

(17)

# Radioterapia w starczym zwyrodnieniu plamki związanym z wiekiem (AMD). Opis przypadku

## *Radiotherapy of age-related macular degeneration. Case reports*

Lidia Puchalska-Niedbał<sup>1</sup>, Zofia Sylwestrzak<sup>1</sup>, Alina Jarema<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Z Katedry i Kliniki Okulistyki Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie  
Kierownik: prof. dr hab. n. med. Danuta Karczewicz

<sup>2</sup>Z Oddziału Klinicznego Radioterapii Zachodniopomorskiego Centrum Onkologicznego w Szczecinie  
Ordynator: dr. n. med. Danuta Rogowska

**Summary:** The radiotherapy is worth to remember in the most progression causes of AMD, when there is no possibility for application the modern methods of the treatment. We present cause of patient with bilateral advanced changes and low visual acuity in course AMD, who had applied rtg therapy and laser fotocoagulation. The right eye was radiated with foton beam energy 10 MeV using linear accelerator. Dosage of 9 Gy was delivered in 3 fractions through 5 days. In right eye we observed increase of visual acuity from 2/50 before treatment to 3/50 after 12 months, and 0.1 after the 48 months of radiation. The visual acuity in the left eye decreased from 0.2 to 2/50 after the 48 months. The improvement of acuity vision after rtg therapy allowed the patient self-dependence life.

**Słowa kluczowe:** zwyrodnienie plamki, radioterapia.

**Key words:** macular degeneration, radiotherapy.

Postać wysiękowa zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem (AMD) wcześniej uszkadza ważną funkcję widzenia, tj. uniemożliwia rozpoznawanie szczegółów, widzenie barwne i zdolność czytania, co powoduje utratę niezależności, negatywnie wpływa na jakość życia osoby dotkniętej chorobą i wiąże się ze zwiększoną śmiertelnością (1).

Schorzenie zaczyna się zwykle od uniesienia plamki, z następowymi krwotokami do tej okolicy, w dalszym swoim rozwoju prowadzi do rozrostu tkanki łącznej i gleju, poprzedzone nowotwórstwem nieprawidłowych naczyń naczyniówki, które wnikają do przestrzeni podsiatkówkowej przez uszkodzoną błonę Brucha. Naczynia te pękają i dochodzi do tworzenia się krwotoków pod- i śródsiatkówkowych. Tym nowym naczyniom towarzyszą fibroblasty, tworząc włóknisto-naczyniowy kompleks, który proliferuje w obrębie wewnętrznej warstwy błony Brucha. Włóknisto-naczyniowe i włóknisto-glejowe tkanki mogą niszczyć i zmieniać architekturę fotoreceptorów i pozostałą zewnętrzną siatkówkę, co prowadzi do powstania tarczowatej blizny, która jest przyczyną ciężkiej nieodwracalnej utraty widzenia. Codzienne umiejętności, takie jak rozpoznawanie twarzy, orientacja w przestrzeni i zdolność czytania zależą przede wszystkim od zachowania centralnego pola widzenia (2,3). Nie odnotowano przypadków wyleczenia tego schorzenia, są natomiast podejmowane różne próby leczenia, które muszą być okresowo powtarzane. Z powodu niskiej ostrości wzroku, tj. od 0,5/50 do 0,1, oraz rozwoju tkanki glejowej i włóknistej u pacjentów dotkniętych tym schorzeniem nie można zastosować najnowszych metod terapii (fotodynamicznej PDT oraz podawania leków dożylkowych).

Idea zastosowania radiacji do leczenia nowo tworzących się naczyń w oczach jest znana od dawna, sięga 1948 roku,

wówczas w raporcie opublikowano doniesienie nt. całkowitego osłabienia nowo formujących się naczyń w chorobach proliferacyjnych oczu (choroba Ealesa) po intensywnej rentgenoterapii (4).

Jak wykazano, rentgenoterapia ma działanie indukujące regresję naczynek naczyniówki oraz hamuje wzrost neowaskularnego komponentu w oku, bez ich termicznego uszkodzenia (5).

Po kilku godzinach od napromieniania pojedyncza dawka promieniowania prowadzi do rozszerzenia naczyń, a po kilku tygodniach od napromieniania – do obrzęku i wakuolizacji plazmy komórek śródbłonka (5,6). Obserwowano utratę jąder komórek śródbłonka z redukcją liczby i długości kapilarów oraz zmianami zamykającymi naczynia (7,8). Nie obserwowano retinopatii popromiennej przy ekspozycji na dawkę nieprzekraczającą 25 Gy, jeśli dzienna frakcja była niższa niż 2 Gy lub równa tej wartości. Niskie dawki ograniczają prawdopodobieństwo wystąpienia zaćmy popromiennej lub przemijającego zapalenia rogówki i spojówki oraz łzawienia (7).

