

(29)

Zastosowanie zieleni indocyjaninowej w leczeniu fotodynamicznym czerniaka naczyniówki – doniesienie wstępne

Photodynamic therapy with indocyanine green for choroidal melanoma – a preliminary report

Agnieszka Kubicka-Trząska, Maria Starzycka, Bożena Romanowska-Dixon, Krzysztof Morawski

Z Katedry i Kliniki Okulistyki Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie
Kierownik: prof. dr hab. n. med. Maria Starzycka

Summary: Purpose: to evaluate the usefulness of indocyanine green (ICG) in the photodynamic therapy (iPDT) of choroidal melanoma.

Material and methods: thirty eight patients with choroidal melanoma were treated with iPDT. Tumor thickness ranged from 2.6 to 4.1 mm in ultrasonography. Before iPDT Ruthenium-106 plaques were used in 18 cases, in 6 cases with additional transpupillary thermotherapy ("sandwich method"), and Iodine-125 plaques in 3 cases. In 11 eyes the iPDT was the only performed treatment. Therapy was performed with 810 nm diode laser after intravenous injection of 25 mg solution of indocyanine green. Six months after iPDT ophthalmological examination was performed with ultrasonography and ICGA images evaluation.

Results: The baseline ICG study showed pathological intrinsic vasculature in all examined cases. Six months after iPDT changes in microcirculation, as well as significant decrease of tumors thickness in ultrasonography (mean 38%), were detected in all cases. Complete regression of intrinsic vessels was demonstrated by ICGA in 26 cases, and partial regression of pathological vascularization was found in 12 patients.

Conclusions: Our preliminary study suggests, that ICG mediated iPDT can be a new and promising way, to treat choroidal melanoma.

Słowa kluczowe: leczenie fotodynamiczne, zieleń indocyjaninowa, czerniak naczyniówki.

Key words: photodynamic therapy, indocyanine green, choroidal melanoma.

Czerniak wewnątrzgałkowy jest najczęstszym pierwotnym nowotworem gałki ocznej u osób dorosłych. W 85% przypadków rozwija się w naczyniówce.

Znaczny postęp i rozwój nowych technik pozwalają w wielu przypadkach zastosować metody zachowawczego leczenia czerniaka naczyniówki, z pozostawieniem gałki ocznej i utrzymaniem użytecznej ostrości wzroku.

Obecne poglądy dotyczące usunięcia gałki ocznej z czerniakiem budzą wiele kontrowersji, gdyż działania chirurgiczne w trakcie zabiegu mogą przyspieszyć wystąpienie przerzutów. Większość okulistów onkologów uważa, że czas przeżycia chorego po usunięciu gałki ocznej nie różni się od czasu przeżycia po leczeniu zachowawczym (6,9).

Wybór metody leczenia zależy od wielu czynników, tj. wielkości i lokalizacji guza, aktywności czerniaka, ostrości wzroku zajętego oka, stanu drugiego oka, a także od wieku i ogólnego stanu zdrowia chorego (6).

Leczenie zachowawcze czerniaka naczyniówki obejmuje obecnie fotokoagulację laserową, brachyterapię, hadronoterapię, przez-

żreniczą termoterapię (6,9). Ostatnio coraz większe zainteresowanie wzbudza nowa metoda leczenia guzów wewnątrzgałkowych – terapia fotodynamiczna. Metoda fotodynamiczna może być stosowana jako jedyna metoda leczenia małych czerniaków naczyniówki, a także może stanowić uzupełnienie leczenia po brachyterapii.

Celem pracy jest wstępna ocena wyników zastosowania zieleni indocyjaninowej w leczeniu fotodynamicznym czerniaka naczyniówki.

