

Uniwersytet Jagielloński
Collegium Medicum
Wydział Lekarski

Krzysztof Morawski
Ocena postępów w leczeniu siatkówczaka

Praca doktorska

Promotor: prof. dr hab. Bożena Romanowska-Dixon

Pracę wykonano w Katedrze i Klinice Okulistyki i Onkologii Okulistycznej

CM UJ w Krakowie

Kierownik jednostki: prof. dr hab. Bożena Romanowska-Dixon

Kraków 2012

Składam gorące podziękowania promotorowi pracy
Pani Profesor Bożenie Romanowskiej-Dixon
za życzliwość, opiekę naukową i poświęcony mi czas

WYKAZ SKRÓTÓW

AF - angiografia fluoresceinowa

AML - ostra białaczka szpikowa

CCA - aplikator rutenowy okrągły o średnicy 15 mm

CCB - aplikator rutenowy okrągły o średnicy 20 mm

CIA - aplikator rutenowy okrągły o średnicy 15 mm z wycięciem na rogówkę

CKA3 - aplikator kobaltowy okrągły o średnicy 15 mm

CKA4 - aplikator kobaltowy okrągły o średnicy 20 mm

COB - aplikator rutenowy okrągły o średnicy 15 mm z wycięciem na nerw wzrokowy

COG - Children`s Oncology Group

CT - tomografia komputerowa

CZD-Rbl-97- protokół chemioterapii przy użyciu winkrystyny, etopozydu i karboplatyny

DD - średnica tarczy nerwu wzrokowego

DNA - kwas dezoksyrybonukleinowy

Gy - Grej-jednostka dawki pochłoniętej w układzie SI

HPV - wirus brodawczaka ludzkiego

NMR - rezonans magnetyczny

PHPV - przetrwałe hiperplastyczne ciało szkliste

pRB - produkt genu supresorowego RB1

RB1 - gen supresorowy

RFLP - polimorfizm długości fragmentów restrykcyjnych

RNA - kwas rybonukleinowy

ROP - retinopatia wcześniaków

TEM - trietylenemelamina

TTT - przezręczna termoterapia

VEC - chemioterapia przy użyciu winkrystyny, etopozydu i karboplatyny

mc – masa ciała

PL(TAC)-test preferencyjnego spojrzenia

SPIS TABEL

Tabela 1 Prawdopodobieństwo zachorowania na siatkówczaka u potomstwa.....	20
Tabela 2 Klasyfikacja stopnia zaawansowania siatkówczaka według Reese-Ellsworth`a.....	26
Tabela 3 Międzynarodowa Klasyfikacja Siatkówczaka Wewnątrzgałkowego.....	27
Tabela 4 Klasyfikacja choroby ogólnej.....	38
Tabela 5 Dawkowanie dla schematu VEC w niskich i wysokich dawkach.....	40
Tabela 6 Liczba pacjentów według postaci siatkówczaka w grupie pierwszej leczonej bez użycia chemioredukcji.....	56
Tabela 7 Liczba pacjentów według postaci siatkówczaka w grupie drugiej leczonej przy użyciu chemioredukcji.....	57
Tabela 8 Liczba oczu chorych w grupie pierwszej leczonej bez użycia chemioredukcji.....	58
Tabela 9 Liczba oczu chorych w grupie drugiej leczonej przy użyciu chemioredukcji.....	58
Tabela 10 Liczba dzieci chorych w grupie pierwszej leczonej bez użycia chemioredukcji.....	59
Tabela 11 Liczba dzieci chorych w grupie drugiej leczonej przy użyciu chemioredukcji.....	60
Tabela 12 Podstawowe charakterystyki statystyczne wieku dzieci (w miesiącach) w momencie rozpoznania choroby w grupie pierwszej leczonej bez użycia chemioredukcji.....	62
Tabela 13 Podstawowe charakterystyki statystyczne wieku dzieci (w miesiącach) w momencie rozpoznania choroby w grupie drugiej leczonej przy użyciu chemioredukcji.....	63
Tabela 14 Liczba objawów w grupie pierwszej leczonej bez użycia chemioredukcji.....	65
Tabela 15 Liczba objawów w grupie drugiej leczonej przy użyciu chemioredukcji.....	66
Tabela 16 Liczba oczu według stopnia zaawansowania choroby w grupie pierwszej leczonej bez użycia chemioredukcji	67
Tabela 17 Liczba oczu według stopnia zaawansowania choroby w grupie drugiej leczonej przy użyciu chemioredukcji.....	68
Tabela 18 Liczba chorych oczu według typu wzrostu guza w grupie pierwszej leczonej bez użycia chemioredukcji.....	69
Tabela 19 Liczba chorych oczu według typu wzrostu guza w grupie drugiej leczonej przy użyciu chemioredukcji.....	70
Tabela 20 Liczba pacjentów w grupach według płci.....	71
Tabela 21 Liczba dzieci według kategorii wiekowych	72
Tabela 22 Liczba pacjentów w grupach według postaci choroby.....	73

Tabela 23 Liczba oczu w stopniu zaawansowania według klasyfikacji Reese-Ellsworth`a – kategorie połączone.....	75
Tabela 24 Liczba brachyterapii oraz liczba powtórnych brachyterapii w jednym oku.....	76
Tabela 25 Rodzaj i liczba wykonanych brachyterapii w obu grupach.....	77
Tabela 26 Wyniki leczenia przy użyciu krioterapii.....	78
Tabela 27 Wyniki leczenia przy użyciu fotokoagulacji i termoterapii.....	80
Tabela 28 Wyniki leczenia przy użyciu laseroterapii i TTT w grupie drugiej pacjentów leczonych z użyciem chemioredukcji.....	81
Tabela 29 Liczba zachowanych gałek ocznych w zależności od stopnia zaawansowania choroby według klasyfikacji Reese-Ellsworth`a.....	82
Tabela 30 Porównanie proporcji oczu zachowanych i usuniętych w grupach pacjentów w zależności od postaci choroby.....	83
Tabela 31 Liczba oczu z guzami ograniczonymi do siatkówki.....	85
Tabela 32 Liczba oczu z guzami naciekającymi w kierunku oczodołu.....	86
Tabela 33 Liczba oczu z guzami naciekającymi przednią komorę oka.....	86
Tabela 34 Liczba oczu z guzami naciekającymi nerw wzrokowy.....	87
Tabela 35 Liczba oczu z guzami naciekającymi w różnych kierunkach.....	88
Tabela 36 Wymiary guzów przed i po chemioredukcji.....	90
Tabela 37 Wymiary guzów przed i po chemioredukcji według stopnia zaawansowania choroby.....	91
Tabela 38 Średnie wymiary guzów przed i po chemioredukcji w grupach dziewczynek i chłopców.....	92
Tabela 39 Średnie wymiary guzów przed i po chemioredukcji w postaci jednoocznej i obuocznej.....	94
Tabela 40 Zestawienie wyników badań ostrości wzroku.....	95
Tabela 41 Przerzuty odległe, nowotwory wtórne i inne.....	97
Tabela 42 Liczba radioterapii ze źródła zewnętrznego w obu grupach.....	97
Tabela 43 Liczba zgonów w grupach.....	98
Tabela 44 Czas w miesiącach od postawienia rozpoznania do wystąpienia zgonu.....	99
Tabela 45 Czas obserwacji dzieci w grupach.....	99

SPIS RYCIN

Ryc.1 Liczba pacjentów według postaci choroby w grupie pierwszej leczonej bez użycia chemioredukcji.....	56
Ryc.2 Liczba pacjentów według postaci choroby w grupie drugiej leczonej przy użyciu chemioredukcji.....	57
Ryc.3 Liczba gałek ocznych chorych w grupie pierwszej leczonej bez użycia chemioredukcji.....	58
Ryc.4 Liczba gałek ocznych chorych w grupie drugiej leczonej przy użyciu chemioredukcji.....	59
Ryc.5 Liczba dzieci chorych w grupie pierwszej leczonej bez użycia chemioredukcji.....	60
Ryc.6 Liczba dzieci chorych w grupie drugiej leczonej przy użyciu chemioredukcji.....	61
Ryc.7 Wiek dzieci (w miesiącach) w momencie rozpoznania choroby w grupie pierwszej leczonej bez użycia chemioredukcji.....	62
Ryc.8 Wiek dzieci (w miesiącach) w momencie rozpoznania choroby w grupie drugiej leczonej przy użyciu chemioredukcji.....	63
Ryc.9 Objaw obuocznej leukokorii.....	64
Ryc.10 Liczba chorych oczu według typu wzrostu guza w grupie pierwszej leczonej bez użycia chemioredukcji.....	69
Ryc.11 Liczba chorych oczu według typu wzrostu guza w grupie drugiej leczonej przy użyciu chemioredukcji.....	70
Ryc.12 Liczba pacjentów w grupach według płci.....	71
Ryc.13 Liczba dzieci według kategorii wiekowych.....	73
Ryc.14 Liczba pacjentów w grupach według postaci choroby.....	74
Ryc.15 Liczba oczu w stopniu zaawansowania według klasyfikacji Reese-Ellsworth`a.....	75
Ryc.16 Liczba zachowanych gałek ocznych w zależności od stopnia zaawansowania choroby.....	82
Ryc.17 Dane procentowe dotyczące oczu usuniętych w zależności od postaci choroby.....	84
Ryc.18 Wyniki badań histopatologicznych usuniętych gałek ocznych.....	85
Ryc.19 Zakres naciekania nerwu wzrokowego.....	88
Ryc.20 Średnie wymiary guzów przed i po chemioredukcji.....	89
Ryc.21 Średnie procentowe zmniejszenie wymiarów guzów po chemioredukcji według stopnia zaawansowania choroby.....	91

Ryc.22 Średnie procentowe zmniejszenie wymiarów guzów po chemioredukcji w grupach dziewczynek i chłopców.....	93
Ryc.23 Średnie procentowe zmniejszenie wymiarów guzów po chemioredukcji w grupach według postaci choroby.....	94
Ryc. 24 Wyniki badania ostrości wzroku w grupach.....	96
Ryc. 25 Krzywe przeżycia w grupie dzieci leczonych bez użycia chemioredukcji i w grupie dzieci leczonych z użyciem chemioredukcji.....	100

SPIS TREŚCI

1.WSTĘP	12
1.1. RYS HISTORYCZNY.....	12
1.2 EPIDEMIOLOGIA.....	14
1.2.1 POSTAĆ, REGION I RASA.....	14
1.2.2 PŁEĆ.....	15
1.2.3 CZYNNIKI RYZYKA.....	16
1.3 GENETYCZNE ASPEKTY SIATKÓWCZAKA.....	17
1.3.1 ONKOGENEZA.....	17
1.3.2 GENETYCZNE PODSTAWY NOWOTWORÓW WTÓRNYCH.....	18
1.3.3 RODZAJ MUTACJI, ZESPÓŁ DELECJI 13q.....	19
1.3.4 BADANIA GENETYCZNE I PORADNICTWO.....	19
1.3.5 POCHODZENIE KOMÓREK SIATKÓWCZAKA.....	20
1.4 OBRAZ KLINICZNY.....	21
1.4.1 OBJAWY.....	21
1.4.2 WZROST.....	22
1.4.3 ZAAWANSOWANE POSTACIE SIATKÓWCZAKA.....	22
1.4.4 RETINOCYTOMA.....	23
1.4.5 DIAGNOSTYKA SIATKÓWCZAKA.....	24
1.4.6 DIAGNOSTYKA RÓŻNICOWA.....	24
1.5 KLASYFIKACJA SIATKÓWCZAKA WEWNĄTRZGAŁKOWEGO.....	26
1.5.1 KLASYFIKACJA REESE-ELLSWORTH`A.....	26
1.5.2 MIĘDZYNARODOWA KLASYFIKACJA SIATKÓWCZAKA WEWNĄTRZGAŁKOWEGO.....	27
1.6 CECHY HISTOLOGICZNE.....	29
1.6.1 DROGI WEWNĄTRZGAŁKOWEGO NACIEKANIA I ROZSIEWU SIATKÓWCZAKA.....	30
1.6.2 CZYNNIKI ROKOWNICZE.....	31
1.7 SIATKÓWCZAK WEWNĄTRZGAŁKOWY.....	33
1.7.1 SIATKÓWCZAK OCZODOŁOWY.....	34
1.7.2 PRZERZUTY SIATKÓWCZAKA.....	35

1.8 NOWOTWORY WTÓRNE.....	35
1.8.1 SIATKÓWCZAK TRÓJSTRONNY.....	36
1.9 KLASYFIKACJA CHOROBY OGÓLNEJ.....	38
1.10 LECZENIE SIATKÓWCZAKA.....	39
1.10.1 CHEMIOTERAPIA.....	39
1.10.2 LECZENIE MIEJSCOWE.....	41
1.10.2.1 FOTOKOAGULACJA.....	41
1.10.2.1.1 FOTOKOAGULACJA LASEREM 532 nm.....	42
1.10.2.1.2 FOTOKOAGULACJA LASEREM 810 nm.....	42
1.10.2.2 TERMOTERAPIA.....	43
1.10.2.2.1 TERMOCHEMIOTERAPIA.....	43
1.10.2.3 KRIOTERAPIA.....	43
1.10.2.4 BRACHYTERAPIA.....	44
1.10.2.5 WYŁUSZCZENIE GAŁKI OCZNEJ.....	45
1.10.2.6 TELERADIOTERAPIA.....	45
1.10.2.7 CHEMIOTERAPIA DOTĘTNICZA.....	46
1.10.2.8 CHEMIOTERAPIA DO CIAŁA SZKLISTEGO.....	47
1.10.2.9 RADIOTERAPIA PROTONOWA.....	48
1.11 NOWE KIERUNKI BADAŃ.....	48
2.ZAŁOŻENIA I CEL PRACY.....	50
3. MATERIAŁ I METODYKA.....	51
3.1 METODYKA BADAŃ.....	51
3.1.1 WYWIAD	51
3.1.2 BADANIE OKULISTYCZNE	51
3.1.3 POSTĘPOWANIE TERAPEUTYCZNE.....	52
3.1.4 ANALIZA STATYSTYCZNA	54
3.2 CHARAKTERYSTYKA BADANEGO MATERIAŁU KLINICZNEGO.....	55
3.2.1 LICZEBNOŚĆ I POSTAĆ CHOROBY.....	55
3.2.2 LATERALIZACJA.....	57
3.2.3 PŁEĆ	59
3.2.4 WIEK.....	61
3.2.5 OBJAWY KLINICZNE.....	64

3.2.6	STOPIEŃ ZAAWANSOWANIA CHOROBY.....	66
3.2.7	TYP WZROSTU.....	68
4.	WYNIKI LECZENIA.....	71
4.1	ANALIZA LICZEBNOŚCI GRUP.....	71
4.1.1	ANALIZA LICZBY DZIECI WEDŁUG PŁCI	71
4.1.2	ANALIZA LICZBY DZIECI WEDŁUG KATEGORII WIEKOWYCH	72
4.1.3	ANALIZA LICZBY DZIECI WEDŁUG POSTACI CHOROBY.....	73
4.1.4	ANALIZA LICZBY OCZU WEDŁUG STOPNIA ZAAWANSOWANIA CHOROBY	74
4.2	ANALIZA WYNIKÓW ZASTOSOWANEGO LECZENIA MIEJSCOWEGO W CELU OSIĄGNIĘCIA REGRESJI GUZA.....	76
4.2.1	BRACHYTERAPIA.....	76
4.2.2	KRIOTERAPIA	78
4.2.3	FOTOKOAGULACJA I TERMOTERAPIA.....	79
4.3	PORÓWNANIE LICZBY ZACHOWANYCH I USUNIĘTYCH GAŁEK OCZNYCH	81
4.3.1	PORÓWNANIE LICZBY ZACHOWANYCH GAŁEK OCZNYCH WEDŁUG STOPNIA ZAAWANSOWANIA CHOROBY.....	81
4.3.2	PORÓWNANIE LICZBY USUNIĘTYCH GAŁEK OCZNYCH WEDŁUG POSTACI CHOROBY	83
4.4	ANALIZA WPŁYWU CHEMIOREDUKCJI NA WYNIKI BADAŃ HISTOPATOLOGICZNYCH USUNIĘTYCH GAŁEK OCZNYCH.....	84
4.5	OCENA SKUTECZNOŚCI CHEMIOREDUKCJI.....	89
4.5.1	OCENA SKUTECZNOŚCI CHEMIOREDUKCJI W ZALEŻNOŚCI OD STOPNIA ZAAWANSOWANIA CHOROBY.....	90
4.5.2	OCENA SKUTECZNOŚCI CHEMIOREDUKCJI W ZALEŻNOŚCI OD PŁCI.....	92
4.5.3	OCENA SKUTECZNOŚCI CHEMIOREDUKCJI W ZALEŻNOŚCI OD POSTACI CHOROBY.....	93
4.6	OCENA OSTROŚCI WZROKU PO LECZENIU.....	95
4.7	ANALIZA LICZBY PRZERZUTÓW ORAZ POJAWIENIA SIĘ WTÓRNYCH I INNYCH NOWOTWORÓW W ZALEŻNOŚCI OD ZASTOSOWANEJ METODY LECZENIA.....	96

4.8 PORÓWNANIE LICZBY ZGONÓW PACJENTÓW, CZASU OBSERWACJI ORAZ PRAWDOPODOBIENSTWA PRZEŻYCIA W OBYDWU GRUPACH.....	98
4.9 DOKUMENTACJA FOTOGRAFICZNA I ULTRASONOGRAFICZNA WYBRANYCH PRZYPADKÓW.....	101
5. OMÓWIENIE.....	118
6. WNIOSKI.....	128
7. STRESZCZENIE.....	129
8. SUMMARY.....	131
9. PIŚMIENNICTWO.....	133

1. WSTĘP

1.1 RYS HISTORYCZNY

Pierwsze doniesienia na temat siatkówczaka pochodzą z badań pośmiertnych przeprowadzonych prawie 400 lat temu przez Pawlusa, profesora anatomii z Leiden w Holandii (1,2). Relacjonował przypadek 3-letniego chłopca z dużym guzem lewego oka naciekającym oczodoł, skroń i rozprzestrzeniającym się do czaszki, którego rysunek przypominał siatkówczaka. Tkanka z której zbudowany był guz przypominała „substancję nerwową zmieszaną z krwią i pokruszonymi kamieniami”. Przez następne 150 lat opublikowano niewiele prac opisujących siatkówczaka.

W 1767 roku Hayes opisał przypadek 3-letniej dziewczynki z obustronnym siatkówczakiem, której oczy „utraciły swój głęboki, czarny wygląd i stały się jasno-białe przypominając oczy kota w ciemności” (3). Dunphy uważa, że był to pierwszy opis objawu znanego leukokorią, choć inni historycy przypisują to określenie Georgowi Beerowi z Wiednia, który podkreślał znaczenie tego objawu w diagnostyce różnicowej (4).

W 1809 roku James Wordrop, zdolny chirurg z Londynu, jako pierwszy opisał siatkówczaka jako odrębną jednostkę chorobową nazywając ją *fungus haematoides* (5). Wskazał na pochodzenie guza z siatkówki oka oraz opisał naturalny przebieg choroby: wolocze, perforację ściany gałki ocznej, zajęcie tkanek oczodołu, szerzenie się drogą nerwu wzrokowego do mózgu oraz miejsca odległych przerzutów. Zaproponował usunięcie gałki ocznej jako zabieg ratujący życie i słusznie dowodził, iż wczesna enukleacja, gdy choroba nie objęła jeszcze oczodołu a nerw wzrokowy jest wolny od nacieku może dać nadzieję na przeżycie. Takie stwierdzenie, przed wprowadzeniem chloroformu do anestezji, kiedy operacje usunięcia gałki ocznej były jednymi z najbardziej bolesnych i okrutnych, przysporzyły mu wielu oponentów. James Wardrop nie zaprzestawał bronić swojej teorii nawet pomimo tego, że wszyscy jego operowani pacjenci zmarli. Alternatywnych metod leczenia poszukiwano stosując pijawki, okłady, przeczyszczenia, dietę, upusty krwi, substancje drażniące, jod i antymon.

Dopiero w 1851 roku dzięki wprowadzeniu przez Helmholtza oftalmoskopu pośredniego możliwe było przeprowadzenie badań nad wczesnymi stadiami choroby a zastosowanie chloroformu do znieczuleń ugruntowało usunięcie gałki ocznej jako skuteczną

metodę leczenia (6). Von Graefe zwrócił uwagę na naciekanie przez siatkówczaka nerwu wzrokowego i w związku z tym konieczność usunięcia jak największej jego długości podczas wyłuszczenia gałki ocznej (7). Wkrótce zaczęto odnotowywać rosnący odsetek przeżywalności: Hirschberg w 1869 roku uzyskał 5%, Wintersteiner w 1897 roku 17% a Leber w 1916 roku już 57 % odsetek wyleczeń (2).

Pochodzenie komórek siatkówczaka nurtowało wielu okulistów w tym słynnego berlińskiego patologa Virchowa, który uważał, że guz powstaje z komórek glejowych stąd powstała nazwa *glioma siatkówki* (8). Flexner opisał w 1891 charakterystyczne dla siatkówczaka rozety i wywodził jego pochodzenie z pręcików i czopków tworzących warstwę fotoreceptorów proponując nazwę *neuroepithelioma* (9). Wintersteiner, 6 lat później, nieświadomy prac Flexnera opisał te struktury noszące dziś nazwę obu badaczy (10).

Mniej specyficzne rozety spotykane w innych nowotworach, między innymi w nabłonaku rdzeniowym, opisał Homer Wright. Inne obserwacje wskazywały na pochodzenie guza z komórek strefy różnicowania siatkówki histologicznie przypominające nie zróżnicowane komórki siatkówki płodu. To podobieństwo skłoniło Verhoeffa do nadania nazwy *retinoblastoma*, którą oficjalnie przyjęto po długich rozważaniach przez Amerykańskie Towarzystwo Okulistyczne w 1926 roku (11).

Pierwsze doniesienia na temat leczenia siatkówczaka przy pomocy promieniowania rentgenowskiego opublikowane zostały w 1903 roku przez H.L. Hilgartnera z Teksasu (12). 3,5-letniego chłopca poddano 84 sesjom naświetlania guzów obu gałek ocznych, dawka promieniowania nie była znana, prawa gałka oczna zanikła a guz w lewej uległ regresji. Jednak pierwszy dobrze udokumentowany przypadek leczenia tą metodą został opisany dopiero w 1921 roku przez Verhoeffa (13). 17-miesięcznemu dziecku usunięto gałkę oczną ze znacznie zaawansowaną chorobą i jaskrą wtórną a drugie oko poddano radioterapii przeztwardówkowej z osłoną na soczewkę. Przez następne lata obserwowano regresję guza z zachowaniem użytecznej ostrości wzroku. Ten sposób leczenia polegający na wczesnym usunięciu gałki ocznej ze znacznie zaawansowaną chorobą oraz leczeniem zachowawczym drugiego, mniej zajętego oka, stał się kanonem leczenia na następne pół wieku.

Pionierskie prace przy użyciu ziaren radioaktywnego izotopu radonu wszczepianych do twardówki u podstawy guza przeprowadził w 1930 roku Moor (14). Tą pracę kontynuował Stalard, który w 1958 roku wynalazł aplikatory zawierające ziarna radioaktywnego izotopu kobaltu 60 naszywane na powierzchnię twardówki (15). Kupfer w 1953 roku był pierwszym

okulistą, który zastosował połączone leczenie radioterapią z chemioterapią przy użyciu iperytu azotu zwanego chlormetyną (16). W latach pięćdziesiątych i sześćdziesiątych Reese spopularyzował użycie analogów iperytu w tym trietylaminy jako czynników zwiększających wrażliwość siatkówczaka na promieniowanie jonizujące (17). W następnych latach wprowadzono kolejne chemioterapeutyki: cyclofosfamid, winkrystynę, doksorubicynę, i 5-fluorouracyl. Stosowane były pojedynczo lub w skojarzeniu głównie w zaawansowanych przypadkach (18) jednak dopiero wprowadzenie chemioterapii oraz chemioredukcji z zastosowaniem winkrystyny, etopozydu i karboplatyny zapoczątkowało „nową erę” w leczeniu siatkówczaka (19).

1.2 EPIDEMIOLOGIA

1.2.1 POSTAĆ, REGION I RASA

Siatkówczak, który stanowi zaledwie 3 % nowotworów wieku dziecięcego, jest najczęściej występującym, pierwotnym, złośliwym nowotworem wewnątrzgałkowym u dzieci. Częstość występowania siatkówczaka wynosi od 1/14 tysięcy do 1/34 tysiące, średnio 1/20 tysięcy żywo urodzonych dzieci, w Stanach Zjednoczonych stwierdza się 250-500, średnio 350 nowych przypadków rocznie. Siatkówczak nie ma predyspozycji do występowania częściej u którejś rasy lub płci, jednakowo często rozwija się w prawym i lewym oku. U 90% chorych rozpoznanie siatkówczaka stawia się przed ukończeniem 3 roku życia (20).

Siatkówczak w około 60% przypadków występuje w postaci sporadycznej, jednostronnej, której przyczyną są mutacje somatyczne a 40 % przypadków stanowi postać dziedziczną, często obustronną. W postaci dziedzicznej u około 90% dzieci stwierdza się mutację germinalną powstałą *de novo* a jedynie w około 6-10% przypadków obecny jest dodatni wywiad rodzinny. Postać sporadyczna nie predysponuje do wtórnych nowotworów, nie jest przekazywana na potomstwo, a średni wiek rozpoznania to około 2 lata. Postać dziedziczna, zwykle wielogniskowa obciążona jest ryzykiem powstania nowotworów wtórnych, może być przekazywana potomstwu, a średni wiek rozpoznania to około 1 rok. Należy pamiętać, że około 15% pacjentów z jednoogniskowym siatkówczakiem jest nosicielem mutacji germinalnej z wszystkimi tego możliwymi następstwami (21).

Zapadalność na siatkówcza może różnić się w zależności od regionu występowania, liczba zachorowań w Ameryce Północnej i Europie jest podobna, nieco większa w Ameryce Środkowej i Południowej a bardzo zróżnicowana w Azji i Afryce (22). Przyjmuje się, że częstotliwość występowania jest mniejsza w krajach rozwiniętych i większa w rozwijających się. Przyczyny tych różnic można upatrywać w pochodzeniu etnicznym, skłonności genetycznej i nawykach kulturowych.

W Europie obserwuje się pewną zmienność częstości występowania wynoszącą od 6 do 12 dzieci na milion w wieku 0 do 4 lat na rok. Najniższą wartość odnotowuje Bułgaria - tylko 3,4 a najwyższe występowanie jest w Walencji w Hiszpanii, Norwegii, Danii i Szkocji (22).

W Ameryce Północnej występowanie siatkówcza waha się od 10 do 14 przypadków na milion dzieci w wieku 0-4 lat w ciągu roku i jest stałe w latach 1975-1995 (23). Częstość występowania siatkówcza w Azji różni się znacznie w zależności od regionu, najwyższa wynosi 19,6 w Madras w Indiach, na pozostałym obszarze kraju jest niższa, w Deli 12 przypadków na milion dzieci w wieku 0 do 4 lat na rok. Najniższy odsetek w Azji odnotowano wśród Malajów w Singapurze (6,3), wysoki wśród Chińczyków w Singapurze (18,8), choć częstość występowania wśród Chińczyków w Chinach jest niska (6,3) (22).

Siatkówcza częściej rozwija się u Afro-amerykanów i mieszkańców Hawaii, rzadziej u rasy białej (22). W Afryce zmienność występowania różni się znacznie w zależności od pochodzenia i regionu. W części subsaharyjskiej jest wyższa niż w północnej, na środkowym wschodzie wynosi 1,4 do 5,2 przypadków na milion dzieci w wieku 0 do 4 lat na rok. Wysoka zapadalność na siatkówcza występuje w Afryce Zachodniej z najwyższym odsetkiem na świecie w Mali wynoszącym aż 42,5 przypadków na milion dzieci w wieku 0-4 lat na rok. Jednocześnie jest to najuboższy region Afryki (22).

1.2.2 PŁEĆ

W większości krajów dziewczynki i chłopcy jednakowo często zapadają na siatkówcza, choć w Afryce Południowej i Centralnej częściej chorują dzieci płci żeńskiej (22).

1.2.3 CZYNNIKI RYZYKA

Przyczyną dziedzicznej postaci siatkówczaka jest mutacja germinalna najczęściej pochodzenia ojcowskiego stąd spodziewano się, że pewne czynniki ryzyka oddziałujące na geny ojca mogą mieć wpływ na jej powstanie (24). Przeprowadzono jednak niewiele badań dla potwierdzenia tej teorii a te, które wykonano skupiły się na wieku ojca jako możliwej przyczynie (25). Zaobserwowano jedynie nieznaczną różnicę w wieku ojców zdrowych dzieci i dzieci z siatkówczakiem wynoszącą około 1 rok co stanowi zbyt mało aby uznać to za czynnik ryzyka. Niewiele publikacji odnosi się do wpływu środowiska na częstość występowania siatkówczaka. Bunin i wsp. odnotowali większą ale nie znaczącą statystycznie częstość wśród ojców dzieci z dziedziczną postacią siatkówczaka, którzy palili tytoń, byli narażeni na badania rentgenowskie obejmujące gonady i wdychanie dymów spawalniczych (26,27).

Niedziedziczna postać siatkówczaka spowodowana przez podwójną inaktywację genu RB1 w somatycznej komórce siatkówki występuje w trakcie ciąży lub wczesnym dzieciństwie. Stąd poszukiwano czynników ryzyka mogących oddziaływać w tym okresie rozwoju dziecka. Częściej siatkówczaka obserwowano u dzieci matek, które w trakcie trwania ciąży używały środków ochrony roślin oraz wykonywały badania rentgenowskie (27). Sugerowano również, że pewną rolę w powstawaniu mutacji somatycznych może odgrywać dieta matki uboga w witaminy, a kwas foliowy, luteinę i zeaksantynę uznano jako czynniki ochronne (28).

Niektóre białka pochodzenia wirusowego wiążą się i inaktywują białkowe produkty genu RB1 co skłania do postawienia hipotezy, że mogą przyczyniać się do rozwoju siatkówczaka. Taką proteiną jest cząsteczka E7 pochodząca z wirusa brodawczaka ludzkiego (HPV). W badaniu Orjuela i wsp. w 30% guzów siatkówczaka stwierdzono obecność sekwencji DNA pochodzących z wirusa HPV co może potwierdzać tą hipotezę (29).

1.3 GENETYCZNE ASPEKTY SIATKÓWCZAKA

1.3.1 ONKOGENEZA

Nowotwór powstaje z komórek, które utraciły zdolność do samokontroli nad procesem wzrostu i różnicowania. Zidentyfikowano wiele genów, które kodują białka biorące udział w regulacji tych procesów. Geny biorące udział w powstaniu nowotworu można podzielić na te, które hamują wzrost komórek i zwane są supresorowymi, oraz geny aktywujące ich wzrost czyli onkogeny (30,31).

Gen RB1 leży na chromosomie 13q w prążku 14, składa się z 27 eksonów, znana jest jego pełna sekwencja DNA i jest pierwszym sklonowanym genem supresorowym (32,38). Gen koduje białko pRB, które gra zasadniczą rolę w procesie regulacji cyklu komórkowego blokując niekontrolowane przejście z fazy G1 w fazę S. Białko wykazuje najsilniejsze działanie, kiedy jest nisko ufosforylowane, wtedy hamuje cykl komórkowy. Zmniejszenie jego aktywności następuje wraz ze wzrostem fosforylacji przez kinazy zależne od cyklin przed fazą S cyklu komórkowego. W stanie wysokiej fosforylacji białko pRB jest nieaktywne przez co odłącza się od kompleksu transkrypcyjnego E2F co powoduje, że uruchamia się cykl komórkowy (33,34,35). Białko pRb działa więc jak hamulec cyklu komórkowego a mutacje genu, który go koduje prowadzą do uwolnienia kompleksu transkrypcyjnego E2F i niekontrolowanych podziałów. Uszkodzenie genu RB1 może mieć charakter mutacji somatycznej w przypadkach sporadycznych lub germinalnej w przypadkach dziedzicznych siatkówczaka. Ten mechanizm powoduje, że aby zapobiec rozwojowi nowotworu wystarczy tylko jeden prawidłowy allel genu supresorowego RB1, a do jego rozwoju konieczna jest druga mutacja. Jest to tak zwany „dwu uderzeniowy” model karcynogenezy sformułowany przez A.G. Knudsona w 1971 roku (36). Zakłada on, że w przypadku dziedzicznej postaci siatkówczaka komórki w całym organizmie posiadają konstytucyjną mutację genu RB1 odziedziczoną od rodzica lub jest to mutacja germinalna inaczej zarodkowa powstała *de novo*. W takich przypadkach do powstania nowotworu konieczne jest „drugie uderzenie” czyli kolejna mutacja w retinoblastach powstała w trakcie ich intensywnego podziału. Te fakty tłumaczą dlaczego w postaci dziedzicznej w dużej populacji retinoblastów z uszkodzonym jednym allelem genu pojawia się średnio kilka homozygotycznych komórek, z których każda daje początek wieloogniskowemu siatkówczakowi. Knudson przekonywał, iż takie zdarzenie

może wystąpić z częstością kilka razy na około milion retinoblastów co tłumaczy wielogniskowość i obustronność choroby. Z kolei w sporadycznej postaci siatkówczaka „dwa uderzenia” muszą zaistnieć niezależnie w tym samym retinoblaście co jest mniej prawdopodobne i prowadzi zwykle do jednoogniskowej choroby. U osoby, która odziedziczyła jeden zmutowany allel genu każda kolejna mutacja prowadzi do rozwoju nowego guza. Cechą charakterystyczną dla wszystkich genów supresorowych jest ich dominujący charakter na poziomie jednostki (choroba występuje zwykle u heterozygot) i recesywny na poziomie komórki (heterozygotyczne komórki nie zmieniają się w nowotworowe). Fakt, że u niektórych osób dziedziczących zmutowany allel nie dochodzi do drugiego uderzenia tłumaczy zredukowana penetracja mutacji genu siatkówczaka wynosząca 90%.

Kolejne prace, które prowadziły do potwierdzenia tej teorii przeprowadził Sparkes, który odkrył bliskie sąsiedztwo genu RB1 oraz genu kodującego esterazę D (37). Dało to podstawy do przeprowadzania badań przesiewowych w kierunku siatkówczaka przy pomocy pomiaru aktywności esterazy D w surowicy krwi. Jeżeli aktywność esterazy wynosi 50% to może wskazywać na obecność delecji w obrębie ramion chromosomu 13 zwykle obejmującej również gen siatkówczaka. Friend i wsp. sklonowali gen RB1 (38) a patogeneza siatkówczaka stała się modelowym przykładem udziału genów supresorowych w karcynogenezie i pokazała kluczową rolę genu RB1 jako czynnika regulatorowego cyklu komórkowego biorącego również udział w powstawaniu innych nowotworów (39,40,41,42).

1.3.2 GENETYCZNE PODSTAWY NOWOTWORÓW WTÓRNYCH

Białko kodowane przez gen RB1 bierze udział w wielu procesach komórkowych między innymi w replikacji i naprawie DNA oraz regulacji cyklu komórkowego. Z tego powodu u pacjentów z dziedziczną postacią siatkówczaka, którzy posiadają konstytucyjną mutację genu RB1 obecną w każdej komórce organizmu, częściej może dochodzić do rozwoju wtórnych, pozaocznych nowotworów złośliwych. Do tej grupy należą: szyszyniak, kostniakomięsak, czerniak, mięsaki tkanek miękkich, nowotwory nerek, pęcherza, płuc, trzustki, rak języka oraz rdzeniak zarodkowy. Częstość występowania nowotworów wtórnych w przypadku zastosowania teleradioterapii przed pierwszym rokiem życia może wzrosnąć nawet do około 10% do 10 roku życia i 30% do 30 roku życia (39,40,41,42,43,44,45).

1.3.3 RODZAJ MUTACJI, ZESPÓŁ DELECJI 13q

W około 20% przypadków mutacji w obrębie genu RB1 obserwuje się delecje mniejsze niż 1kb, 30% to małe delecje oraz insercje a około 45% stanowią mutacje punktowe (46,47). W 2005 roku ponad 930 różnych mutacji genu RB1 zostało opublikowanych przez Valverde i wsp (48). Główną grupę mutacji prowadzących do inaktywacji genu RB1 stanowiły delecje i mutacje nonsensowne (46,47)

Utrata dużego fragmentu chromosomu 13 jakim są jego długie ramiona prowadzi do powstania zespołu delecji 13q, którego objawy mogą się dość znacznie różnić w zależności od stopnia uszkodzenia chromosomu. Dzieci z zespołem delecji 13q14 są upośledzone umysłowo oraz posiadają cechy dysmorficzne twarzy takie jak: szeroki grzbiet nosa, łukowate brwi, hiperteloryzm, małowocze, fałdy nakątne, odstające, nisko osadzone uszy oraz małe usta. Inne zmiany obejmują wady palców stóp i kciuka, niedrożność odbytu oraz wady narządów moczowo-płciowych. Ze względu na utratę jednej kopii genu RB1 wraz z długim ramieniem chromosomu 13q u tych dzieci „drugie uderzenie” jest wystarczające do rozwoju siatkówczaka, który jest zwykle jednoogniskowy (48,49,50,51).

Mozaicyzm jest stanem, w którym w jednym organizmie współistnieją dwie linie komórkowe o różnym genotypie. W zależności od momentu, w którym dochodzi do powstania mutacji rozróżniamy mozaicyzm zarodkowy i somatyczny (52,53). Mozaicyzm, w którym część komórek organizmu posiada zmutowany gen RB1 jest często obserwowany u osób, które są nosicielami pierwszej mutacji germinalnej w rodzinie. Dzieci z mozaicyzmem germinalnym dla genu RB1 często mają postać jednostronną choroby z późniejszą manifestacją choroby. Jeśli ilość komórek z obecną mutacją jest bardzo niska to nawet metody sekwencjonowania DNA mogą nie wykryć mozaicyzmu. Nie ma zatem testów diagnostycznych, które mogłyby w sposób bezsporny wykluczyć jego istnienie. Ten fakt należy brać pod uwagę w poradnictwie genetycznym (54).

1.3.4 BADANIA GENETYCZNE I PORADNICTWO

W celu wykonania badań genetycznych konieczne jest pobranie próbki krwi do analizy leukocytnego DNA ewentualnie świeżej tkanki guza z usuniętej gałki ocznej. Badanie kariotypu lub badanie hybrydyzacji metodą Southerna wystarcza dla wykrycia

mutacji genu RB1 jedynie w około 15% przypadków dotyczących większych delecji. Szczegółową identyfikację pozwalającą na określenie konkretnej mutacji daje technika polimorfizmu długości fragmentów restrykcyjnych, RFLP oraz technika sekwencjonowania DNA (55,56,57). W Tabeli 1 umieszczono dane dotyczące prawdopodobieństwo zachorowania dzieci na siatkówczaka w zależności od postaci choroby jednego z rodziców (58).

Tabela 1 Prawdopodobieństwo zachorowania na siatkówczaka u potomstwa

Jeden z rodziców	Z obustronnym siatkówczakiem	z jednostronnym siatkówczakiem
prawdopodobieństwo że potomstwo będzie chorowało na siatkówczaka	45% dzieci wśród nich 85% będzie miało mnogie ogniska	7-15 % wśród nich 85% będzie miało mnogie ogniska
prawdopodobieństwo że kolejne potomstwo będzie miało siatkówczaka	45% dzieci	45% jeśli pierwsze zachorowało 7-15% jeśli pierwsze było zdrowe

1.3.5 POCHODZENIE KOMÓREK SIATKÓWCZAKA

Pochodzenie komórek siatkówczaka było obiektem wieloletniej pracy dla wielu badaczy. Autorzy już od pierwszych opisów siatkówczaka przez Pawlusa, aż do badań Virchowa sądzili, że siatkówczak powstaje z komórek glejowych (1,2,8). Z tego powodu w piśmiennictwie z tamtego okresu guz nazwany był gliomą siatkówki (9).

Obecnie wiadomo, że niemożliwe jest aby wysoce zróżnicowane komórki glejowe siatkówki stanowiły populację z której może rozwinąć się siatkówczak. W latach 70 dwudziestego wieku Tso i wsp. wykazali pochodzenie siatkówczaka z komórek prekursorowych fotoreceptorów (59). Wiele badań wskazuje na powstawanie siatkówczaka z proliferujących progenitorowych komórek siatkówki lub z nowych postmitotycznych komórek siatkówki (60,61). W badaniach eksperymentalnych na mysich modelach linii komórkowych inaktywacja genu RB1 w podlegającym podziałom komórkach prekursorowych siatkówki prowadzi do powstania siatkówczaka (62,63).

W komórkach guza stwierdzono ekspresję różnych genów w tym specyficznych dla fotoreceptorów siatkówki co może skłaniać do uznania pręcików siatkówki jako komórek z których wywodzi się nowotwór (61,64). Dowodów na pochodzenie siatkówczaka z nowych postmitotycznych komórek siatkówki może dostarczyć miejsce w którym dochodzi do podziałów komórkowych w rozwijającej się siatkówce. Faza S komórek prekursorowych siatkówki zachodzi u podstawy siatkówki, faza M na jej powierzchni a fazy G1 i G2 w trakcie przejścia z powierzchni do podstawy siatkówki. Fakt, że komórki siatkówczaka ze zmutowanym genem RB1 wykazują brak mitoz na powierzchni siatkówki, gdzie znajdują się komórki prekursorowe siatkówki, zaś ich zwiększona liczba stwierdzana jest u podstaw siatkówki wskazuje na pochodzenie siatkówczaka z nowo powstałych postmitotycznych komórek siatkówki (60,65).

1.4 OBRAZ KLINICZNY

1.4.1 OBJAWY

Najczęściej spotykanym objawem siatkówczaka w krajach wysokorozwiniętych jest leukokoria, występuje u około 50-60% pacjentów (21). Istnieje jednak znaczne zróżnicowanie zależne od regionu świata i czasu rozpoznania. Drugim co do częstości objawem siatkówczaka w Stanach Zjednoczonych Ameryki jest zez, około 20-30%, zaś w niektórych krajach Afryki jest to wytrzeszcz wtórny do zajęcia tkanek oczodołu (66,67). Zez rozwija się w przypadku zajęcia plamki żółtej i utraty widzenia centralnego. Leukokoria, inaczej „objaw białej źrenicy” jest białym odbłaskiem z dna oka i powstaje w skutek przeświecania jego mas przez źrenicę. Początkowo, kiedy guz jest mały leukokoria widoczna jest jedynie pod pewnym kątem spojrzenia, gdy guz rośnie może być objawem stałym. Ten objaw widoczny na zdjęciach z użyciem lampy błyskowej nazywany jest fotoleukokorią. Inne obserwowane objawy to czerwone oko, jaskra wtórna z wolooczem, pogorszenie widzenia, czasami siatkówczak jest przypadkowo wykrywany podczas rutynowych badań okulistycznych. Rzadko spotykane objawy siatkówczaka to zapalenie tkanek oczodołu, krwistek, różnobarwność tęczówek i ropostek rzekomy (68).

1.4.2 WZROST

Siatkówczak na początku rozwija się jako przezierny guz w siatkówce, następnie zostaje unaczyniony, unosi się kopulasto i staje nieprzeźroczysty o białoszarym kolorze. W kolejnych fazach wzrostu mogą pojawić się zwapnienia. Pojedynczy guz jest charakterystyczny dla postaci sporadycznej siatkówczaka, zaś wielogniskowe zmiany typowo stwierdzamy w postaci dziedzicznej siatkówczaka. Wielogniskowa postać choroby może dotyczyć tylko jednego oka lub guzy mogą powstawać w obu oczach. Ich występowanie w czasie może mieć charakter synchroniczny, kiedy powstają równocześnie lub metachroniczny, kiedy w kolejnych badaniach stwierdzamy nowe ogniska siatkówczaka (209). Dalszy wzrost guza, poza obręb siatkówki, może następować w dwóch zasadniczych kierunkach: egzofitycznym w stronę przestrzeni podsiatkówkowej lub endofitycznym w kierunku ciała szklanego. W przypadku wzrostu endofitycznego mogą pojawić się odpryski guza w ciele szklanym czasami imitujące stan zapalny a część komórek może przedostać się do komory przedniej tworząc ropostek rzekomy lub guzki tęczówki. Guz egzofityczny powoduje wtórne odwarstwienie siatkówki a w zaawansowanych przypadkach za soczewką widoczne są pęcherze wysoko uniesionej siatkówki i biało przeświecające masy guza. Wzrost egzofityczny może klinicznie przypominać chorobę Coats'a lub inne wtórne odwarstwienia siatkówki. Inne typy wzrostu to mieszany rosnący zarówno pod jak i nad siatkówkę oraz nekrotyczny. Rzadko spotykaną formą wzrostu jest typ rozsiały charakteryzujący się płaskim naciekaniami siatkówki bez tworzenia zasadniczych mas guza. Komórki siatkówczaka infiltrują ciało szklone tworząc odpryski oraz przednią komorę powodując ropostek rzekomy. Ten nietypowy obraz często powoduje trudności diagnostyczne, opóźnienie rozpoznania a nawet błędne leczenie. Na szczęście przypadki rozsianego siatkówczaka są rzadkie, zwykle jednostronne, sporadyczne z ujemnym wywiadem rodzinnym. Z powodu rozległego naciekania wielu struktur gałki ocznej leczeniem z wyboru jest zwykle enukleacja (69, 70, 71, 72, 73).

1.4.3 ZAAWANSOWANE POSTACIE SIATKÓWCZAKA

Jaskra neowaskularna z rubeozą tęczówki występuje u 17 % dzieci z siatkówczakiem (74) i w około 50% oczu z zaawansowanym guzem wymagającym usunięcia gałki ocznej (69,75). Wtórne zapalenie tkanki łącznej oczodołu może towarzyszyć nekrotycznym

siatkówczakom. W takich przypadkach badanie obrazowe oczodołu ukazuje masy guza wypełniające gałkę oczną z położoną okołogałkową tkanką o niskiej gęstości sugerującą propagację pozagałkową. Badanie histopatologiczne nie przynosi jednak potwierdzenia rozwoju pozagałkowego siatkówczaka, a stan zapalny wydaje się być wtórny do nekrotycznych, wewnątrzgałkowych mas guza (69,76,77). Pozagałkowa propagacja siatkówczaka może odbywać się drogą naciekania twardówki i szerzenia się w obrębie tkanek oczodołu lub naciekania nerwu wzrokowego w kierunku przestrzeni podpajęczynówkowej (68,78).

1.4.4 RETINOCYTOMA

Retinocytoma to rzadziej spotykana, łagodna postać siatkówczaka, która klinicznie przypomina skutecznie wyleczonego siatkówczaka (69,79). Częstość występowania retinocytomy w całej populacji nie jest znana, zaś w populacji dzieci z siatkówczakiem oceniana jest na 2-10% (79,80). W 60% przypadków retinocytoma jest bezobjawowa i wykrywana przypadkowo przy rutynowym badaniu lub badaniu jednego z członków rodziny chorego na siatkówczaka, może też współwystępować z siatkówczakiem w tym samym bądź drugim oku (81). Retinocytoma jest szaro-przeźroczystym guzem, podczas gdy masy siatkówczaka są biało-nieprzejryste, posiada zwapnienia, otoczona jest zmianami w nabłonku barwnikowym i zanikiem naczyńki. Poszerzone i kręte naczynia zaopatrujące guz są raczej charakterystyczne dla siatkówczaka niż retinocytomy. W komórkach retinocytomy nie stwierdza się podziałów jąder komórkowych a jej stopień zróżnicowania histologicznego w porównaniu do siatkówczaka jest bardziej zaawansowany. W biopsji cienkoigłowej retinocytomy stwierdzono głównie zniekształcone komórki z cytoplazmatycznymi wakuolami tłuszczowymi i zdeintegrowanymi mitochondriami ale bez charakterystycznych dla siatkówczaka rozet Flexner-Wintersteinera (82). Rozpoznanie stawiane jest zwykle u dorosłych, czasami u dzieci po zastosowaniu leczenia gdyż guz nie reaguje na radioterapię ani na chemioterapię (79,80,81).

Obszary zaniku naczyńki, które przypominają swoim obrazem klinicznym regresję siatkówczaka po brachyterapii, mogą z biegiem lat się powiększać (83). Przyczyna regresji guza nie jest w pełni wyjaśniona, najpewniej istotną rolę pełnią mechanizmy apoptozy, immunologiczne lub niedokrwiennie. Samoistna regresja guza może być związana z stanem

zapalnym, po którym może nastąpić zanik gałki ocznej. Ryzyko rozwoju wtórnych nowotworów u pacjentów z retinocytomą jest niskie (84,85). Retinocytoma nie wymaga leczenia jedynie obserwacji, gdyż istnieje ryzyko transformacji nowotworowej i rozwoju siatkówczaka u osoby dorosłej (86,87).

1.4.5 DIAGNOSTYKA SIATKÓWCZAKA

W przeważającej większości przypadków w celu rozpoznania oraz oceny stopnia zaawansowania siatkówczaka wystarczające jest badanie okulistyczne w znieczuleniu ogólnym przeprowadzone przez doświadczonego okulistę. Podczas znieczulenia mierzone jest ciśnienie wewnątrzgałkowe, oceniany aparat ochronny oka oraz przedni odcinek gałki ocznej w mikroskopie operacyjnym. Tylny odcinek gałki ocznej badany jest przy pomocy wziernika pośredniego Fisona, soczewki Volka oraz depresora służącego do wgłabiania obwodu siatkówki. Ważnym elementem badania jest wykonanie dokumentacji fotograficznej najlepiej przy pomocy aparatu Ret-Cam, który umożliwia porównanie zdjęć z różnych okresów leczenia. Badaniem uzupełniającym diagnostykę jest ultrasonografia gałki ocznej oceniająca wielkość, położenie guza, cechy wewnętrzne guza jak obecność zwapnień oraz ewentualną propagację zewnątrzgałkową.

Należy podkreślić, że wykonywanie biopsji diagnostycznych w przypadku podejrzenia siatkówczaka jest przeciwwskazane, a ostateczne rozpoznanie może być postawione po usunięciu gałki ocznej i weryfikacji histopatologicznej.

Po postawieniu rozpoznania okulistycznego konieczne jest wykonanie dodatkowych badań w celu wykluczenia obecności choroby zewnątrzgałkowej. Służą temu badania obrazowe głowy i oczodołów: tomografia komputerowa lub rezonans magnetyczny. W przypadkach podejrzanych o przerzuty wykonywana jest punkcja szpiku, badanie płynu mózgowo-rdzeniowego (pleocytoza, ocena cytologiczna) oraz scyntygrafia kośćca. Celem rozpoznania postaci choroby należy wykonać badanie genetyczne w kierunku obecności mutacji genu supresorowego RB1 oraz przeprowadzić badanie rodzeństwa i rodziców.

