

Uniwersytet Jagielloński  
Collegium Medicum  
Wydział Lekarski

Joanna Kowal

**Analiza skuteczności leczenia, przyczyn powstawania wznowy  
i ocena odległych powikłań po leczeniu złośliwych nowotworów  
wewnątrzgłokowych u dorosłych**

Promotor: Prof. dr hab. med. Bożena Romanowska-Dixon

Pracę wykonano w Oddziale Klinicznym Okulistyki i Onkologii  
Okulistycznej Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie

Kierownik jednostki: Prof. dr hab. med. Bożena Romanowska-Dixon

Kraków, 2020 rok

*Dysertację doktorską dedykuję mojej mamie i dzieciom.*

*Dziękuję im za to, że zawsze we mnie wierzyli oraz wspierali realizację moich celów.*

*Pragnę podziękować Pani Promotor Prof. dr hab. med. Bożenie Romanowskiej –Dixon za pomoc w powstawaniu i redagowaniu pracy oraz opiekę od początku mojej drogi okulistycznej.*

*Wyrazy wdzięczności oraz serdeczne podziękowania składam również Pani Doktor Annie Markiewicz za nieocenioną pomoc naukową oraz wsparcie w czasie realizacji pracy doktorskiej.*

## Spis treści

I. Wykaz publikacji stanowiących rozprawę doktorską .....	4
II. Wstęp .....	5
III. Cele pracy .....	7
IV. Materiał i metodyka .....	8
V. Publikacje .....	10
„Outcomes of I-125 brachytherapy for uveal melanomas depending on irradiation dose applied to the tumor apex – a single institution study” .....	11
„Analysis of local recurrence causes in uveal melanoma patients treated with 125I brachytherapy a single institution study” .....	20
„Ocena odległych powikłań po brachyterapii I-125 czerniaka błony naczyniowej” .....	29
„Przezświetlnicza termoterapia (TTT) w leczeniu nowotworów przerzutowych rosnących w naczyniówce” .....	34
VI. Podsumowanie i wnioski .....	44
VII. Streszczenie .....	48
VIII. Summary .....	51
IX. Piśmiennictwo .....	54
X. Oświadczenia współautorów .....	56

## **I. Wykaz publikacji stanowiących rozprawę doktorską**

**Joanna Kowal**, Anna Markiewicz, Magdalena Dębicka-Kumela, Anna Bogdali, Bożena Romanowska-Dixon. Outcomes of I-125 brachytherapy for uveal melanomas depending on irradiation dose applied to the tumor apex – a single institution study. *Journal of Contemporary Brachytherapy* 2018 (volume 10) number 6, 583-541

**Joanna Kowal**, Anna Markiewicz, Magdalena Dębicka-Kumela, Anna Bogdali, , Barbara Jakubowska, Izabella Karska-Basta, Prof. Bożena Romanowska-Dixon. Analysis of local recurrence causes in uveal melanoma patients treated with 125I brachytherapy a single institution study”. *Journal of Contemporary Brachytherapy* 2019 (volume 11) number 6

**Joanna Kowal**, Bożena Romanowska-Dixon. Ocena odległych powikłań po brachyterapii I-125 czerniaka błony naczyniowej. *Klinika Oczna* 2016, 118 (3), 226-230

Bożena Romanowska-Dixon, **Joanna Kowal**, Arkadiusz Pogrzebielski, Anna Markiewicz. Przezreniczna termoterapia (TTT) w leczeniu nowotworów przerzutowych rosnących w naczyniówce. *Klinika Oczna* 2010, 113(4-6), 132-135

## II. WSTĘP

Czerniak błony naczyniowej jest najczęstszym pierwotnym nowotworem wewnątrzgałkowym /1,2/. Nowotwór ten rozwija się z komórek barwnikowych tęczówki, ciała rzęskowego i naczyniówki, które w wyniku mutacji genetycznej ulegają transformacji nowotworowej /3/. Rocznie częstość jego występowania ocenia się na 7-8/1000 000 osób populacji kaukaskiej /4/. Dane dla Polski nie zostały do tej pory opracowane, ale szacuje się, że każdego roku w Polsce pojawia się 200-300 nowych chorych z czerniakiem błony naczyniowej /5/. Czerniaki wewnątrzgałkowe w 85% rozwijają się w naczyniówce, w 9 % w ciele rzęskowym, w 6 % w tęczówce, najczęściej jednostronnie /6,7/.

Czynnikami ryzyka wpływającymi na śmiertelność są większe wymiary guza w chwili rozpoznania, wzrost guza, wiek pacjenta, zaburzenia chromosomalne w tkance guza (monosomia chromosomu 3), typ unaczynienia w postaci pętli, umiejscowienie nowotworu (przy tarczy nerwu wzrokowego i/lub plamki, blisko stref naczyniowych, zajęcie ciała rzęskowego) oraz rozrost zewnątrzgałkowy /8,9,10/. Złym prognostycznie czynnikiem jest również wznowa procesu nowotworowego. Wznową określamy ponowny miejscowy wzrost guza po okresie jego remisji uzyskanej w następstwie leczenia.

Na wybór metody leczenia ma wpływ wielkość, umiejscowienie, rozległość guza, jak również ostrość wzroku chorego oka i oka towarzyszącego, oraz wiek chorego i ogólny stan jego zdrowia /10/. Najczęściej stosowaną metodą leczenia czerniaków naczyniówki jest radioterapia. Napromienianie guza można prowadzić poprzez naszytą na powierzchnię twardówki aplikatorów (radioaktywny izotop jodu I-125 lub rutenu Ru-106) lub z zewnętrznego źródła (radioterapia protonowa, Gamma knife). Leczenie przy zastosowaniu aplikatorów zawierających pierwiastek promieniotwórczy to metoda brachyterapii. Poprzez przyszytą aplikatora z pierwiastkiem radioaktywnym do twardówki u podstawy guza możliwe jest dostarczenie odpowiedniej dawki promieniowania do tkanki nowotworu, przy niewielkim napromienianiu otaczających tkanek.

Brachyterapię z zastosowaniem radioaktywnego jodu (I-125) stosuje się w przypadku guzów większych, powyżej 5 mm grubości /2,11/. Mimo postępu technik śródoperacyjnych i badań diagnostycznych umożliwiających dokładne zlokalizowanie guza podczas zabiegu brachyterapii, u niektórych pacjentów dochodzi do wznowy procesu nowotworowego.

Najczęstszymi wewnątrzgałkowymi nowotworami złośliwymi są guzy przerzutowe. Występują one znacznie częściej niż guzy pierwotne błony naczyniowej. Częstość występowania przerzutów do błony naczyniowej u chorych z rozpoznaniem pierwotnym nowotworem wynosi od 2% do 10% /12,13,14/. Wybór metody leczenia zależy od wielu czynników, tj. zajęcia jednego oka lub obojga oczu, obecności pojedynczych lub mnogich guzów przerzutowych, wielkości guzów i ich umiejscowienia. Niewątpliwie istotne znaczenie ma fakt, że ognisko przerzutowe umiejscowione w naczyniówce może stanowić źródło kolejnych przerzutów i należy je leczyć. Najczęściej chorzy z przerzutami wewnątrzgałkowymi są leczeni ogólnie chemioterapią lub napromieniowaniem. Zastosowanie przezręczniczej termoterapii (TTT) jest możliwe w leczeniu pojedynczych guzów przerzutowych do naczyniówki, umiejscowionych w tylnym biegunie, o wielkości do 3 mm grubości /15,16,17/. W przypadku dużych guzów stosować można napromienianie (brachyterapię lub teleradioterapię).

### **III. CEL PRACY**

Celem niniejszej dysertacji jest retrospektywna:

- analiza czynników, które mogą wpływać na wyniki leczenia nowotworów wewnątrzgałkowych,
- analiza odległych powikłań po leczeniu nowotworów wewnątrzgałkowych ,
- ocena ryzyka powstania wznowy procesu nowotworowego.

Szczegółowe założenia mojej pracy to:

1. Ocena skuteczności leczenia czerniaków naczyniówki za pomocą brachyterapii I-125.
2. Analiza wznowy czerniaka naczyniówki po leczeniu brachyterapią I-125.
3. Ocena odległych powikłań po brachyterapii I-125.
4. Ocena efektywności leczenia termoterapią przezrzeniczną chorych z wewnątrzgałkowymi przerzutami nowotworowymi.

#### **IV MATERIAŁ I METODYKA**

Badaniem objęci zostali chorzy z czerniakiem błony naczyniowej poddani leczeniu brachyterapią I-125 w Oddziale Klinicznym Okulistyki i Onkologii Okulistycznej Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie w latach 2001 – 2012 oraz chorzy leczeni w krakowskiej Klinice z powodu guzów przerzutowych do naczyniówki metodą termoterapii przezźrenicznej (TTT).

Analizie zostały poddane: wiek, płeć pacjentów, umiejscowienie i wielkość guza w chwili rozpoznania, metoda leczenia, dawka zastosowanego promieniowania, typ histologiczny guza (u pacjentów, u których dokonano usunięcia gałki ocznej po rozpoznaniu wznowy), czas jaki upłynął do wystąpienia wznowy i obecność przerzutów odległych. Po stwierdzeniu wznowy procesu nowotworowego oceniono kolejne etapy leczenia, tj. enukleacja gałki ocznej lub powtórna brachyterapia. Analizie został poddany rodzaj i częstość występowania odległych powikłań po zastosowanym leczeniu. Ponadto oceniona została efektywność leczenia termoterapią przezźreniczną chorych z wewnątrzgałkowymi przerzutami nowotworowymi.

Analiza danych dokonana została na podstawie poniższych badań:

- badanie ostrości wzroku do dali i bliży przy pomocy tablic Snellena,
- badanie ciśnienia wewnątrzgałkowego przy użyciu tonometru bezkontaktowego oraz tonometru aplanacyjnego,
- badanie przedniego odcinka gałki ocznej w lampie szczelinowej,
- badanie dna oka wziernikowaniem pośrednim i bezpośrednim,
- badanie USG w prezentacji A i B oceniające wielkość guza,
- diafanoskopia (transilluminacja), optyczna koherentna tomografia (OCT),
- badanie histopatologiczne usuniętych gałek ocznych przeprowadzone w Katedrze Patomorfologii UJCM.

Uzyskane wyniki zostały opracowane statystycznie.



Analiza statystyczna wykonana została w programie Statistica v.10 StatSoft Polska. We wszystkich obliczeniach założono poziom istotności statystycznej  $\alpha = 0.05$ . W pracy, dla zmiennych ilościowych, obliczono statystyki podstawowe, tj. średnią, odchylenie standardowe, medianę, przedział międzykwartyłowy, wartość minimalną i maksymalną. Do weryfikowania normalności rozkładu wykorzystano test Shapiro-Wilka. W celu porównania dwóch grup niezależnych, cechujących się rozkładami nie będącymi rozkładami normalnymi użyto testu Manna-Whitney'a. Do porównań trzech grup zależnych wykorzystano nieparametryczną analizę wariancji dla rang Friedmana. W przypadku, gdy otrzymana wartość p pozwalała zakwestionować słuszność hipotezy zerowej zakładającej równość median badanej cechy w kolejnych pomiarach, dodatkowo wykonano testy post-hoc dla testu Friedmana, stosując test Dunn'a. W ten sposób dokładnie wyjaśniono pomiędzy którymi grupami występują różnice. Do sprawdzenia występowania zależności pomiędzy rozpatrywanymi zmiennymi wykorzystano test Chi-kwadrat lub dokładny test Fischera.

## **PUBLIKACJE**

# Outcomes of I-125 brachytherapy for uveal melanomas depending on irradiation dose applied to the tumor apex – a single institution study

Joanna Kowal, MD<sup>1,2</sup>, Anna Markiewicz, MD, PhD<sup>1,2</sup>, Magdalena Dębicka-Kumela, MD<sup>1,2</sup>, Anna Bogdali, MD, PhD<sup>1,2</sup>, Prof. Bożena Romanowska-Dixon, MD, PhD<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Department of Ophthalmology and Ocular Oncology of University Hospital, Cracow, <sup>2</sup>Department of Ophthalmology and Ocular Oncology of the Jagiellonian University, Medical College, Cracow, Poland

## Abstract

**Purpose:** The aim of the study was an evaluation of I-125 brachytherapy patients with uveal melanoma with special consideration for the relationship of the treatment results and the irradiation dose applied to the tumor apex.

**Material and methods:** Medical records of 344 adults with uveal melanoma treated with I-125 brachytherapy in the Department of Ophthalmology and Ocular Oncology of the Jagiellonian University, Medical College in Cracow, Poland were retrospectively analyzed. The study was conducted between 2003 and 2012, and the study group was divided into two subgroups depending on the irradiation dose applied to the top of the tumor: 80 Gy to 100 Gy ( $n = 177$ ) and 100 Gy to 120 Gy ( $n = 167$ ).

**Results:** It was found that the height of the tumor and the largest diameter of the tumor base decreased with every consecutive follow-up measurement and differed significantly in all comparisons ( $p < 0.0001$ ). No significant correlation between frequency of complications was found between both study groups ( $\chi^2 = 0.27$ ;  $p = 0.6067$ ). The correlation between survival and the irradiation dose as applied to the tumor top was statistically irrelevant ( $\chi^2 = 0.44$ ;  $p = 0.5084$ ). A logistic regression model showed that patient survival depended on the largest diameter of the base and the height of tumor ( $p = 0.0216$ ), and the risk of death was larger as these dimensions increased (IR, 1.17). An increase of the largest diameter of the base by 1 mm meant a 17% increase in chances of death. In 13.4% of cases, an enucleation was necessary.

**Conclusions:** The treatment of choroidal melanomas with I-125 iodine isotope brachytherapy is an efficient and recommended method of treatment and in many cases, an alternative to the enucleation of an eyeball.

J Contemp Brachytherapy 2018, 10, 6: 1-10  
DOI:

**Key words:** I-125 brachytherapy, irradiation dose, ocular melanoma, uveal melanoma.

## Purpose

Uveal melanoma is the most frequent primary intra-orbital cancer in adults [1,2]. This tumor develops from melanocytes of the iris, ciliary body, or choroid, which, as a result of genetic mutation, undergo neoplastic transformation [3]. The annual prevalence of this neoplasm is estimated to be 7-8 per 1,000,000 persons of Caucasian race [4]. Till now, data for Poland have not been processed but it is estimated that each year there are 200-300 new cases of uveal melanoma in Poland [5]. Intra-orbital melanomas are most frequently unilateral. In 85%, they develop in the choroid, in 9% in the ciliary body, and in 6% in the iris [6,7].

A five-year mortality rate in case of large uveal melanomas is 53%, medium size 32%, and 16% in case of small tumors [8]. Uveal melanoma-related mortality is 31% by

5 years, 45% by 15 years, 49% by 25 years, and 52% by 35 years [9].

Risk factors affecting mortality include largest tumor dimension at the moment of diagnosis, tumor increase, loop-type vasculature, patient's age, tumor location (at the optic disc and/or the macula, close to vasculature, involvement of the ciliary body), epithelioid type, and extra-orbital proliferation [10]. Additionally, a genetic profile – chromosome 3 monosomy in the tumor cells, the aberrations of chromosomes 1, 3, 6, and 8 as well as mutation in GNAQ/GNA11 genes in connection with BAP1 mutation worsen the prognoses [11]. Up till now, there is no effective method of treating the metastases of uveal melanoma. Available methods, such as surgical resection (most efficient in case of individual foci located most frequently in the liver), liver chemoembolization, chemotherapy, and biological treatment may only prolong the

**Address for correspondence:** Anna Markiewicz, MD, PhD, Department of Ophthalmology and Ocular Oncology of the Jagiellonian University, Medical College, 38 Kopernik St., 30-150 Cracow, Poland, phone: +48 12 424 75 40, fax: +48 12 424 75 63, e-mail: anna.markiewicz@uj.edu.pl or annamarkiewicz@interia.pl

Received: 31.05.2018  
Accepted: 08.11.2018  
Published:

survival [12,13,14,15,16,17,18,19]. For this reason, an early diagnosis of intra-orbital melanoma and the introduction of an appropriate local treatment is extremely important.

Local treatment methods comprise radiotherapy (tele-radiotherapy and brachytherapy), surgery (enucleation, endo-, and exo-resection), transpupillary thermotherapy (TTT), and combined treatment of these methods [20,21].

As a result of the study carried out by the Collaborative Ocular Melanoma Study (COMS) group, which confirmed the same mortality rate of medium sized tumors brachytherapy and the enucleation of the eyeball (in compliance with recommendations concerning the size of the tumor), the most frequent and current method of treating uveal melanomas is radiotherapy [21]. Two methods of irradiation are applied: proton beam radiotherapy and brachytherapy. For brachytherapy, radioactive radionuclides of ruthenium (Ru-106), iodine (I-125), palladium (Pd-103), and iridium (Ir-192) are used [22]. In case of tumors with a size (height) larger than 5 mm, I-125 brachytherapy is most frequently used [23].

A radioactive iodine radionuclide emits gamma radiation, which is more penetrating than beta particle from ruthenium plaque and may be applied to tumors with a larger size. I-125 applicators have been applied in the Department of Ophthalmology and Ocular Oncology of the Jagiellonian University, Medical College in Cracow, Poland since 1997. The irradiation time is calculated with the plaque simulator system, which takes into consideration the tumor size (the size of the base and the height), the dose applied to the top of the tumor, and plaque activity. The recommended therapeutic dose for the top of the tumor varies between 80 and 120 Gy. However currently, the majority of authors favor the doses calculated for the top of the tumor within the range of 80-85 Gy [23,24].

The objective of the study was to evaluate outcomes of I-125 brachytherapy treatment of patients with uveal melanoma, taking into account the relationship between results and the dose applied to the tumor apex [25,26,27].

## Material and methods

The study included patients with uveal melanoma treated with I-125 brachytherapy at the Department of Ophthalmology and Ocular Oncology of the Jagiellonian University, Medical College in Cracow, Poland between 2003 and 2012. The study included 344 subjects: 177 women (51.45% of the study group) and 167 men (48.55%). The mean age of the subjects was  $60 \pm 14$  years (ranging from 24 to 89 years). The characteristics of the study group, taking into account the gender, eye involved, the location of the anterior and posterior segment, tumor shape and color, TNM stage and the treatment type (only I-125 or I-125 in combination with transpupillary thermotherapy), and the dose applied to the apex of the tumor are presented in Table 1. The observation period varied from 3 to 144 months (medium, 53 months).

The study group was divided into two groups, with respect to the irradiation dose applied to the top of the tumor. The first group comprised of subjects with doses varied from 80 Gy to 100 Gy ( $n = 177$ ; 51.45% of the study

group). The second group included patients with doses ranging from above 100 Gy to 120 Gy ( $n = 167$ ; 48.55%). The division was made on the basis of similar number of group participants, which was important for statistical analysis. At the same time, the selected doses remained within the therapeutic range.

For both groups, the application time in hours was evaluated, as displayed in Table 2. We wanted to verify whether application times were comparable. If they were significantly different, it would influence further analysis.

The next step of the analysis was the verification of whether the average application period vary in both study groups in a statistically significant manner. Given the character of the data (the distribution, which significantly varies from the normal delivery), the Mann-Whitney *U* test was used for the comparison.

Also, the maximum tumor height without the wall and the largest diameter of the tumor base in millimeters were determined. The tumor regression was established on the basis of comparison of obtained values describing the tumor measurement in three repeated procedures, taking into consideration irradiation dose applied to the top of the tumor. The zero hypothesis assuming the absence of any significant difference between the size of tumor for the comparable time points was verified with the Friedman test. In case of a rejection of the zero hypothesis, differences between specific measurements were verified with the Dunn test. Special attention was paid to the differences occurring after the first year of treatment.

The correlation between survival and the dose applied to the top of the tumor was analyzed and then verified with the Chi-square test.

Moreover, the frequency and type of complications divided into two groups by the irradiation doses applied to the top of the tumor were evaluated.

Patients in whose it was necessary to remove the entire eyeball within the second treatment line were evaluated according to the histopathology type of the melanoma.

The logistic regression model was verifying which of the analyzed factors (the largest base, shape, and color of the tumor) may have the biggest effect on patient survival. The study group ( $n = 344$ ) was divided into two subgroups: the patients who survived ( $n = 264$ ) and those who died ( $n = 58$ ). In 22 cases, no information whether the patient was alive or not were available. These data were not included in the further analysis.