W latach 90. ubiegłego stulecia wielu autorów opisywało stabilizację rozmiaru błon CNV w AMD oraz redukcję przecieków (8,9,10,11). Ostrość wzroku ulegała stabilizacji lub poprawiała się przynajmniej u 60% pacjentów w ciągu 12 miesięcy po terapii (7). Naturalny przebieg kształtowania widzenia u pacjentów z CNV jest mało progностyczny. W 70% dotkniętych oczu ostrość wzroku mieści się w przedziale od 20/200 do wartości niższych w ciągu następnych 18 miesięcy (10).

Od lat 90. ubiegłego stulecia stosujemy w naszej klinice radioterapię u niektórych chorych z klinicznie i angiograficznie rozpoznany AMD. Są to przypadki ciężkie, z proliferacją tkanki włóknistej i glejowej w tylnym biegunie gałki, z bardzo niską ostrością wzroku, czynniki te uniemożliwiają chorym korzystanie z innych nowoczesnych metod leczenia.

## Cel

Celem pracy jest przedstawienie wpływu radioterapii na stabilizację widzenia i rozrost blizny u chorego z zaawansowaną postacią CNV w przebiegu AMD.

## Opis przypadku

Pacjent, lat 71, z powodu AMD w obojgu oczach w 2003 r. zgłosił się do poradni laserowej. Ostrość wzroku wynosiła: w oku prawym OP = 2/50, w oku lewym OL = 0,2.

Na dnie oka prawego występowały zmiany AMD z rozrostem tkanki glejowej, tworzącej litą bliznę w rzucie plamki oraz skupiska wybroczyn krwotocznych i wysięków twardych. W oku lewym stwierdzono zmiany AMD z licznymi druzami. Z powodu rozległych zmian bliznowaciejących oko prawe zakwalifikowano do rentgenoterapii. W oku lewym wykonano ogniskową laseroterapię w miejscu zmian przeciekowych w okolicy plamki – pod kontrolą angiografii fluoresceinowej (AF).

Prawe oko chorego poddano radioterapii, stosując napromienianie przyspieszaczem liniowym, promieniowaniem fotonowym o energii 10 MeV. Głowę chorego unieruchomiono w specjalnym podglówku i w masce indywidualnej. Stosowano technikę jednopolewą polegającą na napromienianiu polem o wymiarach 5 cm x 5 cm, wiązkę kierowano prostopadle do przedniej powierzchni gałki ocznej. W czasie ekspozycji promieniowania chory miał otwarte powieki. Dawkę promieniowania obliczano na poziomie siatkówki, wynosiła ona 9 Gy, podano ją w trzech frakcjach w ciągu 5 dni. W czasie terapii nie obserwowano ani wczesnych, ani późnych odczynów popromiennych. Okres obserwacji chorego wynosi 4 lata.

Po roku rentgenoterapii stwierdzono, że w oku prawym – poddanym rentgenoterapii – nastąpiło ograniczenie rozrostu tkanki bliznowatej. Ostrość wzroku poprawiła się do 3/50. W oku lewym występowały ubarwione ślady po laseroterapii, natomiast ani rozrostu CNV, ani krwotoków nie stwierdzono (ryc. 1).

W 2006 r. pacjent zgłosił się ze znacznym pogorszeniem ostrości wzroku w oku lewym – do 1/50, natomiast w oku prawym wynosiła ona 0,1. Na dnie oka lewego stwierdzono rozległe zmiany charakterystyczne dla AMD, którym towarzyszyły duże zmiany krwotoczne i wysięki powyżej plamki. Kontrolna angiografia fluoresceinowa wykazała w oku lewym rozległą punktową hiperfluorescencję tylnego bieguna, narastającą w czasie, z ogniskami hipofluorescencji w miejscu zmian krwotocznych (ryc. 2,3,4,5,6,7). Zastosowano leczenie farmakologiczne uszczelniające naczynia oraz suplementację witaminową. Po leczeniu ostrość wzroku w oku lewym uległa poprawie do 2/50, a zmiany krwotoczne na dnie oczu uległy wchłonięciu (ryc. 8,9,10,11). Na dnie oka prawego obserwowano ograniczenie rozrostu błon nasiatkówkowych i zmniejszenie gęstości rozrostu tkanki glejowej. Ostrość wzroku w tym oku wynosiła 0,1. Kontrolna angiografia potwierdziła ten stan.