1.4.6 DIAGNOSTYKA RÓŻNICOWA

Wiele jednostek chorobowych może imitować siatkówczaka wewnątrzgałkowego. W badaniu przeprowadzonym przez Shieldsów w grupie 500 kolejnych pacjentów siatkówczaka

potwierdzono w 288 przypadkach, co stanowi 58% (88). Pozostałe 212 przypadków stanowiły inne rozpoznania. Najczęściej w grupie pacjentów bez siatkówczaka stwierdzano przetrwałe hiperplastyczne ciało szkliste (PHPV). Występowało ono w 59 przypadkach co stanowiło 28%. PHPV charakteryzuje się współwystępowaniem małowocza, zaćmy, spłycenia przedniej komory oraz obecnością włóknisto-naczyniowej tkanki położonej za soczewką. Te zmiany powodują wystąpienie objawu białej źrenicy- leukokorię. W 34 przypadkach (16%) stwierdzono chorobę Coats'a. W tym schorzeniu obserwuje się nieprawidłowe, teleangiektatycznie poszerzone naczynia siatkówkowe oraz śród i podsiatkówkowe wysięki lipidowe mogące prowadzić do powstania wysiękowego odwarstwienia siatkówki. Choroba Coats'a najczęściej występuje u chłopców przed 10 rokiem życia i w zaawansowanych przypadkach może powodować objaw leukocorii. W 33 przypadkach stanowiących 16% rozpoznano toksokarozę oczną. Przyczyną jej rozwoju są nicienie *Toxocara canis* pasożytujące w przewodzie pokarmowym psów. Toksokaroza powoduje powstanie ziarniniaków w tylnym biegunie, na obwodzie siatkówki oraz zapalenia wnętrza gałki ocznej. Średni wiek pacjentów z toksokarozą wynosi około 7-8 lat. Obraz kliniczny ziarniniaków może przypominać siatkówczaka zaś zapalenie wnętrza gałki ocznej rozsiany typ wzrostu guza. Retinopatia wcześniaków (ROP) występowała w 10 przypadkach, co stanowiło 5% ogółu przypadków. ROP częściej może rozwinąć się u wcześniaków wysokiego ryzyka: urodzonych przed 28 tygodniem wieku ciążowego oraz z wagą urodzeniową poniżej 1500g. Przedwczesny poród prowadzi do zahamowania rozwoju prawidłowych naczyń i powstania proliferacji włóknisto-naczyniowych. Choroba przebiega wieloetapowo, początkowe stadia mogą ulec samoistnej regresji bądź może ona nastąpić po laseroterapii. W zaawansowanych stadiach dochodzi do odwarstwienia siatkówki, co jest przyczyną powstania leukokorii.

Pozostałe przypadki z pośród 500 wspomnianych kolejno badanych dzieci stanowiły: złożony hamartoma siatkówki 9 (4%), szczelina naczyniówki 9 (4%), krwotok do ciała szklistego 8 (4%), gwiazdziak 6 (3%), rodzinna wysiękowa witreoretinopatia 5 (2%), hipoplazja siatkówki 4 (2%), otworopochodne odwarstwienie siatkówki 4 (2%), młodzieńcze rozwarstwienie siatkówki 4 (2%), medulloepithelioma 4(2%) i zaćma wrodzona 4 (2%) (88).

1.5 KLASYFIKACJA SIATKÓWCZAKA WEWNĄTRZGAŁKOWEGO

Najbardziej rozpowszechnione są dwie klasyfikacje siatkówcza: starsza historycznie według Reese-Ellsworth`a i nowsza Międzynarodowa Klasyfikacja Siatkówcza Wewnętrzzałkowego.

1.5.1 KLASYFIKACJA REESE-ELLSWORTH`A

Pierwszą, obowiązującą przez wiele lat, klasyfikacją siatkówcza wewnętrzzałkowego była opracowana w latach sześćdziesiątych dwudziestego wieku klasyfikacja Reese-Ellsworth`a (89,90). Ten podział na grupy został utworzony w celu umożliwienia oceny szans na zachowanie gałki ocznej po zastosowaniu napromieniowania wiązką zewnętrzną. Bierze ona pod uwagę rozmiar, lokalizację, liczbę guzów wewnętrzzałkowych oraz rozsiew komórek guza w ciele szklonym (69). Klasyfikacja Reese-Ellsworth`a została umieszczona w Tabeli 2.

Tabela 2 Klasyfikacja stopnia zaawansowania siatkówcza według Reese-Ellsworth`a.

Grupa	A	B
I rokowanie bardzo korzystne	pojedynczy guz o średnicy <4DD w równiku lub do tyłu od równika	Mnogie guzy o średnicy <4DD w równiku lub do tyłu od równika
II rokowanie korzystne	pojedynczy guz o średnicy <4-10DD w równiku lub do tyłu od równika	mnogie guzy o średnicy <4-10DD w równiku lub do tyłu od równika
III rokowanie wątpliwe	każdy guz do przodu od równika	pojedynczy guz o średnicy >10DD do tyłu od równika
IV rokowanie niekorzystne	mnogie guzy, niektóre większe niż 10DD	każda zmiana do przodu od rąbka zębatego siatkówki
V rokowanie bardzo niekorzystne	masywny guz zajmujący ponad połowę siatkówki	rozsiew komórek guza do ciała szklanego

1.5.2 MIĘDZYNARODOWA KLASYFIKACJA SIATKÓWCZAKA WEWNĄTRZGAŁKOWEGO

Klasyfikacja Reese-Elsworth`a, stworzona w 1963 roku dla celów oceny szans na zachowanie gałki ocznej po napromienianiu wiązką zewnętrzną, w latach dziewięćdziesiątych okazała się mało przydatna z powodu wprowadzenia chemioredukcji do leczenia siatkówczaka. Istniejące wcześniej klasyfikacje choroby ogólnej w tym Grabowskiego-Abramsona, TNM i inne nie uzyskały powszechnej akceptacji. Powyższe fakty spowodowały, że przez wiele lat nie prowadzono wielośrodkowych badań a porównanie wyników leczenia, stopnia zaawansowania, czynników ryzyka przerzutów nie było w pełni możliwe. Stąd w 1994 roku na światowym kongresie okulistycznym w Toronto rozpoczęto dyskusję nad nową klasyfikacją siatkówczaka, w 2003 roku Murphree na międzynarodowym sympozjum okulistycznym w Paryżu przedstawił swój projekt klasyfikacji ABC a w 2005 roku na sympozjum w Whistler został przyjęty pod nazwą Międzynarodowej Klasyfikacji Siatkówczaka Wewnątrzgałkowego (69, 91) (Tabela 3). Pozwala ona na wybór leczenia adekwatnego do stopnia zaawansowania choroby, porównania wyników leczenia i prowadzenia wielośrodkowych badań.

Tabela 3 Międzynarodowa Klasyfikacja Siatkówczaka Wewnątrzgałkowego.

Grupa A	Małe guzy do 3 mm ograniczone do siatkówki położone z dala od tarczy i plamki	rokowanie doskonałe
Grupa B	Wszystkie guzy ograniczone do siatkówki bez rozsiewu wewnątrzgałkowego nie będące w grupie A	rokowanie bardzo dobre
Grupa C	Guzy z lokalnym rozsiewem wewnątrzgałkowym. Odpryski położone nie dalej niż 2dd od masy guza	rokowanie wątpliwe
Grupa D	Guzy z rozległym rozsiewem wewnątrzgałkowym, może towarzyszyć odwarstwienie siatkówki	rokowanie złe
Grupa E	Guzy, których cechy kliniczne uniemożliwiają zachowanie gałki ocznej	rokowanie bardzo złe

Grupa A: Małe guzy ograniczone do siatkówki, leżące z dala od plamki i tarczy nerwu wzrokowego. Wielkość guza nie może przekraczać 3 mm w największym wymiarze (podstawa lub wysokość), guz musi być położony przynajmniej 2 dd (3 mm) od plamki i 1 dd (1,5 mm) od tarczy nerwu wzrokowego. Nie stwierdza się rozsiewu wewnątrzgałkowego-odprysków w cieple szklistym ani płynu podsiatkówkowego.

Grupa B: Wszystkie guzy ograniczone do siatkówki, nie kwalifikujące się do grupy A bez rozsiewu wewnątrzgałkowego. Rozsiew wewnątrzgałkowy definiowany jest jako obecność odprysków w cieple szklistym, płynu podsiatkówkowego nawet jeśli klinicznie nie stwierdza się w nim komórek siatkówczaka. Guz może mieć dowolny kształt, rozmiar lub lokalizację. Do tej grupy zalicza się też guzy z obecnym mankiem płynu podsiatkówkowego nie większym niż 5 mm.

Grupa C: Guz z miejscowym rozsiewem wewnątrzgałkowym. Kolejnym etapem rozwoju siatkówczaka jest rozsiew wewnątrzgałkowy w postaci odprysków guza do ciała szklistego i pod siatkówkę. W tej fazie najpewniej jeden z klonów komórek, znajdujący się na powierzchni guza, osiąga zdolność do niezależnego wzrostu. Dzieje się tak na skutek mutacji umożliwiającej komórkom siatkówczaka zakotwiczenie i przetrwanie poza główną masą guza. Do tej grupy zaliczamy guzy z wczesnym, lokalnym rozsiewem. Odpryski podsiatkówkowe lub do ciała szklistego nie mogą znajdować się dalej niż 2 dd (3 mm) od masy guza, płyn podsiatkówkowy nie może zajmować więcej niż jeden kwadrant.

Grupa D: Guz z rozległym rozsiewem wewnątrzgałkowym. Guz może być zlokalizowany lub rozsiany. Płyn podsiatkówkowy zajmuje więcej niż jeden kwadrant co może prowadzić do całkowitego odwarstwienia siatkówki. Odpryski do ciała szklistego mogą być duże i rozsiane, mogą również powstawać nie unaczynione masy guza w cieple szklistym. Pojawienie się tych nie unaczynionych zmian może świadczyć o powstaniu następnego stadium złośliwości guza. Kolejne mutacje umożliwiają komórkom guza rozwój niezależnie od unaczynienia. Rozsiew podsiatkówkowy może składać się z małych lub dużych odprysków, dużych awaskularnych płytek lub mas guza leżących pod odwarstwioną siatkówką.

Grupa E: Guzy, które mają przynajmniej jedną z poniższych cech pogarszających rokowanie co powoduje, że szanse na zachowanie gałki ocznej są znikome. Są to: jaskra neowaskularna, masywny krwotok do ciała szklistego, imbibicja rogowki krwią, masywna

nekroza guza wywołująca zapalenie tkanek oczodołu, guz w przednim odcinku gałki ocznej, guz dotykający soczewki oraz rozsiały typ wzrostu (69, 91).

1.6 CECHY HISTOLOGICZNE

Siatkówczak zbudowany jest z małych, niskozróżnicowanych komórek o dużym, zasadochłonnym jądrze otoczonym skąpym pasmem cytoplazmy. Podziały mitotyczne są często spotykane a komórki guza swoim wyglądem przypominają retinoblasty. Guz ma tendencję do wzrastania szybciej niż własne naczynia krwionośne, co prowadzi do powstawania ognisk niedokrwiennej martwicy w miejscach położonych z dala od unaczynienia. W tych miejscach dochodzi do rozwoju zwapnień. W większości przypadków ogniska martwicy nie wywołują znaczącej reakcji zapalnej. Rozpad komórek powoduje uwalnianie znacznej ilości DNA, które odkłada się w postaci zasadochłonnych depozytów otaczających naczynia i błony podstawne (92, 93,94,95).

W obrazie histologicznym siatkówczaka w przeważającej większości spotykamy obszary niezróżnicowanych komórek, choć można również zauważyć komórki tworzące rozety i struktury kwiatopodobne tak zwane *fleurette*. Rozety Flexnera-Wintersteinera są charakterystyczną cechą dla obrazu histopatologicznego siatkówczaka, choć można je spotkać również w szyszyniaku i rdzeniaku zarodkowym. Komórki budujące te struktury różnicują się w kierunku fotoreceptorów. Rozety można spotkać głównie w miejscach gdzie guz jest nisko zróżnicowany a ilość podziałów komórkowych jest duża. Niektóre z nich mają niekompletną budowę i są częściowo otoczone przez niezróżnicowaną tkankę. Rozety Flexnera-Wintersteinera wyścielone są podłużnymi komórkami wokół centralnej przestrzeni, w której stronę skierowana jest cytoplazma komórkowa zaś na jej zewnętrznych powierzchniach położone są jądra komórkowe. W mikroskopie elektronowym można uwidocznic nie zróżnicowane elementy członów zewnętrznych i wewnętrznych fotoreceptorów, a komórki tworzące rozety posiadają połączenia międzykomórkowe podobne do tych, które łączą fotoreceptory. W świetle rozet znajdują się mukopolisacharydy odpowiadające błonie granicznej wewnętrznej, wybarwiającej się błękitem alcjańskim, odporne na trawienie hialuronidazą. Podobnie barwią się glikozoaminoglikany przestrzeni pozakomórkowej otaczającej pręciki i czopki. Tso i wsp. opisali wiele ultrastrukturalnych składników fotoreceptorów znajdujących się w rozetach w tym: mikrotubule cytoplazmatyczne, rzęski,

struktury przypominające dyski członów zewnętrznych pręcików oraz ściśle połączenia międzykomórkowe (96,97,98,99,100).

Rozety Homera-Wrighta, mniej specyficzne i rzadziej spotykane w siatkówczaku, są charakterystyczne dla guzów neuroblastycznych między innymi dla nerwiaka lub rdzeniaka płodowego. Te rozety nie zawierają elementów fotoreceptorów. Komórki nie tworzą światła u ich szczytu, zamiast tego posiadają wypustki neurofilamentów, których płatanina tworzy centrum rozety. Powstawanie rozet Homera-Wrighta jest wyrazem różnicowania się komórek guza w kierunku neuronów podobnych do komórek dwubiegunowych siatkówki (94,96,97).

Struktury kwiatopodobne inaczej zwane *fleurette* występują w postaci skupisk komórek zróżnicowanych w kierunku fotoreceptorów zbudowanych z członów wewnętrznych pręcików i czopków oraz fragmentów segmentów zewnętrznych. Są one wyrazem wyższego stopnia zróżnicowania niż rozety Flexnera-Wintersteina, w miejscach gdzie są obecne nie obserwuje się martwicy ani podziałów komórkowych (94,99,100).

Guzy posiadające struktury kwiatopodobne, składające się z komórek zróżnicowanych w kierunku fotoreceptorów bądź komórek dwubiegunowych, astrocytów lub komórek Millera nie podlegające podziałom mitotycznym są diagnozowane jako retinocytoma (82,101).

W oczach z siatkówczakiem, który uległ samoistnej regresji powodując zanik gałki ocznej rozpoznanie może być trudne. W badaniu histopatologicznym można stwierdzić intensywne zwapnienia, martwicę, proliferację komórek nabłonka barwnikowego, ciała rzęskowe, komórek glejowych oraz kostnienie (102).

1.6.1 DROGI WEWNĄTRZGAŁKOWEGO NACIEKANIA I ROZSIEWU SIATKÓWCZAKA

Nieleczony siatkówczak rozwija się, wypełniając całkowicie gałkę oczną, niszcząc jej struktury wewnętrzne. Guz szerzy się drogą nerwu wzrokowego i nacieka naczyniówkę, dalej rozsiewa się drogą krwi i naczyń chłonnych (103, 104).

Nerw wzrokowy

Najczęstszą drogą rozprzestrzeniania się pozagałkowego siatkówczaka jest nerw wzrokowy. Guz rośnie wzdłuż nerwu zajmując jego skrzyżowanie lub nacieka opony mózgowo w kierunku przestrzeni podpajęczynówkowej. Komórki siatkówczaka mogą

rozprzestrzeniać się cyrkulując w płynie mózgowo-rdzeniowym do mózgu i rdzenia kręgowego (105,106,107,108,109).

Naczyniówka

Drugą co do częstości drogą rozprzestrzeniania się siatkówczaka jest naczyniówka. Komórki guza masywnie naciekają naczyniówkę, następnie kanałami twardówkowymi, przez które wnikają włókna nerwowe, naczynia rzęskowe i żyły wirowate lub przez bezpośrednie naciekanie twardówki przedostają się do oczodołu. Zewnątrzgałkowy nacieki siatkówczaka występuje zwykle w przypadkach nieleczonych i łączy się ze znacznym pogorszeniem rokowania (109,111,112,113).

Droga krwiopochodna

Rozsiew drogą krwi skutkuje powstaniem odległych przerzutów. Może mieć miejsce nawet jeśli nie stwierdzono innych sposobów inwazji siatkówczaka. Do najczęstszych miejsc powstawania odległych przerzutów zaliczamy kości, mózg i płuca (114).

Droga limfopochodna

Rozsiew drogą chłonki następuje gdy nowotwór obejmuje swym zasięgiem tkankę, w której znajdują się naczynia limfatyczne czyli spojówkę i powieki. W następnej kolejności dochodzi do zajęcia regionalnych węzłów chłonnych (94,114).

Oszacowano, że średni czas od wystąpienia pierwszych symptomów siatkówczaka do rozwoju choroby zewnątrzgałkowej wynosi 6 miesięcy (111). Przerzuty siatkówczaka w obrazie histologicznym są mniej zróżnicowane niż guz pierwotny. Rozety Flexnera-Wintersteinera i Homera-Wrighta są rzadko spotykane a struktury kwiatopodobne nie występują (103, 114).

1.6.2 CZYNNIKI ROKOWNICZE

Rozwój choroby zewnątrzgałkowej i powstanie odległych przerzutów łączy się ze znacznym pogorszeniem rokowania co do przeżycia. Analiza wieloczynnikowa wykazała, że najbardziej wartościowe czynniki prognostyczne dla rozwoju przerzutów dostarcza badanie histopatologiczne po wyłuszczeniu gałki ocznej. Są to: obecność nacieku guza poza blaszkę sitową oraz poza linię cięcia chirurgicznego, rozprzestrzenianie się zewnątrzgałkowe guza w kierunku oczodołu (115,116,117). Inne czynniki rokownicze, prawdopodobnie związane z ryzykiem przerzutowania to naciekanie przedniej komory, duży rozmiar guza z

odpryskami w ciele szklistym, wtórna jaskra z neowaskularyzacją tęczówki (105,106,107,108,109,112,117).

Zajęcie nerwu wzrokowego i oczodołu

Rozległość zajęcia nerwu wzrokowego przez siatkówcza oceniana po wyłuszczeniu gałki ocznej w badaniu histopatologicznym jest istotnym czynnikiem rokowniczym co do przeżycia (105,106,108,109,112,117). Naciekanie nerwu wzrokowego może obejmować odcinek do blaszki sitowej, blaszkę sitową lub sięgać poza nią aż do linii cięcia chirurgicznego. Przed wprowadzeniem chemioredukcji powierzchowne naciekanie nerwu wzrokowego do blaszki sitowej łączyło się z najmniejszym ryzykiem zgonu około 10%, do blaszki sitowej 29%, poza nią 42%, a jeśli osiąga linię cięcia wzrasta do 80% (105,106,108,110). Stąd ważne jest, aby uzyskać jak najdłuższy odcinek nerwu wzrokowego podczas wyłuszczenia gałki ocznej. Jeżeli po usunięciu gałki ocznej w badaniu histopatologicznym stwierdza się obecność siatkówcza w linii cięcia chirurgicznego oznacza to obecność w oczodole komórek guza, które mogą naciekać tkanki miękkie, kości, zatoki, nosogardło oraz wewnątrz czaszki przez otwory komunikujące. Nawroty siatkówcza w tkankach oczodołu po usunięciu gałki ocznej są zwykle wynikiem pozostawienia bez leczenia komórek guza, które były obecne w linii cięcia lub inwazji oczodołu nie potwierdzonej podczas badania histologicznego. Zajęcie oczodołu i obecność przerzutów zwłaszcza do centralnego systemu nerwowego łączy się z 68-100% śmiertelnością (103).

Naciekanie naczyńówki

Naciekanie przez siatkówcza naczyńówki można podzielić na ogniskowe lub rozlane. Częstość naciekania naczyńówki przez siatkówcza w różnych publikacjach oceniana jest na 12-62% (112, 116, 119,120,121). Uważa się, że rozległe naciekanie naczyńówki jest czynnikiem ryzyka rozsiewu przerzutów drogą krwi oraz inwazji oczodołu bezpośrednio przez twardówkę (105,106,107,108,109,112,118). Niektórzy autorzy wykazują, że naciekanie naczyńówki jest istotnym czynnikiem ryzyka rozsiewu i zgonu z powodu siatkówcza (112,116,118) inni uznają, że jest związane z gorszą prognozą tylko, gdy występuje łącznie z zajęciem nerwu wzrokowego (106,108,115).

Ze względu na brak kryteriów różnicujących naciekanie ogniskowe i rozlane badania te nie mogą być w pełni obiektywne. Dopiero w 2009 roku Children`s Oncology Group (COG) wypracowała konsensus uznając za rozlane każde ognisko nacieku naczyńówki,

którego największy wymiar przekracza 3 mm. Jeżeli ten wymiar nie przekracza 3mm zajęcie naczyńki określamy jako ogniskowe (122).

Naciekanie twardówki

Dane dostępne z literatury dotyczące zajęcia przez siatkówcza twardówki oraz rozprzestrzeniania się poza nią są bardzo zróżnicowane. Panuje jednak zgodna opinia, że naciekanie i rozprzestrzenianie się guza poza twardówkę jest czynnikiem ryzyka rozwoju przerzutów (112,115,116).

Wielkość i charakter guza

Wielkość guza, typ jego wzrostu oraz stopień zróżnicowania komórek jako czynniki prognostyczne są trudne do oszacowania ze względu na rozbieżności w danych w literaturze. Niektórzy autorzy przypisują tym parametrom istotną wartość, inni uznają jako nieistotne prognostycznie. Jednym z parametrów, który może być czynnikiem ryzyka naciekania nerwu wzrokowego poza blaszkę sitową oraz naczyńkę jest rozległa martwica tkanek gałki ocznej oraz martwica wewnątrz guza (118,123).

Zajęcie przedniej komory

W literaturze istnieje mała liczba publikacji dotyczących zajęcia komory przedniej, jako czynnika prognostycznego. Dodatkowo naciekanie tęczówki i przedniej komory często współwystępuje z dużą masą guza oraz czynnikami histologicznymi pogarszającymi rokowanie takimi jak zajęcie nerwu wzrokowego poza blaszkę sitową lub naciekanie naczyńki. Z tego powodu trudno jest ustalić czy inwazja siatkówcza do przedniej komory stanowi o pogorszeniu rokowania. Klinicznie przyjmuje się, że neowaskularyzacja tęczówki z jaskrą wtórną może być niekorzystnym czynnikiem rokowniczym (109,124).

Unaczynienie siatkówcza

W badaniu przeprowadzonym przez Marbacka i współpracowników u pacjentów z jednostronnym siatkówcza po wyluszczeniu gałki ocznej wykazano, że względna powierzchnia naczyń guza wynosząca powyżej 3,9% była bardziej istotnym czynnikiem ryzyka rozwoju przerzutów niż naciekanie nerwu wzrokowego lub naczyńki (121).

1.7 SIATKÓWCZAK ZEWNĄTRZGAŁKOWY

Progresja choroby i rozwój siatkówcza pozagałkowego oznacza zajęcie oczodołu, powstanie przerzutów regionalnych i odległych.

1.7.1 SIATKÓWCZAK OCZODOŁOWY

Częstość występowania siatkówczaaka oczodołowego zmniejsza się z biegiem lat w krajach o wysokim stopniu rozwoju społecznego. W pierwszej połowie dwudziestego wieku wynosiła około 8% by zmniejszy się obecnie do 2% . Niestety pozostaje nadal wysoka w krajach rozwijających się, gdzie może sięgać nawet 40%, a wytrzeszcz spowodowany wzrostem mas guza w oczodole jest pierwszym objawem klinicznym choroby (125,126,127).

Możemy rozróżnić dwie postacie siatkówczaaka oczodołowego: pierwotną i wtórną. Pierwotnym siatkówczaakiem oczodołowym określamy stan, w którym klinicznie lub radiologicznie możemy stwierdzić obecność mas guza w obrębie tkanek oczodołu towarzyszących chorobie wewnątrzgałkowej, podczas wstępnych badań. Nie musi mu koniecznie towarzyszyć wytrzeszcz zwłaszcza w początkowych stadiach choroby. Wytrzeszcz oraz objawy stanu zapalnego są z kolei charakterystycznymi objawami klinicznymi dla jałowego zapalenia tkanek oczodołu wtórnego do wewnątrzgałkowej martwicy guza. Rzadko spotykanym objawem są widoczne masy guza obecne poza oczodołem.

Wtórnym siatkówczaakiem oczodołowym określamy nawrót nowotworu w tkankach oczodołu po chirurgicznym usunięciu gałki ocznej. Czas występowania tego nawrotu może być różny i wynosi od kilku tygodni do kilku lat po zabiegu. Z tego powodu niewyjaśnione przemieszczenie się, uwypuklenie lub wydzielenie implantu oczodołowego, protezy lub powstanie unaczynionego guzka w spojówce powinno nasuwać podejrzenie wznowy. Niezbędne, dla postawienia prawidłowego rozpoznania i zastosowania leczenia, jest wykonanie diagnostycznych badań obrazowych głowy i oczodołów, w tym tomografii komputerowej lub rezonansu magnetycznego oraz ocena histopatologiczna usuniętych tkanek (18,21,69).

Postępowanie w przypadku potwierdzenia siatkówczaaka oczodołowego obejmowało w przeszłości egzenterację oczodołu, chemioterapię lub radioterapię i było stosowane rozdzielnie ze zmiennym skutkiem. Zastosowanie tylko leczenia chirurgicznego nie przynosiło dobrych rezultatów, radioterapia nie zabezpieczała przed powstawaniem przerzutów a chemioterapia obarczona była ryzykiem pozostawienia resztkowej masy guza w oczodole. Z tego powodu Goble a następnie Honowar zaproponowali protokół leczenia łączącego chemioterapię z użyciem wysokich dawek winkrystyny, etopozydu i karboplatyny z leczeniem chirurgicznym (wyłuszczeniem gałki ocznej, wyłuszczeniem rozszerzonym lub

egzenteracją), radioterapię oraz standardową 12-cykłową chemioterapię. Zastosowanie powyższego leczenia łączonego przyniosło pozytywne rezultaty osiągające nawet 100% przeżycia trzy letniego w przypadkach w których wstępnie nie było rozsiewu ogólnoustrojowego (128,129). Dla dalszej poprawy wyników leczenia konieczne są kolejne badania, zwłaszcza prowadzone przez Children`s Oncology Groupe nad postępowaniem w siatkówczaku zewnątrzgałkowym (122).

1.7.2 PRZERZUTY SIATKÓWCZAKA

Siatkówczak zewnątrzgałkowy dawniej obarczony był złym rokowaniem co do przeżycia, obecnie dzięki nowym metodom terapeutycznym uzyskano znaczną poprawę wyników leczenia. Objawy kliniczne zależą od miejsca występowania przerzutów i stopnia zajęcia organów, zwykle powstają w oczodole, okolicznych węzłach chłonnych, kościach, szpiku kostnym, centralnym systemie nerwowym lub wątrobie. Pacjenci, u których podejrzewa się powstanie przerzutów wymagają zastosowania diagnostyki stosownej do zajętego organu. W diagnostyce różnicowej przerzutów u pacjentów z dziedziczną postacią siatkówczaka należy uwzględnić możliwość powstania nowotworów wtórnych (69,103,130).

Leczenie pobliskich przerzutów siatkówczaka do oczodołu omówiono w poprzednim rozdziale 1.6.1. W leczeniu odległych przerzutów bez zajęcia centralnego systemu nerwowego w przeszłości stosowano konwencjonalną chemioterapię i radioterapię ale wyniki były niezmiennie złe (131,132). Aktualnie stosuje się wysokodawkową chemioterapię oraz przeszczep autologicznych komórek macierzystych krwi. Wyniki leczenia przy pomocy tego protokołu wynoszą od 45% przeżyć w badaniu Namouni F i wsp. (133) do 70% w badaniach Dunkel IL i wsp. (134), a w przypadkach w których uczestniczyła mała liczba dzieci nie odnotowano zgonów (135). W przypadkach przerzutów odległych z zajęciem centralnego systemu nerwowego wyniki leczenia przy użyciu wysokodawkowej chemioterapii oraz przeszczepu autologicznych komórek macierzystych krwi pozostają niezmiennie złe. (133, 136).

1.8 NOWOTWORY WTÓRNE

Wtórne pozaoczne nowotwory złośliwe to: szyszyniak, kostniakomięsak, czerniak, rdzeniak zarodkowy, mięsaki tkanek miękkich: włókniakomięsak, chrzęstniakomięsak,

mięsak gładkokomórkowy, mięsak prążkowanokomórkowy, histiocytoma złośliwa, guz Ewing`a, nowotwory nerek, pęcherza, płuc, trzustki oraz języka (137,138). Dzieci z postacią dziedziczną siatkówczaka z powodu obecności mutacji genu supresorowego RB1 we wszystkich komórkach oraz jego kluczowej roli w regulacji cyklu komórkowego są narażone na ryzyko powstania nowotworów wtórnych (39,40,41,42). Nowotwory wtórne mogą powstać w miejscu gdzie stosowana była radioterapia lub w miejscach odległych, ale także w przypadkach, w których nie stosowano napromieniowania. Zastosowanie radioterapii ze źródła zewnętrznego, zwłaszcza u dzieci poniżej pierwszego roku życia, znacząco zwiększa częstość występowania nowotworów wtórnych (43,137,138,139,140). Wzrost częstości występowania nowotworów wtórnych po radioterapii ma charakter nieliniowy i dotyczy tylko pacjentów z postacią dziedziczną (137,138,139). Częstość występowania nowotworów wzrasta wraz z wiekiem i można wynosić nawet 1% na każdy rok życia u dzieci poddanych teleradioterapii przed pierwszym rokiem życia (138). Jednak w innych badaniach stwierdzono mniejszą częstość występowania nowotworów wtórnych (141,142,143,144). Kleinerman i współpracownicy ocenili skumulowane ryzyko rozwoju nowotworów wtórnych w grupie pacjentów z siatkówczakiem dziedzicznym na 36% w ciągu 50 lat (145). Lokalizacja guzów wtórnych zależy głównie od typu nowotworu. Kostniakomięsak jest najczęstszym, występującym w około 30% przypadków i ma tendencję do lokalizowania się w polu napromieniowania. Drugie co do częstości, występujące w około jednej czwartej przypadków są mięsaki tkanek miękkich. Nowotwory nabłonkowe powstają u osób dorosłych, wiele lat po leczeniu siatkówczaka i dotyczą najczęściej pęcherza moczowego i płuc. Ogółem około 70% nowotworów wtórnych lokalizuje się w okolicy głowy i szyi (137,138,142).

1.8.1 SIATKÓWCZAK TRÓJSTRONNY

Szyszynka, będąca u niżej rozwiniętych kręgowców narządem fotoreceptorowym i nazywana „trzecim okiem”, wydziela melatoninę przez co bierze udział w regulacji cyklu dobowego i rytmiczności funkcji fizjologicznych. Szyszyniak jest niskozróżnicowanym guzem wewnątrzczaszkowym należącym do grupy nowotworów neuroektodermalnych. Terminem siatkówczaka trójstronnego określamy asynchroniczne występowanie obustronnej, dziedzicznej postaci siatkówczaka z szyszyniakiem (146,147,148). Pierwszy raz określenie „siatkówczak trójstronny” zostało użyte w latach osiemdziesiątych dwudziestego wieku przez

Badera (149) jednak Jakobiec i wsp. (150) już wcześniej zwrócili uwagę na korelację pomiędzy występowaniem siatkówczaka i szyszyniaka.

Nowotwory szyszynki histopatologicznie przypominają neuroektodermalne guzy niskozróżnicowane w kierunku neuronów lub fotoreceptorów siatkówki i w większości przypadków można wśród nich rozpoznać szyszyniaki. Jednak w około 20% wszystkich nowotworów szyszynki rozpoznaje się guzy nad i okołosiodłowe, które budową histopatologiczną przypominają siatkówczaka z większą ilością rozet Homera-Wrighta (151). Zazwyczaj siatkówczak trójstronny występuje w dziedzicznej, obustronnej postaci choroby, jednak może towarzyszyć guzom jednostronnym. W siatkówczakach jednostronnych częściej spotykane od szyszyniaków są guzy nadsiodłowe (152). Częstość występowania siatkówczaka trójstronnego wynosiła przed wprowadzeniem rutynowej chemioterapii około 3% wśród wszystkich przypadków tego guza i wzrasta do około 5% jeśli bierzemy pod uwagę tylko postać obustronną a w postaci dziedzicznej może sięgać nawet 10% (146,153). Aktualnie występowanie tej niekorzystnej postaci choroby znacząco spadło, co tłumaczy się zmniejszeniem stosowania radioterapii z pól zewnętrznych, która przyczyniała się do rozwoju nowotworów wtórnych. Kolejnym, być może ważniejszym powodem, jest rutynowe stosowanie chemioterapii w postaci dziedzicznej, co może zapobiegać powstawaniu szyszyniaka. Chemioterapeutyki typowo stosowane w tym celu to winkrystyna, etopozyd, karboplatyna i są one również skuteczne w leczeniu niskozróżnicowanych guzów neuroektodermalnych w tym szyszyniaka (154,155). Średni wiek występowania siatkówczaka trójstronnego waha się od 2 do 4 lat a czas od postawienia rozpoznania siatkówczaka do stwierdzenia szyszyniaka wynosi około 2 lat (146,147,148,152,153). Objawy kliniczne charakterystyczne dla szyszyniaka związane z podwyższonym ciśnieniem wewnątrzczaszkowym to wymioty, apatia, utrata łaknienia i zaburzenia chodu (146). Do badań przesiewowych wykonywanych w kierunku wczesnego wykrywania siatkówczaka trójstronnego zalicza się metody obrazowe w tym rezonans magnetyczny lub tomografię komputerową głowy. Pierwsze z nich uważa się za bezpieczniejsze z powodu mniejszego narażenia na promieniowanie jonizujące. Kontrowersje dotyczą poglądów jak często oraz do jakiego wieku należy te badania wykonywać. Większość ośrodków zaleca wykonywanie ich co pół roku do piątego roku życia dziecka (147,148,156). W siatkówczaku trójstronnym rokowanie co do przeżycia jest niekorzystne i wynosi średnio pół roku od rozpoznania.

Dłuższe przeżycia dotyczą pacjentów bezobjawowych w momencie rozpoznania oraz leczonych agresywną chemioterapią i radioterapią (148).

1.9 KLASYFIKACJA CHOROBY OGÓLNEJ

Historyczny brak powszechnie stosowanej klasyfikacji choroby zewnątrzgałkowej można tłumaczyć relatywnie niskim odsetkiem uogólnionej postaci siatkówczaka w krajach rozwiniętych. Podczas międzynarodowego sympozjum siatkówczaka w Paryżu w 2003 roku opracowano jednocześnie międzynarodowy system klasyfikacji siatkówczaka zewnątrzgałkowego i wewnątrzgałkowego (Tabela 4). Do stadium 0 klasyfikacji choroby ogólnej zaliczono dzieci z siatkówczakiem, u których nie wykonano wyłuszczenia gałki ocznej. Stadium I stanowią pacjenci, u których usunięto przynajmniej jedną gałkę oczną i nie stwierdzono propagacji zewnątrzgałkowej. W stadium II znajdują się pacjenci, u których po wyłuszczeniu gałki ocznej stwierdzono w badaniu histopatologicznym obecność komórek siatkówczaka w linii cięcia nerwu wzrokowego i stwierdzono obecność rezydualnego guza w oczodole. Stadium III zawiera pacjentów, u których stwierdza się obecność klinicznych objawów zajęcia oczodołu, podtyp a lub regionalnych węzłów chłonnych, podtyp b. W stadium IV znajdują się dzieci z przerzutową postacią choroby. Podtyp IVa odnosi się do pacjentów z przerzutami drogą krwi, IVb oznacza zajęcie centralnego systemu nerwowego (157).

Tabela 4 Klasyfikacja choroby ogólnej

stadium 0	Guz wewnątrzgałkowy	nie stosowano wyłuszczenia gałki ocznej
stadium I	Guz całkowicie usunięty	po wyłuszczeniu gałki ocznej nie stwierdzono propagacji wewnątrzgałkowej
stadium II	rezydualny guz w oczodole	guz w linii cięcia nerwu wzrokowego i w tkankach oczodołu
stadium III	propagacja miejscowa	a) kliniczne objawy zajęcia oczodołu b) zajęcie regionalnych węzłów chłonnych
stadium IV	choroba przerzutowa	a) obecne przerzuty drogą krwi b) obecne przerzuty do mózgu

1.10 LECZENIE SIATKÓWCZAKA

Leczenie pacjentów z siatkówczakiem wewnątrzgałkowym zmieniło się zasadniczo w ciągu ostatnich lat w związku z wprowadzeniem pierwotnej systemowej chemioterapii. W przeszłości chemioterapia była stosowana jedynie w przypadkach stwierdzenia choroby zewnątrzgałkowej i nie przynosiła spodziewanych rezultatów (158). Aktualnie szeroko stosowaną i skuteczną metodą leczenia jest wstępna chemioterapia (chemioredukcja) w celu zmniejszenia masy guza, co umożliwia zastosowanie bardziej oszczędzającego leczenia miejscowego. W leczeniu miejscowym stosowana jest radioterapia (w tym brachyterapia i teleradioterapia), krioterapia, termoterapia, termochemioterapia, fotokoagulacja, wyłuszczenie gałki ocznej, chemioterapia miejscowa, dotętnicza i do ciała szklistego oraz radioterapia protonowa.

1.10.1 CHEMIOTERAPIA

W roku 1953 Kupfer zastosował, jako pierwszy chemioterapię w celu leczenia siatkówczaka wewnątrzgałkowego przy użyciu iperytu azotu (16). Następnie w 1955 roku Reese podawał dotętniczo triethylenemelaminę (TEM) w celu zmniejszenia dawki promieniowania podczas teleradioterapii (159). Jednak te protokoły chemioterapii nie przynosiły spodziewanych rezultatów i przez prawie cały dwudziesty wiek najskuteczniejszymi metodami leczenia były teleradioterapia i wyłuszczenie gałki ocznej. Te metody są jednak obarczone trudnymi do zaakceptowania powikłaniami, jak częstsze występowanie nowotworów wtórnych lub utrata gałki ocznej. Dopiero w połowie lat pięćdziesiątych dwudziestego wieku rozpoczęto stosowanie chemioterapii systemowej z użyciem winkrystyny, etopozydu i karboplatyny -VEC (160,161,162, 163,164,165,166) (Tabela 5). Ten schemat przynosił zadawalające rezultaty w guzach centralnego systemu nerwowego i okazał się również skuteczny w leczeniu siatkówczaka. Schemat chemioterapii z zastosowaniem winkrystyny, etopozydu i karboplatyny (VEC) stosowany łącznie z cyklosporyną w celu uniknięcia lekooporności lub bez niej obejmuje dożylną podanie leków co 3-4 tygodnie w postaci 4-9 cykli. W leczeniu skojarzonym chemioterapia stosowana jest w celu zmniejszenia masy guza, co ułatwia zastosowanie leczenia miejscowego i określana jest mianem chemioredukcji. Wskazaniem do chemioterapii oprócz leczenia skojarzonego w

siatkówczaku wewnątrzgałkowym jest zewnątrzgałkowa propagacja guza, przerzuty drogą krwi oraz do centralnego systemu nerwowego, profilaktyka rozsiewu zewnątrzgałkowego po wyłuszczeniu gałki ocznej oraz siatkówczak trójstronny. W celu chemioredukcji lub profilaktyki przerzutów u pacjentów po wyłuszczeniu gałki ocznej stosowane są niskie dawki leków. W chorobie pozagałkowej zwłaszcza zaawansowanej stosowane są wysokie dawki leków, choć postępowanie terapeutyczne nie zostało ostatecznie ustalone. (167,168,169,170,171,172,173,174,175,176).

W przypadku zaawansowanych stadiów siatkówczaka z odpryskami podsiatkówkowymi i do ciała szklistego zwykle po początkowo dobrej odpowiedzi na leczenie niskimi dawkami VEC może nastąpić nawrót choroby. Przyczyną tego może być słabe zaopatrzenie w krew i niski stopień wysycenia chemioterapeutyków w ciele szklistym. Ten fakt skłania do stosowania wysokich dawek VEC lub podania okołogałkowego lub pod torebkę Tenona karboplatyny w celu zwiększenia stopnia koncentracji leków. Uzyskuje się w ten sposób poprawę wyników leczenia i wyższy odsetek zachowania gałek ocznych, który obarczony jest niestety większą toksycznością terapii (177,178,179).

Tabela 5 Dawkowanie dla schematu VEC w niskich i wysokich dawkach.

Chemioterapeutyki	niskie dawki	Wysokie dawki
Winkrystyna	0,05 mg/kg	0,05 mg/kg
Etopozyd	5 mg/kg	10-12 mg/kg
Karboplatyna	18,6 mg/kg	26-28 mg/kg

Winkrystyna należy do grupy roślinnych leków przeciwnowotworowych, jest to alkaloid otrzymywany z barwnika różowego (Vincetoxine). Jej działanie polega na łączeniu się z mikrotubulami wrzeciona podziałowego i zahamowaniu podziału komórki w fazie M. Wydalana jest z organizmu z żółcią i kałem. Działania niepożądane polegają przede wszystkim na neurotoksyczności objawiającej się głównie zaburzeniami czucia, osłabieniem siły mięśniowej i neuropatii obwodowej. Inne, rzadziej występujące to utrata owłosienia, zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego, nieostre widzenie i opadanie powiek (180,181).

Etopozyd jest półsyntetyczną pochodną alkaloidu wyizolowanego z korzenia *Podophyllum peltatum*, a mechanizm jego działania polega na blokowaniu topoisomerazy II

co powoduje zahamowanie podziału komórki w fazie G2 cyklu komórkowego. Etopozyd jest częściowo wydalany przez nerki w formie nie zmienionej a częściowo metabolizowany przez wątrobę. Działania niepożądane obejmują supresję szpiku, utratę owłosienia, nudności, wymioty i biegunkę (180,182). Etopozyd może indukować powstanie ostrej białaczki szpikowej (AML), która zaliczana jest do nowotworów wtórnych. Wykazano, że czynnikiem ryzyka rozwoju AML jest dawka skumulowana i schemat podawania etopozydu (183).

Karboplatyna należy do leków cytotoksycznych, jest nieorganicznym kompleksem platyny a mechanizm jej działania polega na uszkodzeniu i rozpadzie DNA w wyniku alkilacji, głównie atomu azotu (N1) guaniny. Najsilniejsze działanie karboplatyny występuje w fazie S cyklu komórkowego podczas syntezy dużych ilości DNA, RNA i białek. Wydalą się z organizmu głównie z moczem. Działania niepożądane tego chemioterapeutyku to uszkodzenia szpiku, układu chłonnego, komórek nabłonkowych, rozrodczych, mdłości, wymioty, nefrotoksyczność i ototoksyczność. Uszkodzenia nerek i słuchu są zależne od dawki i nie występują przy dawkach stosowanych w leczeniu siatkówczaka. Do rzadko obserwowanych działań niepożądanych należą metaliczny smak w ustach, zaburzenia elektrolitowe i neuropatia obwodowa (180,184).

1.10.2 LECZENIE MIEJSCOWE

Leczenie miejscowe może być zastosowane jako pierwotne lub skojarzone z wcześniejszą chemioredukcją. Leczenie pierwotne bez chemioredukcji zarezerwowane jest dla małych guzów grupy A i polega na wykonaniu fotokoagulacji lub krioterapii. W leczeniu skojarzonym stosuje się chemioterapię w celu zmniejszenia masy guza i uzupełnia się terapię o metody miejscowe w celu osiągnięcia trwałej regresji guza (160,161,165,166,167).

1.10.2.1 FOTOKOAGULACJA

Fotokoagulacja polega na użyciu światła laserowego w celu podgrzania tkanek guza do temperatury powyżej 65°C. W tym celu używane jest światło lasera argonowego długości 532 nm lub diodowego 810 nm. Meyer-Schwickerath po raz pierwszy użył do tego zabiegu światła generowanego przez łuk ksenonowy o długości fali 250-1500 nm (185).

1.10.2.1.1 FOTOKOAGULACJA LASEREM 532 nm

Fotokoagulacja laserem argonowym wykonywana jest jako leczenie pierwotne lub skojarzone po wcześniejszej chemioredukcji w małych guzach o średnicy poniżej 3DD bez intensywnych zwapnień. Nie powinna być stosowana w przypadkach z towarzyszącym odwarstwieniem siatkówki lub gdy dominuje typ regresji guza z intensywnymi zwapnieniami. Mechanizm działania fotokoagulacji polega na bezpośrednim uszkodzeniu tkanki guza przez jego podgrzanie. W przypadku zastosowania systemowej chemioterapii ciepło w okolicy guza działa synergistycznie z karboplatyną wywołując efekt termochemioterapii. Bezpośrednim celem fotokoagulacji jest takie dobranie mocy i czasu trwania impulsu, aby uzyskać na brzegu guza i prawidłowej siatkówki ogniska delikatnego zbieżenia. Moc początkową około 250-350 mW należy zwiększać aż do osiągnięcia pożądanego efektu. Powstanie punktowanych wybroczyn świadczy o zastosowaniu zbyt wysokiej mocy fotokoagulacji. Podczas stosowania wysokiej mocy w małym ognisku należy uważać, aby nie doszło do przerwania ciągłości i rozsiewu komórek guza. Po ustaleniu odpowiedniej mocy i czasu trwania impulsów pokrywa się nimi powierzchnię guza. Zabieg powtarza się przynajmniej trzykrotnie w odstępach 3-4 tygodniowych przed następnym cyklem chemioterapii w celu uzyskania płaskiej blizny. W przypadkach niewystarczającej lub zbyt późno wykonanej fotokoagulacji może dojść do powstania wznów brzeżnych (69,165,166,167,185,186).

1.10.2.1.2 FOTOKOAGULACJA LASEREM 810 nm

Fotokoagulacja laserem diodowym o długości fali 810 nm przynosi najlepsze efekty w przypadkach gdy pod guzem znajduje się nieuszkodzony nablonek barwnikowy siatkówki. Jeżeli nablonek barwnikowy siatkówki jest uszkodzony większość energii transmitowana jest do oczodołu bez absorpcji w tkankach guza. Większa powierzchnia ogniska niż w laserze o długości fali 532 nm wynosząca 0,5 mm zapewnia niższą koncentrację energii co minimalizuje ryzyko rozsiewu guza i zapewnia bezpieczeństwo stosowania tego typu terapii. Zasada działania i technika zabiegu są podobne jak w przypadku lasera zielonego, różnice dotyczą mocy oraz czasu trwania impulsu. Zwykle rozpoczyna się od mocy 400-500 mW i czasu 0,5-1,0 sekundy. Parametry fotokoagulacji mogą znacząco się różnić w zależności od stopnia pigmentacji i należy je zwiększać aż do momentu osiągnięcia zadawalającego efektu

tak jak w przypadku lasera argonowego. Leczenie powtarza się zwykle co 3-4 tygodnie tuż przed kolejnym cyklem chemioterapii lub co 2 tygodnie jeśli chemioterapia została zakończona (69,165,166,167,185,186).

1.10.2.2 TERMOTERAPIA

Przezśreniczna termoterapia polega na bezpośrednim zniszczeniu mas guza przez pogrzenie jego tkanek światłem lasera diodowego o długości fali 810 nm. W tym celu używa się dużej średnicy ogniska lasera 2-3 mm i długich czasów ekspozycji (1 minuta) połączonych z niską mocą ustawianą tak, aby osiągnąć delikatne zbielenie guza. W czerniaku naczyniówki absorpcja energii promieniowania lasera diodowego jest wysoka z powodu obecności pigmentacji. W siatkówczaku trudno jest osiągnąć efekt podobny jak w guzach barwnikowych z powodu braku pigmentacji. Początkowo, gdy obecny jest nieuszkodzony nabłonek barwnikowy siatkówki energia promieniowania laserowego jest przez niego absorbowana i generowane jest ciepło podgrzewające masy guza. Uszkodzony nabłonek barwnikowy nie pochłania światła lasera diodowego a energia transmitowana jest do tkanek oczodołu (187,188).

1.10.2.2.1 TERMOCHEMIOTERAPIA

Przezśreniczna termoterapia może być również wykorzystana w celu działania synergistycznego z chemioterapią przy użyciu karboplatyny. Mechanizm działania termochemioterapii polega na wzmocnieniu alkilującego działania karboplatyny przez ciepło wytworzone przez laser podczerwony ogrzewający tkanki do 42-45°C. Leczenie powtarzane jest co 3-4 tygodnie tuż przed kolejnym cyklem chemioterapii (161,189).

1.10.2.3 KRIOTERAPIA

Wskazaniem do krioterapii, podobne jak w przypadku laseroterapii i termoterapii, są małe guzy należące do grupy A. Z powodu techniki wykonania szczególnie łatwe do leczenia przy użyciu krioterapii są guzy zlokalizowane w obwodowej, przedniej części siatkówki. Guzy zlokalizowane do tyłu od równika mogą być również poddane tej terapii lecz w tych przypadkach wymagane jest nacięcie spojówki w załamku lub odsłonięcie twardówki na

większym obszarze. Tą metodą mogą być również leczone guzy z niewielkim, lokalnym rozsiewem komórek do ciała szklistego położonym w bezpośrednim sąsiedztwie guza. Podczas krioterapii pozycja sondy weryfikowana jest przy pomocy wglóbenia widocznego we wzierniku pośrednim. Po zlokalizowaniu sondy w centrum guza wykonuje się trzykrotny cykl zamrażania-rozmrażania tak aby objąć zlodowaceniem przylegające ciało szkliste. Działanie krioterapii polega na mechanicznym uszkodzeniu błon komórkowych przez kryształki tworzącego się lodu. Nie powinno się przekraczać krioterapii 2-3 guzów podczas jednej ekspozycji w celu uniknięcia wystąpienia surowiczego odwarstwienia siatkówki. Powikłania krioterapii mogą obejmować również powstanie otworów siatkówki prowadzących do jej odwarstwienia. Przeciwwskazaniem do krioterapii jest duża rozległość zmian zajmujących ponad jeden kwadrant siatkówki (190,191).