Material i metody

Badaniami objęto 38 chorych (21 mężczyzn i 17 kobiet) w wieku od 41 do 66 lat (średni wiek: 58,2 roku) z czerniakiem naczyniówki. We wszystkich przypadkach przeprowadzono podstawowe badanie okulistyczne oraz badanie ultrasonograficzne w prezentacji A i B. Wysokość guza mierzona ultrasonograficznie wynosiła od 2,6 do 4,1 mm. Przed leczeniem fotodynamicznym brachyterapię z użyciem płytki ¹⁰⁶Ru przeprowadzono w 24 przypadkach, w tym „metodę kanapki” (¹⁰⁶Ru + TTT) w 6, w 3 oczach użyto aplikatora ¹²⁵I, a u 11 chorych iPDT było pierwszym zastosowanym leczeniem (tab. I). We wszystkich przypadkach wykonano angiografię indocyjaninową –

ICGA (Heidelberg Retina Angiograph, Heidelberg Engineering, Germany), na której podstawie oceniano stopień wewnętrznego unaczynienia guza, tj. liczbę naczyń, ich kaliber, obecność patologicznych pętli oraz nieprawidłowych rozgałęzień naczyniowych.

Laseroterapię czerniaka przeprowadzono w czasie do 15 min od podania dożylnego 25 mg zieleni indocyjaninowej z użyciem lasera diodowego – 810 nm (IRIS Medical Instruments, Mountain View, California, USA). Maksima absorpcji (805 nm) i emisji (835 nm) cząsteczki zieleni indocyjaninowej znajdują się w zakresie podczerwieni, co daje możliwość wykorzystania w leczeniu fotodynamicznym lasera diodowego o długości fali 810 nm (1). Moc lasera ustalano na podstawie mocy ogniska testowego powodującego zbilenie siatkówki na powierzchni guza (średnia moc – 600 mW). Wielkość ogniska wynosiła 2-3 mm, czas ekspozycji – 1 min. Uzyskane wyniki leczenia oceniano na podstawie obliteracji naczyń krwionośnych w ICGA oraz wzrostu gęstości i zmniejszenia się wysokości guza w badaniu USG po 6 miesiącach od zastosowanego iPDT.

Wyniki

W wyjściowym badaniu angiograficznym (ICGA) we wszystkich badanych przypadkach stwierdzono obecność patologicznego unaczynienia guza wewnątrzgałkowego. Po 6 miesiącach od zastosowanego leczenia fotodynamicznego (iPDT) całkowity zanik mikrokrążenia czerniaka odnotowano w 26 przypadkach (ryc. 1a i 1b). W pozostałych 12 przypadkach kontrolne badanie ICGA wykazało częściową regresję patologicznego unaczynienia, tj. odnotowano obliterację drobnych naczyń krwionośnych, natomiast te o większym kalibrze nadal były obecne w masie guza (ryc. 2a i 2b). Wyniki leczenia fotodynamicznego w badanej grupie chorych przedstawiono w tabeli I.

W kontrolnym badaniu ultrasonograficznym we wszystkich przypadkach odnotowano wzrost gęstości oraz zmniejszenie się

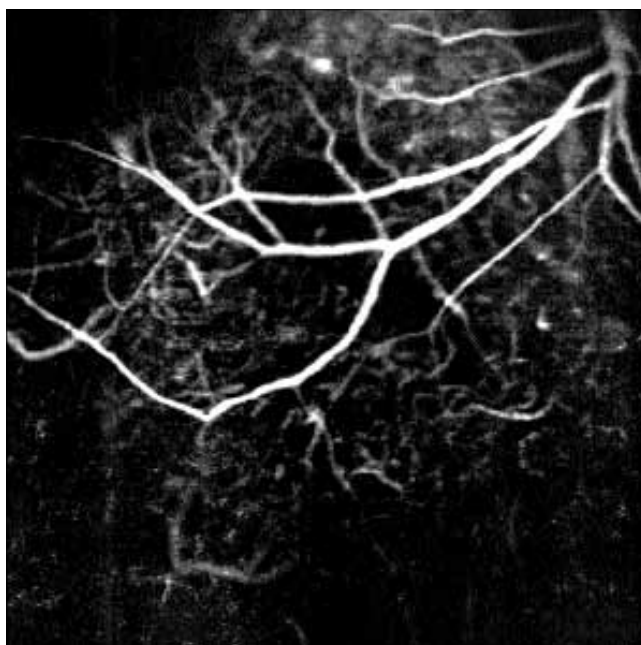
grubości guza o 32% do 75%, średnio o 38% w stosunku do badania wyjściowego. Według przyjętego przez nas kryterium zmniejszenie się wysokości guza o co najmniej 30% jest oceniane jako wynik pozytywny (10).