Metastases in a study group were evaluated with regards to the frequency of occurrence and the location. Statistical analysis was performed with the use of Statistica v.10 StatSoft Polska software. In all calculations, the assumed level of statistical significance was  $\alpha = 0.05$ . In the research, for quantitative variables, the basic statistics were calculated such as the mean, standard deviation, median, interquartile range, minimum, and maximum values. For the verification of the distribution normality, the Shapiro-Wilk test was used. In order to compare two independent groups characterized by distributions that were not normal, the Mann-Whitney test was applied. For the comparison of the three dependent groups, the Friedman analysis of variance by ranks was used. In case when obtained *p* value allowed for questioning the null

**Table 1.** A division of the number of subjects with the percentage share in the group, taking into account: tumor location, tumor shape and color, type of treatment applied, and the dose

		Study group, N = 344				Study group, N = 344	
		n	%			n	%
<b>Eye</b>							
1	Right	152	44.19	3	1-2 dd from the disc	51	14.83
2	Left	192	55.81	4	< 1 dd from the macula	28	8.14
<b>Location</b>							
1	Top	50	14.53	5	1-2 dd from the macula	62	18.02
2	Temporal area – top	52	15.12	6	Macula	68	19.77
3	Nasal area – top	26	7.56	7	From equator to the back	75	21.80
4	Temple	80	23.26	8	Equator to the limbus	8	2.33
5	Nose	20	5.81	9	Ciliary body	0	0.00
6	Bottom	52	15.12		No data	1	0.29
7	Temporal area – bottom	33	9.59	<b>Shape</b>			
8	Nasal area – bottom	30	8.72	1	Dome-shaped	215	62.50
	No data	1	0.29	2	Mushroom-shaped	129	37.50
<b>The location of the anterior margin of the tumor</b>				3	Flat	0	0.00
1	disc	0	0.00	<b>Colour</b>			
2	< 1 dd from the disc	0	0.00	1	Brown	92	26.74
3	1-2 dd from the disc	0	0.00	2	Medium-colored	174	50.58
4	< 1 dd from the disc	0	0.00	3	Amelanotic	78	22.67
5	1-2 dd from the disc	0	0.00	<b>TNM</b>			
6	Disc	0	0.00	T1		3	0.90
7	From equator to the back	142	41.28	T2		78	25.10
8	Equator to the limbus	79	22.97	T3		235	68.50
9	Ciliary body	117	34.01	T4		19	5.50
10	Iris	5	1.45	<b>Treatment</b>			
	No data	1	0.29	1	I-125 brachytherapy	334	97.09
<b>The location of the posterior margin of the tumor</b>				2	I-125 brachytherapy + transpupillary thermotherapy	10	2.91
1	Disc	25	7.27	<b>Dose for the tumor top</b>			
2	< 1 dd from the disc	26	7.56		From 80 Gy to 100 Gy	177	51.45
					Above 100 Gy to 120 Gy	167	48.55

**Table 2.** Basic statistics defining the exposure time in hours

Application time – hours						
Irradiation dose to the tumor top	Mean	SD	Median	Min	Max	IQR
80 Gy to 100 Gy	82.01	35.24	72.00	24.50	193.60	51.50-98.50
Above 100 Gy to 120 Gy	82.03	33.54	69.50	28.50	171.00	66.00-95.65

hypothesis, which assumed the equality of median values of studied property in consecutive measurements, additional post-hoc tests for Friedman test were performed, with the use of Dunn test. In such a way, it was explained which groups differed from each other. For verification of correlations between studied variables, the Chi-square test or the accurate Fischer test were performed.

Authors declare that this investigation was carried out following the rules of the Declaration of Helsinki from 1975 (revised in 2008).

## Results

### *The irradiation exposure period for both dose groups*

In the analysis of the application time for both groups, the obtained value was  $p = 0.3787$  ( $U = 0.88$ ), which did not point to the presence of statistically significant differences between the application time in the group of subjects with doses ranging from 80 to 100 Gy and the group with doses from 100 to 120 Gy (Table 2).

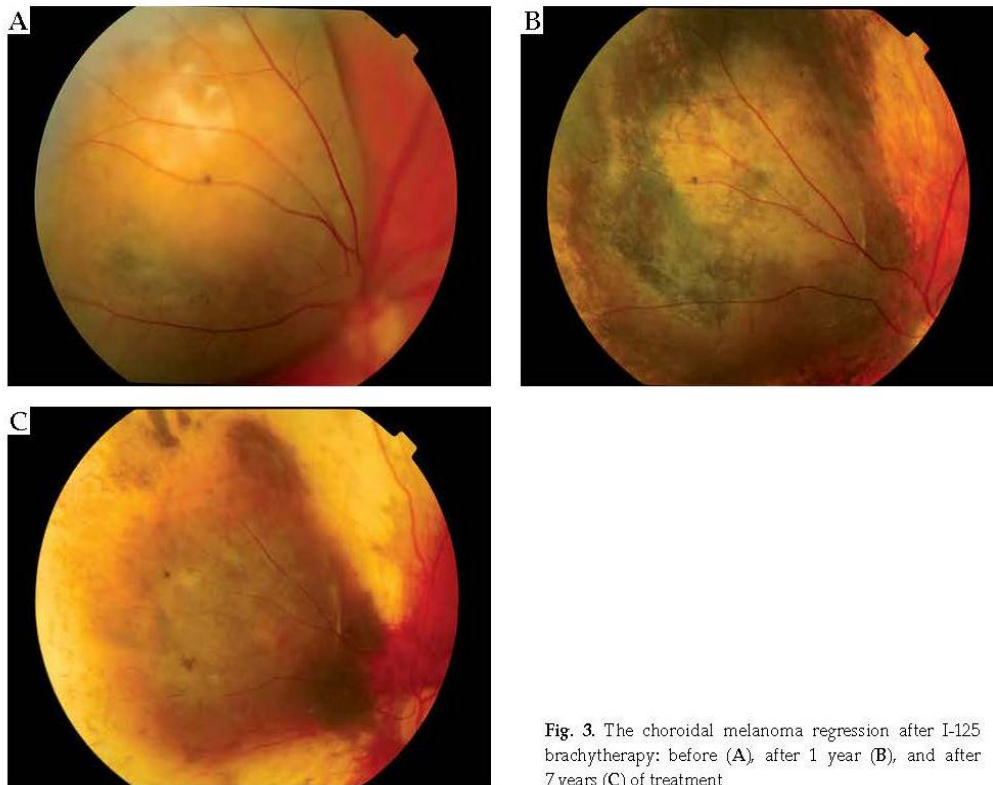


Fig. 3. The choroidal melanoma regression after I-125 brachytherapy: before (A), after 1 year (B), and after 7 years (C) of treatment

Table 3. The tumor condition in the first year of treatment in general and divided into subgroups with respect to the dose applied to the top of tumor

Tumour condition	Entire group		80 Gy to 100 Gy		Above 100 to 120 Gy	
	n	[%]	n	[%]	n	[%]
Regression	309	89.83	163	92.09	146	87.43
Recurrence	29	8.43	11	6.21	18	10.78
No reaction	2	0.58	1	0.56	1	0.60
No data	4	1.16	2	1.13	2	1.20

Fischer’s exact test. The obtained value  $p = 0.2523$  did not prove to reject the zero hypothesis of no correlation between the studied variables. In the first year, regression was observed in 92% of cases in the group with a dose from 80 Gy to 100 Gy and 87% in the group with a dose from 100 Gy to 120 Gy.

*Complications for both dose groups*

The frequency of complications was evaluated with respect to both groups analyzed. In case of patients with the irradiation dose applied to the tumor top from 80 Gy to 100 Gy ( $n = 177$ ), complications were found in 170 subjects (95.05% of the study group). Only 7 persons (3.95%) did not report any treatment-related complications. In the patient

group with irradiation dose from 100 Gy to 120 Gy ( $n = 167$ ), complications were observed in 163 subjects (97.60% of the study group). Only 4 persons (2.40%) did not report any treatment-related complications. The Chi-square test with the Yates correction was used to verify whether there was any correlation between the occurrence of complications and the irradiation dose applied to the tumor top. The obtained results ( $\chi^2 = 0.27$ ;  $p = 0.6067$ ) did not reveal the presence of the suspected correlation. It was worth pointing out that the group of patients with complications ( $n = 333$ ) was much larger than the group of patients without complications ( $n = 11$ ), which significantly affected obtained results.

Table 4 presents the types of complications and their numbers as compared to the dose applied to the tumor top. In many patients, there were numerous complications

**Table 4.** Analysis of the complications in the groups of doses applied to the tumor top: from 80 Gy to 100 Gy and above 100 Gy to 120 Gy

Irradiation dose applied to the tumor top:	From 80 to 100 Gy (n = 177)		Above 100 to 120 Gy (n = 167)	
	n	[%]	n	[%]
Existing complications				
Rubeosis of the iris	42	10.88	46	12.14
Secondary glaucoma	53	13.73	57	15.04
Cataract	155	40.16	154	40.63
Maculopathy	8	2.07	4	1.06
Neuropathy	14	3.63	12	3.17
Retinopathy	48	12.44	37	9.76
Hemophthalmias	24	6.22	19	5.01
Retinal detachment	13	3.37	13	3.43
Scleromalacia	2	0.52	3	0.79
Posterior adhesions	27	6.99	34	8.97
Total	386	100	379	100

(more than 1); the amount of the complications reported was higher than the number of patients in the study.

The most frequently occurring complication in both patient groups analyzed was cataracts (more than 40% of existing complications), with secondary glaucoma as the another most frequent complication. Scleromalacia was the least frequently occurring complication (less than 1% in both dose groups).

***Removal of the eyeball (enucleation) as the next (the second) line of treatment depending on the irradiation dose applied to the tumor apex during primary brachytherapy***

In case of 46 patients (13.37% of the study group), it was necessary to remove an eyeball. In 15 cases, this was the outcome of the recurrence of the tumor, and in 31 cases it was caused by complications and resulting pain. Among removed eyeballs, a mixed type of melanoma was dominating (41.30%), followed by epithelioid (23.90%), necrotic (17.40%), and spindle-cell type (13.00%), whilst in 4.40% of cases no data were available.

The mixed type (60.00%) was dominating among 15 removed eyeballs due to local recurrence, followed by epithelioid (20.00%), and necrotic (20.00%).

The results of the Chi-square test ( $\chi^2 = 0.08$ ;  $p = 0.7463$ ) did not show any correlation between the occurrence of

**Table 5.** The location of the metastases in patients (n = 29)

Metastases location	n	[%]
Liver	24	82.6
Lung	1	3.45
Liver + other locations	3	10.34
Other locations	1	3.45

enucleation as the second line treatment and the irradiation dose applied to the tumor top during the primary treatment.

***Evaluation of the occurrence of distant metastases and the analysis of their location for both dose groups***

Metastases occurred in 29 subjects, making up 8.43% of the study group. In case of 10 patients (2.91%), no data were available. The next study step was to evaluate the location of the metastases. Data concerning the location of the distant metastases in 29 patients are presented in Table 5.

The category of "other" includes one patient, in whose case metastases were observed in femur. Three patients, apart from metastases in the liver, also had metastases located in the adrenal glands (1 person), lungs (1 person), and minor pelvis (1 person). The distant metastases of melanoma were most frequently located in the liver.

Additionally, the occurrence of metastases was divided depending on the irradiation dose applied to the tumor top. The numbers of percentages are presented in Table 6. The results of the Chi-square test ( $\chi^2 = 0.09$ ;  $p = 0.7675$ ) did not show any correlation between the occurrence of metastases and irradiation dose applied to the tumor top.

***Survival depending on the irradiation dose applied to the tumor apex***

The Chi-square test was used to verify the existence of some correlations between survival and irradiation dose applied to the tumor top. The obtained results ( $\chi^2 = 0.44$ ;  $p = 0.5084$ ) did not show any existence of suspected correlations (Table 7).

The constructed model of logistic regression allowed to draw the following conclusions:

1. Patient survival significantly depends on the size of the largest diameter of the tumor base ( $p = 0.0216$ );

**Table 6.** The occurrence of metastases in the study group ( $n = 344$ ) and divided into 2 subgroups depending on the dose applied to the tumor top

Metastases	Whole group of patients		80 Gy to 100 Gy		Above 100 to 120 Gy	
	<i>n</i>	[%]	<i>n</i>	[%]	<i>n</i>	[%]
Absent	305	88.66	156	88.14	149	89.22
Present	29	8.43	14	7.91	15	8.98
No data	10	2.91	7	3.95	3	1.80

**Table 7.** Patient survival with respect to the irradiation dose applied to the tumor top

Dose	80 Gy to 100 Gy		Above 100 Gy to 120 Gy	
	<i>n</i>	[%]	<i>n</i>	[%]
Patient is alive	133	75.14	131	78.44
Death	32	18.08	26	15.57
No data	12	6.78	10	5.99

**Table 8.** Survival depending on the largest base diameter, tumors shape, and color

	Evaluation	Statistic error.	$\chi^2$ Wald	<i>p</i> value	Odds ratio (OR)	95% CI for OR
Constant term	-4.13	1.35	9.32	0.0023	0.02	0.001-0.23
Maximum tumor base	0.16	0.07	5.28	0.0216	1.17	1.02-1.34
Tumor shape	0.60	0.33	3.32	0.0683	1.82	0.95-3.46
Tumor color	-0.30	0.21	1.95	0.1625	0.74	0.49-1.13

2. The risk of death is higher with an increase of the size of the diameter (odds ratio, 1.17); 3. With an increase in the largest diameter of the tumor base by 1 mm, the probability of death increases by 17%; 4. No significant influence of the tumor shape and color on the occurrence of death was found.

The analysis revealed that the constructed model was statistically significant, which was evidenced by the result of the likelihood ratio test ( $\chi^2 = 8.49$ ;  $p = 0.0369$ ). A sufficient quality of model fitting was confirmed by the result of the Hosmer-Lemeshow test ( $p = 0.2314$ ). All data are presented in Table 8.

Given the fact that the largest diameter of the tumor base and its height were correlated with each other, only the tumor base was included in the logistic regression model. The calculated Spearman’s rank correlation coefficient was  $r = 0.15$ , which signifies a very weak correlation, yet was still statistically significant ( $p = 0.0066$ ); therefore, the authors decided to include only the largest tumor diameter into the logistic regression model.

**Discussion**

In 2006, after COMS revealed the results of medium-sized uveal melanomas treatment, consisting of irradiation with the I-125 radionuclide as opposed to the removal of an eyeball (pointing to the same length of patients’ survival in both groups), a conservative treatment with brachytherapy became the treatment standard [21,24].

Since 1968, patients in our Department have been treated with Co-60 and currently, two types of radionuclide plaques have been used. The first one contains ruthenium (Ru-106), used since 1996, and the second includes iodine (I-125), since 1997. The applicators containing I-125 are used in cases of tumors where height is equal to or larger than 5 mm, but not larger than 10 mm, with a base diameter not larger than 18 mm. So far, there have been more than 1,900 patients treated with iodine brachytherapy. This was the reason why the authors decided to analyze the results of 10-year treatment period using I-125, with special attention paid to irradiation dose applied to the tumor top. The patients were divided into two groups: one group receiving dose from 80 to 100 Gy to the top of the tumor and the other from above 100 to 120 Gy. The application time period was comparable in both groups ( $p = 0.3787$ ) and medium was 82.01 hours for the group from 80 to 100 Gy, and medium 82.03 hours for the group above 100 to 120 Gy. These time periods are compliant with the recommendations of COMS and the American Brachytherapy Society [21,23].

In the current study, the analyzed decrease in height of tumor and the largest diameter of the tumor base in three time-points: before treatment, after one year of treatment, and at the last follow-up visit showed that the size of tumor was not the same within the analyzed time period and that these size differences were statistically significant ( $p < 0.0001$ ) in all cases. In the selected two dose groups, in a significant majority of cases, the tumor



height measured (not considering the eyeball wall) as well as the largest tumor diameter decreased ( $p < 0.0001$ ). In the COMS studies carried out by Demirci *et al.* and Garcia-Alvarez *et al.*, the decrease of the size of the uveal melanoma was on a similar level [24,25,28,29]. Additionally, Demirci *et al.* observed that the tumor regression after the treatment of tumors with a larger baseline height is larger than in the case of tumors with a smaller height, especially in the initial observation period [28]. In our study we also noticed a quicker diminishing of the tumor height in the initial period of the observation.

Similarly, in the evaluation of the influence of the dose applied to the height of tumor and tumor condition in categories such as regression, recurrence, and lack of any reaction, during the first year of treatment, no statistical difference was observed in both our study groups with irradiation doses from 80 Gy to 100 Gy and from 100 Gy to 120 Gy (Fischer's exact test,  $p = 0.2523$ ). The regression was observed in 92% and 87% cases, respectively. Rashid *et al.* when creating regression models of uveal melanomas after brachytherapy: Ru-106 median apex dose was 102 Gy (range, 62-194 Gy), and I-125 median apex dose was 80 Gy (range, 49-164 Gy), did not observe influence of the level dose on tumor regression [30].

In the opinion of some authors, the increase of the dose applied to the top of the tumor leads to an increase of complications risk [22,25,31,32,33]. Among our patients, in the group with an irradiation dose from 80 Gy to 100 Gy ( $n = 177$ ), complications were diagnosed in 170 cases (95.05% of the study group) and, in the group with the irradiation dose from 100 Gy to 120 Gy ( $n = 167$ ), complications occurred in 163 of cases (97.60% of the study group). Only 4 patients (2.40%) from the first group and 7 patients (3.95%) from the second did not have any treatment-related complications. In the first group, the number of post-irradiation complications was lower than in the second group. The obtained results ( $\chi^2 = 0.27$ ;  $p = 0.6067$ ) did not reveal the presence of suspected correlations. It was worth pointing out that the group of patients with complications ( $n = 333$ ) was much larger than the group of patients without complications ( $n = 11$ ), which significantly affected the results obtained. Hence, a lack of significant relation between the increase in the level of dose and the increase in the number of complications in our study can be concluded. The complications occurring after I-125 brachytherapy are frequent and their number increases with the follow-up period. The results, which we obtained are comparable with observations of other authors and COMS [31,32,33]. The results obtained in specific centers may differ and they depend on the location of the applicator (e.g., paracentral in order to spare the disc or the macula), and also on possibility of designing the system of sources in the applicator as well as on selection of its individual shape and size for a patient, which decreases the number of complications [34]. A significant factor, which affects a decrease in the number of complications and presence of local recurrence is the intraoperative, ultrasound confirmation of the location of the applicator in tumor base [35,36,37].

In the opinion of the American Brachytherapy Society and COMS protocol, in I-125 brachytherapy, the recommended irradiation dose of 85 Gy applied to the top of tumor is efficient and gives the least number of complications [23,24].

In our study, metastases were found in 29 patients (8.43% of the study group), whilst in case of 10 patients (2.91%), no data were available. No statistically significant difference in the frequency of metastases in the two studied groups were observed. Wagner *et al.*, on the basis of analysis of 88 cases found that small doses applied to the tumor top are connected with a larger risk of distant metastases [26]. In our study, the smallest irradiation dose applied to the tumor top was 80 Gy, which fits into the recommended therapeutic scopes, whilst an increase of this dose (even to 120 Gy) did not have any influence on occurrence. These differences could result from a smaller number of analyzed patient's group, and this group mainly involved patients with low-stage of disease (T1a to T2a, cover 80%) in Wagner *et al.*'s study, which influences the obtained outcomes.

A local recurrence of melanoma occurred in 8.43% of patients after 1-year of treatment. Enucleation of the eye for this reason was performed in 4.5% cases. In 9.0% of patients, enucleation was necessary with regards to the pain resulting from post-irradiation complications. The obtained results are comparable with those reported by other authors [29,38]. Jampol *et al.* concluded that local failures in treatment constitute the most frequent cause of enucleation within the first 3 years of treatment, whereas after 3 years, the complications are the most common reason. Additionally, the risk of the eyeball removal within 5 years is 12.5%, and risk of recurrence is 10.3%. In the opinion of COMS, the probability of recurrence and enucleation after the treatment with I-125 is low but it is connected with poorer prognosis [31]. The meta-analysis performed by Chang *et al.* of 49 articles (12,524 patients) showed that the risk of local recurrence in treatment with I-125 varies between 4.0% and 9.6% [37].

With the current stage of knowledge, the analysis of the factors affecting the treatment of uveal melanoma with brachytherapy must also include genetic factors. Shields *et al.* showed that the tumor regression (between 12 and 15 months after the treatment) is faster in the melanoma with monosomy of chromosome 3, than in case of a disomy [39]. Similar conclusions were drawn by Marathe *et al.* [40].

The Chi-square test was used to verify the existence of correlation between survival and the dose applied to the top of tumor. The results ( $\chi^2 = 0.44$ ;  $p = 0.5084$ ) did not prove the existence of studied correlation. Wagner *et al.* in their work observed that small doses applied to the tumor top lead to a large risk of metastases, which is related to a lower survival rate. In the above study, the average dose applied to the tumor top was 85.90 Gy (with the scope ranging from 83.72 Gy to 147.20 Gy) [26]. In turn, for Ru-106, the risk of local recurrence was not associated with the prescribed doses during brachytherapy or time of irradiation [41,42,43]. The local recurrence increases the risk of metastasis by a hazard ratio (HR) of 6.28

(95% CI: 4.4-8.9;  $p < 0.001$ ) and it is associated with poorer survival [41,44]. The systematic review of fifteen retrospective and prospective studies with I-125 treatment demonstrated a 1.0 Gy increase in medium study dose associated with a 0.14% decrease in local recurrence rate, which was not statistically significant ( $p = 0.336$ ). Ranges of reported mean or median radiation dose to tumor apex were 62.5-104.0 Gy. Local recurrence rates ranged from 0 to 24% [27].

In the studied group of patients, the influence of the height of tumor, the largest base diameter, the tumor shape and color on the patient survival for both dose groups were also analyzed. A construction of the model of logistic regression allowed to conclude that patient survival depends significantly on the size of the largest tumors base diameter ( $p = 0.0216$ ) and with its increase, the risk of death is higher (odds ratio, 1.17), which means that with an increase of the largest tumor base diameter by 1 mm, the probability of death is 17% greater; no statistical difference was observed in both our study groups. With regards to the fact that the largest tumor base diameter and the tumor height were correlated with each other, only the measurement of the tumor base was included into the model of logistic regression (Spearman's rank correlation was  $r = 0.15$ ), which means that this correlation is statistically significant ( $p = 0.0066$ ); therefore, these conclusions may also apply to the height of tumor.

Conclusions regarding the significant influence of the tumor base diameter on patients' survival were also drawn by the team of Damato *et al.* ( $p < 0.001$ ) who analyzed the tumors in three categories determined by the size of the tumor base (< 10 mm, 10-15 mm, and > 15 mm) [10,45]. Shields *et al.* analyzed 8,033 eyeballs with the uveal melanoma and found that one of the most significant features in the evaluation of the prognosis was the tumor dimensions: both the largest base diameter and the tumor height. Their findings were that an increase of the tumor height by 1 mm results in an increase of the probability of death by 6% (hazard ratio, 1.06) and that during a 10-year observation period, the risk of distant metastases of the primary tumors with a thickness of 0-1.0 mm is 6%, whereas in case of tumors with a size (height) above 10 mm, this risk increases to 51% [7]. By competing risks regression analysis, the hazard ratio in an increase of the probability of death was 1.08 ( $p = 0.0012$ ) for each millimeter increase in tumor diameter in Kujala *et al.*'s study [9].