1.10.2.4 BRACHYTERAPIA

Brachyterapia polega na zastosowaniu izotopów radioaktywnych pierwiastków umieszczanych w bezpośrednim sąsiedztwie guza. W 1930 roku Moore po raz pierwszy zastosował brachyterapię przy użyciu ziaren radonu 222, następnie Stallard zmodyfikował tę technikę używając aplikatorów z kobaltem 60 przyszywanych do powierzchni twardówki u podstawy guza (192,193,194). W Ameryce Północnej rozpowszechnionym źródłem promieniowania jest izotop jodu 125, zaś w Europie często używany jest ruten 106. Ruten wytwarza promieniowanie beta i ma dłuższy okres półtrwania w stosunku do jodu, który emituje promieniowanie gamma (195). Rzadko używane izotopy pierwiastków radioaktywnych to pallad 103, złoto 198, iryd 192 i stront 90. Dawka na szczyt guza zalecana w przypadku siatkówczaka wynosi 45Gy (195). Mechanizm działania promieniowania jonizującego stosowanego w brachyterapii polega na uszkodzeniu DNA, utracie zdolności podziałowych i śmierci komórek guza. Siatkówczak z powodu dużej ilości podziałów komórkowych jest bardziej promienioczułym guzem niż czerniak naczyńówki. Brachyterapię stosuje się 1-2 krotnie zwykle po wstępnej chemioredukcji a jej wyniki obserwuje się w przeciągu następnych miesięcy w postaci regresji guza ze zwapnieniami i powstaniem w otaczającym obszarze guza blizny popromiennej. Wskazaniem do brachyterapii są guzy należące do grupy B i C położone do przodu jak i do tyłu od równika, które są zbyt duże by zastosować laseroterapię lub krioterapię (195).

1.10.2.5 WYŁUSZCZENIE GAŁKI OCZNEJ

Usunięcie gałki ocznej jest nie tylko najstarszą procedurą terapeutyczną ale również najbardziej skuteczną zwłaszcza w zaawansowanych jednoocznych przypadkach (5). Wskazaniem do leczenia przy pomocy wyłuszczenia gałki ocznej są duże guzy grupy E z aktywnym siatkówczakiem w niewidzącym oku zwłaszcza z jaskrą neowaskularną, krwotokiem do ciała szklistego, masywną nekrozą, zajęciem przedniego odcinka lub rozsianym typie wzrostu. Usunięcie gałki ocznej wykonuje się również gdy leczenie innymi metodami zakończyło się niepowodzeniem. Najważniejszym aspektem chirurgicznym podczas zabiegu operacyjnego jest unikanie perforacji ściany gałki ocznej i jak najdłuższe, przynajmniej 15 mm odcięcie nerwu wzrokowego. W celu uzyskania długiego odcinka nerwu wzrokowego używa się lekko zagiętych nożyczek, niektórzy chirurdzy stosują dostęp nosowy i kleszcze Brown-Addisona. Nerw wzrokowy powinien być przecinany pojedynczym cięciem. W przypadku niepowodzenia rokowanie co do przeżycia pogarsza się znacząco. Po usunięciu gałki ocznej i uzyskaniu hemostazy wszczepiane są protezy oczodołowe zapewniające prawidłowy rozwój oczodołu oraz ruchomość epiprotezy. W przypadkach, w których nie stwierdza się makroskopowych i mikroskopowych cech propagacji guza odsetek trwałych wyleczeń jest wysoki i wynosi 99%. Powikłania wyłuszczenia gałki ocznej to głównie krwiaki i zapalenia oczodołu częstsze u pacjentów otrzymujących chemioterapię (69,94,196,197,198).

1.10.2.6 TELERADIOTERAPIA

Radioterapia z źródła zewnętrznego, która przez wiele lat stanowiła najważniejszy element leczenia siatkówczaka, aktualnie straciła swoją kluczową wartość. Stało się tak na skutek szerokiego wprowadzenia do leczenia chemioredukcji skojarzonej z leczeniem miejscowym co pozwoliło ograniczyć stosowanie teleradioterapii i tym samym zminimalizować ryzyko związanych z nią nowotworów wtórnych (160,161,162). Teleradioterapia jest wysoce efektywną metodą służącą zachowaniu gałki ocznej. Wśród pacjentów z grupy I-II według klasyfikacji Reese-Ellsworth`a aż w 95% przypadków udaje kontrolować guz i zachować gałkę oczną w ciągu 5 lat. W bardziej zaawansowanych stadiach III-V ten odsetek zmniejsza się do około 50% (199). Również ostrość widzenia po leczeniu jest zadawalająca, u większości pacjentów wynosi powyżej 0,5, a na jej wynik największy

wpływ ma umiejscowienie guza (200). Ta metoda leczenia jest jednak obarczona poważnymi skutkami ubocznymi. Do miejscowych działań ubocznych zalicza się rozwój zespołu suchego oka, keratynizacji rogówki, wrzodów rogówki, zaćmy, rubeozy tęczówki, jaskry, krwotoków do ciała szklanego, odwarstwienia siatkówki oraz hipoplazji oczodołu. Najpoważniejsze ryzyko związane z zastosowaniem teleradioterapii łączy się jednak ze wzrostem występowania nowotworów wtórnych w dziedzicznej postaci siatkówczaka. W badaniu przeprowadzonym na 1604 pacjentach z obustronną postacią choroby obejmującym 70 letnie doświadczenie z zastosowaniem teleradioterapii w latach 1914-1984 odnotowano najwyższy odsetek skumulowanego ryzyka powstania nowotworów wtórnych wynoszący 51% w ciągu 50 lat czyli 1% na każdy rok życia (138). W grupie pacjentów z jednostronną chorobą ten odsetek wynosił jedynie 5%. Oznacza to, że więcej pacjentów umierało z powodu skutków ubocznych leczenia niż z powodu samej choroby. Ważnym czynnikiem ryzyka rozwoju nowotworów wtórnych jest wiek dziecka poddanego teleradioterapii. Dzieci przed ukończeniem pierwszego roku życia nie powinny być poddawane tej terapii z uwagi na znacząco wyższy odsetek ryzyka rozwoju nowotworów wtórnych (43). W celu ograniczenia skutków ubocznych teleradioterapii odradza się jej zastosowanie do osiągnięcia pierwszego roku życia, obniża się dawkę promieniowania z 45 Gy do 36 Gy lub stosuje się alternatywne metody naświetlania na przykład brachyterapię.

1.10.2.7 CHEMIOTERAPIA DOTĘTNICZA

Pierwszy raz chemioterapeutyk podany do tętnicy szyjnej zastosował Reese w 1958 roku (159). Użył do tego celu trietylenemelaminę (TEM) w celu zmniejszenia dawki promieniowania jonizującego. W ostatnich latach japończycy rozwinęli technikę infuzji melfalanu do tętnicy szyjnej przy pomocy radiologii interwencyjnej (201). Przez nakłucie tętnicy udowej wprowadzano cewnik z balonem, który umieszczano w tętnicy szyjnej wewnętrznej za ujściem tętnicy ocznej i pompowano tak, aby zamknąć jej światło na 30 minut. Następnie podawano do tętnicy szyjnej melfalan, który przedostawał się przez tętnicę oczną do tkanki guza. Osiągano w ten sposób wysokie stężenie melfalanu w gałce ocznej z niewielką perfuzją mózgu poprzez gałęzie łączące z tętnicą szyjną wewnętrzną. Tą techniką z powodzeniem wykonano 563 infuzje u 187 pacjentów, u których zastosowano również przezręczniczną termoterapię oraz teleradioterapię. W 2008 roku Abramson zmodyfikował

technikę podania melfalanu poprzez bezpośrednią kaniulację tętnicy ocznej po wykonaniu arteriografii (202). Zastosował mikrocewnik wprowadzony w znieczuleniu ogólnym po podaniu antykoagulantów przez tętnicę udową, szyjną wewnętrzną do ujścia tętnicy ocznej. Infuzja melfalanu w dawce 3-7,5 mg trwała 30 minut, a w dwóch przypadkach podano również karboplatynę. Leczenie zastosowano u 10 pacjentów, wszystkie guzy były w stadium V według klasyfikacji Reese-Ellsworth`a, dla których jedyną alternatywą było wyłuszczenie gałki ocznej. W sześciu na dziewięć przypadkach skutecznej kaniulacji uniknięto usunięcia gałki ocznej uzyskując kontrolę guza bez wystąpienia poważnych działań ubocznych. Abramson opublikował w 2011 roku bardzo zachęcające wyniki badań leczenia melfalanem. W tych badaniach wykonanych u 78 dzieci (95 oczu) odsetek zachowanych przez 2 lata gałek ocznych wstępnie kwalifikowanych do usunięcia wyniósł aż 70% (203). Jednakże Shieldsowie podkreślają występowanie wielu powikłań po zastosowaniu melfalanu (204). Są to: nieskuteczna kaniulacja, obrzęk, opadanie powiek, utrata rzęs, przekrwienie oczodołu, zaburzenia ruchomości gałki ocznej, zwężenie tętnicy ocznej, zamknięcie tętnicy środkowej siatkówki, zanik nabłonka barwnikowego i naczyńiówki.

1.10.2.8 CHEMIOTERAPIA DO CIAŁA SZKLISTEGO

Alternatywnym sposobem dla chemioterapii dotętnicznej jest chemioterapia w postaci iniekcji do ciała szklistego. Pozwala ona na uzyskanie wysokiego stężenia leku w tkance guza jednocześnie unikając wystąpienia działań nieporządkanych związanych z ogólnoustrojowym podaniem chemioterapeutyku. Ericsson i Rosengren z Uniwersytetu w Gothenborgu w Szwecji po raz pierwszy w latach 60 dwudziestego wieku wykonali iniekcje doszkliskowe thiotepy w leczeniu siatkówczaka (247). W późniejszym okresie stosowano różne leki przeciwnowotworowe w tym: chlormetynę, cyklofosfamid, melphalan i metotreksat (248, 249). Dane uzyskane z tych badaniach są zachęcające, choć leczenie łączy się z koniecznością wielokrotnych powtórzeń iniekcji, a ich efekt może być przemijający. Ze względu na małą liczebność dzieci ocena skuteczności leczenia oraz występowania działań niepożądanych wymaga dalszych badań.

1.10.2.9 RADIOTERAPIA PROTONOWA

Radioterapia protonowa wykorzystuje zjawisko wyhamowania wiązki protonów w tkance guza, podczas którego dochodzi do emisji promieniowania. Rozkład promieniowania jest bardziej korzystny niż w przypadku fotonów, gdzie największa dawka uwalnia się przy wejściu do tkanki i maleje wzdłuż drogi swojego przebiegu. Wykres promieniowania uwalnianego w trakcie hamowania wiązki protonów w tkance przyjmuje kształt pików Bragga, dzięki czemu większość dawki kumuluje się w głębi tkanek guza. Przy użyciu kolimatorów i modulatorów zasięgu można modyfikować zakres oraz głębokość promieniowania, dzięki czemu osiąga się precyzyjne napromieniowanie guza z minimalnym efektem w sąsiadujących tkankach. Zmniejszenie dawki promieniowania pochłanianej przez soczewkę, gruczoł łzowy, kości i tkanki miękkie oczodołu skutkuje ograniczeniem liczby powikłań, co jest największą zaletą radioterapii protonowej (205).

1.11 NOWE KIERUNKI BADAŃ

W ostatnich latach wraz z wprowadzeniem chemioredukcji i ograniczeniem teleradioterapii dokonał się znaczny postęp w leczeniu dzieci chorych na siatkówczaka. Jednak nadal pozostaje wiele problemów wymagających rozwiązania. Należy do nich między innymi wprowadzenie programu wczesnego wykrywania siatkówczaka oraz tania i automatyczna analiza mutacji genu RB1. Kolejnym problemem jest uzyskanie odpowiednich stężeń chemioterapeutyków w tkance guza bez narażania całego organizmu na działania uboczne chemioterapii. Częściowym rozwiązaniem tego problemu jest chemioterapia do ciała szklistego i przetwardówkowy system dostarczania leków (203). Określono również nowe kierunki badań. W 2001 roku w Ameryce Północnej utworzono Children`s Oncology Group (COG), w skład którego weszli okuliści, pediatrzy onkolodzy, patolodzy, statystycy i epidemiolodzy specjalizujący się w problematyce siatkówczaka. Zadaniem, jakie postawiła sobie COG, jest zidentyfikowanie wszystkich nowych przypadków siatkówczaka na tym kontynencie (około 350 rocznie) w celu zgromadzenia odpowiednio liczebnej grupy i zbadania częstości występowania, zaawansowania choroby, monitorowania leczenia i jego wyników oraz oceny przydatności nowej klasyfikacji stopnia zaawansowania choroby.

Zaprojektowano cztery protokoły badawcze. Pierwszy z nich ma na celu ocenę histopatologicznych czynników ryzyka rozwoju choroby zewnątrzgałkowej u pacjentów z jednostronną postacią choroby po chemioterapii i enukleacji. Dzieci z jednostronnym siatkówczakiem i obecnymi histopatologicznymi czynnikami ryzyka takimi jak zajęcie naczyńówki, twardówki, nerwu wzrokowego i przedniej komory, po usunięciu gałki ocznej otrzymają profilaktycznie sześć cykli chemioterapii VEC. Pacjenci, u których nie będą obecne histopatologiczne czynniki ryzyka rozwoju choroby pozagałkowej, będą poddani jedynie usunięciu gałki ocznej. Prospektywne badanie będzie oceniać wartość czynników ryzyka i rolę chemioterapii w zapobieganiu rozwojowi przerzutów. W drugim protokole badawczym znajdą się dzieci z siatkówczakiem grupy B, które zostaną poddane chemioterapii przy użyciu sześciu cykli winkrystyny i carboplatyny bez etopozydu. Oceniona będzie reakcja guza na pierwszy cykl leczenia, po którym nastąpi leczenie miejscowe. Badanie ma dostarczyć odpowiedzi czy można ograniczyć skutki uboczne leczenia poprzez redukcję ilości cykli chemioterapii oraz eliminację etopozydu, który zwiększa ryzyko wystąpienia powikłań infekcyjnych i wtórnej białaczki.

Trzeci protokół mający na celu poprawę wyników leczenia w zaawansowanych stadiach choroby oceni wyniki leczenia pacjentów z siatkówczakiem grupy C i D leczonych przy pomocy wysokich dawek chemioterapii systemowej VEC oraz karboplatyny podawanej pod torebkę Tenona i leczenia miejscowego. W badaniach pilotażowych na małej populacji uzyskano zachęcające wyniki leczenia przy użyciu tego schematu (201). Skłoniło to badaczy do zaprojektowania prospektywnego badania na dużej grupie połączonego z oceną toksyczności leczenia.

Czwarty protokół badawczy będzie miał na celu poprawę wyników leczenia dzieci z pozagałkowym siatkówczakiem. Pacjenci otrzymają chemioterapię z winkrystyną, cisplatyną, cyklofosfamidem i etopozydem. W przypadku stwierdzenia propagacji oczodołowej zastosowana będzie teleradioterapia. Przerzuty odległe oraz zajęcie centralnego systemu nerwowego leczone będzie przy pomocy wysokich dawek karboplatyny, tiotepy i etopozydu z następowym przeszczepem autologicznych komórek macierzystych krwi. Teleradioterapia będzie stosowana w zależności od odpowiedzi na leczenie systemowe.

Wyniki tych badań zaprojektowanych prospektywnie, wielośrodkowo po raz pierwszy na taką skalę są niezmiernie oczekiwane.

2. ZAŁOŻENIA I CEL PRACY

Aktualny stan wiedzy dotyczący leczenia siatkówczaka wskazuje na istotną rolę wstępnej chemioredukcji, która stosowana jako standardowe postępowanie wykazuje wyraźnie korzystny wpływ na poprawę wyników leczenia zarówno ogólnego jak i miejscowego. Nie został jednak wypracowany ogólnoświatowy konsensus dotyczący schematu leczenia, który istotnie różni się w zależności od kraju i miejsca gdzie jest przeprowadzane leczenie tego nowotworu. Każdy ośrodek bazuje na własnych doświadczeniach, stosując zróżnicowane metody postępowania. Krakowska klinika posiada około pięćdziesięcioletnie doświadczenie obejmujące kilkaset przypadków dzieci leczonych z powodu siatkówczaka. Od 1995 roku rozpoczęto stosowanie wstępnej chemioredukcji przy użyciu winkrystyny, etopozydu i karboplatyny. Skłoniło mnie to do podjęcia badań dotyczących tej problematyki.

Celem mojej pracy była retrospektywna ocena postępów w leczeniu siatkówczaka metodą chemioredukcji połączonej z leczeniem miejscowym w porównaniu z wyłącznie leczeniem miejscowym poprzez:

1. Porównanie liczby zachowanych gałek ocznych w obu grupach leczonych dzieci.
2. Porównanie intensywności zastosowanego leczenia miejscowego w celu uzyskania regresji guza.
3. Ustalenie wpływu chemioredukcji na wyniki badań histopatologicznych usuniętych gałek ocznych.
4. Ocenę skuteczności chemioredukcji w różnych stopniach zaawansowania choroby.
5. Analizę liczby przerzutów w zależności od zastosowanej metody leczenia.
6. Porównanie liczby zgonów i prawdopodobieństwa przeżycia w obu grupach.
7. Ocenę ostrości wzroku po leczeniu.

3. MATERIAŁ I METODYKA

Badaniami objęto 206 dzieci z rozpoznanym klinicznie siatkówczakiem skierowanych do Kliniki Okulistyki i Onkologii Okulistycznej UJ CM w Krakowie w latach od 1984-2011. Pacjentów podzielono na dwie grupy ze względu na leczenie z użyciem lub bez użycia chemioredukcji.

Do grupy pierwszej (1) zaliczono pacjentów, którzy zgłosili się do Kliniki w latach 1984-1998, u których nie wykonano wstępnej chemioredukcji, stosując od razu leczenie miejscowe. Do grupy drugiej (2) zaliczono pacjentów, którzy zgłosili się do Kliniki w latach 1995-2011, u których zastosowano chemioredukcję, a następnie leczenie miejscowe.

Chemioredukcję wprowadzano do leczenia siatkówczaka w latach 1995-1998, stąd nie była ona stosowana we wszystkich przypadkach. Wybór pacjentów, u których ją zastosowano w tych latach był przypadkowy.

W wynikach leczenia nie uwzględniono pacjentów, którzy rozpoczęli terapię w innych ośrodkach i nie udało się uzyskać danych dotyczących objawów, stopnia zaawansowania choroby bądź wyników histopatologicznych usuniętych gałek ocznych. W wynikach leczenia nie uwzględniono również danych pochodzących od pacjentów, których utracono z obserwacji przed upływem 6 miesięcy.

3.1 METODYKA BADAŃ

3.1.1 WYWIAD

Przed przystąpieniem do badań okulistycznych zbierano dokładny wywiad dotyczący objawów, które skłoniły rodziców do wykonania badania okulistycznego. Uwzględniono rodzaj, czas trwania objawów, przebieg ciąży i porodu oraz choroby ogólne matki. Wywiad uzupełniono o ewentualne występowanie siatkówczaka w rodzinie, choroby rodzeństwa oraz rodziców, zwłaszcza nowotworowe.

3.1.2 BADANIE OKULISTYCZNE

Oceniano ostrość wzroku u dzieci starszych i dorosłych do dali i bliży za pomocą tablic Snellena, a u dzieci młodszych, jeśli było to możliwe, metodą PL(TAC).

Badanie okulistyczne przeprowadzane było w zależności od wieku dziecka w znieczuleniu ogólnym lub bez znieczulenia. Podczas badania wykonywano:

1. pomiar ciśnienia wewnątrzgałkowego metodą impresyjną, bezdotykową lub aplanacyjną
2. ocenę przedniego odcinka gałki ocznej w mikroskopie operacyjnym lub w lampie szczelinowej
3. ocenę tylnego odcinka metodą pośrednią przy użyciu wziernika Fisona i soczewki Volka +20D lub lampy szczelinowej i soczewki Volka +90D
4. dokumentację fotograficzną przy pomocy aparatu RetCam (od 2007 roku)
5. badanie ultrasonograficzne w prezentacji A i B

Diagnostykę uzupełniano o badanie tomografii komputerowej (CT) lub rezonansu magnetycznego (NMR) głowy i oczodołów a w wybranych przypadkach wykonano badanie statusu ortotypycznego lub angiografię fluoresceinową (AF).

W ocenie klinicznej brano pod uwagę liczbę, wielkość, położenie, kierunek wzrostu guzów, obecność odprysków i stan siatkówki. Na tej podstawie określano stopień zaawansowania według klasyfikacji Reese-Ellsworth'a a w grupie 2 dodatkowo według nowej Międzynarodowej Klasyfikacji Siatkówcza Wewnątrzgałkowego.

3.1.3 POSTĘPOWANIE TERAPEUTYCZNE

Dzieci w grupie pierwszej po postawieniu rozpoznania siatkówcza były od razu poddawane leczeniu miejscowemu adekwatnemu do liczby, wielkości, położenia, kierunku wzrostu guzów, stopnia zaawansowania oraz postaci choroby i wieku dziecka. Do metod leczenia stosowanych w tej grupie dzieci należały fotokoagulacja, krioterapia, brachyterapia i usunięcie gałki ocznej.

Fotokoagulacji poddawano małe guzy o średnicy poniżej 3 DD położone w tylnym biegunie bez rozsiewu do ciała szklanego i bez intensywnych zwapnień. Zabieg zwykle powtarzano kilkakrotnie w odstępach 4 tygodniowych w celu uzyskania płaskiej blizny. Fotokoagulacji nie wykonywano w przypadkach z towarzyszącym odwarstwieniem siatkówki lub z intensywnymi zwapnieniami.

Krioterapię wykonywano szczególnie chętnie w guzach położonych w obwodowej, przedniej części siatkówki. W leczeniu guzów zlokalizowanych bardziej centralnie konieczne było nacięcie spojówki w załamku lub odsłonięcie twardówki na większej powierzchni. Po zlokalizowaniu kriosondy w centrum guza przeprowadzano trzykrotny cykl zamrażania-

rozmrzania obejmując zlodowaczeniem przylegające ciało szkliste. Tą metodę stosowano również w leczeniu guzów z niewielkim, lokalnym rozsiewem komórek do ciała szklistego w bezpośrednim sąsiedztwie guza. Nie wykonywano krioterapii więcej niż 2-3 guzów podczas jednej ekspozycji w celu uniknięcia wystąpienia surowiczego odwarstwienia siatkówki oraz w przypadkach dużych guzów z obecnym rozległym rozsiewem do ciała szklistego.

Brachyterapii poddawano duże guzy z rozsiewem do ciała szklistego, położone do przodu jak i do tyłu od równika, które nie kwalifikowały się do leczenia fotokoagulacją lub krioterapią. Aplikator z izotopem pierwiastka promieniotwórczego- kobaltem 60 (stosowany do 1995 roku) emitującym promieniowanie gamma lub rutenem 106 (stosowany od 1995 roku) emitującym promieniowanie beta przyszywano do twardówki u podstawy guza. Dawka na szczyt guza wynosiła 45Gy zaś czas aplikacji, obliczany przy pomocy programu komputerowego, zależał od aktywności źródła oraz wysokości guza. Po uzyskaniu napromieniowania planowaną dawką podczas kolejnego zabiegu operacyjnego usuwano aplikator. Brachyterapię stosowano 1-4 krotnie a jej wynik obserwowano w przeciągu następnych miesięcy w postaci regresji guza ze zwapnieniami i powstawaniem w otaczającym obszarze popromiennej blizny.

W przypadkach zbyt zaawansowanych i źle rokujących co do widzenia wykonywano wyłuszczenie gałki ocznej z guzem/guzami. Wskazaniem do leczenia przy pomocy wyłuszczenia gałki ocznej były również guzy z rozsianym typem wzrostu, podejrzeniem propagacji zewnątrzgałkowej lub z obecnymi powikłaniami: jaskrą neowaskularną, krwotokiem do ciała szklistego, masywną nekrozą lub zajęciem przedniego odcinka oka. Usunięcie gałki ocznej wykonywano również, gdy leczenie innymi metodami zakończyło się niepowodzeniem. W drugiej grupie, poddanej chemioredukcji w wybranych przypadkach po usunięciu gałki ocznej i uzyskaniu hemostazy wszczepiane były implanty oczodołowe zapewniające prawidłowy rozwój oczodołu oraz ruchomość protezy.

Leczenie miejscowe grupy pierwszej rzadko uzupełniano o chemioterapię. Stosowano ją jedynie wtedy, gdy stwierdzano znaczne zaawansowanie choroby lub propagację zewnątrzgałkową. Nie było obowiązującego jednego protokołu chemioterapii i stosowano chemioterapeutyki z różnych grup.

Dzieci z grupy drugiej po postawieniu rozpoznania obligatoryjnie kierowano do chemioredukcji wstępnej przy użyciu winkrystyny, etopozydu i karboplatyny według protokołu CZD-Rbl-97. Chemioterapia obejmowała podanie winkrystyny w dawce 0,05 mg/kg mc lub 1,5 mg/m² w pierwszym dniu każdego cyklu oraz co tydzień pomiędzy 1 i 2 cyklem oraz 2 i 3. Etopozyd podawano w dawce 5 mg/kg mc lub 150 mg/m² w pierwszym i

drugim dniu każdego cyklu. Karboplatynę stosowano w dawce 18,6 mg/kg mc lub 560 mg/m² w pierwszym dniu każdego cyklu.

Po podaniu drugiego cyklu VEC i zmniejszeniu masy guza (chemioredukcji) dziecko było badane w znieczuleniu ogólnym i kwalifikowane do odpowiedniej terapii miejscowej. Wybór sposobu leczenia, tak jak w grupie pierwszej, był zależny do ilości, wielkości, położenia i kierunku wzrostu guzów, stopnia zaawansowania oraz postaci choroby i wieku dziecka. Leczenie miejscowe w obu grupach polegało na zastosowaniu tych samych metod: fotokoagulacji, krioterapii, brachyterapii i usunięciu gałki ocznej. W grupie drugiej u czternastu dzieci wykonano dodatkową termoterapię przezżreniczną. Do tej metody leczenia kwalifikowano tak jak do fotokoagulacji małe guzy położone w tylnym biegunie. W drugiej grupie wykonywano brachyterapię przy użyciu dwóch różnych izotopów pierwiastków promieniotwórczych: rutenu 106 lub jodu 125 (stosowany od 1997 roku). Guzy o średniej wysokości, leczone po raz pierwszy kwalifikowano do leczenia przy użyciu rutenu 106. Guzy o dużej wysokości, z licznymi odpryskami w ciele szklistym lub te, u których nie uzyskano regresji po brachyterapii z użyciem rutenu 106 kwalifikowano do leczenia z użyciem jodu 125.

W przypadku stwierdzenia aktywności guza, wznowy lub powstania nowych guzów leczenie powtarzano aż do uzyskania regresji lub przeprowadzano wyłuszczenie gałki ocznej. Każdorazowo leczenie chirurgiczne było kojarzone z chemioterapią. Dzieci były regularnie kontrolowane, do około 5 roku życia wykonywano badania w znieczuleniu ogólnym, a później badania wykonywano bez znieczulenia.

Dane służące do celów statystycznych uzyskałem przeprowadzając badania okulistyczne w znieczuleniu i bez znieczulenia ogólnego oraz analizując historie chorób pacjentów. Zostały one zgromadzone w tabelarycznej bazie danych programu Microsoft Excel.

3.1.4 ANALIZA STATYSTYCZNA

Dane empiryczne analizowanych cech pacjentów i chorych oczu scharakteryzowano za pomocą parametrów statystycznych, takich jak średnia (wraz z 95% przedziałem ufności), mediana, odchylenie standardowe, współczynnik zmienności, wartość minimalna i maksymalna.

Zbadano, jeżeli sytuacja tego wymagała, zgodność cech z teoretycznym rozkładem normalnym stosując do tego test Shapiro-Wilka. Tam gdzie było to możliwe, do porównania dwóch średnich stosowano test t-Studenta z niezależną estymacją wariancji w porównywanych grupach. W sytuacji, gdy rozkład zmiennej w porównywanych grupach w znacznym stopniu odbiegał od rozkładu normalnego stosowano nieparametryczny test Manna-Whitneya.

Przy porównywaniu większej liczby średnich stosowano test wielokrotnych porównań Scheffego poprzedzając go jednoczynnikową analizą wariancji lub test wielokrotnych porównań Dunna poprzedzony testem Kruskala-Wallisa (nieparametryczna analiza wariancji).

W każdym ze stosowanych testów statystycznych jako poziom istotności przyjęto wartość $\alpha = 0,05$.

Do określenia siły związku między dwoma cechami mierzonymi w skali co najmniej porządkowej stosowano współczynniki korelacji: Pearsona lub Spermmana w przypadku dwóch cech lub współczynnik korelacji wielorakiej. Istotność współczynników korelacji badano testem t-Studenta przyjmując trzy poziomy istotności 0,05, 0,01 i 0,001. W przypadku zmiennych nominalnych zastosowano test chi kwadrat niezależności zmiennych w tabelach wielodzielczych.

W celu oceny i porównania prawdopodobieństwa czasu przeżycia pacjentów leczonych przy użyciu chemioredukcji oraz bez chemioredukcji wykonano analizę przeżycia metodą Kaplana-Meyera. Przy porównaniu czasu przeżycia w dwu grupach stosowano test logarytmiczny rang (test long-rank).

Obliczenia statystyczne wykonano przy pomocy programu STATISTICA.

3.2 CHARAKTERYSTYKA BADANEGO MATERIAŁU KLINICZNEGO

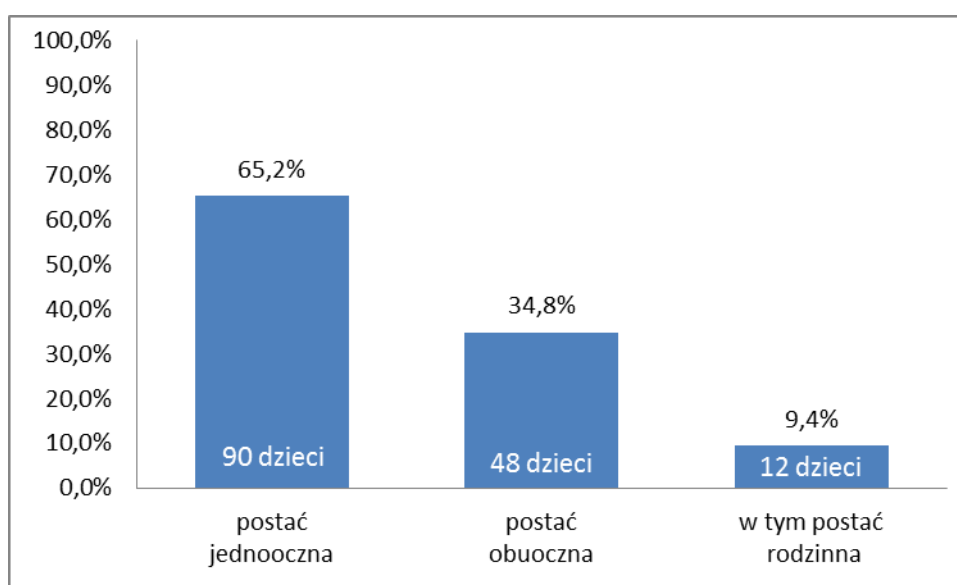
3.2.1 LICZEBNOŚĆ I POSTAĆ CHOROBY

Do grupy 1 leczonej bez pomocy chemioredukcji w latach 1984-1998 zakwalifikowano 138 dzieci (186 oczu) z czego w 90 przypadkach stwierdzono postać jednooczną choroby co stanowiło 65,2%, a w 48 postać obuoczną co stanowiło 34,8 % przypadków (Tabela 6 i Rycina 1). Wśród tych pacjentów postać rodzinna, z pozytywnym wywiadem siatkówcza u jednego z rodziców i obecnością choroby u potomstwa, występowała u 13 dzieci co stanowiło 9,4%.

Tabela 6 Liczba pacjentów według postaci siatkówczaka w grupie pierwszej leczonej bez użycia chemioredukcji

Płeć	Postać jednooczna	Postać obuoczna	Ogółem	W tym postać rodzinna
dziewczynki	43	18	61	7
chłopcy	47	30	77	5
razem	90 65,2%	48 34,8%	138 100,0%	13 9,4%

Ryc.1 Liczba pacjentów według postaci choroby w grupie pierwszej leczonej bez użycia chemioredukcji

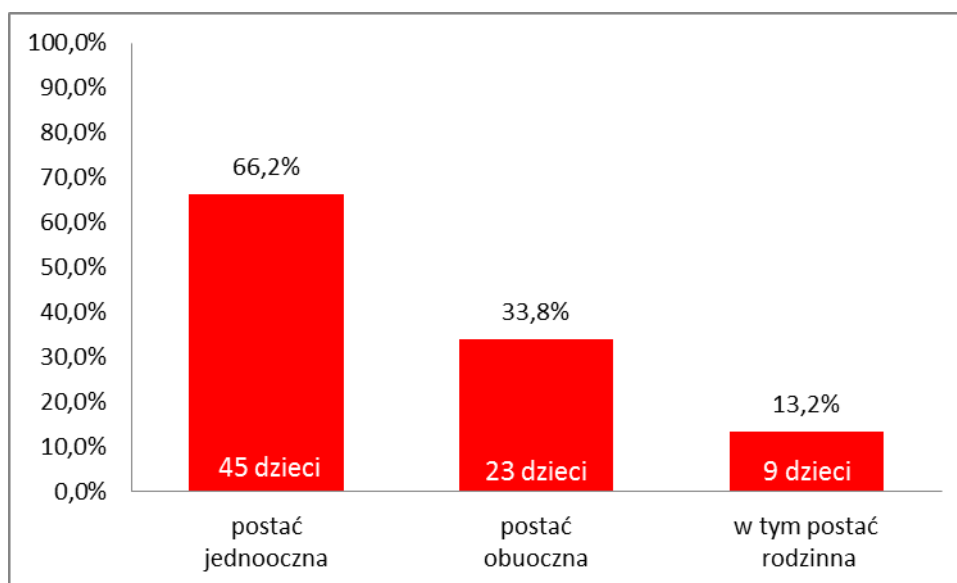


Do grupy 2 leczonej przy użyciu chemioredukcji w latach 1995-2011 zakwalifikowano 68 dzieci (91 oczu) z czego 45 miało postać jednooczną choroby co stanowiło 66,2% a 23 postać obuoczną co stanowiło 33,8 % przypadków (Tabela 7 i Rycina 2). Wśród tych pacjentów postać rodzinną, z pozytywnym wywiadem siatkówczaka u jednego z rodziców i obecnością choroby u potomstwa, występowała u 9 dzieci co stanowiło 13,2% ogółu.

Tabela 7 Liczba pacjentów według postaci siatkówczaka w grupie drugiej leczonej przy użyciu chemioredukcji

Płeć	Postać jednooczna	Postać obuoczna	Ogółem	W tym postać rodzinna
dziewczynki	18	10	28	3
chłopcy	27	13	40	6
razem	45 66,2%	23 33,8%	68 100,0%	9 13,2%

Ryc.2. Liczba pacjentów według postaci choroby w grupie drugiej leczonej przy użyciu chemioredukcji



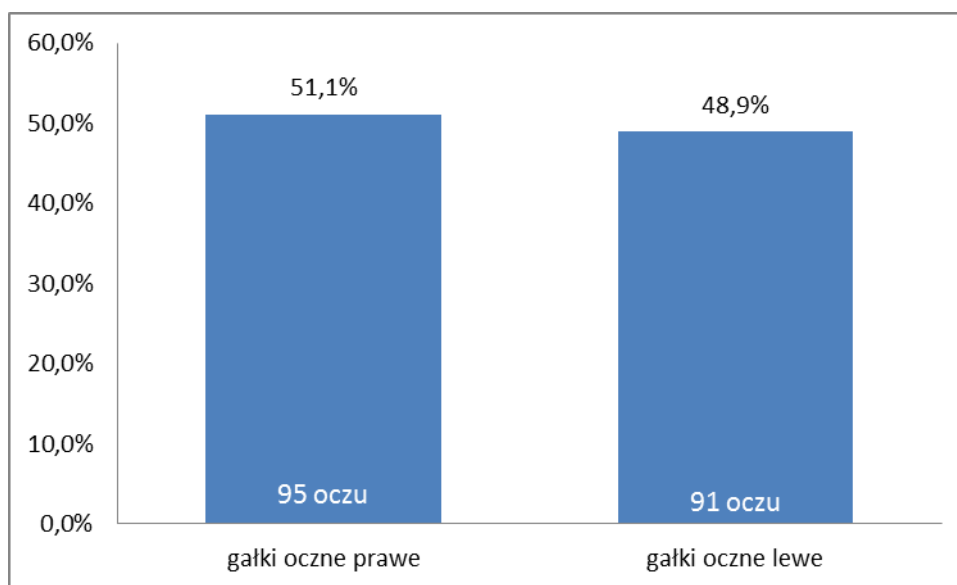
3.2.2 LATERALIZACJA

W grupie 1 leczonej bez użycia chemioredukcji było 186 oczu w tym 95 prawych i 91 lewych (Tabela 8 i Rycina 3). W grupie dzieci z jednostronną postacią siatkówczaka występował w 40 prawych oczach i 29 lewych. Wśród przypadków obuocznych zajętych było 55 oczu prawych i 62 oczy lewe, w przypadkach rodzinnych było 10 oczu prawych i 9 oczu lewych.

Tabela 8 Liczba oczu chorych w grupie pierwszej leczonej bez użycia chemioredukcji

Liczba oczu	Postać jednooczna	Postać obuoczna	Ogółem	W tym postać rodzinna
prawe	40 42,1%	55 57,9%	95 100,0%	10 10,5%
lewe	29 31,9%	62 68,1%	91 100,0%	9 9,9%
razem	69 37,1%	117 62,9%	186 100,0%	19 10,2%

Ryc.3. Liczba gałek ocznych chorych w grupie pierwszej leczonej bez użycia chemioredukcji

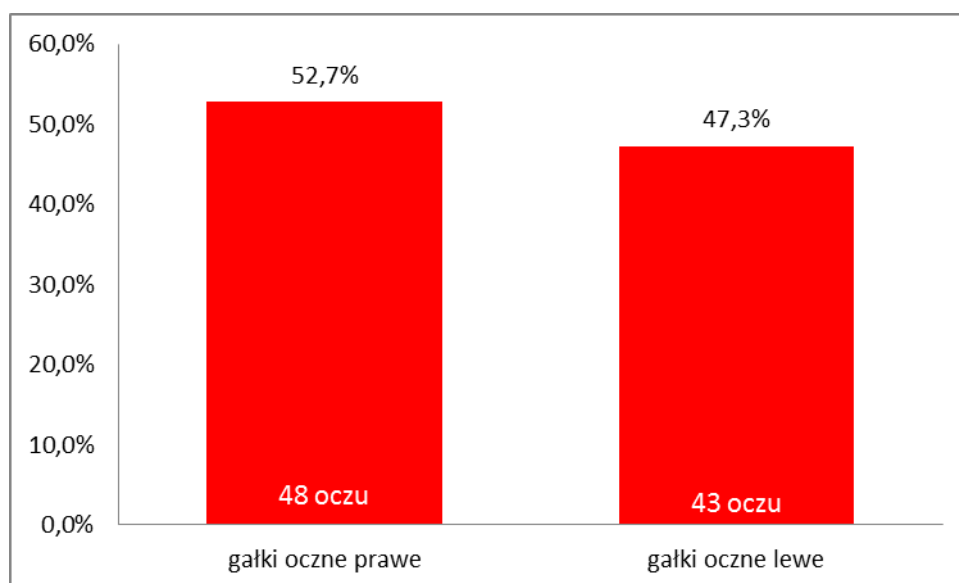


W grupie 2 leczonej z zastosowaniem chemioredukcji ogółem było 91 oczu w tym 48 prawych i 43 lewe (Tabela 9 i Rycina 4). Wśród dzieci z postacią jednooczną było 25 oczu prawych i 20 lewe. Przypadki obuoczne w równym stopniu dotyczyły oczu prawych jak i lewych – po 23. W postaci rodzinnej zajętych było 8 oczu prawych i 9 oczu lewych.

Tabela 9 Liczba oczu chorych w grupie drugiej leczonej przy użyciu chemioredukcji

Liczba oczu	Postać jednooczna	Postać obuoczna	Ogółem	W tym postać rodzinna
prawe	25 52,1%	23 47,9%	48 100,0%	8 16,7%
lewe	20 46,5%	23 53,5%	43 100,0%	9 20,9%
razem	45 49,5%	46 50,5%	91 100,0%	17 18,7%

Ryc.4. Liczba gałek ocznych chorych w grupie drugiej leczonej przy użyciu chemioredukcji



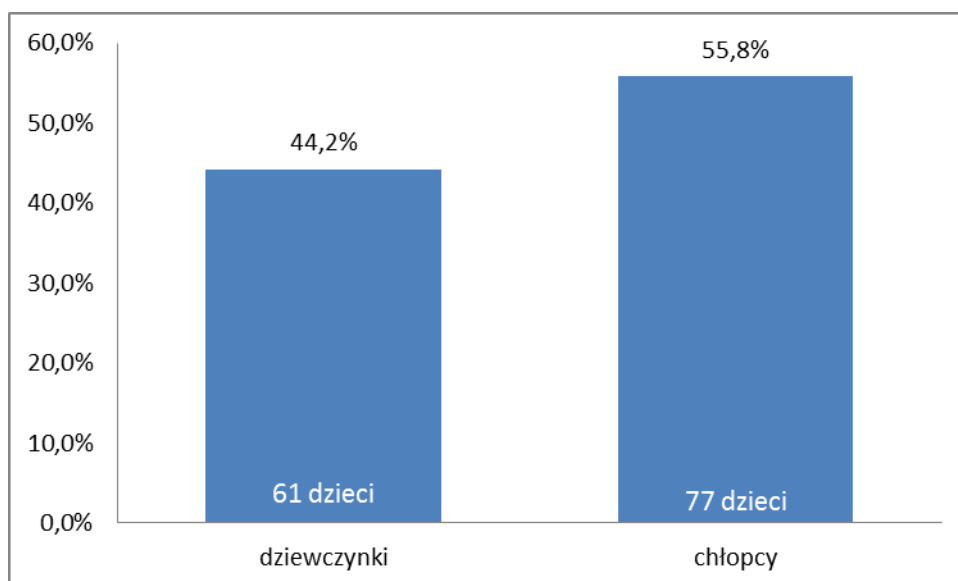
3.2.3 PŁEĆ

W grupie 1, leczonej bez użycia chemioredukcji było 61 dziewczynek co stanowiło 44,2% dzieci z czego 43 dziewczynki (70,5%) miało postać jednooczną choroby a 18 dziewczynek (29,5%) postać obuoczną (Tabela 10 i Rycina 5). Postać rodzinna wśród dziewczynek wystąpiła w 7 przypadkach co stanowiło 11,5% ogółu dziewczynek. Liczebność chłopców w grupie 1 wynosiła 77 dzieci co stanowiło 55,8% w tym 47 chłopców (61%) było dotkniętych jednooczną postacią choroby a 30 miało postać obuoczną (39,0%). Postać rodzinna wystąpiła u 5 chłopców co stanowiło 6,5% chłopców.

Tabela 10 Liczba dzieci chorych w grupie pierwszej leczonej bez użycia chemioredukcji

Płeć	Postać jednooczna	Postać obuoczną	Ogółem	w tym postać rodzinna
dziewczynki	43 70,5%	18 29,5%	61 100,0%	7 11,5%
chłopcy	47 61,0%	30 39,0%	77 100,0%	5 6,5%
razem	90 65,2%	48 34,8%	138 100,0%	12 8,7%

Ryc.5. Liczba dzieci chorych w grupie pierwszej leczonej bez użycia chemioredukcji

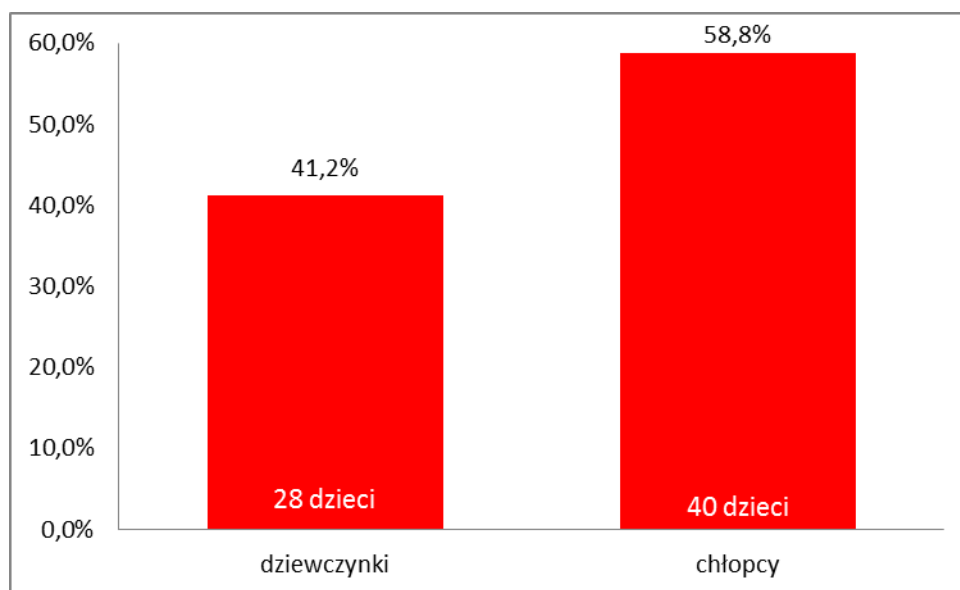


W grupie 2 leczonej przy użyciu chemioredukcji było 68 dzieci w tym 28 dziewczynek co stanowiło 41,2% dzieci (Tabela 11 i Rycina 6). Postać jednooczną choroby miało 18 dziewczynek (64,3%) a postać obuoczną miało 10 dziewczynek (35,7%). Postać rodzinna wystąpiła u 3 dziewczynek co stanowiło 10,7% . Liczebność chłopców w grupie 2 wynosiła 40 co stanowiło 58,8% dzieci z czego 27 chłopców (67,5%) miało postać jednooczną choroby a 13 miało postać obuoczną (32,5%). Postać rodzinna wystąpiła u 6 chłopców co stanowiło 15,0% wszystkich dzieci z tej grupy.

Tabela 11 Liczba dzieci chorych w grupie drugiej leczonej przy użyciu chemioredukcji

Płeć	Postać jednooczna	Postać obuoczną	Ogółem	W tym postać rodzinna
dziewczynki	18 64,3%	10 35,7%	28 100,0%	3 10,7%
chłopcy	27 67,5%	13 32,5%	40 100,0%	6 15,0%
razem	45 66,2%	23 33,8%	68 100,0%	9 13,2%

Ryc.6 Liczba dzieci chorych w grupie drugiej leczonej przy użyciu chemioredukcji



3.2.4 WIEK

W grupie 1 leczonej bez użycia chemioredukcji średni wiek dzieci w momencie rozpoznania wynosił 20,5 miesiąca. Najmłodsze dziecko miało postawione rozpoznanie tuż po urodzeniu, najstarsze w 101 miesiącu życia (8 lat), odchylenie standardowe wynosiło 16 miesięcy a 95% przedział ufności obejmował zakres między 17,8 a 23,2 miesiąca (Tabela 12 i Rycina 7).

Wśród przypadków jednoocznych średni wiek dzieci w momencie rozpoznania wynosił 27,2 miesiąca. Najmłodsze dziecko miało postawione rozpoznanie w 2 miesiącu życia, najstarsze w wieku 101 miesięcy, odchylenie standardowe wynosiło 18,2 miesiąca a 95% przedział ufności obejmował zakres między 23,4 a 31,0 miesięcy.

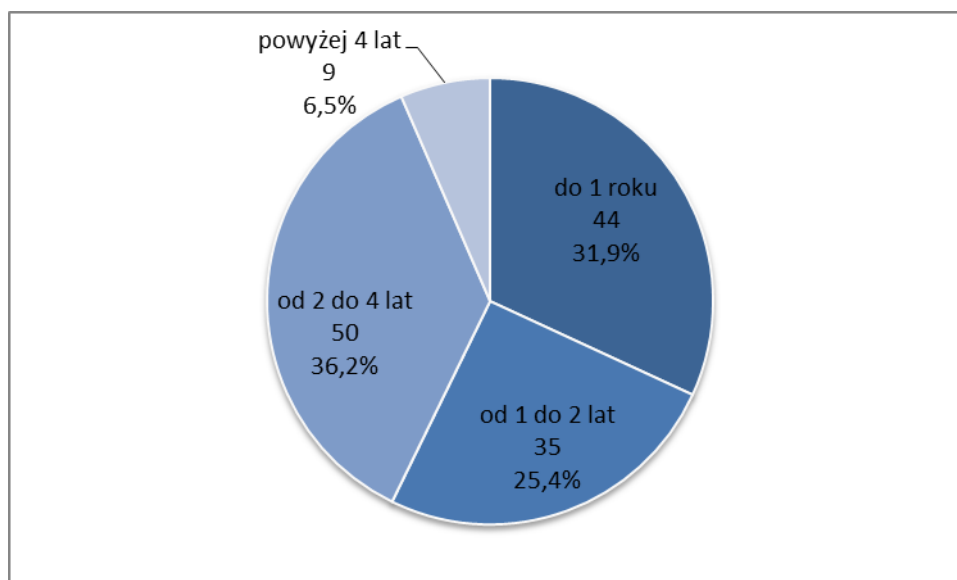
W przypadkach obuocznych średni wiek dzieci w momencie rozpoznania wynosił 14,1 miesiąca. Najmłodsze dziecko miało postawione rozpoznanie tuż po porodzie, najstarsze w wieku 44 miesięcy. Odchylenie standardowe wynosiło 10,1 miesiąca a 95% przedział ufności obejmował zakres między 11,2 a 17,0 miesiąca.

W przypadkach rodzinnych średni wiek dzieci w momencie rozpoznania wynosił 17,6 miesięcy. Najmłodsze dziecko miało 3 miesiące, najstarsze 37 miesięcy, odchylenie standardowe wynosiło 12,9 miesiąca a 95% przedział ufności obejmował zakres między 9,4 a 25,8 miesiące.

Tabela 12 Podstawowe charakterystyki statystyczne wieku dzieci (w miesiącach) w momencie rozpoznania choroby w grupie pierwszej leczonej bez użycia chemioredukcji

Wyszczególnienie	Postać jednooczna	Postać obuoczna	Ogółem	W tym postać rodzinna
liczba dzieci	90	48	138	12
Mediana	28	11,5	21	13
Minimum	2	0	0	3
Maksimum	101	44	101	37
Średnia	27,2	14,1	20,5	17,6
odch.Std.	18,2	10,1	16,0	12,9
-95%PU	23,4	11,2	17,8	9,4
+95%PU	31,0	17,0	23,2	25,8

Ryc.7 Wiek dzieci (w miesiącach) w momencie rozpoznania choroby w grupie pierwszej leczonej bez użycia chemioredukcji



W grupie 2 leczonej przy użyciu chemioredukcji średni wiek dzieci podczas rozpoznania wynosił 18,4 miesiąca. Najmłodsze dziecko miało postawione rozpoznanie tuż po urodzeniu, najstarsze w 63 miesiącu, odchylenie standardowe wynosiło 14,8 miesiąca a 95% przedział ufności obejmował zakres między 14,9 a 22 miesiące (Tabela 13 Rycina 8).

