 2004;35:383-394.
- Giagnini AP, De Potter P, Levecc L. Photodynamic therapy of circumscribed choroidal hemangiomas [in French]. *J Fr Ophthalmol* 2006;29:1013-1017.
- Vicuna-Kojchen J, Banin E, Averbukh E, et al. Application of the standard photodynamic treatment protocol for symptomatic circumscribed choroidal hemangioma. *Ophthalmologica* 2006;220:351-355.

- 24 Michels S, Michels R, Simader C, Schmidt-Erfurth U. Verteporfin therapy for choroidal hemangioma: a long-term follow up. *Retina* 2005;25: 697-703.
- 25 Verbraak FD, Schlingemann RO, Keunen JE, de Smet MD. Longstanding symptomatic choroidal hemangioma managed with limited PDT as initial or salvage therapy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2003;241: 891-898.
- 26 Singh AD, Kaiser PK, Sears JE, et al. Photodynamic therapy of circumscribed choroidal haemangioma. *Br J Ophthalmol* 2004;88:1414-1418.
- 27 Gupta M, Singh AD, Rundle PA, Rennie IG. Efficacy of photodynamic therapy in circumscribed choroidal hemangioma. *Eye* 2004;18: 139-142.
- 28 Shields CL, Honavar SG, Shields JA, et al. Circumscribed choroidal hemangioma: clinical manifestations and factors predictive of visual outcome in 200 consecutive cases. *Ophthalmology* 2001;108:2237-2248.