

Uniwersytet Jagielloński

Collegium Medicum

Wydział Lekarski

ANNA STRZAŁKA

**ANALIZA MECHANIZMÓW POWSTAWANIA JASKRY
WTÓRNEJ U DOROSŁYCH CHORYCH Z NOWOTWORAMI
WEWNĄTRZGAŁKOWYMI**

Praca doktorska

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

Pracę wykonano w Katedrze Okulistyki Collegium Medicum
Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie

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

Kraków 2015

Promotorowi Pani Profesor

Bożenie Romanowskiej – Dixon

dziękuję za cenne rady i wskazówki oraz pomoc okazywaną w trakcie całego okresu
przygotowania mojej pracy doktorskiej

Marcinowi

Spis treści

strona

1. Wstęp.....	8
1.1 Klasyfikacja jaskry.....	9
1.2 Nowotwory przerzutujące do gałki ocznej.....	12
1.3 Czerniak błony naczyniowej.....	12
1.4 Rodzinne występowanie czerniaka błony naczyniowej.....	13
1.5 Zaburzenia genetyczne w czerniaku błony naczyniowej.....	13
1.6 Lokalizacja, kształt, stopień ubarwienia czerniaka błony naczyniowej.....	14
1.7 Rozpoznanie czerniaka błony naczyniowej.....	15
1.8 Klasyfikacja histologiczna czerniaka błony naczyniowej.....	17
1.9 Klasyfikacja wymiarów guza gałki ocznej w oparciu o badanie ultrasonograficzne.....	18
1.10 Różnicowanie czerniaka błony naczyniowej.....	18
1.11 Leczenie czerniaka błony naczyniowej.....	19
1.12 Przerzutowanie czerniaka błony naczyniowej.....	22
1.13 Wznova czerniaka błony naczyniowej.....	22
1.14 Przeżycie, śmiertelność, rokowanie.....	23
1.15 Mechanizmy jaskry wtórnej w przebiegu nowotworów.....	24
2. Cel pracy.....	25
3. Materiał.....	26
3.1 Ogólna charakterystyka chorych z nowotworem wewnątrzgałkowym leczonych w latach 2001-2010.....	26

3.2 Ogólna charakterystyka chorych z jaskrą wtórną spowodowaną obecnością nowotworu wewnątrzgałkowego i jaskrą popromienną leczonych w latach 2001-2010.....	27
3.3 Kryteria włączenia i wykluczenia.....	29
4. Metodyka.....	30
4.1 Badanie okulistyczne.....	30
4.2. Metody leczenia chorych z nowotworami wewnątrzgałkowymi w latach 2001-2010.....	31
4.2.1 Leczenie chirurgiczne.....	32
4.2.2 Brachyterapia.....	33
4.3 Grupa kontrolna.....	37
4.4 Metody analizy statystycznej.....	37
5. Wyniki.....	39
5.1 Częstość występowania jaskry w grupie chorych z nowotworem wewnątrzgałkowym, rodzaje nowotworów wewnątrzgałkowych w badanej grupie.....	39
5.2 Czas rozpoznania jaskry u chorych z nowotworem wewnątrzgałkowym.....	40
5.3 Lokalizacja nowotworu wewnątrzgałkowego w obu podgrupach chorych z jaskrą wtórną.....	41
5.4 Ostrość wzroku w obu podgrupach chorych z jaskrą wtórną.....	42
5.5 Ciśnienie wewnątrzgałkowe w obu podgrupach chorych z jaskrą wtórną.....	43
5.6 Enukleacja w obu podgrupach chorych z jaskrą wtórną	44
5.7 Leczenie jaskry w obu podgrupach chorych z jaskrą wtórną.....	45
5.8 Wielkość nowotworu w obu podgrupach chorych z jaskrą wtórną.....	46
5.9 Jaskra wtórna w grupie chorych po brachyterapii.....	47
5.9.1 Współistniejące inne powikłania popromienne.....	51

5.10 Mechanizmy jaskry wtórnej u chorych z nowotworem wewnątrzgałkowym w podgrupie I i II.....	52
5.11 Lokalizacja nowotworu wewnątrzgałkowego w grupie kontrolnej.....	57
5.12 Wielkość nowotworu wewnątrzgałkowego w grupie kontrolnej.....	58
5.13 Brachyterapia w grupie kontrolnej.....	59
5.14 Analiza statystyczna.....	62
5.14.1 Analiza statystyczna zależności wystąpienia jaskry wtórnej od wieku (dla grupy badanej i grupy kontrolnej).....	62
5.14.2 Analiza statystyczna zależności wystąpienia jaskry wtórnej od płci (dla grupy badanej i grupy kontrolnej).....	62
5.14.3. Analiza statystyczna zależności wystąpienia jaskry wtórnej od wielkości guza wewnątrzgałkowego (dla grupy badanej i grupy kontrolnej).....	64
5.14.4. Analiza statystyczna zależności wystąpienia jaskry wtórnej od lokalizacji guza wewnątrzgałkowego (dla grupy badanej i grupy kontrolnej).....	65
5.14.5 Analiza statystyczna zależności wystąpienia jaskry wtórnej popromiennej od zastosowanego aplikatora (dla podgrupy II i grupy kontrolnej).....	68
5.14.6 Analiza statystyczna zależności wystąpienia jaskry wtórnej od czasu napromieniowania (dla podgrupy II i grupy kontrolnej).....	70
5.14.7 Analiza statystyczna zależności wystąpienia jaskry wtórnej od zastosowanej dawki promieniowania obliczanej na szczyt guza wewnątrzgałkowego (dla podgrupy II i grupy kontrolnej).....	73
5.14.8 Analiza statystyczna zależności wystąpienia jaskry wtórnej od zastosowanej dawki promieniowania obliczanej na podstawę guza wewnątrzgałkowego (dla podgrupy II i grupy kontrolnej).....	76
5.14.9 Analiza statystyczna zależności wystąpienia jaskry wtórnej od wielkości napromieniowanego guza wewnątrzgałkowego (dla podgrupy II i grupy kontrolnej).....	79

5.14.10 Analiza statystyczna zależności wystąpienia jaskry wtórnej od lokalizacji napromieniowanego nowotworu wewnątrzgałkowego (dla podgrupy II i grupy kontrolnej)..80

6. Omówienie.....	90
7. Wnioski.....	99
8. Streszczenie.....	100
9. Summary.....	106
10. Wykaz użytych skrótów.....	112
11. Wykaz tabel.....	113
12. Wykaz rycin.....	116
13. Piśmiennictwo.....	119

1. Wstęp

Według danych WHO na jaskrę choruje około 70 milionów ludzi na świecie, a w 2010 roku 8 milionów straciło wzrok z powodu jaskrowego zaniku nerwu wzrokowego. Szacunkowo w Europie niewidomych z powodu jaskry jest 160 000 osób, co stanowi 0,035% populacji europejskiej.

W Polsce brak jest dokładnych analogicznych danych epidemiologicznych. Szacuje się, że na jaskrę choruje około 1-2% populacji. Można więc przyjąć, że w Polsce problem ten dotyczy minimum 380 000 do maksymalnie 800 000 osób.

Neuropatia jaskrowa to grupa chorób, którą cechuje nieprawidłowy wygląd tarczy nerwu wzrokowego i uszkodzenie pola widzenia. Jaskrowe nieprawidłowości w nerwie wzrokowym polegają na postępującym ścięczeniu pierścienia nerwowo-siatkówkowego, co zostaje zapoczątkowane w dolnej, a następnie górnej jego części.

Nerw wzrokowy zbudowany jest z około 1,2-1,5 mln włókien nerwowych, które biorą swój początek w komórkach zwojowych siatkówki. Jaskrowe uszkodzenie nerwu wzrokowego powoduje nieodwracalną utratę zdolności siatkówki do przewodzenia bodźców wzrokowych. Pojawienie się ubytków w polu widzenia świadczy o utracie co najmniej 50% włókien nerwowych w badanym obszarze siatkówki. Jako pierwszy ubytek w polu widzenia pojawia się poszerzenie plamy ślepej Mariotte'a. Kolejne to pojawienie się paracentralnych mroczków w górnej lub dolnej połowie pola widzenia, które zlewają się ze sobą oraz z plamą ślepą tworząc mroczek łukowaty Bjerruma. Dalsze zawężenie pola widzenia od strony nosowej w górnym lub dolnym kwadrancie prowadzi do powstania schodu nosowego Rönne'a. W kolejnym etapie pozostaje wyspa centralna i fragment pola widzenia od strony skroni. Kolejne stadium polega na utracie widzenia centralnego. Jaskra dokonana jest wtedy, kiedy pacjent utracił poczucie światła.

Do czynników ryzyka jaskry zalicza się: wysokie ciśnienie wewnątrzgałkowe, cienką rogówkę, podeszły wiek, dodatni wywiad rodzinny, wady wzroku (zarówno krótkowzroczność, jak i nadwzroczność). Ogólne przyczyny zwiększające ryzyko wystąpienia jaskry to przede wszystkim cukrzyca, nadciśnienie tętnicze, miażdżyca, migrena i choroba Raynauda. Duże dobowe wahania ciśnienia systemowego i hypotonia nocna mogą również powodować zaburzenia ukrwienia nerwu wzrokowego.

1.1 Klasyfikacja jaskry

Klasyfikacja jaskry może być oparta o różne kryteria: wieku, konfiguracji kąta przesączania oraz przyczyny jej powstawania.

W zależności od czasu, w którym dochodzi do pojawienia się pierwszych objawów, dzielimy jaskrę na:

- jaskrę noworodków, której objawy występują zaraz po urodzeniu, ponieważ ciśnienie wewnątrzgałkowe podwyższone jest już w okresie płodowym,
- jaskrę dziecięcą, w której objawy pojawiają się przed 2 rokiem życia,
- jaskrę wczesną młodzieńczą, w której objawy pojawiają się między 2 a 16 rokiem życia,
- jaskrę młodzieńczą między 16 a 35 rokiem życia,
- jaskrę osób dorosłych.

W zależności od budowy kąta przesączania dzielimy jaskrę na:

- jaskrę otwartego kąta,
- jaskrę zamkniętego kąta.

Zarówno jaskrę otwartego kąta, jak i zamkniętego kąta można podzielić na:

- jaskrę pierwotną,
- jaskrę wtórną ze znaną przyczyną jej powstawania (rozwoju).

Jaskra otwartego kąta może przebiegać z wysokim, prawidłowym lub wręcz z niskim ciśnieniem wewnątrzgałkowym. Ten ostatni typ jaskry nazywany jest jaskrą niskiego albo normalnego ciśnienia.

Do jaskry wtórnej otwartego kąta, w zależności od przyczyny, zalicza się:

- jaskrę pseudoeksfoliacyjną (wywołaną zespołem pseudoeksfoliacji),
- jaskrę barwnikową (spowodowaną zespołem rozproszonego barwnika),

- jaskrę zapalną (w przebiegu zarówno ostrego, jak i przewlekłego zapalenia błony naczyniowej),
- jaskrę w zespole Posnera-Schlossmana,
- jaskrę w zespole zapalenia naczyńówki (Fuchsa),
- jaskrę fakolityczną (ten typ występujący w zaćmie przejrzalej spowodowany jest przenikaniem białek przez nieuszkodzoną torebkę soczewki i blokowaniem beleczkowania),
- jaskrę pourazową (związaną z zablokowaniem beleczkowania (*trabeculum*) przez krwinki czerwone lub wylugowane erytrocyty z tzw. cieni komórek czy związaną z recesją kąta),
- jaskrę w przebiegu guzów wewnątrzgałkowych,
- jaskrę w przypadku przetoki szyjno-jamistej,
- jaskrę w przebiegu przewlekłego otworopochodnego odwarstwienia siatkówki (zespół Schwartz-Matsuo). Siateczka beleczkowania (*trabeculum*) zostaje zablokowana przez migrujące zewnętrzne fragmenty fotoreceptorów siatkówki.

Jaskra zamkniętego kąta może być również pierwotna i wtórna.

Jaskrę pierwotną zamkniętego kąta na podstawie mechanizmu, który powoduje utrudnienie odpływu cieczy wodnistej, dzielimy na dwie formy:

- blok źreniczny,
- zespół płaskiej tęczówki.

Jaskra pierwotna zamkniętego kąta obejmuje 6 stadiów, które niekoniecznie następują po sobie. Są to:

1. Jaskra utajona.
2. Jaskra podostra (okresowa).
3. Jaskra ostra (ostre zamknięcie kąta).

4. Zespół poatakowy.

5. Jaskra przewlekła.

6. Jaskra dokonana.

Jaskra wtórna zamkniętego kąta to:

- jaskra neowaskularna, która powstaje na skutek niedotlenienia siatkówki w przebiegu zakrzepu żyły centralnej, cukrzycy proliferacyjnej, zatoru tętnicy środkowej siatkówki, po brachyterapii nowotworu wewnątrzgałkowego, w przewlekłym zapaleniu wnętrza gałki ocznej,
- jaskra zapalna rozwijająca się w przebiegu najczęściej przewlekłego zapalenia tęczówki i ciała rzęskowego. Może przebiegać z blokiem źrenicznym (ze zrostami tylnymi w zakresie 360 stopni) lub bez bloku źrenicznego z postępującym zamykaniem kąta przez zrosty,
- jaskra fakomorficzna wywołana pęczniejącą zaćmą,
- jaskra w zespole śródbłonkowo-tęczówkowo-rogowkowym (1,2,3).

W ok. 5% przypadków guzów wewnątrzgałkowych występuje wzrost ciśnienia wewnątrzgałkowego powodujący typową neuropatię jaskrową i uszkodzenie pola widzenia. Każdy guz wewnątrzgałkowy może powodować jaskrę. Jaskra w jednym oku powinna budzić podejrzenie nowotworu wewnątrzgałkowego i zmusić do przeprowadzenia badań w kierunku jego wykluczenia.

Do rzadszych przyczyn jaskry w przebiegu nowotworów należy białaczka zarówno limfoblastyczna, jak i szpikowa. Infiltracja siateczki beleczkowania (*trabeculum*) oraz *pseudohypopyon* powodują utrudnienie odpływu cieczy wodnistej i wzrost ciśnienia wewnątrzgałkowego (4,5,6,7,8). Równie rzadko obserwuje się jaskrę w przebiegu szpiczaka. Mechanizmy jaskry w szpiczaku są różne. Może to być nacieki siateczki beleczkowania (*trabeculum*) oraz *pseudohypopyon*, utrudniający odpływ cieczy wodnistej, jak w przypadku białaczek, ale również mogą tworzyć się wypełnione płynem białkopodobnym cysty w ciele rzęskowym, które powodują podwichnięcie soczewki i jaskrę wtórną zamkniętego kąta.

Równie często w przebiegu szpiczaka, na skutek wzrostu lepkości surowicy krwi, dochodzi do zakrzepu żyły centralnej siatkówki i jaskry neowaskularnej (9). Do rzadkich nowotworów wewnątrzgałkowych powodujących jaskrę wtórną należą gruczolaki lub gruczolakoraki wywodzące się z nabłonka przedniej części błony naczyniowej, głównie ciała rzęskowego. Przyczyną jaskry u tych pacjentów jest najczęściej zatkanie *trabeculum* przez barwnik lub obecność torbieli powodujących podwichnięcie soczewki i jaskrę wtórną zamkniętego kąta (10).

1.2 Nowotwory przerzutu do gałki ocznej

Najczęstszymi nowotworami wewnątrzgałkowymi u osób dorosłych są guzy przerzutowe. U kobiet zazwyczaj są to przerzuty raka sutka, a u mężczyzn raka oskrzeli. Nowotwory przewodu pokarmowego, rak nerki, czerniak skóry czy rak prostaty są rzadszymi ogniskami pierwotnymi. Guzy te przerzutują do gałki ocznej drogą krwi. Ze względu na bogatą sieć naczyń krwionośnych (20 tętnic rzęskowych tylnych krótkich), tylna część błony naczyniowej jest najczęstszym miejscem powstawania przerzutów. W tęczówce i ciele rzęskowym spotyka się je ok. 20 razy rzadziej. W 10-30% przypadków zajęte procesem nowotworowym są obie gałki oczne, a w ok. 25% zmiany są wieloogniskowe. Guzy te są płaskie lub kopulaste, mają słabo widoczne granice i są najczęściej koloru szaro-żółtego. Jednak ze względu na uogólnioną, zwykle bardzo zaawansowaną chorobę pierwotną pacjenta, obecność przerzutów do błony naczyniowej oka jest zwykle pomijana lub niewykrywana. U większości chorych z przerzutami do gałki ocznej obecne są również zmiany w obrębie centralnego systemu nerwowego (11,12,13,14).

1.3 Czerniak błony naczyniowej

Najczęstszy pierwotny nowotwór wewnątrzgałkowy u osób dorosłych to czerniak naczyniówki.

Zachorowalność na czerniaka naczyniówki wynosi 6-7 przypadków na milion osób rocznie. U rasy białej występuje 8 razy częściej niż u rasy czarnej (15). Największą zachorowalność odnotowuje się w Skandynawii, gdzie jest to 8-12 przypadków na milion

na rok. W Polsce rocznie pojawia się około 200-300 przypadków nowych zachorowań na czerniaka błony naczyniowej.

Obserwuje się dwuszczytowy okres zachorowań na czerniaka błony naczyniowej. Najwięcej zachorowań dotyczy osób po 60 roku życia oraz w trzeciej dekadzie. Częściej też występuje u osób o jasnej karnacji skóry i częściej w oczach z niebieskimi tęczówkami (16). Ekspozycja na światło słoneczne uważana jest za czynnik ryzyka nie tylko czerniaka skóry, ale i czerniaka gałki ocznej (17).

W niektórych opracowaniach czerniak gałki ocznej występuje nieznacznie częściej u mężczyzn, niż u kobiet. Związane to jest z większą ekspozycją zawodową mężczyzn na światło słoneczne, karcynogeny czy urazy (18).

Obustronne występowanie czerniaka błony naczyniowej jest niezwykle rzadkie. Jego prawdopodobieństwo ocenia się na 0,18% wg Singha i Shilelsów (19). Wg zaś Haddena i Damato od 1930 r. udokumentowanych jest około 50 przypadków zachorowania na obustronnego czerniaka błony naczyniowej na świecie (20). W Klinice Okulistyki i Onkologii Okulistycznej Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie obustronnego czerniaka gałki ocznej stwierdzono w 0,0006% przypadków (21).

1.4 Rodzinne występowanie czerniaka błony naczyniowej

Rodzinne występowanie czerniaka błony naczyniowej jest bardzo rzadkie (0,6% przypadków). Jest on dziedziczony autosomalnie dominująco. Do rodzinnego występowania czerniaka predysponują: melanocytoza oczna, nerwiakowłókniakowatość typu I, zespół rodzinnych znamion dysplastycznych, rodzinny czerniak skóry oraz zespół Li-Fraumeni.

1.5 Zaburzenia genetyczne w czerniaku błony naczyniowej

W wyniku mutacji punktowych, delecji czy amplifikacji dochodzi do utraty heterozygotyczności, co skutkuje defektem replikacji lub naprawy komórkowego DNA. Wg Sannatha i jego współpracowników najczęściej, bo aż w 50% przypadków spotykaną mutacją jest utrata całego 3 chromosomu lub jego ramienia. Patologia ta w prawie połowie przypadków współistnieje ze zwiększoną liczbą kopii chromosomu 8. Drugą co do częstości

mutacją jest mikrodelecja na długim ramieniu chromosomu 6, rzadziej chromosomu 13. Monosomia chromosomu 3 wiąże się z wysokim ryzykiem wystąpienia przerzutów odległych i w konsekwencji śmierci pacjenta (22).

1.6 Lokalizacja, kształt, stopień ubarwienia czerniaka błony naczyniowej

5-8% spośród czerniaków błony naczyniowej to guzy tęczówki. Dotyczą one zwykle osób młodszych o dziesięć, dwadzieścia lat od pacjentów z czerniakami ciała rzęskowego i naczyniówki. W 80% przypadków zlokalizowane są w dolnej połowie tęczówki i są najczęściej zbudowane z komórek wrzecionowatych. Rosną w środku lub u podstawy tęczówki. Mogą też swoim zasięgiem obejmować brzeg źreniczny. Rozrastające się guzy przeciągają źrenicę, wywijają listek barwnikowy tęczówki, powodują powstanie zmętnień w soczewce, jaskrę wtórną przez naciekanie kąta przesączania czy dekompensację śródbłonna rogówki. Są stosunkowo dobrze widoczne i z tego powodu wcześniej rozpoznawane. Śmiertelność w przypadku czerniaka tęczówki ocenia się na około 3-8% i zależy ona od typu komórkowego guza. Wynosi 2,6% w typie wrzecionowato-komórkowym i 10,5% w typie mieszanym. Niekorzystna rokowniczo jest również lokalizacja u podstawy tęczówki ze względu na możliwość naciekania ciała rzęskowego (23).

Czerniaki ciała rzęskowego stanowią 10-15% przypadków wszystkich czerniaków błony naczyniowej. Stosunkowo długo pozostają bezobjawowe. U podstawy guza widoczne są niejednokrotnie poszerzone naczynia nadtwardówkowe zwane naczyniami wartowniczymi. W miarę wzrostu, guzy te powodują powstanie zaćmy sektorowej lub dyslokację soczewki i astygmatyzm. Rozrastające się guzy naciekają podstawę tęczówki lub naczyniówkę. W rzadkich przypadkach guz rozrasta się okrężnie, może obejmować tęczówkę, kąt przesączania i naczyniówkę. Jeśli występuje na obszarze co najmniej 180 stopni obwodu zwany jest czerniakiem okrężnym. Czerniaki ciała rzęskowego mają najgorsze rokowanie. Dają odległe przerzuty w 30-47% przypadków (24). W badaniach histopatologicznych gałek ocznych z czerniakiem ciała rzęskowego i towarzyszącą jaskrą wtórną, wykazywana jest najczęściej obecność komórek guza w drogach odpływu cieczy wodnistej. Jest to alternatywna droga rozprzestrzeniania się zewnątrzgałkowego nowotworu, co zwiększa możliwość przerzutowania (25).

Czerniak naczyniówki jest najczęstszym pierwotnym nowotworem wewnątrzgałkowym u osób dorosłych. Stanowi ok. 80% wszystkich czerniaków błony naczyniowej. W badaniu oftalmoskopowym uwidacznia się jako wyniosły, podsiatkówkowy guz. Najczęściej czerniak przyjmuje kształt kopulasty. Jeśli czerniak na skutek swojego wzrostu przerwie błonę Brucha to wówczas przybiera kształt grzybiasty. Najrzadziej występuje jako postać płaska lub rozlana (2).

Stopień ubarwienia tych guzów jest bardzo różny: od bardzo ciemnobrązowych do praktycznie pozbawionych barwnika guzów amelanotycznych. W trakcie brachyterapii guzy te mogą zmieniać stopień ubarwienia. Stają się wówczas znacznie ciemniejsze niż przed napromieniowaniem (26). Niekiedy na powierzchni guza na poziomie nabłonka barwnikowego znajdują się złogi lipofusyny, widocznej jako pomarańczowy barwnik. Czerniaki naczyniówki w zależności od lokalizacji rosną bezobjawowo lub powodują obniżenie ostrości wzroku i ubytki w polu widzenia. Może towarzyszyć mu wtórne wysiękowe odwarstwienie siatkówki.

1.7 Rozpoznanie czerniaka błony naczyniowej

W celu rozpoznania czerniaka błony naczyniowej przeprowadza się podstawowe badanie okulistyczne oraz badania obrazowe, które umożliwiają postawienie prawidłowej diagnozy w ponad 95% przypadków.

Podstawowe badanie okulistyczne obejmuje: wywiad, badanie ostrości wzroku do dali i z bliskiej odległości, pomiar ciśnienia wewnątrzgałkowego, badanie przedniego odcinka oka w lampie szczelinowej wraz z badaniem gonioskopowym i badanie dna oka wykonywane metodą oftalmoskopii pośredniej po poszerzeniu źrenicy.

Wśród badań obrazowych najdokładniejsze jest badanie ultrasonograficzne w projekcji A i B, wykonywane za pomocą sondy 10 MHz do oceny tylnego odcinka gałki ocznej. Jest to nieinwazyjna metoda, wykonywana również w przypadku nieprzejrystych ośrodków optycznych. Wykorzystuje zjawisko częściowego odbijania fal ultradźwiękowych na granicy tkanek i narządów o różnych gęstościach. Czas przejścia fali i jej amplituda to podstawowe parametry dostarczające informacji o badanych tkankach.

W projekcji A obserwuje się pik o wysokiej amplitudzie odpowiadający siatkówce, a następnie piki o niskiej amplitudzie, co wynika z małej lub średniej echogenności guza. Oscylacje pików wynikają z unaczynienia guza.

Projekcja B służy do lokalizacji guza, oceny jego kształtu, stosunku do otaczających struktur i do określenia jego wymiarów zarówno południkowo, jak i równoleżnikowo. Pomiarów dokonuje się ze ścianą gałki ocznej i bez niej. Wysokość guza wewnątrzgałkowego i największa średnica podstawy służy do oceny stopnia zawansowania klinicznego i jest podstawą kwalifikacji do określonej metody leczenia. Cechy charakterystyczne czerniaka tylnego odcinka gałki ocznej to: niska lub średnia echogenność, wewnętrzne unaczynienie, ubytek ech naczyńówki lub tłuszczu oczodołu, obecność obszaru niemego akustycznie wewnątrz guza spowodowanego pochłanianiem fal ultradźwiękowych przez masę guza. W prezentacji B można również rozpoznać i ocenić naciek zewnątrzgałkowy nowotworu.

W diagnostyce nowotworów przedniego odcinka gałki ocznej wykorzystywane jest badanie ultrasonograficzne o wysokiej rozdzielczości zwane ultrabiomikroskopią (UBM) oraz optyczna koherentna tomografia (OCT) przedniego odcinka.

Badanie UMB jest metodą kontaktową, wymaga znieczulenia miejscowego i zastosowania pojemnika immersyjnego. Do badania UMB wykorzystuje się sondę o częstotliwości 35 lub 50 MHz. Najistotniejszą zaletą tego badania jest możliwość wykrywania małych guzów ciała rzęskowego, które innymi metodami badania są niemożliwe do wykrycia. Wysoka rozdzielczość aparatu umożliwia pomiar guza, ocenę struktur sąsiadujących i uwidacznia drogę nacieku zewnątrzgałkowego (25).

Optyczna koherentna tomografia jest bezinwazyjną metodą, wykorzystującą skanowanie optyczne, która może być wykorzystana w nieubarwionych zmianach. Nie ma zastosowania w obrazowaniu guzów ciała rzęskowego.

W przypadku wątpliwości diagnostycznych, w celu uwidocznienia unaczynienia guza, wykonuje się angiografię z zastosowaniem zieleni indocjaniny. Umożliwia ona lepszą wizualizację naczyń guza i lepsze określenie jego granic w porównaniu z badaniem angiografii fluoresceinowej.

Rezonans magnetyczny nie jest konieczny do rozpoznania czerniaka. Jest jednak pomocny w przypadku oceny nacieku zewnątrzgałkowego w oczodole, szczególnie nerwu wzrokowego.

Do znacznie rzadziej wykonywanych metod diagnostycznych zalicza się diafanoskopię (transluminację) i biopsję cienkoigłową. Diafanoskopia uwidacznia podstawę guzów położonych do przodu od równika.

Biopsja cienkoigłowa wykonywana jest w wątpliwych przypadkach przed wdrożeniem leczenia oraz w celu oceny genetycznych zaburzeń w tkance guza, a tym samym rokowania.

1.8 Klasyfikacja histologiczna czerniaka błony naczyniowej

Klasyfikacja histologiczna czerniaka błony naczyniowej opiera się na podziale wprowadzonym przez Georga Callendera w 1931 roku, a następnie zmodyfikowanym w 1983 roku przez Mc Leana i współpracowników w Armed Forces Institute of Pathology (AFIP), w której wyróżnia się następujące typy:

- znamię wrzecionowatkomórkowe,
- czerniak wrzecionowatkomórkowy,
- czerniak nabłonkowatkomórkowy,
- postać mieszana, która jest najczęstsza (ok. 86% przypadków),
- postać martwicza.

Komórki wrzecionowate typu A mają kształt regularny, pojedyncze jądro. Nie stwierdza się jąderek ani figur podziałowych. Guzy zbudowane tylko z komórek wrzecionowatych typu A są uważane za znamiona.

Komórki wrzecionowate typu B są większe, bardziej różnokształtne. Mają duże owalne jądro z wyraźnym jąderkiem, częstsze są figury podziału. Komórki wrzecionowate typu A i B wykazują zwarty, kohezyjny typ wzrostu. Guzy zbudowane z komórek wrzecionowatych typu A i B są uważane za czerniaki.

Komórki nabłonkowe są większe i nieregularne. Posiadają zwykle wiele jąder, obfitą cytoplazmę i niekiedy bardzo duże rozmiary. Dzieląc się wykazują luźniejszy typ wzrostu.

Postać mieszana zbudowana jest z komórek wrzecionowatych i nabłonkowatych.

Najlepsze rokowanie ma czerniak wrzecionowatokomórkowy, a najgorsze nabłonkowatokomórkowy.

Niekiedy czerniak gałki ocznej ulega rozległej martwicy. Niemożliwe jest wówczas rozróżnienie typu komórek. Ten typ czerniaka zalicza się do postaci martwiczej (27).

1.9 Klasyfikacja wymiarów guza gałki ocznej w oparciu o badanie ultrasonograficzne

Czerniaki naczyńiówki klasyfikujemy również na podstawie wielkości na małe, średnie i duże. Pomiarów dokonuje się na podstawie badania ultrasonograficznego. W klasyfikacji Collaborative Ocular Melanoma Study (COMS) małe mają średnicę podstawy 4-8 mm, a grubość ich nie przekracza 1-2,4 mm. Średnie guzy mają średnicę podstawy od 8-16 mm i grubość od 2,5-10 mm. Duże czerniaki mają średnicę podstawy powyżej 16 mm i grubość powyżej 10 mm (28).

1.10 Różnicowanie czerniaka błony naczyniowej

Czerniak błony naczyniowej najczęściej różnicuje się z ze znamieniem, przerostem nabłonka barwnikowego, postacią mokrą zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem, krwotocznym odłączeniem naczyńiówki, przerzutem raka. Rzadsze zmiany, które mogą imitować czerniaka to znamię olbrzymiokomórowe (*melanocytoma*), kostniak, naczyńiaki naczyńiówki i tylne zapalenie twardówki czy ziarniniaki pozapalne.

1.11 Leczenie czerniaka błony naczyniowej

Leczenie nowotworów wewnątrzgałkowych jest zróżnicowane w zależności od lokalizacji guza, stopnia zaawansowania procesu nowotworowego, obecności nacieku zewnątrzgałkowego, intensywności wzrostu guza i jego wielkości. Zależy również od stanu drugiego oka, wieku chorego i ogólnego stanu zdrowia.

Najczęściej wykorzystywaną metodą w leczeniu czerniaka błony naczyniowej jest radioterapia (brachyterapia lub terapia protonowa). Brachyterapia polega na czasowym nasyceniu aplikatora zawierającego izotopy promieniotwórcze na twardówkę oka u podstawy guza. Działanie niszczące radioterapii polega na uszkodzeniu komórkowego DNA oraz na zaburzeniu ukrwienia nowotworu poprzez zniszczenie śródbłonna włósniczek. Pierwsze wzmianki na temat radioterapii nowotworów pojawiły się w pracy Moore'a w 1930 roku. Stosowany był wówczas radon. W krakowskiej Klinice Okulistyki i Onkologii Okulistycznej od 1968 roku stosowany był ^{60}Co . Od 1995 roku wprowadzono płytki z ^{106}Ru emitujące promieniowanie beta, a od 1997 roku także ^{125}I emitujące promieniowanie gamma o niższej energii niż ^{60}Co i tym samym mniejszej liczbie powikłań popromiennych. Brachyterapia jest metodą z wyboru w przypadku czerniaków błony naczyniowej o podstawie nie przekraczającej 18 mm. W przypadku guzów do 5 mm wysokości można zastosować płytkę ^{106}Ru , a w przypadku guzów, których wysokość przekracza 5 mm stosuje się aplikator z ^{125}I . Dawka obliczana na szczyt guza wynosi 80-120 Gy (29). Regresja guza zaczyna się w 1-2 miesięcy po leczeniu i trwa przez kilka lat. Kontrolę miejscową czerniaka naczyniówki uzyskuje się w ok. 96% przypadków. Metoda ta jednak, pomimo wysokiej skuteczności leczenia, nie jest wolna od powikłań. Do najczęstszych z nich zalicza się retinopatię, makulopatię, neuropatię popromienną, krwawienie do ciała szklanego, nowotwórstwo naczyniowe tęczówki, jaskrę wtórną, zaćmę, oraz zapalenie przedniego odcinka błony naczyniowej (30).

W wybranych przypadkach czerniaków przytarczowych, jako metodę uzupełniającą brachyterapię, stosuje się termoterapię przezręczniczną (TTT). Stosowane jest światło lasera diodowego o długości fali 810 nm, (światło podczerwone). Powoduje to śmierć komórek guza w mechanizmie hipertermii, bez koagulacji. Stosuje się dużą średnicę ogniska (3 mm), długi czas ekspozycji (1 min.) przy małej energii lasera. Zastosowanie brachyterapii i termoterapii przezręczniczej określane jest metodą "kanapki" (31).

Od 2011 roku w Klinice Okulistyki i Onkologii Okulistycznej Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie stosowana jest również radioterapia protonowa. Metoda ta zalecana jest w leczeniu czerniaka naczyniówki, szczególnie gdy guz zlokalizowany jest w tylnym biegunie gałki ocznej w odległości do 2 DD od struktur krytycznych, płamki i tarczy n. II. Stosuje się wiązkę protonów, która dzięki nieznacznym rozproszeniom i zjawisku piku Bragga osiąga wysokie homogenne stężenie dawki w guzie, przy stosunkowo małym stężeniu w tkankach otaczających. Radioterapia protonowa przeprowadzana jest przez cztery kolejne dni. Dawka napromieniowania podawana na guz wynosi 60 Gy, po 15 Gy na każdą frakcję. Metoda frakcjonowana dawki powoduje możliwe najskuteczniejsze zniszczenie komórek guza i uniemożliwia procesy naprawcze. Regresja guza jest wolniejsza niż w przypadku brachyterapii. Obserwuje się mniejszą liczbę powikłań popromiennych i czasami lepszą użyteczną ostrość wzroku (32).

Czerniaki tęczówki najczęściej leczone są chirurgicznie. Zabieg operacyjny polega na segmentowym lub przypodstawnym wycięciu guza wraz z marginesem zdrowej tkanki. Wykonywany jest w przypadku guzów, które obejmują do $\frac{1}{3}$ obwodu podstawy tęczówki. W przypadku czerniaków nieprzekraczających $\frac{1}{4}$ obwodu tęczówki, zajmujących brzeg źreniczny, można zeszyć brzegi tęczówki w celu odtworzenia otworu źrenicznego (30).

Jeżeli guz nacieka kąt przesączania konieczne jest poszerzenie zakresu zabiegu o kąt przesączania i wyrostki ciała rzęskowego. Wykonywana jest tzw. przeztwardówkowa irydotrabekulektomia.

W przypadku czerniaków tęczówki naciekających ciało rzęskowe zabieg polega na wycięciu guza tęczówki wraz z zajęтым przez guz segmentem ciała rzęskowego. Jest to tzw. irydocyklektomia (32).

W przypadku czerniaków ciała rzęskowego i naczyniówki stosuje się przeztwardówkowe wycięcie. Do egzoresekcji wykonywanej w systemowej hypotensji kwalifikują się guzy, których średnica podstawy nie przekracza 16 mm. Powstały ubytek pokrywany jest wypreparowanym wcześniej płatkiem twardówki. Jeżeli nie jest możliwe wypreparowanie płatkia nad guzem można pokryć to miejsce odwróconym płatkem $\frac{1}{2}$ grubości twardówki, odpreparowanym z sąsiedztwa i uszypułowanym przy brzegu otworu (33).

W celu zmniejszenia ryzyka wznowy stosuje się uzupełniającą brachyterapię ^{106}Ru . Dawka promieniowania obliczana na 2 mm głębokości wynosi od 60 do 80 Gy.

W przypadku czerniaków tylnej części naczyniówki po uprzedniej brachyterapii lub terapii protonowej, można stosować endoresekcję guzów podczas zabiegu *pars plana* witrektomii. Zabieg wykonywany jest w systemowej hipotensji, aby zmniejszyć ryzyko krwawienia śródoperacyjnego. Jako substytut ciała szklanego wykorzystywany jest gaz lub częściej olej silikonowy. Pod koniec zabiegu wykonywana jest endolaserokoagulacja, aby zabezpieczyć brzegi ubytku.

