

(47)

Zastosowanie terapii fotodynamicznej w leczeniu ograniczonych naczynek naczyńki

Photodynamic therapy of circumscribed choroidal hemangioma

Agnieszka Kubicka-Trząska, Bożena Romanowska-Dixon

Z Katedry i Kliniki Okulistyki Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie
Kierownik: dr hab. n. med. Bożena Romanowska-Dixon

Summary:

Purpose: To evaluate efficacy of photodynamic therapy (PDT) with verteporfin in treatment of posterior pole symptomatic circumscribed choroidal hemangiomas.

Material and methods: Four patients (3 men and 1 woman), 15-55 years old (mean age: 29 years) with circumscribed choroidal hemangiomas of the posterior pole, were examined. The hemangiomas localization were subfoveal in one patient, extrafoveal in 2 cases, and juxtapapillar in one case. The diagnosis of choroidal hemangioma was established on the base of clinical examination, A and B – scan ultrasound imaging, Doppler ultrasonography, fluorescein and indocyanine angiography results. Tumour thickness before treatment ranged from 2.3-3.6 mm (mean thickness: 2.8 mm). One course of PDT with verteporfin was performed in 3 cases, while in one patient PDT was performed four times.

Results: In a follow-up period which range from 3 to 14 months (mean 5.7 months) all cases demonstrated clinical features of lesion regression with a reduction of thickness on ultrasonography and choroidal vasculature on angiograms. Visual acuity was improved in 3 patients (from 1 to 4 lines on Snellen charts), or remained stable in 1 case.

Conclusions: Our preliminary results indicate that PDT with verteporfin is a safe and effective method of treatment for circumscribed choroidal hemangiomas, especially in patients with posterior pole location of the tumour.

Słowa kluczowe:

ograniczony naczynek naczyńki, terapia fotodynamiczna.

Key words:

circumscribed choroidal haemangioma, photodynamic therapy.

Naczyniaki naczyńki są łagodnymi naczyniowymi guzami, które mogą występować w postaci ograniczonej lub rozlanej. W tym ostatnim przypadku są zwykle związane z zespołem Sturge-Webera. Ograniczone naczyniaki naczyńki najczęściej umiejscawiają się w tylnym biegunie dna oka, w okolicy plamkowej lub przytarczowej (1,2). Mogą one prowadzić do zaburzeń widzenia, których przyczynami są wysiękowe odwarstwienie siatkówki, torbielowaty obrzęk plamki, nieprawidłowości dotyczące nabłonka barwnikowego siatkówki oraz włóknienie podsiatkówkowe (1). Znanych i stosowanych jest wiele różnych metod leczenia objawowych naczynek naczyńki, wśród których należy wymienić: fotokoagulację laserem argonowym, krioterapię, brachyterapię, teleradioterapię, przezręczną termoterapię (1,3,4). W ostatnim czasie pojawiły się doniesienia o zastosowaniu terapii fotodynamicznej (PDT) w leczeniu wybranych przypadków ograniczonych naczynek naczyńki (5-13). Terapia fotodynamiczna pozwala na selektywne uszkodzenie fotochemiczne komórek śródbłonka łożyska naczyniowego naczyniaka, nie prowadząc przy tym do uszkodzenia części neurosensorycznej siatkówki. Czyni to z niej metodę bezpieczną, obciążoną niskim ryzykiem wystąpienia powikłań i obniżenia lub utraty funkcji oka (8,10).