W styczniu 2007 r. podczas badania kontrolnego w oku prawym stwierdzono dalsze ograniczanie blizny i zmniejszanie narastania błon nasiatkówkowych, zmian krwotocznych nie stwierdzono.

Na dnie oka lewego występował rozległy obraz AMD z druzami, wysiękami twardymi na pęczku plamkowo-tarczowym i w okolicy górnego łuku naczyniowego oraz liczne wybroczyny.

W wykonanej kontrolnej angiografii fluoresceinowej w oku prawym stwierdzono bardziej ograniczoną hiperfluorescencję tylnego bieguna z prześwitywaniem pojedynczych naczyń – w porównaniu z wynikami badań poprzednich – co świadczy o zmniejszeniu się gęstości blizny. W oku lewym w całej okolicy tylnego bieguna stwierdzono hiperfluorescencję z ogniskami hipofluorescencji (ryc. 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19).

## Omówienie

Radioterapia u chorych dotkniętych AMD była często stosowana w latach 80. i 90. minionego tysiąclecia. W licznych pracach autorzy (4,5,6,7,8) opisywali mechanizmy działania tej terapii. Inni autorzy (7,8,9) donosili o wypracowaniu bezpiecznej dla oka, w konsekwencji – dla pacjenta, dawki jednostkowej i całkowitej promieniowania, jak również unowocześnianiu samej techniki napromieniania (11,12,13,14), aby można było uniknąć powikłań w postaci retinopatii popromiennej i zaćmy. Dalszy postęp farmakologii i technik operacyjnych odsunął w zapomnienie radioterapię w wielu ośrodkach okulistyki zajmujących się leczeniem AMD.

Pomimo wprowadzenia w naszej klinice najnowszych technik leczenia chorych z CNV w przebiegu AMD, u niektórych pacjentów stosujemy radioterapię. Należą do nich chorzy, którzy z powodu niskiej ostrości wzroku i rozwiniętej blizny nie kwalifikują się do terapii fotodynamicznej i leczenia doszkliskowo najnowszymi lekami. Zastosowanie napromieniania przyspieszaczem liniowym o maksymalnej energii 10 MeV powoduje częściowe zahamowanie zarówno metaplazji nabłonka barwnikowego, jak też rozrostu tkanki łącznej i glejowej (12,13,14). Z naszych wieloletnich obserwacji wynika, że radioterapia stosowana u chorych z szybko postępującym zwyrodnieniem tarczowatym siatkówki pozwala im dłużej utrzymać użyteczne możliwości widzenia.

Napromienianie oczu nawet stosunkowo niewielkimi dawkami jest związane z ryzykiem spowodowania zaćmy popromiennej, dlatego też okuliści dość niechętnie posługują się tą metodą. Współczesna technika stosowania promieni o dużej energii zmniejsza to ryzyko. Wykorzystane jest zjawisko „build up”, które polega na takim skierowaniu wiązki promieni, że największa dawka promieni zostaje pochłonięta dopiero na pewnej głębokości pod powierzchnią tkanek. Dlatego chorych poddajemy napromienianiu przyspieszaczem liniowym o maksymalnej energii promieni X, również u przedstawionego przez nas chorego zastosowano promieniowanie fotonowe o energii 10 MeV. Kierowanie wiązki fotonów pod kątem 30° powoduje dalszą redukcję dawki padającej na soczewkę do dawki wysyłanej. Nasze wcześniej przeprowadzone badania kliniczne wykazały, że u żadnego z obserwowanych przez nas pacjentów nie stwierdzono zaćmy popromiennej. U opisywanego przez nas chorego po roku terapii stwierdzono poprawę ostrości wzroku z 2/50 do 3/50, a po 3 latach terapii – do 0,1, przy czym stan ten utrzymywał się na tym samym poziomie w następnym roku. W drugim oku, które było poddane laseroterapii, a jednocześnie stało się kontrolne dla oka leczonego promieniami X, po 4 latach stwierdzono redukcję widzenia z 0,2 do 2/50.