Najczęstsze powikłania śródoperacyjne chirurgicznego leczenia nowotworów to krwawienie do przedniej komory, do komory ciała szklanego, upływ ciała szklanego i odwarstwienie siatkówki. Z wczesnych powikłań pooperacyjnych najczęstszym jest hypotonia lub podwyższone ciśnienie wewnątrzgałkowe, krwawienie do przedniej komory lub komory ciała szklanego, odwarstwienie siatkówki. Po dłuższym czasie obserwacji występuje również obrzęk plamki, obniżone wartości ciśnienia wewnątrzgałkowego oraz zaćma. Do najpoważniejszych powikłań pooperacyjnych zalicza się obecność guza resztkowego lub miejscową wznowę (34).

W przypadku guzów zbyt dużych, nie kwalifikujących się do radioterapii (brachyterapii lub terapii protonowej), przy braku użytecznej ostrości wzroku lub w przypadku powikłań popromiennych stosuje się wyłuszczenie gałki ocznej. Preferowane jest wszczepienie implantu oczodołowego o rozmiarze 20-22 mm z przyszcieniem do niego mięśni gałkoruchowych. Zastosowanie protezy na implant oczodołowy znacznie poprawia efekt kosmetyczny.

W przypadku rozległego nacieczenia oczodołu lub wznowy po uprzedniej enukleacji stosuje się wypatroszenie oczodołu (egzenterację).

Najistotniejsze w leczeniu czerniaka błony naczyniowej jest przeżycie chorego, następnie zachowanie gałki ocznej i zachowanie użytecznej ostrości wzroku.

1.12 Przerzutowanie czerniaka błony naczyniowej

Jest to nowotwór złośliwy dający przerzuty najczęściej do wątroby. Drugim miejscem powstawania przerzutów są płuca, a rzadziej kości. Sporadycznie zdarzają się przerzuty do skóry i tkanki podskórnej, centralnego systemu nerwowego, jajnika czy przewodu pokarmowego. Równie rzadko miejscem przerzutów może być oczodół i przeciwległa naczyniówka. U każdego chorego ze stwierdzonym czerniakiem naczyniówki, w celu oceny stanu ogólnego, wykonuje się rutynowo badanie USG jamy brzusznej i oznaczenie enzymów wątrobowych w surowicy krwi co pół roku oraz raz w roku zdjęcie rentgenowskie klatki piersiowej. Stwierdzenie zewnątrzgałkowego nacieku w oczodole lub w spojówce gałki ocznej znacznie zwiększa ryzyko rozsiewu procesu nowotworowego zarówno drogą naczyń krwionośnych, jak i drogą układu limfatycznego. Również duże rozmiary guza, szczególnie duża średnica podstawy, zajęcie ciała rzęskowego, wznowa, starszy wiek chorego monosomia chromosomu 3 są czynnikami ryzyka przerzutów. U chorych z bardzo szybką regresją guza po zastosowanym leczeniu obserwuje się częstsze występowanie przerzutów (35,36,37,38,39). Według niektórych autorów również jaskra wtórna może być czynnikiem ryzyka przerzutów. Dotyczy to głównie guzów przedniego odcinka błony naczyniowej. Objęcie procesem nowotworowym siateczki beleczkowania, przez którą odpływa ciecz wodnista, przy jednoczesnym wzroście ciśnienia wewnątrzgałkowego przyczynia się do zwiększenia częstości przerzutów (40,41,42).

Stosowanych jest kilka metod leczenia przerzutów. Najczęściej stosuje się chemioterapię ogólną, chirurgiczne usunięcie zmiany, chemioimmunoterapię, chemoembolizację i podawanie chemioterapii do tętnicy wątrobowej (43).

1.13 Wznowa czerniaka błony naczyniowej

Pomimo leczenia w niektórych przypadkach dochodzi do wznowy czerniaka błony naczyniowej. Po uzyskaniu początkowej regresji guza dochodzi do zwiększenia jego grubości lub średnicy podstawy. Możliwy jest wzrostu obu tych parametrów równocześnie. Za minimalną wartość wznowy uważa się zwiększenie wymiarów guza od 0,5 do 1 mm.

Czynniki ryzyka wznowy mogą być związane z samym guzem bądź z jego leczeniem. Do cech guza predysponujących do wznowy zalicza się: duże rozmiary guza, zarówno jego

średnicę podstawy, jak i grubość, lokalizację w pobliżu tarczy nerwu wzrokowego, zajęcie ciała rzęskowego, obecność odwarstwienia siatkówki i pomarańczowego barwnika na powierzchni guza. Znaczenie ma również kształt guza. W guzach płaskich, rozlanych, a także grzybiastych ze względu na przerwanie błony Brucha częściej obserwuje się wznowy. Do czynników związanych z leczeniem zalicza się nieradykalne wycięcie guza, użycie zbyt niskiej dawki napromieniowania czy za krótki czas ekspozycji.

Wyróżnia się następujące typy wznowy guza:

- wznowę brzeżną (wzrost średnicy podstawy guza),
- wzrost grubości guza,
- zwiększenie obu wymiarów guza.

Wraz z upływem czasu nieznacznie zwiększa się ryzyko wystąpienia wznowy i wynosi dla okresu 5-letniego od 3% do 21%, dla 10-letniego od 4% do 24,3% i dla 15-letniego od 5% do 36,8% (44,45,46,47,48,49,50).

1.14 Przeżycie, śmiertelność, rokowanie

Przeżycie chorych z czerniakiem błony naczyniowej wynosi: 5-letnie: 25-86%, 10 letnie: 47,5%-77% i 15 letnie: 45-53%.

Według opublikowanych danych 5-letnia śmiertelność jest różna dla różnych rozmiarów guza. Dla małych czerniaków wynosi: 6-16%, dla średnich 30-32%, a dla dużych 26-53%. Pomijając jednak podział na wielkość guza, śmiertelność chorych z czerniakiem naczyniówki wynosi 1-38%. (51,52,53,54,55,56,57,58,59,60).

Chorzy z czerniakiem błony naczyniowej mają również zwiększone ryzyko innych pierwotnych nowotworów. U kobiet jako drugi pierwotny nowotwór najczęściej jest to rak macicy, a u mężczyzn rak płuc. Dla obu płci istnieje zwiększone ryzyko zachorowania również na czerniaka skóry (61,62).

1.15 Mechanizmy jaskry wtórnej w przebiegu nowotworów

Mechanizmy jaskry wtórnej w przebiegu nowotworów wewnątrzgałkowych zależą od lokalizacji, rozmiaru guza i stosowanej terapii. Zalicza się do nich dwa główne typy:

1. Jaskrę wtórną otwartego kąta.
2. Jaskrę wtórną zamkniętego kąta.

Pierwszy z powyższych rodzajów jaskry wtórnej związany jest z bezpośrednim zajęciem kąta przesączania przez guz lub zatkaniem beleczkowania przez komórki guza, barwnik, makrofagi uczestniczące w procesie fagocytozy czy komórki nekrotyczne (jaskra melanomalityczna).

Zamknięcie kąta przesączania w przebiegu nowotworów gałki ocznej powstaje na skutek następujących przyczyn:

- przemieszczenia do przodu przepony tęczówkowo-soczewkowej przez guzy o dużych rozmiarach,
- zamknięcie kąta spowodowane obecnością nowotworstwa naczyniowego i powstaniem zrostów przednich,
- zamknięcie kąta przesączania związane z odczynem zapalnym w przebiegu martwiczego rozpadu tkanki nowotworowej i powstaniem zrostów przednich.

Oddział Kliniczny Okulistyki i Onkologii Okulistycznej Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie dysponuje największym w Polsce materiałem klinicznym z zakresu nowotworów wewnątrzgałkowych. W polskim piśmiennictwie brak jest opracowań opartych na tak dużym materiale klinicznym dotyczących częstości występowania oraz mechanizmów powstawania jaskry wtórnej w nowotworach wewnątrzgałkowych u osób dorosłych. Brak również jednolitej oceny w światowym piśmiennictwie wpływu guza wewnątrzgałkowego, jego lokalizacji oraz dawki promieniowania na powstanie jaskry wtórnej.

2. Cel pracy

Celem pracy jest:

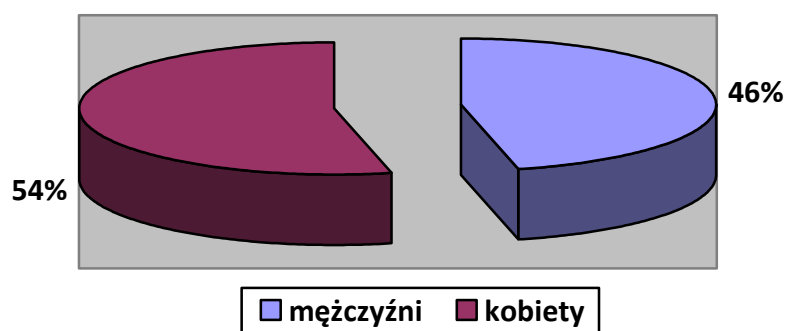
- ocena częstości występowania jaskry wtórnej w grupie dorosłych chorych z nowotworami wewnątrzgałkowymi,
- określenie i analiza różnych mechanizmów rozwoju jaskry wtórnej spowodowanej obecnością nowotworu wewnątrzgałkowego,
- ocena częstości pojawienia się jaskry wtórnej jako popromiennego powikłania po leczeniu nowotworów wewnątrzgałkowych,
- określenie czynników ryzyka wystąpienia popromiennej jaskry wtórnej.

3. Materiał

3.1 Ogólna charakterystyka chorych z nowotworem wewnątrzgałkowym leczonych w latach 2001-2010

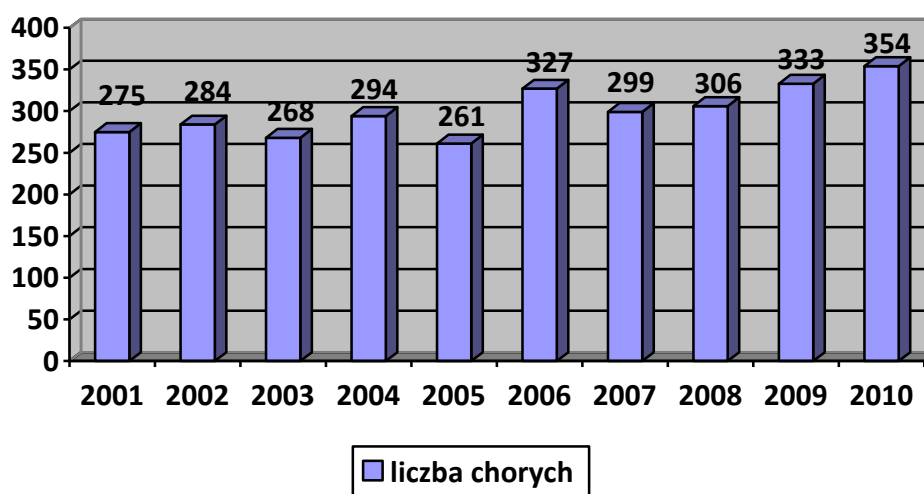
Badaniem została objęta grupa dorosłych chorych hospitalizowanych w Oddziale Klinicznym Okulistyki i Onkologii Okulistycznej Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie w latach 2001-2010 z powodu stwierdzonego nowotworu wewnątrzgałkowego. Leczenie przeprowadzono ogółem u 3001 chorego, w tym 1389 mężczyzn i 1612 kobiet. Płeć leczonych chorych w ujęciu odsetkowym przedstawiono na ryc. 1.

Ryc. 1. Płeć chorych z nowotworem wewnątrzgałkowym, leczonych w latach 2001-2010.



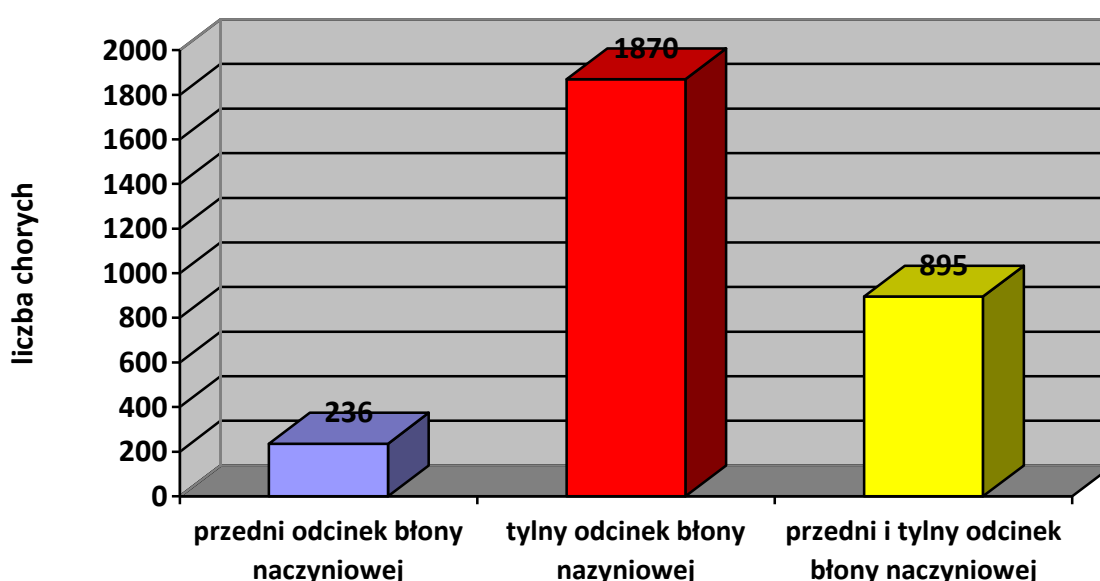
Liczby dorosłych pacjentów leczonych z powodu nowotworu wewnątrzgałkowego w poszczególnych latach omawianego dziesięciolecia zestawiono na ryc. 2.

Ryc. 2. Dorośli pacjenci leczeni z powodu nowotworu wewnątrzgałkowego w poszczególnych latach omawianego dziesięciolecia.



Nowotwory wewnątrzgałkowe mogą być zlokalizowane w przednim bądź tylnym odcinku błony naczyniowej. Niekiedy są tak duże, że zajmują wszystkie jej części. Pacjentów z guzami w obrębie tęczówki i ciała rzęskowego było 236. Największą grupę stanowili chorzy z lokalizacją guza wewnątrzgałkowego w tylnym odcinku błony naczyniowej. Grupa ta liczyła 1870 osób. Pozostali chorzy, 895 osób, mieli guz wewnątrzgałkowy w obu odcinkach błony naczyniowej. Liczbowy rozkład pacjentów z nowotworami wewnątrzgałkowymi w poszczególnych lokalizacjach w latach 2001-2010 przedstawia ryc. 3.

Ryc. 3. Lokalizacja nowotworów wewnątrzgałkowych u wszystkich chorych leczonych w latach 2001-2010.

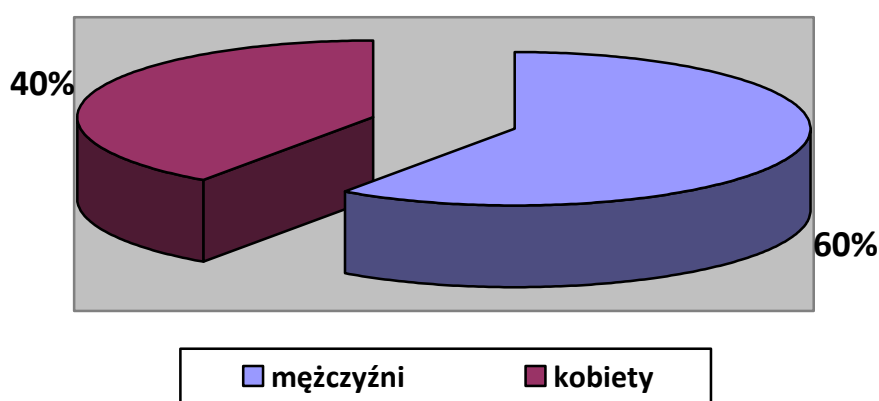


3.2 Ogólna charakterystyka chorych z jaskrą wtórną spowodowaną obecnością nowotworu wewnątrzgałkowego i jaskrą popromienną leczonych w latach 2001-2010.

Analizie retrospektywnej poddano 208 osób, u których rozpoznano jaskrę. Spośród chorych z nowotworem wewnątrzgałkowym i jaskrą wtórną wyłoniono dwie podgrupy. W podgrupie I jaskra wtórna spowodowana była obecnością nowotworu wewnątrzgałkowego i występowała w momencie rozpoznania. Podgrupa ta liczyła 54 osoby (26% analizowanej grupy). W podgrupie II jaskra wtórna była wynikiem napromieniowania guza wewnątrzgałkowego. Chorych tych było 154 (74% analizowanej grupy).

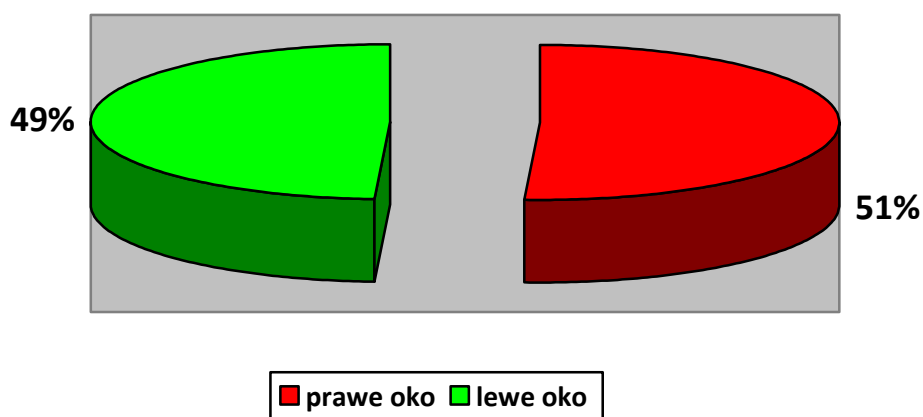
W obu podgrupach było 124 mężczyzn i 84 kobiety (ryc. 4). Średni wiek pacjentów wynosił 58,8 lat (mediana wieku 59 lat, odchylenie standardowe 13,4). Najmłodszy mężczyzna hospitalizowany w Oddziale Klinicznym Okulistyki i Onkologii Okulistycznej Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie miał 27 lat, a najstarszy 86 lat. W grupie badanych kobiet najmłodsza pacjentka miała zaledwie 21 lat a najstarsza 88. Średni wiek mężczyzn wynosił 59 lat (mediana 58 lat, odchylenie standardowe 12,2). Średni wiek kobiet to 58,7 lat (mediana 59,5 lat, odchylenie standardowe 15,0). Płeć chorych z nowotworem wewnątrzgałkowym, u których rozpoznano jaskrę wtórną przedstawia ryc. 4.

Ryc. 4. Płeć chorych z nowotworem wewnątrzgałkowym, u których rozpoznano jaskrę wtórną.



Wśród wszystkich chorych nowotwór wewnątrzgałkowy i jaskra wtórna występowały tylko w jednym oku. U 106 osób choroba rozwinęła się w oku prawym, co stanowiło 51%, a u 102 osób w oku lewym. Było to 49% badanych chorych. Procentowy odsetek oczu przedstawia ryc. 5.

Ryc. 5. Oko z nowotworem wewnątrzgałkowym i jaskrą wtórną.



3.3 Kryteria włączenia i wykluczenia.

Do badania zakwalifikowano chorych z nowotworem wewnątrzgałkowym i towarzyszącą jaskrą wtórną. Pacjenci ci mieli:

- wysokie wartości ciśnienia wewnątrzgałkowego (ponad 21 mmHg),
- zmiany w kącie przesączania (naciek nowotworu wewnątrzgałkowego, zatkanie siateczki beleczkowania przez barwnik lub obecność zrostów),
- nowaskularyzację tęczówki,
- nieprawidłowy wygląd tarczy n. II.

Kryterium wyłączenia stanowiła obecność jaskry pierwotnej w drugim oku.

4. Metodyka

4.1 Badanie okulistyczne

W grupie badanych chorych rozpoznanie nowotworu wewnątrzgałkowego poprzedzone było wnikliwym badaniem klinicznym oraz badaniem ultrasonograficznym. W przypadku nowotworów wewnątrzgałkowych przedniego odcinka wykonywana była również ultrabiomikroskopia (UBM). Rozpoznanie jaskry wtórnej u pacjentów z nowotworami wewnątrzgałkowymi było postawione po kilkukrotnym pomiarze ciśnienia wewnątrzgałkowego i po badaniu gonioskopowym. Nie wykonywano badania pola widzenia ze względu na słabą ostrość wzroku w momencie rozpoznania jaskry wtórnej oraz wpływ innych czynników, jak na przykład obecność guza wewnątrzgałkowego i odwarstwienia siatkówki na wynik badania pola widzenia.

U wszystkich pacjentów wykonano następujące badania:

- badanie ostrości wzroku do dali i z bliskiej odległości z wykorzystaniem tablic Snellena, przy postawieniu diagnozy nowotworu wewnątrzgałkowego i w momencie rozpoznania jaskry wtórnej,
- kilkakrotne pomiary ciśnienia wewnątrzgałkowego wykonywane tonometrem aplanacyjnym,
- badanie przedniego odcinka w lampie szczelinowej,
- ocenę kąta przesączania przy użyciu gonioskopu Goldmana,
- wziernikowanie dna oka przy użyciu lampy szczelinowej i soczewki Volk 90 D,
- badanie USG w prezentacji A i B (ocena wielkości guza naczyniówki przy użyciu ultrasonografu okulistycznego Cine Scans firmy Quantel Medical i sondy B1 firmy Medis),
- ultrabiomikroskopia (UBM) w przypadku guzów zlokalizowanych w przednim odcinku błony naczyniowej wykonywanej aparatem firmy OTI (Ophtalmic Technologies INC) scan 300.

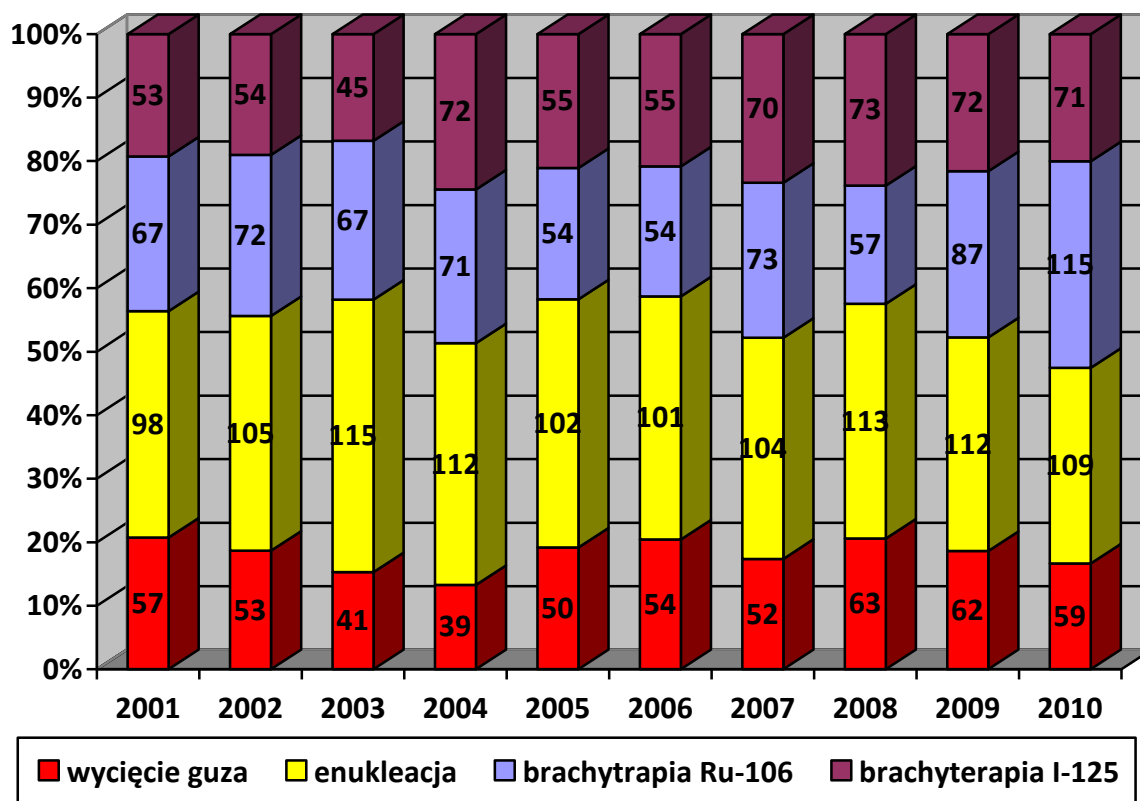
4.2. Metody leczenia chorych z nowotworami wewnątrzgałkowymi w latach 2001-2010

Pacjenci byli kwalifikowani do leczenia na podstawie lokalizacji guza i jego wielkości do wycięcia, brachyterapii z zastosowaniem płytki ^{106}Ru lub ^{125}I , albo ze względu na zbyt duże rozmiary guza przekraczające 18 mm do enukleacji. Porównanie liczby i odsetka chorych z guzami wewnątrzgałkowymi leczonych różnymi metodami w poszczególnych latach analizowanego okresu przedstawiono w tab. 1. oraz na ryc. 6.

Tab. 1. Chorzy z nowotworami wewnątrzgałkowymi leczeni różnymi metodami w poszczególnych latach analizowanego okresu.

Metoda leczenia	Liczba chorych									
	Rok 2001	Rok 2002	Rok 2003	Rok 2004	Rok 2005	Rok 2006	Rok 2007	Rok 2008	Rok 2009	Rok 2010
Brachyterapia ^{106}Ru	67	72	67	71	54	108	73	57	87	115
Brachyterapia ^{125}I	53	54	45	72	55	64	70	73	72	71
Enukleacja	98	105	115	112	102	101	104	113	112	109
Wycięcie guza	57	53	41	39	50	54	52	63	62	59

Ryc. 6. Porównanie odsetków chorych z nowotworami wewnątrzgałkowymi leczonych różnymi metodami w poszczególnych latach analizowanego okresu.



4.2.1 Leczenie chirurgiczne

Do wycięcia guza zakwalifikowano chorych z nowotworem w obrębie przedniego odcinka błony naczyniowej. Byli to głównie chorzy z czerniakami tęczówki. Wykonywano zabieg przypadkowego wycięcia guza (irydektomię), jeżeli guz był mniejszy niż $\frac{1}{3}$ obwodu tęczówki. W przypadku zajęcia przez proces nowotworowy również ciała rzęskowego zabieg polegał na wycięciu czerniaka tęczówki wraz z segmentem ciała rzęskowego (irydocyclektomia). Niekiedy konieczne było poszerzenie zakresu zabiegu również o kąt przesączania (irydotrabekulektomia).

Enukleację mieli wykonaną chorzy, u których nowotwór wewnątrzgałkowy w badaniu ultrasonograficznym przekraczał 18 mm lub też pacjenci z wysokim ciśnieniem wewnątrzgałkowym i związanymi z nim silnymi dolegliwościami bólowymi przy braku użytecznej ostrości wzroku. Po usunięciu gałki ocznej wszczepiano implant oczodołowy Guthoffa, na powierzchnię którego naszywano 4 proste mięśnie oczodołowe.

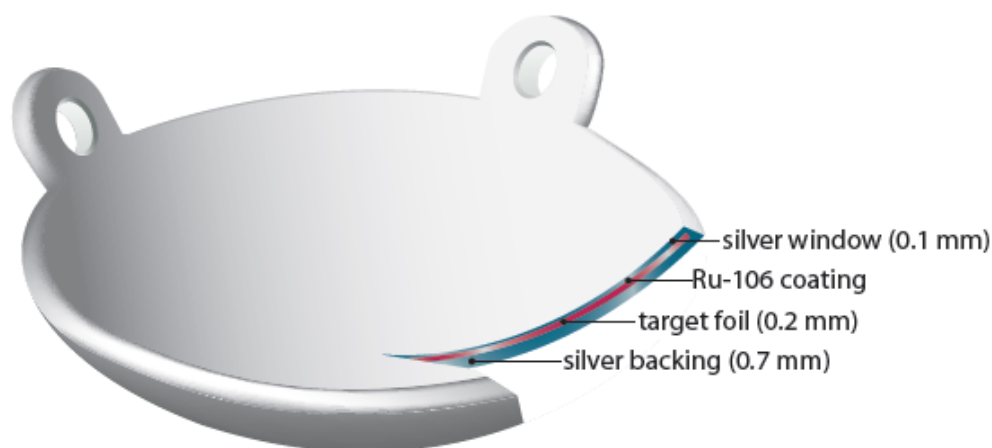
4.2.2 Brachyterapia

Aktualnie w Klinice Okulistyki i Onkologii Okulistycznej Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie stosowane są dwa typy aplikatorów promieniotwórczych. Od 1995 roku ^{106}Ru emitujący głównie promieniowanie beta (4 aplikatory wymieniane 1 raz w roku) i od 1997 roku również ^{125}I emitujący promieniowanie gamma (3 aplikatory z ziarnami wymienianymi co 2-3 miesiące).

W przypadku guzów wewnątrzgałkowych o wysokości do 5 mm stosowane są aplikatory ^{106}Ru , a dla guzów o wysokości powyżej 5 do maksymalnie 18 mm aplikatory ^{125}I . Dla aplikatora ^{106}Ru czas połowicznego rozpadu wynosi 369 dni, średnia energia elektronów 39 keV. Dla aplikatora ^{125}I czas połowicznego rozpadu wynosi 59,4 dni, średnia energia kwantów gamma 36 keV. Stosowane w naszej Klinice aplikatory ^{106}Ru na 10 mm mają moc dawki około 2,5 Gy/h, a aplikatory ^{125}I 0,5 Gy/h.

Aplikatory ^{106}Ru mają różne kształty i różną średnicę. Są okrągłe lub z wycięciem na nerw wzrokowy czy rogówkę. Przykładowe zdjęcie stosowanego w Klinice Okulistyki i Onkologii Okulistycznej Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie aplikatora ^{106}Ru firmy IBt Bebiq przedstawia ryc. 7.

Ryc. 7. Aplikator ^{106}Ru firmy IBt Bebiq. Rycina pochodzi z materiałów reklamowych.



Stosowane w Klinice Okulistyki i Onkologii Okulistycznej Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie aplikatory ^{125}I mają również różne kształty (okrągły oraz z wycięciem na nerw

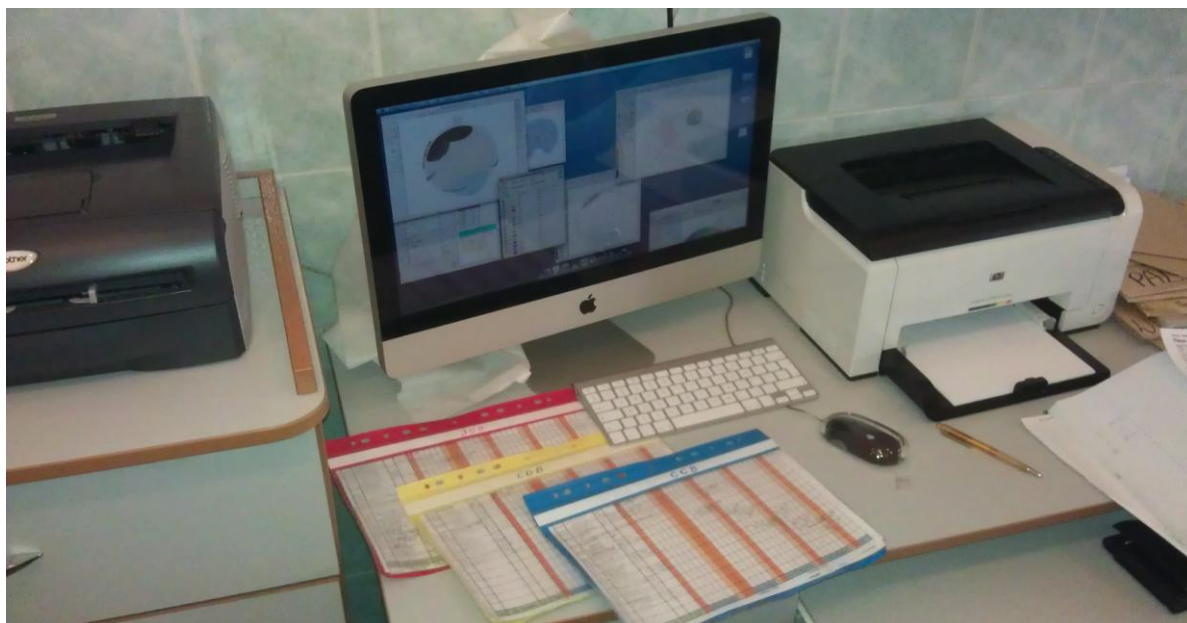
wzrokowy) i różną średnicę. Różnią się również ilością ziaren radioaktywnego ^{125}I . Przykładowe zdjęcie stosowanego przez Klinikę Okulistyki i Onkologii Okulistycznej Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie aplikatora ^{125}I firmy Eckert& Ziegler przedstawia ryc. 8.

Ryc. 8. Aplikator ^{125}I firmy Eckert& Ziegler. Rycina pochodzi z materiałów reklamowych.



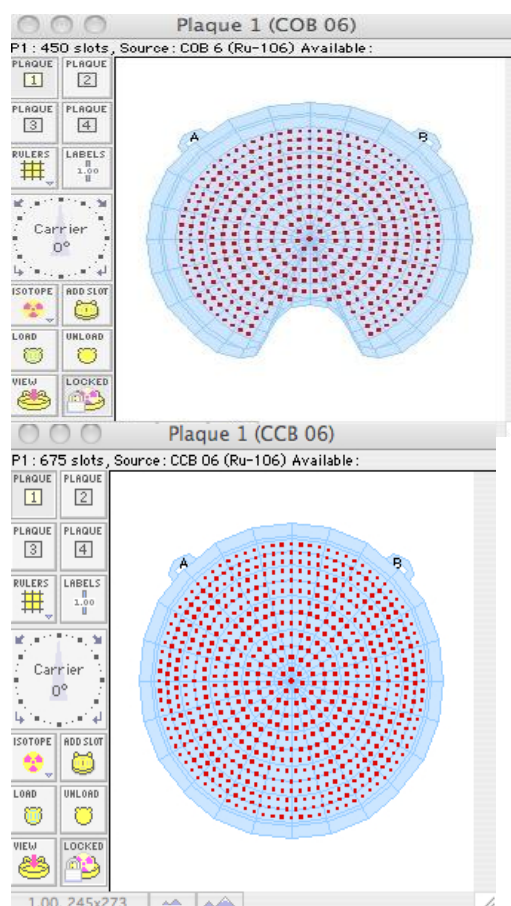
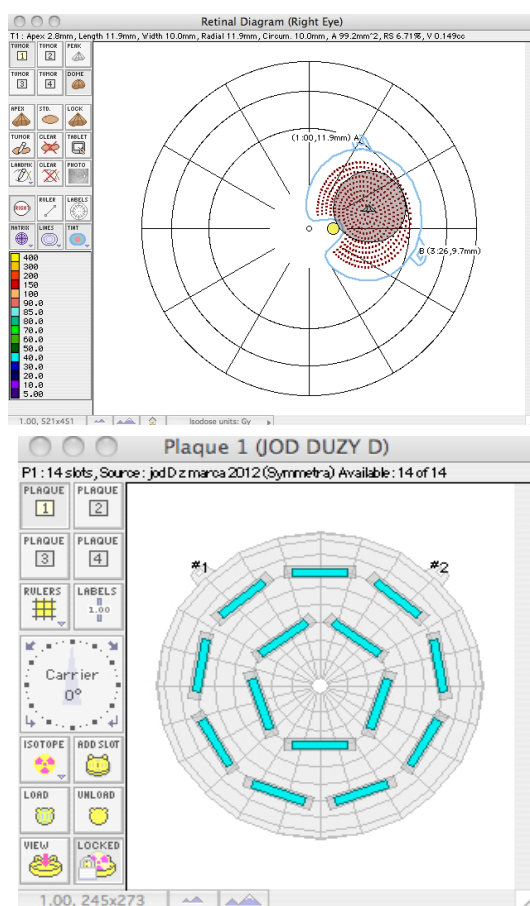
W Klinice Okulistyki i Onkologii Okulistycznej Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie planowanie napromieniowania odbywa się przy zastosowaniu programu komputerowego Plaque Simulator version 5.3.9., którego autorem jest Melvin Astraham. Dawka promieniowania obliczana jest na szczyt i podstawę guza. Kształt i wielkość dobierana jest tak, aby objąć również 2 mm marginesu zdrowej tkanki. Czas ekspozycji zależy od wielkości guza, ale również od aktywności źródła. System planowania leczenia stosowany w Klinice Okulistyki i Onkologii Okulistycznej Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie przedstawia ryc. 9 (materiały Kliniki Okulistyki i Onkologii Okulistycznej Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie).