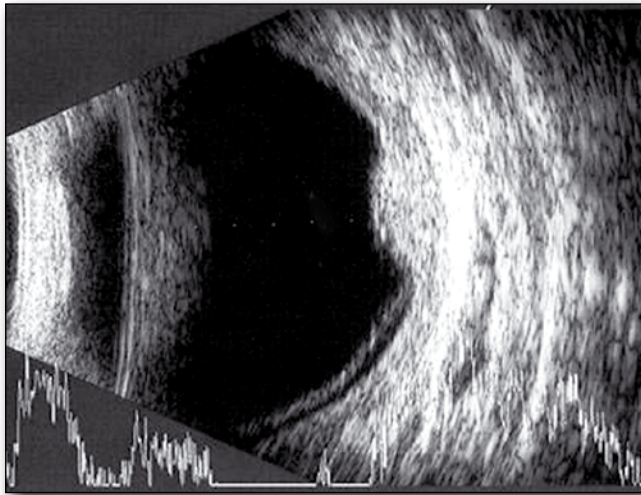
Celem niniejszej pracy, którą traktujemy jako doniesienie wstępne, jest ocena skuteczności terapii fotodynamicznej (PDT) z zastosowaniem werteporfiny w leczeniu objawowych ograniczonych naczynek naczyńki umiejscowionych w tylnym biegunie oka.

Material i metodyka

Badaniami objęto 4 chorych: 3 mężczyzn i 1 kobietę w wieku od 15 do 55 lat (średni wiek: 29 lat) z jednostronnym ograniczonym naczyniakiem naczyńki.

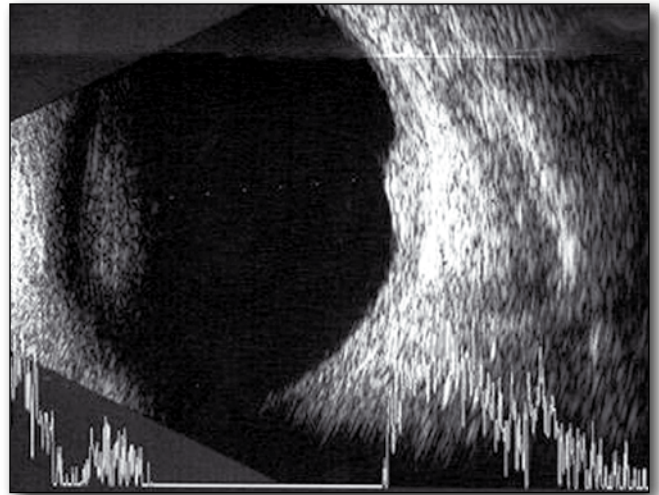
We wszystkich przypadkach przyczyną zgłoszenia się do okulisty było pogorszenie ostrości wzroku. Trzech chorych dodatkowo stwierdzono obecność metamorfopsji. U wszystkich chorych rozpoznanie ustalano na podstawie podstawowego badania okulistycznego uzupełnionego o ultrasonografię w prezentacji A i B, ultrasonografię dopplerowską, angiografię fluoresceinową oraz indocyjaninową. Wyjściowa ostrość wzroku w dal w badanej grupie wynosiła od 0,4 do 0,1. Badanie dna oka ujawniło obecność kopulastego kształtu czerwono-pomarańczowej zmiany o źle widocznych oftalmoskopowo granicach. W 1 przypadku naczyniak był zlokalizowany poddołkowo, w 2 – okołodołkowo, a u 1 chorego zmiana znajdowała się w okolicy przytarczowej. W 3 przypadkach stwierdzono wysiękowe odwarstwienie siatkówki, obejmujące okolicę plamkową. Grubość naczynek mierzona ultrasonograficznie wynosiła od 2,3 do 3,6 mm (średnio 2,8 mm), a średnica podstawy – od 3,5 do 6,6 mm (średnio 5,1 mm).

Terapia fotodynamiczna polegała na 10-minutowym wlewie dożylnym werteporfiny (Visudyne, Novartis) w dawce 6 mg/m². Po 5 min od zakończenia wlewu przeprowadzono naświetlenie naczyniaka za pomocą światła laserowego (laser Opal, Coherent) o długości fali 689 nm i mocy 100 J/cm² oraz czasie aplikacji wynoszącym 186 sekund. Jako wymiar piętna lasera przyjmowano największy



