Współczesna Onkologia (2007) vol. 11; 5 (267–271)

Zwyrodnienie plamki związane z wiekiem (AMD – *aged-related macular degeneration*) jest chorobą obszaru plamkowego, która jest powodem nieodwracalnej utraty wzroku wśród pacjentów powyżej 65. roku życia.
Wyróżnia się 2 typy AMD – wysiękowe (mokre) i niewysiękowe (zanikowe).
Forma zanikowa AMD stanowi 85% zachorowań. Dominują w niej zmiany atroficzne, charakteryzuje się stopniowym upośledzeniem widzenia. Ma łagodny przebieg. Typ wysiękowy charakteryzuje się występowaniem neowaskularyzacji naczyniówkowej (CNV – *choroidal neovascularization*), występuje rzadziej i ma cięższy przebieg.
Nie ma skutecznych metod leczenia, w związku z czym przeprowadzono szereg badań randomizowanych i nierandomizowanych, mających na celu wykazanie skuteczności zastosowania promieniowania jonizującego w leczeniu AMD. Stosowano różne dawki frakcyjne i całkowite. W części badań wykazano skuteczność, natomiast w niektórych okazało się, że zastosowanie radioterapii daje efekt ostateczny podobny do naturalnego przebiegu choroby. W innych przypadkach natomiast powoduje różne objawy uboczne.
W pracy przedstawiono skrótowy przegląd badań oceniających wartość radioterapii w leczeniu tego schorzenia.

Słowa kluczowe: zwyrodnienie plamki (AMD), radioterapia, ostrość wzroku (VA).

Zastosowanie radioterapii w leczeniu zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem (AMD) – przegląd literatury

The value of radiotherapy in the treatment of aged-related macular degeneration (AMD)

Małgorzata Zarzycka, Ewa Ziółkowska, Aleksandra Słonina

Oddział Radioterapii Centrum Onkologii im. F. Łukaszczyka w Bydgoszczy

Wstęp

Zwyrodnienie plamki związane z wiekiem (AMD – *aged-related macular degeneration*) jest chorobą obszaru plamkowego, która klinicznie ujawnia się po 50. roku życia i jest najczęstszą przyczyną nieodwracalnej utraty wzroku wśród ludzi w tym wieku. Ryzyko wystąpienia utraty wzroku wzrasta wraz z wiekiem. Stadium końcowe choroby (ślepota) występuje u ok. 1,7% wszystkich chorych powyżej 50. roku życia oraz u ok. 18% pacjentów powyżej 85. roku życia. Wyróżnia się 2 typy tego schorzenia – zanikowe (suche) i wysiękowe (mokre) [1].

Zanikowe AMD spowodowane jest przez wolno postępujący zanik fotoreceptorów, nabłonka barwnikowego siatkówki (NBS) i choriokapilar, chociaż niekiedy może wystąpić po cofnięciu się odwarstwienia NBS. Objawia się stopniowym upośledzeniem widzenia, narastającym w ciągu miesięcy lub lat. Nie ma skutecznych metod leczenia tej postaci AMD, chociaż użyteczne mogą być pomoce optyczne dla słabowidzących [1].

Wysiękowe zwyrodnienie plamki związane z wiekiem wywołane jest przez neowaskularyzację naczyniówkową (CNV), która rozpoczyna się w choriokapilarach, a następnie rozprzestrzenia się przez ubytki w błonie Brucha. CNV może pozostać ograniczoną do przestrzeni nadnabłonkowej (typ 1.) lub też rozciągać się do przestrzeni podsiatkówkowej (typ 2.). Choroba ujawnia się wystąpieniem metamorfopsji i przymglenia widzenia centralnego, spowodowanych licznymi wynaczynieniami krwi, surowiczym uniesieniem siatkówki oraz podsiatkówkowymi wysiękami twardymi z nieszczelnych, mniej wytrzymałych i kruchych naczyń krwionośnych, utworzonych w procesie neowaskularyzacji [1].

Fotokoagulacja laserem argonowym, której celem jest zniszczenie powstałych w wyniku neowaskularyzacji naczyniówkowej patologicznych naczyń krwionośnych bez uszkodzenia dołeczka, jest jedyną metodą leczenia, ale tylko u pacjentów, u których zmiany są wcześnie wykryte i u których występuje pozadołkowa lub okołodołkowa neowaskularyzacja naczyniówkowa o dobrze ograniczonych brzegach [1].