Chory podaje również poprawę subiektywną, twierdząc, że obszar mroczka (ciemnej plamy) zmniejszył się w oku po rentgenoterapii. Dzięki temu chory może wykonywać podstawowe czynności życiowe, a co najważniejsze – poruszać się samodzielnie. Badania kliniczne i angiograficzne potwierdziły w oku po rentgenoterapii ogra-

niczenie blizny i mniejsze jej wysycenie na obwodzie w porównaniu z okresem sprzed leczenia. Błona neowaskularna jest włóknistą tkanką, która również nie jest eliminowana przez PDT (15,16), ale po tej terapii tkanka staje się bardziej zwarta, co oznacza zwiększenie podsiatkówkowego zwłóknienia i może być wskaźnikiem nieodwracalnego uszkodzenia fotoreceptorów. Utrata centralnego pola widzenia ogranicza przede wszystkim zdolność czytania, co powoduje, że pacjent doświadcza znacznego pogorszenia jakości życia (17).

### Wnioski

1. Rentgenoterapia jest skuteczną metodą leczenia chorych z AMD, u których nie można zastosować innych terapii z powodu zbyt niskiej ostrości wzroku i rozwoju tkanki bliznowatej.
2. Rentgenoterapia stosowana wg wypracowanych technik jest bezpieczną terapią dla oka i dla pacjenta.



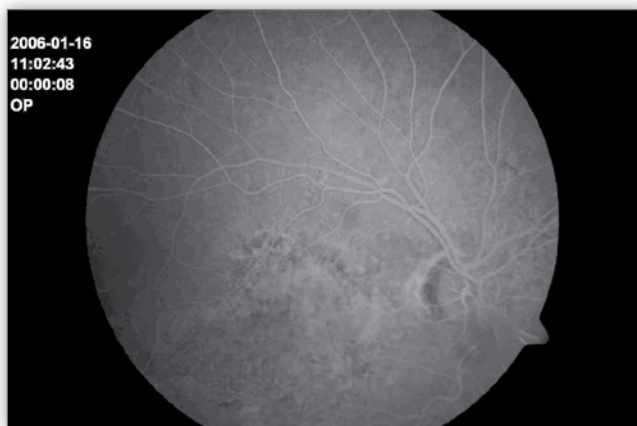
**Ryc. 1.** Dno oka prawego w 2005 roku, 2 lata po radioterapii, widoczny rozrost błony naziątkówkowej i tkanki glejowej tworzącej litą bliznę w rzucie plamki. Poniżej w okolicy dolnego łuku naczyniowego występuje skupisko wybroczyn krwotocznych i wysięków twardych.

**Fig. 1.** Fundus of the right eye in 2005, two years after radiation. Visible growth of the epiretinal membrane and the glial tissue forming the solid scar in the area of the macula. Below, in the lower vessel arch concentration of haemorrhagic echymoses and hard exudations.



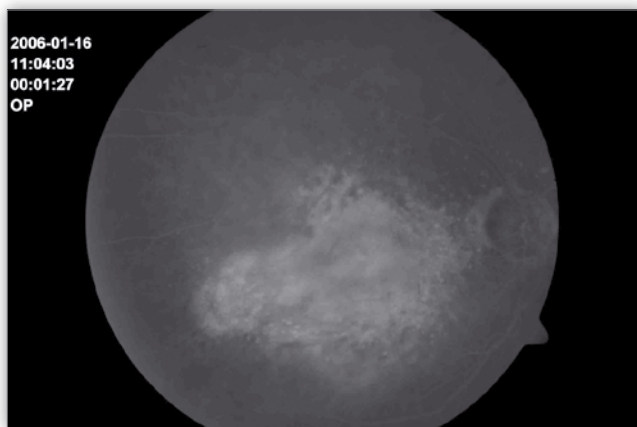
**Ryc. 2.** Dno oka prawego w styczniu 2006 roku, widoczne znaczne ograniczenie rozrostu tkanki glejowej, nie stwierdza się świeżych wybroczyn.

**Fig. 2.** Fundus of the right eye in 2005, considerable limitation of the gliosis, without recent echymoses.



**Ryc. 3.** Oko prawe (AF) styczeń 2006, we wczesnej fazie punktowa rozszkana hiperfluorescencja tylnego bieguna z ogniskami hipofluorescencji.

**Fig. 3.** Right eye (AF), 2006. In the early phase punctual scattered hyperfluorescence of the back pole with the lesions of hypofluorescence.