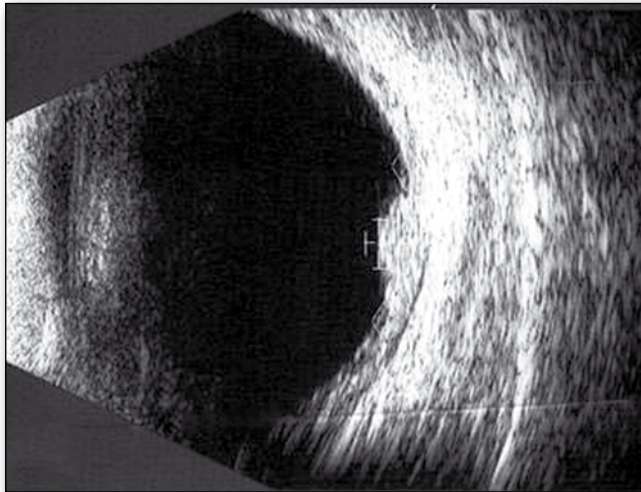
Ryc. 1a. Wyjściowe badanie ultrasonograficzne prawego oka przedstawiające naczyniaka naczyńki z wysiękowym odwarstwieniem siatkówki.

Fig. 1a. Baseline ultrasonography of the right eye showing choroidal hemangioma with exudative retinal detachment.



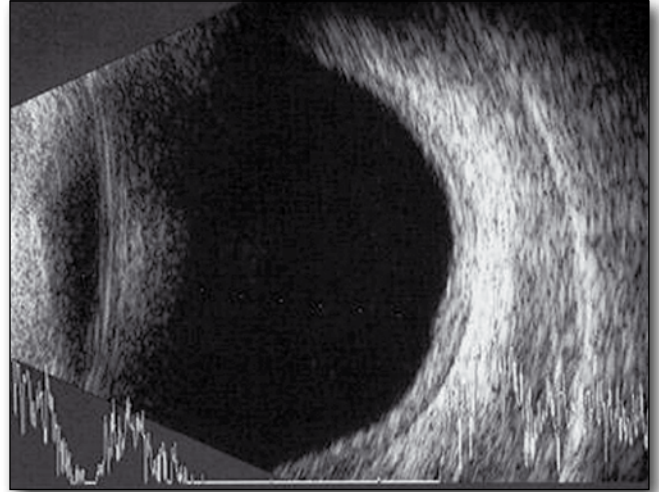
Ryc. 1c. USG oka prawego po II PDT przedstawiające dalszą regresję naczyniaka. Płyn podsiatkówkowy całkowicie się wchłonął.

Fig. 1c. Ultrasonography of the right eye after II PDT revealing further regression of thickness of choroidal hemangioma. The subretinal fluid is completely resolved.



Ryc. 1b. USG oka prawego po I PDT: widoczne cechy regresji naczyniaka oraz wyraźne zmniejszenie się obszaru wysiękowego odwarstwienia siatkówki.

Fig. 1b. Ultrasonography of the right eye after I PDT: demonstrating regression of the tumor thickness with evident decrease of exudative retinal detachment area.



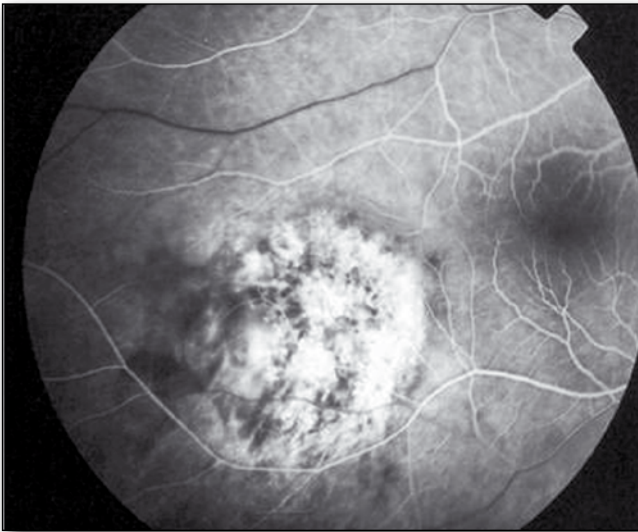
Ryc. 1d. USG prawego oka po IV PDT: widoczna płaska blizna.