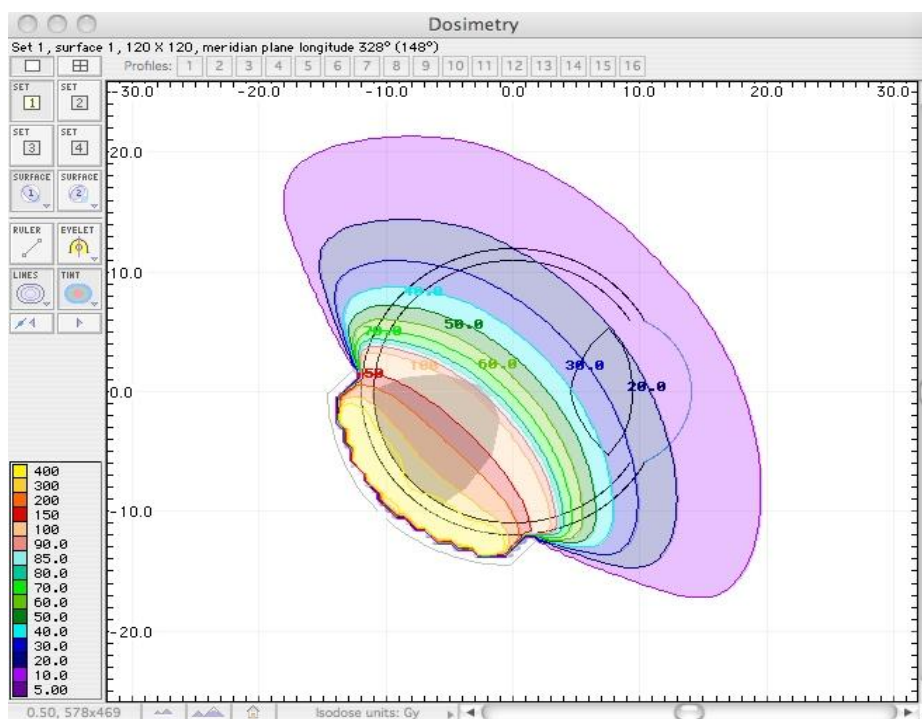
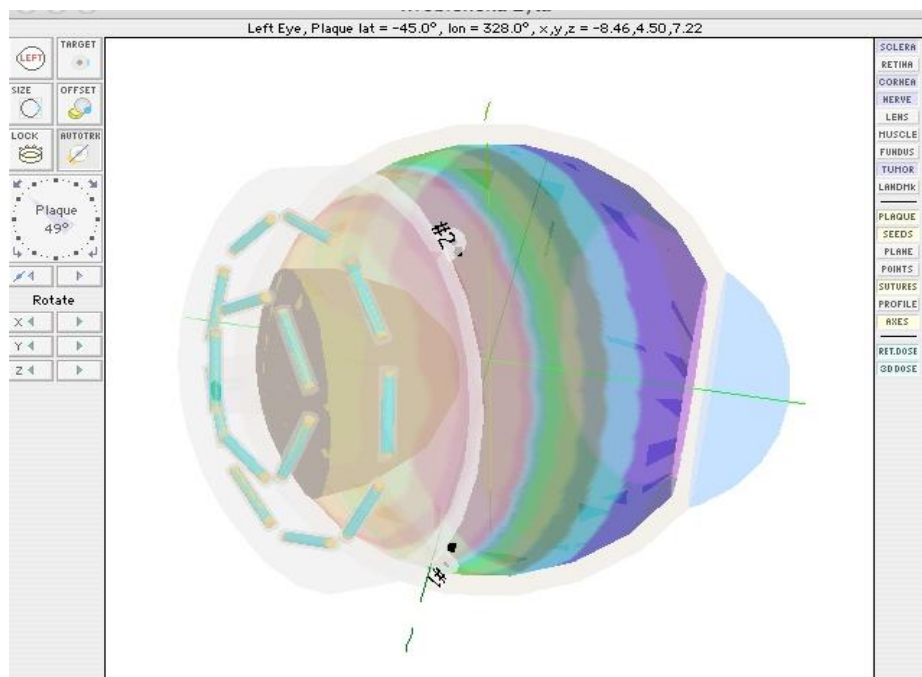
Ryc. 9. System planowania leczenia przy zastosowaniu programu komputerowego Plaque Simulator version 5.3.9.



Przykładowy rozkład izodoz promieniowania (materiały Kliniki Okulistyki i Onkologii Okulistycznej) przedstawiono na ryc. 10.

Ryc. 10. Przykładowy rozkład izodoz promieniowania.





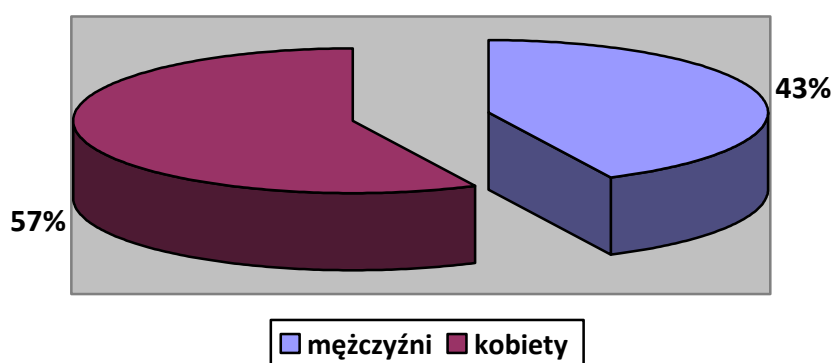
4.3 Grupa kontrolna

Wśród chorych hospitalizowanych w latach 2001-2010 w sposób losowy została wyłoniona grupa kontrolna licząca 315 osób, w celu przeprowadzenia analizy statystycznej. Byli to chorzy, u których nie wystąpiła jaskra wtórna po napromieniowaniu guza wewnątrzgałkowego.

Średni wiek w grupie kontrolnej wynosił 58,4 lata. Najmłodszy chory miał 18 lat, a najstarszy 90 lat.

Wśród 315 chorych z grupy kontrolnej większość stanowiły kobiety. Było ich 180. Mężczyzn było 135. Płeć chorych z grupy kontrolnej przedstawiono na ryc. 11.

Ryc. 11. Płeć chorych z grupy kontrolnej.



4.4 Metody analizy statystycznej

Opracowanie statystyczne zebranego materiału przygotowano w formie opisowej. Obejmowało liczebność i częstość występowania w procentach, wartość minimalną i maksymalną, średnią arytmetyczną oraz odchylenie standardowe badanej grupy pacjentów. Dane te przygotowano przy zastosowaniu arkusza kalkulacyjnego MS Excel Microsoft Office.

Do analizy statystycznej wykorzystano następujące testy:

- test t-Studenta,
- test chi-kwadrat Pearsona,
- test chi-kwadrat NW (Najmniejszej Wielokrotności).

Istotną różnicę pomiędzy grupami przyjęto za statystycznie zmienną dla wartości $p < 5\%$ (0,05). Dla braku statystycznej zmienności przyjęto skrót NS (Nieznamiennie Statystycznie).

Dla porównania dwóch parametrów ilościowych jednej zmiennej lub tego samego parametru dla różnych zmiennych zastosowano testy parametryczne, a dla cech jakościowych parametrów badanych zmiennych zastosowano testy nieparametryczne wielodzielczych tablic kontyngencji.

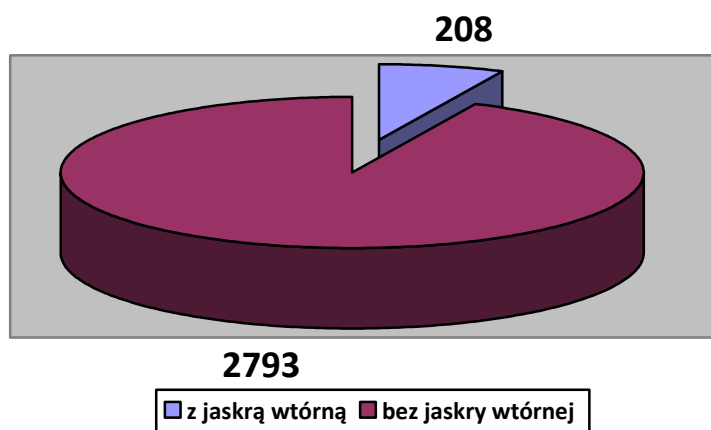
Analizę statystyczną przeprowadzono w oparciu o program Statistica ver 10.

5. Wyniki

5.1 Częstość występowania jaskry w grupie chorych z nowotworem wewnątrzgałkowym, rodzaje nowotworów wewnątrzgałkowych w badanej grupie

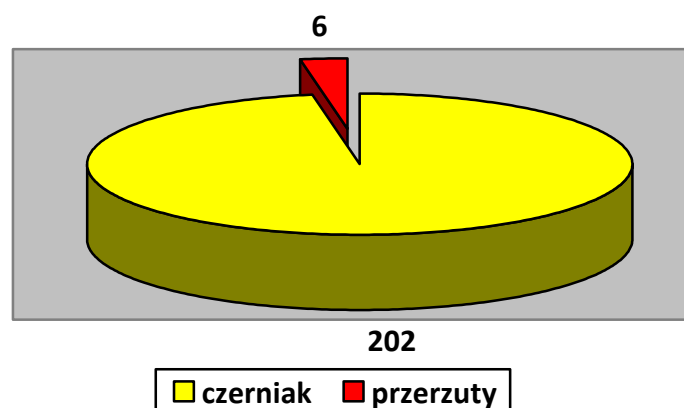
W ciągu 10 lat obserwacji jaskrę wtórną rozpoznano u 208 osób. Było to 6,93% wśród wszystkich chorych z guzami wewnątrzgałkowymi leczonych w Klinice Okulistyki i Onkologii Okulistycznej Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie w latach 2001-2010 (ryc. 12).

Ryc. 12. Grupa chorych z jaskrą wtórną wśród wszystkich leczonych z powodu nowotworów wewnątrzgałkowych.



U większości pacjentów z jaskrą wtórną, u których zdiagnozowano guz wewnątrzgałkowy, był to guz pierwotny. W 97% przypadków były to czerniaki gałki ocznej. Tylko 3% (6 chorych) miało wtórny nowotwór. Najczęstszym nowotworem, który w tej grupie (u 4 chorych) dawał przerzuty do gałki ocznej był rak oskrzela. Pozostałe dwa przypadki dotyczyły przerzutu raka piersi i tarczycy. 4 chorym rozpoznano guz przerzutowy na podstawie badania histopatologicznego, a 2 pozostałym na podstawie wywiadu i obrazu klinicznego. Liczbowy podział pacjentów z guzem wewnątrzgałkowym przedstawia ryc. 13.

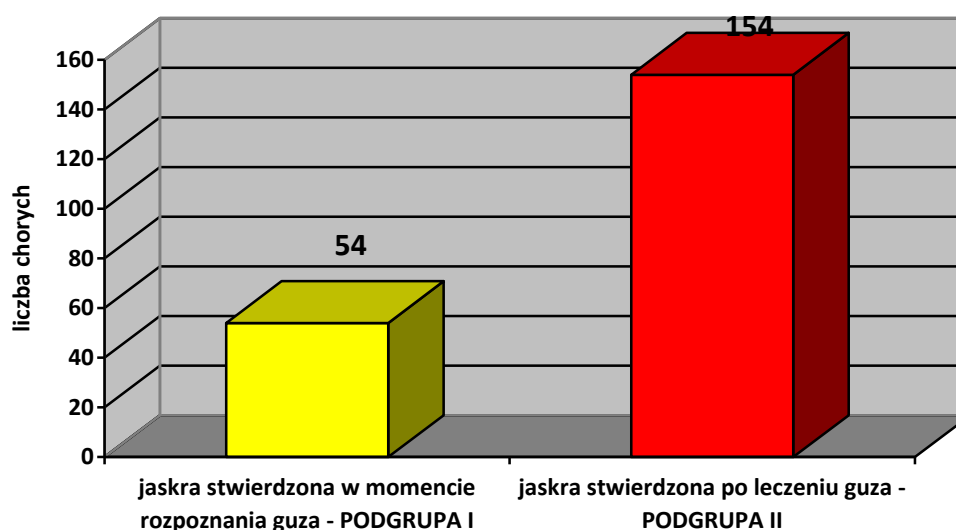
Ryc. 13. Rodzaje nowotworów wewnątrzgałkowych u chorych z jaskrą wtórną.



5.2 Czas rozpoznania jaskry u chorych z nowotworem wewnątrzgałkowym

Wtórna jaskrę stwierdzono w momencie diagnozy guza wewnątrzgałkowego (podgrupa I) lub po leczeniu (podgrupa II). U 54 osób rozpoznanie to było postawione na początku, przed rozpoczęciem terapii. Podgrupa I stanowiła 26% wśród wszystkich pacjentów z jaskrą wtórną i 1,8% wśród wszystkich osób hospitalizowanych w latach 2001-2010 z powodu guzów wewnątrzgałkowych. Natomiast 154 chorych (podgrupa II) miało jaskrę rozpoznaną po leczeniu. Stanowili oni 74% chorych z jaskrą wtórną i 5,13% wszystkich osób leczonych z powodu nowotworu wewnątrzgałkowego. Podział liczbowy chorych ze względu na moment rozpoznania jaskry wtórnej przedstawia ryc. 14.

Ryc. 14. Grupy chorych z jaskrą wtórną stwierdzoną w momencie rozpoznania nowotworu wewnątrzgałkowego oraz po leczeniu.

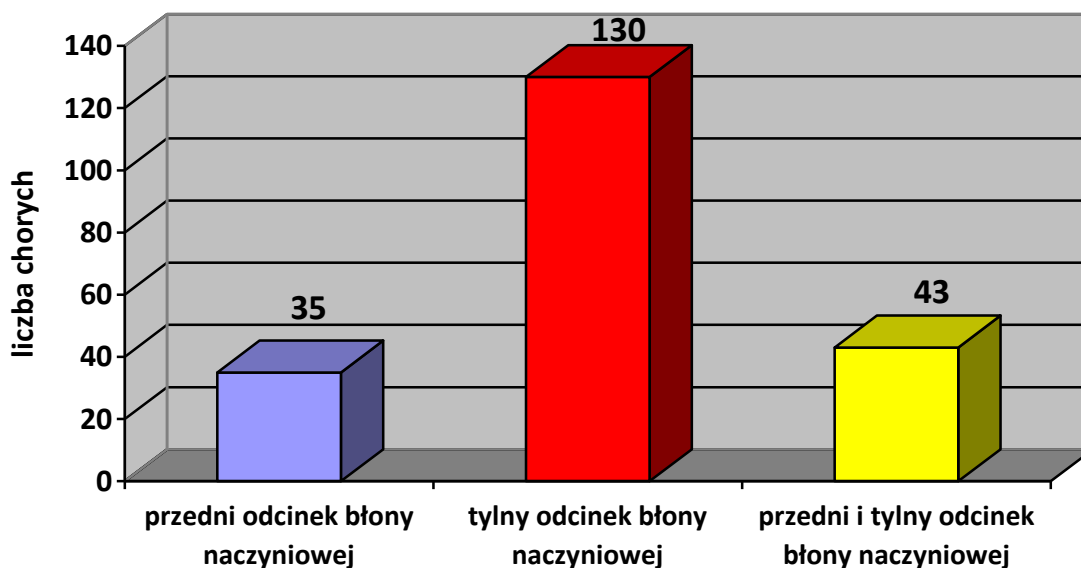


Średni czas od rozpoczęcia leczenia do rozpoznania jaskry wtórnej wynosił 18,9 miesięcy (odchylenie standardowe 21,9; mediana 13,79). Najdłuższy okres od wdrożenia leczenia do zdiagnozowania jaskry wtórnej wynosił 114,5 miesięcy. Najkrótszy okres miał miejsce przy równoczesnym rozpoznaniu guza wewnątrzgałkowego i jaskry wtórnej.

5.3 Lokalizacja nowotworu wewnątrzgałkowego w obu podgrupach chorych z jaskrą wtórną

Nowotwory wewnątrzgałkowe mogą być zlokalizowane w przednim, bądź tylnym odcinku błony naczyniowej. Proces nowotworowy może obejmować również cały odcinek błony naczyniowej. 35 pacjentów miało guz wewnątrzgałkowy tylko w przednim odcinku błony naczyniowej, co stanowiło 16,85% wśród wszystkich pacjentów z rozpoznaną jaskrą i 1,14% wśród wszystkich chorych hospitalizowanych w latach 2001-2010. Największą grupę stanowiły osoby, które miały guz zlokalizowany w tylnym odcinku błony naczyniowej. Pacjentów tych było 130. Stanowiło to 62,5% wszystkich osób z jaskrą i 4,33% wszystkich pacjentów. U 43 osób proces nowotworowy obejmował zarówno przedni jak i tylny odcinek błony naczyniowej. Pacjentów tych było 20,65% wśród pacjentów z jaskrą wtórną i 1,43% wśród całej grupy pacjentów. Lokalizację nowotworów wewnątrzgałkowych przedstawia ryc. 15.

Ryc. 15. Lokalizacja nowotworów wewnątrzgałkowych u wszystkich chorych z jaskrą wtórną.

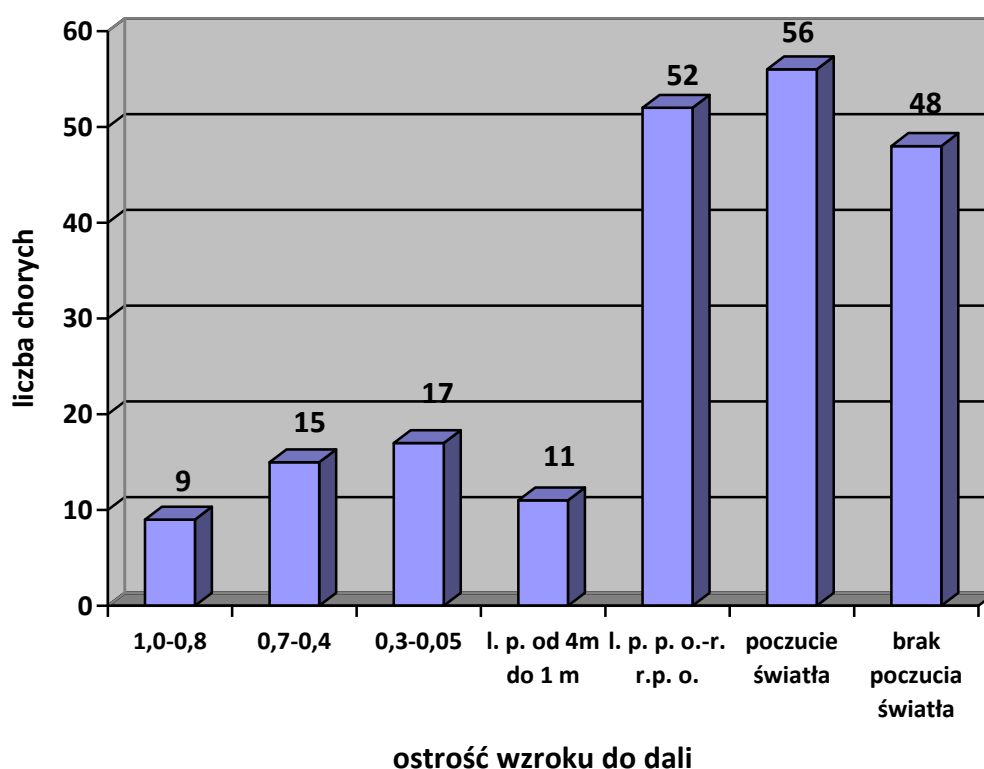


5.4 Ostrość wzroku w obu podgrupach chorych z jaskrą wtórną

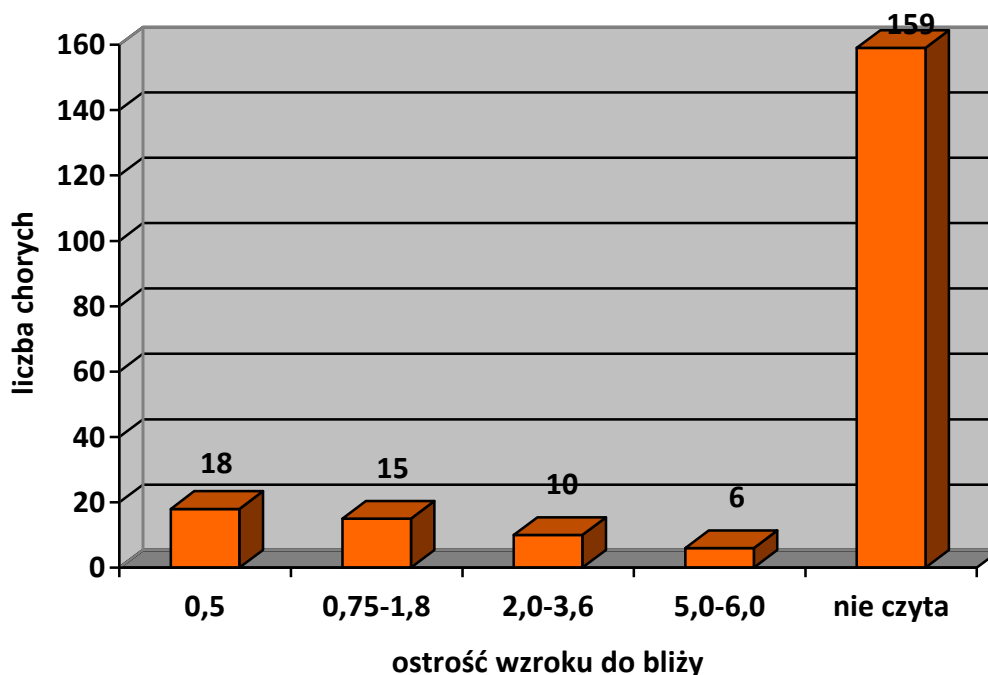
U pacjentów z podgrupy I, u których jaskra wtórna spowodowana była obecnością nowotworu wewnątrzgałkowego, jak również u chorych z podgrupy II z jaskrą popromienną, wyraźnie widać obniżenie ostrości wzroku zarówno do dali, jak i z bliskiej odległości. 75% pacjentów nie miało użytecznej ostrości wzroku. Ich ostrość wzroku do dali była na poziomie od liczenia palców przed okiem do braku poczucia światła. Liczbę pacjentów z jaskrą wtórną i nowotworem wewnątrzgałkowym z przedziałami ostrości wzroku do dali przedstawia ryc.16.

Pacjenci z grupy badanej (z podgrupy I i II) również z bliskiej odległości nie byli w stanie przeczytać najmniejszego optotypu. Dane dotyczące liczby pacjentów z jaskrą wtórną i nowotworem wewnątrzgałkowym z przedziałami ostrości wzroku do blizy przedstawia ryc.17.

Ryc.16. Ostrość wzroku do dali w grupie badanej (podgrupa I i II).



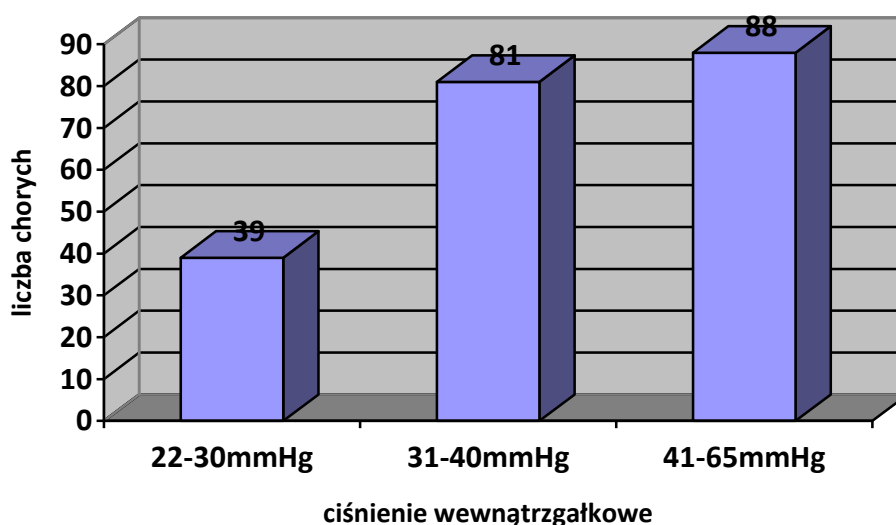
Ryc.17. Ostrość wzroku do bliży w grupie badanej (podgrupa I i II).



5.5 Ciśnienie wewnątrzgałkowe w obu podgrupach chorych z jaskrą wtórną

W badanej grupie chorych ciśnienie wewnątrzgałkowe mierzone wielokrotnie metodą tonometrii aplanacyjnej Goldmana miało wysokie wartości. Najwyższa wartość ciśnienia wewnątrzgałkowego wynosiła 65 mmHg, a najniższa 24 mmHg. Średnia wartość ciśnienia to 40,3 mmHg (mediana 38,0; odchylenie standardowe 10,7). Najmniej, tj. 39 chorych (19% badanej grupy) miało ciśnienia wewnątrzgałkowe poniżej 30 mmHg. Znacznie większą grupę osób stanowili pacjenci, których ciśnienie wewnątrzgałkowe mieściło się w zakresie od 31 do 40 mmHg. Osób tych było 81 (39% badanej grupy). Najliczniejsza grupa chorych miała bardzo wysokie wartości ciśnienia wewnątrzgałkowego. 88 pacjentów (42% analizowanej grupy chorych) miało ciśnienia wewnątrzgałkowe między 41 a 65 mmHg. Dane dotyczące liczby pacjentów z jaskrą wtórną i guzem wewnątrzgałkowym w przedziałach ciśnienia wewnątrzgałkowego przedstawia ryc. 18.

Ryc. 18. Ciśnienie wewnątrzgałkowe w grupie badanej (podgrupa I i II).



Wartości ciśnienia wewnątrzgałkowego w zdrowym oku mieściły się w zakresie normy. Średnia wartość ciśnienia wynosiła 14,5 mmHg (odchylenie standardowe 3,1; mediana 14,5). Najwyższe wartości ciśnienia nie przekraczały 21 mmHg. Najniższą wartość ciśnienia 2 mmHg zanotowano w zanikowej gałce ocznej u pacjenta po wcześniejszym urazie.

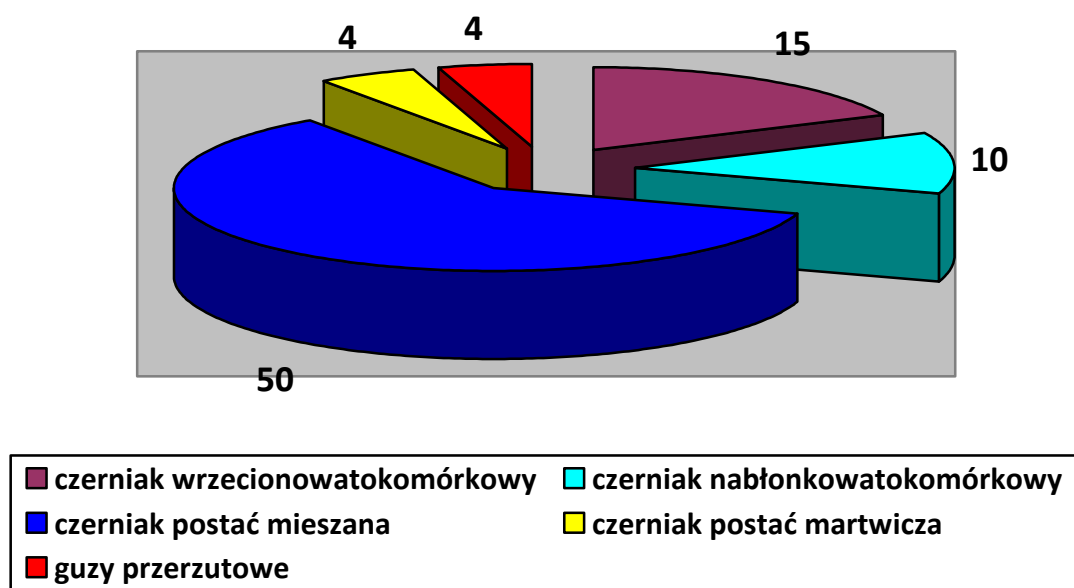
5.6 Enukleacja w obu podgrupach chorych z jaskrą wtórną

Wysokie wartości ciśnienia wewnątrzgałkowego i związane z nim silne dolegliwości bólowe były przyczyną usunięcia 83 gałek ocznych. Stanowiło to 40% badanej grupy chorych. Zdecydowaną większość enukleacji wykonano w podgrupie I (54 chorych, 26% całej grupy badanej). W podgrupie II usunięto gałkę oczną u 29 chorych (14% całej grupy badanej). Każda usunięta gałka oczna oceniana była histopatologicznie. U 4 chorych stwierdzono wtórny nowotwór gałki ocznej. W przypadku dwóch pacjentów, były to przerzuty raka anaplastycznego drobnokomórkowego płuc. W jednym przypadku był to przerzut raka brodawkowatego tarczycy i również w jednym wtórnym nowotworem był rak gruczołowy płuca.

W 95% przebadanych histopatologicznie gałkach ocznych stwierdzono obecność czerniaka naczyńiówki. W 50 przypadkach była to najczęstsza postać czerniaka, typ mieszany. U 15 osób stwierdzono czerniaka wrzecionowatokomórkowego, który ma najlepsze

rokowanie. Czerniaka nabłonkowatokomórkowego, który z kolei rokuje najgorzej stwierdzono w 10 przypadkach. Pozostałe 4 osoby miały rozpoznanego czerniaka martwiczego, w którym na skutek rozpadu guza nie można rozróżnić histologicznego typu komórek. Typ histologiczny guza nowotworowego w enukleowanych gałkach ocznych przedstawia ryc.19.

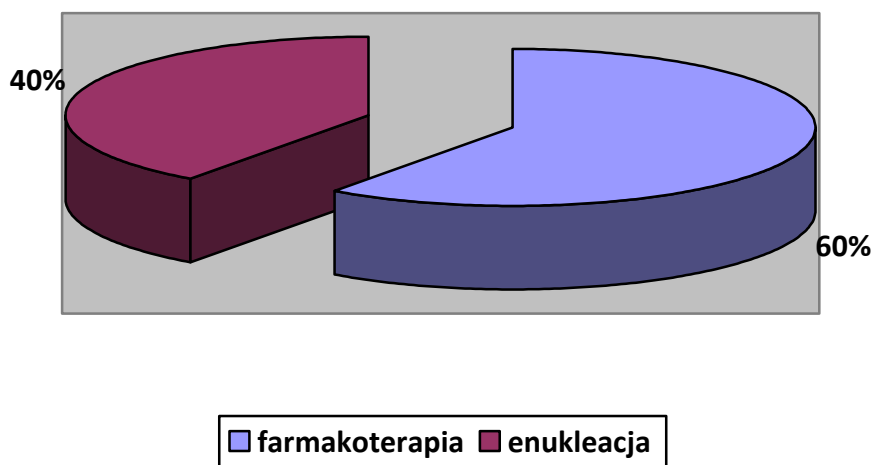
Ryc. 19. Typ histologiczny nowotworu w enukleowanych gałkach ocznych w grupie badanej (podgrupa I i II).



5.7 Leczenie jaskry w obu podgrupach chorych z jaskrą wtórną

W grupie pacjentów, u których nie było konieczności wykonania enukleacji gałki ocznej (60% chorych z jaskrą wtórną w przebiegu nowotworu wewnątrzgałkowego), zastosowano leczenie miejscowe uzyskując obniżenie ciśnienia wewnątrzgałkowego. Najczęściej stosowano beta-blokery, inhibitory anhidrazy węglanowej, alfa 2 sympatykomimetyki i mydriatyki. Czasowo zachodziła również konieczność zastosowania leków ogólnie odwadniających. Tylko u 4 chorych wykonano dodatkowo zabieg laserowy, przetwardówkową cyklofotokoagulację ciała rzęskowego, który miał na celu zmniejszenie produkcji cieczy wodnistej poprzez zniszczenie wyrostków ciała rzęskowego. Leczenie jaskry wtórnej przedstawia ryc.20.

Ryc. 20. Leczenie jaskry wtórnej.



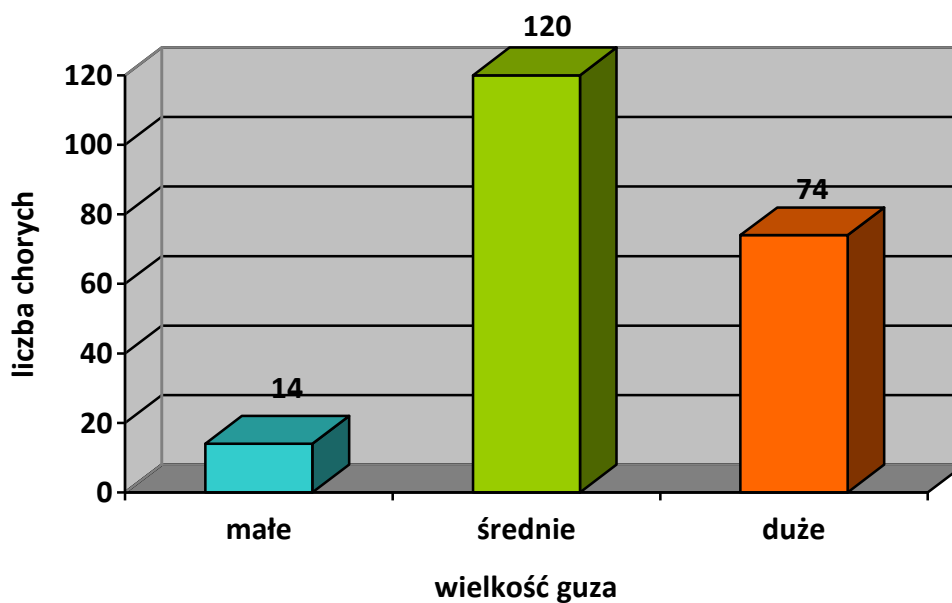
5.8 Wielkość nowotworu w obu podgrupach chorych z jaskrą wtórną

Nowotwory zarówno u chorych, u których jaskra wtórna była spowodowana obecnością nowotworu wewnątrzgałkowego, jak i u chorych, u których jaskra wystąpiła po napromieniowaniu były najczęściej średniej wielkości lub duże. Najmniej, bo tylko 14 było guzów małych, co stanowiło 7%. Średnie guzy tworzyły najliczniejszą grupę. Było ich 120, co stanowiło 58% spośród wszystkich pacjentów z jaskrą wtórną. Dużych guzów było 74, co odpowiadało 35% badanej grupy pacjentów. Wymiary guzów obliczano na podstawie pomiarów ultrasonograficznych. Wielkość guzów oceniano według klasyfikacji Collaborative Ocular Melanoma Study (COMS) zmodyfikowanej przez J.A. Shildsa. Wyniki przedstawiono w tab. 2 i na ryc. 21.

Tab. 2. Wielość nowotworów wewnątrzgałkowych w badanej grupie chorych wg klasyfikacji COMS w modyfikacji J.A. Shildsa.

Kategoria	Średnica podstawy [mm]	Grubość [mm]	Liczba chorych
Małe	4,0-8,0	1,0-2,4	14
Średnie	8,1-16,0	2,5 - 10,0	120
Duże	> 16,0	> 10,0	74

Ryc. 21. Wielkość nowotworów wewnątrzgałkowych w badanej grupie chorych.



5.9 Jaskra wtórna w grupie chorych po brachyterapii.

W analizowanym materiale 154 osoby były poddane brachyterapii (podgrupa II) z powodu nowotworu wewnątrzgałkowego.

