

(57)

# Siatkówczak – aktualne zalecenia dotyczące leczenia (część II)

## Retinoblastoma update – therapy (part II)

Arkadiusz Pogrzebielski<sup>1,2</sup>, Carol L. Shields<sup>2</sup>, Bożena Romanowska-Dixon<sup>1</sup>, Jerry A. Shields<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Z Katedry i Kliniki Okulistyki i Onkologii Okulistycznej Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego  
Kierownik: dr hab. n. med. Bożena Romanowska-Dixon

<sup>2</sup> Z Ocular Oncology Service, Wills Eye Hospital, Thomas Jefferson University, Philadelphia  
Kierownik: prof. Jerry A. Shields

**Summary:** The aim of this paper is to present updated data on the treatment of retinoblastoma. The authors describe current management based on the International Intraocular Retinoblastoma Classification (IIRC). They discuss the different methods of treatment, including chemoreduction, subconjunctival carboplatin, transpupillar thermotherapy, cryotherapy, laser photocoagulation, episcleral plaque radiotherapy, external-beam radiotherapy and enucleation.

**Słowa kluczowe:** siatkówczak, chemioredukcja, leczenie miejscowe, enukleacja.

**Key words:** retinoblastoma, chemoreduction, focal therapy, enucleation.

### Wstęp

Najważniejszym celem leczenia siatkówczaka jest zapewnienie choremu przeżycia. Zachowanie gałki ocznej stoi na drugim miejscu. Ostrość wzroku zajmuje dopiero trzecie miejsce w tej hierarchii (1). Leczenie każdego chorego należy planować indywidualnie w zależności od ogólnego stanu zdrowia, uwzględniając możliwość wystąpienia przerzutów, innych nowotworów, jedno- lub obustronność procesu chorobowego, wielkość i umiejscowienie guzów oraz szacunkową prognozę dotyczącą ostrości wzroku (1,2). Dostępne obecnie metody leczenia obejmują chemioredukcję (niekiedy w połączeniu z zastosowaniem leków cytostatycznych podawanych podspójówkowo), termoterapię przezżreniczną (TTT), krioterapię, fotokoagulację laserową, brachyterapię, naświetlanie ze źródła zewnętrznego (EBRT), enukleację oraz w przypadku wystąpienia przerzutów – chemioterapię (1-4).

W ostatnich latach w przypadkach jednostronnego siatkówczaka w V stadium według klasyfikacji Reesego-Ellswortha z reguły przeprowadza się enukleację. Guzy z grupy I – IV leczy się chemioredukcją i (lub) metodami miejscowymi. W przypadku guzów obustronnych zwykle stosuje się chemioredukcję, a następnie podejmuje decyzję o zastosowaniu dalszych metod leczenia miejscowego. Wyjątek stanowią chorzy z ekstremalnie asymetrycznym zajęciem gałek ocznych, gdy w jednym oku siatkówczak jest tak zaawansowany, że konieczna jest enukleacja, a w drugim dzięki mniejszemu zaawansowaniu choroby możliwe jest zastosowanie leczenia miejscowego (5).

W ośrodku filadelfijskim w przypadku chorych z jednostronnym siatkówczakiem z grupy A stosuje się leczenie miejscowe (np. laserokoagulację, TTT, krioterapię, brachyterapię), bez chemioredukcji. Guzy z grup B, C, D poddawane są chemioredukcji z zastosowaniem 6 cykli VEC (winkrystyna, etopozyd, karboplatyna) co 1 miesiąc wraz z zastosowaniem karboplatyny pod to-

rebkę Tenona (20 mg trzykrotnie w odstępie 1 miesiąca), a od drugiego cyklu chemioredukcji przeprowadza się konsolidację guza(ów) za pomocą miejscowych metod leczenia. Guzy z grupy D dodatkowo mogą być poddawane EBRT. Gałki oczne z obecnością siatkówczaka z grupy E poddaje się enukleacji.