W przypadkach jednoocznych średni wiek dzieci w momencie rozpoznania wynosił 23,6 miesiąca. Najmłodsze dziecko miało 2 miesiące, najstarsze 63 miesięcy, odchylenie standardowe wynosiło 15,5 miesiąca a 95% przedział ufności obejmował zakres między 18,9 a 28,2 miesiąca.

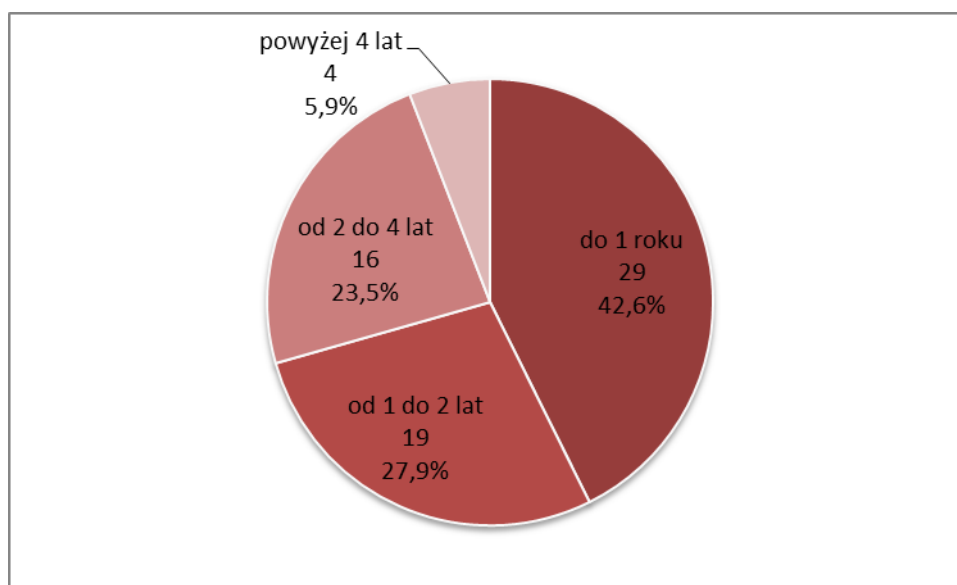
Wśród przypadków obuocznych średni wiek dzieci w momencie rozpoznania wynosił 8,4 miesiąca. Najmłodsze dziecko miało postawione rozpoznanie tuż po urodzeniu, najstarsze w 17 miesiącu życia. Odchylenie standardowe wynosiło 5,2 miesiący a 95% przedział ufności obejmował zakres między 6,2 a 10,7 miesiąca.

W przypadkach rodzinnych średni wiek dzieci w momencie rozpoznania wynosił 5,7 miesiąca. Najmłodsze dziecko miało postawione rozpoznanie tuż po urodzeniu, najstarsze w wieku 17 miesięcy, odchylenie standardowe wynosiło 6,0 miesiąca a 95% przedział ufności obejmował zakres między 1,1 a 10,3 miesiąca.

Tabela 13 Podstawowe charakterystyki statystyczne wieku dzieci (w miesiącach) w momencie rozpoznania choroby w grupie drugiej leczonej przy użyciu chemioredukcji

Wyszczególnienie	Postać jednooczna	Postać obuoczna	Ogółem	W tym postać rodzinna
liczba dzieci	45	23	68	9
Mediana	21	7	15,5	4
Minimum	2	0	0	0
Maksimum	63	17	63	17
Średnia	23,6	8,4	18,4	5,7
odch.Std.	15,5	5,2	14,8	6,0
-95%PU	18,9	6,2	14,9	1,1
+95%PU	28,2	10,7	22,0	10,3

Ryc.8. Wiek dzieci (w miesiącach) w momencie rozpoznania choroby w grupie drugiej leczonej przy użyciu chemioredukcji



3.2.5 OBJAWY KLINICZNE

W grupie 1 leczonej w latach 1984-1998 bez użycia chemioredukcji najczęstszym objawem siatkówczaka była leukokoria występująca w 88 oczach (Tabela 14). Drugim co do częstości objawem był zez stwierdzony u 49 dzieci. Rzadziej występujące objawy to jaskra (15), zajęcie przedniej komory (5), po jednym objawie przypadało na zajęcie oczodołu, rubeozę tęczówki, wytrzeszcz, krwawienie do przedniej komory i pogorszenie widzenia. Przypadkowo wykryto guz u 8 dzieci.

Wśród przypadków jednoocznym należących do grupy 1 najczęstszym objawem była również leukokoria występująca w 62 przypadkach. Drugim co do częstości występowania objawem był zez stwierdzony u 31 dzieci. W pozostałych przypadkach stwierdzano jaskrę u 11 dzieci, zajęcie przedniej komory u 2 dzieci, po jednym przypadku przypadało na zajęcie oczodołu, krwawienie do przedniej komory, pogorszenie widzenia i wytrzeszcz. Przypadkowo wykryto guz u 2 dzieci.

Wśród chorych z obuocznym siatkówczakiem należących do grupy 2 najczęstszym objawem była leukokoria występująca u 26 dzieci. Zez występował u 18 dzieci, jaskra wystąpiła u 4 dzieci, w 3 przypadkach stwierdzono zajęcie przedniej komory oka, w jednym rubeozę tęczówki. Przypadkowo wykryto guz u 6 dzieci.

W przypadkach z rodzinnym siatkówczakiem oprócz rozpoznania podczas rutynowych kontroli okulistycznych u 7 dzieci stwierdzono leukokorię, u 5 zez, u 1 jaskrę i u 1 zajęcie przedniej komory.

Ryc.9 Objaw obuocznej leukokorii



Tabela 14 Liczba objawów w grupie pierwszej leczonej bez użycia chemioredukcji

Objawy	Postać jednooczna		Postać obuoczna		Ogółem		w tym postać rodzinna	
	liczba	procent	liczba	procent	liczba	procent	liczba	procent
zez	31	34,4%	18	37,5%	49	35,5%	5	41,7%
leukokoria	62	68,9%	26	54,2%	88	63,8%	7	58,3%
oczopląs	-	-	-	-	-	-	-	-
jaskra	11	12,2%	4	8,3%	15	10,9%	1	8,3%
krwawienie do przedniej komory	1	1,1%	-	-	1	0,7%	-	-
zajęcie przedniej komory	2	2,2%	3	6,3%	5	3,6%	1	8,3%
wytrzeszcz	1	1,1%	0	0,0%	1	0,7%	-	-
zajęcie oczodołu	1	1,1%	0	0,0%	1	0,7%	-	-
rubeoza tęczówki	0	0,0%	1	2,1%	1	0,7%	-	-
pogorszenie widzenia	1	1,1%	0	0,0%	1	0,7%	-	-
przypadkowe wykrycie	2	2,2%	6	12,5%	8	5,8%	-	-
ogółem liczba dzieci	90	100,0%	48	100,0%	138	100,0%	12	100,0%

W grupie 2 leczonej przy użyciu chemioredukcji najczęstszym objawem była również leukokoria występująca w 36 oczach (Tabela 15). Drugim co do częstości występowania objawem był zez stwierdzony u 26 dzieci. W pozostałych przypadkach stwierdzano jaskrę u 6 dzieci i oczopląs u 3 dzieci.

Wśród dzieci dotkniętych jednooczną postacią choroby należących do grupy 2 najczęstszym objawem była leukokoria stwierdzona u 28 dzieci. Zez wystąpił u 20 dzieci, 3 dzieci miało oczopląs a jedno jaskrę.

Wśród dzieci z obuoczną postacią choroby w 8 przypadkach objawem siatkówczaka była leukokoria, w 6 zez a w 5 jaskra.

W przypadkach rodzinnych objawami choroby były leukokoria u 2 dzieci oraz zez również u 2 dzieci.

Tabela 15 Liczba objawów w grupie drugiej leczonej przy użyciu chemioredukcji

Objawy	Postać jednooczna		Postać obuoczna		Ogółem		W tym postać rodzinna	
	liczba	procent	liczba	procent	liczba	procent	liczba	procent
zez	20	44,4%	6	26,1%	26	38,2%	2	22,2%
leukokoria	28	62,2%	8	34,8%	36	52,9%	2	22,2%
oczopląs	3	6,7%	-	-	3	4,4%	-	-
jaskra	1	2,2%	5	21,7%	6	8,8%	-	-
ogółem liczba dzieci	45	100,0%	23	100,0%	68	100,0%	9	100,0%

3.2.6 STOPIEŃ ZAAWANSOWANIA CHOROBY

Stopień zaawansowania siatkówczaka w obydwu grupach oceniano w pięciostopniowej skali według Reese-Ellsworth`a (Tabela 16). W grupie 1 leczonej bez użycia chemioredukcji było 31 oczu w stopniu 1a, 5 oczu w stopniu 1b, 2 oczu w stopniu 2a, 3 oczu w stopniu 2b, 21 oczu w stopniu 3a, nie było żadnego w stopniu 3b, 1 oko w stopniu 4a, nie było w stopniu 4b, 83 oczu w stopniu 5a i 40 oczu w stopniu 5b.

Wśród pacjentów z jednooczną postacią choroby 3 oczu było w stopniu zaawansowania 1a, 1 oko w stopniu 1b, 0 oczu w stopniach 2a, 2b, 3a, 3b, 1 oko w stopniu 4a, 0 oczu w stopniu 4b, 42 oczu w stopniu 5a i 22 oczu w stopniu 5b.

W przypadkach dzieci z postacią obuoczną stwierdzono 28 oczu w stopniu 1a, 4 oczu w stopniu 1b, 2 oczu w stopniu 2a, 3 oczu w stopniu 2b, 21 oczu w stopniu 3a, 0 oczu w stopniu 3b, 4a i 4b, 41 oczu w stopniu 5a i 18 oczu w stopniu 5b.

W przypadkach rodzinnych w grupie pierwszej było 5 oczu w stopniu 1a, 1 oko w stopniu 1b, 2 oczu w stopniu 3a, 7 oczu w stopniu 5a i 4 oczy w stopniu 5b.

Tabela 16 Liczba oczu według stopnia zaawansowania choroby w grupie pierwszej leczonej bez użycia chemioredukcji

Stopień zaawansowania	Postać jednooczna		Postać obuoczna		Ogółem		W tym postać rodzinna	
	Liczba	Procent	Liczba	Procent	Liczba	Procent	Liczba	Procent
Ia	3	4,3%	28	23,9%	31	16,7%	5	26,3%
Ib	1	1,4%	4	3,4%	5	2,7%	1	5,3%
IIa	-	-	2	1,7%	2	1,1%	-	-
IIb	-	-	3	2,6%	3	1,6%	-	-
IIIa	-	-	21	17,9%	21	11,3%	2	10,5%
IIIb	-	-	-	-	-	-	-	-
IVa	1	1,4%	-	-	1	0,5%	-	-
IVb	-	-	-	-	-	-	-	-
Va	42	60,9%	41	35,0%	83	44,6%	7	36,8%
Vb	22	31,9%	18	15,4%	40	21,5%	4	21,1%
Ogółem	69	100,0%	117	100,0%	186	100,0%	19	100,0%

W grupie 2 leczonej przy pomocy chemioredukcji (Tabela 17) było 9 oczu w stopniu Ia, 1 oko w stopniu Ib, 2 oczu w stopniu IIa, 2 oczu w stopniu IIb, 8 oczu w stopniu IIIa, 2 oczu w stopniu IIIb, 3 oczu w stopniu IVa, 1 oko w stopniu IVb, 40 oczu w stopniu Va i 24 oczu w stopniu Vb.

Wśród pacjentów z jednooczną postacią choroby 1 oko było w stopniu zaawansowania Ia, IIa i IIb, 3 oczu w stopniu IIIa, 2 oczu w stopniu IVa, 22 oczu w stopniu Va, 15 oczu w stopniu Vb. Nie stwierdzono oczu w stopniach zaawansowania Ib, IIIb i IVb.

W przypadkach dzieci z postacią obuoczną stwierdzono 8 oczu w stopniu Ia, 1 oko w stopniu Ib, 1 oko w stopniu IIa, 1 oko w stopniu IIb, 5 oczu w stopniu IIIa, 2 oczu w stopniu IIIb, 1 oko w stopniu IVa, 1 oko w stopniu IVb, 18 oczu w stopniu Va, 8 oczu w stopniu Vb.

W przypadkach rodzinnych w grupie pierwszej było 5 oczu w stopniu Ia, 1 oko w stopniu IIa i IIb, 5 oczu w stopniu IIIa, 1 oko w stopniu IVa, 3 oczy w stopniu Va i 1 oko w stopniu Vb. Nie stwierdzono stopnia zaawansowania choroby Ib, IIIb, IVb.

Tabela 17 Liczba oczu według stopnia zaawansowania choroby w grupie drugiej leczonej przy użyciu chemioredukcji

Stopień zaawansowania	Postać jednooczna		Postać obuoczna		Ogółem		w tym postać rodzinna	
	liczba	procent	liczba	procent	liczba	procent	liczba	procent
Ia	1	2,2%	8	17,4%	9	9,9%	5	29,4%
Ib	-	-	1	2,2%	1	1,1%	-	-
IIa	1	2,2%	1	2,2%	2	2,2%	1	5,9%
IIb	1	2,2%	1	2,2%	2	2,2%	1	5,9%
IIIa	3	6,7%	5	10,9%	8	8,8%	5	29,4%
IIIb	-	-	2	4,3%	2	2,2%	-	-
IVa	2	4,4%	1	2,2%	3	3,3%	1	5,9%
IVb	-	-	1	2,2%	1	1,1%	-	-
Va	22	48,9%	18	39,1%	40	44,0%	3	17,6%
Vb	15	33,3%	8	17,4%	23	25,3%	1	5,9%
ogółem	45	100,0%	46	100,0%	91	100,0%	17	100,0%

3.2.7 TYP WZROSTU

Rozróżniano następujące typy wzrostu: endofityczny w którym guz rósł ponad siatkówkę do ciała szklistego, egzofityczny skierowany pod siatkówkę, mieszany oraz nekrotyczny. Wyniki przedstawiono w Tabeli 18 i Rycinie 10.

W grupie pierwszej leczonej bez chemioredukcji wśród wszystkich 186 oczu stwierdzono 143 oczy (76,9%) z siatkówczakiem o endofitycznym typie wzrostu, 35 oczu (18,8%) z siatkówczakiem o egzofitycznym typie wzrostu oraz 8 oczu (4,3%) z mieszanym typem wzrostu.

Wśród dzieci obciążonych jednooczną postacią choroby w przypadku 50 oczu (72,5%) rozpoznano endofityczny typ wzrostu guza, 14 oczu (20,3%) miało egzofityczny typ wzrostu guza, 5 oczu (7,2%) miało mieszany typ wzrostu guza.

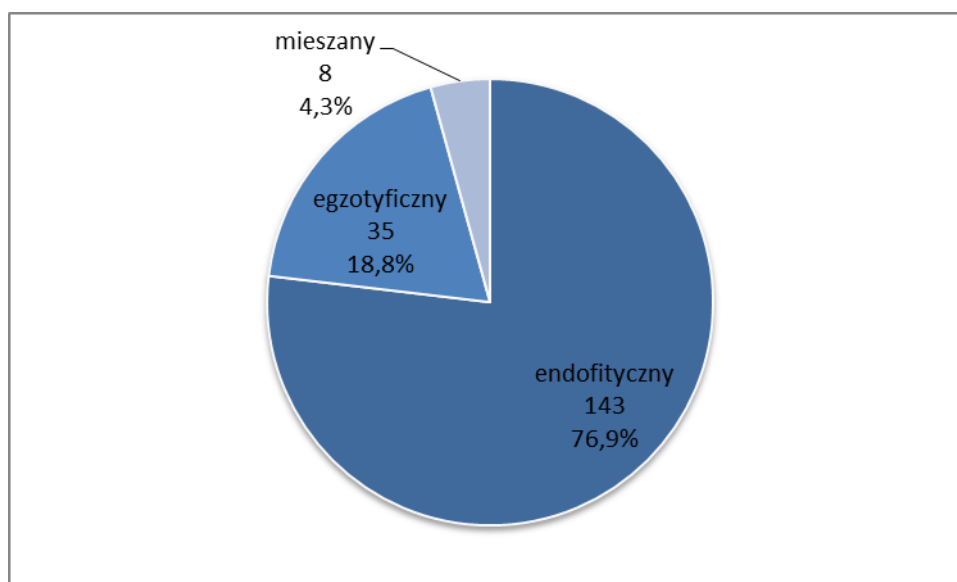
W przypadkach dzieci z postacią obuoczną 93 oczu (79,5%) miało siatkówczaka z endofitycznym typem wzrostu, 21 oczu (17,9%) miało siatkówczaka z egzofitycznym typem wzrostu, 3 oczu (2,6%) z siatkówczakiem o mieszanym typie wzrostu.

W przypadkach rodzinnych 13 oczu (68,4%) miało endofityczne guzy, 5 oczu (26,3%) egzofityczne a 1 oko (5,3%) mieszany typ wzrostu guza.

Tabela 18 Liczba chorych oczu według typu wzrostu guza w grupie pierwszej leczonej bez użycia chemioredukcji

Typ wzrostu guza	Postać jednooczna	Postać obuoczna	Ogółem	W tym postać rodzinna
endofityczny	50 35,0%	93 65,0%	143 100,0%	13 9,1%
egzofityczny	14 40,0%	21 60,0%	35 100,0%	5 14,3%
mieszany	5 62,50%	3 37,50%	8 100,00%	1 12,50%
razem	69 37,1%	117 62,9%	186 100,0%	19 10,2%

Ryc.10 Liczba chorych oczu według typu wzrostu guza w grupie pierwszej leczonej bez użycia chemioredukcji



W grupie drugiej leczonej przy użyciu chemioredukcji wśród wszystkich 91 oczu stwierdzono 58 oczu (63,7%) z siatkówczakiem o endofitycznym typie wzrostu, 32 oczu (35,2%) z siatkówczakiem o egzofitycznym typie wzrostu oraz 1 oko (1,1%) z nekrotycznym typem wzrostu (Tabela 19 i Rycina 11).

W przypadkach obciążonych jednooczną postacią choroby 29 oczu miało endofityczny typ wzrostu guza a 16 oczu miało egzofityczny typ wzrostu guza.

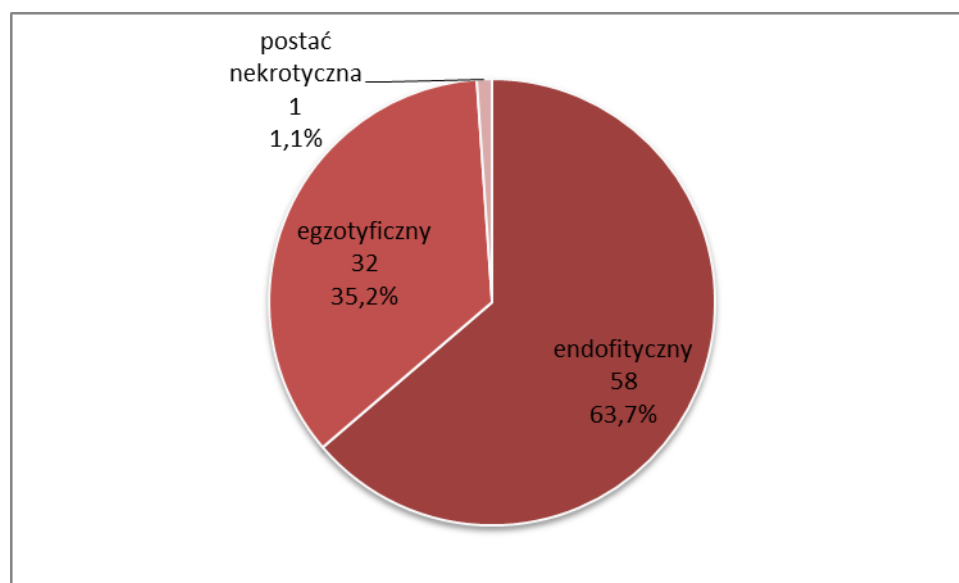
Wśród dzieci z postacią obuoczną 29 oczu (64,4%) miało siatkówczaka o endofitycznym typie wzrostu, 16 oczu (35,6%) miało siatkówczaka z egzofitycznym typem wzrostu a w jednym oku (2,2%) wystąpił nekrotyczny typ wzrostu.

W przypadkach rodzinnych 15 oczu (88,2%) miało endofityczne guzy, 2 oko (11,8%) egzofityczne a 1 oko (5,9%) nekrotyczny.

Tabela 19 Liczba chorych oczu według typu wzrostu guza w grupie drugiej leczonej przy użyciu chemioredukcji

Typ wzrostu guza	Postać jednooczna	Postać obuoczna	Ogółem	W tym postać rodzinna
endofityczny	29 50,0%	29 50,0%	58 100,0%	15 25,9%
egzofityczny	16 50,0%	16 50,0%	32 100,0%	1 6,1%
nekrotyczny	- -	1 100,0%	1 100,00%	1 1,1%
razem	45 49,5%	46 50,5%	91 100,0%	17 18,7%

Ryc.11 Liczba chorych oczu według typu wzrostu guza w grupie drugiej leczonej przy użyciu chemioredukcji



4. WYNIKI LECZENIA

4.1 ANALIZA LICZEBNOŚCI GRUP

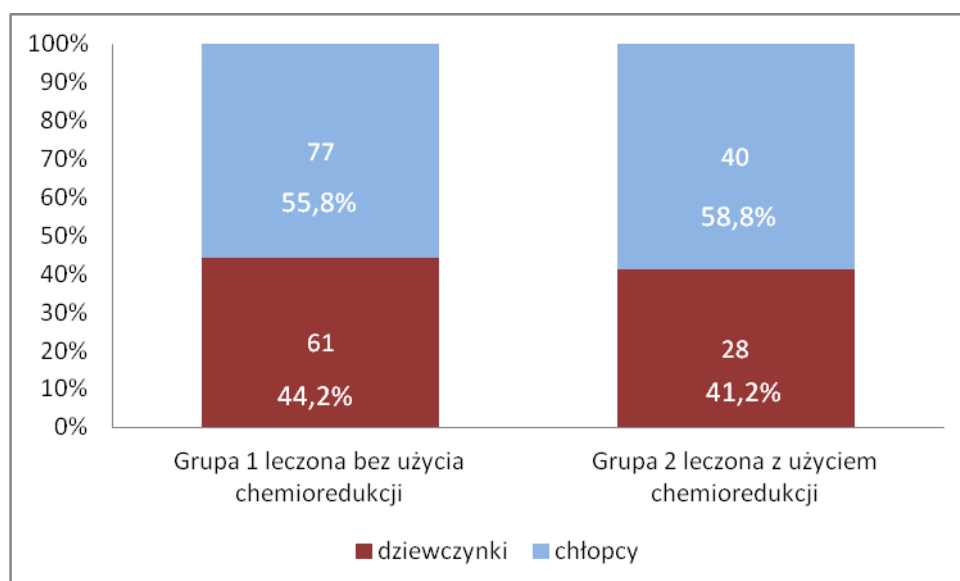
4.1.1 ANALIZA LICZBY DZIECI WEDŁUG PŁCI

W grupie 1 leczonej bez chemioredukcji było 138 dzieci (186 oczu) w tym 61 dziewczynek (44,2%) i 77 chłopców (55,8%). W grupie 2 leczonej przy użyciu chemioredukcji było 68 dzieci (91 oczu) w tym 28 dziewczynek (41,18%) i 40 chłopców (58,82%). Dane liczbowe przedstawiono w Tabeli 20 i Rycinie 12.

Tabela 20 Liczba pacjentów w grupach według płci

Płeć	Liczba pacjentów		
	Grupa 1 leczone bez użycia chemioredukcji	Grupa 2 leczone z użyciem chemioredukcji	Ogółem obie grupy
dziewczynki	61 44,20%	28 41,18%	89 43,20%
chłopcy	77 55,80%	40 58,82%	117 56,80%
razem	138 100%	68 100%	206 100%

Ryc.12 Liczba pacjentów w grupach według płci



Rozkład liczebności dziewczynek i chłopców w obu grupach jest podobny, nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic ($p=0,6826$).

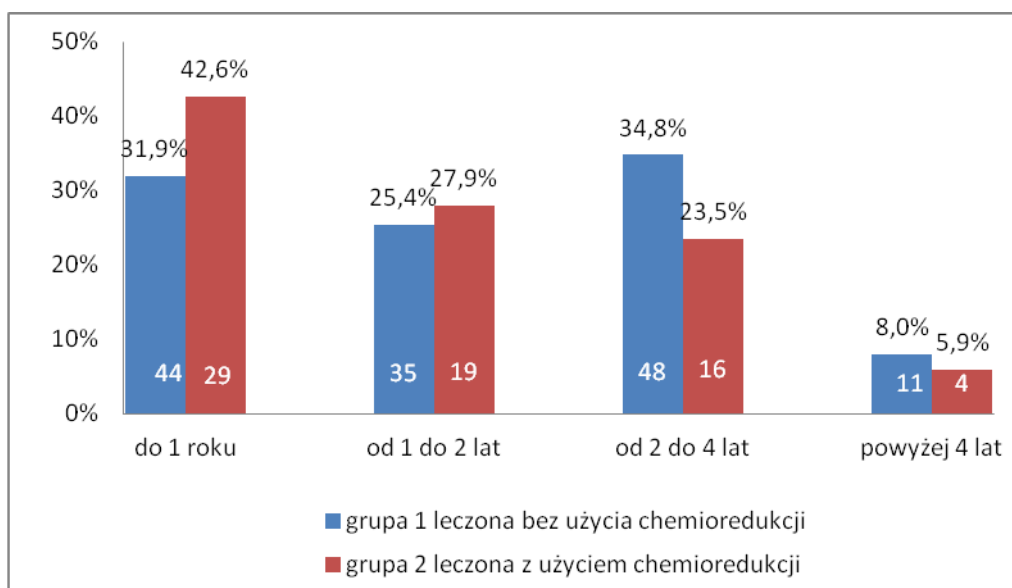
4.1.2 ANALIZA LICZBY DZIECI WEDŁUG KATEGORII WIEKOWYCH

Wszystkie dzieci podzielono na 4 kategorie według wieku w momencie postawienia rozpoznania: od urodzenia do 1 roku życia, od 1 roku życia do 2 lat, od 2 do 4 lat i powyżej 4 lat. Liczebność dzieci w grupie 1, według powyższych kategorii wiekowych, wynosiła odpowiednio 44 (31,9%), 35 (25,4%), 48 (34,8%) i 11 (8,0%). Liczebność dzieci w grupie 2 wynosiła odpowiednio 29 (42,6%), 19 (27,9%), 16 (23,5%) i 4 (5,9%). Dane liczbowe przedstawiono w Tabeli 21 i Rycinie 13.

Tabela 21 Liczba dzieci według kategorii wiekowych

Wiek pacjentów	Grupa 1 leczona bez użycia chemioredukcji	Grupa 2 leczona z użyciem chemioredukcji	Wartość p testu istotności różnic między grupami
do 1 roku	44 31,9%	29 42,6%	0,0605
od 1 do 2 lat	35 25,4%	19 27,9%	0,3222
od 2 do 4 lat	48 34,8%	16 23,5%	0,0548
powyżej 4 lat	11 8,0%	4 5,9%	0,3024
razem	138 100,0%	68 100,0%	

Ryc.13 Liczba dzieci według kategorii wiekowych



Więcej było dzieci młodych (do 1 roku życia) w grupie drugiej leczonej z użyciem chemioredukcji ale rozkład liczebności w grupach wiekowych nie różnił się istotnie statystycznie. Wartość p wynosiła odpowiednio 0,0605, 0,3222, 0,0548 i 0,3024.

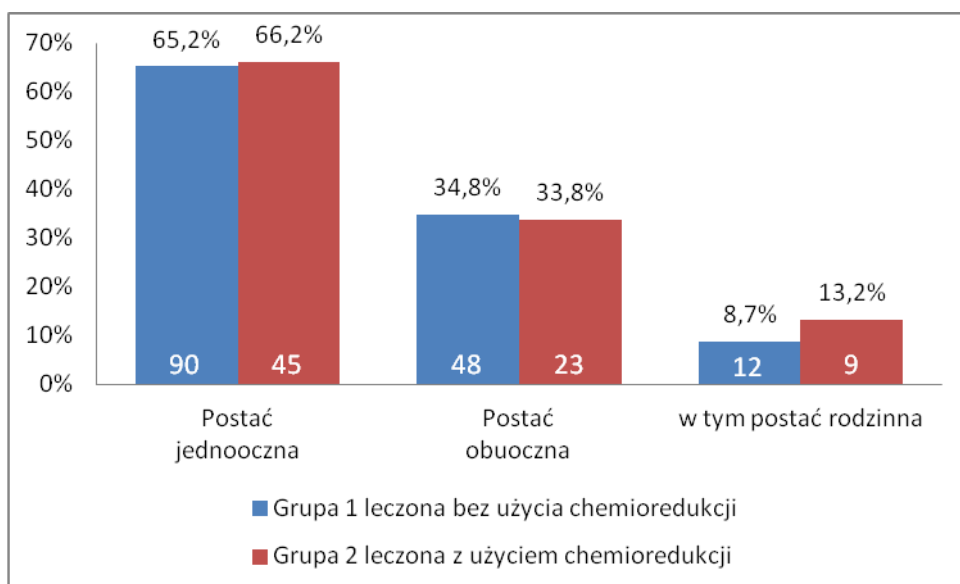
4.1.3 ANALIZA LICZBY DZIECI WEDŁUG POSTACI CHOROBY

W grupie pierwszej leczonej bez użycia chemioredukcji było 138 dzieci w tym z postacią jednooczną było 90 dzieci (62,2%), z postacią obuoczną było 48 dzieci (34,8%), w tym postać rodzinną stwierdzono u 12 dzieci co stanowiło 8,7%. W grupie drugiej leczonej z użyciem chemioredukcji było 45 dzieci (66,2%) z postacią jednooczną i 23 dzieci (33,8%) z postacią obuoczną w tym 9 dzieci (13,2%) miało postać rodzinną. Dane liczbowe umieszczono w Tabeli 22 i Rycinie 14.

Tabela 22 Liczba pacjentów w grupach według postaci choroby

Postać choroby	Grupa 1 leczona bez użycia chemioredukcji	Grupa 2 leczona z użyciem chemioredukcji	Ogółem obie grupy
postać jednooczna	90 62,20%	45 66,2%	135 65,5%
postać obuoczna	48 34,8%	23 33,8%	71 34,5%
razem	138 100%	68 100%	206 100%
w tym postać rodzinna	12 8,7%	9 13,2%	21 10,2%

Ryc.14 Liczba pacjentów w grupach według postaci choroby



W grupie drugiej leczonej z użyciem chemioredukcji częściej występowała postać rodzinna siatkówczaka, postać jednooczna i obuoczna występowały podobnie często. Proporcje liczby dzieci według postaci choroby w badanych grupach dzieci nie różniły się istotnie statystycznie ($p=0,4436$).

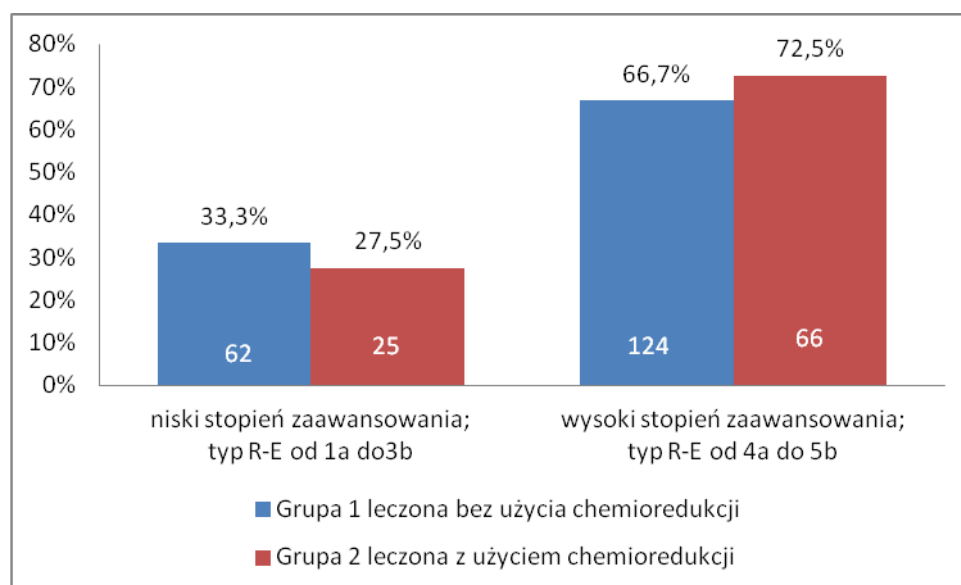
4.1.4 ANALIZA LICZBY OCZU WEDŁUG STOPNIA ZAAWANSOWANIA CHOROBY

W grupie pierwszej leczonej bez użycia chemioredukcji było 62 (33,3%) dzieci z niskim stopniem zaawansowania choroby (stadium I-III według klasyfikacji Reese-Ellsworth`a) oraz 124 (66,7%) z wysokim stopniem zaawansowania choroby (stadium IV-V). W grupie drugiej leczonej z użyciem chemioredukcji było 25 (27,5%) dzieci z niskim stopniem zaawansowania choroby oraz 66 (72,5%) z wysokim stopniem zaawansowania choroby. Dane liczbowe przedstawiono w Tabeli 23 i Rycinie 15.

Tabela 23 Liczba oczu w stopniu zaawansowania według klasyfikacji Reese-Ellsworth`a –
kategorie połączone

Stopień zaawansowania choroby	Grupa 1 leczona bez użycia chemioredukcji	Grupa 2 leczona z użyciem chemioredukcji
niski stopień zaawansowania od I do III	62 33,3%	25 27,5%
wysoki stopień zaawansowania od IV do V	124 66,7%	66 72,5%
razem	186	91

Ryc.15 Liczba oczu w stopniu zaawansowania według klasyfikacji Reese-Ellsworth`a



Proporcje liczby oczu według stopnia zaawansowania choroby w badanych grupach są podobne, nie stwierdzono między nimi istotnych statystycznie różnic $p = 0,3836$.

4.2 ANALIZA WYNIKÓW LECZENIA MIEJSCOWEGO ZASTOSOWANEGO W CELU OSIĄGNIĘCIA REGRESJI GUZA

4.2.1 BRACHYTERAPIA

W grupie pierwszej leczonej bez użycia chemioredukcji brachyterapię wykonano w 60 oczach na 186 leczonych oczu co stanowiło 32,3%. W grupie drugiej leczonej z użyciem chemioredukcji brachyterapię wykonano w 51 oczach na 91 leczonych co stanowiło 56,0%. Większy odsetek brachyterapii wykonano w grupie drugiej leczonej przy użyciu chemioredukcji 56% niż w grupie pierwszej 32,3%. Test chi kwadrat wykazał różnicę istotną statystycznie $p=0,0001$.

Tabela 24 Liczba brachyterapii oraz liczba powtórnych brachyterapii w jednym oku

Liczba brachyterapii w 1 oku	Grupa 1 leczone bez użycia chemioredukcji		Grupa 2 leczone z użyciem chemioredukcji		Wyniki testu istotności różnic między grupami
	Liczba oczu	% oczu	Liczba oczu	% oczu	
1	37	61,7%	36	70,6%	test Manna-Whitneya $p = 0,4142$
2	18	30,0%	12	23,5%	
3	4	6,7%	2	3,9%	
4	1	1,7%	1	2,0%	
razem liczba oczu poddanych brachyterapii	60	32,3%	51	56,0%	test chi kwadrat $p = 0,0001$
razem liczba oczu leczonych	186		91		

W grupie pierwszej brachyterapię przeprowadzano jednokrotnie w 37 oczach (61,7%), w 18 oczach (30,0%) konieczna była powtórna brachyterapia, trzykrotnie wykonano ją w 4 oczach (6,7%), a czterokrotnie w 1 oku (1,7%). W grupie drugiej brachyterapię wykonano odpowiednio w 36 oczach (70,6%), 12 oczach (23,5%), 2 oczach (3,9%) i 1 oku (2,0%). Wykonano test Manna-Whitneya dla porównania rozkładu liczby brachyterapii, który nie wykazał różnic istotnych statystycznie $p=0,4142$.

Brachyterapię siatkówczaka wykonywano przy użyciu izotopów pierwiastków radioaktywnych: kobaltu 60, rutenu 106 i jodu 125. Pierwiastki umieszczone były w aplikatorach różniących się kształtem i wielkością. Były dwa rodzaje aplikatorów kobaltowych: CKA3 i 4 (o średnicy 15 i 20 mm), cztery rutenowe: COB (o średnicy 20 mm i z wycięciem na nerw wzrokowy), CCA (okrągły o średnicy 15 mm), CIA (o średnicy 15 mm i

wycięciem na rogówkę), CCB (okrągły o średnicy 20 mm), i dwa jodowe: Duży (okrągły o średnicy 20 mm) i Mały (okrągły o średnicy 15 mm). Rozkład częstości zastosowania różnych rodzajów aplikatorów w obu grupach przedstawia Tabela 25.

Tabela 25 Rodzaj i liczba wykonanych brachyterapii w obu grupach

Rodzaj brachy-terapii	Grupa 1 leczona bez użycia chemioredukcji			Grupa 2 leczona z użyciem chemioredukcji			Wynik testu chi kwadrat istotności różnic między grupami
	Liczba gałek ocznych poddanych brachyterapii	liczba zachowanych gałek ocznych	% zachowanych gałek ocznych	liczba gałek ocznych poddanych brachyterapii	liczba zachowanych gałek ocznych	% zachowanych gałek ocznych	
CKA3	49	29					
CKA4	3	0					
kobalt – razem	52	29	55,8% (z 52)	-	-	-	
COB	4	2		14	7		
CCA	8	6		13	9		
CIA	2	0		-	-	-	
CCB	1	1		19	8		
ruten – razem	15	9	60,0% (z 15)	46	42	91,3% (z 46)	
Duży				18	6		
Mały				1	0		
jod – razem	-	-	-	19	6	31,6% (z 19)	
razem brachy-terapia	67	38	56,7% (z 67)	65	48	73,8% (z 65)	p = 0,0201

W grupie pierwszej leczonej bez użycia chemioredukcji brachyterapię przy zastosowaniu kobaltu wykonano w 52 oczach, spośród których zachowano 29 oczu (55,8%). Brachyterapię z użyciem rutenu wykonano w 15 oczach, wśród których zachowano 9 oczu, co stanowiło 60%.

W grupie drugiej leczonej z użyciem chemioredukcji wykonano brachyterapię z zastosowaniem rutenu w 46 oczach, zachowano 42 oczu (91,3%). Brachyterapię z użyciem jodu wykonano w 19 oczach, zachowano 6 z nich, co stanowiło 31,6 %.

Razem w grupie pierwszej leczonej bez użycia chemioredukcji wykonano 67 zabiegów brachyterapii z czego udało się zachować 38 oczu co stanowi 56,7%. W grupie drugiej leczonej z udziałem chemioredukcji wykonano łącznie 65 zabiegów brachyterapii i zachowano 48 oczu co stanowiło 73,8%. Wynik testu chi kwadrat istotności różnic między

grupami wykazał większy odsetek zachowanych oczu po brachyterapii w grupie drugiej leczonej z użyciem chemioredukcji $p=0,0201$.

4.2.2 KRIOTERAPIA

W grupie pierwszej leczonej bez użycia chemioredukcji wykonano 37 krioterapii guzów, co stanowiło 19,9%. W grupie 2 leczonej z użyciem chemioredukcji wykonano 38 zabiegów krioterapii, co stanowiło 41,8%. Większą liczbę krioterapii wykonano w grupie drugiej leczonej przy użyciu chemioredukcji 41,8% niż w grupie pierwszej 19,9%. Test chi kwadrat dla porównania proporcji oczu z krioterapią wykazał różnicę istotną statystycznie $p=0,0001$. Wyniki leczenia przedstawiono w Tabeli 26.

Tabela 26 Wyniki leczenia przy użyciu krioterapii

Liczba krioterapii w 1 oku	Grupa 1 leczone bez użycia chemioredukcji			Grupa 2 leczone przy użyciu chemioredukcji			Wynik testu istotności różnic między grupami
	liczba oczu poddanych krioterapii	liczba oczu zachowanych	% oczu zachowanych	liczba oczu poddanych krioterapii	liczba oczu zachowanych	% oczu zachowanych	
1	9	8		21	14		
2	9	7		9	5		
3	8	3		4	3		
4	3	2		1			
5	4	2		1	1		
6	1	1		1			
7		1		1			
8	1	1					
9	1	1					
23	1						
razem gałek ocznych	37	26	70,3%	38	23	60,5%	test chi kwadrat $p = 0,2063$
średnia liczba krioterapii w 1 oku	3,48			1,65			test Manna-Whitneya $p = 0,0039$

Analizowano liczbę zachowanych gałek ocznych po krioterapii oraz średnią liczbę wykonanych zabiegów w obu grupach.

Liczba zachowanych gałek ocznych po wykonanych zabiegach krioterapii w grupie pierwszej leczonej bez użycia chemioredukcji wynosiła 26 spośród 37 oczu, co stanowiło 70,3%. Liczba zachowanych oczu po krioterapii w grupie drugiej leczonej z użyciem chemioredukcji wynosiła 23 spośród 38 oczu, co stanowiło 60,5%. Test chi kwadrat dla

porównania proporcji zachowanych oczu po krioterapii nie wykazał różnic istotnych statystycznie $p=0,2063$.

Średnia liczba krioterapii wykonywanych powtórnie w grupie pierwszej leczonej bez użycia chemioredukcji wynosiła 3,48, a w grupie drugiej leczonej z użyciem chemioredukcji 1,65.

W celu porównania rozkładu średniej liczby krioterapii w jednym oku w leczonych grupach wykonano test Manna-Whitneya. Wynik testu ($p = 0,0039$) wskazuje na większą średnią liczbę krioterapii na jedną gałkę oczną w grupie pierwszej niż w grupie drugiej a różnica jest statystycznie istotna.

4.2.3 FOTOKOAGULACJA I TERMOTERAPIA

W pierwszej grupie leczonej bez użycia chemioredukcji wykonywano fotokoagulację guzów przy pomocy lampy ksenonowej, a w drugiej grupie leczonej z użyciem chemioredukcji przy pomocy lasera diodowego- przezręczną termoterapię i fotokoagulację laserową. Zmiana rodzaju fotokoagulacji związana była z wprowadzeniem nowego typu urządzenia. Ze względu na jednakowe wskazania do fotokoagulacji, nie zależne od jej rodzaju analizę przeprowadzono łącznie dla wszystkich jej typów. W grupie pierwszej leczonej bez użycia chemioredukcji było 69 oczu, w których wykonano fotokoagulację przy użyciu lampy ksenonowej, co stanowiło 37,1% oczu. W grupie drugiej leczonej z użyciem chemioredukcji było 31 oczu, które poddano zabiegom fotokoagulacji i termoterapii przy użyciu lasera diodowego o długości fali 810 nm, co stanowiło 34,1%. Test chi kwadrat dla porównania proporcji oczu poddanych laseroterapii w obu grupach nie wykazał różnic istotnych statystycznie $p = 0,6252$. Wyniki leczenia przedstawiono w Tabeli 27.

Tabela 27 Wyniki leczenia przy użyciu fotokoagulacji i termoterapii

Liczba fototerapii w 1 oku	Grupa 1 leczona bez użycia chemioredukcji			Grupa 2 leczona z użyciem chemioredukcji			Wynik testu istotności różnic między grupami
	liczba gałek poddanych fotokoagulacji	Liczba zachowanych gałek ocznych	% zachowanych gałek ocznych	liczba gałek poddanych lasero i termoterapii	liczba zachowanych gałek ocznych	% zachowanych gałek ocznych	
1	11	5		17	10		
2	12	9		5	4		
3	8	5		3	1		
4	6	2		2	2		
5	8	5		3	3		
6	4	2		1	1		
7	4	3					
8	2	2					
9	3	3					
10	2	2					
11	3	1					
12	1	1					
13	1	1					
17	1	1					
20	1	1					
22	1						
29	1						
razem oczu z fototerapią	69	43	62,3% (z 69)	31	21	67,7% (z 31)	test chi kwadrat p = 0,5665
średnia liczba zabiegów w 1 oku	5,57			3,10			Test Manna-Whitneya p = 0,0000

Liczba zachowanych gałek ocznych po fototerapii w grupie pierwszej leczonej bez użycia chemioredukcji wynosiła 43 spośród 69 oczu, co stanowiło 62,3%. W grupie drugiej leczonej z użyciem chemioredukcji wynosiła 21 oczu spośród 31, co stanowiło 67,7%. Test chi kwadrat dla porównania rozkładu zachowanych gałek ocznych nie wykazał różnic istotnych statystycznie $p=0,5665$.

Średnia liczba wykonanych zabiegów w grupie bez użycia chemioredukcji wynosiła 5,57, a w grupie z użyciem chemioredukcji 3,1. Dla porównania rozkładu średniej ilości wykonanych fototerapii wykonano test Manna-Whitneya. Wynik testu wskazuje na większą średnią liczbę zabiegów przypadającą na jedną gałkę oczną w grupie pierwszej niż w grupie drugiej, a różnica jest istotna statystycznie $p = 0,0000$.

Analizowano osobno fotokoagulację laserową i termoterapię oraz liczbę oczu, zabiegów i zachowanych gałek ocznych w grupie drugiej leczonej z użyciem chemioredukcji. Wyniki przedstawiono w Tabeli 28.

Tabela 28 Wyniki leczenia przy użyciu fotokoagulacji laserowej i TTT w grupie drugiej pacjentów leczonych z użyciem chemioredukcji

Liczba zabiegów na 1 oko	Liczba gałek ocznych poddanych fotokoagulacji laserowej	w tym liczba zachowanych gałek	Liczba gałek ocznych poddanych termoterapii	w tym liczba zachowanych gałek	Ogółem liczba gałek poddanych zabiegom fotokoagulacji i termoterapii	Ogółem liczba zachowanych gałek ocznych
1	7	3	10	7	17	10
2	4	4	1	1	5	4
3	2	0	1		3	1
4	1	1	1	1	2	2
5	3	3			3	3
6	1	1			1	1
suma gałek ocznych	18	12 58,1% (z 18)	13	9 69,2% (z 13)	31	21 67,7% (z 31)

Liczba gałek ocznych poddanych fotokoagulacji laserowej wynosiła 18 co stanowiło 19,8% wszystkich gałek ocznych. Udało się zachować 12 oczu (58,1%). Liczba oczu poddanych termoterapii wynosiła 13, co stanowiło 14,3% wszystkich leczonych oczu. Z 13 poddanych termoterapii oczu zachowano 9 (69,2%). Ogółem leczono 31 oczu, z czego zachowano 21 (67,7%).

4.3 PORÓWNANIE LICZBY ZACHOWANYCH I USUNIĘTYCH GAŁEK OCZNYCH

4.3.1 PORÓWNANIE LICZBY ZACHOWANYCH GAŁEK OCZNYCH WEDŁUG STOPNIA ZAAWANSOWANIA CHOROBY

Liczba zachowanych gałek ocznych w grupie pierwszej leczonej bez użycia chemioredukcji wynosiła 52 spośród 186 leczonych oczu, co stanowiło 28,0%. Liczba zachowanych oczu z niskim stopniem zaawansowania choroby (stadium I-III według klasyfikacji Reese-Ellsworth'a) wynosiła 42 spośród 62 co stanowiło 67,7% leczonych oczu,

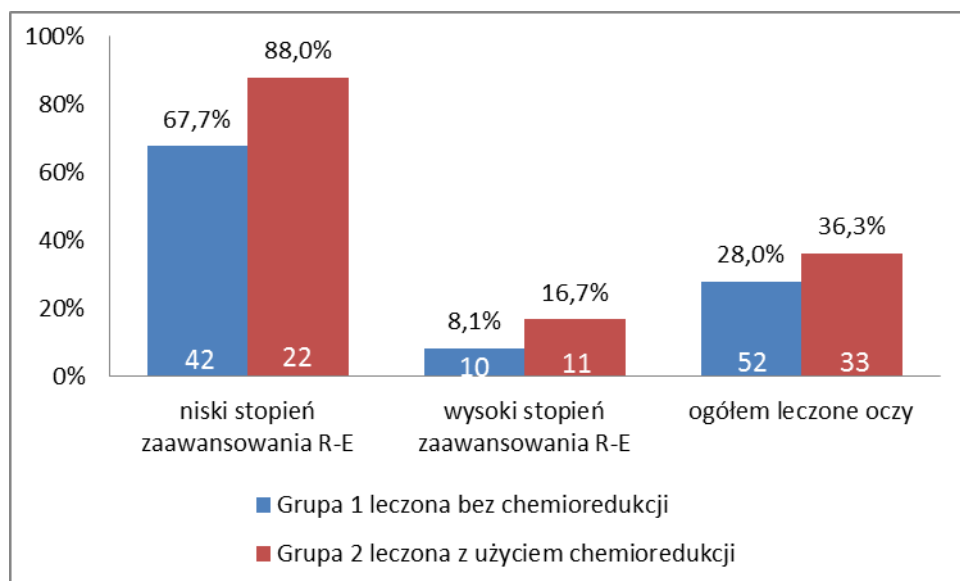
liczba zachowanych oczu z wysokim stopniem zaawansowania choroby (stadium IV-V) wynosiła 10 spośród 124 co stanowiło 8,1% leczonych oczu.

W grupie drugiej leczonej przy użyciu chemioredukcji zachowano 33 gałki oczne spośród 91 wszystkich leczonych oczu, co stanowiło 36,3%. Liczba zachowanych oczu w niskim stopniu zaawansowania choroby (stadium I-III według klasyfikacji Reese-Ellsworth`a) wynosiła 22 spośród 25 co stanowiło 88,0% leczonych oczu, liczba zachowanych oczu w wysokim stopniu zaawansowania choroby (stadium IV-V) wynosiła 11 spośród 66, co stanowiło 16,7% leczonych oczu. Wyniki przedstawiono w Tabeli 29 i Rycinie 16.