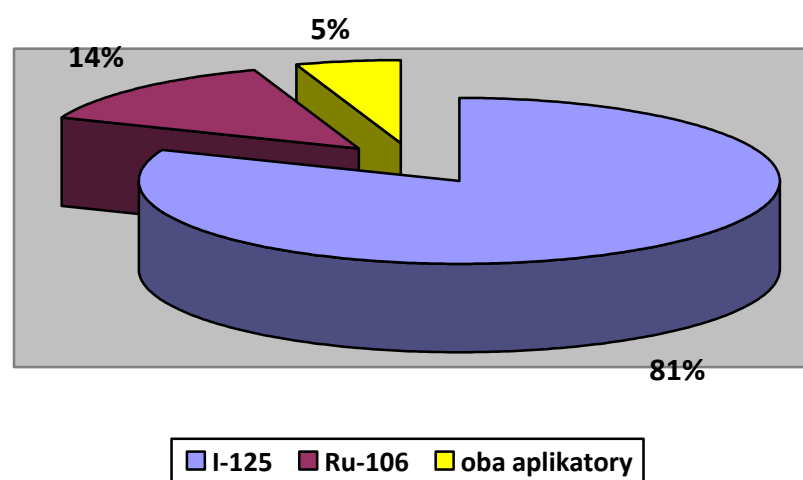
Najczęściej, bo u 125 chorych, z powodu dużych rozmiarów guza zastosowany był aplikator ^{125}I .

Zdecydowanie rzadziej stosowano aplikator ^{106}Ru . Grupa ta liczyła 21 osób. Wśród tych chorych z powodu wznowy procesu nowotworowego 4 osoby miały stosowany aplikator promieniotwórczy dwukrotnie.

8 chorych miało terapię łączoną. Zastosowano u nich zarówno aplikator ^{106}Ru , jak i aplikator ^{125}I . Dwoje tak leczonych pacjentów miało aplikator promieniotwórczy z użyciem ^{106}Ru zastosowany dwukrotnie, a jedna osoba trzykrotnie.

Liczbę pacjentów z zastosowanymi różnymi rodzajami aplikatorów promieniotwórczych przedstawia ryc. 22.

Ryc. 22. Liczba pacjentów leczonych różnymi aplikatorami (brachyterapią).



8 chorych, którzy mieli terapię łączoną z zastosowaniem obu aplikatorów zostało dołączonych do grupy z aplikatorami ^{106}Ru lub ^{125}I w zależności od tego po której brachyterapii jako powikłanie popromienne pojawiła się jaskra wtórna. Łącznie zatem grupa chorych, u których jaskra wtórna wystąpiła po zastosowaniu aplikatora ^{125}I liczyła 128 chorych, a po użyciu aplikatora ^{106}Ru 26 osób.

Średni czas napromieniowania aplikatorami ^{125}I w analizowanej grupie wynosił 75,41 h (odchylenie standardowe 32,32). Minimalny czas ekspozycji aplikatorów wynosił 24,5 h, a maksymalny 176,2 h.

Średni czas napromieniowania aplikatorami ^{106}Ru w analizowanej grupie wynosił 89,52 h (odchylenie standardowe 45,47). Minimalny czas ekspozycji aplikatorów ^{106}Ru wynosił 24,5 h, maksymalny zaś 192 h. 4 osoby miały zakładany aplikator promieniotwórczy dwukrotnie.

Dla obu typów aplikatorów średni czas ekspozycji wynosił 77,79 h (odchylenie standardowe 35,11). Minimalny czas napromieniowania 24,5 h, a maksymalny 192 h.

Średnia dawka promieniowania na szczyt guza dla chorych leczonych aplikatorami ^{125}I w analizowanej grupie wynosiła 101,69 Gy (odchylenie standardowe wynosiło 10,14). Minimalna dawka napromieniowania na szczyt guza wynosiła 78,2 Gy, a maksymalna 123,8 Gy.

Średnia zastosowana dawka na szczyt guza dla chorych leczonych aplikatorami ^{106}Ru w analizowanej grupie wynosiła 101,63 Gy (odchylenie standardowe 10,77). Minimalna dawka napromieniowania na szczyt guza wynosiła 80 Gy, a maksymalna 125,7 Gy.

Dla obu rodzajów aplikatorów średnia dawka na szczyt guza wynosiła 101,68 Gy (odchylenie standardowe: 10,22). Minimalna dawka napromieniowania na szczyt guza wynosiła 78,2 Gy a maksymalna 125,7 Gy.

Średnia dawka promieniowania jest obliczana nie tylko na szczyt nowotworów, ale również na ich podstawę. Dla chorych leczonych aplikatorami ^{125}I w analizowanej grupie dawka ta wynosiła 375,50 Gy (odchylenie standardowe 110,22). Minimalna dawka promieniowania wynosiła 128,9 Gy, a maksymalna 660 Gy.

Dla pacjentów, którzy mieli implantowany aplikator ^{106}Ru średnia dawka promieniowania u podstawy guza wynosiła 340,49 Gy (odchylenie standardowe wynosiło 124,48). Minimalna dawka u podstawy guza wynosiła 100,5 Gy, a maksymalna 670,1 Gy.

Dla obu typów aplikatorów średnia dawka obliczana na podstawę guza wynosiła 369,59 Gy (odchylenie standardowe 10,22). Minimalna dawka napromieniowania na podstawę guza wynosiła 100,5 Gy, a maksymalna 670,1 Gy.

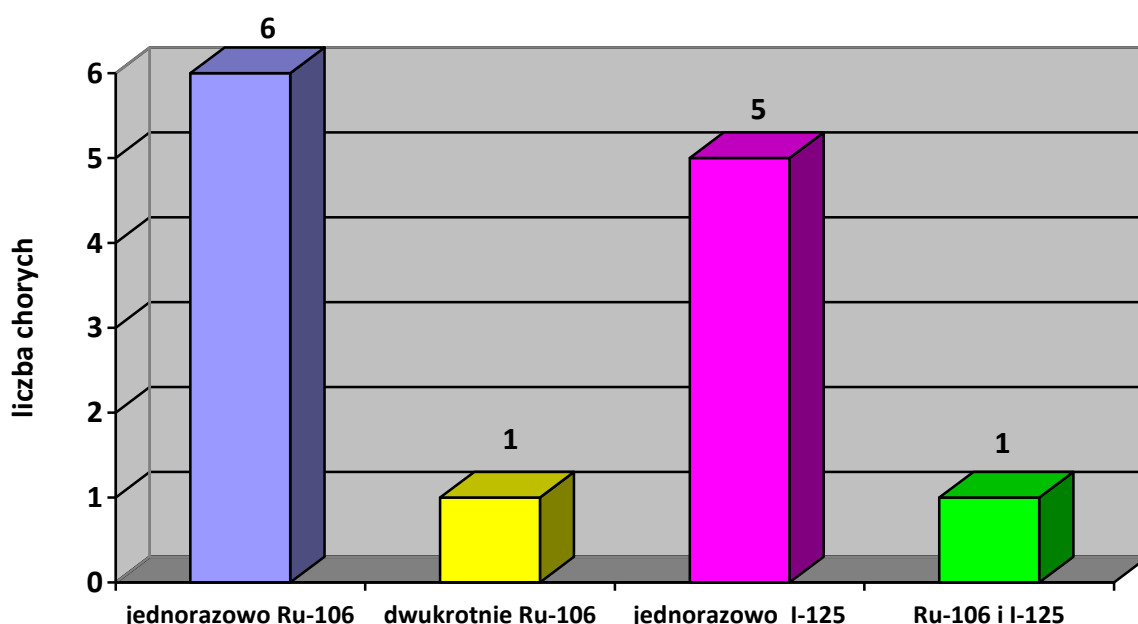
Wartości zastosowanych dawek promieniowania i czas ekspozycji w analizowanej podgrupie II przedstawiono w tab.3.

Tab. 3. Zakres stosowanych dawek promieniowania oraz czas napromieniowania dla poszczególnych aplikatorów w podgrupie II.

Parametr		Rodzaj aplikatora		Razem dla obu typów aplikatorów
		^{125}I	^{106}Ru	
Czas ekspozycji	Średni [h]	75,41	89,52	77,79
	SD	32,32	45,47	35,11
	Zakres [h]	Min: 24,5 Max: 176,2	Min: 24,5 Max: 192	Min: 24,5 Max: 192
Dawka na szczyt guza	Średnia [Gy]	101,69	101,63	101,68
	SD	10,14	10,77	10,22
	Zakres [Gy]	Min: 78,2 Max: 123,8	Min: 80 Max: 125,7	Min: 78,2 Max: 125,7
Dawka na podstawę guza	Średnia [Gy]	375,50	340,49	369,59
	SD	110,22	124,48	113,09
	Zakres [Gy]	Min: 128,9 Max: 660	Min: 100,5 Max: 670,1	Min: 100,5 Max: 670,1

Spośród 154 osób, które były leczone brachyterapią konieczne było zastosowanie również przezrzenicznej termoterapii (TTT) laserem diodowym u 13 pacjentów. Metoda ta nosi nazwę "kanapki". Przezrzeniczną termoterapię wykonano u 6 osób po zastosowaniu jednorazowym aplikatora ^{106}Ru oraz u jednej, która miała zastosowany aplikator ^{106}Ru dwukrotnie. Dodatkową termoterapię przezrzeniczną guza wewnątrzgałkowego wykonano również u 5 chorych po leczeniu izotopem ^{125}I oraz u jednej osoby, u której były użyte oba izotopy. Liczbę chorych, u których zastosowano metodę "kanapki" przedstawia ryc. 23.

Ryc. 23. Liczba chorych, u których po brachyterapii lub w trakcie brachyterapii zastosowano również termoterapię przezrzeniczną.

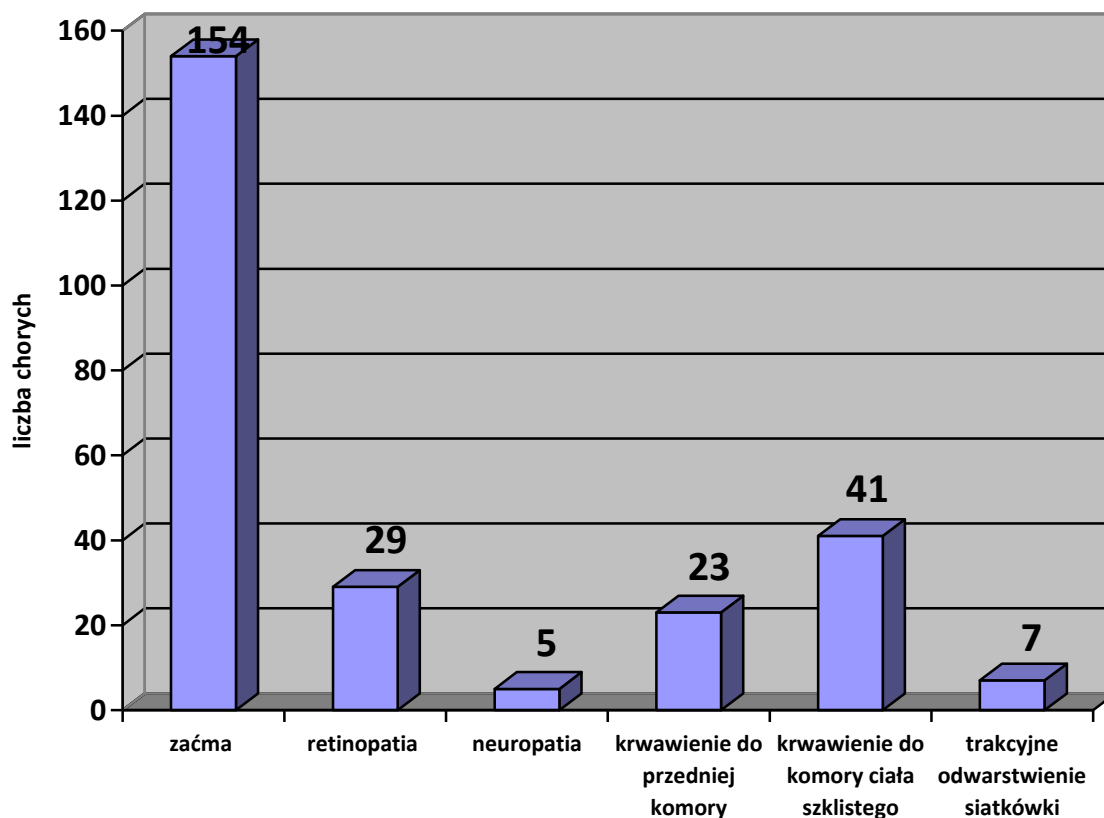


5.9.1 Współistniejące inne powikłania popromienne

U chorych po napromieniowaniu nowotworu wewnątrzgałkowego oprócz jaskry stwierdzono także obecność innych powikłań popromiennych. Najwięcej było zmętnień soczewki, do których doszło u 154 osób (100%). Popromienną retinopatię stwierdzono u 29 chorych (18,8%), natomiast neuropatię w 5 przypadkach (3,3%). Krwawienia do przedniej komory zaobserwowano u 23 osób (15%), a krwawienia do komory ciała szklatego u 41

pacjentów (26,6%). W 7 przypadkach (4,5%) stwierdzono trakcyjne odwarstwienie siatkówki. Współistnienie innych powikłań popromiennych w podgrupie II przedstawiono na ryc. 24.

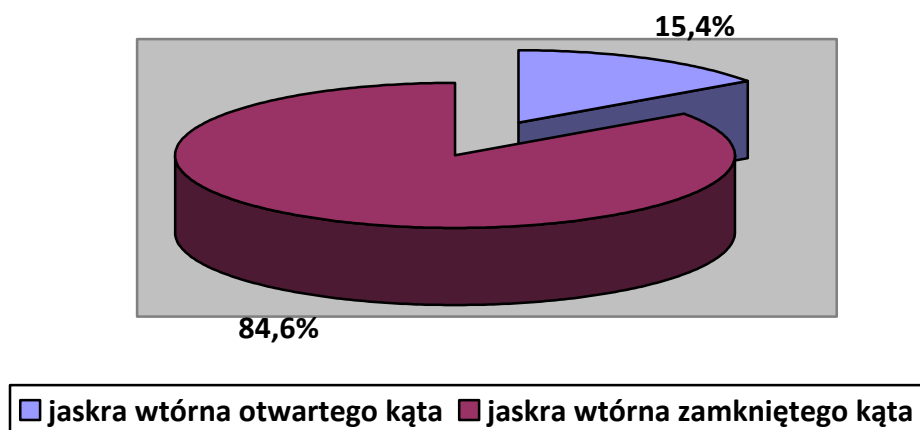
Ryc. 24. Inne powikłania popromienne w podgrupie II.



5.10 Mechanizmy jaskry wtórnej u chorych z nowotworem wewnątrzgałkowym w podgrupie I i II.

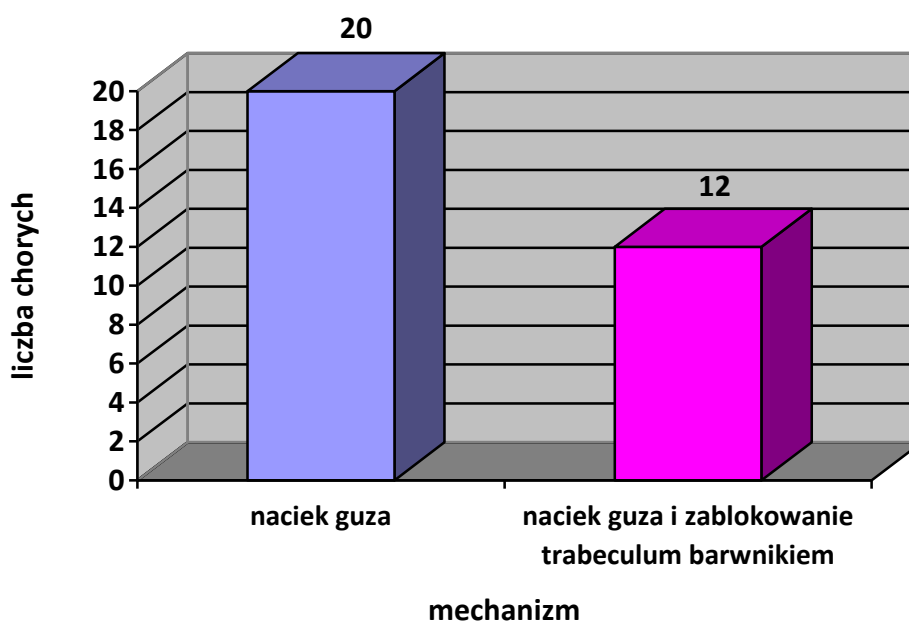
Jaskrę wtórną w przebiegu nowotworów wewnątrzgałkowych można podzielić na dwie grupy. Jaskrę wtórną otwartego kąta i jaskrę wtórną zamkniętego kąta. Chorzy z jaskrą wtórną otwartego kąta stanowili mniej liczną grupę. Były to 32 osoby, co stanowiło 15,4% badanej grupy. Liczniejszą grupę stanowili chorzy z jaskrą wtórną zamkniętego kąta. Było to 176 osób, co stanowiło 84,6% analizowanej grupy. Typy jaskry wtórnej przedstawiono na ryc. 25.

Ryc. 25. Typy jaskry wtórnej.



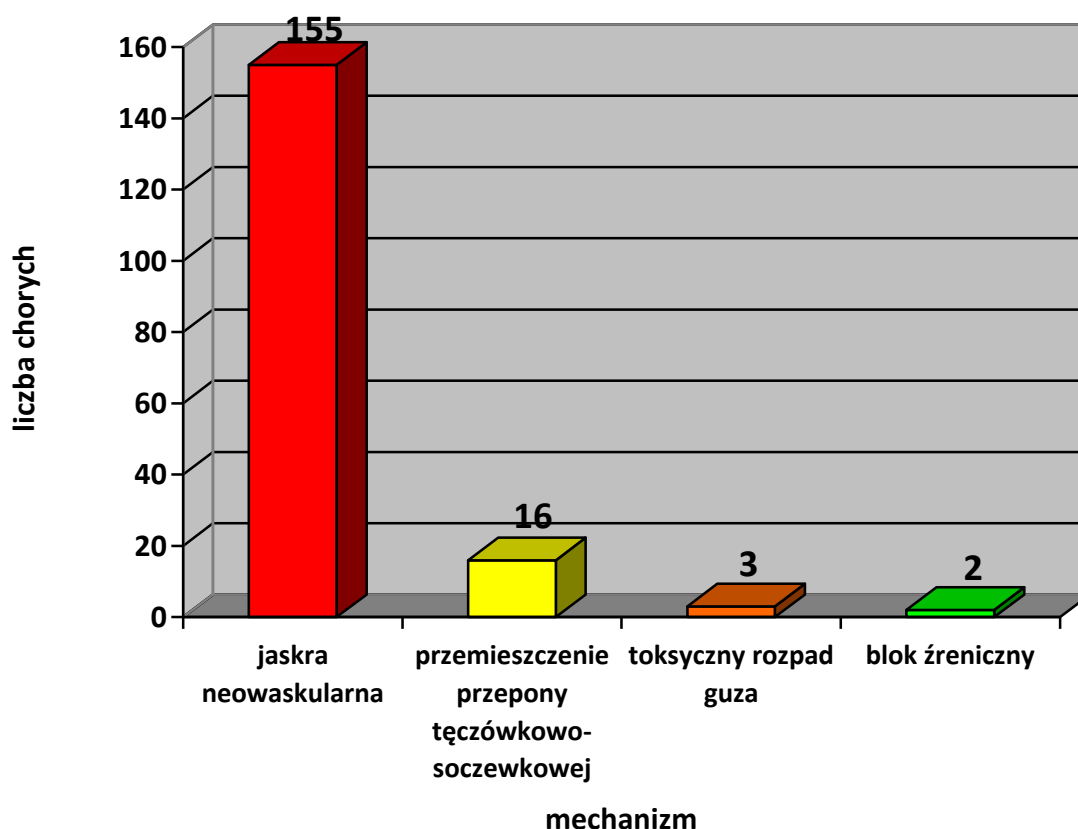
Jaskra wtórna otwartego kąta spowodowana była w analizowanym materiale naciekiem kąta przesączania przez nowotwór wewnątrzgałkowy. Tak było w 20 przypadkach (9,6%). Niekiedy oprócz nacieku kąta przesączania siateczka beleczkowania była zablokowana przez barwnik. Ten typ jaskry wtórnej występował w 12 przypadkach guzów ciała rzęskowego rozrastającego się okrężnie (ring melanoma), co stanowiło 5,8% wśród całej grupy jaskry wtórnej w przebiegu nowotworów wewnątrzgałkowych. Mechanizmy jaskry wtórnej otwartego kąta przedstawiono na ryc. 26.

Ryc. 26. Mechanizmy jaskry wtórnej otwartego kąta.



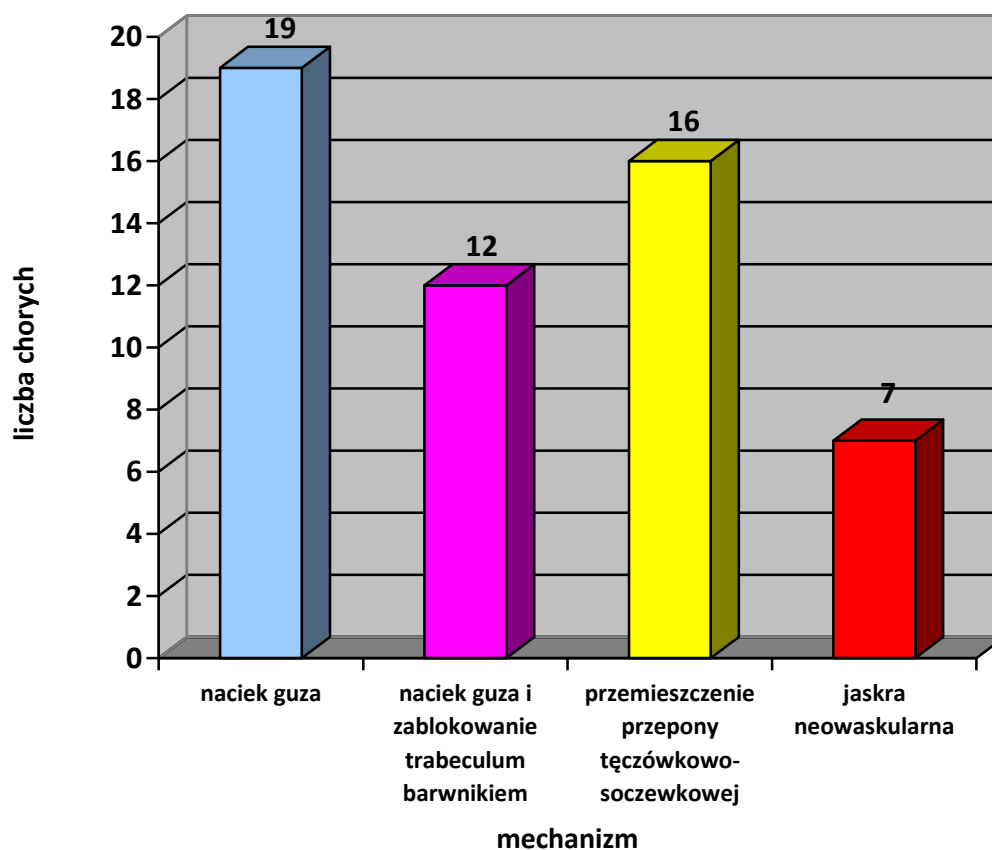
Najliczniejszą grupą wśród chorych z jaskrą wtórną zamkniętego kąta byli pacjenci z jaskrą neowaskularną, z obecnością nowotworstwa naczyniowego tęczówki i powstaniem zrostów przednich w kącie przesączania. Były to 155 osoby (88,1% analizowanej grupy). Kolejne 16 osób (9,1% analizowanej grupy) to chorzy z dużym guzem wewnątrzgałkowym powodującym przesunięcie do przodu przepony tęczówkowo-soczewkowej, zamykające kąt przesączania. Na skutek martwiczego rozpadu dużego guza wewnątrzgałkowego i odczynu zapalnego z wytworzeniem zrostów przednich dochodzi do utrudnienia odpływu cieczy wodnistej i jaskry wtórnej zamkniętego kąta. Było 3 takich chorych (1,7% analizowanej grupy). Najmniej liczną grupę stanowili pacjenci ze zrostami tylnymi po brachyterapii, którzy nie mieli nowotworstwa naczyniowego tęczówki. Zrosty wywołały blok źreniczny i utrudnienie odpływu cieczy wodnistej z tylnej do przedniej komory. Chorych tych było 2 (1,1% analizowanej grupy). Mechanizmy jaskry wtórnej zamkniętego kąta przedstawiono na ryc. 27.

Ryc. 27. Mechanizmy jaskry wtórnej zamkniętego kąta.



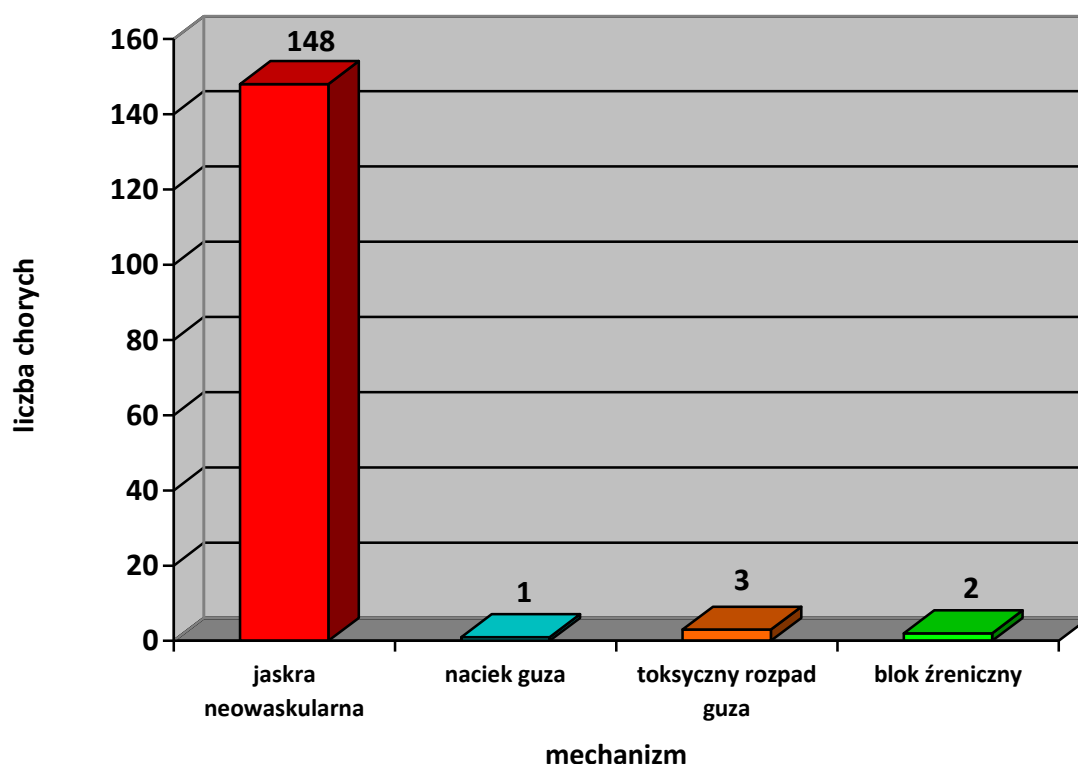
Mechanizmy jaskry wtórnej w nowotworach wewnątrzgałkowych przedstawiały się odmiennie w zależności od momentu rozpoznania jaskry. Wśród 54 osób, które miały stwierdzoną jaskrę wtórną wraz z rozpoznaniem nowotworu wewnątrzgałkowego (podgrupa I), u 19 występował naciek w obrębie beleczkowania. Chorzy ci stanowili 35% chorych w podgrupie I. W 12 przypadkach oprócz nacieku, beleczkowanie było zatkane przez barwnik (22%). U 16 chorych duży guz przesunął do przodu przeponę tęczówkowo-soczewkową i zamykał kąt przesączania (30%). W 7 przypadkach była to jaskra neowaskularna (13%). Ryzyko współistniejącej jaskry dla chorych z nowotworami przedniego odcinka błony naczyniowej w analizowanym materiale wynosi 13%, a dla guzów tylnego odcinka błony naczyniowej 1,2%. Mechanizmy rozwoju jaskry wtórnej u chorych z guzem wewnątrzgałkowym i jaskrą wtórną zdiagnozowaną w momencie rozpoznania nowotworu wewnątrzgałkowego przedstawiono na ryc. 28.

Ryc. 28. Mechanizmy rozwoju jaskry wtórnej w podgrupie I.



W grupie 154 osób, które miały jaskrę wtórną zdiagnozowaną po leczeniu nowotworu wewnątrzgałkowego (podgrupa II), byli głównie chorzy po brachyterapii z jaskrą neowaskularną. Było ich 148 (96%). Jedynie 3 osoby miały jaskrę powstałą na skutek toksycznego rozpadu guza (2%). Natomiast 2 pacjentów miało blok źreniczny ze zrostami tylnymi (1,3%), a u 1 chorego stwierdzono naciekanie kąta przesączania z powodu wznowy (0,7%). Mechanizmy jaskry wtórnej u chorych z jaskrą popromienną (rozpoznaną po leczeniu nowotworu wewnątrzgałkowego) przedstawiono na ryc. 29.

Ryc. 29. Mechanizmy rozwoju jaskry wtórnej w podgrupie II.

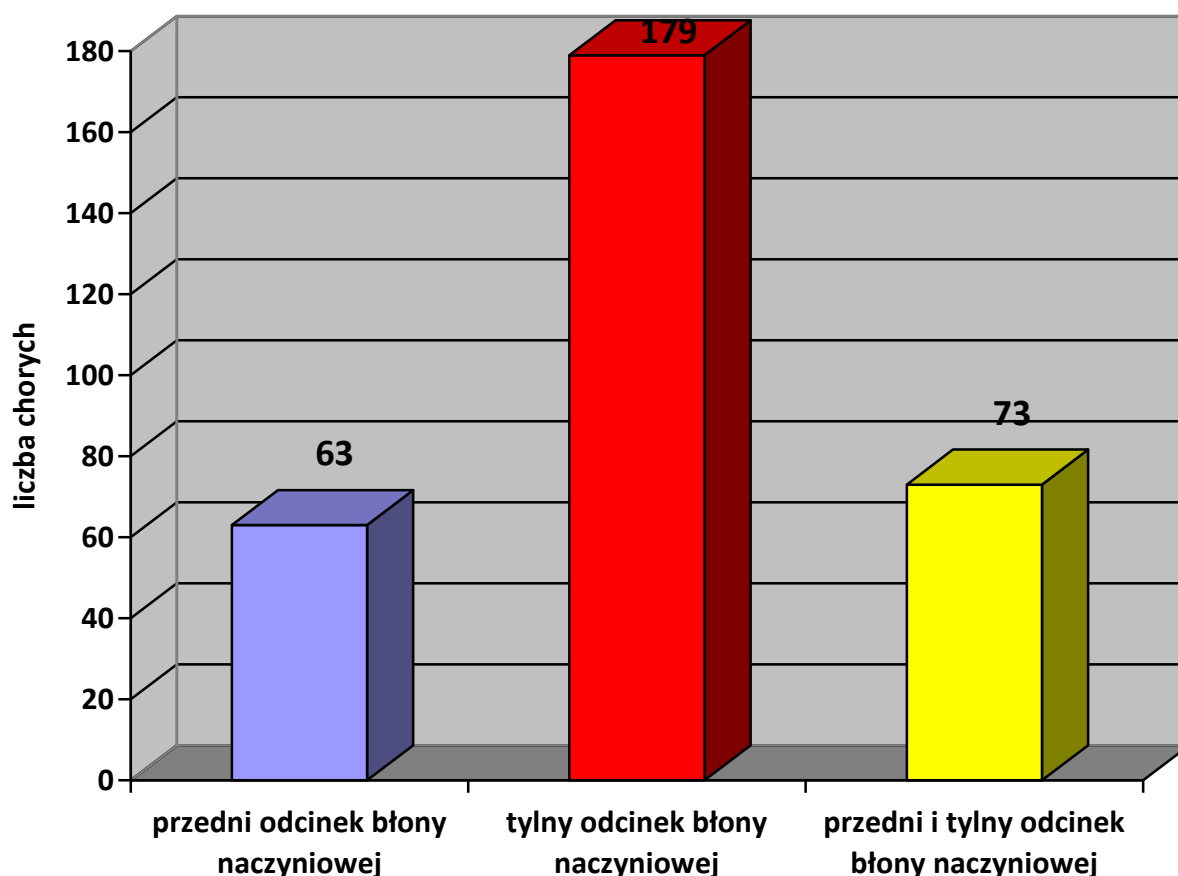


W grupie pacjentów z jaskrą neowaskularną dodatkowym elementem wpływającym na produkcję czynników wazoproliferacyjnych było całkowite odwarstwienie siatkówki stwierdzone u 7 chorych oraz przebyty wcześniej zakrzep żyły centralnej siatkówki u 2 pacjentów. Również choroby ogólnoustrojowe mogą przyspieszać proces nowotworzenia naczyń. Wśród chorych z jaskrą wtórną w przebiegu guza wewnątrzgałkowego 26 chorych miało w wywiadzie cukrzycę typu II. Częstość występowania jaskry popromiennej wynosiła 11%.

5.11 Lokalizacja nowotworu wewnątrzgałkowego w grupie kontrolnej

W grupie kontrolnej (315 osób) najczęściej guzów wewnątrzgałkowych zlokalizowanych było w tylnym odcinku błony naczyniowej. Takie umiejscowienie nowotworu stwierdzono u 179 chorych (56,8%). Pacjentów z guzami w przednim odcinku było 63 (20,0%). W 73 przypadkach (23,2%) nowotwór zajmował obie części błony naczyniowej. Lokalizację guzów wewnątrzgałkowych w grupie kontrolnej przedstawiono na ryc.30.

Ryc. 30. Lokalizacja nowotworów wewnątrzgałkowych w grupie kontrolnej.



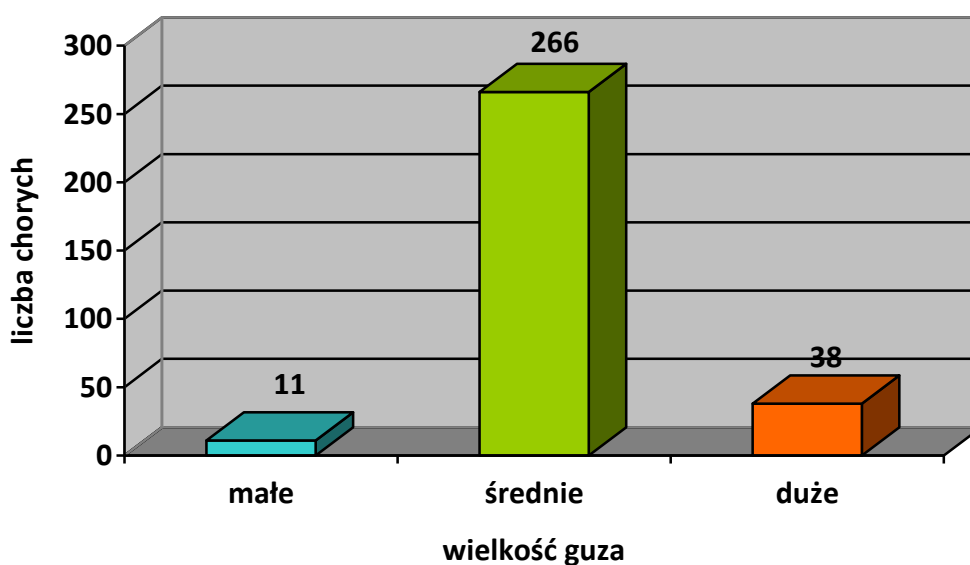
5.12 Wielkość nowotworu wewnątrzgałkowego w grupie kontrolnej

Najwięcej chorych (266, tj. 84,5%) poddanych brachyterapii w grupie kontrolnej miało guzy wewnątrzgałkowe średniej wielkości. Chorych z guzem dużym było zdecydowanie mniej, bo tylko 38 osób (12%), a najmniej z guzem o małych wymiarach, bo zaledwie 11 osób (3,5%). Wymiary guzów obliczano na podstawie pomiarów ultrasonograficznych. Wielkość guzów oceniano według klasyfikacji Collaborative Ocular Melanoma Study (COMS) zmodyfikowanej przez J. A. Shildsa. Wyniki przedstawiono w tab. 4 i na ryc. 31.

Tab. 4. Wielkość nowotworów wewnątrzgałkowych w badanej grupie kontrolnej wg klasyfikacji COMS w modyfikacja J.A. Shildsa.