Omówienie

Pierwsze badania doświadczalne nad substancjami fotouczulającymi, ich wychwytem przez komórki nowotworowe oraz destrukcją tych komórek pod wpływem światła były przeprowadzone na początku XX wieku (8). Pierwsze doniesienia o zastosowaniu fotouczulaczy i światła w leczeniu nowotworów skóry u człowieka opublikowali Tappenier i Jesionek w 1903 roku (12). Ponad osiemdziesiąt lat później Tse i wsp. przedstawili swoje pionierskie prace z wykorzystaniem metody fotodynamicznej w leczeniu guzów wewnątrzgałkowych (13). Zastosowali oni leczenie fotodynamiczne z użyciem hematoporfiryny jako leczenie wstępne czerniaka naczyniówki przed usunięciem gałki ocznej. W każdym przypadku Tse uzyskał różnego stopnia efekt cytotoksyczny potwierdzony w badaniu histopatologicznym. Zapoczątkowało to dalsze badania doświadczalne i kliniczne, których celem miało być określenie optymalnych warunków leczenia fotodynamicznego, doprowadzających do zniszczenia masy guza.

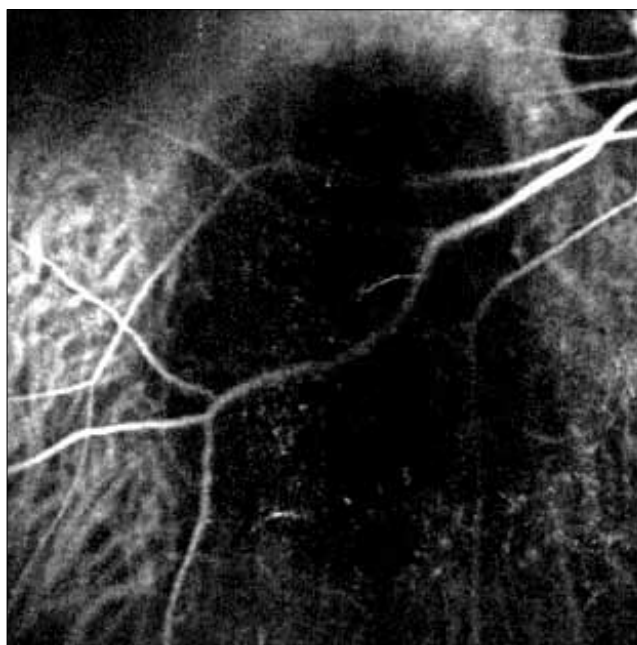
Istnieje bardzo wiele substancji fotouczulających. Każda z nich musi wykazywać zdolność gromadzenia się w patologicznych tkankach w czasie dłuższym niż w tkance zdrowej, musi łatwo wchodzić w reakcję fotodynamiczną oraz nie może być toksyczna (1). Do substancji fotouczulających należy m. in. zieleń indocyjaninowa (ICG), wykorzystywana w badaniu angiograficznym do wizualizacji krążenia naczyniówkowego i jego patologii.