Fig. 1d. Ultrasonography of the right eye after IV PDT: demonstrating the flat choroidal scar.

Przypadek Case No.	Ostrość wzroku przed leczeniem Visual acuity before treatment	Ostrość wzroku po leczeniu Visual acuity after treatment	Grubość naczyniaka przed leczeniem (mm) Tumor thickness be- fore treatment (mm)	Grubość naczyniaka po leczeniu (mm) Tumor thickness after treatment (mm)	Liczba przeprowadzo- nych PDT Number of PDT
1. Z.S.	0,4	0,8	2,6	płaska blizna thickness nonmea- surable	4
2. D.F.	0,1	0,3	3,3	1,2	1
3. P.G.	0,3	0,4	2,9	1,5	1
4. L.W.	0,2	0,2	2,7	1,2	1

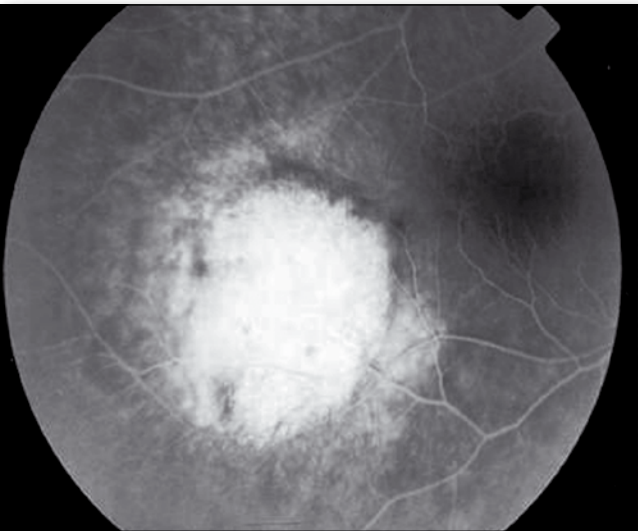
Tab. I. Ostrość wzroku w dal oraz grubość naczynek naczyńki przed leczeniem i po nim.

Tab. I. Visual acuity and thickness of choroidal hemangiomas before and after therapy.



Ryc. 2a. Wyjściowe badanie angiograficzne: wczesna faza angiografii fluoresceinowej przedstawiająca nieregularną hiperfluorescencję naczyńki naczyniówki.

Fig. 2a. Baseline fluorescein angiography: early frame showing irregular hyperfluorescence of the choroidal hemangioma.

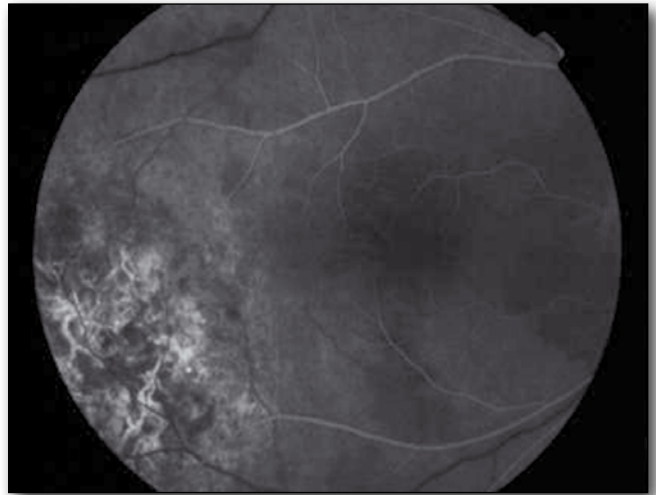


Ryc. 2b. Wyjściowe badanie angiograficzne: późna faza angiografii fluoresceinowej przedstawiająca przeciek z naczyńki.

Fig. 2b. Baseline fluorescein angiography: late frame demonstrating leakage in the area corresponding to choroidal hemangioma.

