

(121)

Witrektomia z daunorubicyną

Vitrectomy with daunorubicin

Krystyna Raczyńska, Andrzej Gębka, Barbara Iwaszkiewicz-Bilikiewicz, Cezary Ciechanowski

Z Katedry i Kliniki Chorób Oczu Akademii Medycznej w Gdańsku
Kierownik: prof. dr hab. n. med. Barbara Iwaszkiewicz-Bilikiewicz

Summary: Purpose: The vitreoretinal re-proliferations (PVR) are the most eminent cause of retinal surgery misfortunes. Daunorubicin has been widely discussed as the antimetabolic drug for PVR treatment for recent 20 years. The aim of the study was to evaluate the usefulness of daunorubicin, applied intravitreally during vitrectomy, as an antiproliferative factor stopping the vitreoretinal re-proliferations in eyes with rhegmatogenous retinal detachment complicated with PVR. Material and methods: Vitrectomy, with daunorubicin infusion (1µg/ml), was performed in 6 eyes with rhegmatogenous retinal detachment and PVR. In 6 other cases of retinal detachment, the gentamycin (20mg/ml) solution was used as a vitrectomy infusion. During the 12 months follow-up, the risk of PVR relapse was evaluated. Results: There was no signs of PVR relapse in the eyes treated with daunorubicin during the 12 months follow-up. As in the group of patients that had no daunorubicin infusion the PVR re-proliferation occurred in 2 of 6 operated eyes. Conclusions: 12 months follow-up showed that Daunorubicine could be a useful adjuvant drug reducing the rate of re-proliferations in the patients with rhegmatogenous retinal detachment.

Słowa kluczowe: odwarstwienie siatkówki, PVR, witreoretinopatia proliferacyjna, witrektomia, daunorubicyna, daunomycyna.

Key words: retinal detachment, PVR, proliferative vitreoretinopathy, vitrectomy, daunorubicin, daunomycin.

Wstęp

Współczesna chirurgia witreoretinalna pozwala na osiągnięcie przyłożenia siatkówki u większości chorych z otworopochodnym odwarstwieniem siatkówki, nawet jeśli w trakcie choroby powstały włókniste błony proliferacyjne (PVR – proliferative vitreoretinopathy). Powszechnie uznawaną przyczyną wczesnych i późnych niepowodzeń w chirurgii odwarstwienia siatkówki (o. s.) są re-proliferacje. Jest to proces trójfazowy, rozpoczynający się zapaleniem (faza I), w wyniku którego dochodzi do pojawienia się fibroblastów w potencjalnej przestrzeni pomiędzy siatkówką a ciałem szklistym. Migracja i metaplasja komórek nabłonka barwnikowego siatkówki (RPE) oraz rozplam komórek glejowych przedostających się poprzez przedarcie w odwarstwionej siatkówce charakteryzują fazę proliferacyjną (faza II) (5,7,8,9). Faza ta poprzedza etap spontanicznego, niekontrolowanego procesu naprawczego doprowadzającego do bliznowacenia (faza III), którego konsekwencją są trakcje siatkówkowe oraz szkliskowo-siatkówkowe (5,7,8,9).

Badania kliniczne polegające na doszkliskowym podawaniu leków przeciwzapalnych oraz antymetabolitów u chorych z objawami PVR pokazują, że ten rodzaj terapii prewencyjnej pozwala w istotny sposób poprawić rokowanie u chorych leczonych z powodu o. s. (12,13,14). Lekiem o działaniu antymetabolicznym, któremu poświęcono najwięcej