W literaturze znajdują się doniesienia o wykorzystaniu ICG w leczeniu fotodynamicznym niektórych nowotworów skóry u człowieka, tj. skórnej postaci mięsaka Kaposiego czy przerzutów do skóry nowotworów odbytu (2,3,7,11). Obecnie prowadzone są



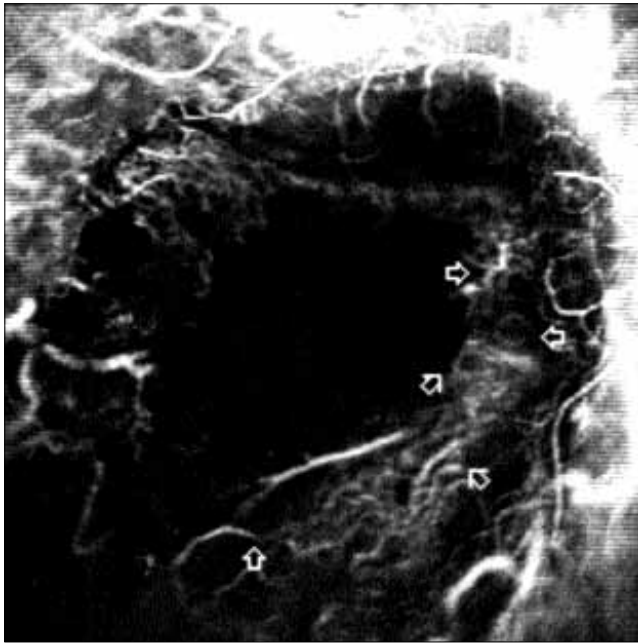
Ryc. 1a. Angiografia indocyjaninowa przedstawiająca czerniaka naczyniówki; widoczne wewnętrzne unaczynienie guza – stan przed iPDT.

Fig. 1a. Indocyanine green angiography revealing choroidal melanoma with intrinsic pathological vascularization – before iPDT.



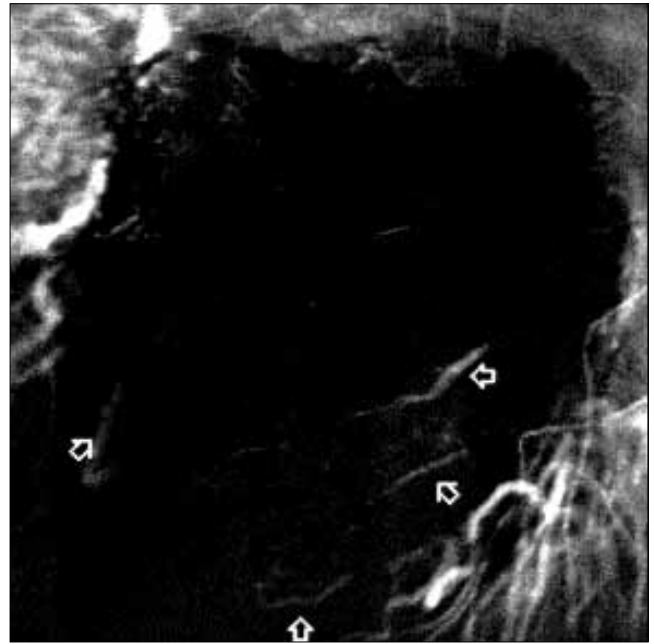
Ryc. 1b. Angiografia indocyjaninowa wykonana 6 miesięcy po iPDT, przedstawiająca całkowity zanik patologicznego unaczynienia guza.

Fig. 1b. Indocyanine green angiography presenting total regression of tumor intrinsic vessels 6 months after iPDT.



Ryc. 2a. Angiografia indocyjaninowa przedstawiająca czerniaka naczyńiówki; widoczne unaczynienie guza w jego dolnej części (strzałki) 8 miesięcy po leczeniu płytką ¹⁰⁶Ru.

Fig. 2a. Indocyanine green angiography revealing choroidal melanoma with intrinsic pathological vascularization in a lower aspect of the tumor (arrows) 8 months after ¹⁰⁶Ru plaque therapy.