### Chemioredukcja

Celem chemioredukcji jest zmniejszenie masy guza tak, by możliwe było zastosowanie mniej uszkadzających metod leczenia miejscowego (6). W obecnie stosowanych protokołach chemioredukcji siatkówczaka najczęściej podaje się 3 leki: karboplatynę, etopozyd i winkrystynę. Niektóre ośrodki stosują tylko jeden (karboplatynę) lub dwa leki cytostatyczne (winkrystynę i karboplatynę) (5). Chemioredukcja z reguły składa się z 6 cykli przeprowadzanych w odstępach 28 dni. Leczenie miejscowe rozpoczyna się po 2. cyklu, gdy odpowiednio zmniejszą się masa guza i ilość płynu podsiatkówkowego. Po 2 cyklach chemioredukcji średnica podstawy guza zmniejsza się średnio o 35%, a jego grubość o niemal 50% (7). Płyn podsiatkówkowy wchłania się w 76% przypadków. Regresję stwierdza się również w odniesieniu do odprysków siatkówczaka w ciele szklistym i w płynie podsiatkówkowym (8).

Chemioredukcja ma na celu zmniejszenie rozmiarów nowotworu w celu zachowania lepszego widzenia i zapobieżenia konieczności enukleacji. Wraz z wprowadzeniem chemioredukcji do schematów leczenia siatkówczaka znacznie zwiększył się odsetek zachowania gałek ocznych (9,10). Chemioredukcja pozwala obecnie na zachowanie gałki ocznej w 85% oczu z siatkówczakiem z grup I – IV według klasyfikacji Reesego-Ellswortha oraz w 47% nowotworów z grupy V. W niektórych przypadkach z zaawansowanym procesem nowotworowym w celu zachowania gałki ocznej konieczne jest jednak zastosowanie radioterapii (9).

Największym problemem towarzyszącym chemioredukcji jest ponowne pojawienie się odprysków guza w ciele szklistym i (lub) w płynie podsiatkówkowym, zwykle w znacznej odległości od samego nowotworu (11,12). Nowe odpryski stwierdza się z reguły w ciągu 2 lat od chemioredukcji. Czynne odpryski uwidaczniają się w postaci nieuwapnionych guzków o żółtobiałym kolorze (4). Wymagają one szybkiego leczenia, ponieważ mogą się powiększyć w ciągu 4 tygodni (4). Ważne jest, żeby rozpoznać je wcześniej, ponieważ metody ich leczenia są ograniczone. Leczenie polega na zastosowaniu krioterapii, jeśli mają one charakter miejscowy, lub brachyterapii, jeśli obejmują 1-2 kwadranty (4). Rozległe odpryski w płynie podsiatkówkowym w 3 lub 4 kwadrantach poddaje się EBRT lub przeprowadza enukleację (4). Czynne nawracające odpryski w ciele szklistym poddaje się z reguły radioterapii. Brachyterapię przeprowadza się wtedy, gdy odpryski ograniczają się do kwadrantu zajętego przez guza, natomiast EBRT lub enukleację – w przypadku zajęcia wielu kwadrantów (4). Należy zwrócić uwagę na to, że nie wszystkie nowe guzy w gałce ocznej to odpryski. U 24% chorych w trakcie chemioredukcji lub po jej zakończeniu rozwijają się nowe guzy. Dotyczy to głównie dzieci z rodzinną postacią choroby (13). Po chemioredukcji niezwykle ważna jest konsolidacja siatkówczaka z użyciem termoterapii przezręczniczej lub krioterapii (5). Wilsonn i wsp. (14) stosowali wyłącznie chemioredukcję (winkrystynę lub karboplatynę) przez 8 cykli w ciągu 6 miesięcy. Pełną kontrolę miejscową uzyskali w 8% przypadków, natomiast w 92% terapia zakończyła się niepowodzeniem – dalszym wzrostem nowotworu i (lub) pojawieniem się odprysków w ciele szklistym lub płynie podsiatkówkowym. Analiza 158 oczu u dzieci z siatkówczakiem leczonych przez 6 cykli w ciągu 6 miesięcy winkrystyną, etopozydem i karboplatyną wykazała, że mimo początkowej regresji wszystkich guzów, również odprysków w ciele szklistym i w płynie podsiatkówkowym, w ciągu 5 lat obserwacji co najmniej jeden nawrót wystąpił w blisko 50% oczu z odpryskami obecnymi w ciele szklistym przy pierwszym badaniu i w 62% oczu z odpryskami obecnymi w płynie podsiatkówkowym przy pierwszym badaniu. Spośród 158 oczu w ciągu 5 lat nawrót co najmniej jednego guza siatkówkowego wystąpił w 51% przypadków (15). W nowszej analizie obejmującej 457 przypadków leczonych i obserwowanych przez 7 lat w grupie poddanej wyłącznie chemioredukcji nawrót nastąpił w 45% przypadków w ciągu 7 lat obserwacji, podczas gdy w grupie poddanej chemioredukcji i termoterapii, krioterapii lub obu zabiegom konsolidacyjnym nawrót obserwowano tylko w 18% przypadków (16).