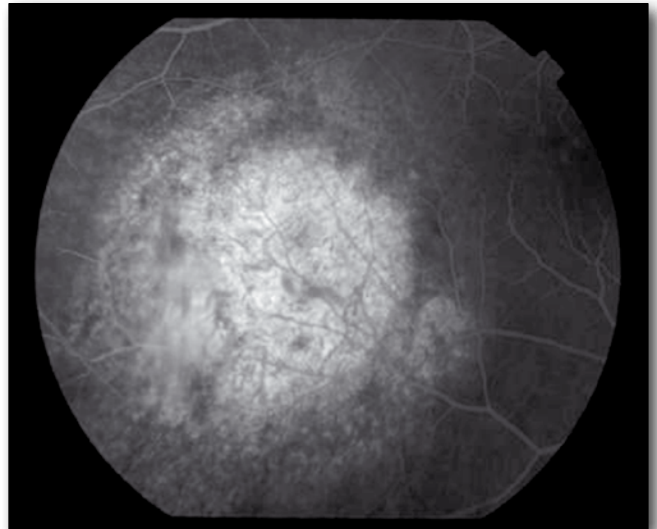
wymiar liniowy zmiany powiększony o 1000 μm . W trakcie każdego zabiegu stosowano tylko jedno ognisko lasera na zmianę. U 3 chorych przeprowadzono jeden zabieg terapii fotodynamicznej, a w 1 przypadku, z powodu utrzymującego się w kolejnych badaniach kontrolnych wysiękowego odwarstwienia siatkówki oraz wypełniania się przetrwałego łożyska naczyniowego guza w angiografii fluoresceinowej, zabieg ten wykonano czterokrotnie.

Kontrolne badania okulistyczne w okresie obserwacji wynoszącym od 3 do 14 miesięcy (średni czas obserwacji: 5,7 miesiąca) przeprowadzono co 10-12 tygodni. W każdym przypadku obejmowały one ocenę funkcji narządu wzroku, badanie przedniego odcinka i dna oka oraz angiografię fluoresceinową i badanie ultrasonograficzne.



Ryc. 3a. Wczesna faza angiografii fluoresceinowej po IV PDT: widoczne ogniska hypo- i hiperfluorescencji w obrębie zmiany.

Fig. 3a. The early frame of fluorescein angiography after IV PDT revealing the hypo- and hyperfluorescent areas within the lesion.



Ryc. 3b. Późna faza angiografii fluoresceinowej po IV PDT: barwienie się blizny, bez cech przecieku.

Fig. 3b. The late frame of fluorescein angiography after IV PDT showing staining of the scar without leakage.

Wyniki

W wyniku zastosowanego leczenia u 3 chorych stwierdzono poprawę ostrości wzroku, przy czym u chorego z okołodółkową lokalizacją naczyńki, u którego zabieg PDT przeprowadzono czterokrotnie, odnotowano poprawę funkcji leczonego oka o 4 rzędy według skali Snellena. W jednym przypadku natomiast ostrość wzroku się nie zmieniła. Szczegółowe zestawienie zachowania się ostrości wzroku w dal w okresie prowadzonej obserwacji przedstawiono w tabeli I.

W 3 przypadkach, w których wyjściowe badanie okulistyczne wykazało obecność metamorfopsji, po przeprowadzonym leczeniu odnotowano całkowite ustąpienie tego objawu u 2 chorych, a u jednego wystąpiło wyraźne zmniejszenie się falowania linii. Badanie ultrasonograficzne ujawniło we wszystkich przypadkach cechy regresji grubości naczynek, a w jednym

przypadku uzyskano płaską błonę (ryc. 1 a-d). U 3 chorych z towarzyszącym wysiękowym odwarstwieniem siatkówki płyn podsiatkówkowy całkowicie się wchłonął.

Zestawienie zmian grubości naczynek w badaniu ultrasonograficznym przed leczeniem i po nim przedstawiono w tabeli I.