Ryc. 2b. Angiografia indocyjaninowa wykonana 6 miesięcy po iPDT, przedstawiająca częściowy zanik patologicznego unaczynienia guza. W dolnej części zmiany widoczne pojedyncze naczynia krwionośne o dużym kalibrze (strzałki).

Fig. 2b. Indocyanine green angiography presenting partial regression of intrinsic vessels 6 months after iPDT. Single large-caliber vessels are still present in a lower part of the mass (arrows).

badania doświadczalne oraz próby kliniczne dotyczące zastosowania ICG w leczeniu fotodynamicznym neowaskularyzacji podsiatkówkowej w przebiegu zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem (4,5). Badania na modelach zwierzęcych dowiodły, że ICG pod wpływem pochłoniętej energii na drodze efektu fotodynamicznego powoduje zamknięcie prawidłowych choriokapilarów. Najprawdopodobniej związane jest to z aktywacją jej cząsteczki na drodze fotooksydacji typu II, co powoduje inicjację reakcji fotochemicznej poprzez indukcję cytotoksycznych wolnych rodników tlenowych, hydroksylowych oraz nadtlenuków i ponadtlenków, które uszkadzają komórki śródbłonna (4). Uszkodzenie komórek śródbłonna prowadzi do wzmożonej adhezji płytek i ich degranulacji, co z kolei aktywuje skomplikowaną kaskadę układu krzepnięcia i wywołuje skurcz naczyniowy, w następstwie czego dochodzi do zamknięcia światła naczynia krwionośnego (4). Obecnie uważa się, że mechanizm naczyniowy, oprócz komórkowego i immunologicznego, jest najważniejszym wykładnikiem, odzwierciedlającym właściwości fotodynamiczne substancji fotouczulającej (4,5).

W dostępnym piśmiennictwie nie znaleźliśmy żadnych publikacji dotyczących możliwości klinicznego zastosowania ICG jako fotouczulacza w leczeniu fotodynamicznym czerniaka naczyńiówki. Jednak wyniki naszych badań doświadczalnych, przeprowadzonych na ludzkich (SKMEL 188) i mysich (S 91) hodowlach komórek czerniaka, wykazały, że dzięki swoim fotochemicznym właściwościom ICG może być wykorzystana w leczeniu fotodynamicznym czerniaka naczyńiówki (14). Hodowle komórkowe inkubowano w roztworze ICG. Porównaliśmy hodowle naświetlane laserem diodowym z hodowlami komórkowymi, w których nie przeprowadzono naświetlania. W tych pierwszych odnotowaliśmy istotne statystycznie zmniejszenie się liczby komórek nowotworowych. O klinicznych możliwościach zastosowania ICG w leczeniu fotodynamicznym czerniaków naczyńiówki decyduje również fakt, że maksimum absorpcji i emisji tej cząsteczki znajduje się w zakresie podczerwieni – promieniowania, które nie jest pochłaniane przez melanicę oraz które dobrze penetruje w głąb tkanek guza.

Zastosowane leczenie wstępne primary treatment	Liczba chorych no of cases	Całkowity zanik unaczynienia total regression of intrinsic vessels	Częściowy zanik unaczynienia partial regression of intrinsic vessels
¹⁰⁶ Ru	18	12	6
¹⁰⁶ Ru + TTT	6	4	2
¹²⁵ I	3	2	1
przypadki bez wstępnego leczenia/ cases without primary treatment	11	8	3

Tab. I. Zachowanie się unaczynienia czerniaków naczyńiówki w ICGA 6 miesięcy po iPDT.

Tab. I. Changes in choroidal melanomas intrinsic vasculature on ICGA 6 months after iPDT.