Chemioredukcja może indukować inne nowotwory pierwotne, choć ze względu na krótki czas jej trwania uważa się, że ryzyko to jest minimalne. Stosowanie dużych dawek etopozydu niesie jednak ze sobą ryzyko rozwoju białaczki (5).

### **Podspojówkowa chemioredukcja siatkówczaka**

U dzieci z zaawansowanym procesem nowotworowym w obojgu oczach lub w jedynym pozostałym oku stosuje się ogólną chemioredukcję w połączeniu z miejscowym wzmocnieniem jej działania (boost), polegającym na podspojówkowym podaniu karboplatyny. Karboplatyna penetruje przez twardówkę, pozwalając na osiągnięcie dużego stężenia leku w ciele szklistym, co wykazano na modelach zwierzęcych (17-20). Ze wzglę-

du na nieuniknione nawroty siatkówczaka chemioredukcji podspojówkowej nie stosuje się jednak jako jedynej metody, a wyłącznie wraz z ogólnie stosowaną chemioterapią. Do działań niepożądanych podspojówkowego podania karboplatyny należą podspojówkowe wylewy krwi, ból w miejscu podania, utrata komórek pnia rąbka rogówki, narastanie nabłonka spojówki na rogówkę oraz zwłóknienie tkanek oczodołu z ograniczeniem ruchomości gałki ocznej (21).

### **Chemioteroterapia**

Chemioteroterapię stosuje się z reguły w przypadku stonkowo małych siatkówczaków z minimalną obecnością odprysków lub płynu podsiatkówkowego albo bez nich. Technika polega na dożylnym podaniu karboplatyny i zastosowaniu lasera diodowego o dużym ognisku przez 2-5 cykli (22,23). Metoda ta pozwala na ograniczenie toksyczności związanej z ogólną chemioterapią. Jeśli obecne są odpryski, to zaleca się pełną chemioredukcję z zastosowaniem trzech leków cytostatycznych (4).

### **Leczenie miejscowe**

Metody leczenia miejscowego obejmują fotokoagulację laserową, termoterapię przezręczniczą, krioterapię i brachyterapię. Większość z tych metod stosuje się w odniesieniu do małych guzów, zwłaszcza gdy doszło do zmniejszenia masy nowotworu po chemioredukcji. Brachyterapia zarezerwowana jest z reguły dla guzów niereagujących na inne metody leczenia, nawet dla tych, które mają 8-10 mm grubości. Pozostałe metody stosuje się w przypadku guzów o grubości nieprzekraczającej 3 mm.