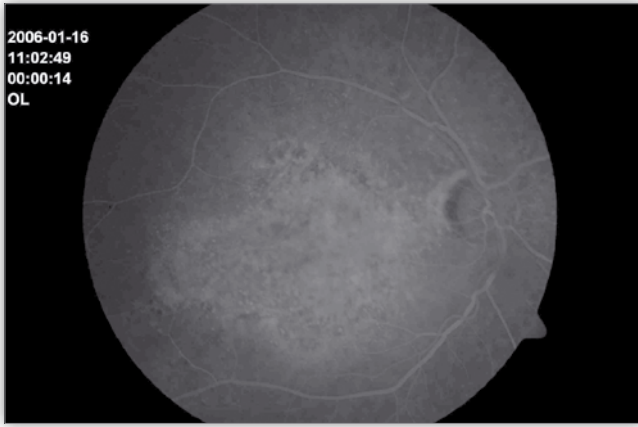
**Ryc. 4.** Oko prawe (AF), w fazie tętniczo-żylnnej zwiększona hiperfluorescencja całego tylnego bieguna z pojedynczymi ogniskami hipofluorescencji, w porównaniu z ryc. 3 – zwiększona jest hiperfluorescencja.

**Fig. 4.** Right eye (AF). In the arterially – venous phase increasing hyperfluorescence of the posterior segment with single lesions of the hypofluorescence. Comparing to the picture 3, increases the hyperfluorescence.



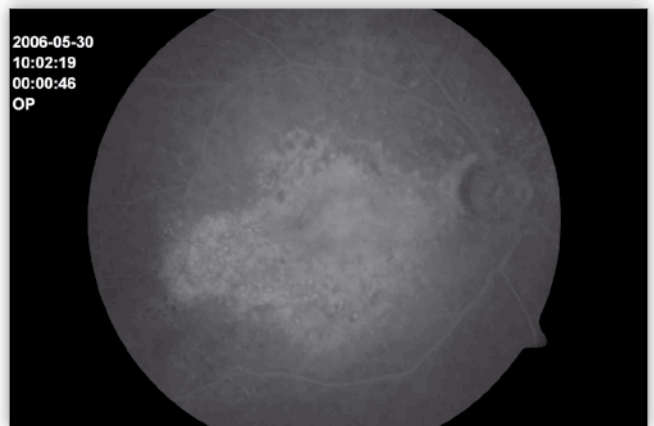
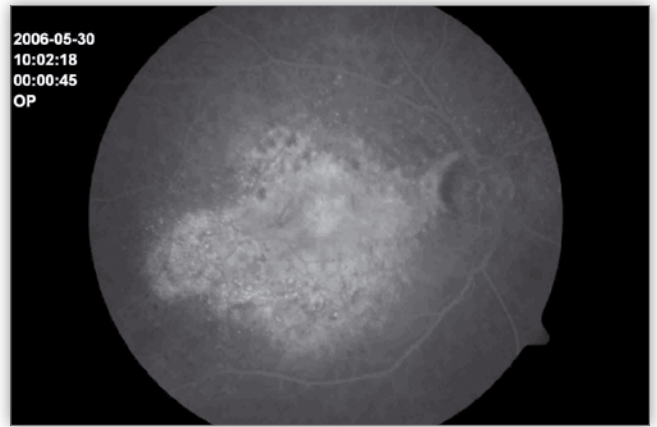
**Ryc. 5.** Dno oka lewego w styczniu 2006 r., rozległe AMD z wybroczynami.

**Fig. 5.** Left eye January 2006. The extensive AMD with petechies.



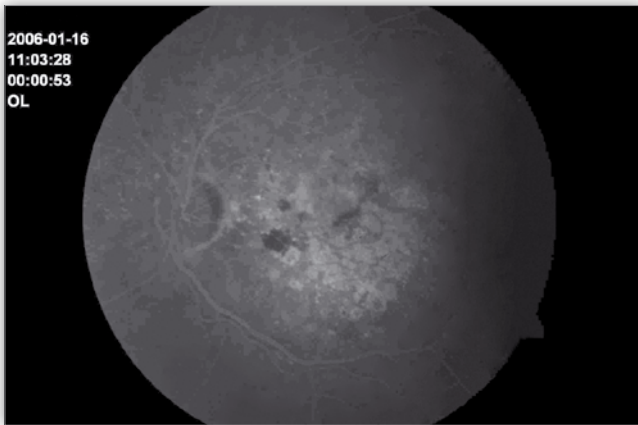
**Ryc. 6.** Oko prawe (AF), w późnej fazie zlewna hiperfluorescencja tylnego bieguna.

**Fig. 6.** Right eye (AF). In the late phase diffuse hyperfluorescence of the posterior segment. Angiographic image/picture shows extensive AMD of the posterior segment.



**Ryc. 9, 10.** AF oka prawego, widoczna jest hiperfluorescencja obejmująca prawie cały tylny biegun z przeświecaniem pojedynczych naczyń naczyniówki.