## Conclusions

The treatment of choroidal melanomas with brachytherapy with the I-125 iodine radionuclide is an efficient and recommended method of treatment, and in many cases, an alternative to the enucleation of an eyeball. In our study, no significant differences between both dose groups (low 80-100 Gy and high 100-120 Gy) in the influence of tumor regression, number of complications, metastasis appearing, number of removed eyeballs (in a second line treatment), and patient survival were found. Moreover, the biggest decrease in the tumor size appeared in the first year after I-125 treatment. We recommend conducting further studies to evaluate the in-

fluence of I-125 prescribed dose on the tumor apex and the final treatment outcomes, taking into account other prognostic factors. In our opinion, a randomized study would be the best option.

## Conflicts of interest

Authors report no conflict of interest.

## References

1. Kaliki S, Shields CL. Uveal melanoma: relatively rare but deadly cancer. *Eye* 2017; 31: 241-257.
2. Shields JA, Shields CL. Intraocular Tumors. WB Saunders Co, Philadelphia 1992; 25-43, 51-59, 66-77, 118-136, 156-169, 171-205.
3. Proniewska-Skrętek E, Wojnar M, Mariak Z, Zalewska R. Genetic abnormalities underlying formation of choroidal melanoma. *Klin Oczna* 2005; 107: 140-142.
4. Isager P, Ehlers N, Overgaard J. Have choroidal and ciliary body melanomas changed during the period 1955-2000? *Acta Ophthalmol Scand* 2004; 82: 509-516.
5. Romanowska-Dixon B, Pogrzebielski A, Bogdali A *et al.* Proton beam radiotherapy of uveal melanoma - preliminary results. *Klin Oczna* 2012; 114: 173-179.
6. Żygulska-Mach H. Epidemiologia czerniaka oka. *Współczesna Onkol* 1998; 2: 226-227 [in Polish].
7. Shields CL, Furuta M, Thangappan A *et al.* Metastasis of uveal melanoma millimeter-by-millimeter in 8033 consecutive eyes. *Arch Ophthalmol* 2009; 127: 989-998.
8. Diener-West M, Hawkins BS, Markowitz JM, Schachat AP. A review of mortality from choroidal melanoma, II: meta-analysis of 5-year mortality rates following enucleation, 1966 through 1988. *Arch Ophthalmol* 1992; 110: 245-250.
9. Kujala E, Mäkitie T, Kivelä T. Very long-term prognosis of patients with malignant uveal melanoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003; 11: 4651-4659.
10. Damato B, Eleuteri A, Taktak AF, Coupland SE. Estimating prognosis for survival after treatment of choroidal melanoma. *Prog Retin Eye Res* 2011; 30: 285-295.
11. Gill HS, Char DH. Uveal melanoma prognostication: from lesion size and cell type to molecular class. *Can J Ophthalmol* 2012; 47: 246-253.
12. Damato B, Coupland SE. Translating uveal melanoma cytogenetics into clinical care. *Arch Ophthalmol* 2009; 127: 423-429.
13. Triozzi PL, Singh AD. Adjuvant therapy of uveal melanoma: current status. *Ocul Oncol Pathol* 2014; 1: 54-62.
14. Weis E, Salopek TG, McKinnon JG *et al.* Management of uveal melanoma: a consensus-based provincial clinical practice guideline. *Curr Oncol* 2016; 23: e57-e64.
15. Mariani P, Piperno-Neumann S, Servois V *et al.* Surgical management of liver metastases from uveal melanoma: 16 years' experience at the Institut Curie. *Eur J Surg Oncol* 2009; 35: 1192-1197.
16. Gonsalves CF, Eschelmann DJ, Thornburg B *et al.* Uveal melanoma metastatic to the liver: Chemoembolization with 1,3-bis-(2-chloroethyl)-1-nitrosourea. *AJR Am J Roentgenol* 2015; 205: 429-433.
17. Carling U, Dorenberg EJ, Haugvik SP *et al.* Transarterial chemoembolization of liver metastases from uveal melanoma using irinotecan-loaded beads: treatment response and complications. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2015; 38: 1532-1541.
18. Valsecchi ME, Terai M, Eschelmann DJ *et al.* Double-blinded, randomized phase II study using embolization with or without granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in uveal melanoma with hepatic metastases. *J Vasc Interv Radiol* 2015; 26: 523-532.e2.

19. Oliva M, Rullan AJ, Piulats JM. Uveal melanoma as a target for immune-therapy. *Ann Transl Med* 2016; 4: 172.
20. Rao HJ, Sein J, Badiyan S et al. Patterns of care and survival outcomes after treatment for uveal melanoma in the post-coms era (2004-2013): a surveillance, epidemiology, and end results analysis. *J Contemp Brachytherapy* 2017; 9: 453-465.
21. Diener-West M, Earle JD, Fine SL et al.; Collaborative Ocular Melanoma Study Group. The COMS randomized trial of iodine 125 brachytherapy for choroidal melanoma, III: initial mortality findings. COMS Report No. 18. *Arch Ophthalmol* 2001; 119: 969-982.
22. Leonard KL, Gagne NL, Mignano JE et al. A 17-year retrospective study of institutional results for eye plaque brachytherapy of uveal melanoma using (125) I, (103) Pd, and (131) Cs and historical perspective. *Brachytherapy* 2011; 10: 331-339.
23. The American Brachytherapy Society – Ophthalmic Oncology Task Force. The American Brachytherapy Society consensus guidelines for plaque brachytherapy of uveal melanoma and retinoblastoma. *Brachytherapy* 2014; 13: 1-14.
24. Collaborative Ocular Melanoma Study Group. The COMS randomize trial of iodine 125 brachytherapy for choroidal melanoma: V. Twelve-year mortality rates and prognostic factors: COMS report No. 28. *Arch Ophthalmol* 2006; 124: 1684-1693.
25. Miguel D, de Frutos-Baraja JM, Lopez-Lara F et al. Visual outcome after posterior uveal melanoma episcleral brachytherapy including radiobiological doses. *J Contemp Brachytherapy* 2018; 10: 123-131.
26. Wagner A, Chen A, Cook T et al. Outcomes and Control Rates for I-125 Plaque Brachytherapy for Uveal Melanoma: A Community-Based Institutional Experience. *ISRN Ophthalmol* 2014; 2014: 950975.
27. Echeagaray JJ, Bechrakis NE, Singh N et al. Iodine-125 brachytherapy for uveal melanoma: a systematic review of radiation dose. *Ocul Oncol Pathol* 2017; 3: 193-198.
28. Demirci H, Saponara F, Khan A et al. Regression rate of posterior uveal melanomas following Iodine-125 plaque radiotherapy. *Afr J Ophthalmol* 2015; 22: 103-107.
29. Garcia-Álvarez C, Saornil MA, López-Lara F et al. Episcleral brachytherapy for uveal melanoma: analysis of 136 cases. *Clin Transl Oncol* 2012; 14: 350-355.
30. Rashid M, Heikkonen J, Kivelä T. Tumor regression after brachytherapy for choroidal melanoma: reduction of thickness and cross sectional area by shape and regression pattern. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2015; 56: 2612-2623.
31. Jampol LM, Moy CS, Murray TG et al. For the COMS Follow-up of Plaque Eyes Working Group: The COMS Randomized Trial of Iodine 125 Brachytherapy for Choroidal Melanoma IV. Local Treatment Failure and Eucleation in the First 5 Years after Brachytherapy, COMS Report No. 19. *Ophthalmology* 2002; 109: 2197-2206.
32. Szuścik I, Romanowska-Dixon B, Markiewicz A et al. Neuropatia popromienna po brachyterapii czerniaka naczyniówki. (Radiation optic neuropathy after brachytherapy of uveal melanoma). *Klin Oczna* 2006; 108: 278-280.
33. Shields CL, Naseripour M, Cater J et al. Plaque radiotherapy for large posterior uveal melanomas (> or = 8-mm thick) in 354 consecutive patients. *Ophthalmology* 2002; 109: 1838-1849.
34. Gagne NL, Cutright DR, Rivard MJ. Keeping an eye on the ring: COMS plaque loading optimization for improved dose conformity and homogeneity. *J Contemp Brachytherapy* 2012; 4: 165-175.
35. Wen JC, Oliver SC, McCannel TA. Ocular complications following I-125 brachytherapy for choroidal melanoma. *Eye* 2009; 23: 1254-1268.
36. Chang MY, Kamrava M, Demanes DJ et al. Intraoperative ultrasonography-guided positioning of Iodine 125 plaque brachytherapy in the treatment of choroidal melanoma. *Ophthalmology* 2012; 119: 1073-1077.
37. Chang MY, McCannel TA. Local treatment failure after globe-conserving therapy for choroidal melanoma. *Br J Ophthalmol* 2013; 97: 804-811.
38. Caminal Mitjana JM, Quintana Casany M, Pera Fábregas J et al. Results of Iodine-125 radiotherapy in the treatment of uveal melanoma. *Arch Soc Esp Ophthalmol* 2002; 77: 29-38.
39. Shields CL, Bianciotto C, Rudich D et al. Regression of uveal melanoma after plaque radiotherapy and thermotherapy based on chromosome 3 status. *Retina* 2008; 28: 1289-1295.
40. Marathe OS, Wu J, Lee SP et al. Ocular response of choroidal melanoma with monosomy 3 versus disomy 3 after Iodine-125 brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 81: 1046-1048.
41. Respond-Kubiak I, Wróblewska-Zierhoffer M, Twardos-Pawlik H et al. Ruthenium brachytherapy for uveal melanoma – single institution experience. *J Contemp Brachytherapy* 2017; 9: 548-552.
42. Damato B, Patel J, Campbell IR et al. Local tumor control after 106 Ru brachytherapy of choroidal melanoma. *Int J Radiat Oncol Biol* 2005; 63: 385-391.
43. Rouberol F, Roy P, Kodjikian L et al. Survival, anatomy, and functional long-term results in choroidal and ciliary body melanoma after ruthenium brachytherapy (15 years' experience with beta-rays). *Ophthalmology* 2004; 137: 893-900.
44. Ophthalmic Oncology Task Force. Local recurrence significantly increases the risk of metastatic uveal melanoma. *Ophthalmology* 2016; 123: 86-91.
45. Damato B. Progress in the management of patients with uveal melanoma. The 2012 Ashton Lecture. *Eye* 2012; 26: 1157-1172.

# Analysis of local recurrence causes in uveal melanoma patients treated with <sup>125</sup>I brachytherapy – a single institution study

Joanna Kowal, MD<sup>1,2</sup>, Anna Markiewicz, MD, PhD<sup>1,2</sup>, Magdalena Dębicka-Kumela, MD<sup>1,2</sup>, Anna Bogdali, MD, PhD<sup>1,2</sup>, Barbara Jakubowska, MD<sup>2</sup>, Izabella Karska-Basta, MD, PhD<sup>1,2</sup>, Prof. Bożena Romanowska-Dixon, MD, PhD<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Department of Ophthalmology and Ocular Oncology of the Jagiellonian University, Medical College, Kraków, Poland, <sup>2</sup>Department of Ophthalmology and Ocular Oncology of University Hospital, Kraków, Poland

## Abstract

**Purpose:** To perform a retrospective analysis of factors which might affect the occurrence of a relapse of uveal melanoma after <sup>125</sup>I brachytherapy.

**Material and methods:** The analysis concerned 343 patients treated in the years 2001-2012. The effect on local recurrence of such factors as patient's sex, age, tumour size, shape, pigmentation, location, presence of orange pigment or petechiae on tumour surface, retinal detachment, and blood or dispersed pigment in vitreous body were studied. Additional analysis concerned physical properties of brachytherapy (total dose, irradiation dose applied to tumour apex and base and irradiation time). Two groups of patients were distinguished: with and without a relapse. The diagnostic criterion for the relapse was growth of the tumour base or height by 0.5 mm.

**Results:** Local recurrence of the uveal melanoma was observed in 29 patients (8.5%). Recurrences occurred with significantly higher frequency ( $p < 0.001$ ), when the anterior tumour edge involved the ciliary body. Patients' survival in relation to the moment the occurrence of the relapse was statistically significant for application time ( $p = 0.004$ ) and tumour pigmentation ( $p = 0.010$ ). The deaths of patients with a local relapse were most rare when brachytherapy lasted from 72 to 95.9 hours and most frequent in cases of brownish tumour pigmentation. Patient sex, tumour shape and size, presence of orange pigment, retinal detachment, petechiae and bleeding to vitreous body as well as the dose of irradiation to tumour top and base did not have any significant effect on relapse occurrence.

**Conclusions:** Treatment of uveal melanomas with <sup>125</sup>I applicators allows for a high rate of positive local results. Nonetheless, the recurrence probability always exists. The involvement of the ciliary body could influence this. The survival depending on the time of relapse could be statistically significant for application time and dark-brown tumour pigmentation.

J Contemp Brachytherapy 2019; 11, 6: 1-9

DOI:

**Key words:** uveal melanoma, <sup>125</sup>I brachytherapy, local recurrence, local relapse, uveal melanoma treatment, intra-ocular tumour.

## Purpose

Uveal melanoma is the most frequent intraocular tumour in adults [1,2]. It originates from pigment cells of the iris, the ciliary body and choroid undergoing tumour transformation [3]. The prevalence of uveal melanoma depends on race, sex and latitude. It is estimated that each year in the USA 4.3 cases per 1,000,000 inhabitants are diagnosed, whilst in Europe from 2 to 8 are diagnosed [4,5]. There are no specific data concerning the XXXXXX population, yet it is anticipated that each year 200-300 new cases of uveal melanoma are diagnosed [6].

Intraocular melanomas develop usually unilaterally in the choroid tissue (85%). The incidence of this tu-

mour in the ciliary body (9%) and the iris (6%) is much lower [7,8].

The five-year mortality in the case of large uveal melanomas is 53%, medium-sized 32%, whilst in the case of small ones it is 16% [9]. The risk factors which decrease the chances of survival are a larger size of tumour, vascularisation forming a characteristic loop, tumour location (at the optic disc and/or macula, involvement of the ciliary body) as well as intraocular proliferation [10]. A relapse of the tumour is also a bad prognostic factor. A relapse is defined as recurrent, local tumour growth after remission obtained as a result of treatment.

**Address for correspondence:** Anna Markiewicz, MD, PhD, Department of Ophthalmology and Ocular Oncology of the Jagiellonian University, Medical College, Kraków, Poland, 38 Kopernika St., 31-501 Kraków, phone: +48 12 424 75 40, fax: +48 12 424 75 63, e-mail: anna.markiewicz@uj.edu.pl or annamarkiewicz@interia.pl

Received: 30.09.2019

Accepted: 30.11.2019

Published:

Radiotherapy is the most frequently applied method of conservative treatment for uveal melanomas. Local treatment renders positive results with external beam radiation therapy (proton radiotherapy, Gamma knife) or brachytherapy applied at a higher frequency. This latter method, which has been used with good results for more than 50 years, consists in suturing, onto the surface of the sclera, applicators containing radioactive isotopes, e.g. iodine-125 ( $^{125}\text{I}$ ), ruthenium-106 ( $^{106}\text{Ru}$ ), iridium-192 ( $^{192}\text{Ir}$ ), palladium-103 ( $^{103}\text{Pd}$ ). Suturing the applicators with a radioactive element onto the surface of the sclera at the tumour base results in the supply of an appropriate dose of irradiation into the tumour tissue, whilst the irradiation of the surrounding healthy tissues is reduced.

Our Clinical Department of Ophthalmology and Ophthalmologic Oncology currently uses applicators containing  $^{106}\text{Ru}$  and  $^{125}\text{I}$  [11].

Radioactive ruthenium ( $^{106}\text{Ru}$ ) is used for the treatment of melanomas with a thickness not greater than 5 mm, whilst iodine ( $^{125}\text{I}$ ) is applied to larger tumours, whose thickness exceeds 5 mm. According to Shields and Shields in tumours with a thickness larger than 12 mm, and base diameter 15 mm, enucleation of the eyeball is indicated and conservative treatment is undertaken only when the patient does not consent to enucleation [2].

The purpose of this study was to perform a retrospective analysis of the factors which might affect the occurrence of a relapse of uveal melanoma after  $^{125}\text{I}$  brachytherapy treatment in our own patients.

## Material and methods

The retrospective analysis concerned 343 patients treated for uveal melanoma with  $^{125}\text{I}$  brachytherapy at the our Clinical Department of Ophthalmology and Ocular Oncology in the years 2001-2012.

All patients under 18 years old were included in the study, in which indirect ophthalmoscopy and ultrasound examination were performed. As a result of it, uveal melanoma was recognized, which qualified them for  $^{125}\text{I}$  brachytherapy. For all the patients involved, the treatment with  $^{125}\text{I}$  was of the first choice. Patients with a follow-up shorter than 3 months and for whom this treatment was a second or a third therapy were excluded from the analysis.

The majority of the patients qualifying for this kind of treatment had the tumour thickness greater than 5 mm but no more than 12 mm.

The tumour apex dose was between 80 to 120 Gy and the application time varied from 24.5 to 193.6 hours.

Ophthalmologists skilled in plaque placement surgery, the radiation oncologist and medical physicists were involved in the treatment procedure, making up a multidisciplinary ocular tumour team. The course of the treatment and follow-up were very similar to that described by Tagliaferri *et al.* [12].

The differences consisted in the application of ready-made radioactive plaques purchased from Bebig (including 14 seeds of  $^{125}\text{I}$ ) and without applying dummy plaques and intraoperative ultrasound examinations.

Due to the organizational and economic circumstances there was no possibility to prepare patient dedicated applicators.

The clinical evaluation included the sex and age of the patient, tumour size (T stage in the TNM classification - version 7), its shape, pigmentation, location, the presence of orange pigment or petechiae on the tumour surface, retinal detachment, blood or dispersed pigment in the vitreous body [13].

The above clinical characteristics were read from specially prepared questionnaires, which each time are filled in for all the patients with intraocular tumour. The questionnaires have been used in our clinic since 1998.

According to the questionnaire, the tumour colour can be amelanotic, medium-pigmented or brown (dark-pigmented). The presence of orange pigment or petechiae on the tumour surface, retinal detachment, blood or dispersed pigment in the vitreous body are evaluated in two categories: PRESENT or ABSENT. The assessments are made in every case by an experienced ocular ophthalmologist.

Additionally, the physical properties of the brachytherapy were analysed, such as total dose, the irradiation dose rate applied to the tumour top and base as well as irradiation time. The perioperative location of the tumour base was also evaluated in a diaphanoscopy examination (transillumination) before suturing the applicator.

Two groups of patients were distinguished: those with and without a relapse of the uveal melanoma. The diagnostic criterion for the relapse was growth of the tumour base or tumour height by 0.5 mm.

Statistical analysis was performed using Statistica v.10 StatSoft Polska software. In all calculations, the adopted level of statistical significance was  $\alpha = 0.05$ . In the research, for quantitative variables, the basic statistics were calculated such as the mean, standard deviation, median, interquartile range, minimum, and maximum values. For verification of correlations between studied variables, the chi-square test or the accurate Fisher test were performed. Local treatment failure and mortality were calculated by the Kaplan-Meier actuarial method.

The authors declare that this investigation was carried out following the rules of the Declaration of Helsinki from 1975 (revised in 2008).

## Results

### Sample characteristics

The study group comprised 176 women (51.3%) and 167 men (48.7%), aged from 24 to 89 years (mean age 60.4, SD = 13.6). The observation period ranged from 3 to 144 months (Me = 45,  $Q_1 = 25$ ,  $Q_3 = 76.75$ ).

Among the patients, a dome-shaped melanoma was most prevalent in 215 patients (62.7%), and a mushroom-like one was found in 128 subjects (37.3%), whereas no cases with a flat tumour were observed. The most frequent type of pigmentation was a medium one, in 174 subjects (50.7%), and brown melanomas were found in 91 patients (26.5%), whilst amelanotic ones were found in 78 patients (22.7%).

In the group under analysis, tumours qualified as T3 were dominant ( $n = 235$ ; 68.5%), T2 tumours occurred much more rarely ( $n = 86$ ; 25.0%), with only sporadic incidence of T4 tumours ( $n = 19$ ; 5.5%) and T1 ( $n = 3$ ; 0.9%).

The average irradiation dose applied to the tumour top was 99.8 Gy (SD = 10.6; min = 80, max = 120), whilst the average dose applied to the tumour base (to the sclera) was 345.0 Gy (SD = 116.1; min = 83.4, max = 701.2). The average irradiation dose rate applied to the tumour top was 144.1 cGy/h (SD = 61.4; min = 41.3, max = 437.4), and to the base: 483.3 cGy/h (SD = 218.7; min = 83.8, max = 1047.0). The exposure duration varied from 24.5 to 193.6 hours with the mean exposure time being 82.0 hours (SD = 34.4).

In all patients an intraoperative diaphanoscopy examination (transillumination) allowed the tumour base to be located.

Other data concerning the study group are presented in Table 1.

### The relapse of uveal melanoma

A relapse occurred in 29 subjects (8.5%), including 13 women (7.3% of studied women) and in 16 men (9.6% of studied men) treated for uvea melanoma with <sup>125</sup>I brachytherapy (Figure 1). No differences in local recurrence with regards to sex were found ( $p = 0.465$ ).

The mean age of patients with relapse was 58.5 years (SD = 15.5), with the youngest patient being 24 years old and the oldest 82 years old. In the group of patients without recurrence, the mean age was 60.6 years (SD = 13.4), with the youngest patient being 25 years old and the oldest 89 years old. The analysis revealed that the age of the patients did not affect the increase in the probability of relapse ( $p = 0.441$ ).

The mean time to relapse was 29.6 months (SD = 4.2; min = 21.4, max = 37.8).