Tabela 29 Liczba zachowanych gałek ocznych w zależności od stopnia zaawansowania choroby według klasyfikacji Reese-Ellsworth`a

Stopień zaawansowania choroby	Grupa 1 leczone bez użycia chemioredukcji		Grupa 2 leczone z użyciem chemioredukcji		Wartość p jednostronnego testu istotności różnic między grupami
	leczonych	zachowanych	Leczonych	Zachowanych	
niski stopień zaawansowania n=87	62	42 67,7%	25	22 88,0%	0,0275
wysoki stopień zaawansowania n=190	124	10 8,1%	66	11 16,7%	0,0302
ogółem leczonych oczu n=277	186	52 28,0%	91	33 36,3%	0,0875

Ryc.16 Liczba zachowanych gałek ocznych w zależności od stopnia zaawansowania choroby



Liczba zachowanych gałek ocznych była większa w grupie drugiej leczonej przy użyciu chemioredukcji. Wzrost liczby zachowanych gałek ocznych w grupie 2 był istotny statystycznie zarówno w niskim jaki i wysokim stopniu zaawansowania choroby, wartość p w teście jednostronnym wynosiła odpowiednio 0,0275 i 0,0302.

4.3.2 PORÓWNANIE LICZBY USUNIĘTYCH GAŁEK OCZNYCH WEDŁUG POSTACI CHOROBY

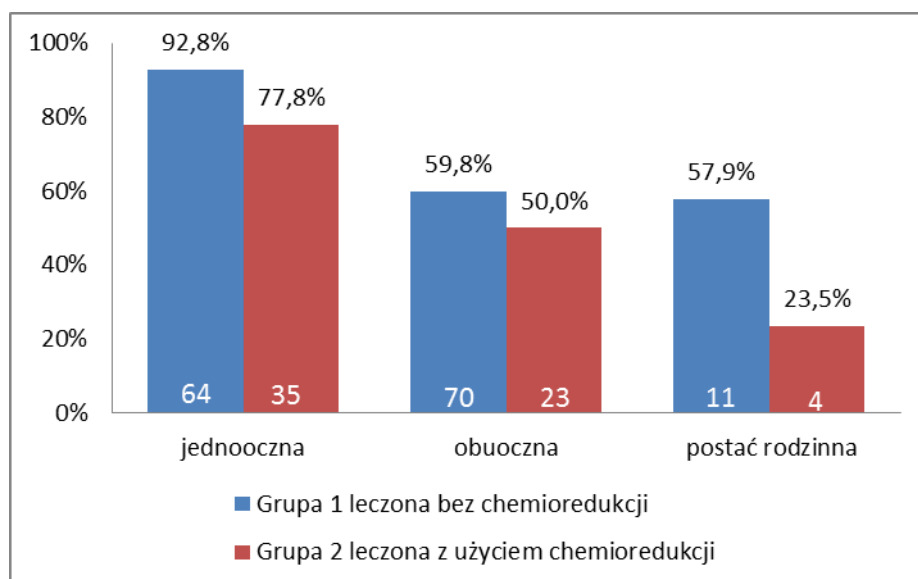
Liczba wszystkich wykonanych zabiegów usunięcia gałki ocznej w grupie pierwszej leczonej bez użycia chemioredukcji wynosiła 134 na 186 leczonych oczu co stanowiło 72,0%. W postaci jednoocznej siatkówczaka usunięto 64 (92,8%) z 69 leczonych oczu, w postaci obuocznej siatkówczaka 70 (59,8%) ze 117 leczonych oczu. W postaci rodzinnej siatkówczaka usunięto 11 (57,9%) spośród wszystkich 19 leczonych oczu.

W grupie drugiej leczonej przy użyciu chemioredukcji usunięto 58 (63,7%) oczu spośród 91 wszystkich leczonych oczu. W postaci jednoocznej siatkówczaka usunięto 35 (77,8%) oczu z 45 leczonych oczu, w postaci obuocznej usunięto 23 (50,0%) z 46 leczonych oczu. Usunięcie gałki ocznej w postaci rodzinnej siatkówczaka wykonano w 4 (23,5%) z 17 leczonych oczu. Wyniki przedstawiono w Tabeli 30 i Rycinie 17.

Tabela 30 Porównanie proporcji oczu zachowanych i usuniętych w grupach pacjentów w zależności od postaci choroby

Postać choroby	Grupa 1 leczone bez użycia chemioredukcji liczba oczu			Grupa 2 leczone z użyciem chemioredukcji liczba oczu			Wartość p testu istotności różnic między grupami
	leczonych	zachowanych	usuniętych	leczonych	zachowanych	usuniętych	
jednooczna n=114	69	5 7,2%	64 92,8%	45	10 22,2%	35 77,8%	0,0120
obuoczna n=163	117	47 40,2%	70 59,8%	46	23 50,0%	23 50,0%	0,4365
razem n=277	186	52 28,0%	134 72,0%	91	33 36,3%	58 63,7%	0,0875
w tym rodzinna n=36	19	8 42,1%	11 57,9%	17	13 76,5%	4 23,5%	0,0195

Ryc.17 Dane procentowe dotyczące oczu usuniętych w zależności od postaci choroby



Zaobserwowano zmniejszenie liczby usuniętych gałek ocznych w grupie drugiej leczonej z użyciem chemioredukcji. Różnica była istotna statystycznie w postaci rodzinnej siatkówczaka $p=0,0195$ oraz w postaci jednoocznej $p=0,0120$, a nie była istotna statystycznie w postaci obustronnej siatkówczaka $p=0,4364$ oraz bez podziału na postać choroby $p=0,0874$.

4.4 ANALIZA WPŁYWU CHEMIOREDUKCJI NA WYNIKI BADAŃ HISTOPATOLOGICZNYCH USUNIĘTYCH GAŁEK OCZNYCH

W grupie pierwszej leczonej bez użycia chemioredukcji usunięto 134 oczu (72%), a w grupie drugiej leczonej z użyciem chemioredukcji usunięto 58 oczu (63,7%). W 3 przypadkach z grupy pierwszej, w których enukleacja nie była wykonana w naszej klinice, nie uzyskano danych histopatologicznych i te oczy wyłączono z dalszej analizy.

W celu oceny wpływu chemioredukcji na wyniki badań histopatologicznych usuniętych gałek ocznych podzielono guzy na ograniczone do siatkówki oraz naciekające różne struktury gałki ocznej.

Tabela 31 Liczba oczu z guzami ograniczonymi do siatkówki

Typ wzrostu guza	Grupa 1 leczona bez użycia chemioredukcji		Grupa 2 leczona przy użyciu chemioredukcji		Wartość p testu istotności różnic między grupami
	Liczba	Procent	Liczba	Procent	
guz ograniczony do siatkówki bez naciekania	23	17,6%	22	37,9%	0,0030

W grupie pierwszej leczonej bez użycia chemioredukcji było 23 oczu z siatkówczakiem ograniczonym jedynie do siatkówki co stanowiło 17,6% usuniętych oczu. W grupie drugiej leczonej z użyciem chemioredukcji było 22 oczu z guzami ograniczonymi do siatkówki co stanowiło 37,9% oczu. Test chi kwadrat wykazał większą liczbę oczu z siatkówczakiem nie naciekającym poza siatkówkę w grupie drugiej leczonej w udziale chemioredukcji. Różnica była istotna statystycznie $p=0,0030$.

Guzy naciekające poza siatkówkę podzielono na grupy ze względu na kierunek progresji. Grupa „a” obejmowała guzy naciekające twardówkę i oczodoł. Grupa „b” obejmowała guzy rosnące do przedniej komory oka. Do grupy „c” zaliczono guzy naciekające w kierunku nerwu wzrokowego, zajmujące kolejno powierzchownie tarczę nerwu wzrokowego do blaszki sitowej, blaszkę sitową nerwu wzrokowego, propagujące poza blaszkę sitową nerwu wzrokowego oraz naciekające poza linię odcięcia nerwu wzrokowego. Do grupy „d” zaliczono guzy rosnące w kilku różnych kierunkach jednocześnie. Guzy naciekające w różnych kierunkach zawierają się we wcześniej analizowanych przypadkach nacieków. Wyniki przedstawiono na Rycinach 18-19 i w Tabelach 32-35.

Ryc.18 Wyniki badań histopatologicznych usuniętych gałek ocznych

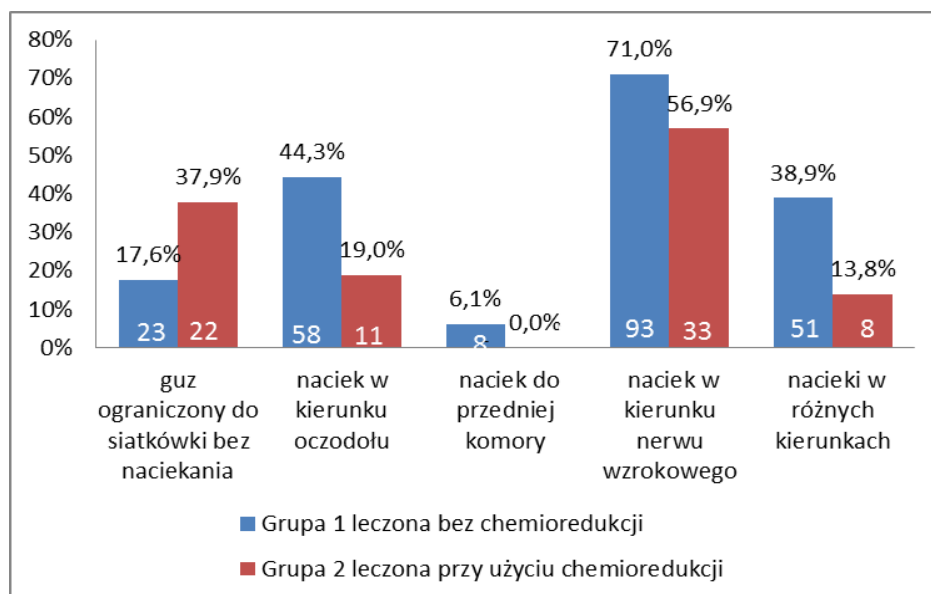


Tabela 32 Liczba oczu z guzami naciekającymi w kierunku oczodołu

Umiejscowienie guzów	Grupa 1 leczona bez użycia chemioredukcji		Grupa 2 leczona przy użyciu chemioredukcji		Wartość p testu istotności różnic między grupami
	liczba oczu	procent	liczba oczu	procent	
grupa a: naciek w kierunku oczodołu – ogółem	58	44,3%	11	19,0%	0,009
twardówka	38	29,0%	10	17,2%	
oczodół	20	15,3%	1	1,7%	

W pierwszej grupie leczonej bez użycia chemioredukcji było 58 oczu z siatkówczakiem naciekającym w kierunku oczodołu co stanowiło 44,3% oczu usuniętych w tej grupie. W tym było 38 oczu (29,0%) z naciekaniem twardówki i 20 oczu (15,3%) z naciekiem w oczodole.

W drugiej grupie leczonej z użyciem chemioredukcji było 11 oczu z naciekiem nowotworu w kierunku oczodołu, co stanowiło 19,0% oczu usuniętych z tej grupy. Nacieki siatkówczaka ograniczone były głównie do twardówki w 10 oczach (17,2%), jedynie w 1 oku (1,7%) guz propagował do oczodołu.

Większa liczba guzów naciekała w kierunku oczodołu w grupie pierwszej leczonej bez użycia chemioredukcji. Wynik badania testem chi kwadrat wykazał różnicę istotną statystycznie $p=0,009$.

Tabela 33 Liczba oczu z guzami naciekającymi przednią komorę oka

Umiejscowienie guzów	Grupa 1 leczona bez użycia chemioredukcji		Grupa 2 leczona przy użyciu chemioredukcji		Wartość p testu istotności różnic między grupami
	liczba oczu	procent	liczba oczu	procent	
grupa b: naciek do przedniej komory	8	6,1%	0	0%	

Zajęcie przedniej komory oka przez siatkówczaka stwierdzono w 6 przypadkach w grupie pierwszej leczonej bez użycia chemioredukcji co stanowiło 6,1%. W grupie drugiej leczonej z użyciem chemioredukcji nie stwierdzono guzów naciekających przednią komorę oka. Liczebność grup była zbyt mała aby przeprowadzić analizę statystyczną.

Tabela 34 Liczba oczu z guzami naciekającymi nerw wzrokowy

Umiejscowienie guzów	Grupa 1 leczona bez użycia chemioredukcji		Grupa 2 leczona przy użyciu chemioredukcji		Wartość p testu istotności różnic między grupami
	liczba oczu		liczba oczu		
grupa c: naciek w kierunku nerwu wzrokowego – ogółem	93	71,0%	33	56,9%	0,0579
przed blaszkę sitową	3	2,3%	14	24,1%	0,0001**
do blaszki sitowej	22	16,8%	11	19,0%	
za blaszkę sitową	57	43,5%	8	13,8%	
poza linię odcięcia	11	8,4%	0	0,0%	

* - test chi kwadrat ** - test Manna-Whitneya

W grupie pierwszej leczonej bez użycia chemioredukcji zajęcie nerwu wzrokowego stwierdzono w 93 oczach co stanowiło 71,0%, a w grupie drugiej leczonej z użyciem chemioredukcji nerw wzrokowy zajęty był w 33 oczach co stanowiło 56,9%.

W grupie pierwszej naciek guza przed blaszkę sitową nerwu wzrokowego stwierdzono w 3 oczach (2,3%), naciek blaszki sitowej był obecny w 22 oczach (16,8%), naciek poza blaszkę sitową w 57 oczach (43,5%), naciek poza linię odcięcia nerwu wzrokowego w 11 oczach (8,4%). W grupie drugiej stwierdzono odpowiednio naciekanie w 14 oczach (24,1%), 11 oczach (19,0%) i 8 oczach (13,8%). Nie stwierdzono nacieków guza poza linię odcięcia nerwu wzrokowego. Wyniki przedstawiono na Rycinie 19 i w Tabeli 35.

Test chi kwadrat dla porównania proporcji oczu z zajęciem nerwu wzrokowego nie wykazał istotnych statystycznie różnic $p=0,1380$. Porównanie rozkładów liczebności zakresów naciekania wskazuje na większy odsetek rozległych nacieków nerwu wzrokowego w grupie pierwszej leczonej bez użycia chemioredukcji niż w grupie z chemioredukcją. Różnica była istotna statystycznie, co potwierdza wynik testu Manna-Whitneya $p=0,0001$.

Ryc.19 Zakres naciekania nerwu wzrokowego

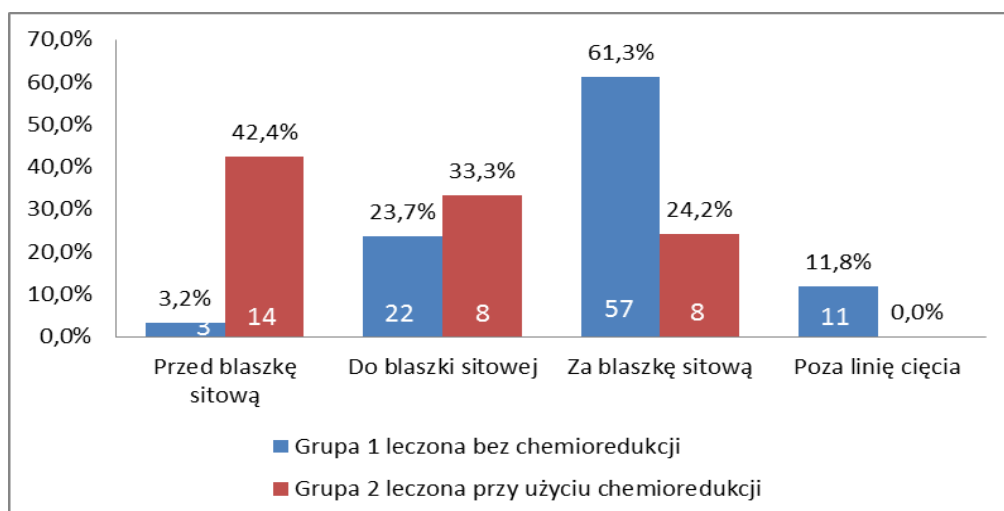


Tabela 35 Ocena naciekania siatkówczaka w różnych kierunkach

Umieszczenie guzów	Grupa 1 leczona bez użycia chemioredukcji		Grupa 2 leczona przy użyciu chemioredukcji		Wartość p testu istotności różnic między grupami
	liczba oczu		liczba oczu		
Grupa D: nacieki w różnych kierunkach – ogółem	49	38,0%	8	13,80%	0,0010
przed blaszkę sitową i twardówkę			1	1,7%	
blaszkę sitową i twardówkę	8	6,1%	4	6,9%	
blaszkę sitową i oczodół	1	0,8%			
poza blaszkę sitową i twardówkę	19	14,5%	2	3,4%	
poza blaszkę sitową i oczodół	9	6,9%	1	1,7%	
poza blaszkę sitową i przednią komorę oka	4	3,1%			
poza linię odcięcia i twardówkę	1	0,8%			
poza linię odcięcia i oczodół	4	3,1%			
poza linię odcięcia i przednią komorę oka	3	2,3%			

W grupie pierwszej leczonej bez użycia chemioredukcji było 49 oczu (38,0%) z obecnym naciekiem w różnych kierunkach w porównaniu z 8 oczami (13,8%) w grupie drugiej leczonej z użyciem chemioredukcji. Rozkład naciekania siatkówczaka w różnych

kierunkach umieszczono w tabeli 35. Test chi kwadrat wykazał różnicę istotną statystycznie $p=0,010$.

4.5 OCENA SKUTECZNOŚCI CHEMIOREDUKCJI

W celu oceny skuteczności chemioredukcji zmierzono wysokość guza oraz południkowy i równoleżnikowy przekrój podstawy guza przed i po drugim cyklu chemioredukcji. Dane uzyskano przy pomocy ultrasonografii w prezentacji B. Średnia wysokość guza przed chemioredukcją wynosiła 9,0 mm, południkowy wymiar podstawy guza 14,0 mm, a równoleżnikowy 13,7 mm.

Po chemioredukcji średnia wysokość guza zmniejszyła się o 47,9 % (do 4,7 mm), wymiar południkowy zmniejszył się o 17,7% i wynosił 11,5 mm, a równoleżnikowy o 20,0% (do 11 mm). Wyniki przedstawiono na Rycinie 20 i w Tabeli 36.

Ryc.20 Średnie wymiary guzów przed i po chemioredukcji

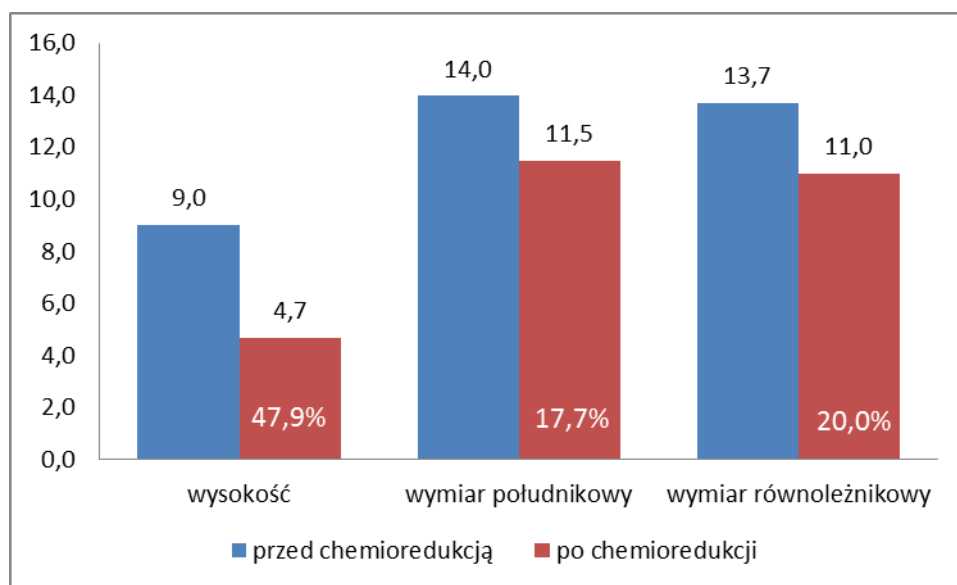


Tabela 36 Wymiary guzów przed i po chemioredukcji

Cecha	Liczba zmierzonych guzów	Średnia	-95% przedział ufn.	+95% przedział ufn.	Mediana	Min.	Max.	Odch.std
wysokość przed chemioredukcją	49	9,0	7,8	10,2	9,7	1,1	16,9	4,2
wysokość po chemioredukcji	49	4,7	4,0	5,4	4,8	0,6	9,0	2,4
średnie zmniejszenie wysokości w %	49	47,9%	45,1%	50,8%	47,1%	17,3%	69,6%	10,0%
wymiar południkowy przed chemioredukcją	49	14,0	12,8	15,2	14,3	4,0	20,6	4,1
wymiar południkowy po chemioredukcji	49	11,5	10,4	12,5	11,4	3,0	17,0	3,7
średnie zmniejszenie wymiaru południkowego w %	49	17,7%	14,3%	21,2%	14,7%	0,0%	48,6%	12,0%
wymiar równoleżnikowy przed chemioredukcją	49	13,7	12,6	14,8	14,4	3,6	19,0	3,8
wymiar równoleżnikowy po chemioredukcji	49	11,0	10,0	11,9	12,0	2,6	15,7	3,2
średnie zmniejszenie wymiaru równoleżnikowego w %	49	20,0%	17,0%	22,9%	18,0%	4,4%	50,0%	10,2%

4.5.1 OCENA SKUTECZNOŚCI CHEMIOREDUKCJI W ZALEŻNOŚCI OD STOPNIA ZAAWANSOWANIA CHOROBY

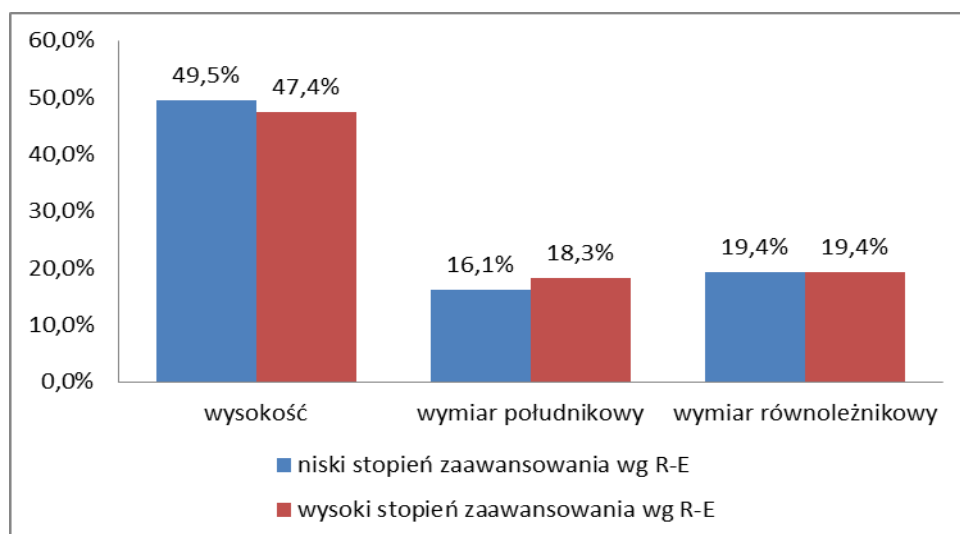
W celu oceny skuteczności chemioredukcji podzielono guzy ze względu na stopień zaawansowania na niski i wysoki. Niski stopień obejmował guzy w stadium I-III, wysoki IV-V według klasyfikacji Reese-Ellsworth`a. W niskim stopniu zaawansowania choroby średnia wysokość guza po chemioredukcji zmniejszyła się z 5,1 mm do 2,5 mm co stanowiło 49,5%. Wymiar południkowy zmniejszył się z 10,2 mm do 8,7 mm co stanowiło 16,1%, a równoleżnikowy z 9,7 mm do 7,9 mm co stanowiło 19,4%.

W wysokim stopniu zaawansowania choroby średnia wysokość guza po chemioredukcji zmniejszyła się z 10,4 mm do 5,5 mm co stanowiło 47,4%. Wymiar południkowy zmniejszył się z 15,3 mm do 12,5 mm co stanowiło 18,3%, a równoleżnikowy z 15,1 mm do 12,1 mm co stanowiło 20,2% (Tabela 37).

Tabela 37 Wymiary guzów przed i po chemioredukcji według stopnia zaawansowania choroby według klasyfikacji Reese-Ellsworth`a

Cecha	Niski stopień zaawansowania I-III				Wysoki stopień zaawansowania IV-V			
	Liczba Guzów	Średnia	-95% przedział ufn.	+95% przedział ufn.	Liczba guzów	Średnia	-95% przedział ufn.	+95% przedział ufn.
wysokość przed chemioredukcją	13	5,1	2,4	7,8	36	10,4	9,3	11,5
wysokość po chemioredukcji	13	2,5	1,2	3,9	36	5,5	4,8	6,1
średnie zmniejszenie wysokości w %	13	49,5%	44,9%	54,1%	36	47,4%	43,7%	51,0%
wymiar południkowy przed chemioredukcją	13	10,2	7,6	12,9	36	15,3	14,2	16,4
wymiar południkowy po chemioredukcji	13	8,7	6,2	11,2	36	12,5	11,5	13,5
średnie zmniejszenie wymiaru południkowego w %	13	16,1%	8,2%	24,0%	36	18,3%	14,4%	22,3%
wymiar równoleżnikowy przed chemioredukcją	13	9,7	7,4	12,1	36	15,1	14,3	16,0
wymiar równoleżnikowy po chemioredukcji	13	7,9	5,9	9,8	36	12,1	11,3	12,9
średnie zmniejszenie wymiaru równoleżnikowego w %	13	19,4%	13,7%	25,1%	36	20,2%	16,6%	23,7%

Ryc.21 Średnie procentowe zmniejszenie wymiarów guzów po chemioredukcji według stopnia zaawansowania choroby



Wartości testu Manna-Whitneya dla porównania średnich w grupach według zaawansowania choroby wyniosły dla wysokości guza $p=0,5946$, dla wymiaru południkowego $p=0,4827$ i dla wymiaru równoleżnikowego $p=0,9368$. Różnice nie były istotne statystycznie.

4.5.2 OCENA SKUTECZNOŚCI CHEMIOREDUKCJI W ZALEŻNOŚCI OD PŁCI

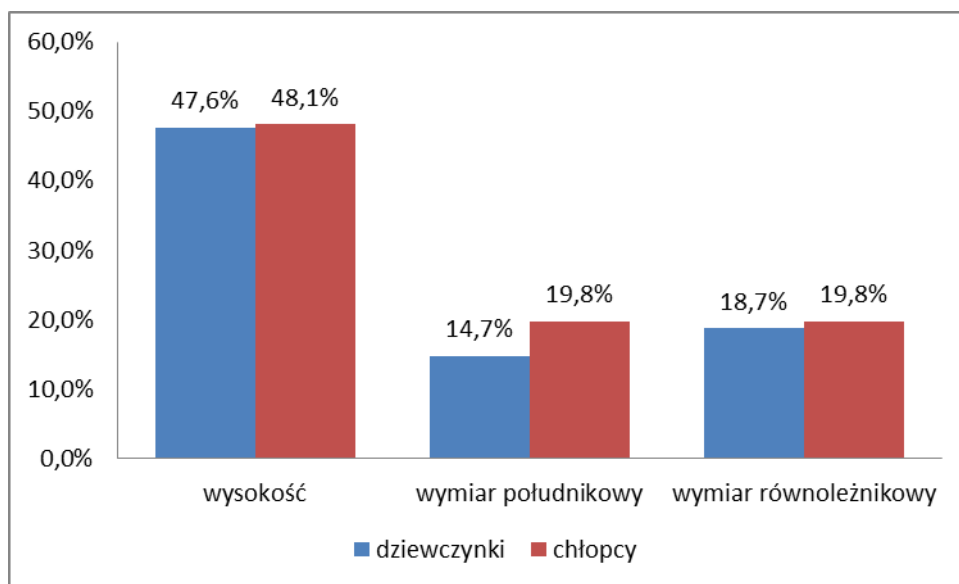
Średnia wysokość guza wśród dziewczynek przed chemioredukcją wynosiła 8,1 mm, a po chemioredukcji 4,1 mm co stanowiło 47,6%. Wymiar południkowy guza zmniejszył się z 12,9 mm do 11,1 mm co wynosiło 14,7%, a wymiar równoleżnikowy zmniejszył się z 12,6 mm do 10,2 mm co wynosiło 18,7%.

Wśród chłopców wysokość guza przed chemioredukcją wynosiła 9,7 mm, i zmniejszyła się do 5,1 mm po leczeniu co stanowiło 48,1%. Wymiar południkowy guza zmniejszył się o 19,8 % z 14,7 mm do 11,7 mm, a wymiar równoleżnikowy zmniejszył się o 20,8% z 14,5 mm do 11,5 mm. Wyniki przedstawiono w Tabeli 38 i na Rycinie 22.

Tabela 38 Średnie wymiary guzów przed i po chemioredukcji w grupach dziewczynek i chłopców

Cecha	Dziewczynki				Chłopcy			
	Liczba guzów	Średnia	-95% przedział ufn.	+95% przedział ufn.	Liczba guzów	Średnia	-95% przedział ufn.	+95% przedział ufn.
wysokość przed chemioredukcją	20	8,1	6,1	10,1	29	9,7	8,1	11,2
wysokość po chemioredukcji	20	4,1	3,1	5,1	29	5,1	4,1	6,0
średnie zmniejszenie wysokości w %	20	47,6%	43,3%	52,0%	29	48,1%	44,1%	52,2%
wymiar południkowy przed chemioredukcją	20	12,9	10,7	15,1	29	14,7	13,4	16,0
wymiar południkowy po chemioredukcji	20	11,1	9,0	13,1	29	11,7	10,6	12,9
średnie zmniejszenie wymiaru południkowego w %	20	14,7%	10,2%	19,3%	29	19,8%	14,8%	24,8%
wymiar równoleżnikowy przed chemioredukcją	20	12,6	10,5	14,6	29	14,5	13,3	15,7
wymiar równoleżnikowy po chemioredukcji	20	10,2	8,6	11,9	29	11,5	10,4	12,6
średnie zmniejszenie wymiaru równoleżnikowego w %	20	18,7%	15,7%	21,8%	29	19,8%	14,8%	24,8%

Ryc.22 Średnie procentowe zmniejszenie wymiarów guzów po chemioredukcji w grupach dziewczynek i chłopców



Wartości testu Manna-Whitneya dla porównania średnich w grupach według płci wyniosły dla wysokości guza $p=0,7680$, dla wymiaru południkowego $p=0,2765$ i dla wymiaru równoleżnikowego $p=1,0000$. Różnice nie były istotne statystycznie.

4.5.3 OCENA SKUTECZNOŚCI CHEMIOREDUKCJI W ZALEŻNOŚCI OD POSTACI CHOROBY

Średnia wysokość guza w postaci jednoocnej siatkówczaka zmniejszyła się o 50,0% z 10,7 mm do 5,4 mm, wymiar południkowy zmniejszył się o 17,7% z 15,5 mm do 12,6 mm a wymiar równoleżnikowy o 20,8% z 15,0 mm do 11,8 mm.

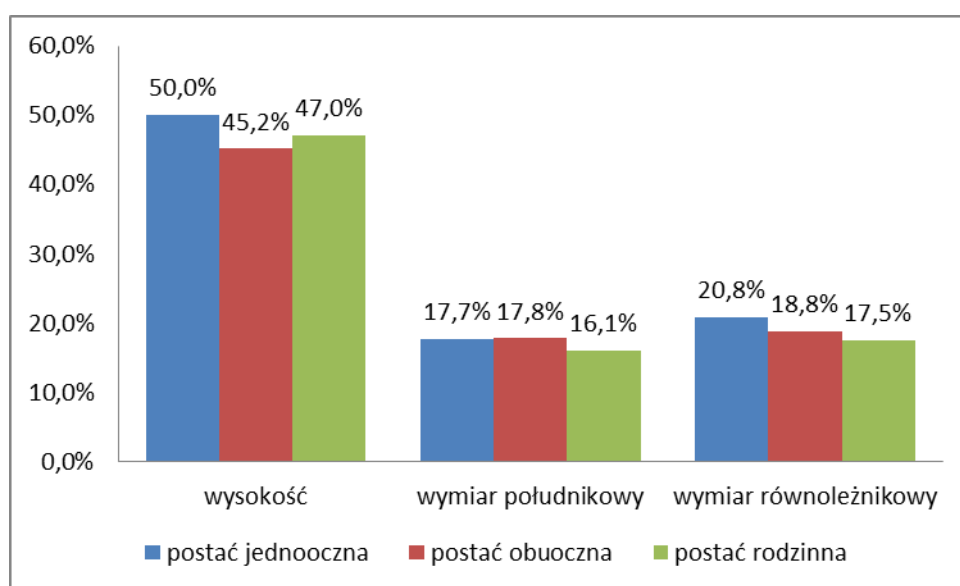
Średnia wysokość guza w postaci obuocnej siatkówczaka zmniejszyła się o 45,2% z 6,8 mm do 3,8 mm, wymiar południkowy zmniejszył się o 17,8% z 11,9 mm do 9,9 mm a wymiar równoleżnikowy o 18,8% z 12,0 mm do 9,9 mm.

W postaci rodzinnej średnia wysokość guza zmniejszyła się o 47,0% z 3,5 mm do 1,9 mm, wymiar południkowy zmniejszył się o 16,1% z 8,6 mm do 7,1 mm, a wymiar równoleżnikowy zmniejszył się o 17,5% z 8,8 mm do 7,3 mm. Wyniki przedstawiono w Tabeli 39 i na Rycinie 23.

Tabela 39 Średnie wymiary guzów przed i po chemioredukcji w postaci jednoocznej i obuocznej

Cecha	Postać jednooczna choroby				Postać obuoczna choroby				W tym postać rodzinna	
	Liczba guzów	Średnia	-95% przedział ufn.	+95% przedział ufn.	Liczba guzów	Średnia	-95% przedział ufn.	+95% przedział ufn.	Liczba guzów	Średnia
wysokość przed chemioredukcją	28	10,7	9,3	12,1	21	6,8	5,0	8,6	8	3,5
wysokość po chemioredukcji	28	5,4	4,5	6,2	21	3,8	2,7	4,8	8	1,9
średnie zmniejszenie wysokości w %	28	50,0%	46,2%	53,8%	21	45,2%	40,6%	49,7%	8	47,0%
wymiar południkowy przed chemioredukcją	28	15,5	14,3	16,7	21	11,9	9,9	14,0	8	8,6
wymiar południkowy po chemioredukcji	28	12,6	11,6	13,7	21	9,9	8,0	11,9	8	7,1
średnie zmniejszenie wymiaru południkowego w %	28	17,7%	13,2%	22,2%	21	17,8%	12,0%	23,6%	8	16,1%
wymiar równoleżnikowy przed chemioredukcją	28	15,0	13,8	16,2	21	12,0	10,1	13,8	8	8,8
wymiar równoleżnikowy po chemioredukcji	28	11,8	10,8	12,7	21	9,9	8,1	11,6	8	7,3
średnie zmniejszenie wymiaru równoleżnikowego w %	28	20,8%	17,0%	24,6%	21	18,8%	13,9%	23,7%	8	17,5%

Ryc.23 Średnie procentowe zmniejszenie wymiarów guzów po chemioredukcji w grupach według postaci choroby



Wartości testu Manna-Whitneya dla porównania średnich w grupach według postaci choroby wyniosły dla wysokości guza $p=0,1664$, dla wymiaru południkowego $p=1,0000$ i dla wymiaru równoleżnikowego $p=0,3372$. Różnice nie były istotne statystycznie.

4.6 OCENA OSTROŚCI WZROKU PO LECZENIU

Wyniki badania najlepiej skorygowanej ostrości wzroku do dali podzielono na 4 grupy: od 1,0 do 0,5, od 0,4 do 0,01, od liczenia palców do poczucia światła i brak poczucia światła (Tabela 40 i Rycina 24).

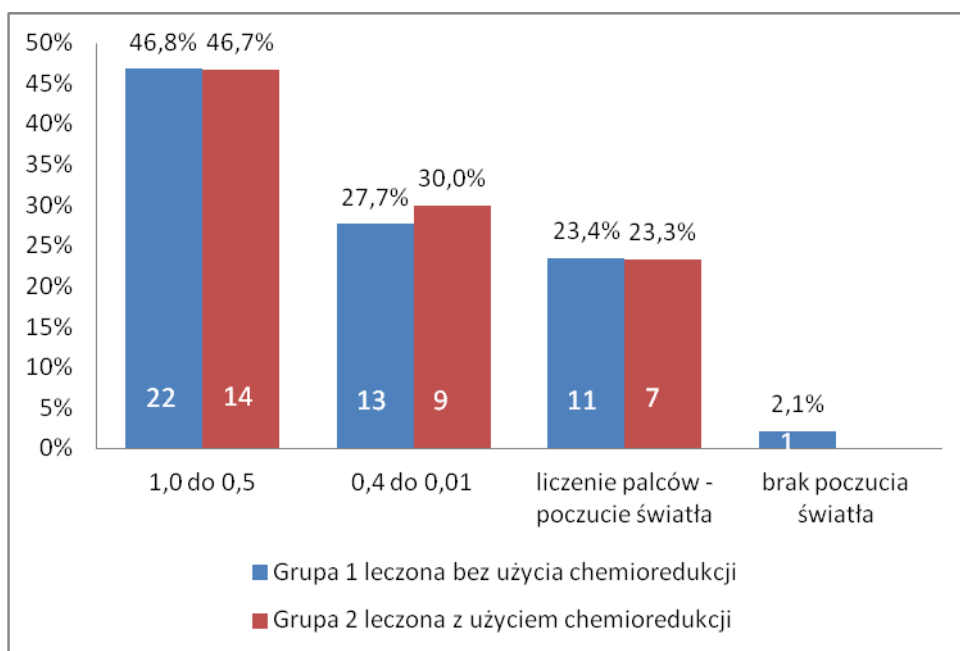
W grupie pierwszej leczonej bez użycia chemioredukcji liczba oczu z najlepszą ostrością wzroku od 1,0 do 0,5 wynosiła 22 co stanowi 46,8%. W grupie drugiej leczonej z użyciem chemioredukcji było odpowiednio 14 oczu co stanowi 46,7%. Liczba oczu z ostrością wzroku od 0,4 do 0,01 wynosiła w grupie pierwszej 13 co stanowiło 27,7% a w grupie drugiej 9 co stanowiło 30,0%. Liczba oczu z niską ostrością wzroku od liczenia palców do poczucia światła wynosiła w grupie pierwszej 11 co stanowi 23,4% a w grupie drugiej 7 co stanowi 23,3%. W grupie pierwszej brak poczucia światła stwierdzono w 1 oku.

Tabela 40 Zestawienie wyników badań ostrości wzroku

Ostrość wzroku do dali	Grupa 1 leczona bez chemioredukcji liczba/procent oczu		Grupa 2 leczona przy użyciu chemioredukcji liczba/procent oczu	
	1,0 do 0,5	22	46,8%	14
0,4 do 0,1	13	27,7%	9	30,0%
liczenie palców – poczucie światła	11	23,4%	7	23,3%
brak poczucia światła	1	2,1%	0	0%
razem oczu	47	100,0%	30	100%

Odsetek oczu w każdej z grup jest bardzo zbliżony jednak zbyt mała liczba oczu w grupach uniemożliwia analizę statystyczną. Dla zobrazowania podobieństw w grupach zestawiono je na poniższej rycinie.

Ryc. 24 Wyniki badania ostrości wzroku w grupach



4.7 ANALIZA LICZBY PRZERZUTÓW ORAZ POJAWIENIA SIĘ WTÓRNYCH I INNYCH NOWOTWORÓW W ZALEŻNOŚCI OD ZASTOSOWANEJ METODY LECZENIA

W grupie pierwszej leczonej bez użycia chemioterapii stwierdzono 13 przypadków przerzutów odległych wśród 138 leczonych dzieci (9,4%). W 8 przypadkach stwierdzono przerzuty do centralnego systemu nerwowego, który był najczęstszą lokalizacją. W 3 przypadkach wystąpiły przerzuty do kości. Były to kość udowa, żebro i żuchwa. Po jednym przypadkiem na szpik kostny oraz skórę głowy.

Nowotwory wtórne w grupie pierwszej wystąpiły w 1 przypadku (0,7%), w którym stwierdzono mięsaka kościopochodnego u chłopca po teleradioterapii oczodołu. Wśród innych nowotworów dzieci grupy pierwszej rozpoznano w 1 przypadku (0,7%) raka tarczycy z przerzutami do węzłów chłonnych u dziewczynki po usunięciu gałki ocznej z następczą brachyterapią oczodołu.

W grupie drugiej leczonej z użyciem chemioterapii wśród 68 leczonych dzieci nie stwierdzono przypadków przerzutów odległych ani nowotworów wtórnych. U jednego chłopca P.S. wystąpiła przewlekła białaczka szpikowa, która zawiązana była z obecnością chromosomu philadelphia. Dziecko poddano leczeniu z zastosowaniem przeszczepu szpiku kostnego uzyskując trwałą remisję.

Tabela 41 Przerzuty odległe, nowotwory wtórne i inne nowotwory.

Przerzuty	Grupa 1 leczona bez użycia chemioredukcji	Grupa 2 leczona z użyciem chemioredukcji
centralny system nerwowy	8 (5,8%)	0
Kości	3 (2,2%)	0
szpik kostny	1 (0,7%)	0
Skóra	1 (0,7%)	0
Nowotwory wtórne		
mięsak kościopochodny	1 (0,7%)	0
Inne nowotwory		
rak tarczycy	1 (0,7%)	0
przewlekła białaczka szpikowa	0	1 (1,5%)

Przerzuty wystąpiły wyłącznie w grupie pierwszej, w której nie stosowano chemioredukcji. Zbyt mały odsetek przypadków uniemożliwił przeprowadzenie analizy statystycznej.

Jeden nowotwór wtórny wystąpił w grupie pierwszej leczonej bez użycia chemioredukcji. Ze względu na różnice w grupach dotyczące najistotniejszych czynników ryzyka powstawania nowotworów wtórnych (liczba radioterapii ze źródła zewnętrznego tabela 42 oraz czas obserwacji tabela 45) nie można przeprowadzić analizy statystycznej.

Tabela 42 Liczba radioterapii ze źródła zewnętrznego w obu grupach

	Grupa 1 leczona bez użycia chemioredukcji	Grupa 2 leczona z użyciem chemioredukcji	Wartość p testu istotności różnic między grupami
zastosowano radioterapię ze źródła zewnętrznego	21 11,3%	1 1,1%	0,0000
nie zastosowano radioterapii ze źródła zewnętrznego	165 88,7%	90 98,9%	
razem oczu	186	91	

4.8 PORÓWNANIE LICZBY ZGONÓW PACJENTÓW, CZASU OBSERWACJI ORAZ PRAWDOPODOBIENSTWA PRZEŻYCIA W OBYDWU GRUPACH

Liczba zgonów w grupie pierwszej leczonej bez chemioredukcji wyniosła 13 wśród 138 leczonych dzieci, co stanowiło 9,4%. W grupie drugiej leczonej z użyciem chemioredukcji zmarło tylko jedno dziecko K.S. (1,5%) spośród 68 dzieci. W badaniu histopatologicznym usuniętej gałki ocznej stwierdzono obecność siatkówczaka naciekającego powierzchownie tarczę nerwu wzrokowego przed blaszkę sitową. Po trzech miesiącach od usunięcia gałki ocznej ocznej wystąpiła wznowa w oczodole. Nowotwór uległ progresji z zajęciem przez ciągłość centralnego systemu nerwowego. Pomimo zastosowania chemioterapii drugiej, trzeciej i czwartej linii oraz radioterapii ośrodkowego układu nerwowego i oczodołu nastąpił zgon dziecka.

Różnica liczby zgonów jest istotna statystycznie $p=0,0341$. Wyniki przedstawiono w Tabeli 43.

Tabela 43 Liczba zgonów w grupach

Liczba pacjentów	Grupa 1 leczona bez użycia chemioredukcji	Grupa 2 leczona z użyciem chemioredukcji	Wartość p testu istotności różnic między grupami
żyjących w okresie obserwacji	125 90,6%	67 98,5%	0,0341
zmarłych w okresie obserwacji	13 9,4%	1 1,5%	
Razem pacjentów	138	68	

Dane dotyczące czasu od momentu postawienia diagnozy do wystąpienia zgonu dzieci w obu grupach zestawiono w Tabeli 44.

Tabela 44 Czas w miesiącach od postawienia rozpoznania do wystąpienia zgonu

	Grupa 1 leczona bez chemioredukcji	Grupa 2 leczona przy użyciu chemioredukcji
N	13	1
Średnia	26,7	29,0
95% przedział ufności dla średniej	17,3	
	36,1	
Mediana	21,0	
Minimum	3	
maksimum	79	
odch.std	19,0	

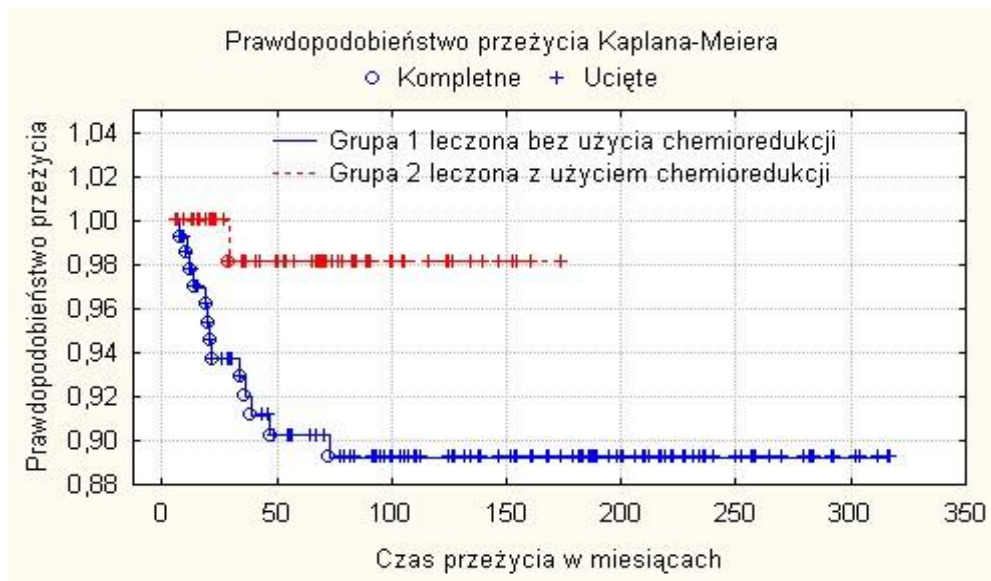
Czas obserwacji pacjentów w grupie pierwszej leczonej bez chemioredukcji, którzy zgłosili się do Kliniki w latach 1984-1998 wynosi średnio 134,5 miesięcy, najkrótszy czas obserwacji wynosi 6 miesięcy, najdłuższy 317 miesięcy. W grupie drugiej leczonej z użyciem chemioredukcji średni czas obserwacji pacjentów, którzy zgłosili się do leczenia w latach 1995-2011 wynosi 70,8 miesiąca, najkrótszy czas obserwacji to 6, a najdłuższy 174 miesiące. Szczegółowe dane dotyczące czasu obserwacji w miesiącach zebrano w Tabeli 45.

Tabela 45. Czas obserwacji dzieci w grupach

	Grupa 1 leczona bez użycia chemioredukcji	Grupa 2 leczona z użyciem chemioredukcji	Obie grupy razem
N	138	68	207
Średnia	134,5	70,8	113,4
95% przedział ufności dla średniej	121,2	59,9	101,3
	147,8	81,6	125,0
Mediana	130,0	68,5	92,5
Minimum	6	6	6
maksimum	317	174	317
odch.std	94,3	44,7	86,7

5 letnie prawdopodobieństwo przeżycia pacjentów z grupy pierwszej leczonej bez użycia chemioredukcji wyniosło 0,9025, a pacjentów z grupy drugiej leczonej z użyciem chemioredukcji 0,9553. Dla porównania krzywych przeżycia wykonano test Gehana, różnice są istotne statystycznie $p=0,0463$.

Ryc. 25 Krzywe przeżycia w grupie dzieci leczonych bez użycia chemioredukcji i w grupie dzieci leczonych z użyciem chemioredukcji

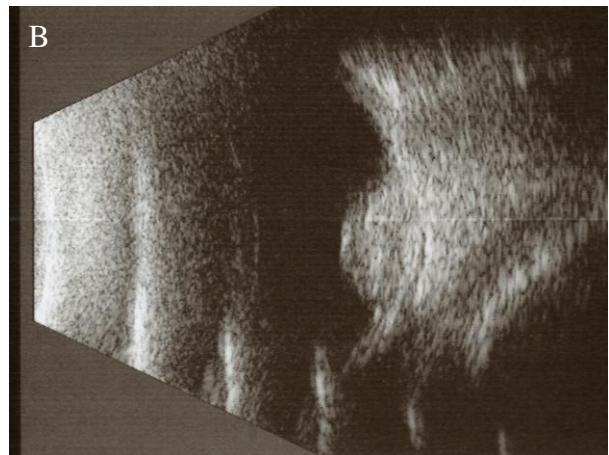
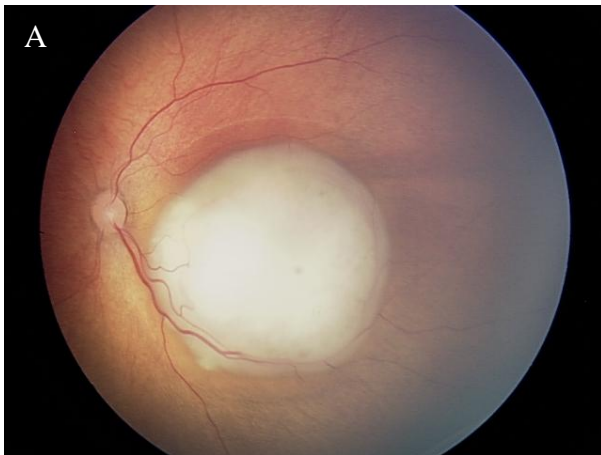


4.9 DOKUMENTACJA FOTOGRAFICZNA I ULTRASONOGRAFICZNA WYBRANYCH PRZYPADKÓW

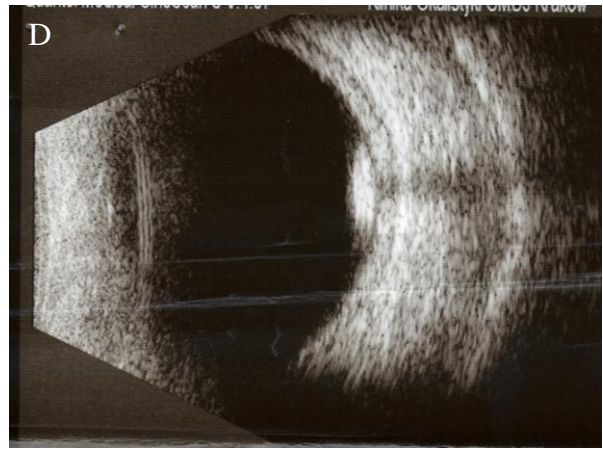
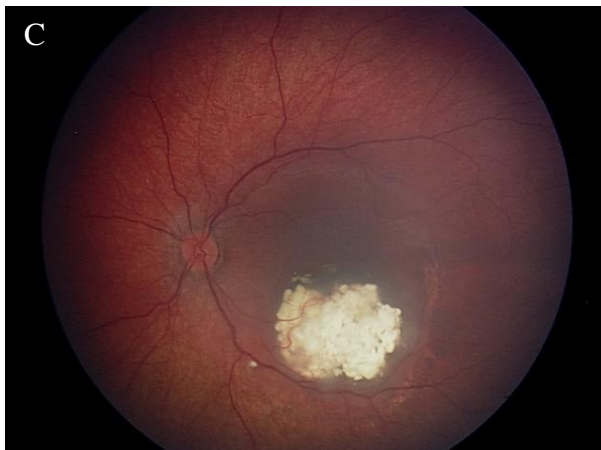
Przypadek 1

Dziecko Z.K. z przypadkowo rozpoznaną, jednooczną postacią siatkówczaka w wieku 4 miesięcy.