**Fig. 9, 10.** AF of right eye: The hyperfluorescence embracing the almost all posterior segment with diaphanous single vessels of the choroids tissue.



**Ryc. 7.** Oko lewe (AF), rozsiana plamista hiperfluorescencja tylnego bieguna z ogniskami hipofluorescencji w miejscach zmian krwotocznych.

**Fig. 7.** Left eye (AF). Scattered spotted hyperfluorescence of the posterior segment with the lesions of the hypofluorescence in places of haemorrhagic changes.



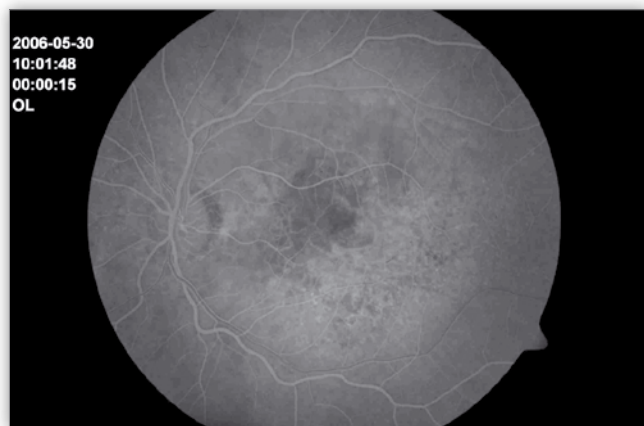
**Ryc. 8.** Dno oka prawego w maju 2006 r., widoczne ograniczenie rozrostu błon nasiatkówkowych i zmniejszenie gęstości tkanki glicyjowej.

**Fig. 8.** Fundus of right eye, May 2006. The limitation of the epiretinal membrane growth and the diminution thickness of the gliosis.



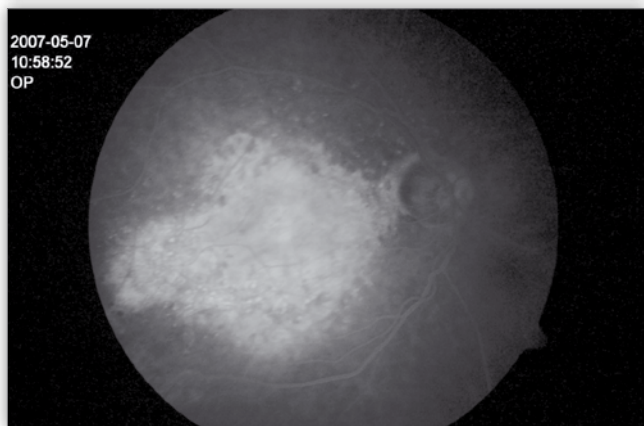
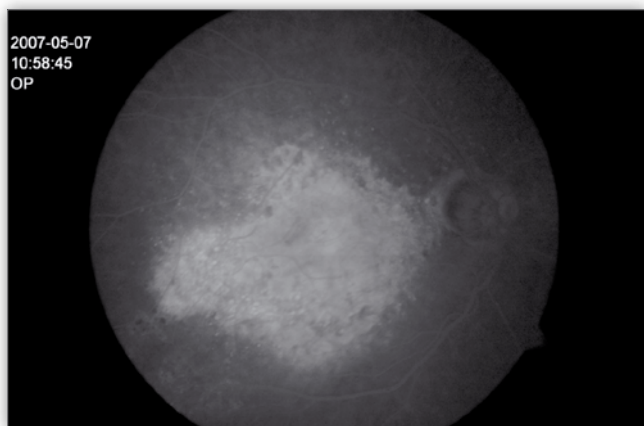
**Ryc. 11.** Dno oka lewego w maju 2006 r., widoczne rozległe AMD z licznymi wybroczynami i wysiękami twardymi powyżej plamki.