The most common increase in tumour height was noticed, and very rarely an extraocular extension was observed (Table 2).

In the patients with a dome-shaped tumour, recurrence was more frequent than in the case of the patients with a mushroom-like shape of tumour seen in the ultrasound:  $n = 23$  (10.7%) vs.  $n = 6$  (4.7%) respectively ( $p = 0.053$ ).

An analysis of the pigmentation showed a tendency for a more frequent relapse in brown melanomas ( $n = 13$ ; 14.3%) in comparison with the tumours with moderate pigmentation ( $n = 11$ ; 6.3%) or amelanotic ones ( $n = 5$ ; 6.4%).

In patients with a relapse, the most frequent tumour stage was T3 ( $n = 22$ ; 75.9%), followed by T2 ( $n = 5$ ; 17.2%), T4 ( $n = 1$ ; 3.4%), and T1 ( $n = 1$ ; 3.4%) ( $p = 0.276$ ). An analysis of the height and size of the tumour base as a risk factor for recurrence showed that in tumours with a height exceeding 10 mm or the bases larger than 15 mm, recurrences are more frequent ( $p = 0.082$  and  $p = 0.232$  respectively).

The mean radiation dose applied to the tumour top in the patients with relapse was 101.16 Gy (SD = 9.61 Gy), whilst in the group without relapse it was 99.70 Gy (SD = 10.74 Gy) ( $p = 0.481$ ).

The mean radiation dose applied to the tumour base, i.e. the sclera, in the patients with relapse was 381.31 Gy

**Table 1.** Characteristics of study group and relapse group

	Study group N = 343		Local recurrence group N = 29	
	n	%	n	%
Gender				
Female	176	51.30	12	41.36
Male	167	48.70	17	58.64
Eye				
Right	152	44.19	13	44.83
Left	191	55.81	16	55.17
Tumour location				
Upper	50	14.53	6	20.69
Temporal-upper	52	15.12	3	10.34
Nasal-upper	26	7.56	2	6.92
Temporal	80	23.26	4	13.79
Nasal	20	5.81	4	13.79
Inferior	51	15.12	4	13.79
Temporal-inferior	33	9.59	3	10.34
Nasal-inferior	30	8.72	3	10.34
No data	1	0.29	0	0.00

(SD = 131.94), and in the group without relapse it was 341.66 Gy (SD = 114.15 Gy) ( $p = 0.090$ ).

The mean radiation dose rate applied to the tumour top in the patients with relapse was 123.95 Gy/h (SD = 51.33 Gy/h), whilst in the patients without relapse it was 146.02 Gy/h (SD = 61.99 Gy/h) ( $p = 0.058$ ).

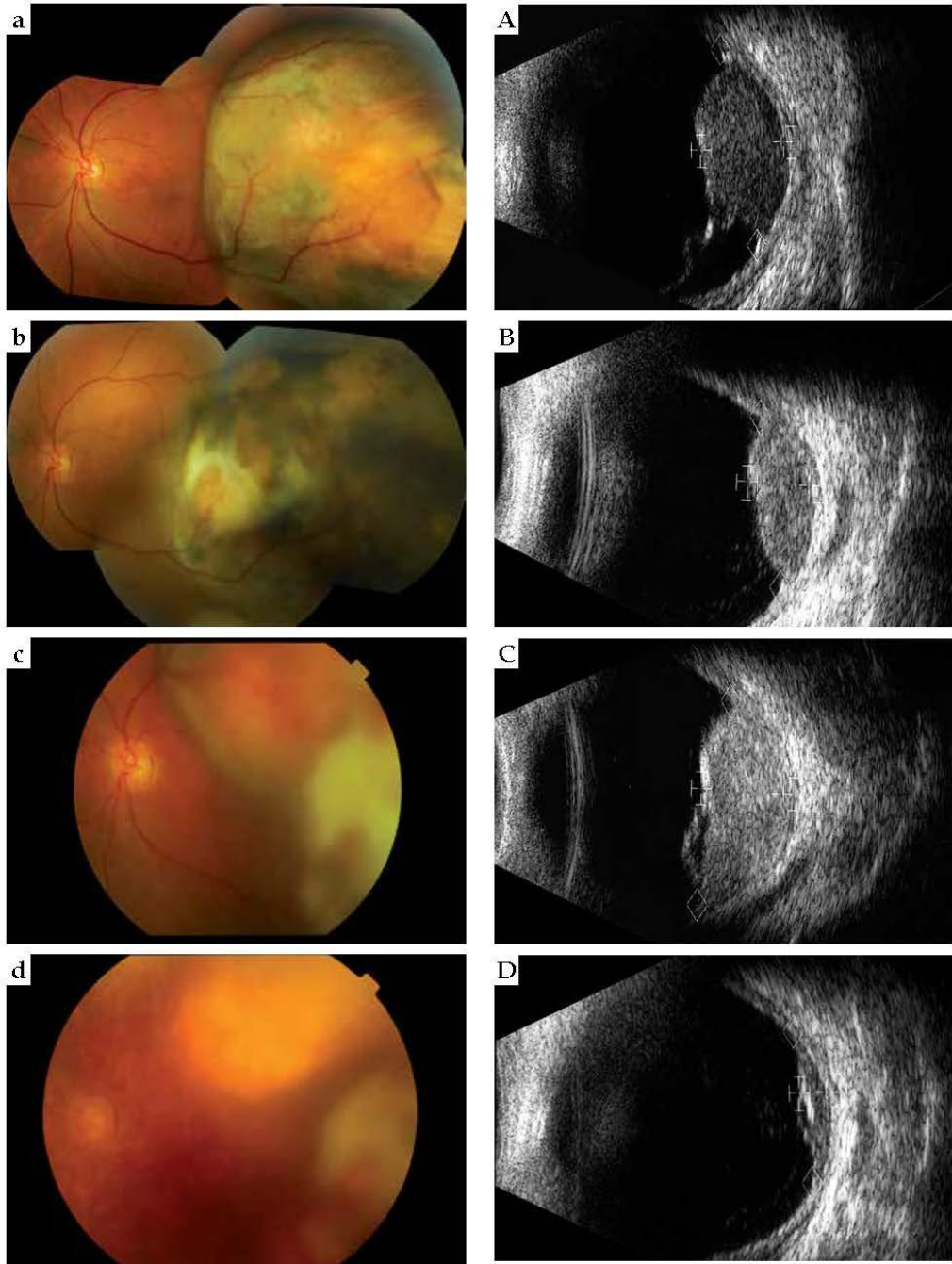
The mean radiation dose rate applied to the tumour base in the patients with relapse was 457.92 cGy/h (SD = 216.26 cGy/h), whilst in the patients without relapse it was 485.63 cGy/h (SD = 219; 11 cGy/h) ( $p = 0.564$ ).

The irradiation exposure time in patients with a relapse of the proliferative process was 95.63 h on average (SD = 39.11 h), whereas in the patients from the comparison group it was shorter: 80.75 hours (SD = 33.69 h) ( $p = 0.05$ ).

The mean activity of plaque in the patients with relapse was 115.87 MCi (SD = 59.17 MCi), and in the patients without relapse it was 126.59 MCi (SD = 56; 40 MCi) ( $p = 0.392$ ).

A relapse of uveal melanoma occurred significantly more frequently ( $p < 0.001$ ) when the anterior edge of the tumour involved the ciliary body in comparison with all other locations. In the patient group with relapse 69.0% ( $n = 20$ ) of tumours involved the ciliary body, in comparison with the control group, in which this percentage was much lower, 32.5% ( $n = 102$ ).

The analysis of the presence of orange pigment at the moment of diagnosis showed a lack of statistically significant difference between the two groups – with relapse and without relapse.



**Fig. 1.** A patient with local relapse: condition before treatment (a - fundus, A - ultrasound), positive result after 12 months (b - fundus, B - ultrasound), relapse after 23 months (c - fundus, C - ultrasound) and uveal scar after second treatment (d - fundus, D - ultrasound)

Other factors examined in the study group, such as the presence of exudative retinal detachment, petechiae on the surface of the tumour or bleeding and dispersed pigment in the vitreous body did not have any effect on the increase of risk of local relapse (Table 3).

An increased frequency of distant metastases was not observed in the patients with a local relapse ( $p = 0.714$ ).

### Survival and relapse

In the group under analysis, survival depending on the time of relapse was statistically significant for ap-

**Table 2.** Recurrence type ( $N = 29$ )

Recurrence type	n (%)
Margin	3 (10.35)
Thickness	16 (55.17)
Margin + Thickness	0 (0.00)
Extraocular extension	10 (34.48)

**Table 3.** Comparison of study group and relapse group

Parameter	Study group $N = 343$		Recurrence group $N = 29$		<i>P</i>
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	
Gender					
Female	176	51.30	12	41.36	0.465
Male	167	48.70	17	58.64	
Tumour anterior margin location					
Optic nerve disc	0	0.00	0	0.00	
< 1 dd from the disc	0	0.00	0	0.00	
1-2 dd from the disc	0	0.00	0	0.00	
< 1 dd from the macula	0	0.00	0	0.00	
1-2 dd from the macula	0	0.00	0	0.00	
Macula	0	0.00	0	0.00	
From equator to the posterior pole	142	41.28	6	20.69	
From equator to the limbus	79	22.97	3	10.34	
Ciliary body	116	34.01	17	58.63	< 0.001
Iris	5	1.45	3	10.34	
No data	1	0.29	0	0.00	
Shape					
Dome-shaped	215	62.50	23	79.31	0.053
Mushroom-shaped	128	37.50	6	20.69	
Diffuse (flat)	0	0.00	0	0.00	
Orange pigment	23	7.60	2	6.8	> 0.05
Retinal detachment	269	78.42	12	41.37	0.397
Petechiae on the surface of the tumour	60	17.49	0	0.00	1.00
Vitreous bleeding	22	6.42	0	0.00	1.00
Dispersed pigment in the vitreous body	3	0.87	0	0.00	1.00
Colour					
Brown (darkly pigmented)	92	26.74	14	48.28	0.066
Medium-coloured	173	50.58	10	34.48	
Amelanotic	78	22.67	5	17.24	



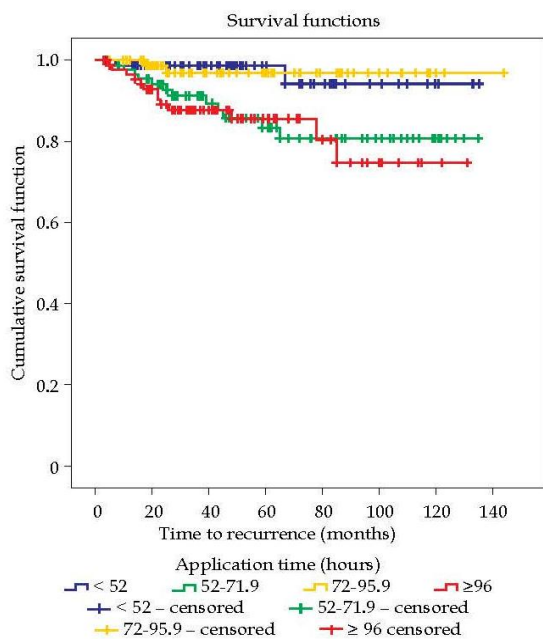


Fig. 2. Survival of patients with relapse depending on application time ( $p = 0.004$ )

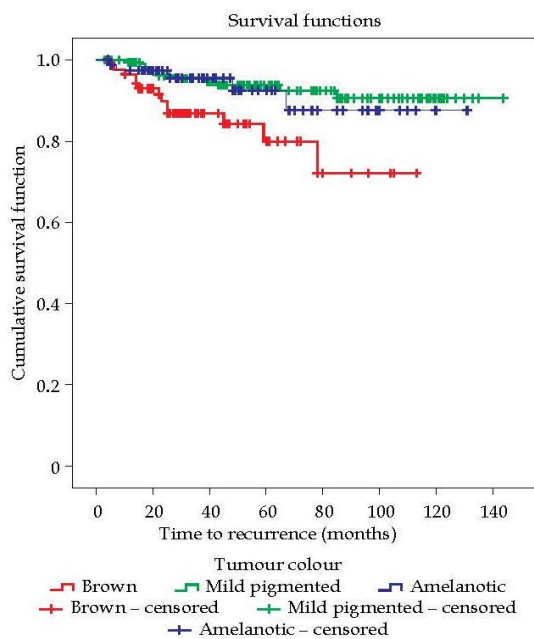


Fig. 3. Survival of patients with relapse depending on tumour pigmentation ( $p = 0.001$ )

plication time ( $p = 0.004$ ) and tumour pigmentation ( $p = 0.010$ ). Deaths among patients with a local relapse were least frequent when the duration of the brachytherapy was between 72 and 95.9 hours (Figure 2), whereas they were most frequent in cases of brown tumour pigmentation (Figure 3). The characteristics of clinical features and radiation parameters for the group with the duration of treatment between 72 and 95.9 hours are presented in Table 4.

Other factors such as the sex of the patient ( $p = 0.299$ ), age ( $p = 0.667$ ), the shape of the tumour observed in ultrasound ( $p = 0.061$ ), the size of the tumour - T stage ( $p = 0.575$ ), the irradiation dose applied to the tumour top ( $p = 0.380$ ) and to the sclera ( $p = 0.223$ ), the dose rate applied to the top of the tumour ( $p = 0.057$ ) and sclera ( $p = 0.940$ ) and plaque activity ( $p = 0.811$ ) did not have any effect on survival depending on the occurrence of relapse.

## Discussion

A positive local result of the treatment of intraocular melanoma predicts a better prognosis. The occurrence of a local relapse means a higher probability of systemic dissemination and death. According to the Ophthalmic Oncology Task Force, there is a significant difference in 5-year and 10-year survival after treatment of uveal melanoma between groups of patients with relapse and without relapse ( $p < 0.001$ ), making up 71% and 62% as opposed to 87% and 82% respectively [14].

Therefore, it is extremely important to find the factors which might contribute to the occurrence of a local re-

lapse. In 2002, a report prepared by the Collaborative Ocular Melanoma Study (COMS) evaluated the frequency of local relapse after treatment with  $^{125}\text{I}$  to be 10.3% [15]. In the studies carried out by other authors, the frequency of relapse after  $^{125}\text{I}$  brachytherapy was 4.5% according to Bellerive *et al.*, 9% according to Perez *et al.*, 4.7% according to Vonk *et al.* and 5.1% according to Sánchez-Tabernero *et al.* [16,17,18,19]. A meta-analysis of 49 papers (a group of 12,524 patients) showed that the risk of local recurrence of uveal melanoma treated with  $^{125}\text{I}$  varies between 4.0% and 9.6% [20].

In our analysis local relapse was found in 29 patients, i.e. in 8.5% cases. This result was consistent with data presented by other researchers.

We did not observe differences between the groups with relapse and without relapse with regards to the sex ( $p = 0.465$ ) or age of the patients ( $p = 0.441$ ). In none of the above quoted papers was a significant effect of the sex and age of the patients on the occurrence of local relapse found with the exception of the work by Bellerive *et al.* in which an older age predisposed to a local relapse of the intraocular tumour [16].

In the patients with dome-shaped tumours the relapse was more frequent than in those in whose case a mushroom-like shape was found in the ultrasound ( $p = 0.053$ ). We are not aware of papers which confirm an increased risk of local recurrence depending on the shape of the tumour after the use of  $^{125}\text{I}$  brachytherapy. The work by Miguel *et al.* evaluating 20-year results of the treatment of uveal melanoma observed that the necessity of enucleation of an eyeball occurs significantly more frequently

in the case of dome-shaped tumours than in the case of a mushroom-like shape ( $p = 0.002$ ). These authors however did not find any correlation between the shape of the tumour and an increased risk of local relapse [21].

No significant correlation was found between the size of the tumour, defined as its T stage according to the American Joint Committee on Cancer (AJCC), and the predisposition to develop a relapse, a fact which is consistent with other reports [14,19].

A local relapse may occur in various periods after the completion of treatment – in the research of the Ophthalmic Oncology Task Force this period varied between 1 month and 9.8 years [14]. In our study, the relapse was observed on average after 29.6 months with the shortest period between the treatment and the relapse being 21.4 months (SD = 4.2; min = 21.4, max = 37.8).

In our study group, no increased frequency of metastases was found in patients in whose case a local relapse occurred ( $p = 0.714$ ). In spite of this, many authors stress a significant increase in the tendency to develop metastases in cases of local relapse of uveal melanoma [14,19].

This difference might be due to the comparatively low number of patients in our case ( $n = 29$ ) in contrast with groups analysed by other authors [14,19].

The mean dose applied to the top of the tumour did not have any effect on the occurrence of local relapse in our patients. Some similar observations were made by Echegaray *et al.* in a meta-analysis of 15 reports in which they observed a tendency of local relapse to decrease by 0.14% with a dose increase by 1 Gy to the top of the tumour, yet this result was not statistically significant ( $p = 0.336$ ) [22].

Wagner *et al.* did not find any correlation either between the dose applied to the top and base of the tumour and the probability of the occurrence of relapse. They also observed that these two parameters affect the occurrence of complications after <sup>125</sup>I treatment [23].

One of the factors which, in our study, had an important effect on the occurrence of a local relapse ( $p < 0.001$ ) was the involvement of the ciliary body. Kaliki and Shields confirm that melanomas which develop in the ciliary body or with secondary involvement of the ciliary body are more aggressive in their course than those which extend to the iris or choroid [1]. Perhaps this observation is related to the fact that on account of their location, the melanomas of the ciliary body are diagnosed later and therefore have larger dimensions of the base and top, which, in turn increases the risk of a local recurrence [1].

Miguel *et al.* noted that persistent or recurrent retinal detachment after radiotherapy can be a sign of disease activity and even constitutes a prognostic factor for failure of local control and enucleation [24]. In our study we did not observe any connection between a retinal detachment and a tumour relapse.

An analysis of the survival of patients with a relapse allowed us to observe that an application time ranging between 3 (72 h) and 4 days (95.9 h) decreased the risk of death ( $p = 0.004$ ), as opposed to brown pigmentation of the tumour ( $p = 0.010$ ), which meant larger mortality.

The time of irradiation of uveal melanoma using <sup>125</sup>I, as recommended by the Ophthalmic Oncology Task

**Table 4.** Characteristics of the group with duration of brachytherapy between 72 and 95.9 hours

Gender, N = 83 (100.00%)	
Female	38 (45.80%)
Male	45 (54.20%)
Age	30-89 years (av. 59.8; SD 13.7)
Follow-up	4-144 m (Me = 45, Q <sub>1</sub> = 22, Q <sub>3</sub> = 78)
TNM, N = 83 (100.00%)	
T1	1 (1.20%)
T2	21 (25.30%)
T3	56 (67.50%)
T4	5 (6.0%)
Posterior margin location, N = 83 (100.00%)	
Optic nerve disc	9 (10.80%)
< 1 dd from the disc	3 (3.60%)
1-2 dd from the disc	15 (18.10%)
< 1 dd from the macula	9 (10.80%)
1-2 dd from the macula	19 (22.90%)
Macula	9 (10.80%)
From equator to the posterior pole	15 (18.10%)
From equator to the limbus	4 (4.80%)
Anterior margin location, N = 83 (100.00%)	
From equator to the posterior pole	32 (38.60%)
From equator to the limbus	20 (24.10%)
Ciliary body	31 (37.30%)
Shape, N = 83 (100.00%)	
Dome	50 (60.20%)
Mushroom	33 (39.80%)
Diffuse (flat)	0 (0.00%)
Colour	
Brown (darkly pigmented)	22 (26.50%)
Medium-coloured	38 (45.80%)
Amelanotic	23 (27.70 %)
Tumour dose	
Apex total dose	98.1 Gy (SD = 9.2, min = 82, max = 121.2)
Sclera total dose	346.6 Gy (SD = 124.8, min = 124.1, max = 685)
Apex average dose rate	117.8 cGy/h (SD = 15.6, min = 88.2, max = 150.7)
Scleral average dose rate	415.4 cGy/h (SD = 150.5, min = 35.0, max = 951.5)
Plaque activity	109.75 MCi (SD = 40.69, min = 35.0, max = 249.7)

Force, is 5-7 days and for  $^{106}\text{Ru}$ : 3-7 days [25]. However, Quivey *et al.* in their analysis of the influence of the time and dose on local failure of  $^{125}\text{I}$  brachytherapy, observed that a longer application time indicates a significantly higher probability of relapse ( $p \leq 0.0001$ ), with a mean irradiation time of 124.7 h (5.2 days) within a range of 28 to 333 hours [25]. In our study, the mean treatment time was 82.0 h within a range from 24.5 to 193.6 hours. In the case of the patients with a relapse, it was longer (95.63 h) than in the group without relapse (80.75 h) ( $p = 0.05$ ), a fact which might confirm the observations made by Quivey *et al.* Quivey *et al.* noted that the mean dose rate at the tumour apex was 98 cGy per hour for the nonrecurrent group while it was 76 cGy per hour for the recurrent patients; the overall treatment time was 4.8 days and 6.4 days in these groups, respectively [26]. We observed the same dependency: the mean radiation dose rate applied to the tumour top in the patients with relapse was lower (123.95 Gy/h), whilst in the patients without relapse it was higher (146.02 Gy/h) ( $p = 0.058$ ). The impact of the application time on relapse occurrence requires further research. The best option, in our opinion, is conducting a study with animals models or cell cultures, where the only changing factor will be the application time.

Several reports have indicated that in uveal melanoma, the risk of metastases and death increases with increased tumour pigmentation [27,28]. Another current reports suggests a better prognosis in the case of uveal melanomas with less pigmentation, including amelanotic ones [29,30]. The theory which might explain this could be a reverse correlation between the melanin and vitamin D receptor (VDR) levels in uveal melanoma. In predominantly amelanotic tumours, the levels of VDR were the highest, then VDR decreased in medium-pigmented and dark brown uveal melanomas [31]. Similar observations were made in the studies on cutaneous melanoma, where the level of VDR decreased together with an increase of melanin content and poorer prognosis [32,33].