### **Fotokoagulacja laserowa**

Fotokoagulacja laserowa stosowana jest w przypadku małych guzów umiejscowionych do tyłu od równika. Laserem argonowym lub zielonym laserem diodowym przymocowanym do wziernika pośredniego wykonuje się dwa rzędy ognisk wokół podstawy nowotworu. Należy zwrócić szczególną uwagę na to, by unikać bezpośredniej laserokoagulacji siatkówczaka ze względu na ryzyko przerwania błony granicznej wewnętrznej i powstania odprysków w ciele szklistym (20,24,25). Z reguły zabieg powtarza się trzykrotnie w odstępach jednego miesiąca. Zastosowanie fotokoagulacji laserowej ograniczone jest do guzów o średnicy podstawy  $\leq 4,5$  mm i 2,5 mm grubości bez towarzyszących odprysków w ciele szklistym (24,26). W odpowiednio dobranych przypadkach odsetek kontroli miejscowej wynosi 70%. Do powikłań zabiegu należą przejściowe surowicze odwarstwienie siatkówki, zamknięcie naczyń siatkówki, trakcje siatkówkowe, otwór siatkówki czy zwłóknienie przedsiatkówkowe (4). Mechanizm działania tej metody polega na koagulacji naczyń zaopatrujących guza i wywołaniu niedokrwienia. Należy jednak pamiętać, że ograniczenie dopływu krwi do guza w przypadku stosowania chemioredukcji jest niekorzystne i dlatego u dzieci jej poddawanych nie stosuje się fotokoagulacji laserowej.

### **Termoterapia przezręcznicza**

Termoterapia przezręcznicza polega na zwiększeniu temperatury w tkance guza za pomocą podczerwonego lasera diodowego. Stosuje się ją z reguły w połączeniu z chemioredukcją lub

samą karboplatiną tak, by wykorzystać synergę działania obu metod. Celem jest uzyskanie temperatury 42-60°C (tzn. poniżej progu koagulacji), aby nie uszkodzić naczyń siatkówki.

Połączenie zastosowania termoterapii i chemioterapii określa się mianem chemioterapii, natomiast połączenie termoterapii i radioterapii nazywane jest termoradioterapią. Termoterapię stosuje się często po chemioterapii. W trakcie zabiegu dąży się do uzyskania szarobiałej tkanki. W przypadku mniejszych guzów zwykle następuje to po użyciu mocy 300 mW przez 10 min lub krócej, w przypadku dużych guzów konieczne może być zastosowanie mocy do 800 mW przez 10 min. Zabiegi wykonuje się trzykrotnie w odstępach 1 miesiąca (26). Termoterapia w połączeniu z chemioredukcją jest szczególnie przydatna w leczeniu guzów umiejscowionych blisko płamki lub nerwu wzrokowego. W tych przypadkach zastosowanie promieniowania lub fotokoagulacji spowodowałoby większe uszkodzenia wzroku. Nie ma konsensusu dotyczącego idealnego zastosowania lasera diodowego. W ośrodku filadelfijskim zaleca się laser połączony z wziernikiem pośrednim i ognisko 1,2 mm. Całkowitą kontrolę odpowiednio wybranych guzów uzyskuje się w 86% (26). Powikłaniem towarzyszącym temu zabiegowi może być miejscowa atrofia tęczówki (26). Rzadko spotyka się paraosiowe zmętnienie soczewki umiejscowione za uszkodzeniem tęczówki. Do innych powikłań należą: trakcje siatkówkowe, przejściowe surowicze odwarstwienie siatkówki i przejściowy obrzęk tarczy nerwu wzrokowego (4).