**Fig. 11.** Fundus of the left eye, May 2006. Extensive AMD with solid echymoses and hard exudations above the macula.



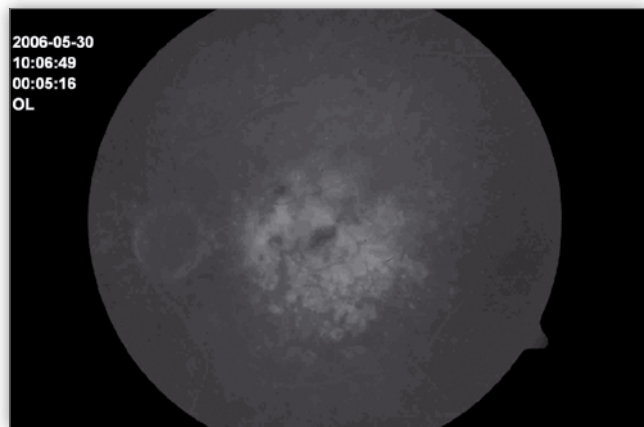
**Ryc. 12.** AF oka lewego w 2007 r., punktowa hiperfluorescencja okołoplamkowa w części skroniowej i dolnej tylnego bieguna, z licznymi hipofluorescencjami w okolicy nosowej plamki i pęczka w miejscu zmian krwotocznych.

**Fig. 12.** AF of left eye in 2007. Punctual perimacular hyperfluorescence in the temporal and lower part of the posterior segment with numerous spots of hypofluorescence (haemorrhagic changes), in the nasal region of the macula and discs-macular fasciculus.



**Ryc. 15,16.** AF oka prawego w styczniu 2007 r., w późnych fazach stwierdza się zmniejszenie obszaru hiperfluorescencji tylnego bieguna (w porównaniu do wcześniejszych badań) z prześwitywaniem pojedynczych naczyń naczyniówki, co świadczy o zmniejszaniu gęstości blizny.

**Fig. 15,16.** AF of right eye, January 2007. In late phases there is diminution of the hyperfluorescence area of the posterior segment (in comparison to previous angiographies) with the diaphanous single vessels, that shows the diminution of the thickness/density of the scar.



**Ryc. 13.** AF oka lewego, w fazie późnej stwierdza się ogniska zlewnej hiperfluorescencji obejmujące plamkę i całą okolicę okołoplamkową z ogniskami hipofluorescencji w miejscach zmian krwotocznych.

**Fig. 13.** AF of left eye. In the late phase of angiography there are lesions of diffuse hyperfluorescence embracing macula and the all perimacular region with spots of the hypofluorescence in places of haemorrhagic changes.



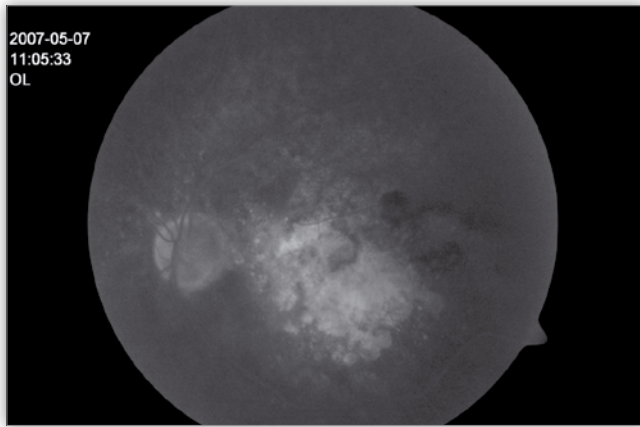
**Ryc. 14.** Dno oka prawego, styczeń 2007 r., stwierdza się dalsze ograniczenie blizny i zmniejszenie narastania błon nasiatkówkowych.

**Fig. 14.** Fundus of right eye, January 2007. There is further limitation of the scar and the diminution of the epiretinal membranes growth.



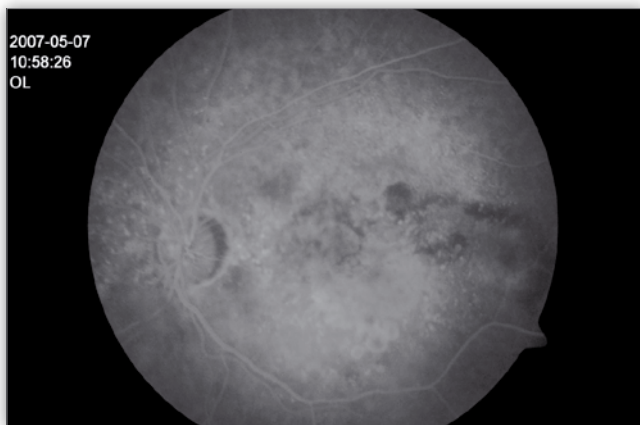
**Ryc. 17.** Dno oka lewego, styczeń 2007 r., rozległe AMD z druzami, wysiękami twardymi i licznymi wybroczynami.

**Fig. 17.** Fundus of left eye 2007. Extensive AMD with drusen, exudations with lipid, hard drusen and numerous petechies.