In the above context, the loss of the protective function of vitamin D could be secondary to the reduction of the VDR expression by increased melanogenesis.

Important functions of the active form of vitamin D are its anti-tumour effects, antimutagenic properties (e.g. protection against the effect of free radicals) and the regulation of tumour proliferation, apoptosis, and angiogenesis [31,34,35].

It was shown that vitamin D deficiency or dysregulated vitamin D signaling can play an important role in oncogenesis, clinical advancement and prognosis in such neoplasms as cutaneous melanomas, bladder, breast, lung, ovarian, pancreatic, thyroid, prostate and colorectal cancers [31].

A local recurrence may be related to such factors as the displacement of an applicator, tumour location on the optic disc of the 2<sup>nd</sup> nerve or close to it, resistance to irradiation, melanoma histopathological type or the genotype of its cells. Therefore, it is necessary to improve methods for the location and confirmation of the correct suturing of an applicator such as perioperative ultrasound, and, with the locations in the area of the disc, completion of

the therapy with transpupillary thermotherapy (TTT) [21,24,36,37].

There are ongoing studies concerning the genetic and epigenetic background of uveal melanoma which might allow for the introduction of new factors sensitizing the tumour cells to irradiation.

The treatment of uveal melanomas with applicators containing  $^{125}\text{I}$  allows for a high rate of positive local results and in the majority of cases constitutes the treatment of first choice in the case of tumours with a height ranging from 5 to 12 mm and with the largest base up to 15 mm.

## Conclusions

The treatment of uveal melanomas with applicators containing  $^{125}\text{I}$  allows for a high rate of positive local results. However, in the process of treatment we should always take into consideration the possibility of a local relapse. In our study, the predisposing factors for a local relapse, which might also increase the probability of death in the case of recurrence, comprised the involvement of the ciliary body. The survival depending on the time of relapse could be related to application time and tumour pigmentation. Deaths among patients with a local relapse could be least frequent when the duration of the brachytherapy is between 72 and 95.9 hours, whereas they could be most frequent in cases of brown tumour pigmentation.

We recommend conducting further studies to evaluate the influence of the tumour pigmentation and the application time on local recurrence of uveal melanoma after  $^{125}\text{I}$  brachytherapy. A randomized study would be the best option for such a purpose.

## Disclosure

The authors declare no conflict of interest.

## References

- Kaliki S, Shields CL. Uveal melanoma: relatively rare but deadly cancer. *Eye (Lond)* 2017; 31: 241-257.
- Shields JA, Shields CL. Intraocular tumors. W.B. Saunders Comp., Philadelphia 1992; 25-43, 51-59, 66-77, 118-136, 156-169, 171-205.
- Proniewska-Skrętek E, Wojnar M, Mariak Z et al. Genetic abnormalities underlying formation of choroidal melanoma. *Klin Oczna* 2005; 107: 140-142.
- Isager P, Ehlers N, Overgaard J. Have choroidal and ciliary body melanomas changed during the period 1955-2000? *Acta Ophthalmol Scand* 2004; 82: 509-516.
- Berus T, Halon A, Markiewicz A et al. Clinical, histopathological and cytogenetic prognosticators in uveal melanoma – a comprehensive review. *Anticancer Res* 2017; 37: 6541-6549.
- Romanowska-Dixon B, Pogrzebielski A, Bogdali A et al. Proton beam radiotherapy of uveal melanoma – preliminary reports. *Klin Oczna* 2012; 114: 173-179.
- Zygulska-Mach H. Epidemiologia czerniaka oka. *Współczesna Onkol* 1998; 8: 226-227.
- Cabanis EEA, Bourgeois H, Iba-Zizen MT. Imagerie en ophtalmologie. Masson, Paris 1996; 486-502.
- Diener-West M, Hawkins BS, Markowitz JM et al. A review of mortality from choroidal melanoma, II: meta-analysis of 5-year mortality rates following enucleation, 1966 through 1988. *Arch Ophthalmol* 1992; 110: 245-250.

10. Skowronek J, Mickiewicz A, Żygulska-Mach H. Czerniak złośliwy. Wyd. Medyczne Termedia, Poznań 1998; 173, 195.
11. Kowal J, Markiewicz A, Dębicka-Kumela M et al. Outcomes of I-125 brachytherapy for uveal melanomas depending on irradiation dose applied to the tumor apex – a single institution study. *J Contemp Brachytherapy* 2018; 10: 532-541.
12. Tagliaferri L, Pagliara MM, Boldrini L et al. INTERACTS (INTERventional Radiotherapy Active Teaching School) guidelines for quality assurance in choroidal melanoma interventional radiotherapy. *J Contemp Brachytherapy* 2017; 9: 287-295.
13. Edge SB, Byrd DR, Compton CC et al. Malignant melanoma of the uvea. In: AJCC Cancer Staging Manual, 7th ed. Springer: New York, NY, USA 2010; 547-559.
14. Ophthalmic Oncology Task Force. Local recurrence significantly increases the risk of metastatic uveal melanoma. *Ophthalmology* 2016; 123: 86-91.
15. Jampol LM, Moy CS, Murray TG et al. The COMS randomized trial of iodine 125 brachytherapy for choroidal melanoma: IV. Local treatment failure and enucleation in the first 5 years after brachytherapy. COMS report no. 19. *Ophthalmology* 2002; 109: 2197-2206.
16. Bellerive C, Aziz HA, Bena J et al. Local failure after episcleral brachytherapy for posterior uveal melanoma: patterns, risk factors, and management. *Am J Ophthalmol* 2017; 177: 9-16.
17. Vonk DT, Kim Y, Javid C et al. Prescribing to tumor apex in episcleral plaque iodine-125 brachytherapy for medium-sized choroidal melanoma: a single-institutional retrospective review. *Brachytherapy* 2015; 14: 726-733.
18. Perez BA, Mettu P, Vajzovic L et al. Uveal melanoma treated with iodine-125 episcleral plaque: an analysis of dose on disease control and visual outcomes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014; 89: 127-136.
19. Sánchez-Tabernero S, García-Alvarez C, Femunoz-Moreno M et al. Pattern of Local recurrence after I-125 episcleral brachytherapy for uveal melanoma in a Spanish Referral Ocular Oncology Unit. *Am J Ophthalmol* 2017; 180: 39-45.
20. Chang MY, McCannel TA. Local treatment failure after globe-conserving therapy for choroidal melanoma. *Br J Ophthalmol* 2013; 97: 804-811.
21. Miguel D, Frutos-Baraja JM, López-Lara F et al. Radiobiological doses, tumor, and treatment features influence on local control, enucleation rates, and survival after episcleral brachytherapy. A 20-year retrospective analysis from a single institution: part I. *J Contemp Brachytherapy* 2018; 10: 337-346.
22. Echegaray JJ, Bechrakis NE, Singh N et al. Iodine-125 brachytherapy for uveal melanoma: a systematic review of radiation dose. *Ocul Oncol Pathol* 2017; 3: 193-198.
23. Wagner A, Chen A, Cook T et al. Outcomes and control rates for I-125 plaque brachytherapy for uveal melanoma: a community-based institutional experience. *ISRN Ophthalmol* 2014; 2014: 950975.
24. Miguel D, Frutos-Baraja JM, López-Lara F et al. Radiobiological doses, tumor, and treatment features influence on local control, enucleation rates, and survival after episcleral brachytherapy. A 20-year retrospective analysis from a single institution: part II. *J Contemp Brachytherapy* 2018; 10: 347-359.
25. The American Brachytherapy Society – Ophthalmic Oncology Task Force. The American Brachytherapy Society consensus guidelines for plaque brachytherapy of uveal melanoma and retinoblastoma. *Brachytherapy* 2014; 13: 1-14.
26. Quivey JM, Augsburger J, Snelling L et al. 125I plaque therapy for uveal melanoma. Analysis of the impact of time and dose factors on local control. *Cancer* 1996; 77: 2356-2362.
27. Shields CL, Kaliki S, Cohen MN et al. Prognosis of uveal melanoma based on race in 8100 patients: The 2015 Doyné Lecture. *Eye (Lond)* 2015; 29: 1027-1035.
28. Kivela T. Uveal malignant melanoma: histopathologic features. In: Singh AD, Damato BE, Pe'er J, Murphree AL, Perry JD (eds.). *Clinical Ophthalmic Oncology*. Saunders-Elsevier, Philadelphia, USA 2007; 219-225.
29. Lee DS, Anderson SF, Perez EM et al. Amelanotic choroidal nevus and melanoma: cytology, tumor size, and pigmentation as prognostic indicators. *Optom Vis Sci* 2001; 78: 483-491.
30. Kapoor A, Beniwal V, Beniwal S et al. Management of uveal tract melanoma: A comprehensive review. *J Egypt Natl Canc Inst* 2016; 28: 65-72.
31. Markiewicz A, Brożyna AA, Podgórska E et al. Vitamin D receptors (VDR), hydroxylases CYP27B1 and CYP24A1 and retinoid-related orphan receptors (ROR) level in human uveal tract and ocular melanoma with different melanization levels. *Sci Rep* 2019; 9: 9142.
32. Slominski AT, Brożyna AA, Żmijewski MA et al. Vitamin D signaling and melanoma: Role of Vitamin D and its receptors in melanoma progression and management. *Lab Invest* 2017; 97: 706-724.
33. Al-Azhri J, Zhang Y, Bshara W et al. Tumor expression of vitamin D receptor and breast cancer histopathological characteristics and prognosis. *Clin Cancer Res* 2015; 344: 1173-1178.
34. Fleet JC, DeSmet M, Johnson R et al. Vitamin D and Cancer: A review of molecular mechanisms. *Biochem J* 2012; 441: 61-76.
35. Feldman D, Krishnan AV, Swami S et al. The role of vitamin D in reducing cancer risk and progression. *Nat Rev Cancer* 2014; 14: 342-357.
36. Rao HJ, Sein J, Badiyan S et al. Patterns of care and survival outcomes after treatment for uveal melanoma in the post-coms era (2004-2013): a surveillance, epidemiology, and end results analysis. *J Contemp Brachytherapy* 2017; 9: 453-465.
37. Tagliaferri L, Pagliara MM, Fionda B et al. Personalized re-treatment strategy for uveal melanoma local recurrences after interventional radiotherapy (brachytherapy): single institution experience and systematic literature review. *J Contemp Brachytherapy* 2019; 11: 54-60.

(37)

## Ocena odległych powikłań po brachyterapii I-125 czerniaka błony naczyniowej

### *Late complications after brachytherapy of I-125 uveal melanoma*

Joanna Kowal, Bożena Romanowska-Dixon

Klinika Okulistyki i Onkologii Okulistycznej Katedry Okulistyki Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum w Krakowie  
Kierownik: prof. dr hab. n. med. Bożena Romanowska-Dixon

<b>Abstrakt:</b>	<p>Cel: analizie poddano późne powikłania po napromienianiu czerniaka błony naczyniowej za pomocą brachyterapii I-125.</p> <p><b>Material i metody:</b> materiał stanowiło 129 chorych leczonych w okresie od stycznia 2005 roku do grudnia 2009 roku w Klinice Okulistyki i Onkologii Okulistycznej Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie. W analizowanej grupie znalazło się 71 kobiet (55%) i 58 mężczyzn (45%). Guzy były napromieniane aplikatorami z izotopem I-125. Czas obserwacji wynosił średnio 42,5 miesiąca.</p> <p><b>Wyniki:</b> zaobserwowano wystąpienie następujących popromiennych powikłań: zaćma popromienna, jaskry wtórnej, retinopatii popromiennej, makulopatii popromiennej, malacji twardówki, krwotoków do ciała szklistego i odwarstwienia siatkówki. Częstość występowania powikłań korelowała z dużymi rozmiarami guza i wysoką dawką promieniowania. Najczęściej obserwowanym późnym powikłaniem była zaćma wtórna (90,5–94,7%).</p> <p><b>Wnioski:</b> brachyterapia I-125 – pomimo niewątpliwej skuteczności w leczeniu czerniaków błony naczyniowej – niesie duże ryzyko wystąpienia powikłań. Na pogorszenie funkcji narządu wzroku istotnie wpływało położenie guza w pobliżu struktur krytycznych dla widzenia. Rozwój popromiennych powikłań istotnie koreluje z wielkością guza i dawką promieniowania na podstawie guza.</p>
<b>Słowa kluczowe:</b>	czerniak błony naczyniowej, brachyterapia I-125, retinopatia popromienna, zaćma popromienna, jaskra wtórna, neuropatia popromienna.
<b>Abstract:</b>	<p><b>Purpose:</b> To assess the late complications after the I-125 brachytherapy of uveal melanoma.</p> <p><b>Material and methods:</b> 129 patients (71 women – 55%, and 58 men – 45%) treated at the Department of Ophthalmology and Ocular Oncology of the University Hospital in Krakow between January 2005 and December 2009 were evaluated. I-125 isotope applicators were used for tumor irradiation. The mean follow-up was 42.5 months.</p> <p><b>Results:</b> The following complications were observed: radiation cataract, secondary glaucoma, radiation retinopathy, radiation maculopathy, necrosis of sclera, retinal and vitreous hemorrhages and retinal detachment. Post-radiation cataract was the most common late complication (90.5–94.7%).</p> <p><b>Conclusions:</b> Despite the undoubted effectiveness in the treatment of uveal melanomas, I-125 brachytherapy poses a high risk of complications. Tumor location in the proximity of critical visual structures negatively affected ultimate visual function. The tumor size and the dose of irradiation significantly affected the incidence of radiation-induced complications.</p>
<b>Key words:</b>	uveal melanoma, I-125 brachytherapy, radiation retinopathy, consecutive cataract, radiation neuropathy.

#### Wstęp

Czerniak błony naczyniowej jest najczęściej występującym pierwotnym nowotworem wewnątrzgałkowym. W populacji kaukaskiej występuje z częstością około 6,0–7,5/ milion rocznie (1). W leczeniu czerniaka naczyniówki stosuje się brachyterapię rutenem 106 (Ru-106) i jodem 125 (I-125), termoterapię przezrenniczną (Transpupillary Thermotherapy – TTT), endoresekcję i egzoresekcję guza, radioterapię protonową oraz w bardzo zaawansowanych przypadkach wyluszczenie gałki ocznej (enukleację). Radioaktywny jod emituje promieniowanie gamma i może być stosowany do leczenia guzów wyższych niż 5-milimetrowe. Jest to leczenie bardzo skuteczne, lecz niepozbawione powikłań, które czasem, pomimo pozytywnych wyników leczenia, są przyczyną decyzji o usunięciu gałki ocznej. Należą do nich: zaćma popromienna, jaskra wtórna, retinopatia popromienna, makulopatia popromienna, malacja twardówki, krwotok do ciała szklistego i odwarstwienie siatkówki. Spośród

powikłań po radioterapii należy również wymienić tak zwany „zespół toksycznego guza” (nekrotyczny guz powoduje masywne przesiąki, krwawienia, odczyn zapalny, odwarstwienie siatkówki i jaskrę wtórną).

#### Cel

Celem badania była retrospektywna analiza odległych powikłań po brachyterapii I-125 czerniaka błony naczyniowej.

#### Material i metody

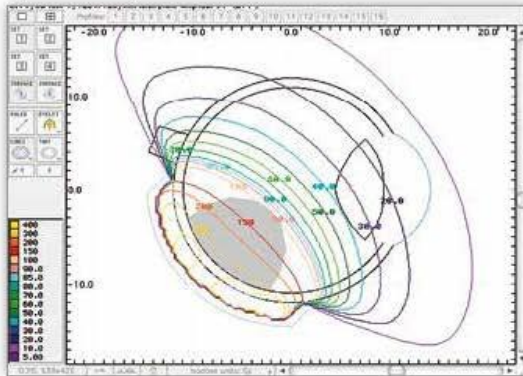
Ocenie retrospektywnej poddano 129 chorych na czerniaka błony naczyniowej leczonych w okresie od stycznia 2005 roku do grudnia 2009 roku w Klinice Okulistyki i Onkologii Okulistycznej Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie, u których zastosowano brachyterapię I-125. W analizowanej grupie znalazło się 71 kobiet (55%) i 58 mężczyzn (45%). Stosowano 3 aplikatory okrągłe o średnicy 20 mm zawierające 14 ziaren jodo-

wych (ryc. 1.). Przed podjęciem decyzji o leczeniu u wszystkich pacjentów wykonano pełne badanie okulistyczne i ocenę ultrasonograficzną (USG-10 MHz, ewentualnie UBM-35 MHz). Badanie ultrasonograficzne obejmowało pomiar wysokości guza oraz podstawy guza w projekcjach południkowej i równoleżnikowej.

Ocenie poddano rodzaj i częstotliwość odległych powikłań po zastosowanej terapii. Analizowano powikłania w zależności od umiejscowienia anatomicznego nowotworu i dawek promieniowania – całkowitej i na jego podstawie. Czas ekspozycji był obliczony z zastosowaniem programu Plaque Simulator version 5.3.9 autorstwa Melvina Astrahana. Program podaje rozkład dawki promieniowania w guzie i we wszystkich strukturach oka (ryc. 2). Czas obserwacji wynosił od 27 do 58 miesięcy (średnio 42,5 miesiąca).



Ryc. 1. Aplikator I-125.  
Fig. 1. I-125 applicator.



Ryc. 2. Przykładowy rozkład izodoz promieniowania (materiały Kliniki Okulistyki i Onkologii Okulistycznej w Krakowie).  
Fig. 2. An example of radiation isodose distribution (materials of Ophthalmology and Ocular Oncology in Krakow).

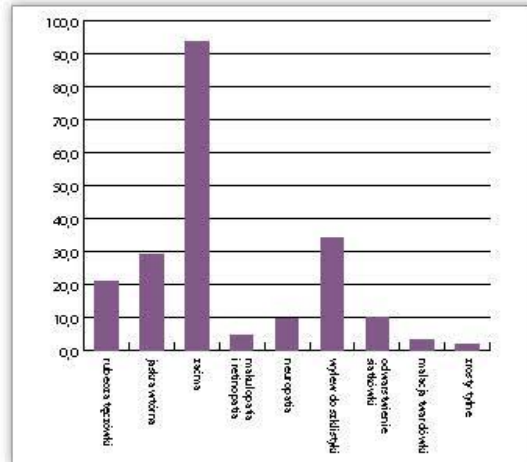
### Wyniki

Średnia wieku pacjentów w chwili rozpoznania czerniaka błony naczyniowej wynosiła 61,27 roku (kobiety – 61,2 roku, mężczyźni 61,3 roku). Zaobserwowano popromienne powikłania w postaci: zrostów tylnych, rubeozę tęczęwki, jaskry wtórnej, zaćmę wtórnej, neuropatii popromiennej, retinopatii popromiennej, krwawień do ciała szklanego i odwarstwienia siatkówki.

Materiał, ze względu na wielkość guza i dawkę promieniowania zastosowaną na podstawie guza, podzielono na dwie grupy. I grupę – 114 osób (88,4%), dla których średnia dawka promieniowania na twardówkę wynosiła 294,36 Gy – stanowili pacjenci z guzami o wysokości < 10 mm, II grupę – 15 osób (11,6%), dla

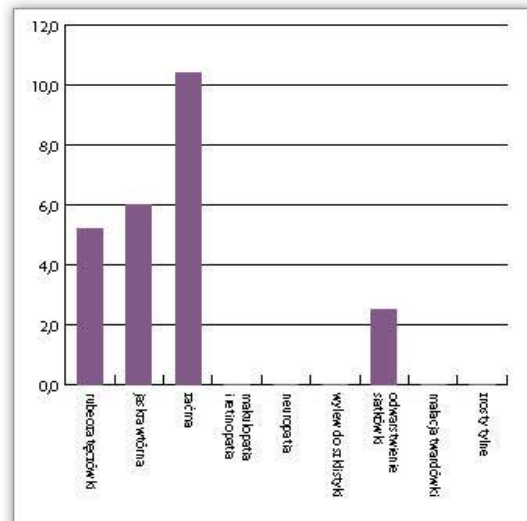
których średnia dawka promieniowania na twardówkę wynosiła 569,96 Gy – stanowili pacjenci z guzami o wielkości >10 mm.

U badanych z każdej z ww. grup oceniono częstość występowania poszczególnych powikłań. U badanych z I grupy były to: zrosty tylne (3 oczu – 2,6%), rubeoza tęczęwki (25 oczu – 21,9%), jaskra wtórna (34 oczu – 29,8%), zaćma (108 oczu – 94,7%), retinopatia i makulopatia popromienna (6 oczu – 5,3%), neuropatia popromienna (12 oczu – 10,5%), krwawienia do ciała szklanego (40 oczu – 35,1%), odwarstwienie siatkówki (13 oczu – 11,4%) i malacja twardówki (5 oczu – 4,4%) (ryc. 3).



Ryc. 3. Częstość występowania powikłań u badanych z grupy I (guz o wysokości <10 mm).

Fig. 3. The incidence of complications in group I (tumor thickness <10 mm).

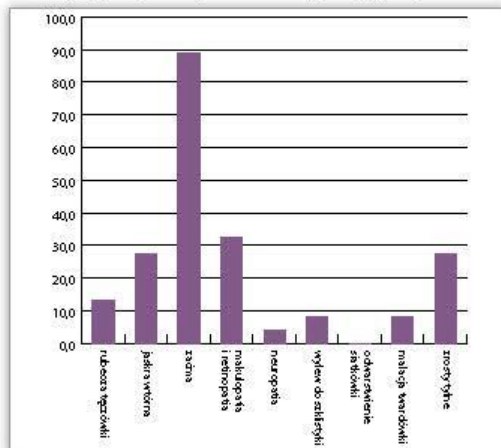


Ryc. 4. Częstość występowania powikłań u badanych z grupy II (guz o wysokości >10 mm).