### Krioterapia

Krioterapia jest przydatna w leczeniu małych guzów o średnicy podstawy  $\leq 3,5$  mm i grubości  $< 3,0$  mm umiejscowionych w okolicy równika lub na obwodzie siatkówki (16,27). Stosuje się technikę potrójnego zamrażania i rozmrażania. Uszkodzenie guza następuje po 1 lub 2 sesjach przeprowadzonych w odstępie 1 miesiąca. Należy pamiętać, że krioterapia nie jest skuteczna, jeśli w ciele szklistym obecne są odpryski siatkówczaka. W takich sytuacjach należy zastosować brachyterapię. Krioterapia pozostaje nadal ważną metodą konsolidacji siatkówczaka po chemioredukcji. Jest to kluczowa metoda leczenia w przypadku ponownego pojawienia się odprysków siatkówczaka w płynie podsiatkówkowym w okolicy rąbka zębatego. Dodatkowo można ją stosować w celu poprawienia przenikalności cytostatyków do ciała szklistego na początku chemioredukcji, co ma szczególne znaczenie w oczach z licznymi odpryskami w ciele szklistym. Powikłaniami krioterapii są: przejściowe surowicze odwarstwienie siatkówki, miejscowe zwłóknienie przedsiatkówkowe, przerwanie siatkówki i przedarciowe odwarstwienie siatkówki (28,29).

### Brachyterapia

Brachyterapia polega na napromienianiu guza za pomocą aplikatorów zawierających pierwiastek promieniotwórczy, umiejscowionych na twardówce nad podstawą guza. Zastosowanie tej metody ograniczone jest z reguły do guzów o średnicy podstawy mniejszej niż 16 mm i grubości nieprzekraczającej 8 mm. Czas napromieniania wynosi zwykle 2-4 dni, a na szczyt guza dostarcza się całkowitą dawkę promieniowania 40 Gy. Metoda ta może być stosowana jako leczenie pierwotne lub wtórne (28). W rzeczywistości w 70% przypadków brachyterapia stoso-

wana jest jako wtórna metoda leczenia, stosowana w celu zachowania gałki ocznej po niepowodzeniu innych metod, takich jak EBRT lub chemioterapia (29).

Odsetek kontroli miejscowej guzów po 4 latach od jednorazowego zastosowania brachyterapii wynosi ok. 80% (29). Kontrola miejscowa siatkówczaków leczonych za pomocą brachyterapii jako pierwotnej metody leczenia wynosi 88%, a w przypadku zastosowania brachyterapii po niepowodzeniu chemioredukcji – 92% (29). Odsetek kontroli jest mniejszy w przypadku zastosowania brachyterapii po uprzedniej EBRT (75%). Ostrość wzroku po leczeniu zależy od wielkości i umiejscowienia guzów, jak również od wystąpienia powikłań popromiennych, takich jak makulopatia i neuropatia. Częstość występowania makulopatii popromiennej 5 lat po leczeniu wynosi 25%, a neuropatii popromiennej – 26% (30).

### Napromienianie ze źródła zewnętrznego (EBRT)

Siatkówczak jest guzem promienioczułym. W leczeniu jego zaawansowanych postaci, zwłaszcza gdy obecne są rozsiane odpryski w ciele szklistym, stosuje się napromienianie całej gałki ocznej ze źródła zewnętrznego. Badacze z Londynu porównali wyniki zastosowania dwóch technik EBRT – napromieniania całej gałki ocznej i techniki oszczędzającej soczewkę (10,31). W porównaniu z wcześniejszymi wynikami leczenia metodą EBRT odsetek zachowania gałek ocznych znacznie się poprawił. Zależy on nie tylko od zaawansowania guza według klasyfikacji Reesego-Ellswortha, ale również od dostępności miejscowych metod leczenia nawrotów siatkówczaka. Nawroty siatkówczaka po EBRT następują w ciągu pierwszych 1-4 lat po napromienianiu. Ich ryzyko zależy od zaawansowania choroby oraz największej średnicy guza w chwili podjęcia leczenia (10,31).

EBRT może powodować wtórne nowotwory w polu napromieniania (32-34). Trzydziestoletnia kumulacyjna częstość występowania wtórnych nowotworów u chorych z obustronną postacią siatkówczaka wynosi 35% u osób, które zostały poddane EBRT, natomiast u osób nienapromienianych – 6% (33). Abramson i Frank (35) stwierdzili zwiększoną częstość występowania wtórnych nowotworów w polu napromieniania EBRT bez zwiększenia tego odsetka poza tym polem. Co ważne, ryzyko nowotworów wywołanych przez napromienianie zależy m.in. od wieku chorego w chwili napromieniania. Ryzyko wtórnych nowotworów jest większe u pacjentów leczonych metodą EBRT przed 12. miesiącem życia niż u starszych dzieci (35).