Zastosowanie radioterapii w leczeniu zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem (AMD)

Radioterapia znana była już na początku ubiegłego stulecia, niedługo po wykryciu promieni X. Promieniolecznictwo stosowano w wielu dziedzinach medycyny. Niestety, szerokie zastosowanie promieniowania rentgenowskiego przy zbyt małej wiedzy o jego skutkach, szczególnie w leczeniu chorób łagodnych, spowodowało dużą liczbę powikłań, takich jak owrzodzenia skóry, zahamowanie wzrostu, białaczki czy nowotwory popromienne. Z tego po-

Age-related macular degeneration (AMD) is the leading cause of blindness in patiens older then 65 years. There are two forms of AMD: exudative "wet" and nonexudative "dry". Most of the lesions are not amenable to laser therapy because of their vicinity to the fovea. Earlier studies suggested that radiotherapy may inhibit further loss of visual acuity but following studies rendered contradictory results. In recent years, treatment of beningn disease has again attracted the interest of the radiation oncology community in the Western part of the world.
Radiotherapy has been given successfully to patiens suffering from a wide variety diseases and AMD is one of them.
The present article extensively reviews the clinical studies to define the role of radiotherapy in the treatment of AMD.

Key words: age-related macular degeneration (AMD), radiation therapy, visual acuity (VA).

wodu pod koniec lat 50. w wielu ośrodkach ograniczono zastosowanie promieniolecznictwa w chorobach innych niż nowotwory złośliwe [2–4].

Lata 70. i 80. XX w. to dość intensywny rozwój fizyki medycznej, radiobiologii i radioterapii klinicznej. Tym samym wzrosło również zainteresowanie zastosowaniem napromieniania jako bezpiecznej i nowoczesnej metody w leczeniu chorób łagodnych.

Z danych przedstawionych na zjeździe *European Society for Therapeutic Radiology and Oncology* (ESTRO) w 1996 r. wynika, że najczęstszymi wskazaniami do stosowania radioterapii poza nowotworami złośliwymi są:
- *aneurysma*,
- keloid,
- wytrzeszcz gałek ocznych w chorobie Gravesa-Basedowa,
- choroby zwyrodnieniowe stawów,
- *histiocytosis*,
- *angioma* [5].

W chorobach łagodnych należy stosować radioterapię, gdy inne metody leczenia okazały się nieskuteczne. Do takich chorób łagodnych należy właśnie zwyrodnienie plamki ocznej.

W 1993 r. po raz pierwszy opublikowano wyniki leczenia promieniowaniem jonizującym 19 pacjentów z wysiękową postacią zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem (AMD). Regresję neowaskularyzacji podnabłonkowej uzyskano u 71% po 12 mies. [6].

Wyniki tego badania spowodowały zwiększone zainteresowanie zastosowaniem promieniowania jonizującego w leczeniu AMD, a w kilku ośrodkach na świecie podjęto się oceny jego działania w degeneracji plamki ocznej. Jak dotąd jednak nie udało się udowodnić w 100% skuteczności radioterapii w leczeniu tego schorzenia.

Zastosowanie radioterapii miało być obiecującą i nieinwazyjną metodą leczenia. W badaniach *in vitro* i *in vivo* wykazano, że radioterapia hamuje proliferację komórek śródbłonka i redukuje śródnabłonkową neowaskularyzację w przebiegu gojenia się ran gałki ocznej, jak również może indukować zarastanie naczyń. Wykazano, że niska dawka promieniowania powoduje złamania DNA, zmniejsza replikację komórek, redukuje syntezę prostacyklin i produkcję prostaglandyn. Promieniowanie zwiększa również przepuszczalność błon komórkowych i indukuje apoptozę komórek naczyń *in vitro.* Zastosowanie radioterapii w AMD opierało się na badaniach eksperymentalnych na gałkach ocznych królików, w których zaobserwowano, że radioterapia niskimi dawkami hamuje zapalną i wysiękową składową wysiękowej postaci AMD oraz wstrzymuje dalszą proliferację patologicznych komórek śródbłonka. Niska dawka radioterapii 0,2–0,5 Gy, frakcjonowana przez 4 kolejne dni okazała się nieskuteczna [7]. Obecnie istnieje wiele kontrowersji na temat tego sposobu leczenia. Optymalne dawki i sposób frakcjonowania nie są poznane. Stosowane są różne dawki całkowite od 10–20 Gy i frakcyjne od 2–8 Gy [6, 8–10]. W większości opublikowanych badań stosowano radioterapię konwencjonalną 2 Gy [11–13].