We wszystkich przypadkach po przeprowadzonym leczeniu angiografia fluoresceinowa wykazała cechy obliteracji łożyska naczyniowego naczyńki oraz brak przecieku w późnych fazach badania (ryc. 2 a-b i 3 a-b).

Omówienie

Stosowane do tej pory dostępne metody leczenia ograniczonych naczynek naczyńki (fotokoagulacja laserowa, brachyterapia, teleradioterapia, przezrenicza termoterapia) są obciążone wysokim ryzykiem miejscowych powikłań, tj. zaćmy czy makulopatii i retinopatii popromiennej, które prowadzą do trwałego obniżenia ostrości wzroku (2,4). Według Shieldsa i wsp. w mniej więcej 50% przypadków w wyniku zastosowanych powyżej metod leczenia ostateczna ostrość wzroku wynosi 20/200 lub jest gorsza (2). Od 5 lat terapia fotodynamiczna jest stosowana przede wszystkim w leczeniu poddołkowej neowaskularyzacji podsiatkówkowej m.in. w przebiegu wysiękowej postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem, krótkowzroczności i zespołu domniemanej histoplazmy ocznej. W literaturze istnieją także doniesienia o zastosowaniu PDT u chorych z ograniczonymi naczyniakami naczyńki. Do PDT kwalifikują się tylko te naczyniaki, którym towarzyszy wysiękowe odwarstwienie siatkówki, obejmujące dołeczek, z obniżeniem ostrości wzroku i obecnością metamorfopsji (6,7). W naszym materiale klinicznym wysiękowe odwarstwienie siatkówki stwierdzono u 3 chorych. W 1 przypadku badanie nie wykazało obecności płynu podsiatkówkowego, ale ze względu na poddołkową lokalizację naczyniaka oraz towarzyszące pogorszenie ostrości wzroku i obecność metamorfopsji podjęto decyzję o wykonaniu PDT.

Głębokość, na której dochodzi do zamknięcia naczyń, zależy od dostarczonej całkowitej dawki światła lasera. Zatem użycie większych dawek energii zwiększa skuteczność efektu fotodynamicznego w przypadku zmian wykazujących pewną grubość. W naszym materiale klinicznym wszystkie naczyniaki miały wyjściową grubość większą niż 2 mm, dlatego też na podstawie danych z piśmiennictwa zastosowano w tych przypadkach energię naświetlania wynoszącą 100 J/cm². Czas jej aplikacji był równy 186 sekundom. Takie same parametry terapii dla naczynek o grubości większej niż 2 mm zostały zastosowane przez innych autorów (7,10,12), chociaż w literaturze znajdują się także doniesienia o wykorzystaniu mniejszej dawki światła lasera (50 J/cm²) (6,8,9,13). Uważa się jednak, że terapia fotodynamiczna z zastosowaniem mniejszych dawek energii jest skuteczna głównie w przypadku naczynek małych o grubości nieprzekraczającej 2 mm (5).

W naszym materiale klinicznym w wyniku leczenia poprawę ostrości wzroku wykazano u 3 chorych. W 1 przypadku ostrość wzroku się nie zmieniła. Podobnie Singh i wsp. oraz Schmidt-Erfurth i wsp. odnotowali poprawę lub stabilizację ostrości wzroku w grupie leczonych naczynek naczyńki (9,10). Rzadko natomiast obserwuje się pogorszenie funkcji leczonego oka. Może to być związane z nieodwracalnym uszkodzeniem komórek RPE, na co zwrócił uwagę Anand (1). Nie jest to jednak stałe zjawisko,

gdyż Porrini u jednego chorego z naczyniakiem naczyńki, towarzyszącym wysiękowym odwarstwieniem siatkówki i nieprawidłowościami na poziomie nabłonka barwnikowego siatkówki odnotował poprawę ostrości wzroku po przeprowadzonej terapii fotodynamicznej (5).