Po zastosowaniu leczenia wyróżnia się następujące typy regresji siatkówczaka:

- typ 0: brak widocznych zmian,
- typ 1.: całkowite zwapnienie guza przypominające biały ser,
- typ 2: brak zwapnień w guzie, guz przypominający rybie mięso,
- typ 3.: obecność zwapnień i obszarów, które nie uległy zwapnieniu,
- typ 4.: płaska, atroficzna blizna.

### Enukleacja

Enukleacja jest często stosowaną i nadal ważną metodą leczenia siatkówczaka. Wyluszczenie gałki ocznej jest słuszne w zaawansowanych przypadkach, gdy nie ma nadziei na użyteczną ostrość wzroku lub podejrzewa się naciekanie nerwu

wzrokowego, naczyniówki lub oczodołu. Również chorzy z jaskrą następczą, obecnością odprysków guza w części płaskiej ciała rzęskowego lub w przedniej komorze kwalifikują się do enukleacji.

Analizując 324 przypadki siatkówczaka leczone w Wills Eye Hospital w latach 1974-1988, stwierdzono, że w okresie 1974-1978 enukleację przeprowadzono u 96% dzieci z jednostronnym siatkówczakiem, w latach 1979-1983 u 86%, a w latach 1984-1988 u 75% dzieci (36). Podobną spadkową tendencję obserwuje się również u dzieci z obustronnym siatkówczakiem. Skłonność ta wydaje się stała również i dziś i 65-75% dzieci z jednostronną, sporadyczną postacią siatkówczaka leczy się, enukleując gałkę oczną (36).

Dawniej u dzieci po enukleacji z powodu siatkówczaka z reguły nie stosowano implantów oczodołowych, ponieważ utrudniają one palpacyjne badanie oczodołu i kliniczne rozpoznanie wznowy. Obecnie wraz z lepszym poznaniem natury siatkówczaka i małym ryzykiem wznowy w oczodole mniej jest obaw związanych z ich stosowaniem. Oprócz tego dostępne metody obrazowania w postaci CT i MRI pozwalają na ocenę oczodołu mimo obecności implantu.

Leczenie siatkówczaka jest złożone, a w ciągu ostatnich lat nastąpiły w nim zmiany. Rozwój nowych metod terapeutycznych poprawił rokowanie i zwiększył prawdopodobieństwo zachowania gałki ocznej, jak również użytecznej ostrości wzroku.