Fig. 4. The incidence of complications in group II (tumor thickness >10 mm).

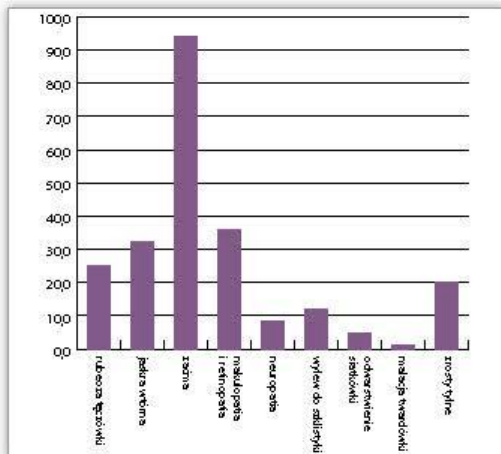
U badanych z II grupy wystąpiły: rubeoza tęczówki (6 oczu – 5,3%), jaskra wtórna (7 oczu – 6,1%), zaćma (12 oczu – 10,5%), odwarstwienie siatkówki (3 oczu – 2,6%) (ryc. 4.). Nie stwierdzono obecności retinopatii, makulopatii, neuropatii, krwawienia do ciała szklistego i malacji twardówki.

Dodatkowo, według umiejscowienia nowotworu, materiał podzielono na: guzy ciała rzęskowego i naczyniówki – 21 pacjentów (grupa A), oraz guzy naczyniówki – 108 pacjentów (grupa B). U badanych z grupy A wystąpiły powikłania takie jak: zrosty tylne (28,6%), rubeoza tęczówki (14,3%), jaskra wtórna (28,6%), zaćma (90,5%), retinopatia i makulopatia popromienna (33,3%), neuropatia popromienna (4,7%), krwawienia do ciała szklistego (9,5%) i malacja twardówki (9,5%) (ryc. 5.).



Ryc. 5. Częstość występowania powikłań u badanych z grupy A – guza ciała rzęskowego i naczyniówki.

Fig. 5. The incidence of complications in group A – ciliary body and choroidal melanomas.



Ryc. 6. Częstość występowania powikłań u badanych z grupy B – guza ciała rzęskowego.

Fig. 6. The incidence of complications in group B – ciliary body melanomas.

U badanych z grupy B zdiagnozowano powikłania takie jak: zrosty tylne (21,3%), rubeoza tęczówki (25,9%), jaskra wtórna (33,3%), zaćma (95,4%), retinopatia i makulopatia (37%), neuropatia (10,2%), krwawienia do ciała szklistego (13%), odwarstwienie siatkówki (4,6%) i malacja twardówki (0,9%) (ryc. 6.).

U badanych ze wszystkich wyodrębnionych przez nas grup najczęstszym powikłaniem była zaćma wtórna, drugim w kolejności – jaskra wtórna, a następnie zrosty tylne i rubeoza tęczówki. Może zastanawiać dosyć niewielki odsetek występowania retinopatii, makulopatii i neuropatii popromiennej. Prawdopodobnie wynika to z bardzo szybkiego rozwoju zaćmy po brachyterapii I-125 i – w konsekwencji – trudności w dokładnej ocenie zmian występujących na dnie oka (ryc. 7. i 8.).



Ryc. 7. Retinopatia popromienna.  
Fig. 7. Radiation retinopathy.



Ryc. 8. Zaćma wtórna.  
Fig. 8. Secondary cataract.

### Omówienie

Leczenie guzów wewnątrzgałkowych za pomocą radioterapii niesie ryzyko powstawania wielu powikłań. W reakcji na napromienianie jest widoczny korzystny efekt leczenia – powolne obkurczanie się masy guza, z równoczesnym narastaniem liczby powikłań popromiennych zarówno w obrębie przedniego, jak i tylnego odcinka gałki ocznej. Stallard jako pierwszy opisał rozwój powikłań popromiennych w obrębie tylnego odcinka gałki ocznej. Zaobserwował obecność wybroczyn, twardych wysięków oraz obrzęku tarczy n. II i zaniku n. II u chorych leczonych radioaktywnym radonem z powodu siatkowczaka i na-

czyniaków naczyniówki (2). Pierwszym izotopem stosowanym w leczeniu czerniaka naczyniówki był radioaktywny kobalt 60 (Co-60), ze względu na liczne powikłania popromienne i zagrożenie dla personelu jednak zastąpiono go innymi pierwiastkami. Obecnie w brachyterapii czerniaków naczyniówki najczęściej stosuje się ruten 106 (Ru-106) i jod 125 (I-125), które powodują mniej powikłań (3). Do najczęstszych późnych powikłań popromiennych należy zaliczyć: zrosty tylne, rubeozę tęczęwki, jaskrę wtórną, zaćmę wtórną, makulopatię, neuropatię i retinopatię popromienną, krwawienia do ciała szklatego, odwarstwienie siatkówki i malację twardówki.

Zrosty tylne powstają na skutek przejściowego stanu zapalnego w obrębie przedniego odcinka błony naczyniowej. Mogą się one pojawiać w różnym czasie od zastosowanej terapii. W naszym materiale wystąpiły u 2,6% chorych z guzami o wysokości < 10 mm i u 5,3% chorych z guzami o wysokości > 10 mm.

W rozwoju powikłań popromiennych dużą rolę odgrywają zmiany naczyniowe takie jak obrzęk komórek śródbłonka, pogrubienie błony podstawnej i zamknięcie drobnych naczyń, to w konsekwencji doprowadza do zjawiska niedokrwienia i hipoksji (4, 5). Niedokrwiona tkanka broni się przed dalszym uszkodzeniem poprzez tworzenie nowych naczyń zarówno w obrębie tylnego, jak i przedniego odcinka gałki ocznej. Tak dochodzi do powstania rubeozy tęczęwki, która jest kolejnym opisywanym powikłaniem. W naszym materiale to powikłanie zdiagnozowano u 21,9% badanych z grupy I i u 25,9% badanych z grupy II. Romanowska-Dixon i wsp. opisują obecność neowaskularyzacji tęczęwki u 8,9% pacjentów leczonych Ru-106 i I-125 (6). W materiale Summanem i wsp. rubeoza tęczęwki wystąpiła u 12% badanych (7). Naturalną konsekwencją nowotworstwa naczyniowego i zrostów w obszarze kąta przesączania jest pojawienie się jaskry wtórnej. Spośród powikłań popromiennych to właśnie jaskra wtórna najpoważniej wpływa na rokowanie dotyczące zachowania gałki ocznej po napromienianiu, stając się niekiedy przyczyną wyluszczenia oka (enukleacji) pomimo korzystnego efektu leczniczego i dobrej kontroli miejscowej guza. W naszym materiale jaskra wystąpiła u 29,8% badanych z grupy I i u 33,3% badanych z grupy II. W badaniu Romanowskiej-Dixon i wsp. jaskrę wtórną stwierdzono u 17,3% chorych leczonych I-125 i Ru-106 oraz u 45,2% chorych leczonych Co 60, to zostało wytłumaczone dłuższym czasem obserwacji chorych leczonych I-125 i Ru-106 (6).

Najczęstszym powikłaniem popromiennym jest zaćma. Soczewka jest niezwykle czuła na promieniowanie i w zależności od otrzymanej dawki zaćma rozwija się bądź jako wczesne powikłanie, bądź jako późne. Klinicznie istotna zaćma wklajająca po brachyterapii w materiale Chara i wsp. (8) wystąpiła u 22,4% chorych, w materiale Packera i wsp. natomiast u 45% chorych leczonych brachyterapią I-125 i obserwowanych przez 5 lat od jej ukończenia (3). W naszym materiale wystąpiła odpowiednio u 94,7% chorych z grupy I i u 95,4% chorych z grupy II. Te wyniki były uwarunkowane długim okresem obserwacji naszych pacjentów.

Retinopatia popromienna objawia się m.in. zamknięciem naczyń, pojawieniem się w siatkówce wysięków, wybroczyn, a nawet rozwojem nowotworstwa naczyniowego – wszystkie są następstwem niedotlenienia tkanek oka po napromienianiu (9). W naszym materiale wystąpiła ona wraz z makulopatią

u 5,3% chorych z grupy I i u 37% chorych z grupy II. W badaniach Browna i wsp. częstość wystąpienia wysięków twardych po brachyterapii Co-60 wynosiła 85%, mikroaneuryzmatów – 75%, a wybroczyn siatkówkowych – 65% (9). W przypadku neowaskularyzacji wykonuje się zabiegi laserowe. Najczęstszą przyczyną pogorszenia ostrości wzroku jest makulopatia popromienna. Gragoudas i wsp. stwierdzili obecność makulopatii popromiennej u 64% leczonych (10). Neuropatia objawia się obrzękiem tarczy n. II, obecnością wysięków twardych lub miękkich, wybroczyn – w konsekwencji prowadzą one do zaniku włókien n. II i pogorszenia widzenia. Jest ona częstym powikłaniem po radioterapii guzów umiejscowionych w tylnym biegunie oka w pobliżu n. II (9). W naszym materiale stwierdziliśmy ją u 10,5% chorych z grupy I i u 10,2% z grupie II. W badaniach Gragoudasa stwierdzono to powikłanie u 34,8% badanych – szczyt jego występowania przypadł na drugi i trzeci rok od ukończenia leczenia (10).

Końców ostrość wzroku poniżej 0,05 stwierdzono u 79,8% chorych z grupy I i u 100% chorych z grupy II.

### Wnioski

Zaobserwowano wystąpienie następujących powikłań popromiennych: zaćmy popromiennej, jaskry wtórnej, retinopatii popromiennej, makulopatii popromiennej, malacji twardówki, krwotoku do ciała szklatego i odwarstwienia siatkówki.

Najczęstszym obserwowanym późnym powikłaniem była zaćma wtórna (90,5–94,7%). Umiejscowienie guza w pobliżu struktur krytycznych dla widzenia istotnie wpłynęło na pogorszenie funkcji widzenia.

Wielkości guza i dawki promieniowania zastosowanego na podstawę guza istotnie wpłynęły na częstość występowania powikłań popromiennych.

### Podsumowanie

Brachyterapia pomimo niewątpliwej skuteczności w leczeniu czerniaków błony naczyniowej niesie duże ryzyko wystąpienia powikłań. Te powikłania mają ogromny wpływ na pogorszenie jakości życia pacjentów i dlatego konieczne jest podejmowanie dalszych wysiłków w celu zmniejszenia częstości ich występowania. Największy wpływ na wystąpienie powikłań popromiennych mają umiejscowienie guza i jego wielkość.

### Piśmiennictwo:

1. Isager P, Ehlers N, Overgaard J: *Have choroidal and ciliary body melanomas changed during the period 1955-2000?* Acta Ophthalmol Scand. 2004; 82(5): 509–516.
2. Stallard HB: *Radiant energy as (a) a pathogenic (b) a therapeutic agent in ophthalmic disorders.* Br J Ophthalmol., Monograph. Suppl., 1933, IV: 70.
3. Packer S, Stoller S, Lesser ML, Mandel FS, Finger PT: *Long term results of iodine 125 radiation of uveal melanoma.* Ophthalmology. 1992; 99: 767–774.
4. Grunduz K, Shields CL, Shields JA, Cater J, Freire JE, Brady L: *Radiation retinopathy following plaque radiotherapy for posterior uveal melanoma.* Arch Ophthalmol. 1999; 117: 609–614.
5. Żygulska-Mach H, Maciejewski Z, Link E: *Conservative treatment of choroidal melanomas. Combined use of cobalt plaques and photocoagulation.* W Lommatzsch PK, Blodi FC: *Intraocular tumors*, 417–423. Akademie-Verlag, Berlin 1983.



6. Romanowska-Dixon B, Markiewicz A: *Jaskra następca po brachyterapii u chorych z czerniakiem naczyniówki i ciała rzęskowego*. Okulistyka. 2008; XI: 60–64.
7. Summanen P, Immonen I, Kivela T, Tommila P, Heikonen J, Tarkkanen A: *Radiation related complications after ruthenium plaque radiotherapy of uveal melanoma*. Brit J Ophthalmol. 1996; 80: 732–739.
8. Char DH, Quivey JM, Castro JR, Kroll S, Phillips T: *Helium ions versus iodine 125 brachytherapy in the management of uveal melanoma*. Ophthalmology. 1993; 100: 1547–1554.
9. Brown GC, Shields JA, Sanborn G, Ausburger JJ, Savino PJ, Schatz NJ: *Radiation retinopathy*. Ophthalmology. 1982; 89: 1494–1501.
10. Gragoudas ES, Li W, Lane AM, Munzenrider J, Egan KM: *Risk factors for radiation maculopathy and papillopathy after intraocular irradiation*. Ophthalmology. 1999; 106: 1571–1578.

Praca wpłynęła do Redakcji 05.02.2016 r. (KO-00052-2016)  
Zakwalifikowano do druku 14.06.2016 r.

**Adres do korespondencji (Reprint requests to):**

Ilek. Joanna Kowal  
Klinika Okulistyki i Onkologii Okulistycznej Katedry  
Okulistyki Uniwersyteckiego Jagiellońskiego Collegium  
Medium w Krakowie  
ul. Kopernika 38  
31-501 Kraków  
e-mail: kowal.joanna@interia.pl

**Przezreniczna termoterapia (TTT) w leczeniu nowotworów przerzutowych rosnących w naczyniówce**

Transpupillary thermotherapy (TTT) for intraocular metastases in choroid

Bożena Romanowska-Dixon<sup>1,2</sup>, Joanna Kowal<sup>1</sup>, Arkadiusz Pogrzebielski<sup>1,2</sup>, Anna Markiewicz<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Katedra Okulistyki Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medium

<sup>2</sup> Oddział Kliniczny Kliniki Okulistyki i Onkologii Okulistycznej Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie

Kierownik: dr hab. n. med. Bożena Romanowska-Dixon

**Streszczenie** Wstęp: Najczęstszymi złośliwymi nowotworami wewnątrzgałkowymi są przerzuty do błony naczyniowej. W większości chorzy z przerzutami wewnątrzgałkowymi są leczeni chemioterapią lub napromieniowaniem. Zastosowanie przezrenicznej termoterapii (TTT) w leczeniu czerniaków lub naczyniaków naczyniówki skłania do próby zastosowania tej metody leczenia w przypadku pojedynczych, umiejscowionych w tylnym biegunie przerzutów naczyniówkowych.

Cel pracy: ocena skuteczności leczenia przerzutów wewnątrzgałkowych.

Materiał i metody: W krakowskiej Klinice Okulistyki i Onkologii Okulistycznej leczono 45 chorych (59 oczu) z nowotworami przerzutowymi w naczyniówce – 30 kobiet i 15 mężczyzn w wieku 31-84 lat (średnio 57,5). Pierwotny guz umiejscowiony był w piersi – u 22 kobiet, w płucach – u 5 mężczyzn i 2 kobiet, w nerce – u 3 osób, w esicy – u 2 osób, w macicy – u 1 kobiety, w krtani – u 1 mężczyzny, w jądrze – u 1 mężczyzny, w przełyku – u 1 osoby. U 10 chorych stwierdzono obecność przerzutów również w innych narządach. TTT zastosowano we wszystkich leczonych oczach, w 11 – skojarzoną z brachyterapią<sup>106</sup>

Ru (BT). Ponadto 18 osób było leczonych chemioterapią systemową. Okres obserwacji chorych wynosił średnio 14,5 miesiąca (1-61).

Wyniki: Zmniejszenie rozmiarów guza zaobserwowano w większości przypadków (w 37 oczach, 62,7%), zahamowanie wzrostu guza - w 5 oczach (8,4%), dalszy wzrost guza – w 4 oczach (6,7%). U 3 osób (5,1%) z płaską blizną (po leczeniu TTT w 2 i w 1 – TTT skojarzoną z brachyterapią  $^{106}\text{Ru}$ ) w okresie obserwacji pojawił się naciek zewnątrzgałkowy guza.

Wnioski: TTT jest skuteczną metodą leczenia małych przerzutów w naczyniówce umiejscowionych w tylnym biegunie. TTT skojarzona z brachyterapią  $^{106}\text{Ru}$  można stosować w leczeniu przerzutowych guzów średniej wielkości. Dobre wyniki zachęcają do stosowania TTT u chorych z przerzutami. Pozwala to na zachowanie gałki ocznej z użyteczną funkcją. Występowanie zewnątrzgałkowego nacieku po TTT wymaga dalszych badań.

Summary: Uveal metastases are the most common intraocular malignant tumors. Most patients who develop metastatic carcinoma to the choroid are managed by radiation or chemotherapy. Since TTT is an optional treatment for choroidal melanomas and hemangiomas, we ought to determine whether TTT is suitable for treatment of solitary choroidal metastasis at the posterior pole.

Purpose: To evaluate effectiveness of TTT treatment for intraocular metastases. Material and methods: 45 patients (59 eyes) with intraocular metastases were treated in the Ophthalmological Department of Jagiellonian University in Kraków. There were 30 women and 15 men, at the age 31-84 years (av. 57.5). The primary tumor was a breast cancer in 22 women, lung cancer in 5 men and 2 women, kidney (3), colon (2), uterus (1), larynx (1), testicle (1), esophagus (1). 10 patients had also metastases in other organs. TTT was performed in all treated eyes, in 11 combined with  $^{106}\text{Ru}$  brachytherapy (BT). Chemotherapy as adjuvant treatment was performed in 18 patients. The results of treatment were evaluated in mean 14.5 months (1-61) follow-up.

Results: After TTT, tumor shrinking was observed in most treated tumors (in 37 eyes, 62.7%), inhibition of tumor growth in 5 (8.4%), and in 4 cases (6.7%) progression of tumor growth. In 3 cases (5.1%) with flat scar and intraocular tumor shrinking, extrascleral

extension located close to the tumor base appeared after treatment (TTT in 2 eyes, TTT combined with BT in one case).

Conclusions: TTT is an effective treatment method for small choroidal metastases located in the posterior pole. TTT combined with <sup>106</sup>Ru brachytherapy can be useful treatment in medium sized choroidal metastases. Efficient results encourage further application of thermotherapy in the treatment of intraocular metastases. It allows for the conservative treatment of the eyeball and also useful visual acuity. Extraocular extension appearing after TTT needs further study.

Słowa kluczowe: przezźreniczna termoterapia, naczyniówka, nowotwory przerzutowe.

Keywords: transpupillary thermotherapy, choroid, metastases.

Najczęstszymi nowotworami wewnątrzgałkowymi u osób dorosłych są nowotwory przerzutowe. Częstość występowania przerzutów do błony naczyniowej u chorych z rozpoznaniem pierwotnym nowotworem wynosi od 2% do 10%. Wewnątrzgałkowe przerzuty raka rosną zwykle szybko w błonie naczyniowej gałki ocznej, najczęściej w naczyniówce (1-3). Mogą nie dawać żadnych objawów lub w przypadku zajęcia okolicy plamkowej powodują zaburzenia widzenia, a w przypadkach z towarzyszącym odwarstwieniem siatkówki – ubytki w polu widzenia. Duże guzy mogą powodować jaskrę następczą i ślepotę.

Miejscowe leczenie guzów przerzutowych powinno być prowadzone w sposób jak najmniej obciążający w sytuacji, kiedy szanse przeżycia chorego z uogólnioną chorobą nowotworową są ograniczone. Jednocześnie istotny jest fakt, że najczęstszym źródłem kolejnych przerzutów są już istniejące ogniska przerzutowe. Postępowanie zależy przede wszystkim od ogólnego stanu chorego, obecności przerzutów o innej lokalizacji, między innymi w centralnym układzie nerwowym, oraz stosowanego leczenia systemowego. Wybór metody leczenia miejscowego zależy od wielu czynników, tj. zajęcia jednego oka lub obojga oczu, obecności pojedynczych lub mnogich guzów przerzutowych, wielkości guzów i ich umiejscowienia. W przypadku wewnątrzgałkowych nowotworów przerzutowych poza leczeniem ogólnym stosowane są zasadniczo następujące metody leczenia miejscowego: koagulacja laserowa, koagulacja lampą ksenonową, w przypadku bardzo dużych guzów radioterapia – brachyterapia rutenowa ( $^{106}\text{Ru}$ ) lub jodowa ( $^{125}\text{I}$ ) oraz teleradioterapia, ostatecznością jest wyłuszczenie bolesnego i ślepego oka.

Przezręczna termoterapia (TTT) polega na zastosowaniu ekspozycji laserem diodowym o długości fali 810 nm na poziomie nie powodującym koagulacji tkanek (w temperaturze 45°C do 60°C), a jedynie wytworzenie hipertermii powodującej nekrozę komórek guza poprzez uszkodzenie błon komórkowych, denaturację białek, uszkodzenia mitochondrialne i zniszczenie mitochondriów w obszarze tkanki na głębokości 3,9 mm (4). Obszar uszkodzenia jest ściśle ograniczony i określony zależnie od wielkości (średnicy) ogniska. Czas ekspozycji wynosi zwykle około 1 minuty. Początkowo guz reaguje na TTT regresją, jednak podczas dłuższego okresu obserwacji może pojawić się wznowa – w około 4% po roku, do 22% w ciągu 3 lat (3-5). Oosterhius i wsp. stosowali TTT początkowo jako wstępne leczenie małych czerniaków naczyniówki, jednak w związku z niecałkowitym zniszczeniem tkanki u podstawy guza na obszarze nacieku twardówki i obecnością komórek guza w naczyniach twardówki, którą stwierdzono w badaniach histopatologicznych wyłuszczonych gałek ocznych, zdecydowano, że w przypadku czerniaków naczyniówki

metoda ta powinna być stosowana jedynie jako uzupełnienie lub w połączeniu z brachyterapią („metoda kanapki”). Po raz pierwszy TTT w leczeniu przerzutów wewnątrzgałkowych została zastosowana w naszej klinice, a wyniki przedstawiono w 1998 r. podczas konferencji Międzynarodowej Grupy Onkologii Okulistycznej w Hiszpanii (6). Później skuteczność takiego postępowania potwierdzili również inni autorzy w pojedynczych doniesieniach (4,5).