Kategoria	Średnica podstawy [mm]	Grubość [mm]	Liczba chorych
Małe	4,0-8,0	1,0-2,4	11
Średnie	8,1-16,0	2,5 - 10,0	266
Duże	> 16,0	> 10,0	38

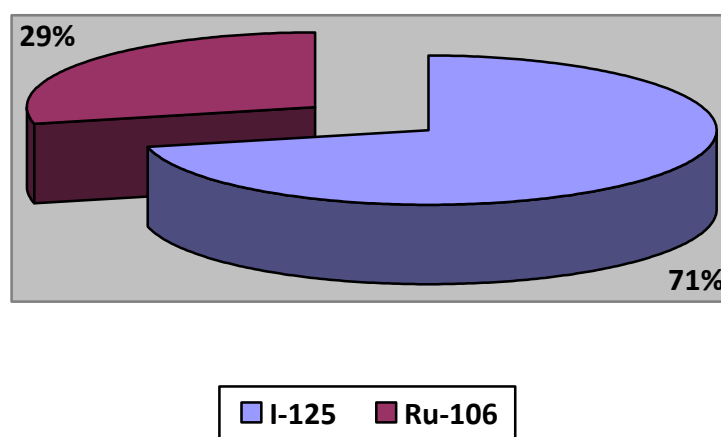
Ryc. 31. Wielkość nowotworów wewnątrzgałkowych w grupie kontrolnej.



5.13 Brachyterapia w grupie kontrolnej

Wśród 315 chorych było 225 pacjentów leczonych aplikatorami ^{125}I oraz 90 osób po brachyterapii ^{106}Ru (ryc. 32).

Ryc. 32. Liczba pacjentów leczonych aplikatorem ^{106}Ru i ^{125}I w grupie kontrolnej.



Średni czas napromieniowania aplikatorami ^{125}I w grupie kontrolnej wynosił 81,5 h (odchylenie standardowe 34,2). Minimalny czas ekspozycji na promieniowanie wynosił 24,5 h, a maksymalny 176,2 h.

Średni czas napromieniowania aplikatorami ^{106}Ru w grupie kontrolnej wynosił 142,3 h (odchylenie standardowe 38,2). Minimalny czas ekspozycji na promieniowanie dla ^{106}Ru wynosił 25 h, maksymalny zaś 293 h.

Dla całej grupy kontrolnej średni czas napromieniowania wynosił: 89,3 h (odchylenie standardowe 43,6). Minimalny czas napromieniowania 24,5 h, a maksymalny 293 h.

Średnia dawka promieniowania zastosowana na szczyt guza u chorych w grupie kontrolnej leczonych aplikatorami ^{125}I wynosiła 99,4 Gy (odchylenie standardowe wynosiło

10,8). Minimalna dawka na zastosowana na szczyt guza wynosiła 80 Gy, a maksymalna 124,1 Gy.

Średnia zastosowana dawka promieniowania na szczyt guza u chorych w grupie kontrolnej leczonych aplikatorami ^{106}Ru wynosiła 93,8 Gy (odchylenie standardowe 8,8). Minimalna dawka promieniowania na szczyt guza wynosiła 80 Gy, a maksymalna 120 Gy.

Dla obu typów aplikatorów średnia dawka na szczyt guza w grupie kontrolnej wynosiła 97,7 Gy (odchylenie standardowe 43,6). Minimalna dawka promieniowania na szczyt guza wynosiła 80 Gy, a maksymalna 124,1 Gy.

Średnia dawka promieniowania na podstawę guza wewnątrzgałkowego u chorych leczonych aplikatorem ^{125}I w grupie kontrolnej wynosiła 360,2 Gy (odchylenie standardowe 123,9). Minimalna dawka promieniowania wynosiła 140,8 Gy, a maksymalna 772,4 Gy.

U pacjentów, u których stosowano aplikator ^{106}Ru , średnia dawka promieniowania na podstawę guza wewnątrzgałkowego wynosiła 406,8 Gy (odchylenie standardowe 185,1). Minimalna dawka u podstawy guza wynosiła 100,5 Gy a maksymalna 878,4 Gy.

Dla obu typów aplikatorów w grupie kontrolnej średnia dawka na podstawę nowotworu wewnątrzgałkowego wynosiła 373,5 Gy (odchylenie standardowe 145,5). Minimalna dawka promieniowania na szczyt guza wynosiła 100,5 Gy, a maksymalna 878,4 Gy.

Wartości zastosowanych dawek promieniowania i czas ekspozycji w grupie kontrolnej przedstawiono w tab. 5.

Tab. 5. Zakres stosowanych dawek promieniowania oraz czas napromieniowania dla poszczególnych aplikatorów w grupie kontrolnej

Parametr		Rodzaj aplikatora		Razem dla obu typów aplikatorów
		^{125}I	^{106}Ru	
Czas ekspozycji	Średni [h]	81,5	142,3	89,3
	SD	34,2	38,2	43,6
	Zakres [h]	Min: 24,5 Max: 176,2	Min: 25 Max: 293	Min: 24,5 Max: 293
Dawka na szczyt guza	Średnia [Gy]	93,8	99,4	97,7
	SD	8,8	10,8	43,6
	Zakres [Gy]	Min: 80 Max: 120	Min: 80 Max: 124,1	Min: 80 Max: 124,1
Dawka na podstawę guza	Średnia [Gy]	406,8	360,2	373,5
	SD	185,1	123,9	145,5
	Zakres [Gy]	Min: 100,5 Max: 878,4	Min: 140,8 Max: 772,4	Min: 100,5 Max: 878,4

5.14 Analiza statystyczna

5.14.1 Analiza statystyczna zależności wystąpienia jaskry wtórnej od wieku (dla grupy badanej i grupy kontrolnej)

Analizę statystyczną zależności wystąpienia jaskry od wieku chorych w grupie badanej i grupie kontrolnej przedstawiono w tab.6.

Tab. 6. Analiza statystyczna zależności wystąpienia jaskry od wieku. Test t-Studenta dla prób niezależnych.

	Średnia - bez jaskry	Średnia - jaskra	t	p	Liczba pacjentów bez jaskry (grupa kontrolna)	Liczba pacjentów z jaskrą (grupa badana)	SD - bez jaskry	SD - jaskra
Wiek (NS)	58,47	57,89	0,47	0,63	315	208	13,83	13,19

Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy wieku chorych w grupie kontrolnej i grupie badanej.

5.14.2 Analiza statystyczna zależności wystąpienia jaskry wtórnej od płci (dla grupy badanej i grupy kontrolnej)

Analizę statystyczną płci chorych w grupie badanej i grupie kontrolnej przedstawiono w tab. 7.

Tab. 7. Analiza statystyczna zależności wystąpienia jaskry wtórnej od płci chorych.

Test nieparametryczny wielodzielczych tablic kontyngencji 2x2. Potwierdzono również testem chi-kwadrat NW (Najmniejszej Wielokrotności).

(wg Pearsona $\chi^2 = 0,095$ dla $p=0,75$).

	Zmienna	jaskra - 0	jaskra - 1	Wiersz - Razem
Liczba	mężczyźni	160	124	284
% z kolumny		50,79%	52,17%	
% z wiersza		59,70%	40,30%	
% z całości		30,65%	20,69%	51,34%
Liczba	kobiety	155	84	239
% z kolumny		49,21%	47,83%	
% z wiersza		61,02%	38,98%	
% z całości		29,69%	18,97%	48,66%
Liczba	Ogółem	315	208	523
% z całości		60,34%	39,66%	

	Chi-kwadrat	p
Chi² Pearsona	0,0952590	0,75759
Chi² NW	0,0952722	0,75758

Wystąpienie jaskry wtórnej, u chorych z guzem wewnątrzgałkowym nie jest zależne od płci chorych.

5.14.3. Analiza statystyczna zależności wystąpienia jaskry wtórnej od wielkości guza wewnątrzgałkowego (dla grupy badanej i grupy kontrolnej)

Analizie statystycznej poddano: południkową średnicę podstawy guza wewnątrzgałkowego, równoleżnikową średnicę podstawy, grubość guza bez ściany gałki ocznej, oraz grubość guza obliczoną ze ścianą gałki ocznej. Wyniki przedstawiono w tab. 8 i tab. 9.

Tab. 8. Analiza statystyczna parametrów: południkowej średnicy podstawy guza wewnątrzgałkowego, równoleżnikowej średnicy podstawy i grubości guza bez ściany gałki ocznej, obliczanych na podstawie badania ultrasonograficznego. Test t-Studenta dla prób niezależnych (dla grupy badanej i grupy kontrolnej).

	Średnia - bez jaskry	Średnia - jaskra	t	p	Liczba pacjentów bez jaskry	Liczba pacjentów z jaskrą	SD- bez jaskry	SD- jaskra
południkowa średnica podstawy w mm	13,02	14,25	2,77	0,005836	315	208	3,83	5,64
równoleżnikowa średnica podstawy mm	12,71	14,39	3,74	0,000208	315	208	3,95	5,61
grubość bez ściany gałki ocznej w mm	6,82	7,37	-2,34	0,019691	315	208	2,47	2,85

Różnice w pomiarach ultrasonograficznych południkowej średnicy podstawy guza wewnątrzgałkowego, równoleżnikowej średnicy podstawy oraz grubości guza obliczonej bez ściany gałki ocznej w grupie badanej i kontrolnej są znamienne statystycznie. Wykazano, iż im guz większy tym większe prawdopodobieństwo, że wystąpi jaskra wtórna.

Dla różnicy pomiarów ultrasonograficznych grubości guza ze ścianą gałki ocznej nie wykazano statystycznej znamienności (NS) dla chorych, u których wystąpiła jaskra wtórna i dla chorych, u których nie wystąpiła jaskra wtórna. Może to wynikać z trudności w badaniu

USG z dokładnym określeniem granicy ściany. Błąd badania USG w tym przypadku wynosi około 2%.

Tab. 9. Analiza statystyczna parametru grubości guza wewnątrzgałkowego mierzonego ze ścianą gałki ocznej. Test t-Studenta dla prób niezależnych (dla grupy badanej i grupy kontrolnej).

	Średnia - bez jaskry [mm]	Średnia - jaskra [mm]	t	p	Liczba pacjentów bez jaskry	Liczba pacjentów z jaskrą	SD - bez jaskry	SD - jaskra
grubość ze ścianą gałki ocznej (NS)	7,75	8,18	-1,80	0,071404	315	208	2,58	2,86

5.14.4. Analiza statystyczna zależności wystąpienia jaskry wtórnej od lokalizacji guza wewnątrzgałkowego (dla grupy badanej i grupy kontrolnej)

Analizę statystyczną zależności wystąpienia jaskry od lokalizacji guza wewnątrzgałkowego przedstawiono w tab. 10.

Tab. 10. Analiza statystyczna zależności wystąpienia jaskry wtórnej od lokalizacji guza wewnątrzgałkowego (test wielodzielczych tablic kontyngencji potwierdzony również testem chi-kwadrat NW). Dla grupy badanej i grupy kontrolnej.

(wg Pearsona $\chi^2 = 185,6$ dla $p = 0,0001$).

	lokalizacja	jaskra - 0	jaskra - 1	Wiersz - Razem
Liczba	0	4	31	35
% z kolumny		1,27%	14,90%	

% z wiersza		11,43%	88,57%	
% z całości		0,76%	5,92%	6,68%
Liczba	1	37	7	44
% z kolumny		11,71%	3,37%	
% z wiersza		84,09%	15,91%	
% z całości		7,06%	1,34%	8,40%
Liczba	2	25	9	34
% z kolumny		7,91%	4,33%	
% z wiersza		73,53%	26,47%	
% z całości		4,77%	1,72%	6,49%
Liczba	3	158	13	171
% z kolumny		50,00%	6,25%	
% z wiersza		92,40%	7,60%	
% z całości		30,15%	2,48%	32,63%
Liczba	4	83	100	183
% z kolumny		26,27%	48,08%	
% z wiersza		45,36%	54,64%	
% z całości		15,84%	19,08%	34,92%
Liczba	5	9	48	57
% z kolumny		2,85%	23,08%	
% z wiersza		15,79%	84,21%	
% z całości		1,72%	9,16%	10,88%
Liczba	Ogółem	315	208	523
% z całości		60,31%	39,69%	

	Chi-kwadrat	p
Chi² Pearsona	187,8	0,0001
Chi² NW	185,6	0,0001

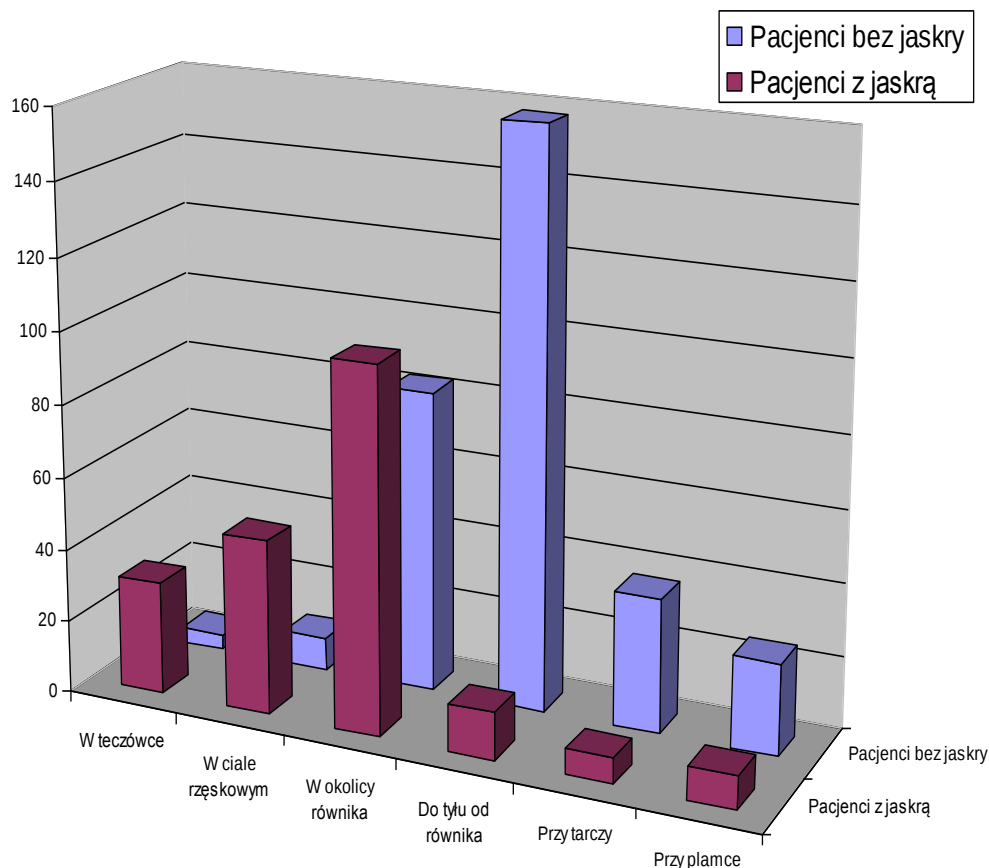
Udowodniono statystycznie istotną zależność między wystąpieniem jaskry wtórnej a lokalizacją guza. Chorzy z nowotworem wewnątrzgałkowym zlokalizowanym w tęczówce i ciele rzęskowym mają największe prawdopodobieństwo wystąpienia jaskry.

W zależności od lokalizacji guza wewnątrzgałkowego częstość wystąpienia jaskry wtórnej przedstawia się następująco:

- u 88,6% chorych z nowotworem wewnątrzgałkowym zlokalizowanym w tęczówce wystąpiła jaskra wtórna, a tylko u 11,4% przypadków nie wystąpiła jaskra wtórna,
- u osób, u których nowotwory wewnątrzgałkowe zlokalizowane są w ciele rzęskowym w 84,2% przypadków wystąpiła jaskra wtórna, a jedynie 15,8% nie miało jaskry wtórnej,
- wśród pacjentów z guzami wewnątrzgałkowymi zlokalizowanymi w okolicy równika porównywalna była liczba chorych z jaskrą wtórną (54,6%) i bez jaskry wtórnej (45,4%),
- u osób z nowotworami wewnątrzgałkowymi zlokalizowanymi w tylnym biegunie jaskra wtórna wystąpiła jedynie w 5,2% przypadków.

Analizę statystyczną zależności wystąpienia jaskry wtórnej od lokalizacji nowotworu wewnątrzgałkowego przedstawiono na ryc. 33.

Ryc. 33. Analiza statystyczna zależności wystąpienia jaskry wtórnej od lokalizacji nowotworu wewnątrzgałkowego. Dla grupy badanej i grupy kontrolnej.



5.14.5 Analiza statystyczna zależności wystąpienia jaskry wtórnej popromiennej od zastosowanego aplikatora (dla podgrupy II i grupy kontrolnej)

Analiza statystyczna zależności wystąpienia jaskry wtórnej od zastosowanego aplikatora została przedstawiona w tab. 11. Otrzymane wyniki potwierdzono również testem chi-kwadrat NW.

Tab. 11. Analiza statystyczna zależności wystąpienia jaskry od zastosowanego aplikatora.
Test nieparametryczny wielodzielczych tablic kontyngencji 2x2.

(wg Pearsona $\chi^2 = 0,095$ dla $p=0,75$)

	aplikator	jaskra - 0	jaskra - 1	Wiersz - Razem
Liczba	Jod	225	128	353
% z kolumny		71,43%	83,12%	
% z wiersza		63,74%	36,26%	
% z całości		47,97%	27,06%	74,63%
Liczba	Ruten	90	26	116
% z kolumny		28,57%	16,88%	
% z wiersza		77,59%	22,41%	
% z całości		19,19%	5,54%	25,37%
Liczba	Ogółem	315	154	469
% z całości		67,16%	32,84%	

	Chi-kwadrat	p
Chi² Pearsona	6,134026	0,01326
Chi² NW	5,907002	0,01508

Stosunek liczby pacjentów leczonych aplikatorem jodowym, u których wystąpiła jaskra wtórna do pacjentów, u których nie wystąpiła jaskra wtórna ($128/225 = 0,57$) jest statystycznie istotnie większy niż stosunek pacjentów po zastosowaniu aplikatora rutenowego z jaskrą do pacjentów bez jaskry ($29/91 = 0,31$), co świadczy o częstszym występowaniu jaskry wtórnej u chorych po leczeniu aplikatorem jodowym.

5.14.6 Analiza statystyczna zależności wystąpienia jaskry wtórnej od czasu napromieniowania (dla podgrupy II i grupy kontrolnej)

Analizę statystyczną czasu napromieniania dla aplikatora ^{106}Ru i ^{125}I u chorych z guzem wewnątrzgałkowym i dla chorych z popromienną jaskrą wtórną przedstawiono w tab. 12.

Tab. 12. Analiza statystyczna czasu napromieniania dla aplikatora ^{106}Ru i ^{125}I . Test t-Studenta dla prób niezależnych.

	Średnia - bez jaskry [h]	Średnia - jaskra [h]	t	p	Liczba pacjentów bez jaskry	Liczba pacjentów z jaskrą	SD - bez jaskry	SD - jaskra
Czas aplikacji	89,29	77,71	2,91	0,003728	315	154	43,57	34,14

Udowodniono istotną statystycznie zależność wystąpienia jaskry od czasu napromieniania. Dłuższy średni czas napromieniania wynoszący 89,3 h mają pacjenci bez jaskry w stosunku do krótszego czasu napromieniania wynoszącego 77,7 h u pacjentów z jaskrą popromienną.

Analizę statystyczną czasu napromieniania dla aplikatora ^{106}Ru u chorych z guzem wewnątrzgałkowym i dla chorych z jaskrą popromienną przedstawiono w tab. 13.

Tab. 13. Analiza statystyczna czasu napromieniania dla aplikatora ^{106}Ru . Test t-Studenta dla prób niezależnych.

	Średnia - bez jaskry [h]	Średnia - jaskra [h]	t	p	Liczba pacjentów bez jaskry	Liczba pacjentów z jaskrą	SD - bez jaskry	SD - jaskra
Czas aplikacji	108,41	87,85	1,82	0,042595	90	26	36,65	20,31

U chorych po zastosowaniu tylko aplikatora ^{106}Ru znamienne statystycznie dłuższy średni czas wynoszący 108,4 h mają pacjenci po leczeniu aplikatorem ^{106}Ru bez jaskry, w stosunku do krótszego czasu napromieniania wynoszącego 87,8 h u pacjentów z jaskrą popromienną.

Analizę statystyczną czasu napromieniania dla aplikatora ^{125}I u chorych z guzem wewnątrzgałkowym i dla chorych z jaskrą wtórną popromienną przedstawiono w tab. 14.

Tab. 14. Analiza statystyczna czasu napromieniania dla aplikatora ^{125}I . Test t-Studenta dla prób niezależnych.

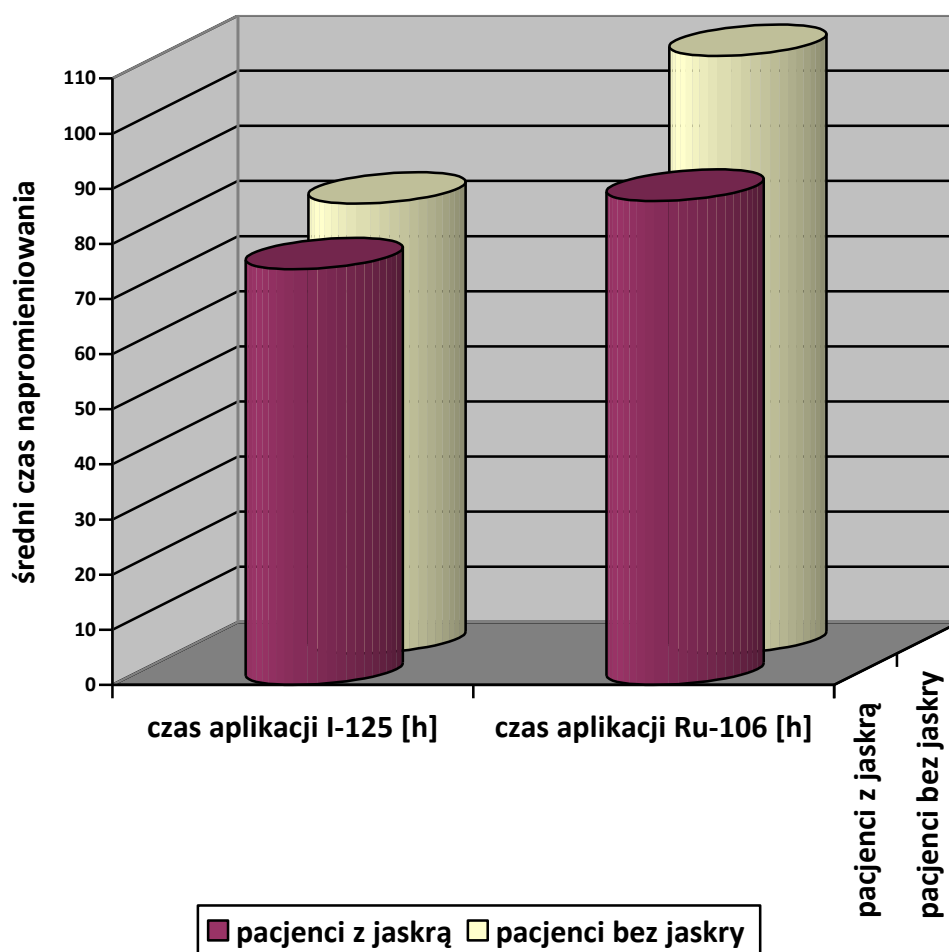
	Średnia - bez jaskry [h]	Średnia - jaskra [h]	t	p	Liczba pacjentów bez jaskry	Liczba pacjentów z jaskrą	SD- bez jaskry	SD- jaskra
Czas aplikacji	81,56	75,41	1,65	0,048935	225	128	24,23	22,32

Udowodniono istotną statystycznie zależność wystąpienia jaskry od czasu napromieniania. Im krótszy czas tym większe prawdopodobieństwo wystąpienia jaskry wtórnej.

Dłuższy średni czas wynoszący 81,6 h mają pacjenci po napromieniowaniu aplikatorem ^{125}I , u których nie wystąpiła jaskra, w stosunku do krótszego czasu napromieniania wynoszącego 75,4 h u pacjentów z popromienną jaskrą wtórną.

Wyniki przedstawiono również w sposób graficzny na ryc. 34.

Ryc. 34. Zależność statystyczna wystąpienia jaskry wtórnej od czasu napromieniowania.



5.14.7 Analiza statystyczna zależności wystąpienia jaskry wtórnej od zastosowanej dawki promieniowania obliczanej na szczyt guza wewnątrzgałkowego (dla podgrupy II i grupy kontrolnej)

Analizę statystyczną zastosowanej dawki na szczyt guza wewnątrzgałkowego dla aplikatora ^{125}I i ^{106}Ru w podgrupie II (z jaskrą popromienną) i w grupie kontrolnej (bez jaskry) przedstawiono w tab. 15.

Tab.15. Analiza statystyczna zastosowanej dawki na szczyt guza wewnątrzgałkowego dla aplikatora ^{106}Ru i ^{125}I . Test t-Studenta dla prób niezależnych.

	Średnia - bez jaskry [Gy]	Średnia - jaskra [Gy]	t	p	Liczba pacjentów bez jaskry	Liczba pacjentów z jaskrą	SD - bez jaskry	SD - jaskra
Dawka na szczyt	97,71	101,22	-3,55	0,0004	315	154	10,04	10,25

Udowodniono na podstawie analizy statystycznej, że średnia zastosowana dawka na szczyt guza u osób z jaskrą popromienną (101,22 Gy) jest istotnie większa niż u osób, u których po napromienianiu jaskra wtórna nie wystąpiła (97,71 Gy).

Analizę statystyczną zastosowanej dawki na szczyt guza wewnątrzgałkowego dla aplikatora ^{106}Ru u chorych bez jaskry i chorych z popromienną jaskrą wtórną przedstawiono w tab. 16.

Tab.16. Analiza statystyczna zastosowanej dawki na szczyt guza wewnątrzgałkowego dla aplikatora ^{106}Ru . Test t-Studenta dla prób niezależnych.

	Średnia - bez jaskry [Gy]	Średnia - jaskra [Gy]	t	p	Liczba pacjentów bez jaskry	Liczba pacjentów z jaskrą	SD - bez jaskry	SD - jaskra
Dawka na szczyt	93,82	99,22	-2,71	0,007825	90	26	8,86	10,80

Zastosowana średnia dawka na szczyt guza dla aplikatora ^{106}Ru jest znamienne statystycznie większa u chorych z jaskrą wtórną (99,2 Gy) niż u chorych w grupie kontrolnej, u których nie wystąpiła jaskra wtórna (93,8 Gy).

Analizę statystyczną zastosowanej dawki dla aplikatora ^{125}I u chorych bez jaskry i z jaskrą wtórną przedstawiono w tab. 17.

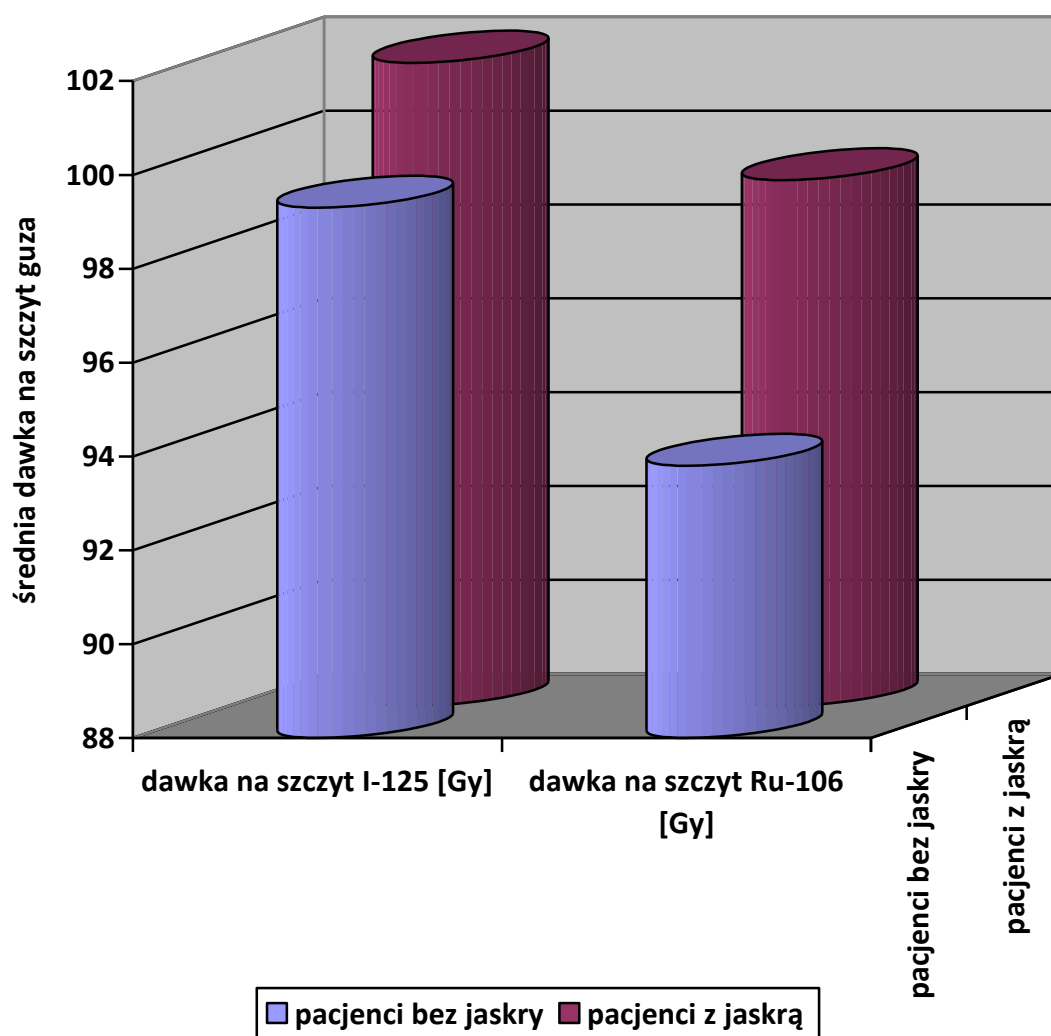
Tab.17. Analiza statystyczna zastosowanej dawki na szczyt guza wewnątrzgałkowego dla aplikatora ^{125}I . Test t-Studenta dla prób niezależnych.

	Średnia - bez jaskry [Gy]	Średnia - jaskra [Gy]	t	p	Liczba pacjentów bez jaskry	Liczba pacjentów z jaskrą	SD - bez jaskry	SD - jaskra
Dawka na szczyt	99,28	101,68	-2,14	0,032877	225	128	10,09	10,12

Zastosowana średnia dawka na szczyt guza dla aplikatora ^{125}I jest statystycznie większa u chorych z jaskrą wtórną (101,7 Gy) niż u chorych, u których nie wystąpiła jaskra wtórna (99,3 Gy).

Wyniki analizy statystycznej wystąpienia jaskry wtórnej od dawki na szczyt guza wewnątrzgałkowego przedstawiono na ryc. 35.

Ryc. 35. Zależność statystyczna wystąpienia jaskry wtórnej od dawki promieniowania obliczanej na szczyt guza wewnątrzgałkowego.



5.14.8 Analiza statystyczna zależności wystąpienia jaskry wtórnej od zastosowanej dawki promieniowania obliczanej na podstawie guza wewnątrzgałkowego (dla podgrupy II i grupy kontrolnej)

Analizę statystyczną zastosowanej dawki na podstawie guza wewnątrzgałkowego dla aplikatora ^{125}I i ^{106}Ru u chorych bez jaskry wtórnej i z jaskrą wtórną przedstawiono w tab. 18.

Tab. 18. Analiza statystyczna zastosowanej dawki na podstawie guza wewnątrzgałkowego dla aplikatora ^{106}Ru i ^{125}I . Test t-Studenta dla prób niezależnych.

	Średnia - bez jaskry [Gy]	Średnia - jaskra [Gy]	t	p	Liczba pacjentów bez jaskry	Liczba pacjentów z jaskrą	SD - bez jaskry	SD - jaskra
dawka na podstawę (NS)	373,57	371,94	0,12	0,904	315	154	145,48	123,35

Nie stwierdzono statystycznej znamienności wystąpienia jaskry wtórnej w zależności od zastosowanej dawki napromieniowania dla obu typów aplikatora na podstawie guza wewnątrzgałkowego.

Analizę statystyczną zastosowanej dawki na podstawie guza wewnątrzgałkowego dla aplikatora ^{106}Ru u chorych bez jaskry wtórnej i z jaskrą wtórną przedstawiono w tab. 19.

Tab. 19. Analiza statystyczna zastosowanej dawki na podstawie guza wewnątrzgałkowego dla aplikatora ^{106}Ru . Test t-Studenta dla prób niezależnych.

	Średnia- bez jaskry [Gy]	Średnia - jaskra [Gy]	t	p	Liczba pacjentów bez jaskry	Liczba pacjentów z jaskrą	SD- bez jaskry	SD - jaskra
dawka na podstawę (NS)	406,83	356,24	1,30	0,194794	90	26	185,09	171,35

Nie stwierdzono statystycznej znamienności wystąpienia jaskry wtórnej w zależności od zastosowanej dawki napromieniowania dla aplikatora ^{106}Ru obliczanej na podstawie guza wewnątrzgałkowego.

Analizę statystyczną zastosowanej dawki na podstawie guza wewnątrzgałkowego dla aplikatora ^{125}I u chorych bez jaskry wtórnej i z jaskrą wtórną popromienną przedstawiono w tab. 20.

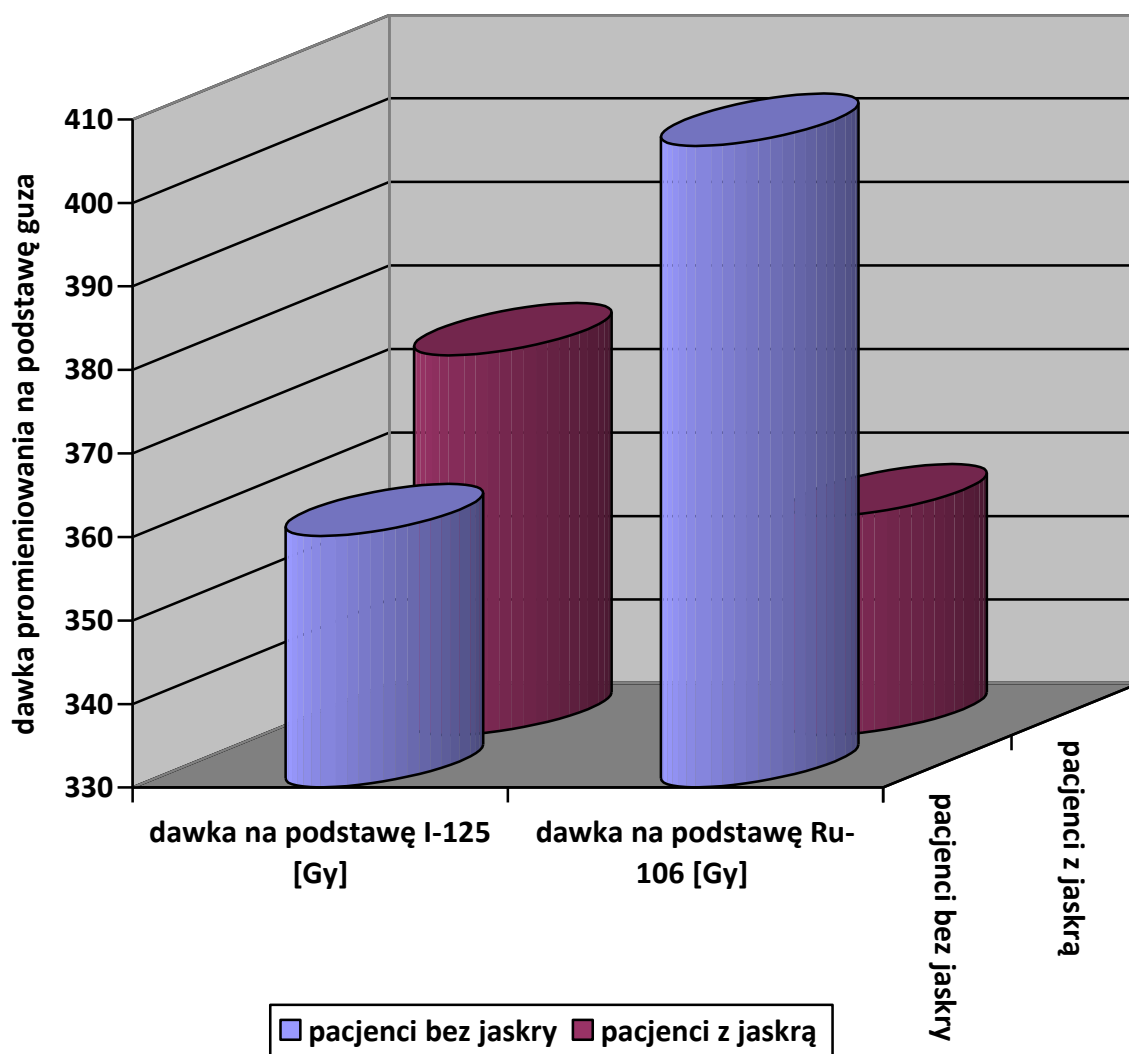
Tab. 20. Analiza statystyczna zastosowanej dawki na podstawie guza wewnątrzgałkowego dla aplikatora ^{125}I . Test t-Studenta dla prób niezależnych.