#### PIŚMIENNICTWO:

- Shields J.A., Shields C.L.: *Retinoblastoma. Atlas of intraocular tumors*. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 1999, 207-232.
- Shields J.A., Shields C.L.: *Management and prognosis of retinoblastoma. Intraocular tumors: a text and atlas*. Philadelphia, Saunders, 1992, 377-392.
- Shields C.L., Shields J.A.: *Recent developments in the management of retinoblastoma*. J. Pediatr. Ophthalmol. Strabismus, 1999, 36, 8-18.
- Shields C.L., Meadows A.T., Leahey A.M., Shields J.A.: *Continuing challenges in the management of retinoblastoma with chemotherapy*. Retina, 2004, 24, 849-862.
- Shields C.L., Shields J.A.: *Diagnosis and management of retinoblastoma*. Cancer Control, 2004, 11, 317-327.
- Shields C.L., Shields J.A.: *Editorial: chemotherapy for retinoblastoma*. Med. Pediatr. Oncol., 2002, 38, 377-378.
- Shields C.L., De Potter P., Himelstein B.P., Shields J.A., Meadows A.T., Maris J.M.: *Chemoreduction in the initial management of intraocular retinoblastoma*. Arch. Ophthalmol., 1996, 114, 1330-1338.
- Shields C.L., Shields J.A., DePotter P., Himelstein B.P., Meadows A.T.: *The effect of chemoreduction on retinoblastoma-induced retinal detachment*. J. Pediatr. Ophthalmol. Strabismus, 1997, 34, 165-169.
- Shields C.L., Honavar S.G., Meadows A.T. et al.: *Chemoreduction plus focal therapy for retinoblastoma: factors predictive of need for treatment with external beam radiotherapy or enucleation*. Am. J. Ophthalmol., 2002, 133, 657-664.
- Hungerford J.L., Toma N.M., Plowman P.N., Kingston J.E.: *External beam radiotherapy for retinoblastoma: I. Whole eye technique*. Br. J. Ophthalmol., 1995, 79, 109-111.
- Shields C.L., Honavar S.G., Shields J.A., Demirci H., Meadows A.T., Naduvilath T.J.: *Factors predictive of recurrence of retinal tumors, vitreous seeds, and subretinal seeds following chemoreduction for retinoblastoma*. Arch. Ophthalmol., 2002, 120, 460-464.
- Wilson M.W., Rodriguez-Galindo C., Haik B.G., Moshfeghi D.M., Merchant T.E., Pratt C.B.: *Multiaagent chemotherapy as neoadjuvant treatment for multifocal intraocular retinoblastoma*. Ophthalmology, 2001, 108, 2106-2114, discussion 2114-2115.
- Shields C.L., Shelli A., Cater J., Meadows A.T., Shields J.A.: *Development of new retinoblastomas after 6 cycles of chemoreduction for retinoblastoma in 162 eyes of 106 consecutive patients*. Arch. Ophthalmol., 2003, 121, 1571-1576.
- Friedman D.L., Himelstein B., Shields C.L. et al.: *Chemoreduction and local ophthalmic therapy for intraocular retinoblastoma*. J. Clin. Oncol., 2000, 18, 12-17.
- Shields C.L., Honavar S.G., Shields J.A., et al.: *Factors predictive of recurrence of retinal tumor, vitreous seeds, and subretinal seeds following chemoreduction for retinoblastoma*. Arch. Ophthalmol., 2002, 120, 460-464.
- Shields J.A., Parsons H., Shields C.L., Giblin M.E.: *The role of cryotherapy in the management of retinoblastoma*. Am. J. Ophthalmol., 1989, 108, 260-264.
- Harbour J.W., Murray T.G., Hamasaki D. et al.: *Local carboplatin therapy in transgenic murine retinoblastoma*. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci., 1996, 37, 1892-1898.
- Mendelsohn M.E., Abramson D.H., Madden T., Tong W., Tran H.T., Dunkel I.J.: *Intraocular concentrations of chemotherapeutic agents after systemic or local administration*. Arch. Ophthalmol., 1998, 116, 1209-1212.
- Abramson D.H., Frank C.M., Dunkel I.J.: *A phase I/II study of subconjunctival carboplatin for intraocular retinoblastoma*. Ophthalmology, 1999, 106, 1947-1950.
- Shields C.L., Shields J.A., Kirtatli H., De Potter P.V.: *Treatment of retinoblastoma with indirect ophthalmoscope laser photocoagulation*. J. Pediatr. Ophthalmol. Strabismus, 1995, 32, 317-322.
- Mulvihill A., Budning A., Jay V. et al.: *Ocular motility changes after subtenon carboplatin chemotherapy for retinoblastoma*. Arch. Ophthalmol., 2003, 121, 1120-1124.
- Lee T.C., Hayashi N.I., Dunkel I.J., Beaverson K., Novetsky D., Abramson D.H.: *New retinoblastoma tumor formation in children initially treated with systemic carboplatin*. Ophthalmology, 2003, 110, 1989-1994, discussion 1994-1995.
- Lumbroso L., Doz F., Urbietta M. et al.: *Chemothermotherapy in the management of retinoblastoma*. Ophthalmology, 2002, 109, 1130-1136.
- Shields J.A., Shields C.L., Parsons H., Giblin M.E.: *The role of photocoagulation in the management of retinoblastoma*. Arch. Ophthalmol., 1990, 108, 205-208.
- Shields J.A.: *The expanding role of laser photocoagulation for intraocular tumors. The 1993 H. Christian Zweng Memorial Lecture*. Retina, 1994, 14, 310-322.
- Shields C.L., Santos M.C., Diniz W. et al.: *Thermotherapy for retinoblastoma*. Arch. Ophthalmol., 1999, 117, 885-893.
- Baumal C.R., Shields C.L., Shields J.A., Tasman W.S.: *Surgical repair of rhegmatogenous retinal detachment after treatment for retinoblastoma*. Ophthalmology, 1998, 105, 2134-2139.