Fotografia (A) i obraz ultrasonograficzny (B) przedstawia siatkówczaka tylnego bieguna oka lewego przed chemioredukcją.



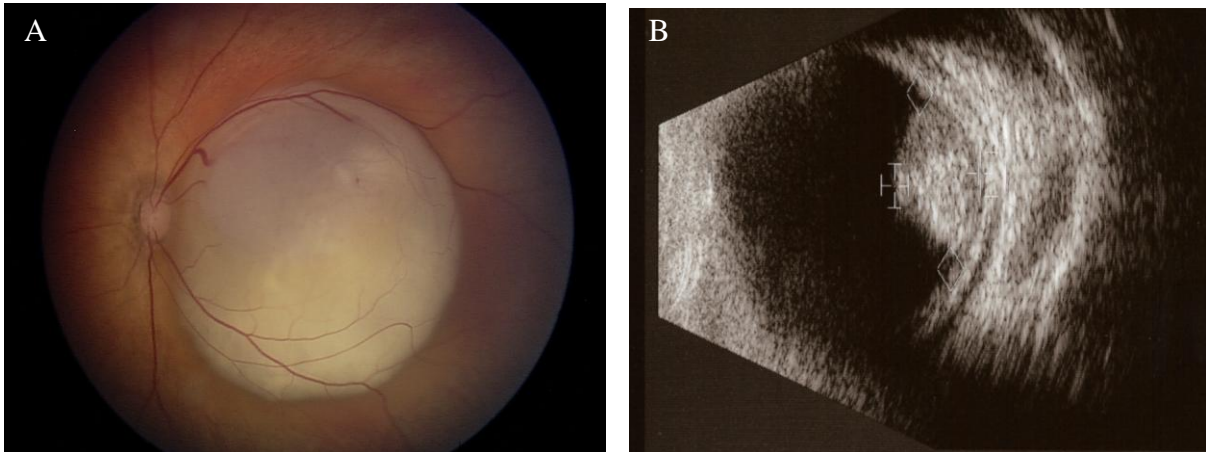
Fotografia (C) i obraz ultrasonograficzny (D) przedstawia regresję guza po 3 cyklach chemioredukcji.



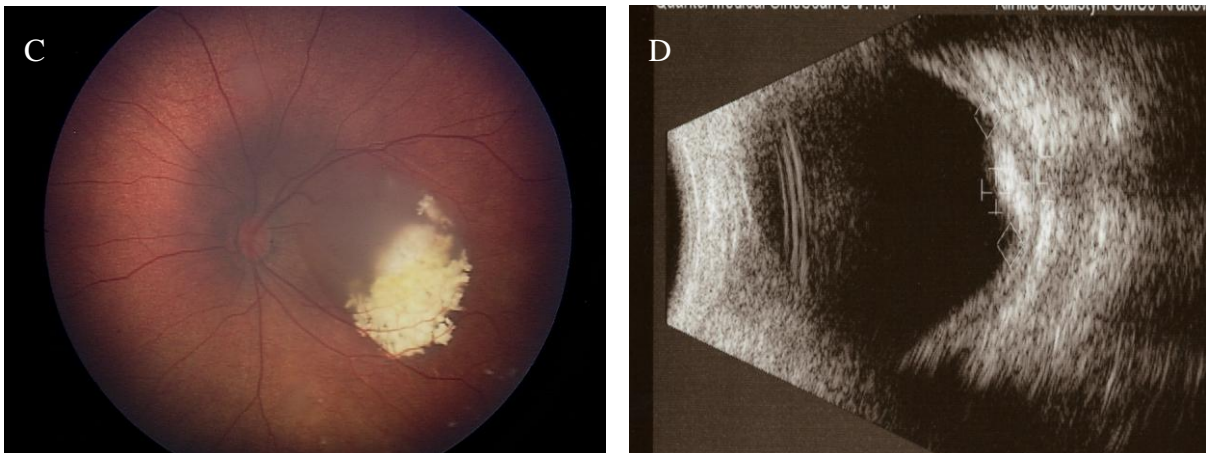
Przypadek 2

Dziecko C.L. w wieku 2 miesięcy z obuoczną postacią siatkówczaka rozpoznaną z powodu leukokorii.

Fotografia (A) i obraz ultrasonograficzny (B) przedstawia guz tylnego bieguna oka lewego sąsiadujący z tarczą nerwu wzrokowego.

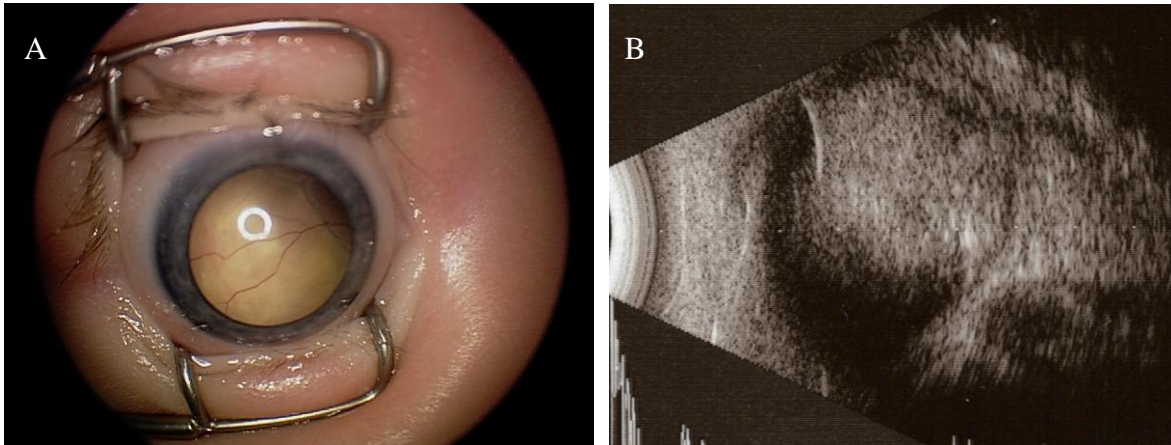


Stan po 3 cyklach chemioredukcji przed planowaną brachyterapią. Regresja guza (C i D). Pojawił się margines zdrowej siatkówki pomiędzy tarczą nerwu wzrokowego a guzem.

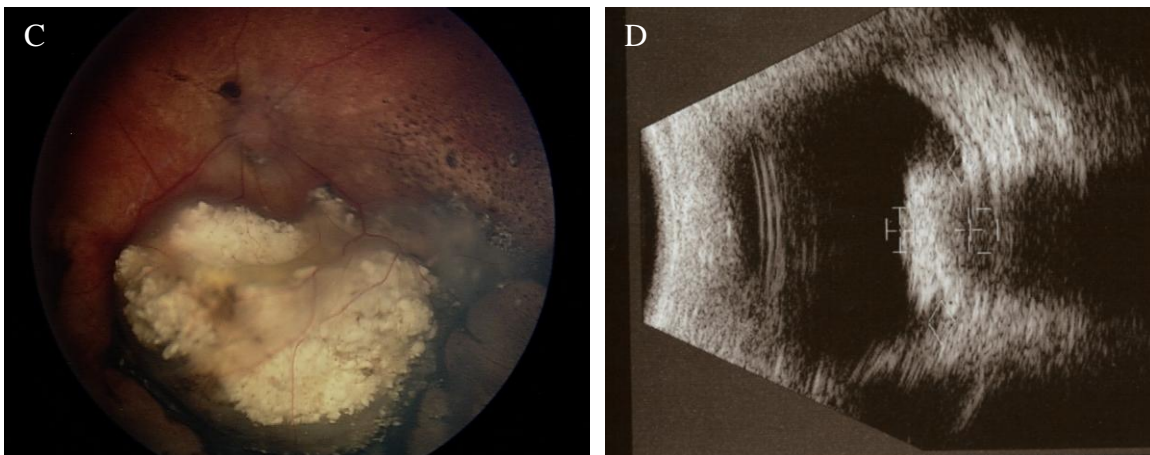


Przypadek 2

Fotografia (A) i obraz ultrasonograficzny (B) przedstawia oko prawe dziecka C.L. z siatkówczakiem egzofitycznym widocznym za soczewką, dającym objaw leukokorii i odwarstwiającym siatkówkę.

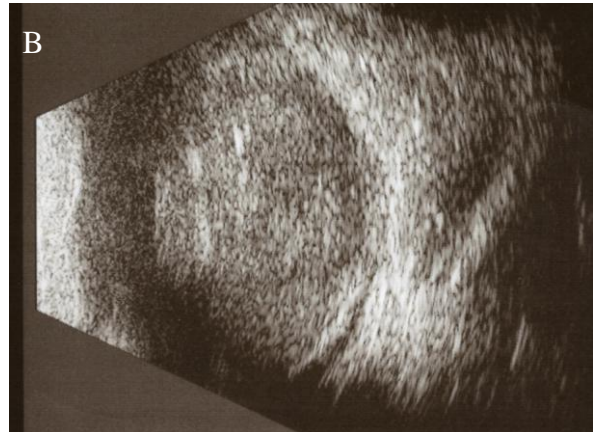
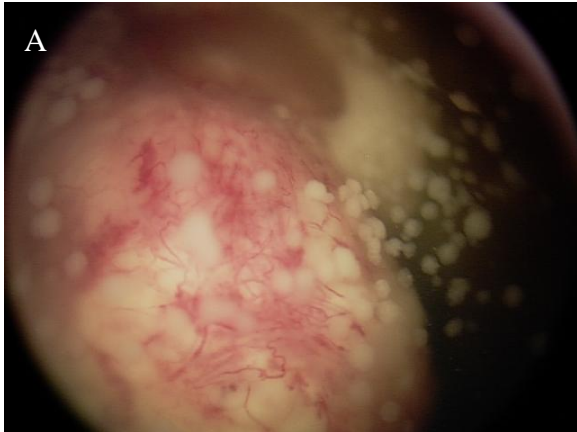


Stan po 3 cyklu chemioredukcji. Znaczna regresja guza, przyłożenie siatkówki, obwodowo widoczne skupiska barwnika pozostałe po odwarstwieniu siatkówki (C). Regresja guza w obrazie ultrasonograficznym (D).

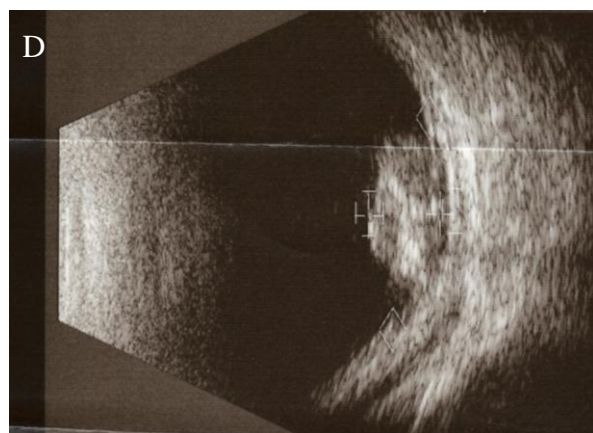
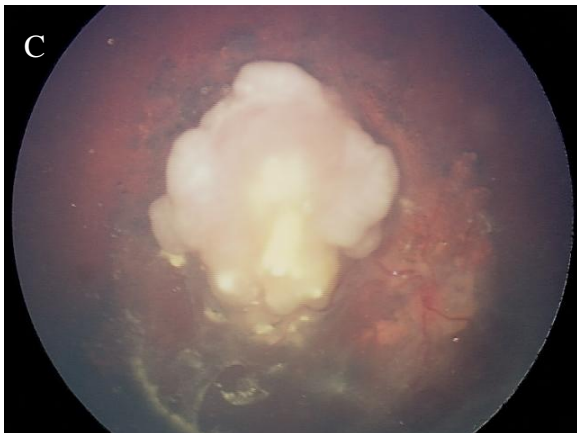


Przypadek 3

Dziecko P.K. lat 2,5 z jednooczną postacią siatkówczaka rozpoznaną z powodu zeza.
Fotografia (A) i obraz ultrasonograficzny (B) przedstawia dużego guza z licznymi odpryskami do komory ciała szklonego oraz siatką naczyń krwionośnych na powierzchni.



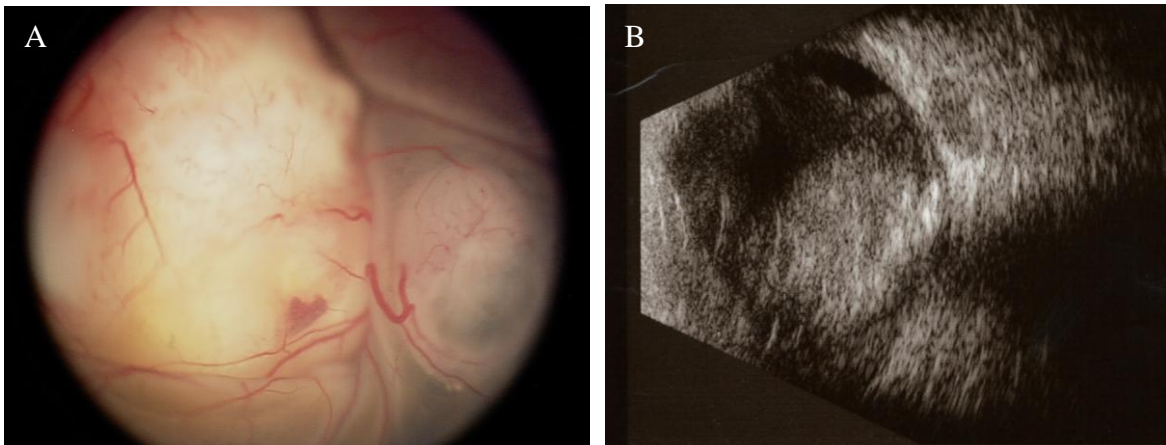
Stan po 3 cyklach chemioterapii z widoczną znaczną regresją guza oraz odprysków do komory ciała szklonego (C i D).



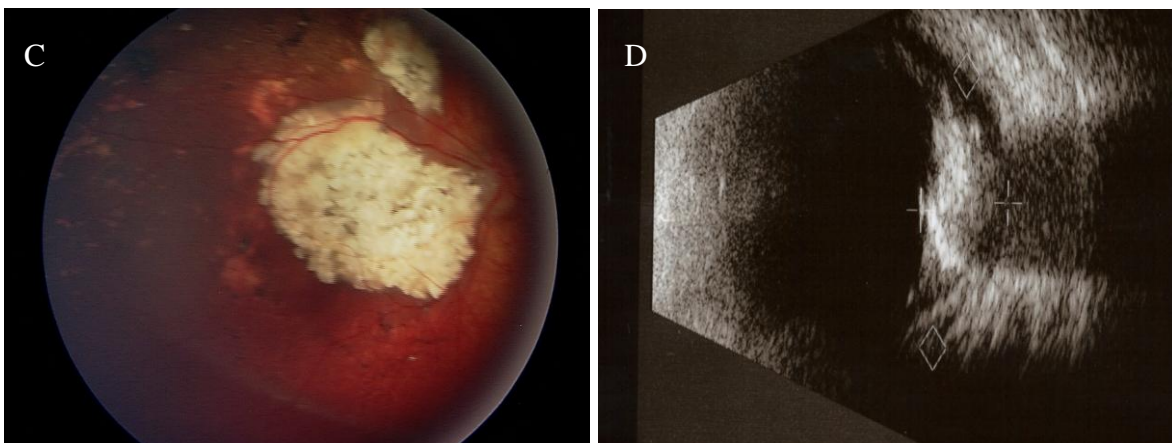
Przypadek 4

Pacjent B.P. w wieku 9 miesięcy z obustronną postacią siatkówczaka rozpoznaną z powodu zeza.

Fotografia (A) i obraz ultrasonograficzny (B) przedstawia egzofitycznego guza oka prawego z widocznym unaczynieniem własnym odwarstwiającego siatkówkę przed chemioredukcją.

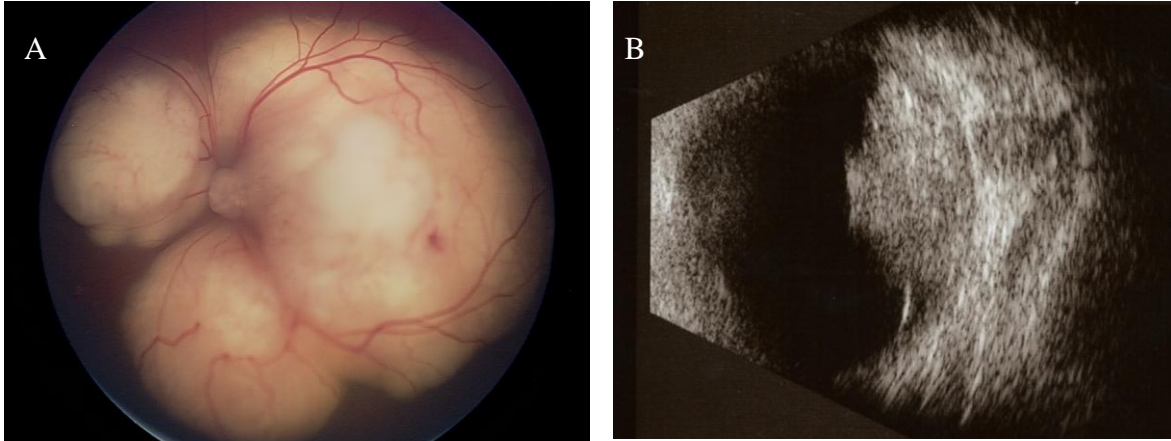


Stan po 3 cyklach chemioredukcji. Regresja i kalcyfikacja (zwapnienie mas) guza oraz przyłożenie siatkówki (C i D).

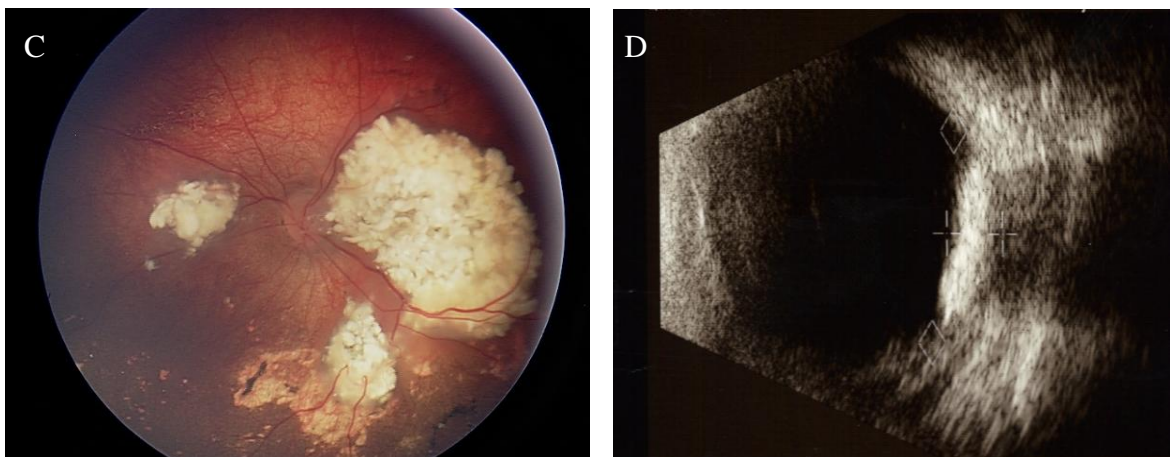


Przypadek 4

Fotografia (A) i obraz ultrasonograficzny (B) przedstawia oko lewe dziecka B.P. z siatkówczakiem przed chemioredukcją. Guzy otaczają tarczę nerwu wzrokowego.



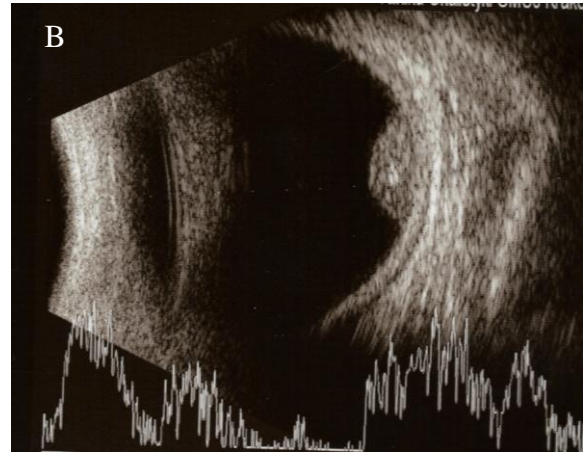
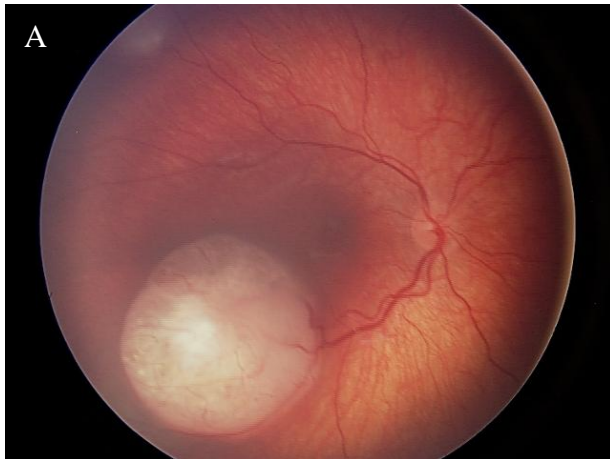
Po 3 cyklach chemioredukcji widoczna wyraźna regresja z podziałem na trzy główne masy guza oraz uwapnione odpryski podsiatkówkowe rozproszone w dolnych kwadrantach dna oka (C i D).



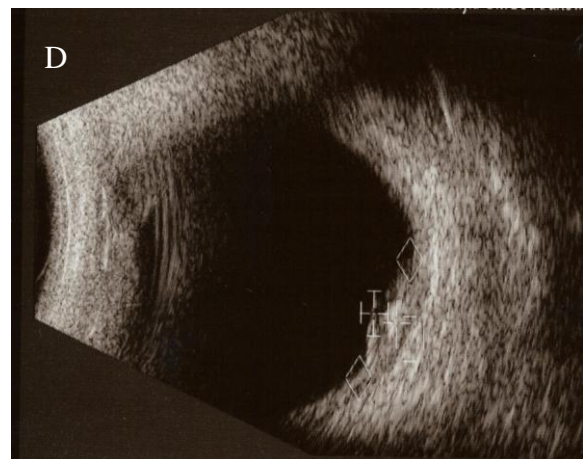
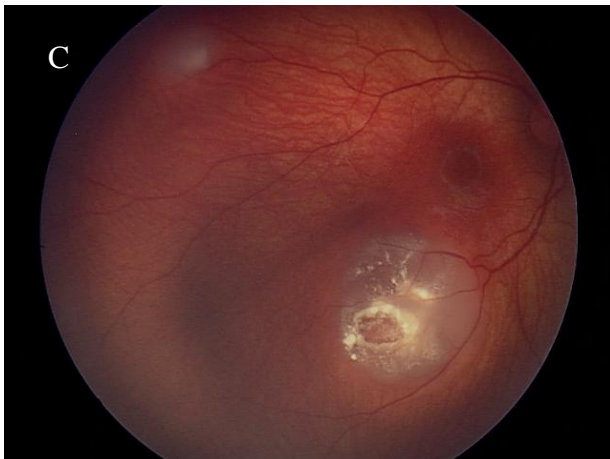
Przypadek 5

Dziecko S.M. w wieku 9 miesięcy z obuoczną, wielogniskową postacią siatkówczaka rozpoznaną z powodu zeza.

Fotografia (A) i obraz ultrasonograficzny (B) przedstawia dwa guzy bez odprysków i bez otaczającego płynu podsiatkówkowego. Większy guz zlokalizowany centralnie, mniejszy obwodowo.

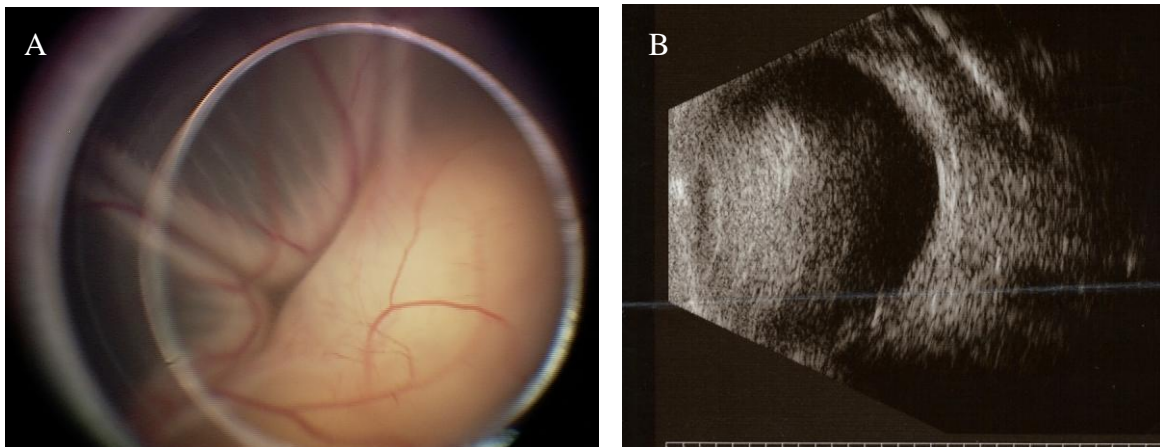


Stan po 3 cyklach chemioredukcji. Oba guzy uległy częściowej regresji (C i D).

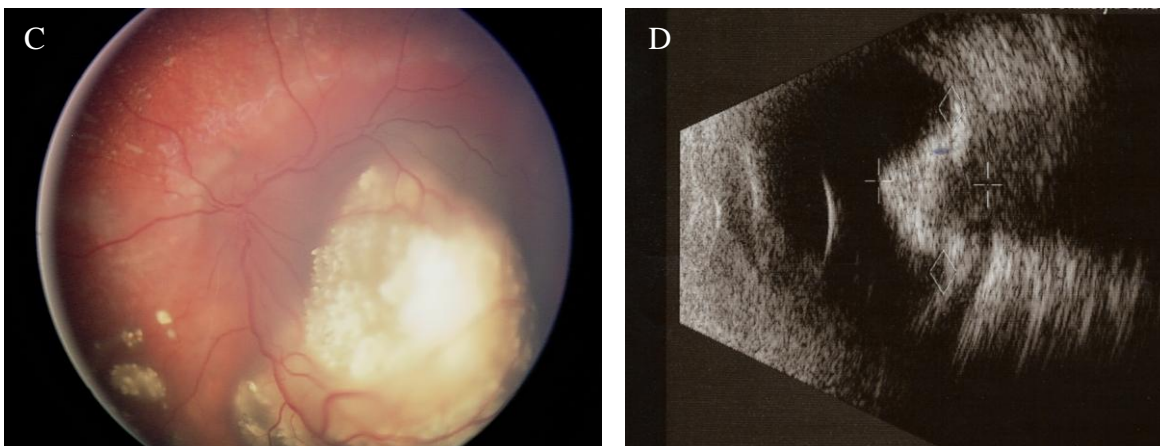


Przypadek 6

U dziecka S.L. w wieku 2 miesięcy rozpoznano jednoocznego siatkówczaka z powodu leukokorii. Fotografia (A) i obraz ultrasonograficzny (B) przedstawia egzofitycznego guza oka lewego z towarzyszącym, wysiękowym odwarstwieniem siatkówki przed chemioredukcją.



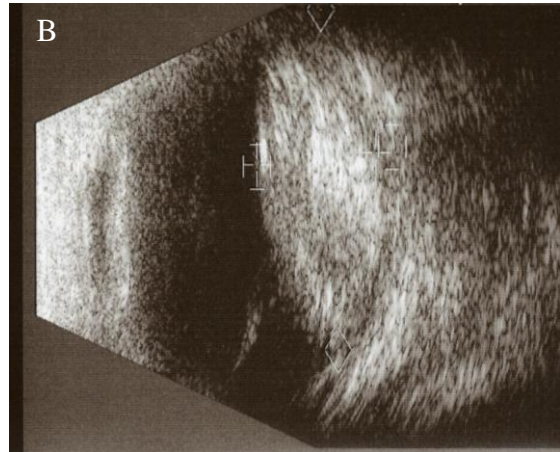
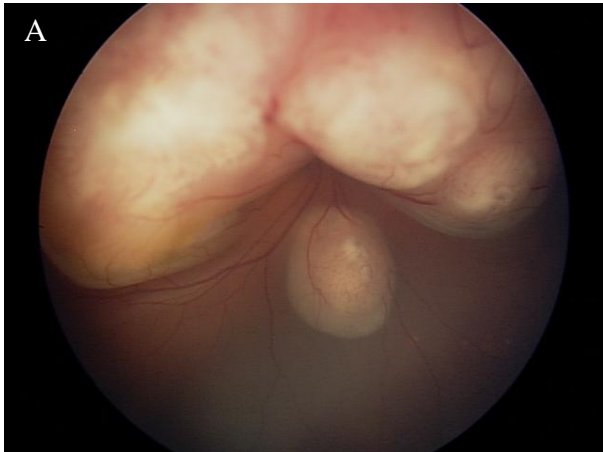
Stan po chemioredukcji. Regresja guza z przyłożeniem siatkówki. Guz pozostaje otoczony marginesem odwarstwionej siatkówki (C i D).



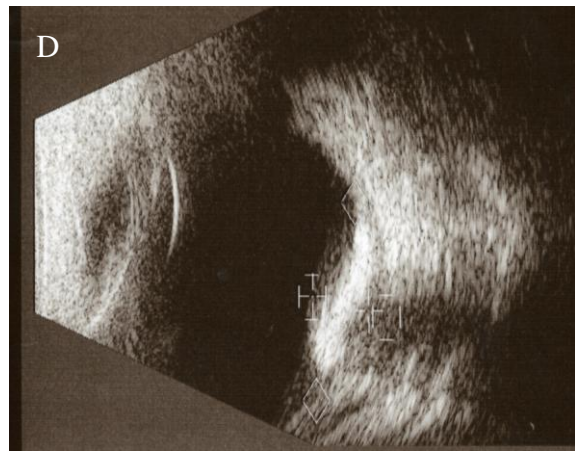
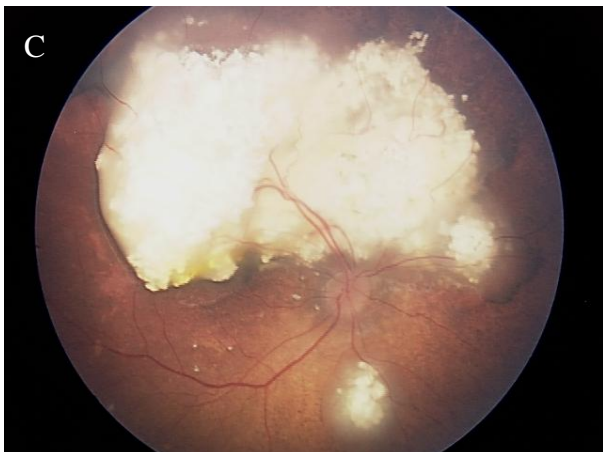
Przypadek 7

Dziecko W.N. w wieku 9 miesięcy-z obuoczną postacią siatkówczaka, rozpoznaną z powodu zeza.

Fotografia (A) i obraz ultrasonograficzny (B) przedstawia dwa guzy, większy z nich przesłania tarczę nerwu wzrokowego, uniemożliwiając jej oftalmoskopowi ocenę.



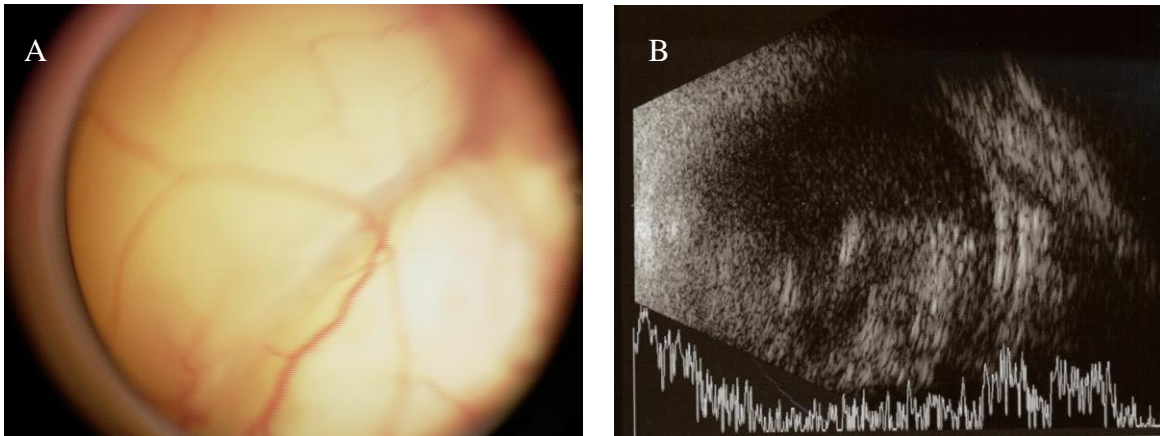
Stan po 3 cyklach chemioredukcji. Guzy uległy regresji z uwidocznieniem tarczy nerwu wzrokowego. Widoczne uwapnione odpryski podsiatkówkowe i do ciała szklistego (C i D).



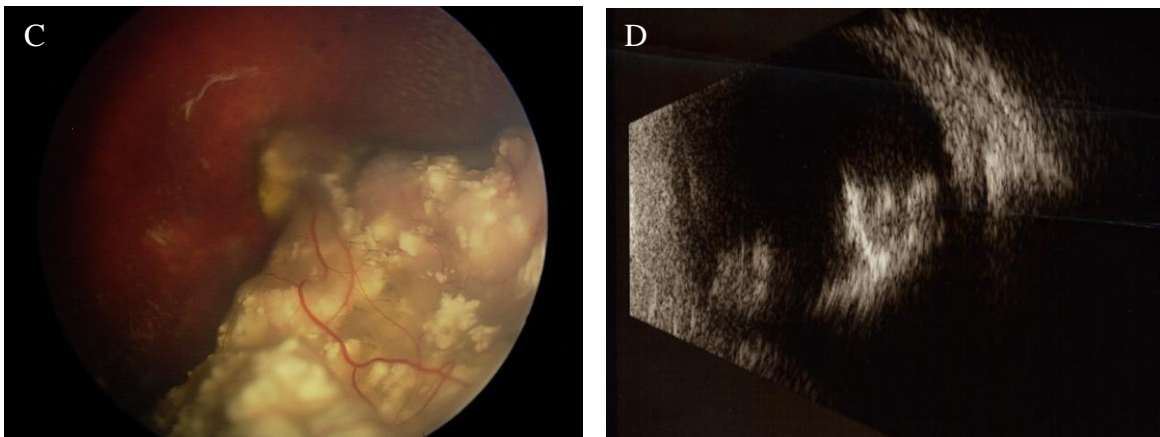
Przypadek 8

Dziecko M.D. w wieku 10 miesięcy-z jednooczną postacią siatkówczaka, rozpoznaną z powodu leukokorii.

Fotografia (A) i obraz ultrasonograficzny (B) przedstawia guza wypełniającego komorę ciała szklanego.



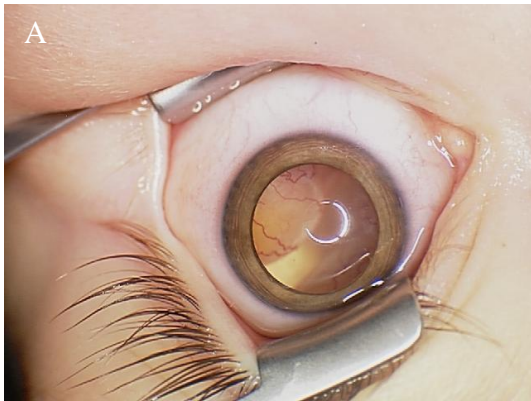
Stan po 3 cyklach chemioredukcji. Widoczna wyraźna regresja guza (C i D).



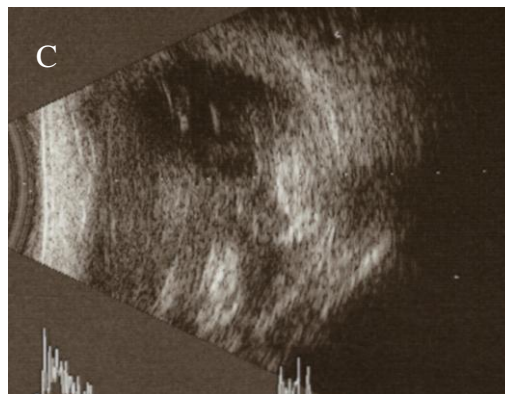
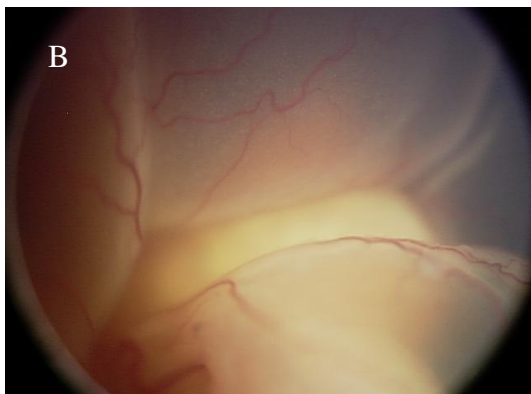
Przypadek 9

Dziecko K.C. w wieku 11 miesięcy-z obustronną postacią siatkówczaka rozpoznaną z powodu leukokorii.

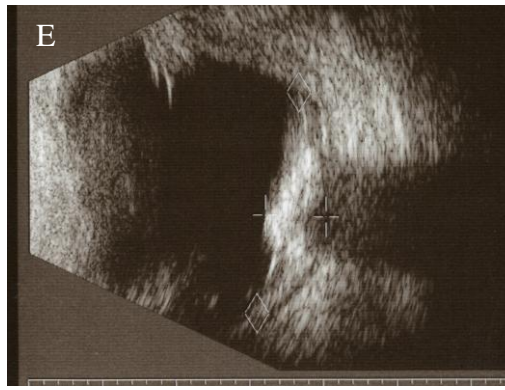
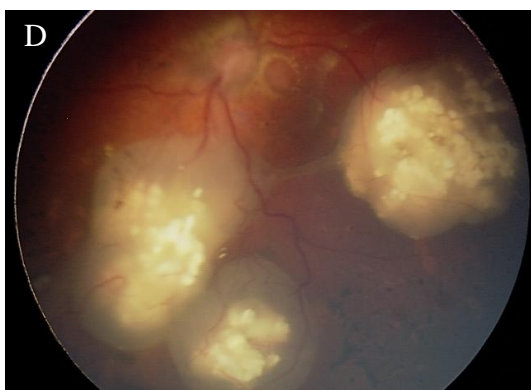
Fotografia (A) przedstawia objaw leukokorii oka lewego.



Fotografia (B) i obraz ultrasonograficzny (C) przedstawia egzofitycznego siatkówczaka oka lewego z towarzyszącym wysiękowym odwarstwieniem siatkówki przed chemioredukcją.

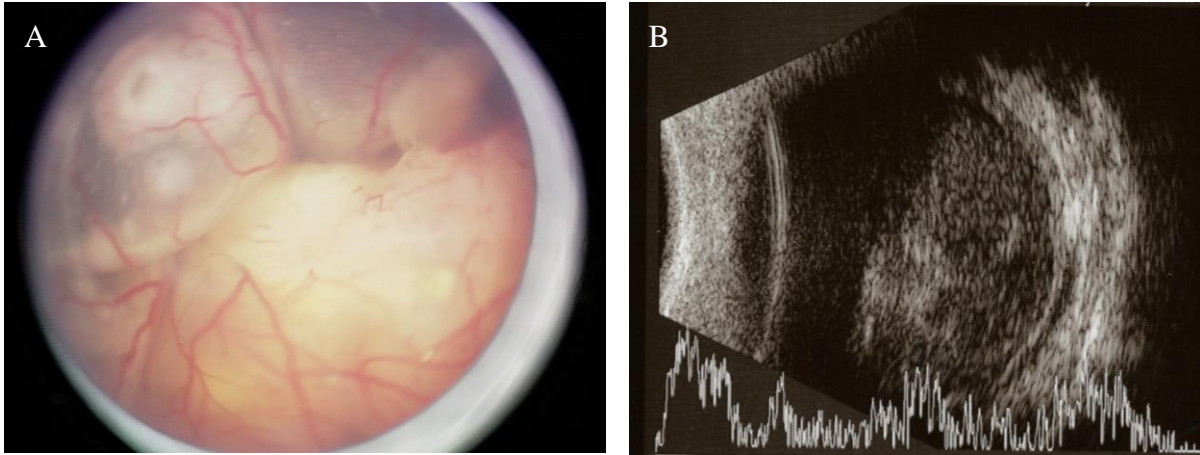


Stan po 3 cyklach chemioredukcji. Regresja guza, przyłożenie siatkówki oka lewego (D i E).

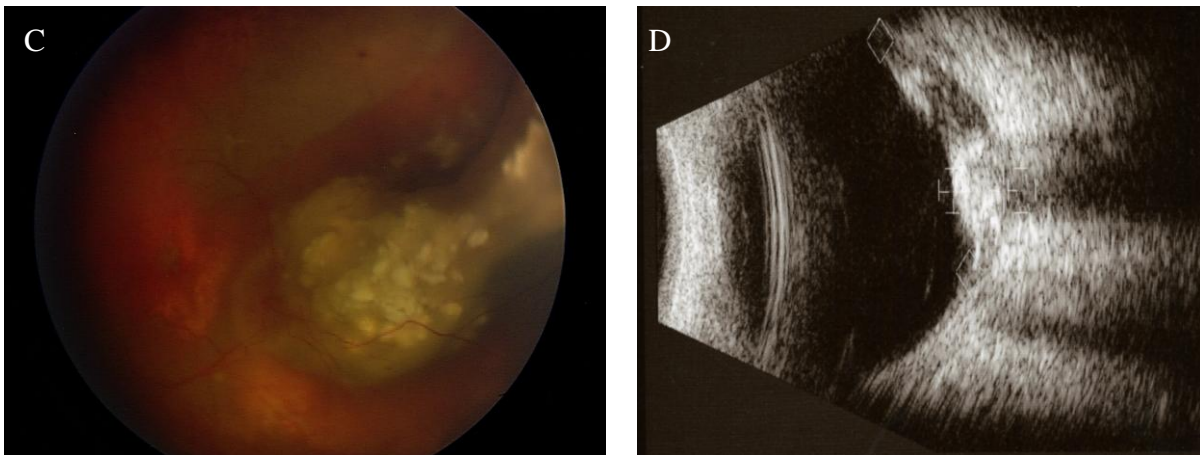


Przypadek 10

Dziecko J.A. 1,5 lat-z jednostronnym siatkówczakiem rozpoznanym z powodu leukokorii.
Fotografia (A) i obraz ultrasonograficzny (B) przedstawia bogato unaczynionego guza z towarzyszącym odwarstwieniem siatkówki oka prawego.

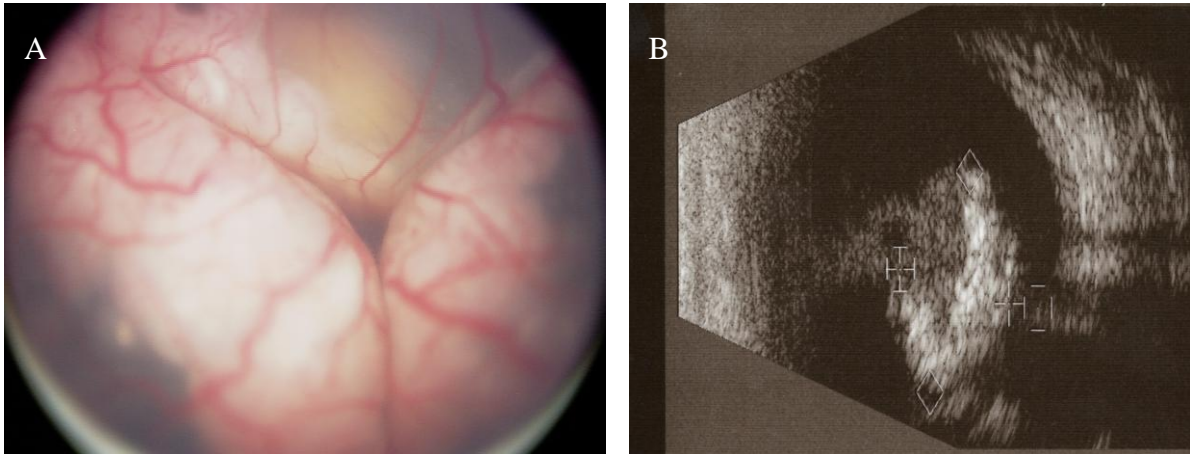


Stan po 3 cyklach chemioredukcji. Regresja guza, obliteracja naczyń i przyłożenie siatkówki oka prawego (C i D).

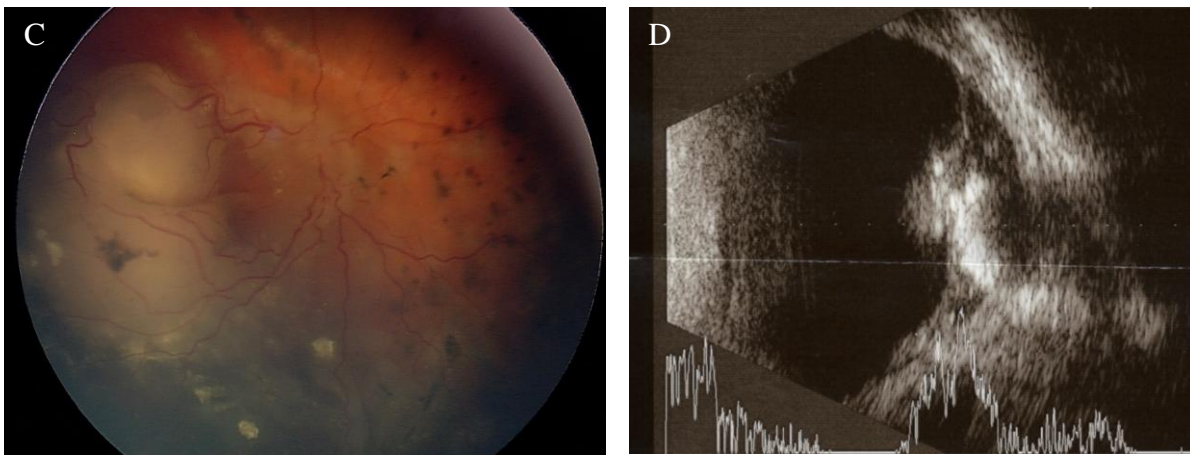


Przypadek 11

Dziecko K.A. w wieku lat 1-z jednooczną postacią siatkówczaka rozpoznaną z powodu zeza. Fotografia (A) i obraz ultrasonograficzny (B) przedstawia guza rosnącego podsiatkówkowo z towarzyszącym wysiękowym odwarstwieniem siatkówki.

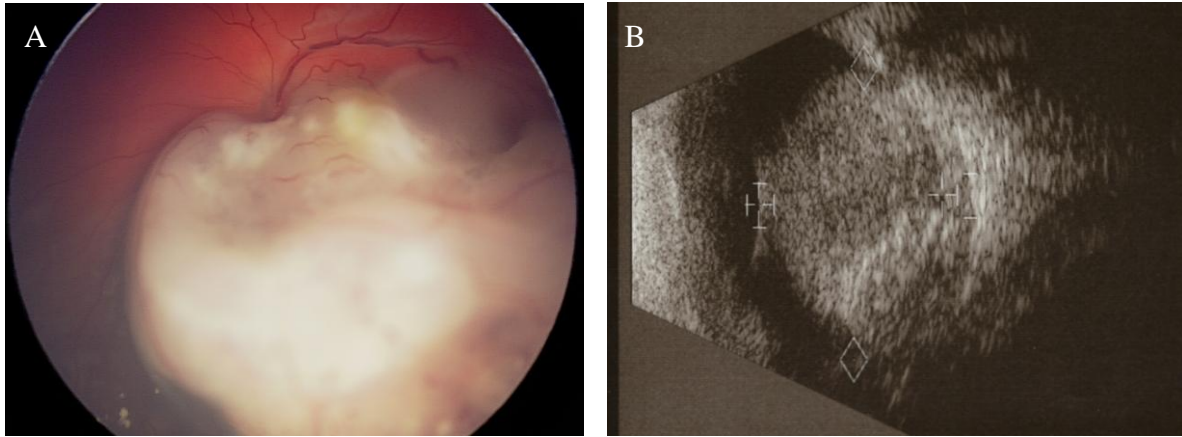


Stan po 3 cyklu chemioredukcji. Widoczna regresja guza oraz częściowe wchłonięcie płynu podsiatkówkowego z powstaniem skupisk barwnika (C i D).