W latach 1996–1997 Staar i wsp. przeprowadzili badanie na 287 pacjentach chorych na AMD, otrzymujących całkowitą dawkę 16 Gy w 8 frakcjach (dawka frakcjonowana 2 Gy) o energii 5–6 MeV. Zdaniem badaczy napromienianie ma dwa aspekty. Po pierwsze – może ono zatrzymać proces zapalny produkujący cytokiny i substancje angioproliferacyjne, a po drugie – można dzięki niemu uzyskać zahamowanie proliferacji unaczynienia. Te dwa efekty mogą wystąpić podczas leczenia AMD promieniami jonizującymi. Jeżeli nastąpi regresja, funkcja widzenia u chorego może być zachowana, a nawet poprawić się [13].

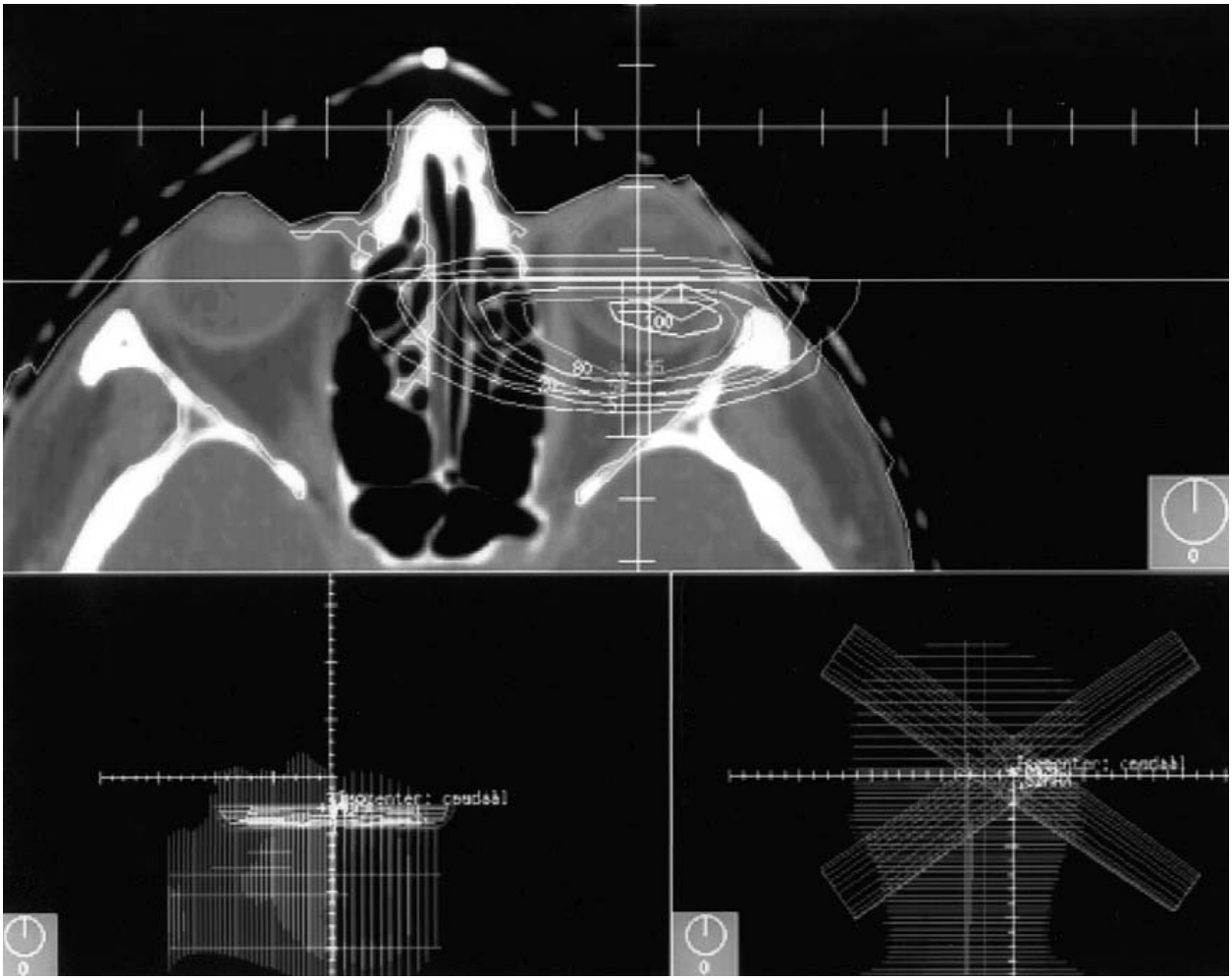
Chakravarthy i wsp. donoszą o 19 pacjentach z AMD, leczonych dawką całkowitą 10 Gy w 5 frakcjach (dawka frakcjonowana 2 Gy) lub 15 Gy w 5 frakcjach (dawka frakcjonowana 3 Gy). Po 12 mies. stwierdzono, że ostrość wzroku (VA – *visual acuity*) w całej grupie utrzymała się lub poprawiła u 63%, a znaczna regresja neowaskularna wystąpiła u 77% chorych. Nie zauważono różnicy w leczeniu różnymi dawkami. Stwierdzono znaczącą poprawę