## **Cel**

Celem pracy jest ocena efektywności leczenia przezręczniczną termoterapią 45 chorych z wewnątrzgałkowymi przerzutami nowotworowymi, takimi jak rak sutka, rak oskrzela i inne, oraz częstości pojawiania się wznowy miejscowej w okresie obserwacji.

## **Material i metody**

TTT zastosowano u 45 chorych z przerzutami nowotworowymi w naczyniówce (59 oczu), skierowanych do Przychodni Onkologicznej Kliniki Okulistyki i Onkologii Okulistycznej w Krakowie i zakwalifikowanych do leczenia. Grupę chorych stanowiło 30 kobiet (66,6%) i 15 mężczyzn (33,4%) w wieku 31-84 lata (średnio 57,5 roku). Pierwotny guz najczęściej był umiejscowiony w piersi (u 22 kobiet), w płucach lub oskrzelach (u 5 mężczyzn i u 2 kobiet), w nerce (u 3 osób), w jelicie grubym (u 2 osób), w macicy (u 1 kobiety), w krtani (u 1 mężczyzny), w jądrze (u 1 mężczyzny), w przełyku (u 1 osoby). U 7 osób (15,5%) nie znaleziono ogniska pierwotnego. U 10 osób stwierdzono obecność ognisk przerzutowych dodatkowo w innych narządach, najczęściej były to pacjentki z rakiem piersi – 8 chorych, z rakiem nerki – 1 chora i pacjent z rakiem krtani – 1 chory. Wszyscy pacjenci byli pod opieką lekarzy onkologów. U 19 chorych stosowano leczenie ogólne chemioterapią. Do planowanego, kolejnego badania kontrolnego nie zgłosiło się 21 pacjentów.

U wszystkich chorych badanie okulistyczne obejmowało ocenę: ostrości wzroku do dali i z bliska za pomocą tablic Snellena, przedniego odcinka gałki ocznej w lampie szczelinowej, dna oka w oftalmoskopii pośredniej, badania ultrasonograficznego gałki ocznej z guzem/guzami. Ostrość wzroku przed leczeniem i podczas ostatniego badania kontrolnego przedstawiamy w tabeli I.

Ostrość wzroku/ Visual acuity	1,0-0,5	0,4-0,1	< 0,1
Przed leczeniem/ Before treatment	12 (20,3%)	38 (64,4%)	9 (15,3%)
Ostatnia kontrola/ Last follow up	10 (17,0%)	35 (59,3%)	14 (23,7%)

**Tab. I. Ostrość wzroku do dali u chorych z przerzutami w naczyniówce – przed leczeniem i po leczeniu (n = 59).**

**Tab. I. Distance vision befor and after treatment (n=59).**

Wszystkie guzy były umiejscowione w tylnym biegunie gałki ocznej, w 41 oczach w bezpośrednim sąsiedztwie tarczy i/lub plamki. W 48 oczach grubość guzów przerzutowych nie przekraczała 4 mm. Guzy były płaskie lub kopulaste, o nieostrych i często nieregularnych granicach, kremowe lub kremowobiałe, czasem z przegrupowaniami barwnika na powierzchni. U wszystkich chorych zastosowano leczenie przezręczniczną termoterapią. W 11 oczach (18,6%) zastosowano leczenie łączone, tj. TTT i brachyterapię za pomocą aplikatorów z rutenem-106 ( $^{106}\text{Ru}$ ). Decyzję o zastosowaniu brachyterapii podejmowano w przypadku dużych guzów o grubości przekraczającej 4mm, które współistniały z guzami leczonymi termoterapią. Ponadto w przypadku 19 chorych (42,2%) lekarze onkolodzy zdecydowali o włączeniu leczenia systemowego chemioterapią. Wyniki leczenia oceniano po 1-61 miesiącach obserwacji (średnio 14,5 miesiąca).

## **Wyniki**

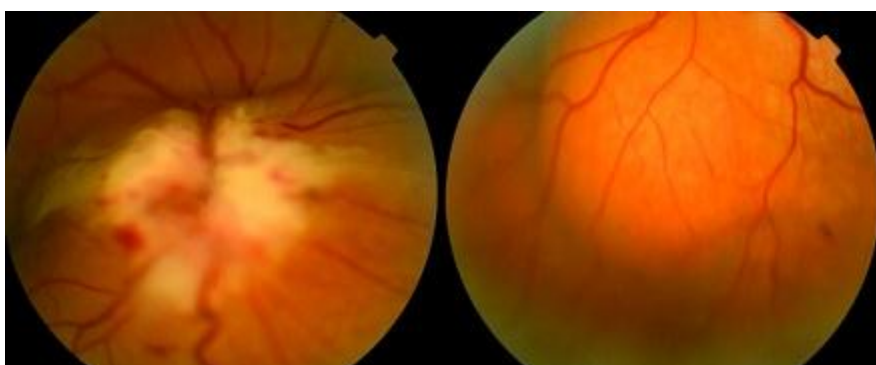
Zmniejszenie rozmiarów guza zaobserwowano w większości przypadków (w 37 oczach, 62,7%), zahamowanie wzrostu guza - w 5 oczach (8,4%), dalszy wzrost guza – w 4 oczach (6,7%). W trójgu oczach (3/59, 5,5%) w okresie obserwacji stwierdzono pojawienie się nacieków zewnątrzgałkowych: u 52-letniej kobiety po mastektomii wykonanej z powodu raka sutka, u której po TTT w okresie 19-miesięcznej obserwacji pozostała płaska blizna, u 55-letniej kobiety po mastektomii wykonanej z powodu raka sutka, u której po TTT i brachyterapii ( $^{106}\text{Ru}$ ) w okresie 11-miesięcznej obserwacji powstała płaska blizna, u 52-letniej kobiety, u której po TTT w okresie 27-miesięcznej obserwacji nastąpiło znaczne (o 50%) zmniejszenie masy guza w jednym oku. Drugie oko wyłuszczone w 2005 r. (rok przed rozpoznaniem raka piersi) z powodu czerniaka naczyniówki błony naczyniowej leczonego

brachyterapią  $^{125}\text{I}$ . U pacjentki nie stwierdzono innych ognisk przerzutowych, pozostaje ona w ciągłej obserwacji.



**Ryc. 1. Przerzuty raka sutka w naczyniówce.**

**Fig. 1. Choroidal breast cancer metastases.**



**Ryc. 2. Przerzuty raka płuc w naczyniówce.**

**Fig. 2. Choroidal lung cancer metastases.**

Ostrość wzroku po leczeniu nie uległa zmianie w 42 oczach (71,2%), w 3 wystąpiła poprawa (5,1%), w pozostałych 14 (23,7%) nastąpiło pogorszenie funkcji (w tym we wszystkich oczach leczonych w sposób skojarzony, tj. TTT oraz BT).

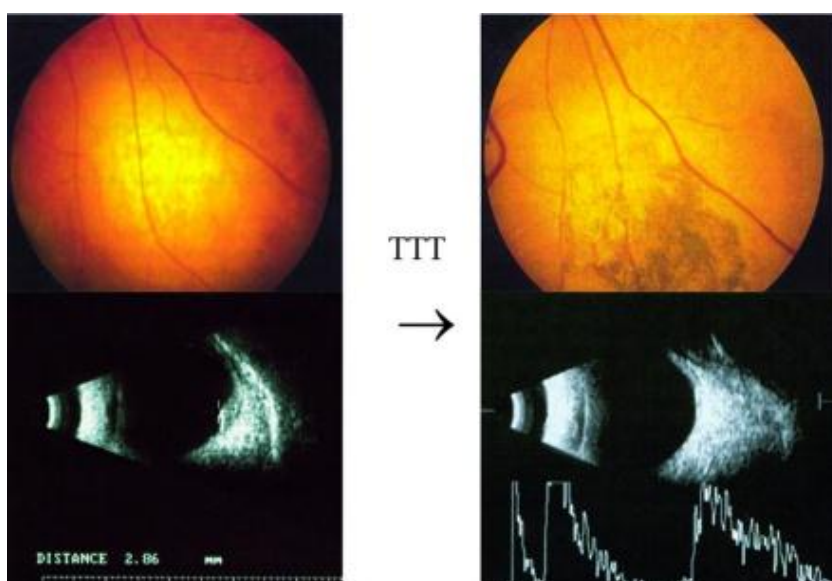
## **Omówienie**

Hipertermia rzędu 45-60°C indukowana podczas przezskórnej termoterapii powoduje martwicę komórek nowotworowych naczyniówki na głębokość około 4 mm oraz na obszarze otaczającej guz siatkówki. Natomiast twardówka jest oporna na hipertermię. Początkowo guz reaguje na TTT regresją, jednak podczas dłuższego okresu obserwacji pojawia się wznowa – w około 4% po roku, do 22% - w ciągu 3 lat. W przypadku czerniaka



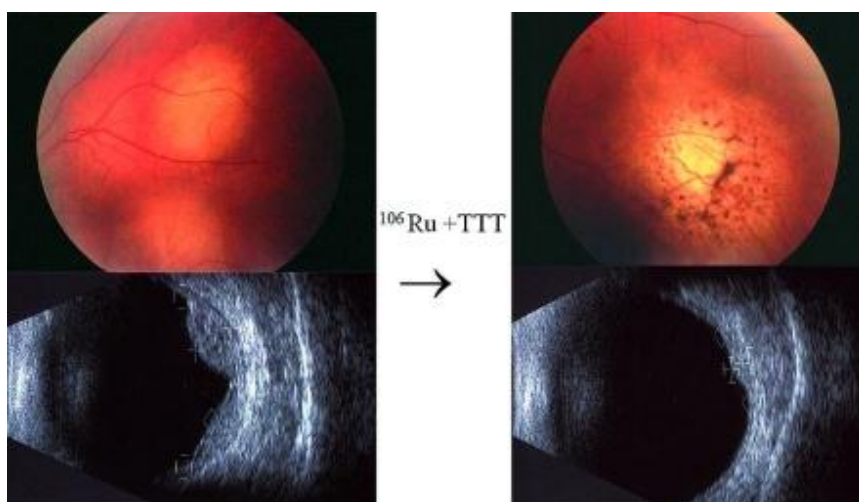
blony naczyniowej TTT stosuje się jako metodę uzupełniającą lub skojarzoną z brachyterapią.

W przypadku nowotworów przerzutowych rosnących w naczyniówce występują często również ogniska przerzutowe w innych narządach. Uogólniona choroba nowotworowa powoduje skrócenie czasu przeżycia chorych. Nie można jednak lekceważyć faktu, że ognisko przerzutowe może być źródłem następnych przerzutów, tak więc leczenie guzów przerzutowych jest konieczne. Natomiast istotne jest, aby leczenie miejscowe było oszczędzające, a jednocześnie utrzymujące jak najlepszą funkcję leczonego oka lub obojga oczu. Rozległość podstawy guzów przerzutowych i ich liczba w jednym oku nie stanowią ograniczenia stosowania tej metody. Zastosowanie przezźrenicznej termoterapii jako jedynej metody leczenia miejscowego przerzutów wewnątrzgałkowych jest uzasadnione wieloma względami, jest to zabieg mało inwazyjny, powikłania w postaci krwawienia występują rzadko, można wykonywać TTT wielokrotnie w obszarze jednego guza i równocześnie w przypadku wielu guzów przerzutowych w jednym oku. Grubość guza przekraczająca graniczną wartość zakresu penetracji hipertermii (powyżej 3,9 mm) stanowi wskazanie do kojarzenia TTT z brachyterapią np.  $^{106}\text{Ru}$ . W przypadku naczyniówkowych przerzutów nowotworowych nie ma istotnego ryzyka naciekania twardówki oraz naczyń krwionośnych, zwykle są to początkowo rozlane i płaskie nacieki nowotworowe. Jednak u naszych chorych stwierdzono obecność nacieków zewnątrzgałkowych w 5%. Wskazuje to na konieczność przeprowadzania badania USG u wszystkich pacjentów leczonych TTT nawet w sytuacji, kiedy w wyniku leczenia miejscowego powstała płaska blizna.



Ryc. 3. Przerzut raka sutka przed leczeniem i po leczeniu TTT.

Fig. 3. Choroidal breast cancer metastases before treatment and after TTT.



**Ryc. 4. Przerzut raka sutka przed leczeniem i po leczeniu TTT i brachyterapią Ru-106.**

**Fig. 4. Choroidal breast cancer metastases before treatment and after TTT and Ru-106 brachytherapy.**

Wstępne wyniki leczenia małych i średnich guzów przerzutowych rosnących w tylnym biegunie gałki ocznej za pomocą przezręczniczej termoterapii laserem diodowym są zachęcające. Zaobserwowano nie tylko obkurczenie masy guza po TTT, ale również zmniejszenie się surowiczego odwarstwienia siatkówki i w kilku przypadkach (5,1%) poprawę funkcji oka. Wystąpiły pojedyncze powikłania w postaci niewielkiego krwawienia w masie guza. Przezręczniczna termoterapia nie jest obciążona ryzykiem powikłań popromiennych, które znacznie pogarszają funkcję leczonego oka (7). Celowe jest zgromadzenie większej liczby chorych z wewnątrzgałkowymi przerzutami nowotworowymi pochodzącymi z różnych guzów pierwotnych, u których przeprowadzona zostanie ocena skuteczności leczenia oraz ocena powikłań miejscowych.

W podsumowaniu należy stwierdzić, że przezręczniczna termoterapia jest skuteczną metodą leczenia małych przerzutów w naczyniówce umiejscowionych w tylnym biegunie. Przezręczniczna termoterapia jako leczenie mniej inwazyjne niż napromieniowanie i nie wymagające hospitalizacji chorych może być optymalną metodą postępowania u pacjentów z uogólnioną chorobą nowotworową.

Piśmiennictwo:

1. Anteby I, Axel-Siegel R, Peer J: *Choroidal metastasis of cutaneous malignant melanoma treated by ruthenium-106 plaque irradiation*. Ann Ophtalmol 1993, 25, 339-341.
2. Bloch R, Gartner S: *The incidence of ocular metastatic carcinoma*. Arch Ophtalmol 1971, 85, 673-675.
3. Shields CL, Shields JA, DePotter P, Quaranta M, Freire J, Brady LW, Barret J: *Plaque raditherapy for the management of uveal metastasis*. Arcg Ophtalmol 1997, 115, 203-209.
4. Arjomad N, Kucharczyk M, Langman G: *Thermotherapy for choroidal metastases*. Ophtalmologica 2001, 215, 241-244.
5. Stoffelns BM: *Primary transpupillary thermotherapy (TTT) for malignant melanoma choroidal melanoma*. Acta Ophtalmologica Scandinavica 2002, 80(1), 25-31.
6. Romanowska B, Starzycka M: *Treatment of intraocular metastatic tumors*. Ophtalmic Res 1998, 30, 118.
7. Romanowska-Dixon B: *Leczenie wewnątrzgałkowych guzów przerzutowych*. Klinika Oczna 2003, 3-4(105), 136-139.

## **VI. PODSUMOWANIA I WNIOSKI**

Manuskrypt 1.

*Outcomes of I-125 brachytherapy for uveal melanomas depending on irradiation dose applied to the tumor apex – a single institution study*

Standardem postępowania w leczeniu czerniaków naczyniówki od 2006 roku jest leczenie zachowawcze z zastosowaniem brachyterapii. Aplikatory zawierające I-125 stosowane są zwykle w przypadkach guzów o wysokości równej lub powyżej 5 mm, a nie większej niż 10 mm i podstawie do 18 mm. W Klinice Okulistyki i Onkologii Okulistycznej UJ CM w Krakowie pacjenci z czerniakiem błony naczyniowej są leczeni izotopem jodu (I-125) od 1997. Postanowiono ocenić wyniki 10-cio letniej terapii (2003-2012) z użyciem I-125, ze szczególnym uwzględnieniem dawki promieniowania stosowanej na szczyt guza.

Wnioski:

Wyniki leczenia czerniaków naczyniówki brachyterapią I-125 w Klinice Okulistyki i Onkologii Okulistycznej UJ CM w Krakowie nie odbiegają od wyników leczenia innych ośrodków zajmujących się onkologią okulistyczną. Szczegółowe dane informujące o skuteczności leczenia po pierwszym roku leczenia wykazały regresję u 89,83% badanych. Wznowa wystąpiła u 8,43% pacjentów.

Leczenie czerniaków błony naczyniowej przy użyciu brachyterapii z izotopem jodu I-125 jest skutecznym i rekomendowanym sposobem terapii, stanowiącym w wielu przypadkach alternatywę dla zabiegu usunięcia gałki ocznej. Według wielu opracowań skuteczna terapeutycznie dawka na szczyt guza powinna oscylować wokół wartości 85 Gy.

Manuskrypt 2.

*Analysis of local recurrence causes in uveal melanoma patients treated with I-125 brachytherapy a single institution study*

Ocenie retrospektywnej poddano chorych leczonych z powodu czerniaka błony naczyniowej brachyterapią I-125 w okresie 2001-2012. Przyjęto kryterium rozpoznania wznowy jako wzrost podstawy guza lub jego wysokości o 0,5 mm. Oceniano czy płeć, wiek pacjenta, wielkość (cecha T), kształt, ubarwienie, umiejscowienie guza, obecność pomarańczowego barwnika, wybroczyn na powierzchni nowotworu, odwarstwienia siatkówki, krwi lub rozproszonego barwnika w ciele szklistym mają wpływ na wznowę miejscową. Dodatkowo analizie poddano także cechy fizyczne brachyterapii (dawka całkowita, moc dawki na szczyt i podstawę guza oraz czas napromieniowania).

Wnioski:

Leczenie czerniaków błony naczyniowej przy użyciu aplikatorów zawierających I-125 pozwala na uzyskanie wysokiego odsetka pozytywnych wyników miejscowych. Wznowy procesu rozrostowego występują stosunkowo rzadko (8,5%). Wznowy występowały istotnie częściej ( $p < 0,001$ ), gdy przedni brzeg guza obejmował ciało rzęskowe w stosunku do wszystkich innych jego lokalizacji. Płeć, wiek, kształt, wielkość guza, obecność pomarańczowego barwnika, odwarstwienia siatkówki, wybroczyny, krwawienie do ciała szklistego, a także dawka na szczyt i podstawę guza nie miały istotnego wpływu na powstanie wznowy.

Manuskrypt 3.

*Ocena odległych powikłań po brachyterapii I-125 czerniaka błony naczyniowej*

Po zastosowaniu brachyterapii I-125 w leczeniu czerniaków naczyniówki zaobserwowano wystąpienie popromiennych powikłań takich jak: zaćma popromienna, jaskra wtórna, retinopatia popromienna, makulopatia popromienna, malacja twardówki, krwotok do ciała szklanego i odwarstwienie siatkówki. Częstość występowania powikłań korelowała z dużymi rozmiarami guza i wysoką dawką promieniowania. Najczęściej obserwowanym późnym powikłaniem była zaćma wtórna (90,5–94,7%). Drugim w kolejności powikłaniem – jaskra wtórna, a następnie zrosty tylne i rubeoza tęczówki. Niewielki odsetek występowania retinopatii, makulpatii i neuropatii popromiennej wynika prawdopodobnie z bardzo szybkiego rozwoju zaćmy po brachyterapii I-125 i w konsekwencji trudności w dokładnej ocenie zmian występujących na dnie oka.

Wnoski:

Brachyterapia I-125 – pomimo niewątpliwej skuteczności w leczeniu czerniaków błony naczyniowej – niesie duże ryzyko wystąpienia powikłań. Na pogorszenie funkcji narządu wzroku istotnie wpływa położenie guza w pobliżu struktur krytycznych dla widzenia. Rozwój popromiennych powikłań istotnie koreluje z wielkością guza i dawką promieniowania na podstawie guza.

#### Manuskrypt 4.

##### *Przeźreniczna termoterapia (TTT) w leczeniu nowotworów przerzutowych rosnących w naczyniówce*

Hipertermia rzędu 45-60°C indukowana podczas przeźrenicznej termoterapii powoduje martwicę komórek nowotworowych naczyniówki na głębokość około 4 mm oraz na obszarze otaczającej guz siatkówki.

Wstępne wyniki leczenia małych i średnich guzów przerzutowych rosnących w tylnym biegunie gałki ocznej za pomocą przeźrenicznej termoterapii laserem diodowym są zachęcające. Zaobserwowano nie tylko obkurczanie masy guza po TTT, ale również zmniejszenie się surowiczego odwarstwienia siatkówki i w kilku przypadkach (5,1%) poprawę funkcji oka. Wystąpiły pojedyncze powikłania w postaci niewielkiego krwawienia w masie guza. Przeźreniczna termoterapia nie jest obciążona ryzykiem powikłań popromiennych, które znacznie pogarszają funkcję leczonego oka i wpływają na końcową ostrość wzroku.

#### Wnioski:

Termoterapia przeźreniczna (TTT) jest skuteczną metodą leczenia małych przerzutów w naczyniówce umiejscowionych w tylnym biegunie. TTT skojarzona z brachyterapią Ru-106 można stosować w leczeniu przerzutowych guzów średniej wielkości. Dobre wyniki zachęcają do stosowania TTT u chorych z przerzutami. Metoda ta pozwala na zachowanie gałki ocznej z użyteczną funkcją.

## **VII. STRESZCZENIE**

### **Cele pracy**

Celem niniejszej pracy jest retrospektywna analiza czynników, które mogą wpływać na wyniki leczenia nowotworów wewnątrzgałkowych, ocena ryzyka powstania wznowy procesu nowotworowego oraz analiza odległych powikłań po leczeniu nowotworów wewnątrzgałkowych.