Wnioski

Uzyskane wyniki wydają się wskazywać, że zieleń indocyjaninowa może mieć zastosowanie w leczeniu fotodynamicznym czerniaka naczyniówki. By możliwa była dokładna ocena skuteczności leczenia fotodynamicznego z wykorzystaniem zieleni indocyjaninowej, konieczne jest prowadzenie dalszych badań obejmujących większą liczbę przypadków w dłuższym okresie obserwacji.

PIŚMIENNICTWO: 1. Abels C., Fickweiler S., Weiderer P., Baumler W., Hofstadter F., Landthaler M., Szeimies R. M.: *Indocyanine green (ICG) and laser irradiation induce photooxidation*. Arch. Dermatol. Res. 2000, 292 (8), 404-411. 2. Abels C., Karrer S., Baumler W., Goetz A. E., Landthaler M., Szeimies R. M.: *Indocyanine green and laser light for the treatment of AIDS-associated cutaneous Kaposi's sarcoma*. Br. J. Cancer., 1998, 77 (6), 1021-1024. 3. Baumler W., Abels C., Karrer S., Weiss T., Messmann H., Landthaler M., Szeimies R. M.: *Photo-oxidative killing of human colonic cancer cells using indocyanine green and infrared light*. Br. J. Cancer., 1999, 80 (3-4), 360-363. 4. Costa R. A., Farah M. E., Freymuller E., Morales P. H., Smith R., Cardillo J. A.: *Choriocapillaris Photodynamic Therapy Using Indocyanine Green*. Am. J. Ophthalmol., 2001, 132, 557-565. 5. Costa R. A., Farah M. E., Cardillo J. A., Belfort R. Jr.: *Photodynamic Therapy with indocyanine green for occult subfoveal choroidal neovascularization caused by age-related macular degeneration*.

Curr. Eye Res., 2001, 33 (4), 271-275. 6. Damato B. E.: *An approach to the management of patients with uveal melanoma*. Eye, 1993, 7, 388-397. 7. Karrer S., Abels C., Baumler W., Steinbauer M., Landthaler M., Szeimies R. M.: *Photochemotherapy with indocyanine green in cutaneous metastases of rectal carcinoma*. Dtsch Med. Wochenschr., 1997, 122 (37), 1111-1114. 8. Raab O.: *Über die Wirkung Fluoreszierender Stoffe auf Infuroria*. Z. Biol., 1900, 19, 524-526. 9. Shields J. A., Shields C. L., Donoso L. A.: *Management of posterior uveal melanoma*. Surv. Ophthalmol., 1991, 36, 161-195. 10. Starzycka M., Romanowska-Dixon B., Słomska J., Szpakowicz U.: *Przeźrenicza termoterapia w skojarzeniu z brachyterapią ¹⁰⁶Ru jako metoda postępowania w czerniaku naczyniówki*. Klin. Oczna, 2000, 102 (4), 249-252. 11. Szeimies R. M., Lorenzen T., Karrer S., Abels C., Plettenberg A.: *Photochemotherapy of cutaneous AIDS-associated Kaposi sarcoma with indocyanine green and laser light*. Hautarzt, 2001, 52 (4), 322-326. 12. Tappenier H., Jesionek A.: *Terapeutische Versuche mit Fluoreszierender Stoffe*. Muench. Med. Wochschr., 1903, 1, 2042-2044. 13. Tse D. T., Dutton J. J., Weingest T. A., Hermsen V. M., Kersten R. C.: *Hematoporphyrin photoradiation therapy for intraocular and orbital malignant melanoma*. Arch. Ophthalmol., 1984, 102, 833-838. 14. Urbańska K., Romanowska-Dixon B., Matuszak Z., Oszejca Z., Nowak-Śliwińska P., Stochel G.: *Indocyanine green as a prospective sensitizer for photodynamic therapy of melanomas*. Acta Bioch. Polonica, 2002, 49 (2), 387-391.

Praca wpłynęła do Redakcji 01.07.2002 r. (115).

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

Zapraszamy na naszą stronę internetową
www.okulistyka.com.pl