ostrości wzroku i zmniejszenie podsiatkówkowego bliznowacenia w przypadku 35 gałek ocznych poddanych napromienianiu w porównaniu z oczami nieleczonymi [6].

Freire i wsp. donoszą o 41 pacjentach leczonych dawką całkowitą 14,4 Gy w 8 frakcjach (dawka frakcjonowana 1,8 Gy/g). Leczenie zaplanowane było z przeciwległych, skośnych pól o energii 6 MeV. Wstępne wyniki wykazały, że u 65,8% chorych nastąpiła stabilizacja, u 27% ostrość wzroku poprawiła się, a u 7,2% wystąpiło pogorszenie. Badania kontrolne przeprowadzono 2–3 mies. po radioterapii [14].

Z jednego z badań przeprowadzonych w Stanach Zjednoczonych (Gripp i wsp.) w latach 1997–1998 r. wyciągnięto wnioski, że niskofrakcjonowana radioterapia 16 Gy w 8 frakcjach (dawka frakcji 2 Gy) jest dobrze tolerowana. W badaniu tym zastosowano leczenie promieniami X o energii 8 Mev. Wielkość pola wynosiła 4×4 cm^2 (ryc. 1.) [15]. Była to grupa 72 pacjentów z wysiękowym AMD, z czego 39 pacjentów z utajoną, a 33 z klasyczną naczyniówkową neowaskularyzacją. Angiografia fluorescencyjna i mierzenie ostrości wzroku przeprowadzono w 3., 6. i 12. mies. po napromienianiu. Wzrok uległ pogorszeniu u 43 chorych, nie uległ zmianie u 18 i poprawił się u 8 pacjentów. Pacjenci z utajonym CNV wykazali nieznacznie lepszą odpowiedź na radioterapię niż chorzy z klasyczną CNV. Według autorów niskofrakcjonowana radioterapia jest dobrze tolerowana przez pacjentów, jednakże widzenie i zdolność czytania nie są zachowane u większości z nich [16].

Hischiko Churei i wsp. przeprowadzili badania w celu udowodnienia skuteczności radioterapii w poddołeczkowej lub okołodołeczkowej naczyniówkowej neowaskularyzacji (AMD). Badanie przeprowadzono na 21 gałkach ocznych u 18 pacjentów z utajonym lub mieszanym typem AMD. Otrzymali oni dawkę całkowitą 20 Gy w 10 frakcjach (dawka frakcji 2 Gy) o energii 6MeV. Chorych obserwowano 24 mies. Grupę kontrolną stanowiło 13 pacjentów z 15 nieleczonymi gałkami ocznymi. Poprawa lub taka sama ostrość wzroku (VA – *visual acuity*) była obserwowana u 81% chorych w grupie napromienianej i u 40% w grupie kontrolnej. Autorzy wyciągnęli wnioski, że radioterapia w dawce całkowitej 20 Gy w 10 frakcjach jest skuteczna dla AMD przez co najmniej 2 lata, a także, iż jest bardziej skuteczna w przypadku leczenia utajonej lub mieszanej formy AMD niż typu klasycznego tego schorzenia [17].