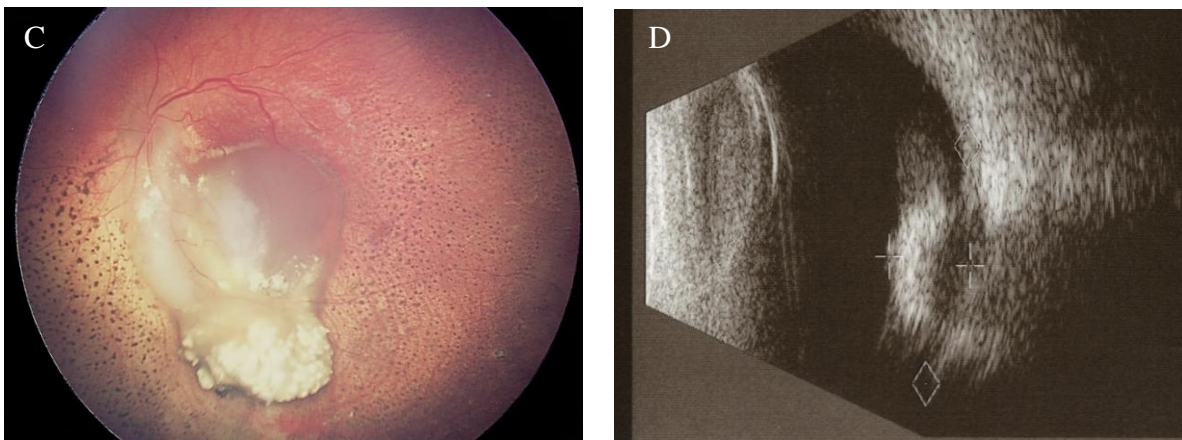


Przypadek 12

Dziecko L.M. lat 1,5 z-jednooczną postacią siatkówczaka rozpoznaną z powodu leukokorii.
Fotografia (A) i obraz ultrasonograficzny (B) przedstawia guza przesłaniającego tarczę nerwu
wzrokowego oka lewego.



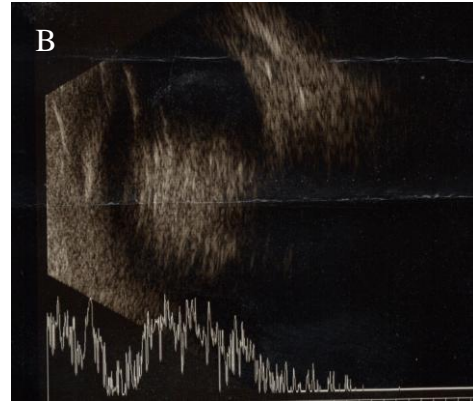
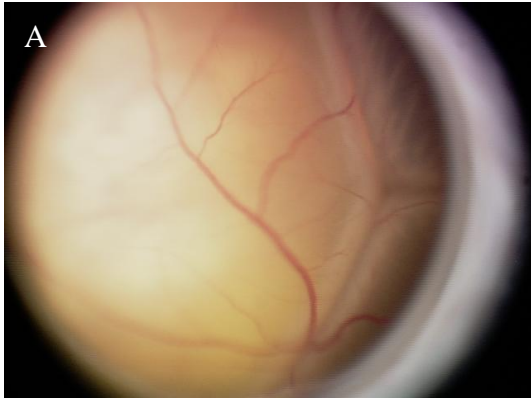
Stan po 3 cyklu chemioredukcji. Znaczna regresja masy guza, odsłonięcie tarczy nerwu
wzrokowego, w sąsiedztwo, której dochodzi naciek siatkówczaka (C i D).



Przypadek 13

Dziecko S.K. lat 1-z jednooczną postacią siatkówczaka rozpoznaną z powodu leukokorii.

Fotografia (A) i obraz ultrasonograficzny (B) przedstawia guza rosnącego podsiatkówkowo, wypełniającego komorę ciała szklanego.



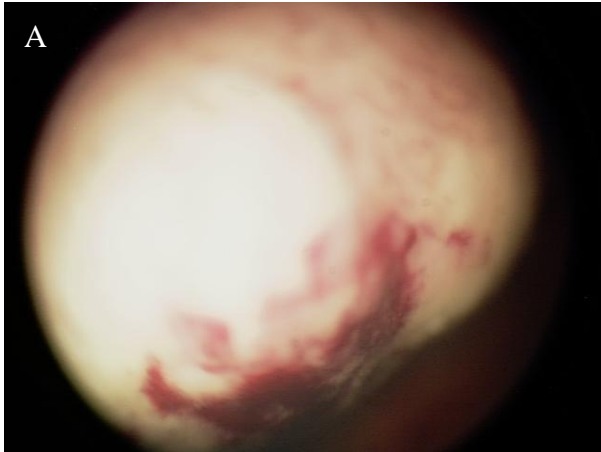
Stan po 3 cyklu chemioredukcji. Widoczna znaczna regresja guza z wchłonięciem płynu podsiatkówkowego. Na powierzchni guza widoczny fałd siatkówki (C i D).



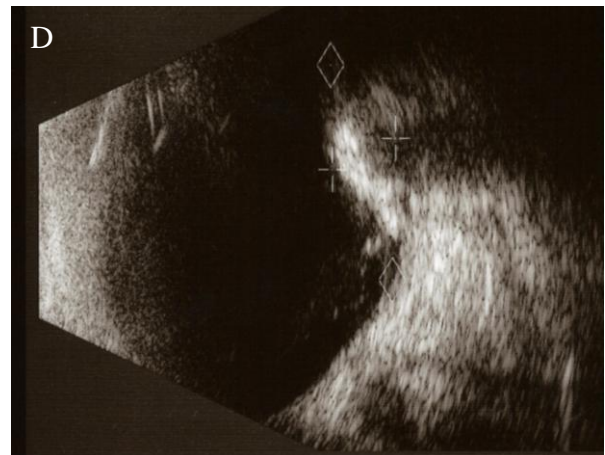
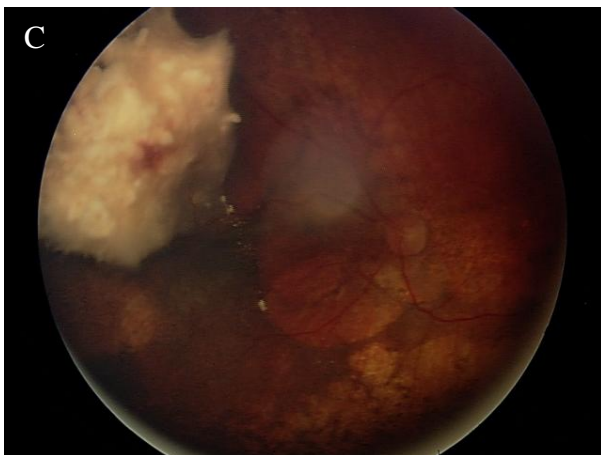
Przypadek 14

Dziecko M.P. lat 3-z jednooczną postacią siatkówczaka rozpoznaną z powodu leukokorii.

Fotografia (A) i obraz ultrasonograficzny (B) przedstawia guza oka lewego z krwawieniem na powierzchni.



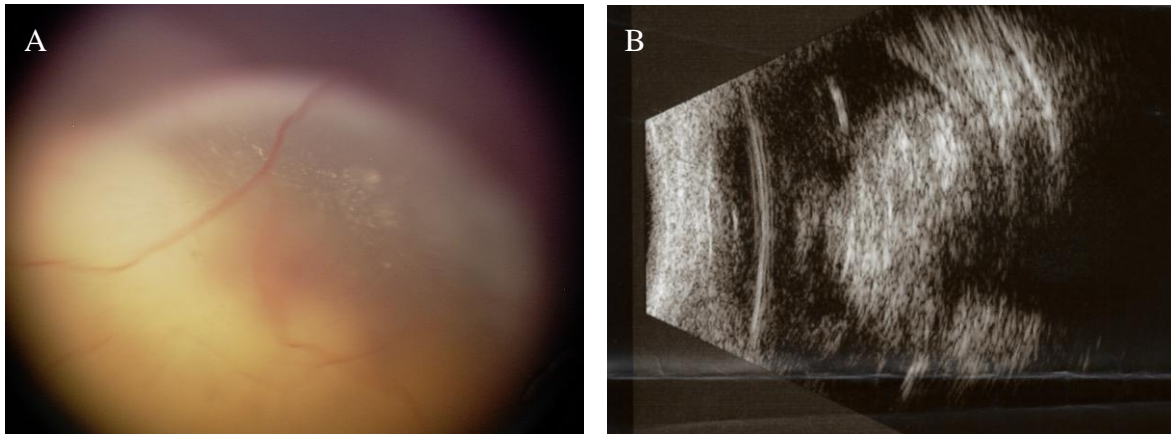
Stan po 3 cyklach chemioredukcji. Znaczna regresja mas guza z resorpcją krwi (C i D).



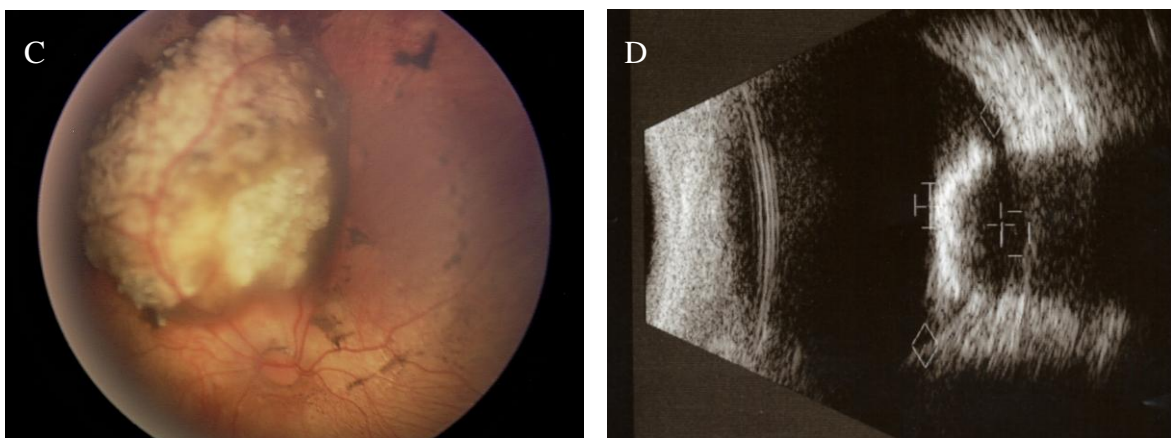
Przypadek 15

Dziecko K.A. w wieku 5 miesięcy-z jednooczną postacią siatkówczaka rozpoznaną z powodu zezą i następczej leukokorii.

Fotografia (A) i obraz ultrasonograficzny (B) guza egzofitycznego, odwarstwiającego wtórnie siatkówkę.



Stan po 3 cyklach chemioterapii. Regresja guza z przyłożeniem siatkówki (C i D).



5. OMÓWIENIE

Siatkówczak jest nowotworem złośliwym, nieleczone prowadzi do naciekania zewnątrzgałkowego, przerzutów odległych i śmierci dziecka. Najważniejszym i pierwszoplanowym celem leczenia dzieci z siatkówczakiem jest zachowanie życia dziecka, kolejnym zachowanie gałki/gałek ocznych, a następnym utrzymanie jak najlepszej funkcji leczonych oczu. Na szanse przeżycia dzieci i zachowania oczu z użyteczną funkcją po leczeniu istotny wpływ ma wczesne rozpoznanie siatkówczaka.

Sanders i wsp. w 1988 opublikowali jedną z największych i najlepiej udokumentowanych publikacji nad badaniami populacji Wielkiej Brytanii obejmującą 10 kolejnych lat (73). Dane dotyczyły 431 dzieci z siatkówczakiem urodzonych w latach 1969-1980. W 65,4% stwierdzono postać jednooczną, 34,6% postać obuoczną siatkówczaka, a w 12% postać rodzinną. Badany przez mnie materiał oparty o analizę 206 dzieci miał bardzo podobny odsetek zajęcia gałek ocznych. Postać jednooczna siatkówczaka wystąpiła w 135 przypadkach co stanowi 65,5%, postać obuoczna wystąpiła w 71 przypadkach co stanowiło 34,5%, postać rodzinną miało 21 dzieci co stanowi 10,2%. Dane te są zgodne z wieloma innymi doniesieniami w literaturze (18,21,58,69,70,73,94,206,207,208).

Średni wiek w momencie rozpoznania choroby jest różny w zależności od postaci choroby. Przyjmuje się, że średni wiek rozpoznania ogółem wynosi 18 miesięcy, postać jednooczna rozpoznawana jest zwykle w wieku 23-24 miesięcy, postać obuoczna w wieku 12-13 miesięcy, a postać rodzinna w wieku 11 miesięcy (21,58,69,73,94,207,208,209). W analizowanym przez mnie materiale średni wiek w momencie rozpoznania choroby wyniósł w grupie pierwszej 20,5 miesięcy, a w grupie drugiej 18,4 miesiąca. Średni wiek rozpoznania wyniósł w postaci jednoocznej w grupie pierwszej 27,2 miesiąca, a w grupie drugiej 23,6 miesięcy, w postaci obuocznej w grupie pierwszej 14,1 a w grupie drugiej 8,4 miesiąca. W postaci rodzinnej średni wiek w momencie rozpoznania w grupie pierwszej wyniósł 17,6 miesiąca, a w grupie drugiej 5,7 miesiąca. Wyniki te są zgodne z danymi z piśmiennictwa.

Moll i wsp. przeanalizowali grupę 75 dzieci urodzonych w Holandii w latach 1945-1998 z rodzinną postacią siatkówczaka (209). Dzieci, które były poddane badaniu przesiewowemu miały czas rozpoznania znacznie krótszy (wynoszący 4,9 miesiąca) niż dzieci, które nie były objęte takim badaniem (17,2 miesiąca). Bardzo podobną różnicę zaobserwowałem w swoich badaniach pomiędzy wiekiem rozpoznania w postaci rodzinnej siatkówczaka wynoszącym w grupie pierwszej 17,6 miesiąca, a w grupie drugiej 5,7 miesiąca. Tą różnicę daje się łatwo wytłumaczyć faktem uświadomienia rodziców chorujących z

powodu siatkówcza na konieczność przeprowadzania badań przesiewowych swojego potomstwa. Z kolei badania przesiewowe mogą być pomocne w postawieniu wczesnego rozpoznania. Dowody świadczące o tym, że wczesne rozpoznanie koreluje z mniej zaawansowanym stadium choroby przedstawił Rubinfeld i wsp. (207). Analizie poddano dużą grupę 358 dzieci z siatkówcza. Stadium I według klasyfikacji Reese-Ellsworth`a było najczęściej rozpoznawane w wieku 0-3 miesiąca życia, stadium II i III w przedziale 13-24 miesięcy, stadium IV 7-12 miesięcy a stadium V 13-24 miesięcy.

Powszechnie uważa się, że dwa najczęściej występujące objawy siatkówcza to leukokoria i zez. Częstość występowania tych objawów szacuje się na 50-60% dla leukokorii i 20-30% dla zez (21,66,67,70,77,210). W moim badaniu odsetek objawów klinicznych był podobny, leukokoria wystąpiła w 51,5%, a zez w 31,1%. Należy podkreślić, że rozpoznawanie objawów klinicznych zależy istotnie od stopnia rozwoju cywilizacyjnego badanej społeczności. W badaniu Badhu i wsp. przeprowadzonym w Nepalu w latach 1995-2002 najczęściej występującym symptomem w 40,42% był wytrzeszcz, który jest uważany za późny objaw siatkówcza (211). W następnej kolejności były leukokoria 29,78%, jaskra wtórna 8,51%, przypadkowe wykrycie 8,51%, pseudoropostek 6,39%, krwistek 6,39%.

Należy zwrócić uwagę na fakt, że wśród badanych przeze mnie dzieci przeważały te z bardziej zaawansowanymi zmianami chorobowymi. Spośród 277 oczu 68,6% stanowiły oczy w wyższym stadium zaawansowania choroby IV-V według klasyfikacji Reese-Ellsworth`a. Oczy w niższym stadium zaawansowania choroby I-III stanowiły 31,4%. Dane te korelują z wynikami z piśmiennictwa (169,207,208,212,213). W publikacjach gdzie do oceny stopnia progresji choroby użyto nowej Międzynarodowej Klasyfikacji Siatkówcza Wewnątrzgałkowego również stwierdzano największy odsetek przypadków o wysokim stopniu zaawansowania. Zhao i wsp. zbadali 470 dzieci z siatkówcza leczonych w Pekinie w latach 2006-2009 (214). Spośród 595 oczu aż 84% zakwalifikowano do stopni o największym zaawansowaniu choroby D i E. Pocięającym wydaje się być fakt zaobserwowany przez niektórych autorów w tym Wallacha, świadczący o zwiększającej się liczbie wczesnych rozpoznań (215). W Szwajcarii na przestrzeni 40 lat odsetek rozpoznań najbardziej zaawansowanych przypadków jednoocznych siatkówcza zmniejszył się bardzo istotnie z 61,5% do 22,2%. Autorzy kładą nacisk na lepsze wykształcenie lekarzy w diagnozowaniu objawów mogących świadczyć o obecności siatkówcza, co może przyspieszyć rozpoznanie choroby.

W celu oceny postępów w leczeniu siatkówcza z zastosowaniem chemioredukcji poddałem analizie zmniejszenie wielkości guzów wewnątrzgałkowych, leczenie miejscowe,

zachowanie gałek ocznych, wyniki histopatologiczne wyluszczonej gałki ocznej, ostrość wzroku po leczeniu oraz występowanie, liczbę przerzutów i prawdopodobieństwo przeżycia.

Brachyterapię w grupie dzieci leczonych bez użycia chemioredukcji wykonano w 60 z 186 oczu co stanowiło jedynie 32,3%, a w grupie leczonej z użyciem chemioredukcji w 51 spośród 91 oczu co stanowiło aż 56%. Tak duża różnica w możliwości zastosowania leczenia miejscowego i uniknięcia usuwania gałki ocznej wynikała z zastosowania chemioredukcji, która zmniejsza wysokość guza średnio o 48%. Dzięki temu gałki oczne z zaawansowanymi siatkówczakami, które wcześniej usuwano, po zastosowaniu chemioredukcji poddawane były skutecznemu napromienianiu.

Skuteczność brachyterapii w grupie pierwszej wynosiła 55,8% przy użyciu kobaltu i 60% przy użyciu rutenu. W grupie drugiej zamiast kobaltu używano jodu, obydwa pierwiastki izotopów radioaktywnych emitują takie samo promieniowanie gamma. Skuteczność brachyterapii w grupie drugiej wynosiła dla rutenu 91,3% a dla jodu 31,6%. Różnice w zachowaniu gałek ocznych w tej grupie wynikały z faktu kwalifikowania bardzo dużych guzów do leczenia przy użyciu jodu, a średnich przy użyciu rutenu. Ogólna liczba zachowanych gałek ocznych po brachyterapii w grupie pierwszej leczonej bez użycia chemioredukcji wynosiła 56,7% a w grupie drugiej leczonej z użyciem chemioredukcji 73,8%.

Dane z piśmiennictwa dotyczące liczby zachowanych gałek ocznych po zastosowaniu chemioredukcji i brachyterapii są zgodne z moimi wynikami. Odsetek zachowanych oczu waha się od 60% do 87% (195,216,217,). W szczególnych, dobrze rokujących przypadkach, gdzie wyselekcjonowano guzy bez odprysków do ciała szklistego i pod siatkówkę ten odsetek wzrasta do 95% (219).

Krioterapia jest powszechnie uważana za skuteczną metodę leczenia siatkówczaków leżących do przodu od równika gałki ocznej. A. i C. Shieldsowie uważają, że wskazaniem do zastosowania tej metody leczenia są guzy o średnicy podstawy nie większej niż 3,5 mm i wysokości do 2 mm (220). Skuteczność leczenia przy pomocy krioterapii jest szacowana na około 70-80% (191, 220). W badanym przeze mnie materiale udało się zachować 70,3% oczu leczonych z użyciem krioterapii w grupie pierwszej i 60,5% oczu w grupie drugiej. Na uwagę zasługuje fakt zwiększenia się liczby guzów kwalifikujących się do krioterapii i zmniejszenia średniej liczby powtórnych zabiegów w grupie leczonej z użyciem chemioredukcji. Przyczyną tej zmiany jest zastosowanie chemioredukcji, która dzięki zmniejszeniu wielkości guza umożliwia wykonanie zabiegu w przypadkach, które bez leczenia ogólnego nie mogłyby

zostać zakwalifikowane do krioterapii i konieczne byłoby użycie bardziej agresywnych metod leczenia.

Zabiegi fototerapii u dzieci wykonywano przy pomocy lampy ksenonowej, lasera diodowego oraz termoterapii. Liczba zachowanych gałek ocznych wynosiła odpowiednio 62,3%, 58,1% i 69,2%. W grupie z chemioredukcją zmniejszyła się średnia liczba powtórnych zabiegów z 5,6 do 3,1. A. i C. Shieldsowie raportują 76% skuteczność kontroli guza po zastosowaniu fotokoagulacji ksenonowej w guzach o średnicy mniejszej od 3 mm i wysokości mniejszej niż 2 mm przy średniej ilości wykonanych zabiegów równej 2,5 (221). Ci sami autorzy w kolejnej publikacji szacują skuteczność leczenia przy użyciu fotokoagulacji diodowej na 70% (222), a Schefler i wsp. na 86% (223). Desjardins określiła skuteczność termoterapii na 77,8%, a termochemioterapii 87,1% (224). Wyższa skuteczność termochemioterapii związana jest z synergistycznym działaniem karboplatyny oraz ciepła wytwarzanego przez laser. Z kolei Schueler opisuje wysoki odsetek nawrotów sięgający 38% po zastosowaniu termochemioterapii (189).

W badanym przeze mnie materiale stwierdziłem istotnie większą liczbę zgonów w grupie leczonej bez użycia chemioredukcji (13 co stanowiło 9,4%) oraz większą liczbę przerzutów (13 co stanowiło 9,4%). W grupie dzieci leczonych z użyciem chemioredukcji był tylko 1 zgon (1,5%) oraz 1 przypadek (1,5%) przewlekłej białaczki szpikowej związanej z obecnością chromosomu philadelphia. Dane z piśmiennictwa korelują z moimi wynikami i potwierdzają rosnący odsetek przeżyć na przestrzeni ostatnich lat. Sanders opublikował wyniki 3-letniego przeżycia wśród dzieci leczonych w Wielkiej Brytanii w latach 1969-1980, które wynosiło 88% (73). Leczenie, jakie zastosowano w tym badaniu było takie samo jak w moim materiale w grupie pierwszej leczonej bez chemioredukcji. Autor zaobserwował większy odsetek przeżyć w grupie dzieci z obuoczną postacią choroby podczas pierwszych lat życia, który uległ zmniejszeniu w odległych latach na korzyść postaci jednoocznej. Wiązało się to z częstszym występowaniem siatkówczaka trójstronnego i wtórnych nowotworów w grupie pacjentów z postacią obuoczną. Abramson oszacował skumulowane ryzyko powstania nowego nowotworu w ciągu 50 lat od rozpoznania siatkówczaka na 36% w postaci obuocznej i 5,7% w postaci jednoocznej (145). Przyczyną powstania nowego nowotworu jest obecność mutacji genu supresorowego RB1 oraz zastosowanie radioterapii ze źródeł zewnętrznych, zwłaszcza przed pierwszym rokiem życia (43,45,138,139,143,146). W badanych przeze mnie grupach dzieci nie było możliwe porównanie częstości występowania nowotworów wtórnych z powodu różnej liczby wykonanych radioterapii ze źródeł zewnętrznych oraz różnic w czasie

obserwacji. W grupie nieleczonej chemioredukcją u 1 spośród 21 dzieci poddanych radioterapii z źródła zewnętrznego pojawił się kostniakomięsak (osteosarkoma).

Hungerford i wsp. opublikowali dane dotyczące wyników 5-letniego przeżycia dzieci z siatkówczakiem w Wielkiej Brytanii. 5-letni czas przeżycia dla postaci jednoocznej rozpoznanej w latach 1963-1967 wynosił 85%, a w latach 1998-2002 wzrósł do 97%. Dla postaci obustronnej 5-letni czas przeżycia wzrósł odpowiednio z 88% do 100% (225). Singh opublikował wyniki 5-letniego czasu przeżycia dzieci leczonych w Stanach Zjednoczonych Ameryki, które wzrosło od 92.3% w latach 1975-1984 przez 93.9% w latach 1985-1994 do 96.5% w latach 1995-2004 (226). Abramson analizował wyniki szacunkowego przeżycia, które zależy również od stopnia rozwoju i poziomu socjoekonomicznego różnych krajów. W krajach o niskim stopniu rozwoju szacunkowe przeżycie wynosiło 40%, w krajach o średnim stopniu rozwoju około 78%. Dane z Polski przyjęte do obliczeń mówiły o 85% szacunkowym przeżyciu (227).

Zastosowanie chemioredukcji wiąże się nie tylko z poprawą skuteczności leczenia miejscowego oraz wyników badań histopatologicznych usuniętych gałek ocznych ale może również spełniać rolę prewencyjną w zapobieganiu powstawania siatkówczaka trójstronnego. A.i C. Shieldsowie oraz wsp. opublikowali pracę, w której badano występowanie guzów neuroblastycznych centralnego systemu nerwowego (154). Częstość ich występowania szacuje się na 5%-15% wśród postaci obustronnej i rodzinnej oraz 3% wśród wszystkich postaci siatkówczaka. W grupie 142 dzieci leczonych z użyciem chemioredukcji nie wystąpił żaden przypadek trójstronny na spodziewanych 4, a w grupie leczonej bez użycia chemioredukcji wśród 72 dzieci odnotowano jedno śmiertelne zachorowanie co odpowiadało spodziewanej częstości występowania. Autorzy wiążą ten fakt z prewencyjnym działaniem chemioterapii na nisko zróżnicowane komórki prekursorowe.

Zabieg usunięcia gałki ocznej przez wiele lat był jedyną skuteczną formą leczenia siatkówczaka, aktualnie zalecaną jedynie w przypadkach bardzo zaawansowanych, nie rokujących co do widzenia, z obecnymi czynnikami ryzyka choroby zewnątrzgałkowej lub niepowodzeniami po leczeniu zachowawczym. W grupie pierwszej leczonej bez użycia chemioredukcji zachowano 67,7% oczu z niskim stopniem zaawansowania choroby I-III według klasyfikacji Reese-Ellsworth'a oraz 8,1% z wysokim stopniem zaawansowania IV-V. W grupie drugiej leczonej z użyciem chemioredukcji zachowano 88,0% oczu z niskim stopniem zaawansowania choroby I-III oraz 16,7% z wysokim stopniem zaawansowania IV-V. Wzrost liczby zachowanych oczu w obu grupach zaawansowania choroby był istotny statystycznie.

Sanders i wsp. w publikacji dotyczącej leczenia siatkówczaka w Wielkiej Brytanii w latach 1969-1980 opisali bardzo znaczący odsetek usunięć gałek ocznych w stosunku do leczenia zachowawczego (73). W postaci jednoocznej na 282 usunięto 269 oczu co stanowiło aż 95% a w postaci obuocznej usunięto 126 spośród 149 oczu co stanowiło 84,6%. Leczeniu zachowawczemu (radioterapii, brachyterapii, krioterapii i fotokoagulacji) poddano łącznie w obu postaciach jedynie 36 oczu (8,4%). Powszechnie wiadomo, że zachowanie gałki ocznej jest zależne od stopnia zaawansowania siatkówczaka. Abramson i Ellsworth wykazali w pracy opublikowanej w 1982 roku, że w stopniu I według klasyfikacji Reese-Ellsworth'a zachowano 92,3% oczu, w stopniu II zachowano 92,9%, w III 75%, w IV 25% a w V 10% (228). W latach dziewięćdziesiątych po wprowadzeniu do leczenia chemioredukcji udało się zwiększyć odsetek zachowanych oczu, zwłaszcza tych z bardziej zaawansowaną chorobą. W 2003 roku Rodriguez-Galindo i wsp. opublikowali pracę, w której zachowano 83,3% oczu w niskim stopniu zaawansowania choroby I-III i 52,6% w wysokim IV-V (155). Podobne wyniki publikują A. i C. Shieldsowie oraz Singh, gdzie w stopniach I-IV zachowano 85% oczu, a w stopniu V zachowano 47% (229). W badanej przez mnie grupie pacjentów leczonych z użyciem chemioredukcji odnotowałem lepszy odsetek zachowanych gałek ocznych z niskim stopniem zaawansowania choroby 88% i gorszy odsetek zachowania oczu z wysokim stopniem zaawansowania 16,7%.

W celu oceny wpływu chemioredukcji na wyniki badań histopatologicznych przeprowadziłem analizę wszystkich usuniętych gałek ocznych. W grupie dzieci leczonych bez użycia chemioredukcji było 17,6% guzów ograniczonych jedynie do siatkówki, a w grupie leczonej z użyciem chemioredukcji było ich aż 37,9%. Naciek w kierunku twardówki i oczodołu stwierdziłem w 44,3% w grupie leczonej bez użycia chemioredukcji i w 19,0% w grupie leczonej z użyciem chemioredukcją. W 8 przypadkach w grupie leczonej bez użycia chemioredukcji była zajęta przednia komora oka. W grupie drugiej leczonej z użyciem chemioredukcji nie stwierdzono żadnego guza naciekającego przednią komorę oka. Naciekanie nerwu wzrokowego było podobnie często stwierdzane w obu grupach, jednak w grupie bez chemioredukcji stwierdziłem znacznie większą rozległość zajęcia nerwu wzrokowego. W grupie leczonej z użyciem chemioredukcji zajęcie nerwu wzrokowego było głównie powierzchowne, ograniczone do blaszki sitowej aż w 43,1%. Poza blaszkę sitową nerwu wzrokowego naciekało jedynie 13,8% guzów. W grupie leczonej bez użycia chemioredukcji aż 51,9% guzów naciekało poza blaszkę sitową, a jedynie 19,1% guzów było ograniczone do blaszki. Nacieki w kilku różnych kierunkach w tym samym oku stwierdziłem w 38% w grupie leczonej bez użycia chemioredukcji i w 13,8% w grupie leczonej z użyciem

chemioredukcji. Lepsze wyniki badań histopatologicznych usuniętych gałek ocznych zaobserwowałem w grupie z chemioredukcją, a różnice były istotne statystycznie.

Powszechnie przyjmuje się, że histopatologicznymi czynnikami ryzyka rozsiewu siatkówczaka i zwiększonego ryzyka zgonu są naciekanie nerwu poza blaszkę sitową oraz w miejscu odcięcia nerwu wzrokowego, naciekanie ciała rzęskowego, twardówki, tkanek oczodołu, zajęcie przedniej komory oka z jaskrą i poszerzeniem naczyń tęczówki (104-110,112,113,115,116,124,230,231,232,234).

Naciekanie nerwu przed blaszkę sitową nie pogarsza rokowania (106,107,112,116,124,230,231,232), choć w jednej z publikacji Abramson opisał 29% odsetek śmiertelności związany z tym faktem (108). Zajęcie przez guz nerwu wzrokowego poza blaszkę sitową jest czynnikiem źle rokującym z którym łączy się zwiększony odsetek śmiertelności od 13% do 69% (115,107,108,112,114,116,120,231,232). Guzy naciekające linię odcięcia nerwu wzrokowego są związane z jeszcze większym odsetkiem śmiertelności sięgającym 50-81% (108,115,116,120,231,232).

Naciekanie przez siatkówczaka naczyńiówki jest kontrowersyjnym czynnikiem ryzyka. Niektórzy autorzy oceniają, że łączy się ze zwiększonym ryzykiem zgonu (107,112,231,232) inni nie potwierdzają tego faktu (106,108,115,116,119,124,230). Wyniki tych badań mogą się różnić ze względu na brak jednakowych kryteriów oceny stopnia naciekania naczyńiówki. Dopiero w 2009 roku Children`s Oncology Group (COG) wypracowała konsensus uznając za rozlane każdy naciekanie naczyńiówki, którego największy wymiar przekracza 3 mm. Ogniskowe naciekanie naczyńiówki rozpoznawane jest jeżeli ten wymiar nie przekracza 3mm (122). Wprowadzenie nowych, jednoznacznych kryteriów oceny stopnia naciekania naczyńiówki będzie przydatne w określeniu tego czynnika jako prognostycznego dla przeżycia. Wyniki badań histopatologicznych prowadzone przez patomorfologa w moim opracowaniu nie oceniały stopnia naciekania naczyńiówki, stąd brak danych na ten temat.

Niektórzy autorzy jak De Sutter i Rubin potwierdzili w swoich pracach, że zajęcie przedniej komory oka przez siatkówczaka jest czynnikiem prognostycznym pogarszającym rokowanie co do przeżycia (107,232).

Zajęcie tkanek oczodołu jest podkreślane przez wielu autorów jako czynnik o najistotniejszej wartości prognostycznej dla ryzyka powstania przerzutów i zgonu (106,108,235,236). McLean i wsp. przeanalizował 974 przypadki usunięcia gałek ocznych i przerzutów oraz zgonów u pacjentów z Niemiec i Stanów Zjednoczonych Ameryki. Zajęcie tkanek oczodołu było czynnikiem najbardziej znaczącym prognostycznie (236). Potwierdzają

to moje obserwacje jedyne go przypadku zgonu w grupie drugiej, który związany był ze wznową w oczodole po usunięciu gałki ocznej oraz progresją przez ciągłość do centralnego systemu nerwowego. Pomimo zastosowania chemioterapii 2, 3 i 4 linii oraz radioterapii OUN i oczodołu dziecko zmarło.

Identyfikacja histopatologicznych czynników ryzyka rozsiewu zewnątrzgałkowego po usunięciu gałki ocznej jest bardzo ważna zwłaszcza jeśli w tych przypadkach nie była stosowana chemioredukcja. Potwierdzenie ich obecności stanowi wskazanie do zastosowania chemioterapii z ewentualną radioterapią oczodołu. W moim materiale w grupie leczonej bez użycia chemioredukcji aż 30,6% dzieci miało obecny przynajmniej jeden histopatologiczny czynnik ryzyka w stosunku do tylko 13,8% dzieci leczonych z użyciem chemioredukcji. Ten fakt przemawia za istotną rolą chemioredukcji w profilaktyce przerzutów siatkówczaka i obniżeniu śmiertelności dzieci.

W celu oceny skuteczności uzupełniającej chemioterapii po usunięciu gałki ocznej z obecnymi histopatologicznymi czynnikami ryzyka rozsiewu zewnątrzgałkowego siatkówczaka Honavar, i wsp. przeanalizowali grupę 80 dzieci z jednooczną postacią choroby (237). 80% dzieci, u których rozwinęły się przerzuty nie otrzymało uzupełniającej chemioterapii. Dane, z których płyną podobne wnioski co do skuteczności chemioterapii w zapobieganiu powstawania przerzutów opublikowała Uusitalo (238). W badaniach tych nie zastosowano jednakowego schematu chemioterapii, stąd ich wartość nie jest pełna. A. i C. Shieldsowie w 2011 roku opublikowali pracę, w której zastosowano chemioterapię z użyciem winkrystyny, etopozydu i karboplatyny podobnie jak w moim opracowaniu (239). Leczeniu poddano dzieci, u których uprzednio usunięto gałkę oczną z obecnymi histopatologicznymi czynnikami ryzyka zewnątrzgałkowego rozsiewu nowotworu w stopniu zaawansowania E. Spodziewane ryzyko powstania przerzutów w tak zaawansowanych przypadkach oszacowano na co najmniej 24% na podstawie poprzednich doniesień z literatury. Jednak u żadnego z dzieci w okresie obserwacji 5,5-letniej nie stwierdzono obecności przerzutów. Te dane oraz otrzymane przez mnie wyniki przemawiają za wysoką skutecznością chemioprophylaktyki przy użyciu winkrystyny, etopozydu i karboplatyny.

Dobre wyniki leczenia przy użyciu chemioredukcji i leczenia miejscowego oceniane na podstawie uzyskania kontroli nad guzem i zachowania gałki ocznej bez konieczności zastosowania radioterapii ze źródeł zewnętrznych są raportowane przez wielu badaczy (68,155,160-170,172,174,179,213,219,223,229).

Mniej prac zostało opublikowanych na temat zmniejszenia się wymiarów guza po pierwszych cyklach chemioredukcji. Kingston i Hungerford zaobserwowali ponad 50%

zmniejszenie wysokości guza z wchłonięciem towarzyszącego wysiękowego odwarstwienia siatkówki u wszystkich z 14 leczonych dzieci z obuoczną postacią siatkówcza (240). Greenwald i wsp. zastosowali chemioredukcję etopozydem i karboplatiną bez użycia winkrystyny (241). Autorzy uzyskali 55% redukcję średnicy podstawy guza i 32% redukcję powierzchni podstawy, nie podano zmian w wysokości guzów. Jednak w tym schemacie chemioredukcji bez użycia winkrystyny odnotowano na 11 leczonych oczu aż 5 wznów wymagających radioterapii ze źródła zewnętrznego lub usunięcia gałki ocznej.

A. i C. Shieldsowie w publikacji obejmującej 20 pacjentów z 54 guzami w 31 oczach wykazali cechy regresji we wszystkich leczonych guzach (242). Przed leczeniem średnia wysokość guza wynosiła 7 mm, średnica podstawy 12 mm, odpryski guza w ciele szklistym stwierdzono w 45% oczu, wysiękowe odwarstwienie siatkówki w 77%. Po dwóch cyklach chemioredukcji średnia wysokość guza zmniejszyła się do 4 mm co stanowiło 49%, średnica podstawy zmniejszyła się do 8 mm co stanowiło 35%. Całkowite wchłonięcie się płynu podsiatkówkowego obserwowano w 50% przypadków. We wszystkich oczach stwierdzono częściową regresję odprysków guza do ciała szklistego, w 5 oczach 90-100% odprysków uległo kalcyfikacji. W moim badaniu średnia wysokość guza zmniejszyła się o 47,4%, średni wymiar południkowy zmniejszył się o 18,3%, a równoleżnikowy o 20,2%. Dane Shieldsów dotyczące zmiany wysokości guza ściśle korelują z wynikami uzyskanymi w moim materiale. Różnica w zmniejszeniu się podstawy guza może wynikać z różnych metod pomiaru. W moim badaniu brałem pod uwagę wymiar południkowy i równoleżnikowy guza, a w przytoczonej publikacji mierzono największą możliwą średnicę guza.

Demirci oraz A.i C. Shieldsowie opublikowali pracę na temat odległych wyników badań ostrości wzroku u dzieci leczonych z powodu siatkówcza przy użyciu chemioredukcji i leczenia miejscowego bez zastosowania radioterapii ze źródła zewnętrznego (243). Powyższe kryteria włączenia do badania odpowiadają grupie drugiej leczonej z użyciem chemioredukcji w moim materiale. Czas obserwacji wynosił 5 lat, po którym stwierdzono, że 50% oczu miało ostrość wzroku lepszą niż 0,5, a 67% oczu lepszą niż 0,1. W moich wynikach badań stwierdziłem podobny odsetek pacjentów: 46,7% oczu miało ostrość wzroku lepszą niż 0,5, a 76,7% oczu lepszą niż 0,1. Analizując wyniki badania ostrości wzroku w grupie pierwszej leczonej bez użycia chemioredukcji uzyskałem bardzo podobne rezultaty. Wyjaśnieniem tego może być fakt, że ostateczna ostrość wzroku zależy w głównej mierze od lokalizacji guza, a w mniejszym stopniu od sposobu jego leczenia. Ci sami autorzy analizowali wyniki badania ostrości wzroku w zależności od lokalizacji guza. Tylko 24% guzów z położonych w plamce miało ostrość wzroku lepszą niż 0,5, a 45% lepszą niż 0,1 w

porównaniu z guzami położonymi pozapłamkowo gdzie aż 90% miało ostrość wzroku lepszą niż 0,5 i 100% lepszą niż 0,1. Autorzy konkludują, że najlepszym czynnikiem prognostycznym dla zachowania dobrego widzenia jest odległość brzegu guza od plamki większa niż 3 mm oraz brak płynu podsiatkówkowego.

Analizując piśmiennictwo dotyczące postępów w leczeniu siatkówczaka w ostatnich latach nie sposób pominąć wyników chemioterapii dotętnicznej przy użyciu różnych leków w tym melphalanu. Gobin i wsp. opublikowali swoje 5-letnie doświadczenie z leczeniem tym sposobem obejmujące 95 oczu u 78 pacjentów (244). Wszystkie oczy były z wysokim stopniem zaawansowania choroby bez jaskry neowaskularnej lub podejrzenia rozsiewu procesu, kwalifikujące się do usunięcia lub radioterapii z zewnętrznego źródła. Skuteczność kaniulacji tętnicy ocznej określono na 98,5%, średnia ilość zabiegów na jedno oko wynosiła 3,1, średnia dawka melphalanu 4mg, W większości oczu uzupełniano leczenie o tradycyjne metody zachowawcze. W świetle znacznego zaawansowania choroby autorzy uzyskali bardzo dobry 70% odsetek zachowania gałek ocznych bez użycia radioterapii ze źródła zewnętrznego. Podobne dane publikują A. i C. Shieldsowie, którzy uzyskali 67% odsetek zachowania oczu (245). Ci sami autorzy raportują wystąpienie następujących działań niepożądanych: obrzęku powiek, opadania powiek, wypadania rzęs, przekrwienia tkanek oczodołu z przejściowym zaburzeniem ruchomości gałki ocznej, przejściowego lub trwałego zwężenia lub zamknięcia tętnicy ocznej oraz zaniku nabłonka barwnikowego siatkówki i zaniku naczyńki (246). Wystąpienie działań niepożądanych może prowadzić do trwałego i głębokiego upośledzenia widzenia, nie licząc powikłań związanych z samą kaniulacją naczyń obwodowych i centralnych. Z tego powodu chemioterapia dotętnicza z podaniem melphalanu powinna być ograniczona do wybranych przypadków, a jej alternatywą może stać się chemioterapia doszklistkowa. Powyższe zagadnienia wymagają przeprowadzenia dalszych, szczegółowych badań.

6. WNIOSKI

1. Chemioredukcja zastosowana w leczeniu siatkówczaka umożliwiła:

- istotnie częstsze zachowanie gałek ocznych zarówno w niskim jak i wysokim stopniu zaawansowania choroby

- bardziej skuteczne leczenie miejscowe przy mniejszej liczbie wykonanych zabiegów

- zmniejszenie stopnia naciekania struktur gałek ocznych udokumentowane w badaniach histopatologicznych

- zmniejszenie wysokości guzów średnio o 48% we wszystkich stopniach zaawansowania choroby

- zmniejszenie ryzyka wystąpienia odległych przerzutów

- zmniejszenie liczby zgonów i wzrost prawdopodobieństwa przeżycia dzieci z siatkówczakiem

2. Wyniki badania ostrości wzroku u dzieci po zastosowaniu systemowej chemioredukcji i bez były podobne, sposób leczenia nie miał wpływu na ostateczną funkcję narządu wzroku.

7. STRESZCZENIE

Celem pracy była ocena postępów w leczeniu siatkówczaka metodą chemioredukcji połączonej z leczeniem miejscowym w porównaniu z wyłącznie leczeniem miejscowym.

Badaniami objęto 206 dzieci (277 oczu) z siatkówczakiem, których średni wiek w momencie rozpoznania wynosił 19,8 miesięcy, skierowanych do Kliniki Okulistyki i Onkologii Okulistycznej UJ CM w Krakowie w latach 1984-2011. Dzieci podzielono na dwie grupy. W grupie pierwszej, leczonej bez użycia chemioredukcji było 138 dzieci (186 oczu), w grupie drugiej, leczonej z użyciem chemioredukcji było 68 dzieci (91 oczu). Najczęstszym objawem siatkówczaka w obu grupach była leukokoria, drugim co do częstości występowania był zez. Postać jednooczna występowała u 135 dzieci (65,5%), a postać obuoczna u 71 dzieci (34,5%). Niski stopień zaawansowania choroby I-III według klasyfikacji Reese-Ellsworth`a stwierdzono w 87 oczach (31,4%), wysoki IV-V w 190 oczach (68,6%). Grupy dzieci nie różniły się między sobą istotnie statystycznie pod względem płci, wieku, postaci i stopnia zaawansowania choroby.

W celu oceny postępów w leczeniu siatkówczaka poddałem analizie rodzaj i ilość zastosowanego leczenia miejscowego, przeżycie, zachowanie gałek ocznych, wyniki histopatologiczne, skuteczność chemioredukcji, ostrość wzroku po leczeniu oraz liczbę przerzutów w obu grupach dzieci leczonych z użyciem lub bez użycia chemioredukcji.

Lepsze wyniki leczenia odnotowałem w grupie leczonej z użyciem chemioredukcji. Odsetek zachowanych gałek ocznych był większy i wynosił 36,3% w porównaniu z 28% zachowanych oczu w grupie dzieci leczonych bez użycia chemioredukcji. Po chemioredukcji stwierdziłem mniejszą liczbę zgonów (tylko 1 tj.1,5%) w porównaniu z grupą leczoną bez chemioredukcji, w której zmarło 13 dzieci (9,4%). Nie zaobserwowałem przerzutów w grupie leczonej z użyciem chemioredukcji. Korzystne działanie chemioredukcji potwierdziły również wyniki badań histopatologicznych. W grupie dzieci leczonej z użyciem chemioredukcji było więcej guzów ograniczonych tylko do siatkówki 37,9% w porównaniu do 17,6%. Guzy rzadziej naciekały twardówkę i oczodół w grupie drugiej (5,2%) niż w grupie pierwszej (10,7%). Podobnie rozległość naciekania nerwu wzrokowego była mniejsza w grupie drugiej. Naciekanie guzów w grupie drugiej leczonej z użyciem chemioredukcji ograniczone było głównie przed blaszkę sitową w 22,4% podczas gdy w grupie pierwszej aż 17,6% guzów propagowało poza blaszkę sitową nerwu wzrokowego.

Chemioterapia zastosowana przed decyzją o leczeniu miejscowym spowodowała również korzystny efekt miejscowy w postaci redukcji wymiarów guzów siatkówczaka. Średnia wysokość guza przed chemioredukcją wynosiła 9,0 mm, południkowy wymiar podstawy guza 14,0 mm, a równoleżnikowy 13,7 mm, po chemioredukcji średnia wysokość guza zmniejszyła się o 47,9 % (do 4,7 mm), wymiar południkowy zmniejszył się o 17,7% i wynosił 11,5 mm, a równoleżnikowy o 20,0%. Stopień zaawansowania choroby oraz płeć nie miały wpływu na skuteczność chemioredukcji.

Analiza wyników badania ostrości wzroku dała porównywalne wyniki w obu grupach. W grupie pierwszej 46,8% oczu miało ostrość wzroku od 1,0 do 0,5, ta liczba w grupie drugiej wynosiła 46,7%. Związane jest to z faktem, że ostrość wzroku zależy w głównej mierze od lokalizacji guza, a w mniejszym stopniu od sposobu jego leczenia.

Reasumując należy stwierdzić, że uzyskane wyniki badań potwierdzają wysoką skuteczność leczenia siatkówczaka przy użyciu chemioredukcji i jej korzystny wpływ zarówno systemowy jak i miejscowy. Zastosowanie chemioredukcji stanowi istotny postęp w leczeniu siatkówczaka.

8. SUMMARY

The aim of the study was to assess the progress in the treatment of retinoblastoma using chemoreduction in conjunction with local therapy as compared to local therapy exclusively.

The examination included 206 children, (277 eyes) with retinoblastoma, at an average age of 19.8 months at the time of diagnosis. They were referred to the Clinic of Ophthalmology and Ophthalmological Oncology of Jagiellonian University Collegium Medicum in Krakow in 1984 – 2011. The children were divided into two groups. The first group, without chemoreduction, included 138 children (186 eyes), the second group, with chemoreduction, included 68 children (91 eyes). The most common symptom of retinoblastoma in both groups was leukocoria and the second most frequent symptom was squint. Unilateral form developed in 135 children (65.5%), whereas bilateral form in 71 children (34.5%). A low degree of disease advancement (I – III), according to Reese-Ellsworth's classification, was revealed in 87 eyes (31.4%), a high degree (IV – V), in 190 eyes (68.6%). Differences as to sex, age, form and degree of disease advancement between both groups of children were not statistically significant.

In order to assess the progress in the treatment of retinoblastoma I performed the analysis of the type and quantity of the introduced local treatment, survival, eyeball sparing, histopathological findings, effectiveness of chemoreduction, visual acuity as well as a number of metastases in both groups of children treated with or without chemoreduction.

Better treatment results were revealed in the group treated with chemoreduction. The percentage of survived eyeballs was higher and amounted to 36.3% as compared to 28% of survived eyes in the group of children treated without chemoreduction. In the group after chemoreduction a lower number of deaths was noted (only 1 death, i.e., 1.5%) as compared to the group treated without chemoreduction where 13 children died (8.7%). Similarly, fewer metastases were observed in the group treated with chemoreduction. Beneficial effects of chemoreduction were also confirmed by the results of histopathological examinations. In the group of children treated with chemoreduction there were more tumours limited only to the retina, 37.9%, as compared to 17.6%. Tumours did not infiltrate the sclera and the eye orbit in the second group, (5.2%), as often as in the first group, (10.7%). Similarly, the extent of infiltration of the optic nerve was lower in the second group. Tumour infiltration in the second group, treated with chemoreduction, was mostly limited in front of the cribriform plate in 22.4%, whereas in the first group 17.6% of tumours propagated beyond the cribriform plate of the optic nerve.

Chemotherapy introduced before the decision about the local treatment also caused the beneficial local effect in form of the reduction of the tumour size. The average tumour height before chemoreduction amounted to 9.0 mm, the longitudinal size of the tumour base was 14.0 mm, whereas the parallel size was 13.7 mm. After chemoreduction the average tumour height was reduced by 47.9% (to 4.7 mm), the longitudinal size was reduced by 17.7% and was equal to 11.5 mm, whereas the parallel size was reduced by 20.0%. A degree of disease advancement and the sex of an individual did not affect the effectiveness of chemoreduction.

The analysis of visual acuity findings showed comparable results in both groups. In the first group 46.8% of eyes had visual acuity from 1.0 to 0.5, in the second group it was 46.7%. It was related to the fact that visual acuity depends mainly on the tumour location and, to a lesser extent, on the type of the therapy.

In conclusion, the attention should be focused on obtained examination results which confirm the high effectiveness of the treatment of retinoblastoma with chemoreduction and its beneficial systemic effects as well as beneficial local effects. The use of chemoreduction constitutes an essential progress in the treatment of retinoblastoma.