W naszej grupie badanych w 3 przypadkach skuteczna okazała się jednorazowa PDT, podczas gdy u jednego chorego konieczne było przeprowadzenie 4 terapii. W literaturze liczba przeprowadzonych zabiegów PDT w ograniczonych naczyniakach naczyńki jest bardzo różna. Porrini i Robertson przeprowadzili w badanych grupach chorych od 1 do 3 zabiegów PDT (5,11), Schmidt-Erfurth od 1 do 4 (10), a Jurkles zastosował w swoim materiale klinicznym od 1 do 5 terapii (7). Nicolò i wsp. opisali przypadek naczyniaka naczyńki, w którym uzyskali trwałą poprawę stanu miejscowego po jednorazowo przeprowadzonej terapii fotodynamicznej (6).

Miarą skuteczności leczenia naczynek naczyńki jest doprowadzenie do wchłonięcia się płynu podsiatkówkowego, uzyskanie zamknięcia łożyska naczyniowego guza i całkowitej regresji zmiany (13). W niektórych doniesieniach jednak już za pozytywny efekt PDT uważa się samo wchłonięcie płynu podsiatkówkowego (5). Wśród naszych chorych we wszystkich 3 przypadkach z obecnością wysiękowego odwarstwienia siatkówki w wyjściowym badaniu okulistycznym stwierdzono resorpcję płynu podsiatkówkowego, ponadto u wszystkich chorych odnotowano regresję unaczynienia naczyniaka z brakiem przecieku w angiografii fluoresceinowej oraz istotną redukcję grubości guza w badaniu ultrasonograficznym.

Wstępne wyniki naszych badań wskazują, że terapia fotodynamiczna z użyciem werterporfiny jako fotosensybilizatora jest skuteczną i bezpieczną metodą leczenia objawowych, ograniczonych naczynek naczyńki umiejscowionych w tylnym biegunie oka. W celu określenia długoterminowej skuteczności tej terapii zamierzamy kontynuować nasze badania, którymi planujemy objąć większą liczbę chorych w dłuższym okresie obserwacji.

PIŚMIENNICTWO:

1. Anand R., Augsburger J., Shields J.A.: *Circumscribed choroidal hemangiomas*. Arch. Ophthalmol., 1989, 107, 1338-1342.
2. Shields C.L., Honavar S.G., Shields J.A., Cater J., Demirci H.: *Circumscribed choroidal hemangioma: clinical manifestations and factors predictive of visual outcome in 200 consecutive cases*. Ophthalmology, 2001, 108, 2237-2248.
3. Garcia-Arumi J., Ramsay L.S., Guraya B.C.: *Transpupillary therapy for choroidal hemangioma*. Ophthalmology, 2000, 107, 351-356.
4. Madreperla S.A., Hungerford J.L., Plowman P.N., Leganowski H.C., Gregory P.T.: *Choroidal hemangiomas: visual and anatomic results of treatment by photocoagulation or radiation therapy*. Ophthalmology, 1997, 104, 1773-1778.
5. Porrini G., Giovannini A., Amato G., Ioni A., Pantanetti M.: *Photodynamic Therapy of Circumscribed Choroidal Hemangioma*. Ophthalmology, 2003, 110, 647-680.
6. Nicolò M., Ghiglione D., Polizzi A., Calabria G.: *Choroidal hemangioma treated with photodynamic therapy using verteporfin: Report of a case*. Eur. J. Ophthalmol., 2003, 13, 656-661.
7. Jurkles B., Anastassiou G., Ortmans S., Schuler A., Schilling H., Schmidt-Erfurth U., Bornfeld N.: *Photodynamic therapy*