Ryc. 1. Dwa skośne naprzeciwległe pola. CT diagnostyczne – podstawa planowania leczenia
Fig. 1. *Two oblique, ipsilateral fields. Diagnostic CT-based treatment planning*

Biorąc pod uwagę niską aktywność mitotyczną komórek śródbłonka, wysoka dawka frakcyjna oraz wysoka dawka całkowita mogą okazać się bardziej skuteczne niż terapia konwencjonalna 10–20 Gy. Opierając się na tym stwierdzeniu, zaczęto stosować większe dawki w leczeniu AMD.

Eskalację dawki stosowano w badaniu I/II fazy Valmaggia i wsp. przeprowadzonym na 150 pacjentach. Stosowano dawki 1 Gy w 4 frakcjach (dawka frakcjonowana 0,25 Gy), grupa kontrolna otrzymywała dawki 8 Gy w 4 frakcjach (dawka frakcjonowana 2 Gy) i 16 Gy w 4 frakcjach (dawka frakcjonowana 4 Gy). Pacjenci leczeni dawką 8 Gy lub 16 Gy mieli istotnie mniejszą utratę ostrości wzroku w porównaniu z chorymi napromieniowanymi dawką 1 Gy. Zdolność czytania oraz rozmiar CNV pogarszały się podobnie we wszystkich grupach [18].

Badania z zastosowaniem wysokiej dawki przyniosły korzystne wyniki. W badaniach eskalacji dawki z zastosowaniem terapii pojedynczej dawki protonu z ekwiwalentem 14 Gy kobaltu osiągnięto bardzo dobre dawki stabilizacji VA u 90% pacjentów po 21 mies. [19].

Fine i wsp. donoszą o wynikach randomizowanego badania grupy 74 chorych. Pacjenci leczeni dawką 24 Gy w 4 frakcjach (dawka frakcjonowana 6 Gy), mieli istotnie lepiej zachowane widzenie niż nieleczona grupa kontrolna (50 *vs* 30%) [20].

Grupa francuska w badaniach prospektywnych nierandomizowanych opisała polepszenie się VA u 31%, a stabilizację u 33% pacjentów, 18 mies. po leczeniu przy zastosowaniu dawki 16–20 Gy w 4–5 frakcjach [21].

Bergink i wsp. donoszą o rezultatach leczenia przy stosowaniu 4 różnych dawek całkowitych, przy takiej samej dawce frakcyjnej. Cztery grupy pacjentów po 10 chorych leczono promieniami jonizującymi (16 MV). Na zmieniony obszar z ochroną soczewki stosowano dawkę całkowitą od 8–24 Gy (8 Gy w 1 frakcji, 12 Gy w 2 frakcjach, 18 Gy w 3 frakcjach i 24 Gy w 4 frakcjach). Korzystny efekt leczenia w porównaniu do naturalnego przebiegu choroby, uzyskano u chorych, u których zastosowano dawkę 12 Gy lub większą. W badaniu tym nie zaobserwowano skutków ubocznych [22].

Mauget-Faysse i wsp. przedstawili długoterminowe wyniki radioterapii w klasycznej naczyniówkowej neowaskularyzacji (CNV) w AMD. Badaną grupę stanowiło 212 pacjentów ze niedawno rozpoznanym CNV nienadających się do terapii laserem. Obserwacja trwała 24 mies. Zastosowano u nich 2 metody radioterapii – technikę wiązki bocznej (6 MeV, 20 Gy w 5 frakcjach) oraz terapię łuku bocznego (25 MeV, 16–20 Gy w 4 lub 5 frakcjach). Porównywano poprawę ostrości wzroku stosując angiografię fluoresceinową (FA) i indocyjaninową (ICG) po 6, 12, 18 i 24 mies. Poprawę ostrości wzroku VA zanotowano w 34% gałek ocznych po 12 mies., 31% po 18 mies. i 32% po 24 mies. Nie wykazano różnicy pomiędzy FA i ICG, ale po 12 i 18 mies. w 47% gałek ocznych zaobserwowano 10% lub większe zmniejszenie wielkości CNV zarówno w ICG, jak i FA. W badaniu tym wykazano i zwrócono uwagę na skutki uboczne promieniowania, które obejmowały retinopatię w 8 gałkach ocznych, neuropatię oczną w 4, a zablokowane zostały gałązki żyły naczyniówkowej w 3. Autorzy badania wyciągnęli wnioski, że stosując radioterapię można uzyskać stabilizację wzroku i stabilizację anatomiczną w wybranych przypadkach w porównaniu do naturalnego przebiegu choroby [21].