uwagi w ciągu ostatnich 20 lat, jest daunorubicyna (pierwsze doniesienia – 1982 r.). Jest to antybiotyk glikozydowy otrzymywany ze szczepu *Streptomyces coeruleorubides* lub *Streptomyces peoceticus*, należący do grupy antracyklin i mający właściwości cytotoksyczne i antymitotyczne. Podawany w dawkach nietoksycznych, wpływa na aktywność fibroblastyczną komórek również w obrębie błon PVR. Daunorubicyna stosowana jest od lat jako lek wchodzący w skład schematów terapeutycznych w onkologii i hematologii. W ostatnich latach podejmowane są próby stosowania daunorubicyny w chirurgii oka jako czynnika antymetabolitycznego w zabiegach filtracyjnych i jako czynnika zmniejszającego mętnienie tylnej torebki soczewki po zabiegach fakoemulsyfikacji (10,11). Zastosowanie daunorubicyny w chirurgii oka stało się przedmiotem zainteresowania wielu ośrodków klinicznych. Prace Wiedemanna i wsp., przeprowadzone na dużej liczbie chorych, pokazują przydatność tego leku jako czynnika wspomagającego i zwiększającego skuteczność operacji odwarstwienia siatkówki (14).

Cel pracy

Celem pracy jest wstępne określenie przydatności daunorubicyny, podawanej doszkliskowo w trakcie witrektomii, jako czynnika hamującego re-proliferację błon szkliskowo-siatkówkowych w otworopochodnych o. s.

Grupa Group	lp.	Płeć Sex	Wiek Age	Wada refrakcji Refr. error.	Ostrość wzroku Visual acuity	PVR
I	1.	female	45	-3,75 D	1/100	C2
	2.	female	32	-2,0 D	1/50	C1
	3.	male	28	0,0	4/50	C1
	4.	male	50	-2,5 D	hm	C2
	5.	male	37	-4,75 D	1/100	C1
	6.	male	43	-5,5 D	hm	C2
			śr. 39,2			
II	1.	female	46	-4,5 D	hm	C2
	2.	male	33	-3,0 D	1/100	C1
	3.	male	34	0,0	2/50	C2
	4.	male	56	-1,0 D	1/50	C2
	5.	male	40	0,0	2/50	C1
	6.	male	20	-0,75 D	hm	C2
			śr. 38,2			

Tab. I. Charakterystyka wyjściowa grup I i II.

Tab. I. Baseline characteristics of group I and II.

Materiał i metody

Obserwacja dotyczyła 12 chorych (12 oczu) operowanych po raz pierwszy z powodu otworopochodnego o. s. z zaawansowanymi proliferacjami szkliskowo-siatkówkowymi w stadium C1-C2. We wszystkich oczach istniały wskazania do witrektomii. Chorych losowo podzielono na dwie grupy. W grupie I znalazło się 6 osób (6 oczu) w wieku średnio 39,2 roku. Grupa II liczyła również 6 chorych (6 oczu) w wieku średnio 38,2 roku (patrz tabela I).

W badaniach zastosowano daunorubicynę firmy Rohn Poulenc (daunomycynę), podawaną doszkliskowo w trakcie witrektomii w płynie infuzyjnym w stężeniu 1 $\mu\text{g/ml}$ dla grupy badanej. W grupie II wykonywano witrektomię, w trakcie której zastosowano inny antybiotyk – gentamycynę – w stężeniu 20 $\mu\text{g/ml}$. Technika zabiegu była typowa dla *pars plana* witrektomii i była taka sama w przypadku obu grup.

Wskazaniem do przeprowadzenia zabiegu operacyjnego było otworopochodne odwarstwienie siatkówki powikłane PVR. Jako główne kryteria doboru chorych przyjęto:

1. stopień zaawansowania PVR (Retina Society Classification 1983),
2. dynamikę postępu PVR.

U chorych poddanych obserwacji przeprowadzono zabieg witrektomii, czasami uzupełniany wgłobieniami zewnątrzwardówkowymi (plomba, opasanie). Wszystkie zabiegi wykonywał ten sam zespół lekarzy, tą samą techniką. Chorych badano przed zabiegiem operacyjnym i po nim w tych samych warunkach. Badania kontrolne wykonywano po 2, 4, 8, 12 tygodniach, a potem po 6 i 12 miesiącach od operacji. W przypadku nawrotów o. s. wykonywano jak najszybciej powtórny zabieg operacyjny.