- using verteporfin in circumscribed choroidal haemangioma. Br. J. Ophthalmol., 2003, 87(1), 84-89.
8. Gupta M., Singh A.D., Rundle P.A., Rennie I.G.: *Efficacy of photodynamic therapy in circumscribed choroidal haemangioma*. Eye, 2004, 18(2), 139-142.
 9. Singh A.D., Kaiser P.K., Sears J.E., Gupta M., Rundle P.A., Rennie I.G.: *Photodynamic therapy of circumscribed choroidal haemangioma*. Br. J. Ophthalmol., 2004, 88(11), 1414-1418.
 10. Schmidt-Erfurth U.M., Michels S., Kusserow C., Jurkles B., Augustin A.J.: *Photodynamic therapy for symptomatic choroidal hemangioma: visual and anatomic results*. Ophthalmology, 2002, 109(12), 2284-2294.
 11. Robertson D.M.: *Photodynamic therapy for choroidal hemangioma associated with serous retinal detachment*. Arch. Ophthalmol., 2002, 120(9), 1155-1161.
 12. Barbazetto I., Schmidt-Erfurth U.: *Photodynamic therapy for choroidal hemangioma: two case reports*. Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol., 2000, 238(3), 214-221.
 13. Madreperla S.A.: *Choroidal hemangioma treated with photodynamic therapy using verteporfin*. Arch. Ophthalmol., 2001, 119(11), 1606-1610.

Praca wpłynęła do Redakcji 2.07.2005 r. (762).
Zakwalifikowano do druku 24.04.2006 r.

Adres do korespondencji (Reprint requests to):
dr n. med. Agnieszka Kubicka-Trząska
ul. J. Lea 244/7
30-133 Kraków

PLAN IMPREZ POD PATRONATEM PTO – ROK 2006:

www.pto.com.pl

20-22.04.06	V Sympozjum Jaskry PTO – Wrocław	14-16.09.06	World ROP Meeting – East Meets West
12-13.05.06	Spotkanie Sekcji Kontaktologicznej PTO – Jachranka		Retinopathy of Prematurity – Is Blindness Preventable?
25-26.05.06	Konferencja Onkologiczna PTO – Kraków		Vilnius, Lithuania
01-03.06.06	VIII Sympozjum Sekcji Ergofofthalmologii PTO, XI Sympozjum Sekcji Zapobiegania Ślepotcie PTO – Lublin	21-24.09.06	DOG, BERLIN, Germany www.dog.org
08-10.06.06	Konferencja Szkoleniowa Sekcji Okulistyki Wojskowej PTO – Jurata	06-08.10.06	ECLSO, DUBROVNIK, CROATIA www.eclso2006.com
05-07.10.06	VIII Sympozjum Sekcji Wszczepów Wewnątrzgałkowych i-Chirurgii Refrakcyjnej PTO – Łódź	11-14.11.06	American Academy of Ophthalmology's Joint Meeting with the Asia Pacific Academy of Ophthalmology, Las Vegas, NV, United States
25.11.06	Konferencja Naukowa Katedry i Kliniki II Wydziału Lekarskiego AM: Nowoczesne metody leczenia schorzeń plamki – Warszawa		

DODATKOWE IMPREZY ZGŁOSZONE DO KALENDARZA ZJAZDOWEGO NIEOBJĘTE PATRONATEM PTO – ROK 2006:

04-06.05.06 Forum Okulistyczne – Łódź

ZJAZDY ZAGRANICZNE – ROK 2006:

16-24.05.06 World Ophthalmology Congress Sao Paulo, Brazil
www.opththalmology2006.com.br

06-10.05.06 112th Congress of French Society of Ophthalmology, Paris, France
www.sfo.asso.fr

09-13.09.06 ESCRS, LONDYN, UK
www.esrcs.com

PLAN IMPREZ POD PATRONATEM PTO – ROK 2007:

25-26.05.07 Sympozjum Okulistyki Dziecięcej PTO, Augustów

31.05.-02.06.07 Sympozjum Sekcji Okulistyki Wojskowej PTO – Mikołajki

20-23.06.07 XLII Zjazd Okulistów Polskich PTO – Bydgoszcz

ZJAZDY ZAGRANICZNE – ROK 2007:

28-31.03.07 6th International Glaucoma Symposium (I.G.S), Athens, Greece
www.kenes.com/glaucoma

09-12.06.07 Congress of the European Society of Ophthalmology, Vienna, Austria
www.soe2007.org