	Średnia - bez jaskry [Gy]	Średnia - jaskra [Gy]	t	p	Liczba pacjentów bez jaskry	Liczba pacjentów z jaskrą	SD- bez jaskry	SD- jaskra
dawka na podstawę (NS)	360,12	375,50	-1,17	0,244397	225	128	123,97	110,22

Nie stwierdzono statystycznej znamienności wystąpienia jaskry wtórnej w zależności od zastosowanej dawki napromieniowania dla aplikatora ^{125}I na podstawę guza wewnątrzgałkowego.

Wyniki analizy statystycznej wystąpienia jaskry wtórnej w zależności od zastosowanej dawki na podstawę guza wewnątrzgałkowego przedstawiono na ryc. 36.

Ryc. 36. Analiza statystyczna zależności wystąpienia jaskry wtórnej od zastosowanej dawki obliczanej na podstawę guza wewnątrzgałkowego.



5.14.9 Analiza statystyczna zależności wystąpienia jaskry wtórnej od wielkości napromieniowanego guza wewnątrzgałkowego (dla podgrupy II i grupy kontrolnej)

Analizie statystycznej poddano: południkową średnicę podstawy guza wewnątrzgałkowego, równoleżnikową średnicę podstawy, grubość guza bez ściany gałki ocznej oraz grubość guza obliczoną ze ścianą gałki ocznej. Wyniki przedstawiono w tab. 21 i tab. 22.

Tab. 21. Analiza statystyczna parametrów: południkowej średnicy podstawy guza wewnątrzgałkowego, równoleżnikowej średnicy podstawy i grubości guza bez ściany gałki ocznej, obliczanych na podstawie badania ultrasonograficznego. Test t- Studenta dla prób niezależnych. Dla podgrupy II i grupy kontrolnej.

	Średnia - bez jaskry	Średnia - jaskra	t	p	Liczba pacjentów bez jaskry	Liczba pacjentów z jaskrą	SD- bez jaskry	SD- jaskra
południkowa średnica podstawy w mm	12,97	14,25	2,59	0,005836	315	208	3,36	5,63
równoleżnikowa średnica podstawy mm	12,36	14,39	4,14	0,000208	315	208	3,25	5,61
grubość bez ściany gałki ocznej w mm	6,73	7,32	-2,60	0,019691	315	208	2,35	2,18

Różnice w pomiarach ultrasonograficznych południkowej średnicy podstawy guza wewnątrzgałkowego, równoleżnikowej średnicy podstawy oraz grubości guza obliczonej

bez ściany gałki ocznej w grupie badanej i kontrolnej są znamienne statystycznie. Wykazano, iż im guz jest większy tym większe prawdopodobieństwo, że po jego napromieniowaniu wystąpi jaskra wtórna.

Dla różnicy pomiarów ultrasonograficznych grubości guza ze ścianą gałki ocznej nie wykazano statystycznej znamienności po napromieniowaniu guza wewnątrzgałkowego u chorych, u których wystąpiła jaskra wtórna i u chorych, u których nie zaobserwowano tego powikłania popromiennego. Może to wynikać z trudności w badaniu USG z dokładnym określeniem granicy ściany gałki ocznej (twardówki). Błąd badania USG w tym przypadku wynosi około 2%.

Tab. 22. Analiza statystyczna parametru grubości guza wewnątrzgałkowego mierzonego ze ścianą gałki ocznej. Test t-Studenta dla prób niezależnych. Dla podgrupy II i grupy kontrolnej.

	Średnia - bez jaskry	Średnia - jaskra	t	p	Liczba pacjentów bez jaskry	Liczba pacjentów z jaskrą	SD - bez jaskry	SD - jaskra
grubość ze ścianą gałki ocznej w mm (NS)	7,76	8,18	-1,80	0,071404	315	154	2,54	2,28

5.14.10 Analiza statystyczna zależności wystąpienia jaskry wtórnej od lokalizacji napromieniowanego nowotworu wewnątrzgałkowego (dla podgrupy II i grupy kontrolnej)

Analizę statystyczną zależności wystąpienia jaskry od lokalizacji guza wewnątrzgałkowego u osób napromieniowanych zarówno aplikatorem ^{106}Ru jak i ^{125}I przedstawiono w tab. 23.

Tab. 23. Analiza statystyczna zależności wystąpienia jaskry od lokalizacji guza wewnątrzgałkowego u osób napromieniowanych aplikatorem ^{106}Ru i ^{125}I (test wielodzielczych tablic kontyngencji potwierdzony również testem chi-kwadrat NW). Dla podgrupy II i grupy kontrolnej.

(wg Pearsona $\chi^2 = 176,8$ dla $p = 0,0000$).

	lokalizacja	jaskra - 0	jaskra - 1	Wiersz - Razem
Liczba	0	4	25	29
% z kolumny		1,27%	16,23%	
% z wiersza		13,79%	86,21%	
% z całości		0,85%	5,33%	6,18%
Liczba	1	37	3	40
% z kolumny		11,75%	1,95%	
% z wiersza		92,50%	7,50%	
% z całości		7,89%	0,64%	8,53%
Liczba	2	25	7	32
% z kolumny		7,94%	4,55%	
% z wiersza		78,13%	21,88%	
% z całości		5,33%	1,49%	6,82%
Liczba	3	157	9	166
% z kolumny		49,84%	5,84%	
% z wiersza		94,58%	5,42%	
% z całości		33,48%	1,92%	35,39%
Liczba	4	83	66	149
% z kolumny		26,35%	42,86%	
% z wiersza		55,70%	44,30%	
% z całości		17,70%	14,07%	31,77%

Liczba	5	9	44	53
% z kolumny		2,86%	28,57%	
% z wiersza		16,98%	83,02%	
% z całości		1,92%	9,38%	11,30%
Liczba	Ogółem	315	154	469
% z całości		67,16%	32,84%	

	Chi-kwadrat	p
Chi² Pearsona	176,8029	0,0001
Chi² NW	192,6879	0,0001

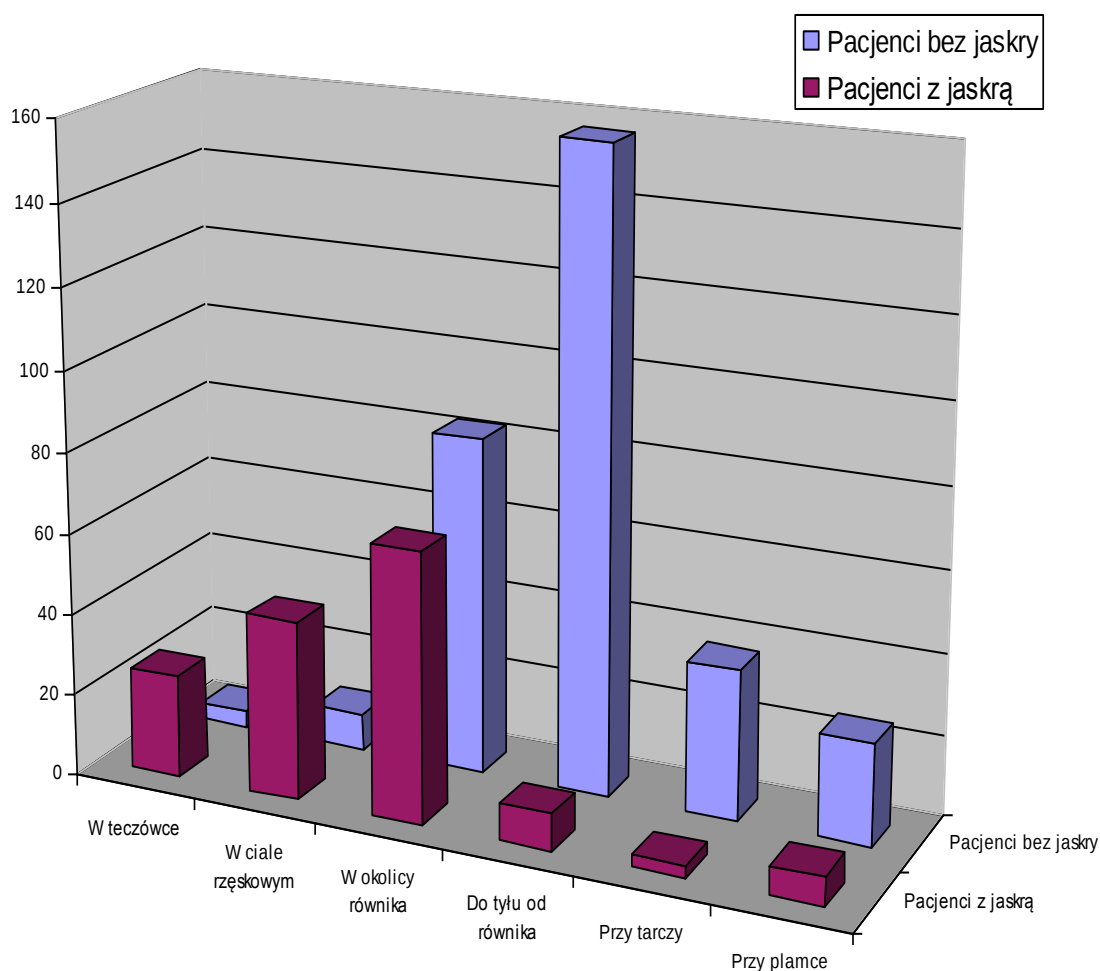
Udowodniono statystycznie istotną zależność między wystąpieniem jaskry a lokalizacją guza. Chorzy po napromieniowaniu guzów zlokalizowanych w tęczówce i ciele rzęskowym zarówno po zastosowaniu aplikatora ¹⁰⁶Ru jak i aplikatora ¹²⁵I mają największe prawdopodobieństwo wystąpienia jaskry.

W zależności od lokalizacji guza wewnątrzgałkowego częstość wystąpienia jaskry wtórnej przedstawia się następująco:

- u 88,21% chorych po napromieniowaniu guzów zlokalizowanych w tęczówce wystąpiła jaskra wtórna, a tylko 13,79% przypadków nie miało jaskry wtórnej,
- u 83,02% pacjentów po napromieniowaniu guzów zlokalizowanych w ciele rzęskowym wystąpiła jaskra wtórna, a jedynie 16,98% nie miało jaskry wtórnej,
- u pacjentów, u których napromieniowano guzy zlokalizowane w okolicy równika porównywalna była liczba chorych z jaskrą wtórną (44,30) i bez jaskry wtórnej (55,70%),
- u osób, u których napromieniowano guzy zlokalizowane w tylnym biegunie jaskra wtórna wystąpiła jedynie w 5,42% przypadków.

Analizę statystyczną zależności wystąpienia jaskry wtórnej od lokalizacji napromieniowanego guza wewnątrzgałkowego dla obu typów aplikatorów przedstawiono na ryc. 37.

Ryc. 37. Analiza statystyczna zależności wystąpienia jaskry wtórnej od lokalizacji napromieniowanego nowotworu wewnątrzgałkowego dla obu typów aplikatorów.



Analizę statystyczną zależności wystąpienia jaskry od lokalizacji guza wewnątrzgałkowego u osób napromieniowanych aplikatorem ^{106}Ru przedstawiono w tab. 24.

Tab. 24. Analiza statystyczna zależności wystąpienia jaskry wtórnej od lokalizacji guza wewnątrzgałkowego u osób napromieniowanych aplikatorem ^{106}Ru (test wielodzielczych tablic kontyngencji potwierdzony również testem chi-kwadrat NW). Dla podgrupy II i grupy kontrolnej.

(wg Pearsona $\chi^2 = 93,52$ dla $p = 0,0000$).

	lokalizacja	jaskra - 0	jaskra - 1	Wiersz - Razem
Liczba	0	0	1	
% z kolumny		0,00%	3,45%	1
% z wiersza		0,00%	100,00%	
% z całości		0,00%	0,83%	
Liczba	1	37	0	0,83%
% z kolumny		40,66%	0,00%	37
% z wiersza		100,00%	0,00%	
% z całości		30,83%	0,00%	
Liczba	2	25	0	30,83%
% z kolumny		27,47%	0,00%	25
% z wiersza		100,00%	0,00%	
% z całości		20,83%	0,00%	
Liczba	3	25	2	20,83%
% z kolumny		27,47%	6,90%	27
% z wiersza		92,59%	7,41%	
% z całości		20,83%	1,67%	
Liczba	4	4	12	22,50%
% z kolumny		4,40%	41,38%	16
% z wiersza		25,00%	75,00%	

% z całości		3,33%	10,00%	
Liczba	5	0	14	13,33%
% z kolumny		0,00%	48,28%	14
% z wiersza		0,00%	100,00%	
% z całości		0,00%	11,67%	
Liczba	Ogółem	90	26	11,67%
% z całości		75,83%	24,17%	116

	Chi-kwadrat	p
Chi² Pearsona	93,52532	0,0001
Chi² NW	100,4649	0,0001

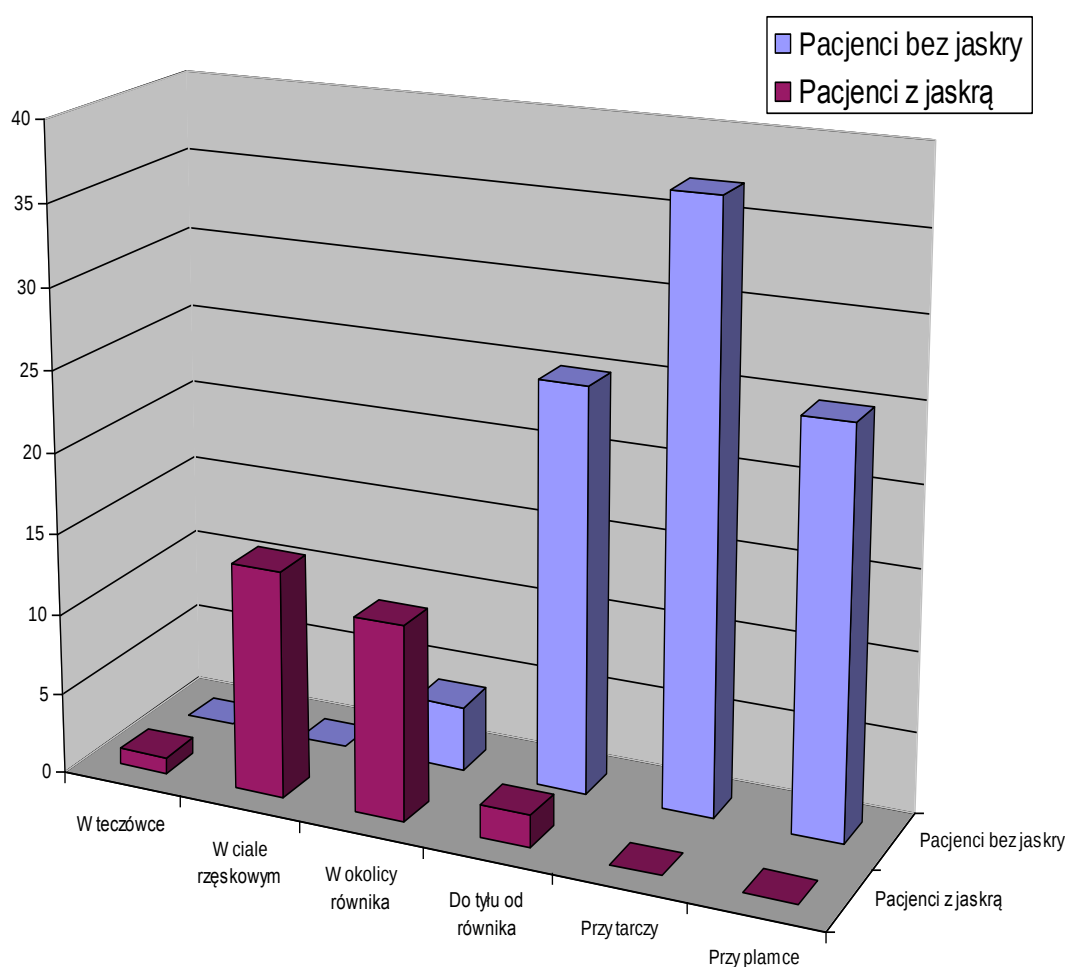
Udowodniono statystycznie istotną zależność między wystąpieniem jaskry wtórnej a lokalizacją guza. Chorzy po napromieniowaniu aplikatorem ¹⁰⁶Ru guzów zlokalizowanych w tęczówce, ciele rzęskowym oraz w okolicy równika mają największe prawdopodobieństwo wystąpienia jaskry.

W zależności od lokalizacji guza wewnątrzgałkowego częstość wystąpienia jaskry wtórnej dla aplikatora Ru¹⁰⁶ przedstawia się następująco:

- w grupie po napromieniowaniu guzów zlokalizowanych w tęczówce 100% chorych miało jaskrę wtórną,
- w grupie po napromieniowaniu guzów zlokalizowanych w ciele rzęskowym 100% chorych miało jaskrę wtórną,
- w grupie po napromieniowaniu guzów zlokalizowanych w okolicy równika 75% chorych miało jaskrę wtórną,
- u pacjentów, u których napromieniowano guzy zlokalizowane w tylnym biegunie jaskra wtórna wystąpiła jedynie w 7,41% przypadków.

Analizę statystyczną zależności wystąpienia jaskry wtórnej od lokalizacji napromieniowanego nowotworu wewnątrzgałkowego u osób napromieniowanych ^{106}Ru przedstawiono na ryc. 38.

Ryc. 38. Ocena zależności wystąpienia jaskry wtórnej od lokalizacji napromieniowanego nowotworu wewnątrzgałkowego u osób napromieniowanych aplikatorem ^{106}Ru .



Analizę statystyczną zależności wystąpienia jaskry od lokalizacji nowotworu wewnątrzgałkowego u osób napromieniowanych aplikatorem ^{125}I przedstawiono w tab. 25.

Tab. 25. Analiza statystyczna zależności wystąpienia jaskry wtórnej od lokalizacji nowotworu wewnątrzgałkowego u osób napromieniowanych aplikatorem ^{125}I (test wielodzielczych tablic kontyngencji potwierdzony również testem chi-kwadrat NW). Dla podgrupy II i grupy kontrolnej.

(wg Pearsona $\chi^2 = 135,52$ dla $p = 0,0000$).

	lokalizacja	jaskra - 0	jaskra - 1	Wiersz - Razem
Liczba	0	4	24	28
% z kolumny		1,78%	18,75%	
% z wiersza		14,29%	85,71%	
% z całości		1,13%	6,80%	7,93%
Liczba	1	0	3	3
% z kolumny		0,00%	2,34%	
% z wiersza		0,00%	100,00%	
% z całości		0,00%	0,85%	0,85%
Liczba	2	0	7	7
% z kolumny		0,00%	5,47%	
% z wiersza		0,00%	100,00%	
% z całości		0,00%	1,98%	1,98%
Liczba	3	133	8	141
% z kolumny		59,11%	6,25%	
% z wiersza		94,33%	5,67%	
% z całości		37,68%	2,27%	39,94%
Liczba	4	79	56	135
% z kolumny		35,11%	43,75%	
% z wiersza		58,52%	41,48%	
% z całości		22,38%	15,86%	38,24%

Liczba	5	9	30	39
% z kolumny		4,00%	23,44%	
% z wiersza		23,08%	76,92%	
% z całości		2,55%	8,50%	11,05%
Liczba	Ogółem	225	128	353
% z całości		63,74%	36,26%	

	Chi-kwadrat	p
Chi² Pearsona	135,5250	0,00001
Chi² NW	155,1108	0,00001

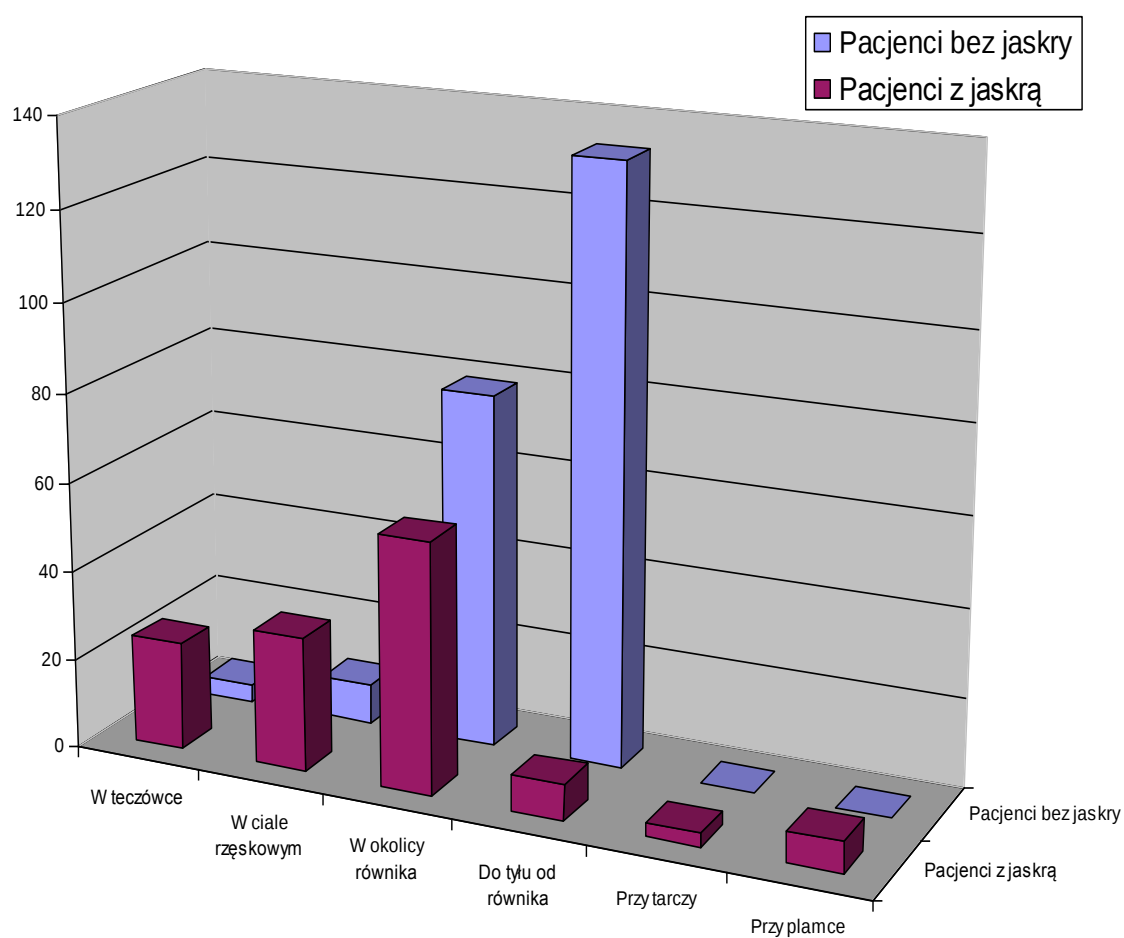
Udowodniono statystycznie istotną zależność między wystąpieniem jaskry a lokalizacją guza. Chorzy po napromieniowaniu aplikatorem ¹²⁵I guzów zlokalizowanych w tęczówce i ciele rzęskowym mają największe prawdopodobieństwo wystąpienia jaskry.

W zależności od lokalizacji guza wewnątrzgałkowego częstość wystąpienia jaskry wtórnej dla aplikatora I¹²⁵ przedstawia się następująco:

- u chorych po napromieniowaniu guzów zlokalizowanych w tęczówce u 85,7% wystąpiła jaskra wtórna, a 14,3% przypadków nie miało jaskry wtórnej,
- u osób, u których napromieniowano guzy zlokalizowane w ciele rzęskowym w 76,9% przypadków wystąpiła jaskra wtórna, a 23,1% chorych nie miało jaskry wtórnej,
- u osób, u których napromieniowane guzy były zlokalizowane w okolicy równika porównywalna była liczba chorych z jaskrą wtórną (41,5%) i bez jaskry wtórnej (58,5%),
- u osób, u których napromieniowane guzy były zlokalizowane w tylnym biegunie jaskra wtórna wystąpiła jedynie w 5,7% przypadków.

Analizę statystyczną zależności wystąpienia jaskry wtórnej od lokalizacji napromieniowanego nowotworu wewnątrzgałkowego u osób napromieniowanych aplikatorem ^{125}I przedstawiono na ryc. 39.

Ryc. 39. Ocena zależności wystąpienia jaskry wtórnej w zależności od lokalizacji napromieniowanego nowotworu wewnątrzgałkowego u osób napromieniowanych aplikatorem ^{125}I .



6. Omówienie

Ciecz wodnista gałki ocznej produkowana jest w przednim odcinku błony naczyniowej. Za produkcję tej cieczy odpowiadają liczne wyrostki części sfałdowanej ciała rzęskowego. Pokryte są one dwiema warstwami nabłonka: nabłonkiem pigmentowanym, który stanowi przedłużenie nabłonka barwnikowego siatkówki oraz nabłonkiem pozbawionym barwnika, który jest przedłużeniem nabłonka wzrokowego siatkówki. To właśnie nabłonek niepigmentowany odpowiada za produkcję cieczy wodnistej. Płyne ona z komory tylnej do przedniej przez otwór źreniczny, a z gałki ocznej odpływa dwiema drogami. Główna droga odpływu to beleczkowanie. Następnie płynie dalej do kanału Schlemma i żył nadtwardówkowych. Jedynie 10% cieczy wodnistej odpływa drogą niekonwencjonalną naczyniówkowo-twardówkową. Z ciała rzęskowego jest ona drenowana do przestrzeni nadnaczyniówkowej. Jest to droga odpływu niezależna od ciśnienia wewnątrzgałkowego. Zaburzenie równowagi między produkcją cieczy wodnistej a jej odpływem powoduje wzrost ciśnienia wewnątrzgałkowego i w konsekwencji jaskrę wtórną.

Według dostępnych danych z literatury światowej jaskra wtórna występuje w około 5% przypadków w przebiegu guzów wewnątrzgałkowych już w momencie rozpoznania guza wewnątrzgałkowego. Jest to opracowanie Shieldsa oparte na dużej grupie (2704 pacjentów) (63). Praca ta dotyczyła zarówno chorych z czerniakiem gałki ocznej, jak i z wtórnymi nowotworami, a także z siatkówczakami, które są pierwotnymi nowotworami złośliwymi u dzieci.

Analizowany przeze mnie materiał obejmował grupę osób dorosłych. Pacjenci z rozpoznaną jaskrą wtórną stanowili 6,93% w stosunku do wszystkich dorosłych pacjentów leczonych w Klinice Okulistyki i Onkologii Okulistycznej Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie z powodu nowotworu wewnątrzgałkowego w latach od 2001 do 2010 roku.

Jaskrę wtórną u pacjentów z nowotworem wewnątrzgałkowym rozpoznano u 208 osób w ciągu analizowanych 10 lat. Przewagę stanowili mężczyźni. Było ich 124, co stanowiło 60% badanej grupy pacjentów. Średni wiek był podobny i wynosił dla mężczyzn 59 lat, a dla kobiet 58,7 lat. Najmłodsza osoba z guzem wewnątrzgałkowym i jaskrą wtórną miała 21 lat, a najstarsza 88 lat.

Każdy pacjent z rozpoznaniem guza wewnątrzgałkowego był badany w kierunku jaskry wtórnej. Spośród 208 chorych u 54 badanych pacjentów stwierdzono jaskrę wtórną

w momencie rozpoznania guza wewnątrzgałkowego (podgrupa I). Podgrupa I stanowiła 26% wśród wszystkich pacjentów z jaskrą wtórną i nowotworem wewnątrzgałkowym i 1,8% wszystkich leczonych pacjentów w latach 2001-2010. 154 chorych miało rozpoznaną jaskrę po wykonanej brachyterapii (podgrupa II). Podgrupa II stanowiła 74% spośród grupy z jaskrą w przebiegu nowotworów wewnątrzgałkowych i 5,13% spośród wszystkich pacjentów z nowotworem wewnątrzgałkowym leczonych w tym okresie.

W moim materiale wśród dorosłych chorych zdecydowaną większość, bo aż 97% stanowili pacjenci z czerniakiem gałki ocznej. Tylko 3% pacjentów miało wtórny (przerzutowy) nowotwór gałki ocznej. Chorzy z przerzutami do gałki ocznej są często w bardzo ciężkim stanie ogólnym i w trakcie leczenia systemowego, stąd rozpoznanie przerzutu wewnątrzgałkowego występuje stosunkowo rzadko.

Średni czas od rozpoczęcia leczenia do rozpoznania jaskry wtórnej wynosił 18,9 miesięcy. Średni czas pojawienia się popromiennej jaskry wtórnej w analizowanym przeze mnie materiale (podgrupa II) wynosił 26,2 miesięcy. Najdłuższy okres od wdrożenia leczenia do rozpoznania jaskry popromiennej wynosił 114,5 miesięcy. Był to pacjent leczony dwukrotnie metodą brachyterapii i TTT. Początkowo z powodu średniego guza naczyńówki zlokalizowanego do tyłu od równika, zastosowano terapię łączoną: brachyterapię z użyciem aplikatora ¹⁰⁶Ru i termoterapię przezżreniczną, a po 3 latach z powodu wznowy procesu nowotworowego terapia została powtórzona. Nastąpiło zbliźnowacenie guza. Po 9,5 roku podczas rutynowej kontroli stwierdzono jaskrę wtórną z powodu bloku żrenicznego powstałego na skutek zrostów tylnych. Ciśnienie wewnątrzgałkowe udało się obniżyć po zastosowanym leczeniu miejscowym.

Shields i współpracownicy w swoim opracowaniu ocenili średni czas pojawienia się niekontrolowanej jaskry wtórnej po brachyterapii na 38 miesięcy. Ich materiał obejmował chorych, u których w celu leczenia nowotworów wewnątrzgałkowych stosowano aplikatory z radioaktywnym kobaltem, rutenem, jodem i irydem (64). Jaskra wtórna po napromieniowaniu aplikatorem z radioaktywnym ⁶⁰Co pojawiła się średnio od 1 roku do 5 lat w materiale Żygulskiej-Mach (65). Opracowanie Summanena i jego współpracowników dotyczyło chorych leczonych tylko aplikatorem rutenowym. Ocenili oni średni czas pojawienia się jaskry wtórnej po brachyterapii na 2,4 roku. Zaobserwowali to powikłanie najwcześniej w 0,5 roku po zastosowanym leczeniu i najpóźniej 5,2 lat od wdrożonego

leczenia (66). Nieco późniejsze pojawienie się jaskry wtórnej po brachyterapii z radioaktywnym jodem zaobserwował Efsthions i jego współpracownicy (60). Wysokie ciśnienie wewnątrzgałkowe zaobserwował on najwcześniej 9 miesięcy po leczeniu, a najpóźniej po 48 miesiącach. Średni czas pojawienia się jaskry wtórnej w jego materiale wynosił 24 miesiące. Na uwagę zasługuje fakt, że każdy chory ze stwierdzoną neowaskularyzacją tęczówki miał wykonaną panretinalną fotokagulację, co być może opóźniło nieznacznie proces neowaskularyzacji w kącie przesączania (67).

W analizowanym przeze mnie materiale ostrość wzroku badanych chorych była bardzo niska. 75% pacjentów nie miało użytecznej ostrości wzroku ani do dali (od liczenia palców przed okiem do braku pocucia światła) ani z bliskiej odległości (nie rozpoznawali największego optotypu). Na obniżenie ostrości wzroku niewątpliwie miały wpływ inne powikłania popromienne.

Najczęstszym i najczęściej współistniejącym z jaskrą powikłaniem po brachyterapii jest zaćma popromienna (66,67,68,69,70,71). W moim materiale wszyscy chorzy z jaskrą wtórną leczeni brachyterapią mieli również zmętnienie soczewki. Stopień zaawansowania zaćmy był różny: od niewielkiej pod tylną torebką do całkowitej i pęczniejącej zaćmy. Według opracowania Collaborative Ocular Melanoma Study operacja zaćmy umożliwia nie tylko lepszy wgląd w dno oka, ale również poprawia ostrość wzroku u chorych po brachyterapii o dwa lub więcej rzędów wg tablicy Snellena u 66% pacjentów (72).

Innym powikłaniem popromiennym, które również obniża ostrość wzroku jest retinopatia i makulopatia popromienna. Jej częstość jest różna w zależności od postaci i zastosowanych izotopów promieniotwórczych. Waha się od 5,5% do 20% (73,74,75). Występuje częściej po leczeniu guzów położonych do tyłu od równika, blisko płamki (76). Według Gunduza i jego współpracowników retinopatia częściej występuje po brachyterapii jodowej lub irydowej, po leczeniu guzów o grubości powyżej 10 mm i zlokalizowanych do 4 mm od płamki (77). W badanej przeze mnie grupie pacjentów stwierdziłam oprócz jaskry wtórnej również retinopatię popromienną u 29 chorych, co stanowiło 18,8% spośród analizowanej podgrupy II. Retinopatia proliferacyjna często jest przyczyną trakcyjnego odwarstwienia siatkówki, które jest kolejnym czynnikiem obniżającym ostrość wzroku. W moim materiale spośród 141 chorych z jaskrą popromienną po brachyterapii 7 pacjentów miało całkowite odwarstwienie siatkówki co stanowiło 4,5 % badanej grupy.

W przypadku brachyterapii guzów tylnego odcinka błony naczyniowej również neuropatia popromienna powoduje obniżenie ostrości wzroku. W materiale opracowanym w tutejszej Klinice zaobserwowano częstsze występowanie neuropatii popromiennej po brachyterapii ^{125}I niż po brachyterapii $\text{Ru } ^{106}$ i w przypadku guzów o wysokości 3-8 mm (78).

Na obniżenie ostrości wzroku dodatkowo wpłynęły również krwawienia do przedniej komory i komory ciała szklanego. W moim materiale 23 chorych czyli 15 % miało krwawienie do przedniej komory, a 45 osób (22%) do komory ciała szklanego.

Ciśnienie wewnątrzgałkowe w analizowanej przeze mnie grupie chorych miało wysokie wartości. Średnia jego wartość wynosiła 40,3 mmHg. Najmniej było chorych z ciśnieniem wewnątrzgałkowym poniżej 30 mmHg (19% badanej grupy). 39% chorych miało ciśnienie wewnątrzgałkowe w zakresie 31-40 mmHg. Najliczniejsza grupa pacjentów (42%) miała bardzo wysokie wartości ciśnienia wewnątrzgałkowego (powyżej 40 mmHg). Wysokie wartości ciśnienia wewnątrzgałkowego i silne dolegliwości bólowe były przyczyną usunięcia 83 gałek ocznych, co stanowiło 40% analizowanej całej grupy. Większość (26%) stanowili chorzy z podgrupy I, a 14% enukleacji wykonano w podgrupie II. Jaskra wtórna w przebiegu leczenia guzów wewnątrzgałkowych jest częstą przyczyną enukleacji. Zwracała na to uwagę również Żygulska-Mach (65), Shields (64) i Fabian (79). W opracowaniu Shieldsa najczęstsze przyczyny enukleacji po radioterapii to wznowa procesu nowotworowego i jaskra wtórna (64). W usuniętych gałkach ocznych po napromieniowaniu w porównaniu do enukleowanych oczu z guzem wewnątrzgałkowym, w których nie stosowano brachyterapii mniej jest podziałów mitotycznych, więcej włókien, nowotworstwa naczyniowego czy krwawień do komory ciała szklanego (80,81).

W analizowanym przeze mnie materiale jaskra wtórna dotyczyła zarówno guzów przedniego, jak i tylnego odcinka błony naczyniowej. W całej omawianej grupie guzy powodujące wzrost ciśnienia wewnątrzgałkowego w przednim odcinku oka stanowiły 16,35%. Jaskra wtórna w przebiegu guzów zarówno w przednim i tylnym odcinku błony naczyniowej wynosiła 20,67%. Jaskra wtórna związana z guzami tylnego odcinka błony naczyniowej (naczyniówki) wystąpiła w 62,5% przypadków. W naczyniówce zlokalizowanych jest najwięcej zarówno czerniaków gałki ocznej, jak i nowotworów wtórnych.