Wyniki

W trakcie zabiegu i we wczesnym okresie pooperacyjnym nie stwierdzono powikłań. W okresie pooperacyjnym przyjęto następujące kryteria powodzenia:

1. przyłożenie siatkówki utrzymujące się co najmniej 12 miesięcy po zabiegu,
2. brak zmian reproliferacyjnych.

W wyniku przeprowadzonych operacji uzyskano przyłożenie siatkówki u wszystkich chorych w pierwszych 4-6 tygodniach po operacji. U jednego chorego z grupy I po 4 tygodniach nastąpiło „zsuniecie” się dużego otworu z plomby i odwarstwienie siatkówki. Wykonano drugą operację, podczas której przemieszczono gąbkę silikonową tak, by objęła swym wgłobieniem otwór siatkówki. W grupie II pojawiło się powtórne o. s. w 1 oku po 5 tygodniach od operacji, w 1 oku – po 6 tygodniach. Ponieważ w obu tych przypadkach zauważono reproliferację, przeprowadzono ponowną witrektomię, w jednym oku wykonano opasanie gałki, w obojgu oczach podano olej silikonowy (10 000 cSt.). Wyniki obserwacji przedstawia tabela II.

Dyskusja

Wieloośrodkowe badania prowadzone w krajach Europy Zachodniej ujawniły, że odsetek powtórnych odwarstwień siatkówki w grupie chorych, u których podawano daunorubicynę w trakcie witrektomii, po 1 roku był podobny jak u osób, które nie otrzymały tego leku, i wynosił 20% (14). Stwierdzono równocześnie, że ogólna liczba kolejnych reoperacji w grupie z daunorubicyną była istotnie mniejsza, a czas między nimi – dłuższy niż w grupie kontrolnej.

Na podstawie dotychczasowych doniesień trudno jest wybrać skuteczną dawkę leku, tak by osiągnąć pożądaną efekt bez wywołania powikłań, np. zapalenia tkanek miękkich (6). W piśmiennictwie spotyka się dawki od 0,1 do 5 $\mu\text{g/ml}$. W naszej pracy przyjęliśmy dawkę leku 1 $\mu\text{g/ml}$. Nie obserwowano działań niepożądanych. Wielu autorów stosuje z powodzeniem daunorubicynę (Esser, Wideman, Inoue), widząc w niej przydatny czynnik indukujący *in vivo* apoptozę komórek fibroblastycznych w błonach PVR (3,4). Praca nasza wprawdzie nie prezentuje danych dotyczących pooperacyjnej

Grupa Group	lp.	Ostrość wzroku po 2 tyg. od operacji Post-op visual acuity after 2 weeks	Postęp PVR progress	Liczba dodatkowych zabiegów po witrektomii No. of operations after the 1st vitrectomy
I	1.	0,1	-	0
	2.	0,2	-	0
	3.	0,3	-	0
	4.	hm	-	1
	5.	4/50	-	0
	6.	hm	-	0
II	1.	hm	+	1
	2.	0,3	-	0
	3.	1/100	+	1
	4.	0,1	-	0
	5.	0,2	-	0
	6.	hm	-	0

Tab. II. Wyniki obserwacji.

Tab. II. The results of the follow-up.

aktywności fibroblastycznej komórek na powierzchni siatkówki, jednak wynik, który osiągnęliśmy w 12-miesięcznej obserwacji chorych (brak cech postępu PVR w grupie I), pozwala mieć nadzieję, że daunorubicyna skutecznie zmniejszyła progresję czy nawrót PVR w tych oczach.