W innym amerykańskim wieloośrodkowym, prospektywnym, randomizowanym badaniu, przedstawiono skuteczność leczenia CNV przy pomocy promieniowania jonizującego o energii 6 MeV i zastosowaniu dawki 20 Gy w 5 frakcjach (dawka frakcji 4 Gy). W badaniu uczestniczyło 88 pacjentów z 10 ośrodków, których poddano losowo radioterapii (n=41), nie zastosowano radioterapii, tylko symulację pól (n=22) lub tylko włączono do obserwacji (n=25). Planowanie odbywało się na podstawie tomografii komputerowej. Pacjenci byli napromieniani z pojedynczego pola, wiązkami skośnymi, zblokowanymi w celu zaoszczędzenia poszczególnych struktur oka (soczewek i struktur pozagałkowych). Rozmiary pól napromieniania ograniczono tak, by w pełni objąć tylko wysiękową zmianę plamki i dysk nerwu wzrokowego. Pacjenci byli napromieniani przy użyciu przyspieszacza liniowego o energii 6 MeV. Po 6 mies. 9 napromienianych gałek ocznych (26%) i 17 nienapromienianych (49%) utraciło co najmniej 3 linie VA (p=0,004). Po 12 mies. 13 napromienianych (42%) i 9 obserwowanych (49%) utraciło co najmniej 3 linie VA (p=0,6). Po 12 mies. w grupie napromienianej wykazano mniejsze blizny i mniejsze zwłóknienienia niż w grupie nienapromienianej. Powikłań nie zaobserwowano, z wyjątkiem jednego oka z licznymi plamkami wacianymi i możliwą retinopatią popromienną. Autorzy wyciągnęli wnioski, że radioterapia może być przydatną metodą w zachowaniu ostrości wzroku, jednak korzyści są krótkotrwałe, a najlepsze efekty obserwowano do 6. mies. po zakończeniu leczenia [23].

Jednym z badań, które nie wykazało korzyści z zastosowania promieniowania jonizującego w przypadku AMD było badanie, które przeprowadzili niemieccy naukowcy z *Karl Franzes University*. Było to prospektywne, nierandomizowane badanie, w którym brało udział 80 pacjentów. Celem badania było wykazanie korzyści z radioterapii u chorych z AMD, przez porównanie 2 różnych schematów leczenia – 14,4 Gy (grupa I, n=40) i 25,2 Gy (grupa II, n=40). Grupa badana obejmowała 67 pacjentów z utajoną CNV i 13 z klasyczną CNV. Po 12 mies. po radioterapii widzenie pogorszyło się u 85% badanych z grupy I i 65% z grupy II. Pole centralnego widzenia zmniejszyło się w obu schematach leczenia. Autorzy wyciągnęli wnioski, że zarówno radioterapia w dawce 14,4 Gy, jak i 25,2 Gy dała mierne rezultaty po 6 i 12 mies. leczenia. Badanie chorych po 4 latach wykazało, że wzrok u napromienianych pacjentów był taki sam w obu grupach i był porównywalny ze stanem wzroku w naturalnym przebiegu choroby [24, 25].

Z zebranych wyników badań prospektywnych – randomizowanych i nierandomizowanych, które przeprowadzono w wielu ośrodkach na całym świecie i które przedstawiono w pracy, można wnioskować, że stosowanie radioterapii w leczeniu AMD nie jest do końca poznaną metodą. Wciąż trwają badania, w których próbuje się udowodnić wyższość radioterapii nad innymi metodami leczenia. W części badań sugeruje się, aby stosować większe dawki frakcyjne, np. 4 Gy, gdyż u pacjentów leczonych takimi dawkami uzyskano lepsze zachowanie widzenia, polepszenie VA, a także stabilizację VA w porównaniu z wynikami w grupie kontrolnej. Niestety, przy tak wysokich dawkach frakcyjnych odnotowano również skutki uboczne. Obejmowały one