W przypadku guzów wewnątrzgałkowych można wyróżnić dwa główne mechanizmy wtórnej jaskry: otwartego i zamkniętego kąta. W całym analizowanym materiale zdecydowanie więcej było chorych z jaskrą wtórną zamkniętego kąta (84,6% analizowanej grupy). Są to chorzy, u których ciecz wodnista nie odpływa z gałki ocznej ponieważ dostęp do beleczkowania jest zablokowany przez obwodową tęczęwkę lub zrosty przednie (tęczęwkowo-rogowkowe). Zamknięcie kąta przesączania następuje w wyniku popychania tęczęwki od tyłu lub pociągania jej od przodu. Guzy dużych rozmiarów popychają tęczęwkę od tyłu. Taki sam mechanizm jest również w przypadku zrostów tylnych powstałych w przebiegu stanu zapalnego w trakcie brachyterapii. W wyniku zablokowania przepływu cieczy wodnistej między tylną a przednią komorą obwodowa tęczęwka uwypukla się do przodu i zamyka dostęp do beleczkowania.

Pociąganie tęczęwki od przodu powstaje na skutek wytwarzania zrostów przednich. Mogą one powstawać w wyniku odczynu zapalnego w przebiegu toksycznego rozpadu guza wewnątrzgałkowego w trakcie brachyterapii czy na skutek kurczenia się błony włóknisto-naczyniowej w przebiegu jaskry neowaskularnej.

Pozostałe 15,4% stanowili chorzy z jaskrą wtórną otwartego kąta. W tej grupie chorych ciecz wodnista pomimo otwartego dostępu do kąta przesączania nie odpływała na skutek nacieku kąta przesączania przez guz wewnątrzgałkowy czy też zablokowania siateczki beleczkowania przez barwnik.

U chorych, u których rozpoznano jaskrę wtórną w momencie rozpoznania guza wewnątrzgałkowego (podgrupa I), w 57% przypadków była to jaskra wtórna otwartego kąta, a w 43% przypadków jaskra wtórna zamkniętego kąta. Jaskra wtórna otwartego kąta była spowodowana naciekaniem kąta przesączania przez guz albo dodatkowo zablokowaniem siateczki beleczkowania przez barwnik i makrofagi. Ten mechanizm najczęściej występuje w przypadku guzów tęczęwki i ciała rzęskowego (83,83,84,85,86,87,88,89,90,91,92). Podobnie w moim materiale największe prawdopodobieństwo jaskry wtórnej miały nowotwory wewnątrzgałkowe zlokalizowane w tęczęwce i ciele rzęskowym. Również im większy był guz wewnątrzgałkowy, tym większe było prawdopodobieństwo jaskry wtórnej. Carol Shields zauważyła, że wszystkie guzy tęczęwki zajmujące więcej niż 6 godzin zegarowych miąższu tęczęwki powodują podwyższenie wartości ciśnienia wewnątrzgałkowego (93), a Demirci, że wszystkie rozlane guzy tęczęwki powodują rozwój

jaskry spowodowanej naciekiem kąta przesączania (94). Jaskrę wtórną zamkniętego kąta powodowały guzy dużych rozmiarów przesuwając do przodu przeponę tęczówkowo-soczewkową i powodujące powstawanie zrostów przednich w jaskrze neowaskularnej. Podobnie wyniki przedstawił w swoim opracowaniu Schwartz i Torbak (95,96). Występowanie towarzyszącej jaskry u chorych z guzami wewnątrzgałkowym w moim materiale w przypadku guzów przedniego odcinka wynosi 13%, dla guzów tylnego odcinka 1,2%. Według opracowania Shieldsa ryzyko jaskry wtórnej w przypadku czerniaka gałki ocznej w momencie jego rozpoznania występuje w 3% przypadków, z czego w 7% przypadków guzy zlokalizowane są w tęczówce, w 17% w ciele rzęskowym, a w 2 % w naczyniówce (63). W opracowaniu Yanoffa częstość występowania jaskry wtórnej w oczach z guzami wewnątrzgałkowymi została oceniona na 20%, a w przypadku guzów przedniego odcinka błony naczyniowej na 41% (97,98). W opracowaniu Shieldsa i Klinthwortha oszacowano częstość występowania jaskry wtórnej w guzach przedniego odcinka błony naczyniowej na 45% (99). Aktualnie pacjenci zgłaszają się do okulisty znacznie wcześniej zaniepokojeni swoim stanem zdrowia niż 30-40 lat temu. Lepsze są również możliwości diagnostyczne, stąd mniejsza częstość występowania jaskry wtórnej w moim opracowaniu.

Wśród mechanizmów jaskry po napromieniowaniu nowotworów wewnątrzgałkowych (podgrupa II) najczęściej było jaskry wtórnej zamkniętego kąta z mechanizmem pociągania od przodu w przebiegu jaskry nowaskularnej (148 chorych) i toksycznego rozpadu guza wewnątrzgałkowego (3 chorych). Jaskrę wtórną zamkniętego kąta stwierdziłam jeszcze u 2 chorych z blokiem źrenicznym i mechanizmem popychania tęczówki od tyłu. Tylko 1 chory miał jaskrę wtórną otwartego kąta z naciekiem kąta przesączania z powodu wznowy procesu nowotworowego.

Oceeniłam częstość występowania jaskry popromiennej na 11%. Taką samą częstość występowania jaskry popromiennej stwierdził Packer i jego współpracownicy (100), podobną (11,2%) Char i jego współpracownicy (101). Gunduz i jego współpracownicy ocenili częstość występowania jaskry popromiennej na 8%, ale opracowanie to dotyczyło tylko guzów wewnątrzgałkowych zlokalizowanych w okolicy plamkowej (47). W opracowaniu dotyczącym guzów wewnątrzgałkowych obejmujących ciało rzęskowe Gunduz obliczył częstość występowania jaskry popromiennej na 21% (75). Opracowanie Krema

i współpracowników dotyczyło z kolei guzów wewnątrzgałkowych leczonych tylko aplikatorem ^{125}I . Jaskra wtórna występowała u 15% chorych (102).

W mojej analizie statystycznej stwierdziłam znacznie częstsze występowanie jaskry popromiennej po zastosowaniu aplikatora ^{125}I niż po zastosowaniu aplikatora ^{106}Ru . Są to aplikatory emitujące inny typ promieniowania. Aplikator ^{125}I emituje promieniowanie gamma, o większej przenikliwości niż ^{106}Ru emitujący głównie promieniowanie beta. W związku z tym aplikator ^{125}I używany jest dla guzów większych rozmiarów niż aplikator ^{106}Ru (o wysokości powyżej 5 mm). Podobnie jak w opracowaniu Shields, Jensena czy Quiverego (68,103,104).

Na podstawie przeprowadzonej przeze mnie analizy statystycznej stwierdziłam, że im krótszy był czas napromieniowania, tym większe było prawdopodobieństwo wystąpienia jaskry. Jest to związane z tym, że czas napromieniowania zależy nie tylko od wielkości guza wewnątrzgałkowego, ale również od aktywności źródła. Do zrealizowania zadanej dawki na szczyt guza w przypadku aplikatorów o mniejszej aktywności potrzeba dłuższego czasu napromieniania. Oznaczało by to iż większa moc dawki w znaczący sposób wpływa na wzrost ryzyka wystąpienia jaskry.

Również istotna statystycznie jest wielkość dawki promieniowania zastosowanej na szczyt guza wewnątrzgałkowego, zarówno w przypadku stosowania aplikatora ^{106}Ru , jak i dla ^{125}I . Średnia zastosowana dawka promieniowania na szczyt guza wewnątrzgałkowego była statystycznie znamienne wyższa u osób, u których wystąpiła jaskra wtórna. Nie udowodniłam statystycznej znamienności dla średniej zastosowanej dawki promieniowania na podstawę guza wewnątrzgałkowego dla obu typów aplikatora. Dawki promieniowania na podstawę guza wewnątrzgałkowego zarówno w przypadku stosowania aplikatora ^{106}Ru , jak i ^{125}I są bardzo zbliżone w grupie chorych, u których wystąpiła jaskra i w grupie osób, u których nie zaobserwowano tego powikłania.

Zdecydowanie częściej w moim materiale wystąpiła jaskra popromienna po napromieniowaniu nowotworów wewnątrzgałkowych dużych i średnich rozmiarów. Różnice w pomiarach ultrasonograficznych południkowej średnicy podstawy guza, równoleżnikowej średnicy podstawy guza i grubości guza bez ściany gałki ocznej w moim materiale są znamienne statystycznie. Brachyterapia dużych guzów wewnątrzgałkowych powoduje konieczność zastosowania większych dawek promieniowania. Zwraca również

uwagę na ten problem Puusaari, Jensen, Quivery, Shields, i Robertson, a także Kim. Wyższe zastosowane dawki promieniowania zmniejszają ryzyko wznowy i przerzutów odległych, ale powodują więcej powikłań popromiennych i gorszą ostrość wzroku (70,103,104,105, 106,107,108,109). Różnice w pomiarach ultrasonograficznych rozmiarów guza ze ścianą i bez ściany gałki ocznej nie miały wpływu na wystąpienie jaskry popromiennej. Może to być związane z trudnością podczas badania ultrasonograficznego w dokładnym określeniu granicy ściany gałki ocznej.

W analizowanym przeze mnie materiale znaczenie miała również lokalizacja guza wewnątrzgałkowego. Po napromieniowaniu guzów położnych do przodu od równika i w ciełe rzęskowym zarówno w przypadku stosowania aplikatora ^{106}Ru , jak i ^{125}I zaobserwowałam znacznie częstsze występowanie jaskry popromiennej. Różnice są istotne statystycznie. Moje wyniki są zgodne z publikacją Shilelisa, z opracowaniem Efstathiosa czy Gunduza (41,67,75).

Nie znalazłam również istotnej statystycznie różnicy podczas oceny wieku i płci. Według Shieldsa wraz z wiekiem rośnie ryzyko jaskry neowaskularnej po napromieniowaniu nieoperacyjnych guzów tęczówki. Jest ono po 60 rok życia dwa razy większe niż u chorych poniżej 20 roku życia (110). Pomimo, że obserwuje się dwuszczytowy rozkład zachorowań na czerniaka błony naczyniowej w trzeciej i szóstej dekadzie życia, to największa zachorowalność na nowotwory wewnątrzgałkowe występuje po 60 roku życia. Inny jest wówczas ogólny stan zdrowia tych chorych niż u osób młodych. Jensen zaobserwował w swoim opracowaniu, że wraz z wiekiem rośnie ryzyko retinopatii popromiennej (103).

Jaskra neowaskularna po napromieniowaniu guzów wewnątrzgałkowych powstaje na skutek niedotlenienia tkanek. Niedokrwione obszary siatkówki produkują czynniki wazoproliferacyjne, co z kolei prowadzi do rubeozy tęczówki. Nowopowstałe naczynia, które w początkowym okresie są zlokalizowane przy brzegu źrenicznym wędrują w kierunku kąta przesączania. Po zajęciu kąta przesączania powstają zrosty przednie powodujące jaskrę wtórną zamkniętego kąta. Czynniki takie, jak odczyn zapalany po napromieniowaniu, odwarstwienie siatkówki, okluzja naczyń siatkówki, a także współistniejąca retinopatia cukrzycowa, w istotny sposób wpływają na zwiększenie częstości występowania jaskry neowaskularnej (111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 108, 119, 120, 121, 122). Wszystkie te współistniejące czynniki ryzyka neowaskularyzacji kąta przesączania były obecne również

w moim materiale. Efsthions zaobsewował jeszcze jeden dodatkowy czynnik ryzyka jaskry neowaskularnej: czasowe odcięcie mięśnia prostego bocznego czy przyśrodkowego, (co jest niekiedy konieczne do założenia aplikatora) skutkowało w jego opracowaniu zwiększonym ryzykiem jaskry nowoaskularnej (67). W moim opracowaniu nie zaobserwowałam, żeby czasowe odcięcie mięśnia zwiększało to ryzyko.

Jaskra wtórna nieodzownie towarzyszy nowotworom wewnątrzgałkowym. Jednostronna, często jest pierwszym objawem guza wewnątrzgałkowego, szczególnie w przypadku nowotworów przedniego odcinka błony naczyniowej. Jest również częstym powikłaniem stosowanej brachyterapii, co pomimo bardzo dobrych wyników leczenia nowotworu wewnątrzgałkowego, może skutkować koniecznością usunięcia gałki ocznej. Stosowanie laserokagulacji siatkówki i doszklistkowych iniekcji preparatów anty-VEGF zmniejsza to ryzyko. Nie ma jednak skutecznych metod leczenia popromiennej jaskry.

7. Wnioski

1. Częstość występowania jaskry wtórnej w grupie dorosłych chorych z nowotworem wewnątrzgałkowym wynosi 6,93%.
2. Ryzyko wystąpienia jaskry wtórnej u chorych z guzami wewnątrzgałkowymi zostało ocenione na 13% w przypadkach lokalizacji guzów w przednim odcinku błony naczyniowej i 1,2% w przypadkach guzów tylnego odcinka błony naczyniowej.
3. W grupie chorych, u których stwierdzono obecność jaskry wtórnej w momencie rozpoznania guza wewnątrzgałkowego częściej (w 57% przypadków) rozpoznawano jaskrę wtórną otwartego kąta spowodowaną naciekiem kąta przesączania lub dodatkowo zablokowaniem beleczkowania przez barwnik. W 43% przypadków była to jaskra wtórna zamkniętego kąta spowodowana guzami o dużych rozmiarach lub zrostami przednimi w przebiegu jaskry neowaskularnej.
4. W przypadku guzów przedniego odcinka błony naczyniowej podwyższone ciśnienie wewnątrzgałkowe może być pierwszym objawem nowotworu wewnątrzgałkowego.
5. Jaskra wtórna zamkniętego kąta ze zrostami przednimi z mechanizmem pociągania od przodu jest najczęstszym powodem zablokowania odpływu cieczy wodnistej po zastosowaniu brachyterapii.
6. Popromienna jaskra wtórna wystąpiła u 11% chorych.
7. Największe ryzyko popromiennej jaskry po wykonaniu brachyterapii występuje:
 - po zastosowaniu aplikatora ^{125}I ,
 - w przypadku krótkiego czasu napromieniania (dawką minimum 100 Gy),
 - po zastosowaniu dużej dawki (minimum 100 Gy) obliczanej na szczyt guza wewnątrzgałkowego,
 - po napromieniowaniu guzów o dużych rozmiarach,
 - po leczeniu guzów zlokalizowanych do przodu od równika gałki ocznej i w ciele rzęskowym.

8. Streszczenie

Wstęp:

Neuropatia jaskrowa to grupa chorób, których wspólną cechą jest postępujące uszkodzenie nerwu wzrokowego i zawężenie pola widzenia. Uszkodzenie włókien nerwowych tworzących nerw wzrokowy powoduje brak możliwości przewodzenia bodźców wzrokowych i w konsekwencji prowadzi do ślepoty. Według danych WHO około 70 milionów ludzi na świecie choruje na jaskrę. W 2010 roku 8 milionów osób straciło wzrok z powodu jaskrowego zaniku nerwu wzrokowego.

Jaskra może pojawić się w każdym momencie życia: zaraz po urodzeniu, w wieku wczesnodziecięcym, młodzieńczym lub u osób dorosłych.

Głównym czynnikiem ryzyka wystąpienia uszkodzeń jaskrowych jest wysokie ciśnienie wewnątrzgałkowe. Do innych czynników podwyższających prawdopodobieństwo wystąpienia jaskry zalicza się również: podeszły wiek, dodatni wywiad rodzinny, wady wzroku (zarówno wysoką krótkowzroczność jak i nadwzroczność) i cienką rogówkę. Z ogólnych przyczyn istotne są cukrzyca, nadciśnienie tętnicze, miażdżyca, migrena i choroba Raynauda. Ze względu na zaburzenia ukrwienia nerwu wzrokowego również hypotonia nocna, czy duże dobowe wahania ciśnienia systemowego są istotnym czynnikiem ryzyka wystąpienia jaskry. Ciecz wodnista produkowana przez nabłonek niepigmentowany części sfalowanej ciała rzęskowego odpływa z gałki ocznej dwiema drogami. Główna droga odpływu to beleczkowanie, które jest częścią kąta przesączania. W 10% procentach odpływ cieczy wodnistej odbywa drogą niekonwencjonalną naczyniówkowo-twardówkową. Kąt przesączania może być otwarty lub zamknięty. W jaskrze otwartego kąta utrudnienie odpływu cieczy wodnistej występuje na poziomie głębszych warstw utkania beleczkowania. W jaskrze zamkniętego kąta dostęp do beleczkowania jest mechanicznie zablokowany.

Inny podział jaskry oparty jest na przyczynie jej powstawania. W jaskrze pierwotnej nie można ustalić anatomicznych powodów zaburzeń odpływu cieczy wodnistej z gałki ocznej. W jaskrze wtórnej natomiast znane są przyczyny jej powstawania.

Jedną z przyczyn jaskry wtórnej może być obecność nowotworu wewnątrzgałkowego. Najczęstsze nowotwory gałki ocznej u osób dorosłych to guzy przerzutowe. U kobiet najczęstszym przerzutującym nowotworem drogą krwionośną jest rak sutka, a u mężczyzn rak

oskrzeli. Rzadsze przerzuty w gałce ocznej są w przebiegu raka nerki, przewodu pokarmowego, prostaty czy czerniaka skóry.

Najczęstszy pierwotny nowotwór gałki ocznej u osób dorosłych to czerniak gałki ocznej. Zlokalizowany jest zwykle w naczyniówce, potem w ciele rzęskowym i tęczówce. Napromieniowanie nowotworów metodą brachyterapii lub z zewnętrznego źródła jest powszechnie stosowaną metodą leczenia. Jej skuteczność miejscowa oceniana jest na ponad 90%.

Jaskra w przebiegu nowotworów wewnątrzgałkowych, może występować w momencie rozpoznania guza lub może być następstwem leczenia napromieniowaniem. Jest to popromienna jaskra wtórna.

Cel pracy:

Celem niniejszej pracy było:

- określenie częstości występowania jaskry wtórnej w grupie dorosłych chorych z nowotworami wewnątrzgałkowymi,
- określenie różnych mechanizmów jej powstawania,
- ocena częstości pojawienia się jaskry wtórnej jako popromiennego powikłania,
- określenie czynników ryzyka wystąpienia jaskry popromiennej.

Material:

Badaniem została objęta grupa dorosłych chorych (3001 osób) hospitalizowanych w Klinice Okulistyki i Onkologii Okulistycznej Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie z powodu stwierdzonego nowotworu wewnątrzgałkowego w latach 2001-2010. Szczegółowej analizie została poddana grupa 208 chorych, u której oprócz zdiagnozowania nowotworu wewnątrzgałkowego rozpoznano jaskrę wtórną.

Metodyka:

U wszystkich chorych wykonano podstawowe badanie okulistyczne obejmujące badanie ostrości wzroku, kilkukrotne pomiary ciśnienia wewnątrzgałkowego, badanie przedniego odcinka i dna oka. Wykonywano ponadto ocenę kąta przesączania, badanie

ultrasonograficzne w prezentacji A i B oraz dla guzów przedniego odcinka błony naczyniowej ultrabiomkroskopię (ultrasonografia wysokiej rozdzielczości, wykonywana sondą 35-50 Hz).

Chorzy poddani byli leczeniu polegającym na wycięciu guza (530 chorych), brachyterapii (1400 chorych) lub ze względu na znaczny stopień zaawansowania nowotworu enukleacji (1071 chorych).

Do analizy statystycznej wyłoniono w sposób losowy grupę 315 chorych leczonych w latach 2001-2010 z powodu nowotworu wewnątrzgałkowego, którzy leczeni byli brachyterapią i u których nie wystąpiła jaskra wtórna. Określono ich jako grupę kontrolną. Analizie statystycznej poddano wiek, płeć chorych, lokalizację guza wewnątrzgałkowego, rodzaj zastosowanego aplikatora, czas napromieniania, średnią dawkę napromieniowania na szczyt guza oraz na jego podstawę.

Metody analizy statystycznej opracowano w oparciu o program Statistica ver 10.

Zebrany materiał przygotowano w formie opisowej obejmującej liczebność i częstość występowania w procentach, wartość minimalną i maksymalną, średnią arytmetyczną oraz odchylenie standardowe badanych grup pacjentów. W celu oceny analizy statystycznej wykorzystano następujące testy: test t-Studenta, test chi-kwadrat Pearsona, test chi-kwadrat NW (Najmniejszej Wielokrotności).

Wyniki:

Jaskrę wtórną w przebiegu nowotworów wewnątrzgałkowych rozpoznano u 208 (6,93%) chorych leczonych w latach 2001-2010. Byli to głównie chorzy (97% przypadków) ze zdiagnozowanym pierwotnym nowotworem gałki ocznej. Nowotwory przerzutowe (rak oskrzela, piersi i tarczycy) w badanej grupie chorych stanowiły jedynie 3%. 54 pacjentów miało rozpoznanie jaskry postawione w momencie rozpoznania guza wewnątrzgałkowego (26% analizowanej grupy i 1,8% wśród wszystkich chorych leczonych z powodu nowotworu wewnątrzgałkowego w latach 2001-2010). U 154 pacjentów zdiagnozowano jaskrę wtórną po napromieniowaniu (74% chorych z jaskrą wtórną i 5,13% wśród wszystkich chorych leczonych z powodu nowotworu wewnątrzgałkowego w latach 2001-2010).

Średni czas rozpoznania jaskry wynosił 18,9 miesięcy. Najkrótszy okres to równoczesne stwierdzenie nowotworu wewnątrzgałkowego i towarzyszącej mu jaskry

wtórnej. Najdłuższy okres po wdrożeniu brachyterapii do rozpoznania popromiennej jaskry wtórnej wynosił 114,5 miesięcy.

Najczęściej u chorych z nowotworem wewnątrzgałkowym i jaskrą wtórną guz zlokalizowany był w tylnym odcinku błony naczyniowej (130 chorych). 35 chorych miało guz zlokalizowany w przednim odcinku błony naczyniowej, a 43 zarówno w przednim odcinku, jak i tylnym odcinku.

Najczęściej jaskrę wtórną powodowały nowotwory średnich (120 chorych) i dużych rozmiarów (74 chorych). Najmniej w analizowanej grupie chorych było pacjentów z małym czerniakiem gałki ocznej (14).

75% chorych z nowotworem wewnątrzgałkowym i jaskrą wtórną nie miało użytecznej ostrości wzroku zarówno do dali, jak i z bliskiej odległości.

Na obniżenie ostrości wzroku miały też wpływ inne powikłania jak: zaćma, krwawienia do przedniej komory i komory ciała szklistego, makulopatia czy trakcyjne odwarstwienie siatkówki.

Ciśnienie wewnątrzgałkowe u chorych z nowotworem wewnątrzgałkowym i jaskrą wtórną osiągało bardzo wysokie wartości. Najwięcej chorych (88) miało ciśnienie wewnątrzgałkowe w przedziale 41-65 mmHg. 81 chorych miało nieco niższe wartości ciśnienia wewnątrzgałkowego od 31-40 mmHg. Najmniej było pacjentów z ciśnieniem wewnątrzgałkowym poniżej 30 mmHg (39).

Wysokie wartości ciśnienia wewnątrzgałkowego i związane z tym silne dolegliwości bólowe były powodem usunięcia 83 gałek ocznych (40% analizowanej grupy chorych, w tym 26% w podgrupie I i 14% w podgrupie II). W badaniach histopatologicznych najwięcej chorych miało najczęstszą postać czerniaka gałki ocznej, typ mieszany.

Mechanizmy jaskry u chorych, u których rozpoznano jaskrę wtórną w momencie zdiagnozowania guza wewnątrzgałkowego są inne niż po napromieniowaniu. W 57% przypadków guzy powodowały nacieki kąta przesączania lub dodatkowo beleczkowe było zablokowane przez barwnik. Była to jaskra wtórna otwartego kąta. W 43% przypadków jaskrę wtórną zamkniętego kąta powodowały guzy dużych rozmiarów przesuwające do przodu przeponę tęczówkowo-soczewkową i zrosty przednie w jaskrze neowaskularnej.

Ryzyko jaskry wtórnej u chorych z guzami wewnątrzgałkowymi zostało ocenione na 13% dla guzów przedniego odcinka i 1,2% dla guzów tylnego odcinka błony naczyniowej.

Jaskra wtórna po napromieniowaniu nowotworu wewnątrzgałkowego w zdecydowanej większości związana była z zamknięciem kąta przesączania i spowodowana zrostami przednimi w mechanizmie jaskry neowaskularnej lub po toksycznym rozpadzie guza wewnątrzgałkowego czy wywołanej blokiem źrenicznym. Tylko 1 chory miał jaskrę otwartego kąta spowodowaną naciekiem kąta przesączania w przebiegu wznowy procesu nowotworowego. Częstość występowania jaskry wtórnej jako powikłania popromiennego obliczono na 11%.

154 chorych z analizowanej grupy miało wykonaną brachyterapię. 128 chorych miało implantowany aplikator ^{125}I , a 26 pacjentów ^{106}Ru . W grupie kontrolnej 225 chorych miało brachyterapię ^{125}I , a 90 chorych brachyterapię ^{106}Ru . W analizie statystycznej nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy wieku ani płci chorych w obu grupach chorych. Istotna statystycznie była natomiast różnica w wielkości napromieniowanego guza wewnątrzgałkowego, jego lokalizacja, rodzaj zastosowanego aplikatora promieniotwórczego, czy średnia wielkość dawki na szczyt guza. Najwięcej chorych z jaskrą wtórną zaobserwowano po zastosowaniu aplikatora ^{125}I i po napromieniowaniu guzów o dużych rozmiarach zlokalizowanych w przednim odcinku błony naczyniowej. Im większa była dawka promieniowania zastosowana na szczyt guza tym większe prawdopodobieństwo jaskry wtórnej. Nie udowodniono istotnej statystycznie różnicy w zastosowanej średniej dawce na podstawę guza wewnątrzgałkowego. Chorzy z krótkim czasem napromieniania, u których zastosowano aplikator o dużej dawce mieli istotnie statystycznie częściej popromienną jaskrę wtórną.

Wnioski:

1. Częstość jaskry wtórnej w grupie dorosłych z nowotworem wewnątrzgałkowym wynosi 6,93%.
2. Jaskra wtórna w momencie rozpoznania guza wewnątrzgałkowego w 57% to jaskra wtórna otwartego kąta spowodowana naciekiem kąta przesączania lub dodatkowo zablokowaniem beleczkownia przez barwnik. W 43% przypadków jest to jaskra wtórna zamkniętego kąta spowodowana guzami o dużych rozmiarach.

3. Ryzyko towarzyszącej jaskry wtórnej dla chorych z guzami wewnątrzgałkowymi zostało ocenione na 13% dla lokalizacji guzów w przednim odcinku błony naczyniowej i 1,2% dla guzów tylnego odcinka błony naczyniowej.

4. Jaskra wtórna zamkniętego kąta jest najczęstszym mechanizmem powodującym zablokowanie odpływu cieczy wodnistej po zastosowaniu brachyterapii.

5. Obliczono częstość występowania jaskry wtórnej jako powikłania popromiennego na 11% .

6. Największe ryzyko popromiennej jaskry po wykonaniu brachyterapii występuje:

- po zastosowaniu aplikatora ^{125}I ,
- w przypadku promieniowania stosowanego w krótkim okresie czasu,
- po zastosowaniu dużej dawki obliczanej na szczyt guza wewnątrzgałkowego,
- po napromieniowaniu guzów o dużych rozmiarach,
- po leczeniu guzów zlokalizowanych do przodu od równika gałki ocznej i w ciele rzęskowym,

9. Summary

Introduction:

Glaucoma is a group of diseases associated with the progressive damage of the optic nerve head and narrowing of the visual field. Damage of the nerve fibers creating the optic nerve causes inability of the visual impulses conduction and subsequently leads to blindness. According to the World Health Organization about 70 million people suffers from glaucoma in the world. In 2010 8 million people became blind because of the optic nerve atrophy associated with glaucoma.

Glaucoma can appear in every life moment: just after the child`s birth, in early childhood, in juvenile years or in adult.

High intraocular pressure is a main risk factor of glaucoma. Among other factors increasing the glaucoma development there are: elderly age, family history of glaucoma, defects of sight (myopia, hypermetropia), decreased central corneal thickness. Risk of glaucoma is also higher in patients suffering from diabetes, arterial hypertension, atherosclerosis, migraine, Raynaud syndrome, obstructive sleep apnea. Nocturnal systemic hypotension and large changes of the blood pressure values during the day are also important risk factors of glaucoma development.

Aqueous humor produced by epithelium without pigment of pars plicata of the ciliary body flows out of the eye through two ways. The main outflow place is trabecular meshwork, which is a part of the filtration angle. In 10% the outflow of aqueous humor leads through unconventional uveal and scleral way. The filtration angle may be open or closed. In case of open angle glaucoma the difficulty of the aqueous humor outflow is localized in the deeper layers of trabecular meshwork. In closed angle glaucoma access to trabecular meshwork is mechanically blocked.

Other classification of glaucoma is associated with the reason of its development. In primary glaucoma there are no established anatomical reasons of aqueous humor outflow disturbances from the eyeball. In secondary glaucoma the reasons of its development are known.

Intraocular tumors are one of the reasons of the secondary glaucoma. The most frequently eyeball tumors are metastatic tumors. The most frequently metastizing cancer is

breast carcinoma in women, and lung carcinoma in men. Metastases to the eyeball in the course of the renal cancer, digestive tract cancers, prostate cancer or skin melanoma are less frequent.

Intraocular melanoma is the most frequent primary neoplasm of the eyeball. It is localized in choroid, ciliary body or iris. Irradiation of the tumors with the application of brachytherapy or external source is a commonly used method of the treatment. Its local effectiveness is more than 90%.

Glaucoma in case of intraocular tumors can be already present at the moment of the tumor diagnosis or can develop during the treatment.

Aim of the study:

The aim of the study was:

- evaluation of the frequency of secondary glaucoma occurrence in adult patients with intraocular tumors,
- definition of different mechanisms of secondary glaucoma development,
- evaluation of the frequency of secondary glaucoma appearance as a postradiation complication,
- definition of different risk factors of postradiation glaucoma development.

Material:

3001 adult patients with intraocular tumors treated in the Department of Ophthalmology and Ocular Oncology of the University Hospital in Kraków from 2001 to 2010 were included in the study. Secondary glaucoma was diagnosed in group of 208 precisely analyzed patients suffering also from intraocular tumors.

Methods:

The basic ophtalmological examination including examination of the visual acuity, several intraocular pressure measurements, examination of the anterior segment, and fundus of the eye was performed in every patient. Evaluation of the filtration angle, ultrasound examination in presentation A and B and also ultrabiomicroscopy in case of anterior part of

uvea, ultrasonography of the high resolution (with application of the 35-50 MHz probe) were performed.

Tumor excision was performed in 530 patients, brachytherapy was used in 1400 individuals, and enucleation was done in 1071 patients because of the advanced stage of the neoplasm.

In order to perform statistical analysis the control group of 315 patients with intraocular tumors without glaucoma who underwent brachytherapy between 2001 and 2010 was chosen randomly.

Statistical analysis consisted of the patient age, sex, localization of the intraocular tumor, kind of the used applicator, irradiation time, average dose of radiation on top and base of the tumor. The statistical calculations were performed with the application of Statistica ver 10 software.

The collected data was prepared in descriptive form including quantity and frequency of occurrence in percentage, minimal and maximal values, arithmetical mean and standard deviation in the analyzed patient groups. The following tests were used in order to perform statistical analysis: Fisher test (analysis of variances), T-Student test, NIR test, Pearson chi-square test, NW chi-square test.

Results:

Secondary glaucoma was diagnosed in 208 (6,93%) patients with intraocular tumors treated from 2001 to 2010. Majority of them (97% of cases) suffered from primary tumor of the eyeball. Metastatic tumors (from lung cancer, breast cancer or thyroid gland cancer) were diagnosed only in 3% of the analyzed group. In 54 patients the diagnosis of secondary glaucoma was simultaneous with the diagnosis of intraocular tumor (26% of the analyzed group and 1,8% of all patients treated because of intraocular neoplasm in period from 2001 to 2010). In 154 patients secondary glaucoma was diagnosed after the beginning of the treatment (74% of all patients with secondary glaucoma and 5,13% of all patients treated because of intraocular neoplasm in period from 2001 to 2010).

Mean time from the moment of intraocular tumor diagnosis to secondary glaucoma appearance was 18.9 months. This period of time was the shortest when the diagnosis of

intraocular tumor and secondary glaucoma was simultaneous. The longest period of secondary glaucoma development after the beginning of therapy was 114.5 months.

Intraocular neoplasm in patients with coexisting secondary glaucoma was most frequently localized in posterior part of the uvea (130 cases). Tumor was placed in the anterior part of the uvea in 35 patients, and in both parts of the uvea in 43 cases.

Most frequently secondary glaucoma was caused by medium size tumors (120 patients) or large size tumors (74 patients). Small size melanoma of the eyeball was present only in 14 cases of the analyzed group.

75% of patients with intraocular neoplasm and secondary glaucoma had no useful visual acuity, both for the long and short distance.

The impaired visual acuity was also connected with such complications as: cataract, bleeding to anterior chamber and vitreous body, maculopathy or retinal detachment.

Intraocular pressure in patients with intraocular tumor and secondary glaucoma was very high. In majority of patients (88) its value ranged from 41 to 65 mmHg. Slightly lower intraocular pressure (31-40 mmHg) was measured in 81 cases. 39 patients had intraocular pressure lower than 30 mmHg.

High intraocular pressure and associated with it severe pain were the reason of 83 removals of the eyeballs (40% of the analyzed patient group, including 26% in the subgroup I and 14% in the subgroup II). Majority of the patients had the most frequent mixed type of melanoma in pathological examination.

Glaucoma mechanisms are different in patients in whom secondary glaucoma was diagnosed simultaneously with intraocular tumor and in patients in whom it developed after irradiation. In 57% of cases tumors caused infiltration of the filtration angle or additionally trabecular meshwork was blocked by pigment. It was secondary glaucoma of the open angle. 43% of cases had secondary glaucoma of the closed angle, caused by large size tumors shifting anteriorly irido-lensal diaphragm and anterior adhesions in neovascular glaucoma. Risk of the coexisting secondary glaucoma in patients with intraocular tumors was estimated as 13% for anterior segment tumors and 1,2% for posterior segment tumors.

Secondary glaucoma after irradiation of the intraocular neoplasm was associated in majority of cases with the closing of the filtration angle and anterior adhesions in neovascular glaucoma mechanism or after toxic disintegration of the intraocular tumor or caused by the pupil block. Only 1 patient suffered from open angle glaucoma caused by infiltration of the filtration angle during the recurrence of the neoplastic process. Frequency of radiation-induced secondary glaucoma was 11%.

154 patients from the analyzed group underwent brachytherapy. Applicators with ^{125}I were used in 128 cases and applicators with ^{106}Ru in 26 cases. In the control group 225 patients underwent brachytherapy with application of ^{125}I and 90 with ^{106}Ru . Statistical analysis did not reveal statistically significant differences between the compared groups in terms of sex distribution and mean age. There were statistically significant differences between analyzed and control group associated with such features as: size of the irradiated intraocular tumor, its localization, kind of the used applicator, mean radiation dose on the tumor top. Most frequently secondary glaucoma was observed after the use of ^{125}I applicator, after the irradiation of the large tumors localized in the anterior part of the uvea. The higher radiation dose of radiation on the tumor's top, the higher possibility of secondary glaucoma development. There was no statistically significant difference in term of the mean dose of radiation on the intraocular tumor's base. Patients with short time of irradiation with high dose applicators had statistically more frequently radiation-induced secondary glaucoma.

Conclusions:

1. The frequency of secondary glaucoma in adult patients with intraocular tumors was 6.93%.
2. Secondary glaucoma at the moment of the intraocular tumor diagnosis in 57% of cases was of the open angle type caused by infiltration of the filtration angle or by pigment blocking of the trabecular meshwork. In 43% of patients it was closed angle glaucoma caused by the large size tumors.
3. Risk of the coexisting secondary glaucoma in patients with intraocular tumors was estimated as 13% for anterior segment tumors and 1,2% for posterior segment tumors.
4. Secondary glaucoma of the closed angle type is the most common mechanism causing the blockade of the aqueous humor outflow after the brachytherapy application.

5. The frequency of secondary glaucoma after the irradiation of the intraocular tumor was 11%.
6. The highest risk of secondary glaucoma development after brachytherapy is associated with:
 - the use of ^{125}I applicator,
 - the high dose of irradiation used in short time.
 - the application of high dose calculated on the top of intraocular tumor,
 - the irradiation of large size tumors,
 - the treatment of tumors localized anteriorly from the equator of the eyeball and in the ciliary body.