9. PIŚMIENICTWO

1. Dunphy EB. The story of retinoblastoma. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol.* 1964 Mar-Apr;68:249-64
2. Albert M.A. Historic Review of Retinoblastoma. *Ophthalmology* 1987 Jun; 94(6): 654-62
3. Hayes R. The case of a diseased eye communicated to Mr. William Hunter by Mr. Hayes, Surgeon. *Medical Observations and Inquiries. By a society of physican in London. London: William Johnston, 1767;3:120.*
4. Beer GJ. *Lehre von den Augenkrankheiten, als Leitfaden zu seinen öffentlichen Vrlesungen entworfen. Vienna: Camesina, 1813*
5. Wardrop J. *Observations on the Fungus Haematodes or Soft Cancer. Edinburgh: George Ramsay and Co, 1809.*
6. Helmholtz H. *Beschreibung eines Augen-Spiegels zur Untersuchung der Netzhaut im lebenden Auge. Berlin: A Forstner`schne Verlagsbuchhsndlung, 1851.*
7. Lagrange F (citing von Graefe). *Trraite des Tumeurs de l`Oeli, de l`Orbite et des Annexes. Tome Premier: Tumeurs de L`Oeil. Paris: Steinheil, 1901*
8. Virchow R. *Die krankhaften Geschwulste. Vol.2 Berlin:August Hirschwald, 1864: 151-69.*
9. Flexner S. A peculiar glioma (neuroepithelioma?) of the retina. *Bull Hopkins Hosp, 1891; 2:115-9.*
10. Wintersteiner H. *Das Neroepithelioma Retinae. Eine anatomische und klinische Studie. Viena: Franz Deuticke, 1897.*
11. Verhoeff FH, Jackson E. Minutes of the proceedings, 62nd annual meeting. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1926; 24:38-43.
12. Hilgartner HL. Report of a case of double glioma treated with x-ray. *Medical Insurance* 1902-1903; 18:322.
13. Verhoeff FH. *Gloioma retina treated by x-rays with apparent destruction of the tumor and preservation of vision. Arch Ophthalmol* 1921; 50:450-6.
14. Moore RF, Stallard HB, Milner JG. Retinal gliomata treated by radon seeds. *Br J Ophthalmol* 1931; 15:673-96
15. Stallard HB. Retinoblastoma treated radio-active applicators. *Acta XVIII Concilium Ophtalmologicum Belgica* 1958; II:1360-9.

16. Kupfer C. Retinoblastoma treated with intravenous nitrogen mustard. *Am J Ophthalmol* 1953; 36:1721-3.
17. Reese AB. *Tumors of the Eye*. 2nd ed. New York: Harper&Row, 1963; 135
18. Shields JA. *Diagnostic and Management of Intraocular Tumors*. St Louis: CV Mosby Co, 1983; 437-533.
19. Abramson DH, Dunkiel IJ, McCormick B. Neoplasms of the eye. *Cancer Med* 2000; 1: 1083-1096.
20. Ausburger JJ, Oehlschlager U, Manzitti JE, Multinational clinical and pathologic registry of retinoblastoma. *Retinoblastoma International Collaborative Study, report 2*. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1995; 233: 469-475.
21. Harbour JW. Retinoblastoma: pathogenesis and diagnosis. In: Char DH, editor. *Tumors of the Eye and Orbit*. Philadelphia: BC Decker; 2001. pp. 253–265.
22. Parkin DM, Kramarova E, Draper GJ, et al. *International incidens of childhood cancer*. Lyon, France: International Agency for Research on cancer, 1998
23. Ries LAG, Smith MA, Gurney JG, et al. *Cancer incidence and survival among children and dolescents: United States SEER program 1975-1995*. NIH Pub. No. 99-4649 ed. Bethesda, Maryland; national Cancer Institute, 1999.
24. Dryja TP, Mukai S, Rapaport JM, Yandell DW. Paternal origin of mutations of the retinoblastoma gene. *Nature* 1989; 339:556-558.
25. Matsunaga E, Minoda K, Sasaki MS. Parental age and seasonal variation in the births of children with sporadic retinoblastoma: a mutation-epidemiologic study. *Hum Genet* 1990; 84: 155-158.
26. Bunin G, Petrakova A, Meadows A et al. Occupations of parents of children with retinoblastoma: a report from the Children`s Cancer Study Group. *Cancer Res* 1990; 50: 7129-7133.
27. Bunin GR, Meadows AT, Emanuel BS et al. Pre- and post-conception factors associated with heritable and non-heritable retinoblastoma. *Cancer Res* 1989; 49: 5730-5735.
28. Orjuela MA, Titievsky L, Liu X et al. Fruit et vegetable intake during pregnancy and risk for development of sporadic retinoblastoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; 14: 1433-1440.

29. Orjuela M, Ponce Castaneda V, Ridaura C et al. Presence of human papilloma virus in tumor tissue from children with retinoblastoma: an alternative mechanism for tumor development. *Clin Cancer Res* 2000; 6: 4010-4016.
30. Knudson AG. Mutation and human cancer. *Adv Cancer Res* 1973; 17: 317-352
31. Comings DE. A general theory of carcinogenesis *Proc Natl Acad Sci USA* 1973; 70: 3324-3328.
32. Toguchida, J, McGee, TL, Paterson, JC, Eagle, JR, Tucker, S, Yandell, DW, Dryja, TP. *Complete genomic sequence of the human retinoblastoma susceptibility gene. „Genomics”*. 17, ss. 535-543, 1993
- 33 Gallie B.L., Ellsworth R.M., Abramson D.H., Philips R.A.: ” Retinoblastoma: Spontaneous Regression of Retinoblastoma or Benign Manifestation of Mutation? ”. *Br.J.-Cancer* 1982, 45, 513 – 521.
34. Gallie B. Dunn J., Chan H., Hamel P. A., Philipps R. A.: The Genetics of the Retinoblastoma: Relevance to the Patient.” *Paed. Clin.North Am.* 1991; 38: 299 –315
35. Murphree, AL, Benedict, WF. Retinoblastoma: clues to human oncogenesis. „*Science*”. 223. 4640, ss. 1028-1033, 1984.
36. Knudson AG. Mutation and cancer: statistical study of retinoblastoma. *Proc Natl Acad Sci USA* 1971; 68: 820-823.
37. Sparkes RS, Sparkes MC, Wilson MG et al. Regional assignment fo genes for human esterase D and retinoblastoma to chromosome band 13q 14. *Science* 1980; 208: 1042-1044
38. Friend SH, Bernards R, Rogelj S, Weinberg RA, Rapaport JM, Albert DM, Dryja TP. A human DNA segment with properties of the gene that predisposes to retinoblastoma and osteosarcoma. *Nature* 1986;323:643-6
- 39.Chellappan SP, Hiebert S, Mudryj M, et al. The E2F transcription factor is a cellular target for the RB protein. *Cell* 1991; 65: 1053-1061.
40. Bagchi S, Weinmann R, Raychaudhuri P. The retinoblastoma protein copurifies with E2F-I, an E1A-reglated inhibitor of the transcription factor E2F. *Cell* 1991; 65: 1063-1072.
41. Kaelin WG, Krek W, Sellers WR et al. Expression cloning of a cDNA encoding a retinoblastoma-binding protein with E2F-like properties. *Cell* 1992; 70: 351-364.
42. Helin K, Less JA, Vidal M, et al. A cDNA encoding a pRB-binding protein with properties of the transcription factor E2F. *Cell* 1992; 70: 337-350.

43. Abramson DH, Frank CM,. Second nonocular tumors in survivors of bilateral retinoblastoma. A possible age effect on radiation-related risk. *Ophthalmology* 1998; 105: 573-580.
44. Moll AC, Imhof SM, Schouten-Van Meeteren AY et al. Second primary tumors in hereditary retinoblastoma: a register-based study, 1945-1997: is there an age effect on radiation-related risk? *Ophthalmology* 2001; 108: 1109-1114.
45. Abramson DH. Second nonocular cancers in retinoblastoma: a unified hypothesis. The Franceschetti Lecture. *Invest Ophthalmol Visc Sci* 2005; 46: 2684-2691.
46. Lohmann DR. RB1 gene mutations in retinoblastoma. *Hum Mutat.* 1999;14:283–8.
47. Lohmann DR, Brandt B, Hopping W, Passarge E, Horsthemke B. The spectrum of RB1 germ-line mutations in hereditary retinoblastoma. *Am J Hum Genet.* 1996;58:940–9.
48. Valverde JR, Alonso J, Palacios I, Pastana A. RB1 gene mutation update, a meta-analysis based on 932 reported mutations available in a searchable database. *BMC Genet* 2005; 6: 53.
49. Rossiana I, Bojinova, Daniel F, Schorderet, Marie-Claude Addor, Anne-Claude Gaide, Francine Thonney, Graziano Pescia, Maja Nenadov-Beck, Aubin Balmer and Francis L. Munier. Further delineation of the facial 13q14 deletion syndrome in 13 retinoblastoma patients 2001; 22: 11-18
50. P W Allderdice, J G Davis, O J Miller, H P Klinger, D Warburton, D A Miller, F H Allen, Jr, C A Abrams, and E McGilvray. The 13q-deletion syndrome. *Am J Hum Genet.* 1969 September; 21(5): 499–512.
51. Motegi T, Kaga M, Yanagawa Y, Kadowaki H, Watanabe K, Inoue A, Komatsu M, Minoda K. A recognizable pattern of the midface of retinoblastoma patients with interstitial deletion of 13q. *Hum Genet.* 1983;64(2):160-2.
52. Dudin G, Nasr A, Traboulsi E, Khouri F, Der Kaloustian VM. Hereditary retinoblastoma and 13q--mosaicism. *Cytogenet Cell Genet.* 1984;38(3):235-7.
53. Greger V, Passarge E, Horsthemke B. Somatic mosaicism in a patient with bilateral retinoblastoma. *Am J Hum Genet.* 1990 Jun;46(6):1187-93.
54. Rushlow D, Piovesan B, Zhang K, Prigoda-Lee NL, Marchong MN, Clark RD, Gallie BL. Detection of mosaic RB1 mutations in families with retinoblastoma. *Hum Mutat.* 2009 May;30(5):842-51.
55. Lohmann DR, Brandt B, Oehlschlager U, et al. Molecular analysis and predictive testing in retinoblastoma. *Ophthalmic Genet* 1995; 16: 135-42.

56. Wiggs J, Nordenskjold M, Yandell D, et al. Prediction of the risk of hereditary retinoblastoma, using DNA polymorphisms within the retinoblastoma gene. *N Engl J Med* 1998; 318: 151-7.
57. Harbour JW. Overview of RB gene mutations in patients with retinoblastoma. Implication for clinical genetic screening. *Ophthalmology* 1998; 105: 1442-7
58. Abramson DH, Mendelsohn ME, Servodidio CA, Tretter T, Gombos DS. Familial retinoblastoma: where and when? *Acta Ophthalmol Scand.* 1998 Jun;76(3):334-8.
59. Tso MO, Zimmerman LE, Fine BS, Ellsworth RM. A cause of radioresistance in retinoblastoma: photoreceptor differentiation. „*Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol*”. 74. 5, ss. 959–969, 1970
60. Dyer MA, Bremner R. The search for retinoblastoma cell of origin. *Nat Rev Cancer* 2005; 5: 91-101.
61. Nork TM, Schwartz TL, Doshi HM, Millecchia LL. Retinoblastoma. Cell of origin. *Arch Ophthalmol.* 1995 Jun;113(6):791-802.
62. Zhang J, Schweers B, Dyer MA. The first knockout mouse model of retinoblastoma. *Cell Cycle.* 2004 Jul;3(7):952-9. Epub 2004 Jul 3.
63. Chen D, Livne-bar I, Vanderluit JL, Slack RS, Agochiya M, Bremner R. Cell-specific effects of RB or RB/p107 loss on retinal development implicate an intrinsically death-resistant cell-of-origin in retinoblastoma. *Cancer Cell.* 2004 Jun;5(6):539-51.
64. DiCiommo D, Gallie BL, Bremner R. Retinoblastoma: the disease, gene and protein provide critical leads to understand cancer. *Semin Cancer Biol.* 2000 Aug;10(4):255-69.
65. Dyer MA, Cepko CL. Regulating proliferation during retinal development. *Nat Rev Neurosci.* 2001 May;2(5):333-42.
66. Abramson DH, Frank CM, Susman M et al. Presenting signs of retinoblastoma. *J Pediatr* 1998; 132: 505-508.
67. Kaimbo WK, Mvitu MM, Missotten L Presenting signs of retinoblastoma in Congolese patients. *Bull Soc Belge Ophtalmol.* 2002;(283):37-41.
68. Aerts, I, Lumbroso-Le Rouic, L, Marion Gauthier-Villars, M, Brisse, H, Doz, F, Desjardins, L. *Retinoblastoma.* „*Orphanet Journal of Rare Diseases*”. 1. 31, 2006.
69. Singh AD, Damato BE, Pe'er J, Murphree AL, Perry JD. *Clinical Ophthalmic Oncology* Saunders Elsevier

70. Shields JA, Shields CL. Retinoblastoma: Clinical and pathologic features. In: Shields JA, Shields CL, eds. *Intraocular Tumors. A Text and Atlas*. Philadelphia: Saunders, 1992, pp 305-332.
71. Shields JA, Shields CL. Diagnostic approaches to retinoblastoma. In: Shields JA, Shields CL, eds. *Intraocular Tumors. A Text and Atlas*. Philadelphia: Saunders, 1992, pp 363-376.
72. Nicholson DH, Horton EW. Diffuse infiltrating retinoblastoma. *Trans Am Ophthalmology Soc* 78:265-289, 1980.
73. Sanders BM, Draper GJ, Kingston JE, Retinoblastoma In Great Britain 1969-1980, *Br J Ophthalmol* 72:576-583, 1988.
74. Shields CL, Shields JA, Shields MB, et al. Prevalance and mechanisms of secondary intraocular pressure elevation in eyes with intraocular tumors. *Ophthalmology* 94: 839-846, 1987.
75. Walton DS., Grant WM. Retinoblastoma and Iris neovascularization. *Am J ophthalmol* 65: 598-599, 1968
76. Stafford WR, Yanoff M, Parnell B. Retinoblastoma initially misdiagnosed as primary ocular inflammation. *Arch Ophthalmol* 82: 771-773, 1969.
77. Shields JA, Shields CL, Suvarnamani C, Schroeder RP, DePotter P. Retinoblastoma manifesting as orbital cellulitis. *Am j Ophthalmol* 112:442-449, 1991.
78. Jerzy Stachura, Wenancjusz Domagała: *Patologia znaczy słowo o chorobie*. Kraków: Wydawnictwo PAU, 2003, ss. 422-424.
79. Balmer A, Munier F, Gailloud C. Retinoma Case study. *Ophthalm Paediatr Genet* 1991; 12: 131-137.
80. Gallie BL, Ellsworth RM, Abramson DH, Phillips RA. Retinoma: spontaneous regression of retinoblastoma or benign manifestation of the mutation? *Br J Cancer* 1982; 45: 513-521.
81. Singh AD, Santos CM, Shields CL et al. Observations on 17 patients with retinocytoma. *Arch Ophthalmol* 2000; 118: 199-205.
82. Alio J, Ludena M, Millan A, Caballero V, Guinaldo V. Ultrastructural study of a retinoma by intraocular fine-needle aspiration biopsy. *Ophthalmologica* 1988; 196:192-199.
83. Lam A, Shields CL, Manquez ME, Shields JA. Progressive resorption of a presumed spontaneously regressed retinoblastoma over 20 yers. *Reyina* 2005; 25: 230-231
84. Nork TM, Poulsen GL, Millecchia LL, Jantz RG, Nickells RW. p53 regulates apoptosis in human retinoblastoma. *Arch Ophthalmol*. 1997 Feb;115(2):213-9.

85. Papac RJ. Spontaneous regression of cancer: possible mechanisms. Papac RJ. *In Vivo*. 1998 Nov-Dec;12(6):571-8. Review.
- 86 Eagle RC Jr, Shields JA, Donoso L, Milner RS. Malignant transformation of spontaneously regressed retinoblastoma, retinoma/retinocytoma variant. *Ophthalmology*. 1989 Sep;96(9):1389-95.
87. Takahashi T, Tamura S, Inoue M, Isayama Y, Sashikata T. Retinoblastoma in a 26-year-old adult. *Ophthalmology*. 1983 Feb;90(2):179-83.
88. Shields JA, Parsons HM, Shields CL, Shah P. Lesions simulating retinoblastoma. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 1991 Nov-Dec;28(6):338-40.
89. Reese A, Ellsworth R. The evaluation and current concept of retinoblastoma therapy. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol* 1963; 67: 164-172.
90. Ellsworth RM. The practical management of retinoblastoma. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1969; 67: 462-534.
91. Murphee AL. Intraocular retinoblastoma: the case for a new group classification. *Ophthalmol Clin North Am* 2005; 18: 41-53.
92. Schipper J. Retinoblastoma: A medical and Experimental Study (thesis). Utrecht: University of Utrecht, 1980, p 144.
93. Burnier MN, McLean IW, Zimmerman LE, Rosenberg SH. Retinoblastoma. The relationship of proliferating cells to blood vessels. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1990; 31: 2037-2040.
94. Albert DM, Polans A. *Ocular oncology*. Marcel Dekker, Inc. 2003
95. Bunt AH, Tso MO. Feulgen-positive deposits in retinoblastoma. Incidence, composition and ultrastructure. *Arch Ophthalmol* 1981; 99: 144-150.
96. Zimmerman LE. Retinoblastoma and retinocytoma. In: Spencer WH, ed. *Ophthalmic Pathology: An Atlas and Text Book*. Philadelphia: Saunders, 1985, pp 1292-1351.
97. Sang DN, Albert DM. Retinoblastoma: clinical and histopathologic features. *Hum Pathol* 1982; 13: 133-147.
98. Tso MOM, Fine BS, Zimmerman LE. The Flexner-Wintersteiner rosettes in retinoblastoma. *Arch Pathol* 1969; 88:665-671.
99. Tso MOM, Zimmerman LE, Fine BS. The nature of retinoblastoma: I. Photoreceptor differentiation: A clinical and histologic study. *Am J Ophthalmol* 1970; 69:339-649.

100. Tso MOM, Fine BS, Zimmerman LE. The nature of retinoblastoma: II. Photoreceptor differentiation: A electron microscopic study. *Am J Ophthalmol* 1970; 69:350-359.
101. Margo C, Hidayat A, Kopelman J, Zimmerman LE. Retinocytoma: A benign variant of retinoblastoma. *Arch Ophthalmol* 1983; 101:1519-1531.
102. Smith JLS. Histology and spontaneous regression of retinoblastoma. *Trans Ophthalmol Soc UK* 1974; 94:953-967.
103. Hurwitz RL, Chevez-Barrios P, Chintagumpala M, Shields C, Shields J. Retinoblastoma. In: Pizzo PA, Poplack D, eds. *Principles and practice of pediatric oncology*, 5th edn. Philadelphia: Lippincott-Raven, 2006; 825-846.
104. Sang DN, Albert DM. Retinoblastoma: clinical and histopathologic features. *Hum Pathol* 1982; 13: 133-147.
105. Spencer WH. Optic nerve extension of intraocular neoplasms. *Am J Ophthalmol* 1975; 80: 465-471.
106. Stannard C, Lipper S, Sealy R, Sevel D. Retinoblastoma: correlation of invasion of the optic nerve and choroid with prognosis and metastases. *Br J Ophthalmol* 1979; 63: 560-570.
107. Rubin CM, Robison LL, Camerson JD et al. Intraocular retinoblastoma Group V: An analysis of prognostic factors. *J Clin Oncol* 1985; 3: 680-685.
108. Magrann I, Abramson DH, Ellsworth RM. Optic nerve involvement in retinoblastoma. *Ophthalmology* 1989; 96: 217-222.
109. Shields CL, Shields JA, Baez K, Cater J, De Potter P. Optic nerve invasion of retinoblastoma. Metastatic potential and clinical risk factors. *Cancer* 1994; 73: 692-698.
110. Tosi P, Cintorino M, Toti P et al. Histopathological evaluation for the prognosis of retinoblastoma. *Ophthalmic Paediatr Genet* 1989; 10 173-177.
111. Erwenne CM, Franco EL. Age and lateness of referral as determinants of extraocular retinoblastoma. *Ophthalmic Paediatr Genet* 1989; 10: 179-184.
112. Khelfaoui F, Validire P, Auperin A et al. Histopathologic risk factors in retinoblastoma: a retrospective study of 172 patients treated in a single institution. *Cancer* 1996; 79: 1206-1213.
113. Chantada GL, de Davila MT, Fandino A et al. Retinoblastoma with low risk for extraocular relapse. *Ophthalm Genet* 1999;20:133-140.
114. MacKey CJ, Abramson DH, Ellsworth RM. Metastatic patterns of retinoblastoma. *Arch Ophthalmol* 1984; 102: 391-396.

115. Kopelman JE, McLean IW, Rosenberg SH. Multivariate analysis of risk factors for metastasis in retinoblastoma treated by enucleation. *Ophthalmology* 1987; 94: 371-377.
116. Messmer EP, Heinrich T, Hopping W, et al. Risk factor for metastases in patients with retinoblastoma. *Ophthalmology* 1991; 98:136-141.
117. Karcioğlu ZA, al-Mesfer SA, Abboud E, Jabak MH, Mullaney PB. Workup for metastatic retinoblastoma. A review of 261 patients. *Ophthalmology* 1997; 104: 307-312.
118. Mullaney PB, Karcioğlu ZA, Huaman AM, al-Mesfer S. Retinoblastoma associated orbital cellulitis. *Br J Ophthalmol* 1998; 82: 517-521.
119. Redler LD, Ellsworth RM. Prognostic importance of choroidal invasion in retinoblastoma. *Arch Ophthalmol*. 1973 Oct;90(4):294-6.
120. Uusitalo MS, Van Quill KR, Scott IU, Matthay KK, Murray TG, O'Brien JM. Evaluation of chemoprophylaxis in patients with unilateral retinoblastoma with high-risk features on histopathologic examination. *Arch Ophthalmol*. 2001 Jan;119(1):41-8.
121. Marback EF, Arias VE, Paranhos A Jr, Soares FA, Murphree AL, Erwenne CM. *Br J Ophthalmol*. Tumour angiogenesis as a prognostic factor for disease dissemination in retinoblastoma. 2003 Oct;87(10):1224-8.
122. Sastre X, Chantada GL, Doz F, Wilson MW, de Davila MT, Rodríguez-Galindo C, Chintagumpala M, Chévez-Barrios P; International Retinoblastoma Staging Working Group. Proceedings of the consensus meetings from the International Retinoblastoma Staging Working Group on the pathology guidelines for the examination of enucleated eyes and evaluation of prognostic risk factors in retinoblastoma. *Arch Pathol Lab Med*. 2009 Aug;133(8):1199-202.
123. Chong EM, Coffee RE, Chintagumpala M, Hurwitz RL, Hurwitz MY, Chévez-Barrios P. Extensively necrotic retinoblastoma is associated with high-risk prognostic factors. *Arch Pathol Lab Med*. 2006 Nov;130(11):1669-72.
124. Shields CL, Shields JA, Baew K, Cater J, De Potter P. Choroidal invasion of retinoblastoma: Metastatic potential and clinical risk factors. *Br J Ophthalmol* 1993; 77: 544-548.
125. Ellsworth RM. Orbital retinoblastoma. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1974; 72: 79-88.
126. Honavar SG, Singh AD, Singh AD, Shields CL et al. Post-enucleation prophylactic chemotherapy in high-risk retinoblastoma. *Arch Ophthalmol* 2002; 120: 923-931.

127. Badhu B, Sah SP, Thakur SK et al. Clinical presentation of retinoblastoma in Eastern Nepal. *Clin Exp Ophthalmol* 2005; 33: 386-389.
128. Goble RR, Mckenzie J, Kingston JE et al. Orbital recurrence of retinoblastoma successfully treated by combined therapy. *Br J Ophthalmol* 1990; 74: 97-98.
129. Honavar SG, Singh AD. Management of advanced retinoblastoma. *Ophthalmol Clin North Am* 2005; 18: 65-73.
130. Chantada G, Fandino A, Casak S et al. Treatment of overt extraocular retinoblastoma. *Med Pediatr Oncol* 2003; 40: 158-161.
131. Pratt CB, Fontanesi J, Chenaille P et al. Chemotherapy for extraocular retinoblastoma. *Pediatr Hematol Oncol* 1994; 11 : 301-309.
132. Kingston JE, Hungerford JL, Plowman PN. Chemotherapy in metastatic retinoblastoma. *Ophthalm Paediatr Genet* 1987; 8: 69-72.
133. Namouni F, Doz F, Tanguy ML et al. High-dose chemotherapy with carboplatin, etoposide and cyclophosphamide followed by a haematopoietic stem cell rescue in patients with high-risk retinoblastoma: a SFOP and SFGM study. *Eur J Cancer* 1997; 33: 2368-2375.
134. Dunkel IL, Aledo A, Finlay JL, et al. Intensive multimodality therapy for metastatic retinoblastoma. *Pediatr Blood Cancer* 2004; 43: 378
135. Kremens B, Wieland R, Reinhard H et al. High-dose Chemotherapy with autologous stem cell rescue in children with retinoblastoma. *Bone Marrow Transplant* 2003; 31: 281-284.
136. Jubran RF, Erdreich-Epstein A, Buturini A et al. Approaches to treatment for extraocular retinoblastoma. Children`s Hospital Los Angeles experience. *J Pediatr Hematol Oncol* 2004; 26: 31-34.
137. Fletcher O, Easton D, Anderson K et al. Lifetime risks of common cancers among retinoblastoma survivors. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96: 357-363.
138. Wong FL, Boice JD Jr, Abramson DH, Tarone RE, Kleinerman RA, Stovall M, Goldman MB, Seddon JM, Tarbell N, Fraumeni JF Jr, Li FP. Cancer incidence after retinoblastoma. Radiation dose and sarcoma risk. *JAMA*. 1997 Oct 15; 278: 1262-1267.
139. Eng C, Li FP, Abramson DH, Ellsworth RM, Wong FL, Goldman MB, Seddon J, Tarbell N, Boice JD Jr. Mortality from second tumors among long-term survivors of retinoblastoma. *J Natl Cancer Inst*. 1993 Jul 21;85(14):1121-8.
140. Abramson DH. Retinoblastoma in the 20th century: past success and future challenges the Weisenfeld lecture. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2005 Aug;46(8):2683-91.

141. Fontanesi J, Parham DM, Pratt C, Meyer D. Second malignant neoplasms in children with retinoblastoma: the St. Jude Children's Research Hospital experience. *Ophthalmic Genet.* 1995 Sep;16(3):105-8.
142. Chauveinc L, Mosseri V, Quintana E, Desjardins L, Schlienger P, Doz F, Dutrillaux B. Osteosarcoma following retinoblastoma: age at onset and latency period. *Ophthalmic Genet.* 2001 Jun;22(2):77-88
143. Dunkel IJ, Gerald WL, Rosenfield NS, Strong EW, Abramson DH, Ghavimi F. Outcome of patients with a history of bilateral retinoblastoma treated for a second malignancy: the Memorial Sloan-Kettering experience. *Med Pediatr Oncol.* 1998 Jan;30(1):59-62.
144. Mohny BG, Robertson DM, Schomberg PJ, Hodge DO. Second nonocular tumors in survivors of heritable retinoblastoma and prior radiation therapy. *Am J Ophthalmol.* 1998 Aug;126(2):269-77
145. Kleinerman RA, Tucker MA, Tarone RE, Abramson DH, Seddon JM, Stovall M, Li FP, Fraumeni JF Jr. Risk of new cancers after radiotherapy in long-term survivors of retinoblastoma: an extended follow-up. *J Clin Oncol.* 2005 Apr 1;23(10):2272-9.
146. Blach LE, McCormick, Abramson DH, Ellsworth RM. Trilateral retinoblastoma- incidence and outcome: decade of experience. *Int. J Radiat Oncol Biol Phys* 1994; 29: 729-733.
147. Amoaku WMK, Willshaw HE, Parkes SE, Shah KJ, Mann JR. Trilateral retinoblastoma: A report of five patients. *Cancer* 1996; 78: 858-863.
148. Kivela T. Trilateral retinoblastoma: a meta-analysis of hereditary retinoblastoma associated with primary ectopic intracranial retinoblastoma. *J Clin Oncol* 1999; 17: 1829-1837.
149. Bader JL, Meadows AT, Zimmerman LE, Champion LA, Voule PA. Trilateral retinoblastoma. *Lancet* 1980; 2: 582-583.
150. Jakobiec Fa, Tso MO, Zimmerman LE, Danis P. Retinoblastoma and intracranial malignancy. *Cancer* 1977; 39: 2048-2058.
151. Marcus DM, Brooks SE, Leff G, et al. Trilateral retinoblastoma: insights into histogenesis and management. *Surv Ophthalmol* 1998; 43: 59-70.
152. Paulino AC. Trilateral retinoblastoma: Is the location of the intracranial tumor important? *Cancer* 1999; 86: 135-141.

153. Holladay DA, Holladay A, Montebello JF, Redmond KP. Clinical presentation, treatment and outcome of trilateral retinoblastoma. *Cancer* 1991; 67: 710-715.
154. Shields CL, Meadows AT, Shields JA, Carvalho C, Smith AF. Chemoreduction for retinoblastoma may prevent intracranial neuroblastic malignancy (trilateral retinoblastoma). *Arch Ophthalmol* 2001; 119: 1269-1272.
155. Rodriguez-Galindo C, Wilson MW, Haik BG et al. Treatment of intraocular retinoblastoma with vincristine and carboplatin. *J Clin Oncol* 2003; 21: 2019-2025.
156. Singh AD, Shields CL, Shields JA. New insights into trilateral retinoblastoma. *Cancer* 1999; 86: 3-5.
157. Chantada G, Doz F, Antoneli CB, Grundy R, Clare Stannard FF, Dunkel IJ, Grabowski E, Leal-Leal C, Rodríguez-Galindo C, Schwartzman E, Popovic MB, Kremens B, Meadows AT, Zucker JM. A proposal for an international retinoblastoma staging system. *Pediatr Blood Cancer*. 2006 Nov;47(6):801-5.
158. White L. Chemotherapy in retinoblastoma: current status and directions. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1991;13: 189-201.
159. Reese AB, Hyman GA, Merriam GR, Forrest AW. Treatment of retinoblastoma by radiation and triethylenemelamine. *Arch Ophthalmol* 1955; 53: 505-513.
160. Shields CL, De Potter P, Himelstein BP, Shields JA, Meadows AT, Maris JM. Chemoreduction in the initial management of intraocular retinoblastoma. *Arch Ophthalmol*. 1996 Nov;114(11):1330-8
161. Murphree AL, Villablanca JG, Deegan WF 3rd, Sato JK, Malogolowkin M, Fisher A, Parker R, Reed E, Gomer CJ. Chemotherapy plus local treatment in the management of intraocular retinoblastoma. *Arch Ophthalmol*. 1996 Nov;114(11):1348-56.
162. Kingston JE, Hungerford JL, Madreperla SA, Plowman PN. Results of combined chemotherapy and radiotherapy for advanced intraocular retinoblastoma. *Arch Ophthalmol*. 1996 Nov;114(11):1339-43.
163. Bechrakis NE, Bornfeld N, Schueler A, Coupland SE, Henze G, Foerster MH. Clinicopathologic features of retinoblastoma after primary chemoreduction. *Arch Ophthalmol*. 1998 Jul;116(7):887-93.
164. Finger PT, Czechonska G, Demirci H, Rausen A. Chemotherapy for retinoblastoma: a current topic. *Drugs*. 1999 Dec;58(6):983-96. Review.

165. Gallie BL, Budning A, DeBoer G, Thiessen JJ, Koren G, Verjee Z, Ling V, Chan HS. Chemotherapy with focal therapy can cure intraocular retinoblastoma without radiotherapy. *Arch Ophthalmol*. 1996 Nov;114(11):1321-8. Erratum in: *Arch Ophthalmol* 1997 Apr;115(4):525.
166. Murphree AL, Villablanca JG, Deegan WF 3rd, Sato JK, Malogolowkin M, Fisher A, Parker R, Reed E, Gomer CJ. Chemotherapy plus local treatment in the management of intraocular retinoblastoma. *Arch Ophthalmol*. 1996 Nov;114(11):1348-56.
167. Friedman DL, Himelstein B, Shields CL, Shields JA, Needle M, Miller D, Bunin GR, Meadows AT. Chemoreduction and local ophthalmic therapy for intraocular retinoblastoma. *J Clin Oncol*. 2000 Jan;18(1):12-7.
168. Jurban RF, Murphree AL, Villablanca JG. "High dose" CEV and local ophthalmic therapy for group B intraocular retinoblastoma. *Proceedings 12th International Symposium on Retinoblastoma*, 2005.
169. Shields CL, Honavar SG, Meadows AT, Shields JA, Demirci H, Singh A, Friedman DL, Naduvilath TJ. Chemoreduction plus focal therapy for retinoblastoma: factors predictive of need for treatment with external beam radiotherapy or enucleation. *Am J Ophthalmol*. 2002 May;133(5):657-64.
170. Shields CL, Honavar SG, Meadows AT, Shields JA, Demirci H, Naduvilath TJ. Chemoreduction for unilateral retinoblastoma. *Arch Ophthalmol*. 2002 Dec;120(12):1653-8.
171. Graeber CP, Gobin YP, Marr BP, Dunkel IJ, Brodie SE, Bornfeld N, Char DH, Folberg R, Imhof SM, Lin AY, Berry JL, Al Mesfer S, Moll AC, Abramson DH. Histopathologic findings of eyes enucleated after treatment with chemosurgery for retinoblastoma. *Open Ophthalmol J*. 2011 Jan 18;5:1-5.
172. Balwierz W, Pietrys D, Romanowska-Dixon B, Kobylarz J, Pawińska-Wasikowska K, Moryl-Bujakowska A. Results of combined chemotherapy and local ophthalmic therapy for intraocular retinoblastoma. *Przegl Lek*. 2010;67(6):404-8.
173. Zhao J, Dimaras H, Massey C, Xu X, Huang D, Li B, Chan HS, Gallie BL. Pre-enucleation chemotherapy for eyes severely affected by retinoblastoma masks risk of tumor extension and increases death from metastasis. *J Clin Oncol*. 2011 Mar 1;29(7):845-51. Epub 2011 Jan 31.
174. Parulekar MV. Retinoblastoma - current treatment and future direction. *Early Hum Dev*. 2010 Oct;86(10):619-25.

175. Dunkel IJ, Chan HS, Jubran R, Chantada GL, Goldman S, Chintagumpala M, Khakoo Y, Abramson DH. High-dose chemotherapy with autologous hematopoietic stem cell rescue for stage 4B retinoblastoma. *Pediatr Blood Cancer*. 2010 Jul 15;55(1):149-52.
176. Dunkel IJ, Khakoo Y, Kernan NA, Gershon T, Gilheaney S, Lyden DC, Wolden SL, Orjuela M, Gardner SL, Abramson DH. Intensive multimodality therapy for patients with stage 4a metastatic retinoblastoma. *Pediatr Blood Cancer*. 2010 Jul 15;55(1):55-9.
177. Abramson DH, Frank CM, Dunkel IJ. A phase I/II study of subconjunctival carboplatin for intraocular retinoblastoma. *Ophthalmology* 1999; 106: 1947-1950.
178. Mulvihill A, Budning A, Jay V et al. Ocular motility changes after subtenon carboplatin chemotherapy for retinoblastoma. *Arch Ophthalmol* 2003; 121: 1120-1124.
179. Villablanca JG, Jurban RF, Murphree AL. Phase I study of subtenon carboplatin with systemic high dose carboplatin/etoposide/vincristine for group C,D and E intraocular retinoblastoma. *Proceedings 12th International Symposium on retinoblastoma,2005*.
180. Janiec W, Cegieła U, Pytlik M. leki stosowane w leczeniu nowotworów. W: Janiec W. *Kompendium farmakologii*. Wydawnictwo lekarskie PZWL 2001; 374-385.
181. Rowinsky EK, Donehower RC, Antimicrotubule agents. In: Chabner BA, Longo DL, eds. *Cancer Chemotherapy principles and practice*. Philadelphia: JB Lippincott, 2001;329-372.
182. Smyth RL, Pfeffer M, Scalzo A, Comis RL. Bioavailability and pharmacokinetics of etoposide. *Semin Oncol* 1985; 12: 48-51.
183. Smith MA, Rubinstein L, Anderson JR, Arthur D, Catalano PJ, Freidlin B, Heyn R, Khayat A, Krailo M, Land VJ, Miser J, Shuster J, Vena D. Secondary leukemia or myelodysplastic syndrome after treatment with epipodophyllotoxins. *J Clin Oncol*. 1999 Feb;17(2):569-77.
184. Reed E. Cisplatin and analogs. In: Chabner BA, Longo DL, eds. *Cancer chemotherapy principles and practice*. Philadelphia: JB Lippincott, 2001; 447-465.
185. Abramson DH. The focal treatment of retinoblastoma with emphasis on xenon arc photocoagulation. *Acta Ophthalmol Suppl* 1989; 194:3-63.
186. Abramson DH, Dunkel IJ, McCormick B. Neoplasms of the eye. *Cancer Med* 2000; 1:1083-1096.

187. Abramson DH, Scheffler AC. Transpupillary thermotherapy as initial treatment for small intraocular retinoblastoma: technique and predictors of success. *Ophthalmology* 2004; 111: 984-991.
188. Shields CL, Santos MC, Diniz W et al. Thermotherapy for retinoblastoma. *Arch Ophthalmol* 1999; 117: 885-893.
189. Schueler AO, Jurkles C, Heimann H et al. Thermochemiotherapy in hereditary retinoblastoma. *Br J Ophthalmol* 2003; 87: 90-95.
190. Lincoff H, McLean J, Long R. The cryosurgical treatment of intraocular tumors. *Am J Ophthalmol* 1967; 63: 389-399.
191. Abramson DH, Ellsworth RM, Rozakis GW. Cryotherapy for retinoblastoma. *Arch Ophthalmol* 1982; 100: 1253-1256.
192. Moore RF. Choroidal sarcoma treated by the intraocular insertion of radon seeds. *Br J Ophthalmol* 1930; 14: 145-152.
193. Stallard HB. Radiotherapy of malignant intra-ocular neoplasm. *Br J Ophthalmol* 1948; 32: 618-639.
194. Stallard HB. The conservative treatment of retinoblastoma. *Trans Ophthalmol Soc UK* 1962; 82: 473-534.
195. Shields CL, Shields JA, Cater J, Othmane I, Singh AD, Micaaily B. Plaque radiotherapy for retinoblastoma: Long-term tumor control and treatment complications in 208 tumors. *Ophthalmology* 2001; 108: 2116-2121.
196. Abramson DH, Ellsworth RM. The surgical management of retinoblastoma. *Ophthalmic Surg* 1980; 11: 596-598.
197. Abramson DH. Treatment of retinoblastoma. In: Blodi FC, ed. *Retinoblastoma*. New York: Churchill Livingstone, 1985, pp 3-93.
198. Moshfeghi DM, Moshfeghi AA, Finger PT. Enucleation. *Surv Ophthalmol* 2000; 44: 277-301.
199. Blach LE, McCormick B, Abramson DH. External beam radiation therapy and retinoblastoma: long-term results in the comparison of two techniques. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996; 35: 45-51.
200. Hall LS, Ceisler E, Abramson DH. Visual outcomes in children with bilateral retinoblastoma. *J AAPOS* 1999; 3: 138-142.

201. Suzuki S, Kaneko A. Management of intraocular retinoblastoma and ocular prognosis. *Int J Clin Oncol* 2004; 9: 1-6.
202. Abramson DH, Dunkel IJ, Brodie SE, Kim JW, Gobin YP. A phase I/II study of direct intraarterial (ophthalmic artery) chemotherapy with melphalan for intraocular retinoblastoma initial results. *Ophthalmology*. 2008 Aug;115(8):1398-404, 1404.e1. Epub 2008 Mar 14.
203. Gobin YP, Dunkiel IJ, Marr BP, Brodie SE, Abramson DH Intra-arterial chemotherapy for the management of retinoblastoma. *Arch ophthalmol/vol.129 (NO.6) June 2011* 732-737.
204. Shields CL, Bianciotto CG, Jabbour P, Griffin GC, Ramasubramanian A, Rosenwasser R, Shields JA Intra-arterial Chemotherapy for retinoblastoma: Report No.2, Treatment Complications. *Arch Ophthalmol* 2011 Jun 13
205. Krenqli M, Hug EB, Adams JA et al. Proton radiation therapy for retinoblastoma: comparison of various intraocular tumor locations and beam arrangements. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 61: 583-593.
206. Suckling RD, Fitzgerald PH, Stewart J, Wells E. The incidence and epidemiology of retinoblastoma in new Zealand: A 30-year survey *Br.J.Cancer* 1982; 46: 729-736.
207. Rubinfeld M, Abramson DH, Ellsworth RM, Kitchin FD. Correlation between age at diagnosis and stage of ocular disease. *Ophthalmology* 1986; 93: 1016-1019.
208. Augsburger JJ, Oehlschläger U, Manzitti JE Multinational clinical and pathologic registry of retinoblastoma. *Retinoblastoma International Collaborative Study report 2*. Graefes *Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1995 Aug;233(8):469-75.
209. Moll AC, Imhof SM, Meeteren AY, Boers M. At what age could screening for familial retinoblastoma be stopped? A register based study 1945-98. *Br J Ophthalmol*. 2000 Oct;84(10):1170-2.
210. Kobylarz J, Napora-Krawiec A, Anzel M, Kulec D, Michalik-Wójcik A, Romanowska-Dixon B. Signs of retinoblastoma. *Przegl Lek*. 2009;66(11):937-9.
211. Badhu B, Sah SP, Thakur SK, Dulal S, Kumar S, Sood A, Das H, Sah RP. Clinical presentation of retinoblastoma in Eastern Nepal. *Clin Experiment Ophthalmol*. 2005 Aug;33(4):386-9.
212. Shields C.J., Honavar S.G., Shields J.A., Demerci H., Meadows A.T., Naduvilath T.J.: Factors predictive of recurrences of retinal tumors, vitreous seeds and subretinal seeds following chemoreduction for retinoblastoma. *Arch Ophthalmol* 2002, 120: 460-465
213. Shields C.J., Shields J.A., Needle M., De Potter P., Kheterpal S., Hamada A., Meadows A.T. Combined chemoreduction and adjuvant treatment for intraocular retinoblastoma. *Ophthalmology* 1997; 104: 2101-2111.

214. Zhao J, Li S, Shi J, Wang N. Clinical presentation and group classification of newly diagnosed intraocular retinoblastoma in China. *Br J Ophthalmol*. 2011 Oct;95(10):1372-5. Epub 2011 Jan 20.
215. Wallach M, Balmer A, Munier F, Houghton S, Pampallona S, von der Weid N, Beck-Popovic M; Swiss Pediatric Oncology Group; Swiss Childhood Cancer Registry. Shorter time to diagnosis and improved stage at presentation in Swiss patients with retinoblastoma treated from 1963 to 2004. *Pediatrics*. 2006 Nov;118(5):e1493-8. Epub 2006 Sep 25.
216. Abouzeid H, Moeckli R, Gaillard MC, Beck-Popovic M, Pica A, Zografos L, Balmer A, Pampallona S, Munier FL. (106)Ruthenium brachytherapy for retinoblastoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008 Jul 1;71(3):821-8. Epub 2008 Jan 22.
217. Merchant TE, Gould CJ, Wilson MW, Hilton NE, Rodriguez-Galindo C, Haik BG. Episcleral plaque brachytherapy for retinoblastoma. *Pediatr Blood Cancer*. 2004 Aug;43(2):134-9.
- 218 Hernandez JC, Brady LW, Shields CL, Shields JA, DePotter P. Conservative treatment of retinoblastoma. The use of plaque brachytherapy. *Am J Clin Oncol*. 1993 Oct;16(5):397-401.
219. Shields CL, Mashayekhi A, Sun H, Uysal Y, Friere J, Komarnicky L, Shields JA. *Ophthalmology*. 2006 Nov;113(11):2087-92. Epub 2006 Sep 1. Iodine 125 plaque radiotherapy as salvage treatment for retinoblastoma recurrence after chemoreduction in 84 tumors.
220. Shields JA, Parsons H, Shields CL, Giblin ME. The role of cryotherapy in the management of retinoblastoma. *Am J Ophthalmol*. 1989 Sep 15;108(3):260-4.
221. Shields JA, Shields CL, Parsons H, Giblin ME. The role of photocoagulation in the management of retinoblastoma. *Arch Ophthalmol*. 1990 Feb;108(2):205-8.
222. Shields CL, Shields JA, Kiratli H, De Potter PV. Treatment of retinoblastoma with indirect ophthalmoscope laser photocoagulation. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 1995 Sep-Oct;32(5):317-22.
223. Scheffler AC, Cicciarelli N, Feuer W, Toledano S, Murray TG. Macular retinoblastoma: evaluation of tumor control, local complications, and visual outcomes for eyes treated with chemotherapy and repetitive foveal laser ablation. *Ophthalmology*. 2007 Jan;114(1):162-9. Epub 2006 Oct 27.
224. Lumbroso L, Doz F, Levy C, Dendale R, Vedrenne J, Bours D, Zucker JM, Asselain B, Desjardins L. Diode laser thermotherapy and chemothermotherapy in the treatment of retinoblastoma. *J Fr Ophtalmol*. 2003 Feb;26(2):154-9.

225. MacCarthy A, Birch JM, Draper GJ, Hungerford JL, Kingston JE, Kroll ME, Stiller CA, Vincent TJ, Murphy MF. Retinoblastoma: treatment and survival in Great Britain 1963 to 2002. *Br J Ophthalmol*. 2009 Jan;93(1):38-9. Epub 2008 Oct 6.
226. Broaddus E, Topham A, Singh AD. Survival with retinoblastoma in the USA: 1975-2004. *Br J Ophthalmol*. 2009 Jan;93(1):24-7. Epub 2008 Aug 21.
227. Canturk S, Qaddoumi I, Khetan V, Ma Z, Furmanchuk A, Antoneli CB, Sultan I, Kebudi R, Sharma T, Rodriguez-Galindo C, Abramson DH, Chantada GL. Survival of retinoblastoma in less-developed countries impact of socioeconomic and health-related indicators. *Br J Ophthalmol*. 2010 Nov;94(11):1432-6. Epub 2010 Aug 23.
228. Abramson DH, Marks RF, Ellsworth RM, Tretter P, Kitchin FD. The management of unilateral retinoblastoma without primary enucleation. *Arch Ophthalmol*. 1982 Aug;100(8):1249-52.
229. Shields CL, Honavar SG, Meadows AT, Shields JA, Demirci H, Singh A, Friedman DL, Naduvilath TJ. Chemoreduction plus focal therapy for retinoblastoma: factors predictive of need for treatment with external beam radiotherapy or enucleation. *Am J Ophthalmol*. 2002 May;133(5):657-64.
230. Chantada GL, Fandiño AC, Gutter MR, Raslawski EC, Dominguez JL, Manzitti J, de Dávila MT, Zubizarreta P, Scopinaro M. Results of a prospective study for the treatment of unilateral retinoblastoma. *Pediatr Blood Cancer*. 2010 Jul 15;55(1):60-6.
231. Rootman J, Hofbauer J, Ellsworth RM, Kitchen D. Invasion of the optic nerve by retinoblastoma: a clinicopathological study. *Can J Ophthalmol*. 1976 Apr;11(2):106-14.
232. de Sutter E, Havers W, Höpping W, Zeller G, Alberti W. The prognosis of retinoblastoma in terms of survival. A computer assisted study. Part II. *Ophthalmic Paediatr Genet*. 1987 Jun;8(2):85-8.
234. Gupta R, Vemuganti GK, Reddy VA, Honavar SG. Histopathologic risk factors in retinoblastoma in India. *Arch Pathol Lab Med*. 2009 Aug;133(8):1210-4.
235. Finger PT, Harbour JW, Karciglu ZA. Risk factors for metastasis in retinoblastoma. *Surv Ophthalmol*. 2002 Jan-Feb;47(1):1-16. Review.
236. McLean IW, Rosenberg SH, Messmer EP, et al: Prognostic factors in cases of retinoblastoma: analysis of 974 patients from Germany and the United States treated by enucleation, in Bornfeld N, Gragoudas ES, Hopping, W (eds): *Tumors of the Eye*. Amsterdam, Netherlands, Kugler, 1991, pp 69-72.

237. Honavar SG, Singh AD, Shields CL, Meadows AT, Demirci H, Cater J, Shields JA. Postenucleation adjuvant therapy in high-risk retinoblastoma. *Arch Ophthalmol*. 2002 Jul;120(7):923-31.
238. Uusitalo MS, Van Quill KR, Scott IU, Matthay KK, Murray TG, O'Brien JM. Evaluation of chemoprophylaxis in patients with unilateral retinoblastoma with high-risk features on histopathologic examination. *Arch Ophthalmol*. 2001 Jan;119(1):41-8.
239. Kaliki S, Shields CL, Shah SU, Eagle RC Jr, Shields JA, Leahey A. Postenucleation adjuvant chemotherapy with vincristine, etoposide, and carboplatin for the treatment of high-risk retinoblastoma. *Arch Ophthalmol*. 2011 Nov;129(11):1422-7.
240. Kingston JE, Hungerford JL, Madreperla SA, Plowman PN. Results of combined chemotherapy and radiotherapy for advanced intraocular retinoblastoma. *Arch Ophthalmol*. 1996 Nov;114(11):1339-43.
241. Greenwald MJ, Strauss LC. Treatment of intraocular retinoblastoma with carboplatin and etoposide chemotherapy. *Ophthalmology*. 1996 Dec;103(12):1989-97.
242. Shields CL, De Potter P, Himelstein BP, Shields JA, Meadows AT, Maris JM. Chemoreduction in the initial management of intraocular retinoblastoma. *Arch Ophthalmol*. 1996 Nov;114(11):1330-8.
243. Demirci H, Shields CL, Meadows AT, Shields JA. Long-term visual outcome following chemoreduction for retinoblastoma. *Arch Ophthalmol*. 2005 Nov;123(11):1525-30.
244. Gobin YP, Dunkel IJ, Marr BP, Brodie SE, Abramson DH. Intra-arterial chemotherapy for the management of retinoblastoma: four-year experience. *Arch Ophthalmol*. 2011 Jun;129(6):732-7. Epub 2011 Feb 14.
245. Shields CL, Bianciotto CG, Jabbour P, Ramasubramanian A, Lally SE, Griffin GC, Rosenwasser R, Shields JA. Intra-arterial chemotherapy for retinoblastoma: report No. 1, control of retinal tumors, subretinal seeds, and vitreous seeds. *Arch Ophthalmol*. 2011 Nov;129(11):1399-406. Epub 2011 Jun 13.
246. Shields CL, Bianciotto CG, Jabbour P, Griffin GC, Ramasubramanian A, Rosenwasser R, Shields JA. Intra-arterial chemotherapy for retinoblastoma: report No. 2, treatment complications. *Arch Ophthalmol*. 2011 Nov;129(11):1407-15. Epub 2011 Jun 13.
247. Ericson LA, Rosengren BH. Present therapeutic resources in retinoblastoma. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. 1961;39:569-76.
248. Kaneko A, Suzuki S. Eye-preservation treatment of retinoblastoma with vitreous seeding. *Jpn J Clin Oncol* 2003;33(12):601-607.

249. Kivelä T, Eskelin S, Paloheimo M. Intravitreal methotrexate for retinoblastoma. *Ophthalmology*. 2011 Aug;118(8):1689, 1689.e1-6.

Obliczenia statystyczne wykonano przy pomocy programu STATISTICA. StatSoft, Inc. (2010). STATISTICA (data analysis software system), version 9.1. www.statsoft.com.