Esser i wsp. przedstawiają ograniczenia związane z użyciem daunorubicyny. Fakt indukowania przez nią zjawiska oporności wielolekowej (MDR – multi drug resistance) w fibroblastach i komórkach RPE, powodującej przy kolejnej próbie podania leku spadek wrażliwości tych komórek na działanie antracyklin, może ograniczać możliwości jego zastosowania (2,3,4). Pod wpływem daunorubicyny ulega aktywacji gen *mdr-1* w komórkach odpowiedzialnych za reproliferację błon PVR. Gen ten odpowiedzialny jest za syntezę P-glikoproteiny, która ma za zadanie usunąć daunorubicynę z komórki. Istnieją jednak inhibitory reakcji MDR, np. werapamil, którego stosowanie może zmniejszyć nasilenie stopnia MDR. Esser podkreśla, że w sytuacji wystąpienia MDR postępowaniem z wyboru może być zastosowanie zamiast daunorubicyny 5-fluorouracylu. Skuteczność terapii adjuwantowej wydaje się też zależeć od stopnia zaawansowania PVR i momentu doszkliskowego podania antymetabolitu. W badaniach na modelach zwierzęcych daunorubicyna pozwala na skuteczniejsze zmniejszanie rozrostu błon PVR, gdy podawana jest w fazie proliferacyjnej PVR, czyli drugiej. Jednak w połączeniu z innym lekiem adjuwantowym, zastosowanym w fazie zapalnej – triamcynolonem (syntetyczny fluorowany glikokortykosteroid) – bardziej efektywnie zapobiega rozwojowi i nawrotom PVR. W naszych obserwacjach oczy, w których wystąpiła konieczność wykonania reoperacji z powodu nawrotu objawów PVR, charakteryzowały się wyższym stopniem zaawansowania proliferacji witreoretinalnych (stadium C2). Można więc rozważyć decyzję o ewentualnym zastosowaniu terapii adjuwantowej we wcześniejszych niż stopień PVR C2 stadiach, a w przypadkach odwarstwienia siatkówki z obecnością otworów olbrzymich i wysokim ryzykiem PVR – poprzedzić ją podaniem doszkliskowym triamcynolonu.

W ostatnich latach prowadzone są badania nad zastosowaniem innych leków antyproliferacyjnych, takich jak: fluorouracyl, niskocząsteczkowa heparyna, cyklo-RGDfV, będąca fizjologiczną substancją dezintegrującą połączenia międzykomórkowe, lub też nad kompleksem VEGF-toksyny błoniczej, hamującym proliferację przestymulowanych przez TGF β 2 komórek RPE, oraz nad CAI – karboksamidotriazolom. Jest on nietoksycznym cytostatykiem degradującym macierz zewnątrzkomórkową, który hamuje proliferację fibroblastów oraz komórek RPE (12). Lekiem znanym i ogólnie dostępnym, wpływającym hamująco na procesy proliferacyjne, jest werapamil – bloker kanału wapniowego, który podobnie jak jego izomer D hamuje aktywność białkowej kinazy C, będącej enzymem uczestniczącym w transdukcji sygnału komórkowego w trakcie procesu proliferacji (12). Dużo uwagi poświęca się też zastosowaniu w chirurgii witreoretinalnej enzymów, takich jak: plazmina, hialuronidaza, dyspaza, chondroitynaza, kolagenaza, urokinaza, TPA (tkankowy aktywator plazminogenu), wywołujących „farmakologiczną witreolizę” ciała szklistego (1).

Na tle niepewnych jeszcze wyników wspomnianych analiz laboratoryjnych i nielicznych prac klinicznych dotyczących różnych leków opracowanie przydatności daunorubicyny w hamowaniu procesu PVR wydaje się znaczące. Wiele przesłanek wskazuje, że w najbliższej przyszłości terapia adjuwantowa znajdzie zastosowanie w chirurgii witreoretinalnej.

Na podstawie 12-miesięcznej obserwacji naszych chorych, u których zastosowaliśmy daunorubicynę podczas witrektomii wykonywanej z powodu odwarstwienia siatkówki, stwierdzamy, że substancja ta może stać się przydatnym lekiem adjuwantowym poprawiającym rokowanie u chorych z nasilonym PVR.