10. Wykaz użytych skrótów

AFIP - Armed Forces Institute of Pathology,

COMS - Collaborative Ocular Melanoma Study,

DD - Disc Diameter (średnica tarczy nerwu wzrokowego),

mmHg - milimetry słupa rtęci,

NS - nieznamiennie statystycznie,

NW - najmniejsza wielokrotność,

n. II - nerw II,

OCT - Optic Coherent Tomography (optyczna koherentna tomografia),

SD - standard deviation (odchylenie standardowe)

TNM - Tumor, Nodules, Metastases (klasyfikacja TNM),

TTT – transpupilar thermotherapy (termoterapia przezźreniczna),

UBM - ultrabiomicroscopy (ultrabiomikroskopia),

USG - ultrasonography (ultrasonografia),

WHO - World Health Organisation (Światowa Organizacja Zdrowia).

Tab.1. Chorzy z nowotworami wewnątrzgałkowymi leczeni różnymi metodami w poszczególnych latach analizowanego okresu.....	31
Tab.2. Wielkość nowotworów wewnątrzgałkowych w badanej grupie chorych wg klasyfikacji COMS w modyfikacji J.A. Shildsa.....	47
Tab. 3. Zakres stosowanych dawek promieniowania oraz czas napromieniowania dla poszczególnych aplikatorów w podgrupie II.....	50
Tab. 4. Wielkość nowotworów wewnątrzgałkowych w badanej grupie kontrolnej wg klasyfikacji COMS w modyfikacji J.A. Shildsa.....	58
Tab. 5. Zakres stosowanych dawek promieniowania oraz czas napromieniowania dla poszczególnych aplikatorów w grupie kontrolnej.....	61
Tab. 6. Analiza statystyczna zależności wystąpienia jaskry od wieku. Test t- Studenta dla prób niezależnych.....	62
Tab. 7. Analiza statystyczna zależności wystąpienia jaskry wtórnej od płci chorych.....	63
Tab. 8. Analiza statystyczna parametrów: południkowej średnicy podstawy guza wewnątrzgałkowego, równoleżnikowej średnicy podstawy i grubości guza bez ściany gałki ocznej, obliczanych na podstawie badania ultrasonograficznego. Test t- Studenta dla prób niezależnych (dla grupy badanej i grupy kontrolnej).....	64
Tab. 9. Analiza statystyczna parametru grubości guza wewnątrzgałkowego mierzonego ze ścianą gałki ocznej. Test t-Studenta dla prób niezależnych (dla grupy badanej i grupy kontrolnej).....	65
Tab. 10. Analiza statystyczna zależności wystąpienia jaskry od lokalizacji guza wewnątrzgałkowego (test wielodzielczych tablic kontyngencji potwierdzony również testem chi-kwadrat NW). Dla grupy badanej i grupy kontrolnej.....	65
Tab. 11. Analiza statystyczna zależności wystąpienia jaskry od zastosowanego aplikatora. Test nieparametryczny wielodzielczych tablic kontyngencji 2x2.....	69

Tab. 12. Analiza statystyczna czasu napromieniania dla aplikatora ^{106}Ru i ^{125}I . Test t - Studenta dla prób niezależnych.....	70
Tab. 13. Analiza statystyczna czasu napromieniania dla aplikatora ^{106}Ru . Test t -studenta dla prób niezależnych.....	71
Tab. 14. Analiza statystyczna czasu napromieniania dla aplikatora ^{125}I . Test t -studenta dla prób niezależnych.....	71
Tab.15. Analiza statystyczna zastosowanej dawki na szczyt guza wewnątrzgałkowego dla aplikatora ^{106}Ru i ^{125}I . Test t - Studenta dla prób niezależnych.....	73
Tab.16. Analiza statystyczna zastosowanej dawki na szczyt guza wewnątrzgałkowego dla aplikatora ^{106}Ru . Test t - Studenta dla prób niezależnych.....	73
Tab.17. Analiza statystyczna zastosowanej dawki na szczyt guza wewnątrzgałkowego dla aplikatora ^{125}I . Test t -Studenta dla prób niezależnych.....	74
Tab. 18. Analiza statystyczna zastosowanej dawki na podstawę guza wewnątrzgałkowego dla aplikatora ^{106}Ru i ^{125}I . Test t - Studenta dla prób niezależnych.....	76
Tab. 19. Analiza statystyczna zastosowanej dawki na podstawę guza wewnątrzgałkowego dla aplikatora ^{106}Ru . Test t - Studenta dla prób niezależnych.....	77
Tab. 20. Analiza statystyczna zastosowanej dawki na podstawę guza wewnątrzgałkowego dla aplikatora ^{125}I Test t - Studenta dla prób niezależnych.....	77
Tab. 21. Analiza statystyczna parametrów: południkowej średnicy podstawy guza wewnątrzgałkowego, równoleżnikowej średnicy podstawy i grubości guza bez ściany gałki ocznej, obliczanych na podstawie badania ultrasonograficznego. Test t- Studenta dla prób niezależnych. Dla podgrupy II i grupy kontrolnej.....	79
Tab. 22. Analiza statystyczna parametru grubości guza wewnątrzgałkowego mierzonego ze ścianą gałki ocznej. Test t- Studenta dla prób niezależnych. Dla podgrupy II i grupy kontrolnej.....	80
Tab. 23. Analiza statystyczna zależności wystąpienia jaskry od lokalizacji guza wewnątrzgałkowego dla aplikatora ^{106}Ru i ^{125}I (test wielodzielczych tablic kontyngencji potwierdzony również testem chi-kwadrat NW). Dla podgrupy II i grupy kontrolnej.....	81

Tab. 24. Analiza statystyczna zależności wystąpienia jaskry wtórnej od lokalizacji guza wewnątrzgałkowego dla aplikatora Ru¹⁰⁶ (test wielodzielczych tablic kontyngencji potwierdzony również testem chi-kwadrat NW). Dla podgrupy II i grupy kontrolnej.....84

Tab. 25. Analiza statystyczna zależności wystąpienia jaskry wtórnej od lokalizacji guza wewnątrzgałkowego dla aplikatora I¹²⁵ (test wielodzielczych tablic kontyngencji potwierdzony również testem chi-kwadrat NW). Dla podgrupy II i grupy kontrolnej.....87

Ryc. 1. Płeć chorych z nowotworem wewnątrzgałkowym, leczonych w latach 2001-2010.....	26
Ryc. 2. Dorośli pacjenci leczeni z powodu nowotworu wewnątrzgałkowego w poszczególnych latach omawianego dziesięciolecia.....	26
Ryc. 3. Lokalizacja nowotworów wewnątrzgałkowych u wszystkich chorych leczonych w latach 2001-2010.....	27
Ryc. 4. Płeć chorych z nowotworem wewnątrzgałkowym, u których rozwinęła się jaskra wtórna.....	28
Ryc. 5. Oko z nowotworem wewnątrzgałkowym i jaskrą wtórną.....	29
Ryc. 6. Porównanie odsetków chorych z nowotworami wewnątrzgałkowymi leczonych różnymi metodami w poszczególnych latach analizowanego okresu.....	32
Ryc. 7. Przykładowe zdjęcie stosowanego przez Klinikę Okulistyki i Onkologii Okulistycznej aplikatora ¹⁰⁶ Ru firmy IBt Bebiq. Rycina pochodzi z materiałów reklamowych.....	33
Ryc. 8. Przykładowe zdjęcie stosowanego przez Klinikę Okulistyki i Onkologii Okulistycznej aplikatora ¹²⁵ I firmy Eckert& Ziegler przedstawia. Rycina pochodzi z materiałów reklamowych.....	34
Ryc. 9. System planowania leczenia przy zastosowaniu programu komputerowego Plaque Simulator version 5.3.9.....	35
Ryc. 10. Przykładowy rozkład izodoz promieniowania.....	35
Ryc. 11. Płeć chorych z grupy kontrolnej.....	37
Ryc. 12. Grupa chorych z jaskrą wtórną wśród wszystkich leczonych z powodu guzów wewnątrzgałkowych.....	39
Ryc. 13. Rodzaje nowotworów wewnątrzgałkowych u chorych z jaskrą wtórną.....	40
Ryc. 14. Grupy chorych z jaskrą wtórną stwierdzoną w momencie rozpoznania nowotworu wewnątrzgałkowego oraz po leczeniu.....	40

Ryc. 15. Lokalizacja nowotworów wewnątrzgałkowych u wszystkich chorych z jaskrą wtórną.....	41
Ryc.16. Ryc.16. Ostrość wzroku do dali w grupie badanej (podgrupa I i II).....	42
Ryc. 17. Ryc.16. Ostrość wzroku do bliży w grupie badanej (podgrupa I i II).....	43
Ryc. 18. Ciśnienie wewnątrzgałkowe w grupie badanej (podgrupa I i II).....	44
Ryc. 19. Typ histologiczny nowotworu w enukleowanych gałkach ocznych w grupie badanej (podgrupa I i II).....	45
Ryc. 20. Leczenie jaskry wtórnej.....	46
Ryc. 21. Wielkość nowotworów wewnątrzgałkowych w badanej grupie chorych	47
Ryc. 22. Liczba pacjentów leczonych różnymi aplikatorami (brachyterapią).....	48
Ryc. 23. Liczba chorych, u których po brachyterapii lub w trakcie brachyterapii zastosowano również termoterapię przezrzeniczną.....	51
Ryc. 24. Inne powikłania popromienne w podgrupie II.....	52
Ryc. 25. Typy jaskry wtórnej.....	53
Ryc. 26. Mechanizmy jaskry wtórnej otwartego kąta.....	53
Ryc. 27. Mechanizmy jaskry wtórnej zamkniętego kąta.....	54
Ryc. 28. Mechanizmy rozwoju jaskry wtórnej w podgrupie I.....	55
Ryc. 29. Mechanizmy rozwoju jaskry wtórnej w podgrupie II.....	56
Ryc. 30. Lokalizacja nowotworów wewnątrzgałkowych w grupie kontrolnej.....	57
Ryc. 31. Wielkości nowotworów wewnątrzgałkowych w grupie kontrolnej	58
Ryc. 32. Liczba pacjentów leczonych aplikatorem ¹⁰⁶ Ru i ¹²⁵ I w grupie kontrolnej.....	59
Ryc. 33. Analiza statystyczna zależności wystąpienia jaskry wtórnej od lokalizacji nowotworu wewnątrzgałkowego. Dla grupy badanej i grupy kontrolnej.....	68
Ryc. 34. Zależność statystyczna wystąpienia jaskry wtórnej od czasu napromieniowania.....	72

Ryc. 35. Zależność statystyczna wystąpienia jaskry wtórnej od dawki promieniowania obliczanej na szczyt guza wewnątrzgałkowego.....	75
Ryc. 36. Analiza statystycznej zależności wystąpienia jaskry wtórnej od zastosowanej dawki promieniowania obliczanej na podstawie guza wewnątrzgałkowego.....	78
Ryc. 37. Analiza statystyczna zależności wystąpienia jaskry wtórnej od lokalizacji napromieniowanego nowotworu wewnątrzgałkowego dla obu typów aplikatorów.....	83
Ryc. 38. Ocena zależności wystąpienia jaskry wtórnej od lokalizacji napromieniowanego nowotworu wewnątrzgałkowego u osób napromieniowanych aplikatorem ¹⁰⁶ Ru.....	86
Ryc. 39. Ocena zależności wystąpienia jaskry wtórnej w zależności od lokalizacji napromieniowanego nowotworu wewnątrzgałkowego u osób napromieniowanych aplikatorem ¹²⁵ I.....	89

13. Piśmiennictwo

1. European Glaucoma Society: Terminology and Guidelines for Glaucoma, 4th edition, Savona 2014; 75-127.
2. Jacek J. Kański : Okulistyka Kliniczna, drugie wydanie polskie, Wrocław 2005, 223-245.
3. Maria Hanna Niżankowska: Basic and Clinical Science Course wydanie I polskie, Wrocław 2005; część 10 Jaskra: 107-159.
4. Chan C.C., Buggage R.R., Nussenblatt R.B.: Intraocular lymphoma. Curr. Opin. Ophthalmol. 2002; 13 (6): 411-8.
5. Corriveau C., Eastarbroock M., Payne D.: Lymphoma simulating uveitis (masquerade syndrome). Can. J. Ophthalmol. 1986; 21 (4): 144-9.
6. Coupland S.E, Anastassiou G., Bornfeld N., et al.: Primary intraocular lymphoma of the T-cell type report of a case and review of the literature. Graves Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. 2005; 243 (3): 189-97.
7. Coupland S.E, Heimann H., Bechrakis N.E.: Primary intraocular lymphoma: a review of the clinical, histopathological and molecular biological features. Graves Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. 2004; 242 (11): 901-13.
8. Matano S., Ohta T., Nakamura S., et al.: Leukemic hypopyon i acute myelogenous leukemia. Ann Hematol. 2000; 79 (8): 455-8.
9. Natham M., Rancliffe, Paul T. Finger: Eye Cancer Related Glaucoma : Current Concepts. Survey of Ophthalmology 2009; 54: 47-73.
10. Romanowska-Dixon B., Jakubowska B., Pogrzebielski A.: Jaskra towarzysząca nowotworom wewnątrzgałkowym u dorosłych. Okulistyka 1/2008; 65-69.
11. Cristina NG., Francisco ED., Vanessa RG et al.: Choroidal metastasis from primary bone leiomyosarcoma. Int. Ophthalmol. 2015 Oct; 35(5): 721-5.
12. Uhrinak AN., Tierney KE., Duncun KL., Matsuo K.,: Intraocular metastasis from primary cervical cancer. A case report and review of the literature. Gynecol. Oncol. Rep. 2015 Mar. 17;12:61-3.

13. Lam M., Lee J., Teoh S., Agraval R.: Choroidal metastasis as the presenting of a non-small cell lung carcinoma with no apparent primary lesions identified by X-ray. A case report. *Oncol Lett.* 2014 Oct.; 8(14), 1886-1888.
14. Shields J.A., Shields C.L., Kirati H., et al.: Metastatic tumors to the iris in 40 patients. *Am. J. Ophthalmol.* 1995; 119(4): 422-30.
15. Singh A.D., Topham A.: Incidence of uveal melanoma in the United States; 1973-1997. *Ophthalmology* 2003, 110, 956-961.
16. Regan S., Judge H.E., Gragoudas E.S., Egan K.M.: Iris color as a prognostic factor in ocular melanoma. *Arch. Ophthalmol* 1999, 117, 811-814.
17. Singh A.D., Rennie I.G., Seregard S., Giblin M., McKenzie J.: Sunlight exposure and pathogenesis of uveal melanoma. *Survey Ophthalmol* 2004, 49, 419-428.
18. Tucker M.A., Shields J.A., Hartge P., Augsburger J., Hoover R.N., Fraumeni J.F.: Sunlight exposure as risk factor for intraocular malignant melanoma. *N Eng. J. Med* 1985, 313, 789-92.
19. Singh A.D., Shields J.A., Shields C.L., et al.: Bilateral primary uveal melanoma. Bad luck or bad genes?. *Ophthalmology* 1996; 103: 165-262.
20. Hadden, P.W., Damato B.E., McKay I.C.: Bilateral uveal melanoma: a series of four cases. *Eye* 2003; 17: 613-616.
21. Kowal J., Strzałka A., Markiewicz A i współ.: Analiza przypadków obustronnego czerniaka błony naczyniowej w materiale własnym i przegląd piśmiennictwa. *Klinika oczna* 2015; 117 (2): 92-95.
22. Proniewska-Skrętek E., Wojnar M., Mariak Z.: Podłoże genetyczne czerniaka złośliwego błony naczyniowej oka. *Klinika oczna* 2005; 107 (1-3): 140-142.
23. Romanowska-Dixon B.: Leczenie chirurgiczne czerniaka tęczówki. *Klinika oczna* 2005; 107 (10-12): 622-626.

24. Romanowska-Dixon B.: Leczenie chirurgiczne czerniaka ciała rzęskowego. Klinika oczna 2005; 107(10-12): 627-632.
25. Romanowska-Dixon B., Jakubowska B.: Czerniak błony naczyniowej. Diagnostyka różnicowa nowotworów wewnątrzgałkowych. Wydawnictwo Uniwersytetu Jagiellońskiego. Wydanie I 2014; 204, 175, 88-91.
26. Robertson D. M.: Choroidal melanomas with a collar-button configuration. Arch Ophthalmol 1999, 117, 771-775.
27. Albert Daniel M., Diener-West M., Nancy L., et al: Histopathologic characteristic of uveal melanomas in eyes enucleated from the collaborative ocular melanoma study COMS report no.6. Am. J. Ophthalmol 1998; 125: 745-766.
28. Starzycka M., Szaflik J.: American Academy of Ophthalmology. Basic and Clinical Science Course. Część 4. Patologia narządu wzroku i guzy wewnątrzgałkowe. Urban& Partner, Wrocław 2005 .
29. Pogrzebielski A., Starzycka M., Romanowska-Dixon B., i wsp.: Analiza powikłań brachyterapii I^{125} w czerniakach naczyniówki. Klinika Oczna 2005; 107 (1-3): 49-53.
30. Romanowska-Dixon B., Markiewicz A.: Jaskra następca po brachyterapii u chorych z czerniakiem naczyniówki i ciała rzęskowego. Okulistyka 1/2008; (Rok XI): 60-64.
31. Romanowska-Dixon B., Kowal J., Pogrzebielski A., i wsp: Przezreniczna termoterapia (TTT) w leczeniu nowotworów przerzutowych rosnących w naczyniówce. Klinika Oczna 2010; 113 (4-6): 132-135.
32. Romanowska-Dixon B.: Irydecyklectomia z odwróconym płatkim twardówki w czerniaku ciała rzęskowego. Klinika oczna 2005; 107 (10-12): 681-683.
33. Romanowska-Dixon B.: Chirurgiczne leczenie czerniaka naczyniówki. Klinika oczna 2005; 107 (10-12): 665-641.
34. Romanowska-Dixon B., Pogrzebielski A., Kubicka-Trząska A., i wsp.: Powikłania po leczeniu chirurgicznym czerniaka błony naczyniowej. Okulistyka 3(1)/2006 ; (Rok IX): 55-63.

35. Char D.H.: Metastatic choroidal melanoma. *Am. J. Ophthalmology* 1978, 86, 76-80.
36. COMS report No. 15: Assessment of metastatic disease status at death in 435 patients with large choroidal melanoma in the Collaborative Ocular Melanoma Study (COMS) *Arch. Ophthalmol.* 2001, 119, 670-676.
37. Gombos D.S., Van Quill K.R., Uusitalo M., O'Brien J.: Geographic disparities in diagnostic screening for metastatic uveal melanoma. *Ophthalmology* 2004, 111, 2254-2258.
38. Zografos L., Ducrey N., Beati D., Schalenbourg A., Spahn B., Balmer A., Othenin-Girard C.B., Chamot L., Egger E.: Metastatic melanoma in the eye and orbit, *ophthalmology* 2003, 110, 2245-2256.
39. Shields C.L., Shields J.A., Kiratli H., De Potter P., Cater J.: Risk factor for growth and metastasis of small choroidal melanocytic lesions. *Ophthalmology* 1995, 102, 1351-1361.
40. Shields C. L., Kaliaki S., Furuta, et al. Iris melanoma features and prognosis in children and adults in 317 patients. *J Am Assoc. Pediatr. Ophthalmol. Strabismus* 2012, 16, 10-6.
41. Shields C.L., Shau S.U., Bianciotto C.G., et al. Iris melanoma management with iodine-125 plaque radiotherapy in 144 patients: impact of melanoma-related glaucoma on outcomes. *Ophthalmology*. 2013 Jan;120(1): 55-61.
42. Pyrhonen S.: The treatment of metastatic uveal melanoma. *Eur. J. Cancer.* 1998, 34, 27-30.
43. Singht A.D., Shields C.L., Shields J.A. et al.: Bilateral primary uveal melanoma. Bad luck or bad genes? *Ophthalmology* 1996 Feb; 103(2): 256-62.
44. Char D.H., Kroll S., Phillips T.L., Quivey J.M.: Late radiation failures after iodine 125 brachytherapy for uveal melanoma compared with charged-particle (proton or helium ion) therapy. *Ophthalmology* 2002, 109, 1850-1854.

45. De Potter P., Shields C.L., Shields J.A., Cater J., Brady L.W.: Plaque radiotherapy for juxtapapillary choroidal melanoma. *Arch Ophthalmol* 1996, 114, 1357-1365.
46. Gragoudas E.S., Egan K.M., Seddon J.M., Walsh S.M., Munzenrider J.E.: Intraocular recurrence of uveal melanoma after proton beam irradiation. *Ophthalmology*, 1992, 99, 760-766.
47. Gunduz K., Shields C.L., Shields J.A., Cater J., Freire J.E., Brady L.W.: Radiation complications and tumor control after plaque radiotherapy of choroidal melanoma with macular involvement. *Am J. Ophthalmol.* 1999, 127, 579-589.
48. Harbour J.W., Char D.H., Kroll S., Quivey J.M., Castro J.: Metastatic risk for distinct patterns of postirradiation local recurrence of posterior uveal melanoma . *Ophthalmology* 1997, 104, 1785-1793.
49. Gragoudas E.S., Lane A.M., Munzenrider J.E., Egan K.M., Li W.: Long-term risk of local failure after proton therapy for choroidal/ciliary body melanoma. *Trans Am. Ophthalmol. Soc.* 2002, 100, 43-50.
50. Lommatzsch P.K, Werschnik C., Schuster E.: Long-term follow-up of Ru-106/ Ru-106 brachytherapy for posterior uveal melanoma. *Graefe's Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 2000, 238, 129-137.
51. Bergman L., Seregard S., Nilsson B., Lundell G., Ringborg U., Ragnarsson-Olding B.: Uveal melanoma survival in Sweden from 1960 to 1998. *Invest. Ophthalmol Vis. Sci.* 2003, 44, 3282-3287.
52. Singh A.D., Topham A.: Survival rates with uveal melanoma in the United States; 1973-1997. *Ophthalmology* 2003, 110, 962-965.
53. Rouberol F., Roy P., Kodjikian L., Gerard J.P, Jean-Louis B., Grange J.D.: Survival, anatomic, and functional long-term results in choroidal and ciliary body melanoma after

ruthenium brachytherapy(15 years' experience with beta rays). *Am. J. Ophthalmol.* 2004, 137, 893-900.

54. Seregard S.: Long-term survival after ruthenium plaque radiotherapy for uveal melanoma. A meta-analysis of studies including 1,066 patients. *Acta Ophthalmol Scand* 1999, 77, 414-417.

55. Straatsma B.R., Diener-West M., Caldwell R., Engstrom R.E.: Mortality after deferral of treatment or no treatment for choroidal melanoma. *Am J Ophthalmol* 2003, 136, 47-54 .

56. Isager P., Ehlers N., Overgaard J.: Prognostic factors for survival after enucleation for choroidal and ciliary body melanomas. *Acta Ophthalmol. Scand.* 2004, 82, 517-525.

57. Kaiserman I., Rosner M., Pe'er J.: Forecasting the prognosis of choroidal melanoma with an artificial neural network. *Ophthalmology* 2005, 112, 1608.e1-1608.e5.

58. Kroll S., Char D. Quivey J., Castro J.: A comparison of cause-specific melanoma mortality and all-cause mortality in survival analyses after radiation treatment for uveal melanoma. *Ophthalmology* 1998, 105, 2035-2045.

59. Kujala E., Makitie T., Kivela T.: Very long- term prognosis of patients with malignant uveal melanoma. *Invest Ophthalmology Vis Sci*, 2003, 44, 4651-4659.

60. Kodjikian L., Roy P., Rouberol F., Garweg J.G., Chauvel P., Manon L., Jean-Louis B., Little R.E, Sasco A.J, Grange J.D.: Survival after proton-beam irradiation of uveal melanoma. *Am. J. Ophthalmol.* 2004, 137, 1002-1010.

61. Richtig E., Langmann G., Mullner K., Smolle J.: Ocular melanoma; Epidemiology, clinical presentation and relationship with dysplastic nevi. *Ophthalmologica* 2004, 218, 11-14.

62. Turner B.J., Siatkowski R.M., Augsburger J.J., Shields J.A., Lustbader E., Mastrangelo M.J.: Other cancers in uveal melanoma patients and their families. *American Journal of Ophthalmology* 1989, June, 107, 601-608.

63. Shields C.L., Shields J.A., Shields M.B., Ausburger J. J. : Prevelence and mechanism of secondary intraocular pressure elevation in eye with intraocular tumors. *Ophtalmology* 1987, 94, 839-846.
64. Shields C.L., Shields J.A., Karlsson U., et al.: Reasons for enucleation after plaque radiotherapy for posterior uveal melanoma. Clinical findings. *Ophtalmology* 1989; 96: 919-23.
65. Żygulska-Mach H., Gedliczka T., Księżyk M.: Analiza powikłań u chorych z czerniakiem złośliwym naczyniówki, leczonych kobaltem radioaktywnym i fotokoagulacją ksenonową. *Folia Med Cracov* 1991, 32,219-225.
66. Summanen P., Immonen I., Kivela T., Tommila P., Heikkonen J., Tarkkanen A.: Radiation related complications after ruthenium plaque radiotherapy of uveal melanoma. *British Journal of Ophthalmology* 1996, 80, 732-739.
67. Efsthations T., Detorakis MD., Robert E., Engstrom Jr., et al. : Iris and anterior chamber angle neovascularizations after ioddine 125 brachytherapy for uveal melanoma. *Ophtalmology* 2005; 112: 505-510.
68. Shields C.L., Shields J.A., Cater J., Tgunduz K., Miyamoto C., Micaily B., Brady L.W.: Plaque radiotherapy for uveal melanoma. *Arch. Ophthalmology* 2000, 118, 1219-1228.
69. Augsburger J.J, Shields J.A.: Cataracta surgery following cobalt 60 plaque radiotherapy for posterior uveal malignant melanoma. *Ophthalmology* 1985, 92, 815-822.
70. Puusaari I., Heikkonen J., Kivela T.: Ocular complications after iodine brachytherapy for large uveal melanomas. *Ophthalmology* 2004, 111, 1768-1777.
71. Finger P.T.: Tumour location affects the incidence of cataract and retinopathy after ophthalmic plaque radiation therapy. *Brit. J. Ophthalmol.* 2000, 84, 1068-1070.

72. COMS report No. 27. Incidence of cataract and outcomes after cataract surgery in the first 5 years after iodine 125 brachytherapy in the Collaborative Ocular Melanoma Study. *Ophthalmology* 2007, 114, 1363- 1371.
73. Bianciotto C., Shields C.L., Pirondini C., Mashayekhi A., Furuta M., Shields J.A.: Proliferative radiation retinopathy after plaque radiotherapy for uveal melanoma. *Ophthalmology* 2010, 117: 1005-101.
74. Brown G.C., Shields J.A., Sanborn G., Augsburger J.J., Savino P.J., Schatz N.J.: Radiation retinopathy. *Ophthalmology* 1982, 89, 1494-1501.
75. Gunduz K., Shields C.L, Shields J.A, Cater J., Freire J.E, Brady L.W.: Plaque radiotherapr of uveal melanoma with predominant ciliary body involvement. *Arch Ophthalmol.* 1999, 117, 170-177.
76. Finger P.T.: Tumour location affects the incidence of cataract and retinopathy after ophthalmic plaque radiation therapy. *Brit. J. Ophthalmol.* 2000, 84, 1068-1070.
77. Gunduz K., Shields C.L, Shields J.A, Cater J., Freire J.E, Brady L.W.: Radiation retinopathy following plaque radiotherapy for posterior uveal melanoma. *Arch Ophthalmol.* 1999, 117, 609-614.
78. Szuścik I., Romanowska-Dixon B., Markiewicz A., Pogrzebielski A., Jakubowska B.: Neuropatia popromienna po brachyterapii czerniaka naczyniówki. *Klinika Oczna.* 2006, 108(7-9), 278-280.
79. Fabian I. D., Tomkins-Netzer O., Stoker I., et al: Secondary Enucleations for Uveal Melanoma: A 7-years retrospective analisys. *Am. J. Ophtalmology* 2015, Sep. pii: S0002-9394(15) 00541-3.
80. Avery R.B., Diener-West M., Reynolds S.M. et al.: Histopathologic charakteristic of choroidal melanoma in eyes enucleated after iodyne 125 brachytherapy in the collaborative ocular melanoma study. *Arch. Ophtalmology* 2008 Feb; 126(2): 207-12.

81. Shields C.L., Shields J.A., Karlsson U., et al.: Enucleation after plaque radiotherapy for posterior uveal melanoma. Histopathological findings. *Ophtalmology* 1990, Dec; 97(12).
82. Geisse L.J., Robertson D. M.: Iris melanomas. *Am. J. Ophtalmol.* 1985; 99: 638-48.
83. Batiglou F., Gunalp I.: Malignant melanomas of the iris. *Jap. J. Ophtalmol* 1998; 42:281-5.
84. Shields J.A., Sanborn G. E., Ausburger J. J. The differential diagnosis of malignant melanoma of the iris. A clinical study of 200 patients. *Ophtalmology* 1980; 90: 716-20.
85. Fineman M. S., Eagle R. C., Shields J.A., et al.: Melanocytomalitic glaucoma in eyes with necrotic iris melanocytoma. *Ophthalmology* 1998; 105(3):492-6.
86. Char D. H., Crawford B., Gonzales J. et al.: Iris melanoma with increased intraocular preassure. Differentation of focal solitary tumors from diffuse or multiple tumors. *Arch. Ophtalmol.* 1998 Apr; 107 (4): 548-51.
87. Othman I.S., Assen M., Zaki I.M.: Secondary glaucoma as initial manifestation of uveal melanoma. *Saudi J. Ophtalmol.* Jul; 27(3):2003-8.
88. Demirci H., Mashayekhi A., Shields C.L., eta al.: Iris melanoma : clinical features and natural course in 47 cases. *Am. J. Ophtalmol.*2005; 139(3): 468-75.
89. Demirci H., Shields C.L., Shields J.A.,et al.: Ring melanoma of the ciliary body repory of twenty-three patiens. *Retina* 2002; 22(6): 698-706.
90. Chaudrhry I.M., Moster M. R., Ausburger J.J.: Iris ring melanoma masquerading as a pigmentary glaucoma. *Arch Ophtalmol.* 19997; 115 (11): 1480-1.
91. Teichmann K.D., Karciglou Z.A.: Malanocytoma of the iris with rapidly developing secondary glaucoma. *Surv. Ophtalmol.* 1995; 40: 136-44.

92. Kulri M., Finger P.T., Manor T., et al.: Finding malignant change in a necrotic choroidal melanocytoma: a clinical challenge. *Br. J. Ophtalmol.* 2005; 89 (7): 921-2.
93. Shields C.L., Materin M. A., Shields J.A., et al.: Factors associated with elevated intraocular pressure in eyes with iris melanoma. *Br.J. Ophtalmology* 2001; 85: 666-669.
94. Demirci H., Shields C.L., Shields J.A., et al.: Diffuse iris melanoma : a report of 25 cases . *Ophtalmology* 2002; 109(8): 1553-60.
95. Schwartz G. P., Schwartz L.W.: Acute angle closure glaucoma secondary to choroidal melanoma. *CLAO J.* 2002; 28 (2): 77-9.
96. Torbak A, Kaciglou Z. A. , Abbound E. et al.: Phacomorphic glaucoma associated with choroidal melanoma. *Ophtalmic Surg. Lasers.* 1998; 29 (6): 510-3.
97. Yanoff M.: Glaucoma mechanism in ocular malignant melanomas. *Am. J. Ophtalmology* 1970, 70, 898-901.
98. Yanoff M., Scheie H.G.: Melanomalytic glaucoma report of case. *Arch. Ophtalmology* 1970, 84, 471-473.
99. Shields MB, Klinthoworth G. K. : Anterior uveal melanomas and intraocular pressure. *Ophtalmology* 1980, 503-505.
100. Packer S., Stoller S., Lesser M. L., Finger P. T.: Long term results of iodine 125 irradiation of uveal melanoma. *Ophtalmology*, 1992, 99, 767-7774.
101. Char D. H., Qiuvary J. M., Castro J. R., et al.: Helium ions versus iodine 125 brachytherapy in the management of uveal melanoma. *Ophtalmology*, 1993, 100, 1547-1554.
102. Krema H., Simpson E.R., Pavlin C. J., et al.: Management of ciliary body melanoma with iodine-125 plaque brachytherapy. *Can. J. Ophthalmology* 2009, Aug; 44(4):395-400.

103. Jensen A. W., Petersen I. A., Kline R.W., et al.: Radiation complications and tumor control after 125I brachytherapy for ocular melanoma. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol Phys.* 2005 Sep. 1; 63(1), 101-8.
104. Quivery J. M, Char D. H. Philips TL., at al.: Hight intensity 125-iodyne plaque treatment of uveal melanoma. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol Phys.* 19993 Jul., 15; 26(4): 613-8.
105. Shields J. A., Shileds C. L. : Menagement of posterior uvelal melanoma past, present, future. *Ophtalmology* 2015 Feb; 122(2): 414-28.
106. Robertson D.M. Changing concepts in the menagment of choriodal melanoma. *Am. J. Ophtalmol.* 2003 Jul; 136(1): 161-70.
107. Kim M. K., Char D. H., Castro J. L., et al.: Neovascular glaucoma after helium ion irradiation for uveal melanoma. *Ophtalmology* 1986;93: 189-93.
108. Shields C.L, Naseripour M., Cater J., et al.: Plaque radiotherapy for large uveal melanomas (grather than or eaqual to 8-mm thick) in 345 consecutive patiens. *Ophtalmolol.* 2001; 85: 1309-12.
109. Sia S., Harper C., McAllister I., Perry A.: Iodyne-125 episcleral plaque therapy in uveal melanoma. *Clin. Experiment Ophtalmol.* 2000; 109:1838-49.
110. Shileds C. L. , Shilelds J. A., De Potter P., et al : Treatment of nonresectable malignant iris tumors with custom designed plaque radiotherapy. *Br. J. Ophtalmol.* 1995; 79: 306-12.
111. Fross A. J., Whelehan I., Hungerford J. L, et al.: Predictive factors for the development of rubeosis following proton beam radiotherapy for uveal melanoma. *Br. J. Ophtalmol* 1997; 81: 748-54.
112. Lee J., Logani S., Lakahosta H., et al.: Preretinal neovascularisation associiated with choroidal melanoma. *Br. J. Ophtalmol* 2001; 85: 1309-12.

113. Browning D. J., Scott A.Q., Peterson C. B., et al.: The risk of missing angle neovascularisation by omitting screening gonioscopy in acute central retinal vein occlusion. *Ophthalmology* 1998; 105: 776-84.
114. Browning D. J.: The risk of missing angle neovascularisation by omitting screening gonioscopy in patients with diabetes mellitus. *Am. J. Ophthalmol.* 1991; 112-212.
115. Mason J.O., Patel S.A., Feist R. M.: Ocular neovascularisation in eye with central retinal artery occlusion or a branch retinal artery occlusion. *Clin. Ophthalmol.*, 2015 Jun 5; 9: 995-1000.
116. Havens S. J., Gulati V.: Neovascular glaucoma. *Dev. Ophthalmol.* 2015; 55:196-204.
117. Kim M., Lee C., Payne R., et al.: Angiogenesis in glaucoma filtration surgery and neovascular glaucoma: A review. *Surv. Ophthalmol* 2015, Nov-Dec; 60 (60): 524-35.
118. Sinwat S., Thanapaisa S., Sinwat S.: Advanced exudative retinopathy with neovascular glaucoma as the clinical presentation of diabetes mellitus and severe combined hyperlipidemia: as case report. *J. Med. Assoc. Thai.* 2014, Oct.; 97 Suppl 10: S110-4.
119. Ehlken C., Grundel B., Michel S. D., et al.: Increased expression of angiogenic and inflammatory proteins in the vitreous of patients with ischemic central vein occlusion. *PLoS One* 2015, May 15; 10 (5) e0126859.
120. Sayin N., Kara N., Pekel G.: Ocular complications of diabetes mellitus. *World J. Diabetes* 2015 Feb. 15; 6 (1): 92-108.
121. Mocau C., Barascu D., Marinescu F., et al.: Neovascular glaucoma-retrospective study. *Ophthalmologia* 2005; 49 (4): 58-65.

122. Boyd S. R, Tan D. S., de Sioza L., et al.: Uveal melanomas express vascular endothelial growth factor and basic fibroblast growth factor and support endothelial cell growth. Br. J. Ophthalmol. 2002; 86 (4): 440-7.