**Ryc. 18.** AF oka lewego 2007 r., hiperfluorescencja tylnego bieguna z ogniskami hipofluorescencji.

**Fig. 18.** Left eye 2007. Hyperfluorescence of the posterior segment with lesions of the hypofluorescence.



**Ryc. 19.** AF oka lewego 2007 r., w fazie późnej zmniejszenie obszaru hiperfluorescencji bez cech przecieku.

**Fig. 19.** AF of left eye 2007. The diminution of the hyperfluorescence area without the leakage in the late phase of angiography.

#### Piśmiennictwo:

- MacCarty CA, Namijan MB, Taylor HR: *Visio impairment predicts 5 year mortality*. Br J Ophthalmol 2001, 85, 322-326.
- Timberlake GT, Mainster MA, Peli E: *Reading with macular scotoma. I. Retinal location of scotoma and fixation area*. Invest Ophthalmol Vis Sci 1986, 27, 1137-1147.
- Summers JS, Applegate CA, Haselwood D, Rubin GS: *Fixation patterns and reading rates in eyes with central scotomas from advanced atrophic age-related macular degeneration and Stargard disease*. Ophthalmology 1996, 103, 1458-1466.
- Guyton JS, Reese AB: *Use of roentgen therapy for retinal disease characterised by new-formed blond vessels*. Arch Ophthalmol 1948, 40, 389-412.
- Arche DB, Amoku WM, Gardiner TA: *Radiation retinopathy – clinical, histopathological, ultrastructural and experimental correlations*. Eye 1991, 5, 239-251.
- Brown GC, Shields JA, Sanborn G, Augsburger JJ, Savino PJ, Schatz NJ: *Radiation retinopathy*. Ophthalmology 1982, 89, 1494-1501.
- Finger PT, Berson A, Sherr D, Relsy R, Balkin RA, Bosworth JL: *Radiation therapy for subretinal neovascularization*. Ophthalmology 1996, 103, 878-889.
- Bergink GJ, Deutman AF, van den Broek JF, van Dal WAJ, van der Mauzen RWM: *Radiation therapy for subfoveal choroidal neovascular membranes in age-related macular degeneration. A pilot study*. Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol 1994, 232, 591-598.
- Chakravarthy U, Houston RF, Archer DB: *Treatment of age-related subfoveal neovascular membranes by teletherapy: a pilot study*. Br J Ophthalmol 1993, 77, 265-273.
- Bressler NM, Frost LA, Bressler SB, Murphy RP, Fine SL: *Natural course of poorly defined choroidal neovascularisation associated with macular degeneration*. Arch Ophthalmol 1988, 106, 1537-1542.
- Hazel C, Petre KL, Armstrong RA, et al.: *Visual function and subjective quality of life compare in subjects with acquired macular disease*. Invest Ophthalmol Vis Sci 2000, 41, 1309-1315.
- Eter N, Schüller H, Spitznas M, Klein W, Schüttöf T: *Fixation monitoring during therapy for subfoveal neovascularization*. Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol 1998, 236, 806-810.
- Freire MD, Wallace A, Longton MD, Miyamoto CT: *External radiotherapy in macular degeneration: technique and preliminary subjective response*. Int Radiation Oncology Biol Phys 1996, 36(4), 857 – 860.
- Mauget-Fayse M, Chiquet Ch, Milea D, Romestaing P, Gerard JP, Martin Ph, Koenig F: *Long term results of radiotherapy for subfoveal choroidal neovascularisation in age related macular degeneration*. Br J Ophthalmol 1999, 83, 923-928.
- Schmidt-Erfurth UM, Elsner H, Terai N, Benecke A, Dahmen G, Michel SM: *Wpływ terapii werterporfiną na centralne pole widzenia*. Ophthalmology 2004, 1, 1, 35-45.
- Ghazi NG, Jabbour NM, De la Cruz ZC, Greek WR: *Clinicopathologic studied of age-related macular degeneration with classic subfoveal choroidal neovascularization treated with photodynamic therapy*. Retina 2001, 21, 478-486.
- Hazel C, Petre KL, Armstrong RA, et al.: *Visual function and subjective quality of life compare in subjects with acquired macular disease*. Invest Ophthalmol Vis Sci 2000, 41, 1309-1315.

Praca wpłynęła do Redakcji 07.07.2007 r. (985)  
Zakwalifikowano do druku 12.12.2007 r.

**Adres do korespondencji (reprint requests to):**  
dr hab. n. med. Lidia Puchalska-Niedbał  
al. Wojska Polskiego 147  
70-490 Szczecin