### **Material i metodyka**

Badaniem objęci zostali chorzy z czerniakiem błony naczyniowej poddani leczeniu brachyterapią I-125 w Oddziale Klinicznym Okulistyki i Onkologii Okulistycznej Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie w latach 2001 – 2012 oraz chorzy leczeni w krakowskiej Klinice z powodu guzów przerzutowych do naczyniówki metodą termoterapii przezrzenicznej (TTT).

Analizie zostały poddane: wiek, płeć pacjentów, umiejscowienie i wielkość guza w chwili rozpoznania, metoda leczenia, dawka zastosowanego promieniowania, typ histologiczny guza (u pacjentów, u których dokonano usunięcia gałki ocznej po rozpoznaniu wznowy), czas jaki upłynął do wystąpienia wznowy i obecność przerzutów odległych. Po stwierdzeniu wznowy procesu nowotworowego oceniono jakie cechy mogą mieć wpływ na wznowę miejscową.

Analizie poddano czy istnieje zależność pomiędzy przeżyciem, częstością występowania powikłań i ich rodzajem, a zastosowaną dawką na szczyt guza.

Analizie został poddany rodzaj i częstość występowania odległych powikłań po zastosowanym leczeniu. Ponadto oceniona została efektywność leczenia termoterapią przezrzeniczną chorych z wewnątrzgałkowymi przerzutami nowotworowymi.

Analiza statystyczna wykonana została w programie Statistica v.10 StatSoft Polska. We wszystkich obliczeniach założono poziom istotności statystycznej  $\alpha = 0.05$ . Wynik analizy uznano zatem za statystycznie istotny, gdy wyznaczona na podstawie statystyki testowej wartość p była mniejsza od 0,05 ( $p < 0,05$ ). W pracy, dla zmiennych ilościowych, obliczono statystyki podstawowe, tj. średnią, odchylenie standardowe, medianę, przedział międzykwartyłowy, wartość minimalną i maksymalną. Do weryfikowania normalności rozkładu wykorzystano test Shapiro-Wilka. W celu porównania dwóch grup niezależnych,



cechujących się rozkładami nie będącymi rozkładami normalnymi użyto testu Manna-Whitney'a. Do porównań trzech grup zależnych wykorzystano nieparametryczną analizę wariancji dla rang Friedmana. W przypadku, gdy otrzymana wartość  $p$  pozwalała zakwestionować słuszność hipotezy zerowej zakładającej równość median badanej cechy w kolejnych pomiarach, dodatkowo wykonano testy post-hoc dla testu Friedmana, stosując test Dunn'a. W ten sposób dokładnie wyjaśniono pomiędzy którymi grupami występują różnice. Do sprawdzenia występowania zależności pomiędzy rozpatrywanymi zmiennymi wykorzystano test Chi-kwadrat lub dokładny test Fischera.

## **Wyniki i wnioski**

Skutecznym i rekomendowanym sposobem terapii czerniaków błony naczyniowej o wielkości po wyżej 5 mm wysokości jest brachyterapia z izotopem jodu I-125. Szczegółowe dane informujące o skuteczności leczenia po pierwszym roku leczenia wykazały regresję u 89,83% badanych. Dzieliąc pacjentów na 2 grupy w zależności od poziomu dawki zastosowanej na szczyt guza nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie pomiędzy czasem aplikacji w grupie osób o dawce 80 do 120 Gy i grupie o dawce powyżej 100 do 120 Gy ( $p=0,3787$ ). Na podstawie testów Friedmana z poziomem istotności  $\alpha = 0.05$  wyciągnięto wniosek, że wielkość guza z każdym kolejnym pomiarem zmniejszała się i istotnie różni się we wszystkich rozpatrywanych porównaniach, czyli: 1) wielkość przed leczeniem a wielkość po pierwszym roku leczenia ( $p < 0,0001$ ); 2) wielkość przed leczeniem a wielkość przy ostatniej kontroli ( $p < 0,0001$ ); 3) wielkość po pierwszy roku leczenia a wielkość przy ostatniej kontroli ( $p < 0,0001$ ). Nie zaobserwowano zależności pomiędzy częstością występowania powikłań pomiędzy dwoma grupami ( $\chi^2 = 0,27$ ;  $p = 0,6067$ ). Zależność pomiędzy przeżyciem, a dawką promieniowania zastosowaną na szczyt guza była statystycznie nieistotna ( $\chi^2 = 0,44$ ;  $p = 0,5084$ ). Zbudowany model regresji logistycznej wykazał, że przeżycie chorego zależy w istotny sposób od wielkości największej średnicy podstawy guza ( $p = 0,0216$ ), ryzyko wystąpienia zgonu jest większe w miarę zwiększania się jej wymiarów (iloraz szans: 1,17) oraz, że w miarę wzrostu największej średnicy podstawy guza o 1 mm prawdopodobieństwo wystąpienia zgonu wzrasta o 17%.

Wznowy procesu rozrostowego występują stosunkowo rzadko (8,5%). Oceniając umiejscowienie guza, wznowy występowały istotnie częściej ( $p < 0,001$ ), gdy przedni brzeg guza obejmował ciało rzęskowe w stosunku do innych jego lokalizacji. Inne czynniki takie

jak: płeć, wiek, kształt, wielkość guza, obecność pomarańczowego barwnika, odwarstwienia siatkówki, wybroczyny, krwawienie do ciała szklistego, a także dawka na szczyt i podstawę guza, nie miały istotnego wpływu na powstanie wznowy.

Brachyterapia I-125 czerniaków naczyniówki niesie duże ryzyko wystąpienia powikłań. Rozwój popromiennych powikłań istotnie koreluje z wielkością guza i dawką promieniowania na podstawę guza. Na pogorszenie funkcji narządu wzroku istotnie wpływa położenie guza w pobliżu struktur krytycznych dla widzenia.

Termoterapia przezręczniczna (TTT) jest skuteczną metodą leczenia małych przerzutów w naczyniówce umiejscowionych w tylnym biegunie. Metoda ta pozwala na zachowanie gałki ocznej z użyteczną funkcją.

## **VII. ABSTRACT**

### **Aims of the paper**

The aim of this paper is to conduct a retrospective analysis of factors, which may affect treatment of intraocular neoplasms, assessment of the risk of recurrence of the neoplastic process, and analysis of long-term complications after treatment of intraocular neoplasms.

### **Materials and methodology**

The research included patients with uveal melanoma subjected to brachytherapy I-125 at the Clinical Ward of Ophthalmology and Ocular Oncology of the University Hospital in Cracow in years 2001 - 2012 and patients treated at the Clinic in Cracow due to metastatic tumors to the choroid with the transpupillary thermotherapy (TTT).

The following were analysed: age, sex of the patient, localisation and size of the tumor at the moment of diagnosis, treatment method, dose of radiation applied, histological type of the tumor (in the case of patients whose eyeball was removed after recurrence), time that passed between recurrence and distant metastasis. After confirming a recurrence of the neoplastic process, it was assessed which features may affect local recurrence.

It was analysed whether there exists a relationship between survival, frequency of complications and their type, and the dose applied to the peak of the tumor.

Type and frequency of complications after the applied treatment were analysed. What is more, effectiveness of TTT treatment in the case of intraocular metastases was assessed.

Statistical analysis was performed in the Statistica v.10 StatSoft Polska programme. Level of statistical significance  $\alpha = 0.05$  was assumed for all calculations. Result of the analysis was therefore deemed statistically significant, as the p value determined on the basis of test statistics was lower than 0.05 ( $p < 0.05$ ). In the paper, basic statistics were calculated for the quantitative variables, that is the average, standard deviation, median, interquartile range, minimum and maximum values. Normality of the distribution was verified with the use of Shapiro-Wilk test. In order to compare two independent groups, whose distributions were not normal distributions, the Mann-Whitney test was used. For comparison of three independent groups, nonparametric analysis of variance for Friedman's ranges was performed. In the case where the p value allowed to question zero hypothesis assuming equivalent medians of the examined feature in subsequent measurements, tests post-hoc to

the Friedman's test were conducted, with the use of Dunn's test. In this manner, it was accurately explained where differences between groups arise. Chi-squared test or Fisher's exact test was conducted for assessment of relationships between examined variables.

## **Results and conclusions**

Brachytherapy with the use of I-125 iodine isotope is the effective and recommended method of therapy in the case of uveal melanoma whose size is above 5 mm. Detailed data presenting the effectiveness of treatment after the first year of treatment showed regression in the 89.83% of the examined patients. When the patients were divided into 2 groups based on the dosage applied to the peak of the tumor, no statistically significant differences were found between the time of application in the group of patients with 80 - 120 Gy dose and the group of dose higher than 100 to 120 Gy ( $p = 0.3787$ ). Based on Friedman's tests with the significance level  $\alpha = 0.05$  it was concluded that the size of the tumor was decreasing with each subsequent measurement and varies significantly in all examined comparisons, that is: 1) size before treatment and size after one year of treatment ( $p < 0.0001$ ); 2) size before treatment and size at the last follow-up ( $p < 0.0001$ ); 3) size after one year of treatment and size at the last follow-up ( $p < 0.0001$ ). Correlation between frequency of complications in the two groups was not observed ( $\chi^2 = 0.27$ ;  $p = 0.6067$ ). Correlation between survival and dose of radiation applied to the peak of the tumor was statistically insignificant ( $\chi^2 = 0.44$ ;  $p = 0.5084$ ). The created model of logistic regression showed that patient's survival significantly relies on the size of the biggest diameter of the tumor base ( $p = 0.0216$ ), the risk of death increases with the increase of its size (odds ratio: 1.17) and, that as the biggest diameter of the tumor base increases by 1 mm, the probability of death increases by 17%.

Recurrence of the neoplastic process occurs relatively rarely (8.5%). In assessment of the location of the tumor, recurrence occurred significantly more frequently ( $p < 0,001$ ), if the frontal edge of the tumor covered ciliary body, in comparison to other localisation. Other factors such as: sex, age, shape, size of the tumor, presence of an orange coloring matter, detachment of the retina, hemorrhages, bleeding into the vitreous body, as well as the dose applied to the peak and base of the tumor, did not have any significant effect on the occurrence of the recurrence.

Brachytherapy I-125 of melanomas entails significant risk of complications. Development of post radiation complications correlates with the size of the tumor and the

dose of radiation applied to the base of the tumor. Location of the tumor near the structures critical for vision, majorly affects worsening of the eye functions.

Transpupillary thermotherapy (TTT) is an effective method of treatment of small metastases in the choroid located in the posterior pole. This method allows to maintain the eyeball with useful function.

## IX. PIŚMIENNICTWO

1. Bramb M i wsp.: Differential intraocular tumor diagnosis in MRI using gadolinium-DIPA: value in comparison with other ophthalmologic examination procedures. *Fortschur Ophtalmol* 1991, 88, 53-58.
2. Shields J. A., Shields C.L.: *Intraocular Tumors*. W.B. Saunders Comp., Philadelphia 1992, 25-43, 51-59, 66-77, 118-136, 156-169, 171-205.
3. Proniewska-Skrętek E., Wojnar M., Mariak Z., Zalewska R.: Podłoże genetyczne czerniaka złośliwego błony naczyniowej. *Klinika Oczna* 2005, 107(1-3), 140-142.
4. Isager P., Ehlers N., Overgaard J.: Have choroidal and ciliary body melanomas changed during the period 1955-2000? *Acta Ophtalmol Scand* 2004, 82(5), 509-516.
5. Romanowska-Dixon B., Pogrzebielski A., Bogdali A., Markiewicz A., Swakoń J., Olko P., Jeżabek M., Sas-Korczyńska B., Pluta E. : Radioterapia protonowa czerniaka błony naczyniowej- wstępne wyniki. *Klinika Oczna* 2012, 114(3), 173-179.
6. Żygulska-Mach H.: Epidemiologia czerniaka oka. *Współczesna onkologia*. t.8, 1998, 226-227.
7. Cabanis E. E. A., Bourgeois H., Iba-Zizen M. T. : *L'ophtalmologie en imagerie*. Masson. Paris 1996, 486-502.
8. Callender G. R.: Malignant melanotic tumors of eye. *Cancer* 1991, 67, 2642-2652.
9. Diener-West M., Hawkins B.S., Markowitz J.M. i wsp.: A review of mortality from choroidal melanoma, II: meta-analysis of 5-year mortality rates following enucleation, 1966 through 1988. *Arch. Ophtalmol* 1992, 110, 245-250.
10. Skowronek J., Mickiewicz A., Żygulska-Mach H.: *Czerniak złośliwy*. Wyd. medyczne Termedia. Poznań 1998. 173, 195.
11. Diener-West M., Earle J.D., Fine S.L. et al.: The COMS randomized trial of iodine 125 brachytherapy for choroidal melanoma, III: initial mortality findings. COMS Report No. 18. *Arch Ophtalmol* 2001, 119(7), 969-982.
12. Anteby I, Axel-Siegel R, Peer J: *Choroidal metastasis of cutaneous malignant melanoma treated by ruthenium-106 plaque irradiation*. *Ann Ophtalmol* 1993, 25, 339-341.
13. Bloch R, Gartner S: *The incidence of ocular metastatic carcinoma*. *Arch Ophtalmol* 1971, 85, 673-675.

14. Shields CL, Shields JA, DePotter P, Quaranta M, Freire J, Brady LW, Barret J: *Plaque raditherapy for the management of uveal metastasis*. *Archg Ophtalmol* 1997, 115, 203-209.
15. Anteby I, Axel-Siegel R, Peer J: *Choroidal metastasis of cutaneous malignant melanoma treated by ruthenium-106 plaque irradiation*. *Ann Ophtalmol* 1993, 25, 339-341.
16. Bloch R, Gartner S: *The incidence of ocular metastatic carcinoma*. *Arch Ophtalmol* 1971, 85, 673-675.
17. Shields CL, Shields JA, DePotter P, Quaranta M, Freire J, Brady LW, Barret J: *Plaque raditherapy for the management of uveal metastasis*. *Archg Ophtalmol* 1997, 115, 203-209.

## **X. Oświadczenia współautorów**




## OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. **„Outcomes of I-125 brachytherapy for uveal melanomas depending on irradiation dose applied to the tumor apex – a single institution study”**.

Oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji to: nadzór nad przeprowadzonymi badaniami okulistycznymi i udział w opracowaniu ostatecznej wersji artykułu. Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie w/w pracy przez lek. Joannę Kowal jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych w czasopismach naukowych.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład lek Joanny Kowal przy opracowywaniu koncepcji, wykonywaniu części eksperymentalnej, opracowaniu i interpretacji wyników tej pracy.



( podpis współautora)

## OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. **„Outcomes of I-125 brachytherapy for uveal melanomas depending on irradiation dose applied to the tumor apex – a single institution study”**.

Oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji to: pomoc w przeprowadzonych badaniach okulistycznych. Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie w/w pracy przez lek. Joannę Kowal jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych w czasopismach naukowych.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład lek Joanny Kowal przy opracowywaniu koncepcji, wykonywaniu części eksperymentalnej, opracowaniu i interpretacji wyników tej pracy.

*M. Dębicka - Kumela*  
.....

( podpis współautora)

## OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. „**Outcomes of I-125 brachytherapy for uveal melanomas depending on irradiation dose applied to the tumor apex – a single institution study**”.

Oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji to: pomoc w przeprowadzonych badaniach okulistycznych. Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie w/w pracy przez lek. Joannę Kowal jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych w czasopismach naukowych.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład lek Joanny Kowal przy opracowywaniu koncepcji, wykonywaniu części eksperymentalnej, opracowaniu i interpretacji wyników tej pracy.

  
dr n. med. Anna Bogdali  
SPECJALISTA OKULISTYKI  
1303993



( podpis współautora)

## OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. „**Outcomes of I-125 brachytherapy for uveal melanomas depending on irradiation dose applied to the tumor apex – a single institution study**”.

Oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji to: nadzór nad przeprowadzanymi badaniami okulistycznymi i przegląd przygotowanego artykułu pod kątem istotnej zawartości intelektualnej. Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie w/w pracy przez lek. Joannę Kowal jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych w czasopismach naukowych.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład lek. Joanny Kowal przy opracowywaniu koncepcji, wykonywaniu części eksperymentalnej, opracowaniu i interpretacji wyników tej pracy.



.....

( podpis współautora)

## OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. **„Analysis of local recurrence causes in uveal melanoma patients treated with 125I brachytherapy a single institution study”**.

Oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji to: nadzór nad przeprowadzonymi badaniami okulistycznymi i udział w opracowaniu ostatecznej wersji artykułu. Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie w/w pracy przez lek. Joannę Kowal jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych w czasopismach naukowych.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład lek Joanny Kowal przy opracowywaniu koncepcji, wykonywaniu części eksperymentalnej, opracowaniu i interpretacji wyników tej pracy.



( podpis współautora)

## OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. „**Analysis of local recurrence causes in uveal melanoma patients treated with 125I brachytherapy a single institution study**”.

Oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji to: pomoc w przeprowadzonych badaniach okulistycznych. Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie w/w pracy przez lek. Joannę Kowal jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych w czasopismach naukowych.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład lek. Joanny Kowal przy opracowywaniu koncepcji, wykonywaniu części eksperymentalnej, opracowaniu i interpretacji wyników tej pracy.

M. Dębicka - Kumela


( podpis współautora)

## OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. **„Analysis of local recurrence causes in uveal melanoma patients treated with 125I brachytherapy a single institution study”**.

Oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji to: pomoc w przeprowadzonych badaniach okulistycznych. Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie w/w pracy przez lek. Joannę Kowal jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych w czasopismach naukowych.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład lek. Joanny Kowal przy opracowywaniu koncepcji, wykonywaniu części eksperymentalnej, opracowaniu i interpretacji wyników tej pracy.

  
.....  
dr n. med. Anna Bogdali  
SPECJALISTA OKULISTYKI  
1303993

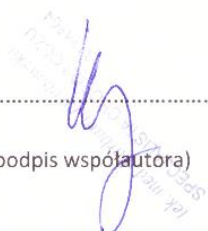
( podpis współautora)

## OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. **„Analysis of local recurrence causes in uveal melanoma patients treated with 125I brachytherapy a single institution study”**.

Oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji to: pomoc w przeprowadzonych badaniach okulistycznych. Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie w/w pracy przez lek. Joannę Kowal jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych w czasopismach naukowych.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład lek Joanny Kowal przy opracowywaniu koncepcji, wykonywaniu części eksperymentalnej, opracowaniu i interpretacji wyników tej pracy.

.....  
( podpis współautora )  




## OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. **„Analysis of local recurrence causes in uveal melanoma patients treated with 125I brachytherapy a single institution study”**.

Oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji to: pomoc w przeprowadzonych badaniach okulistycznych. Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie w/w pracy przez lek. Joannę Kowal jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych w czasopismach naukowych.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład lek. Joanny Kowal przy opracowywaniu koncepcji, wykonywaniu części eksperymentalnej, opracowaniu i interpretacji wyników tej pracy.



( podpis współautora)

## OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. **„Analysis of local recurrence causes in uveal melanoma patients treated with 125I brachytherapy a single institution study”**.

Oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji to: nadzór nad przeprowadzanymi badaniami okulistycznymi i przegląd przygotowanego artykułu pod kątem istotnej zawartości intelektualnej. Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie w/w pracy przez lek. Joannę Kowal jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych w czasopismach naukowych.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład lek Joanny Kowal przy opracowywaniu koncepcji, wykonywaniu części eksperymentalnej, opracowaniu i interpretacji wyników tej pracy.



.....


( podpis współautora)

## OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. „**Ocena odległych powikłań po brachyterapii I-125 czerniaka błony naczyniowej**”.

Oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji to: nadzór nad przeprowadzaniem badaniami okulistycznymi, przegląd przygotowanego artykułu pod kątem istotnej zawartości intelektualnej i udział w opracowaniu ostatecznej wersji artykułu. Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie w/w pracy przez lek. Joannę Kowal jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych w czasopismach naukowych.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład lek Joanny Kowal przy opracowywaniu koncepcji, wykonywaniu części eksperymentalnej, opracowaniu i interpretacji wyników tej pracy.



( podpis współautora)

## OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. **„Przeźreniczna termoterapia (TTT) w leczeniu nowotworów przerzutowych rosnących w naczyniówce”**.

Oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji to: nadzór nad przeprowadzanymi badaniami okulistycznymi, przeprowadzenie analiz statystycznych, opracowanie koncepcji pracy i udział w opracowaniu ostatecznej wersji artykułu. Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie w/w pracy przez lek. Joannę Kowal jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych w czasopismach naukowych.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład lek. Joanny Kowal przy opracowywaniu koncepcji, wykonywaniu części eksperymentalnej, opracowaniu i interpretacji wyników tej pracy.



( podpis współautora)

## OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. **„Przezręczna termoterapia (TTT) w leczeniu nowotworów przerzutowych rosnących w naczyniówce”**.

Oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji to: pomoc w przeprowadzonych badaniach okulistycznych. Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie w/w pracy przez lek. Joannę Kowal jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych w czasopismach naukowych.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład lek Joanny Kowal przy opracowywaniu koncepcji, wykonywaniu części eksperymentalnej, opracowaniu i interpretacji wyników tej pracy.

  
DR. ARKADIUSZ POGRZEBIELSKI  
LEKARZ-SPECJALISTA CHOROÓB OCZU  
2622934

( podpis współautora)

## OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. **„Przezręczna termoterapia (TTT) w leczeniu nowotworów przerzutowych rosnących w naczyniówce”**.

Oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji to: pomoc w przeprowadzonych badaniach okulistycznych. Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie w/w pracy przez lek. Joannę Kowal jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych w czasopismach naukowych.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład lek Joanny Kowal przy opracowywaniu koncepcji, wykonywaniu części eksperymentalnej, opracowaniu i interpretacji wyników tej pracy.



( podpis współautora)