28. Shields C.L., Shields J.A., De Potter P. et al.: *Plaque radiotherapy in the management of retinoblastoma. Use as a primary and secondary treatment.* Ophthalmology, 1993, 100, 216-224.
29. Shields C.L., Shields J.A., Cater J., Othmane I., Singh A.D., Micaily B.: *Plaque radiotherapy for retinoblastoma: long-term tumor control and treatment complications in 208 tumors.* Ophthalmology, 2001, 108, 2116-2121.
30. Shields J.A., Shields C.L., Sivalingam V.: *Decreasing frequency of enucleation in patients with retinoblastoma.* Am. J. Ophthalmol., 1989, 108, 185-188.
31. Toma N.M., Hungerford J.L., Plowman P.N., Kingston J.E., Dougherty D.: *External beam radiotherapy for retinoblastoma: II. Lens sparing technique.* Br. J. Ophthalmol., 1995, 79, 112-117.
32. Wong F.L., Boice J.D., Jr., Abramson D.H. et al.: *Cancer incidence after retinoblastoma. Radiation dose and sarcoma risk.* Jama, 1997, 278, 1262-1267.
33. Roarty J.D., McLean I.W., Zimmerman L.E.: *Incidence of second neoplasms in patients with bilateral retinoblastoma.* Ophthalmology, 1988, 95, 1583-1587.
34. Moll A.C., Imhof S.M., Bouter L.M. et al.: *Second primary tumors in patients with hereditary retinoblastoma: a register-based follow-up study, 1945-1994.* Int. J. Cancer, 1996, 67, 515-519.
35. Abramson D.H., Frank C.M.: *Second nonocular tumors in survivors of bilateral retinoblastoma: a possible age effect on radiation-related risk.* Ophthalmology, 1998, 105, 573-579, discussion 579-580.
36. Epstein J.A., Shields C.L., Shields J.A.: *Trends in the management of retinoblastoma: evaluation of 1,196 consecutive eyes during 1974 to 2001.* J. Pediatr. Ophthalmol. Strabismus, 2003, 40, 196-203, quiz 217-218.

Pracę przygotowano w ramach współpracy Katedry i Kliniki Okulistyki i Onkologii Okulistycznej CM UJ w Krakowie z Oncology Service, Wills Eye Hospital, Thomas Jefferson University w Fialdelfii, USA przy wsparciu Małopolskiej Fundacji Ratowania Wzroku w Krakowie (AP, BRD) oraz Mellon Charitable Giving from the Martha W. Rogers Charitable Trust, Philadelphia, PA (CLS), the Macula Foundation, New York, NY (CLS) i the Eye Tumor Research Foundation, Philadelphia, PA (CLS).

Praca wpłynęła do Redakcji 10.04.2006 r. (844).  
Zakwalifikowano do druku 24.04.2006 r.

**Adres do korespondencji (Reprint requests to):**  
**dr n. med. Arkadiusz Pogrzebielski**  
**Katedra i Klinika Okulistyki i Onkologii**  
**Okulistycznej CM UJ**  
**ul. Kopernika 38**  
**31-501 Kraków**