PIŚMIENNICTWO: 1. Czajka M., Pecold K.: *Zastosowanie enzymów w chirurgii witreoretinalnej*. Klin. Oczna., 2002, 104 (1), 59-62. 2. Esser P., Tervooren D., Heimann K., Kociok N., Bartz-Schmidt K. U., Walter P., Weller M.: *Intravitreal daunomycin induces multidrug resi-*

stance in proliferative vitreoretinopathy. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci., 1998, Jan., 39, 164-170. 3. Esser P, Tervooren D., Heimann K., Kociok N., Bartz-Schmidt K. U., Walter P., Weller M.: *Effects of daunomycin implants on filtering surgery outcomes in rabbits*. Curr. Eye Res., 1998, Aug., 39, 844-850. 4. Esser P, Tervooren D., Heimann K., Kociok N., Bartz-Schmidt K. U., Walter P., Weller M.: *Apoptotic cell death in proliferative vitreoretinopathy*. Ger. J. Ophthalmol., 1996, Mar., 39, 73-78. 5. Yan-Nian Hui, Liang H. C., Cai Y. S., Kirchhof B., Heimann K.: *Corticosteroids and daunomycin in the prevention of experimental proliferative vitreoretinopathy induced by macrophages*. Graefes. Arch. Clin. Exp. Ophthalmol., 1993, Feb., 231 (2), 109-114. 6. Inoue M., Hirakata A., Miki D., Horie E., Yata K., Hida T.: *Proliferative vitreoretinopathy treated with daunorubicin (abstr)*. Nippon Ganka Gakkai Zasshi, 1997, Aug., 103, 656-661. 7. Khawly J. A., Saloupis P., Hatchell D. L., Machemer R.: *Daunorubicin treatment in a refined experimental model of proliferative vitreoretinopathy*. Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol., 1991, 229 (5), 464-468. 8. Kirchhof B., Kirchhof E., Ryan S. J., Dixon J. F. P., Barton B. E., Sorgente N.: *Macrophage modulation of retinal pigment epithelial cell migration and proliferation*. Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol., 1989, 227, 60-66. 9. Kirchhof B., Sorgente N.: *Patho-*

genesis of proliferative vitreoretinopathy. Dev. Ophthalmol., 1989, 16, 1-53. 10. Rabowsky J. H., Dukes A. J., Lee D. A., Leong K. W.: *The use of bioerodible polymers and daunorubicin in glaucoma filtration surgery*. Ophthalmology, 1996, May, 103, 800-807. 11. Tetz M. R., Ries M. W., Lucas C., Stricker H., Völcker H. E.: *Inhibition of posterior capsule opacification by an intraocular-lens-bound sustained drug delivery system: an experimental animal study and literature review*. J. Cataract Refract. Surg., 1996, Oct., 22, 1070-1078. 12. Wiedemann P.: *1998 Jules Gonin lecture of the Retina Research Foundation. Drug treatment of ocular neovascularization and proliferation*. Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol., 1999, Jun., 237 (6), 445-447. 13. Wiedemann P., Heimann K.: *Proliferative vitreoretinopathy. Pathogenesis and possibilities for treatment with cytostatic drugs*. Klin. Monatsbl. Augenheilkd., 1986, Jun., 188 (6), 559-564. 14. Wiedemann P., Hilgers R. D., Bauer P., Heimann K.: *Adjunctive daunorubicin in the treatment of proliferative vitreoretinopathy: results of a multicenter clinical trial. Daunomycin Study Group*. Am. J. Ophthalmol., 1998, Oct., 126 (4), 550-559.

Praca wpłynęła do Redakcji 16.04.2004 r. (516).

Adres do korespondencji (Reprint requests to):
dr hab. n. med. Krystyna Raczyńska
Katedra i Klinika Chorób Oczu AM w Gdańsku
ul. Dębinki 7a
80-952 Gdańsk