

(10) Dostępne metody leczenia siatkówczaka – przegląd piśmiennictwa

Available approaches to retinoblastoma therapy – literature review

Krzysztof Morawski, Agnieszka Kulig-Stochmal, Justyna Jędrychowska-Jamborska, Agnieszka Kubicka-Trząska, Bożena Romanowska-Dixon

Oddział Kliniczny Kliniki Okulistyki i Onkologii Okulistycznej Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie
Kierownik: prof. dr hab. n. med. Bożena Romanowska-Dixon

Streszczenie:	Siatkówczak jest nowotworem złośliwym i wymaga jak najszybszego rozpoczęcia leczenia. Aktualnie najczęściej stosuje się leczenie miejscowe w skojarzeniu z chemioterapią systemową. Istotnym postępowaniem w leczeniu siatkówczaka jest zastosowanie chemioredukcji. W pracy przedstawiono sposoby leczenia miejscowego z możliwością zastosowania chemioterapii miejscowej, dotętnicznej i do ciała szklanego.
Słowa kluczowe:	siatkówczak, chemioterapia, chemioredukcja, brachyterapia, termoterapia, laserokoagulacja, radioterapia protonowa, teleradioterapia, chemioterapia dotętniczna.
Summary:	Retinoblastoma is a malignant tumor and treatment should be started as soon as possible. Currently, the most common approach combines local therapy with chemotherapy. Chemoreduction represents a significant advance in the treatment of retinoblastoma. This paper presents treatment approaches including local chemotherapy, intraarterial and intravitreal chemotherapy.
Key words:	retinoblastoma, chemotherapy, chemoreduction, brachytherapy, thermotherapy, laser photocoagulation, proton radiotherapy, tele-radiotherapy, intraarterial chemotherapy.

Wstęp

Siatkówczak, który stanowi 3% nowotworów wieku dziecięcego, jest najczęściej występującym u dzieci, pierwotnym, złośliwym nowotworem wewnątrzgałkowym. Częstość występowania siatkówczaka waha się od 1: 14000 do 1: 34000 żywo urodzonych dzieci. Podstawą pierwszych doniesień na temat tego nowotworu były wyniki badań pośmiertnych, które prawie 400 lat temu przeprowadzał Pawlus – profesor anatomii z Leiden w Holandii (1). Pierwszym badaczem, który w 1809 roku opisał siatkówczaka jako odrębną jednostkę chorobową i nadał jej nazwę *fungus haematoides*, był James Wordrop, zdolny chirurg z Londynu (2). Rasa i płeć nie są czynnikami predysponującymi do występowania siatkówczaka, ponadto jednakowo często rozwija się on w oku prawym, jak i lewym. U 90% chorych rozpoznanie siatkówczaka stawia się zanim ukończą oni 3. rok życia. Około 60% siatkówczaków z powodu mutacji somatycznych przyjmuje postać sporadyczną i jednostronną, pozostałe 40% zaś – postać dziedziczną i często obustronną. W populacji krajów wysoko rozwiniętych najczęściej występującym objawem siatkówczaka – stwierdzanym u około 50–60% – jest leukokoria (ryc. 1.) (3).

Postać sporadyczną siatkówczaka cechuje występowanie pojedynczego guza, dziedziczną natomiast – wieloogniskowych zmian. Guz może wzrastać w dwóch zasadniczych kierunkach: egzofitycznym – w stronę przestrzeni podsiatkówkowej, lub endofitycznym – w kierunku ciała szklanego. Rzadko spotykaną formą wzrostu jest typ rozszany – charakteryzuje się płaskim naciekaniami siatkówki bez tworzenia zasadniczych mas guza.



Ryc. 1. Leukokoria.
Fig. 1. Leucocoria.

W większości przypadków w celu rozpoznania siatkówczaka oraz oceny stopnia jego zaawansowania wystarczające jest badanie okulistyczne w znieczuleniu ogólnym – powinien je przeprowadzać doświadczony lekarz okulista. Badaniem uzupełniającym diagnostykę jest ultrasonografia gałki ocznej. Siatkówczaka wewnątrzgałkowego może imitować wiele jednostek chorobowych: przetrwałe hiperplastyczne ciało szkliste (Persistent Hyperplastic Primary Vitreous – PHPV), choroba Coatsa, toksokaroza i retinopatia wcześniacza (Retinopathy of Prematurity – ROP). Pozostałe przypadki to: złożony hamartoma siatkówki, szczelina naczyńiówki, krwotok do ciała szklanego, gwiaździak, rodzinna wysiękowa witreoretinopatia, hipoplazja siatkówki, otworopochodne odwarstwienie siatkówki, młodzieńcze rozwarstwienie siatkówki, *medulloepithelioma* i zaćma wrodzona. Najbardziej rozpowszechnione są dwie klasyfikacje siatkówczaka:

Grupa A/ Group A	małe guzy do 3 mm ograniczone do siatkówki położone z dala od tarczy n. II i plamki/ tumours 3 mm or smaller, confined to the retina, away from optic disc and macula	rokowanie doskonałe/ excellent prognosis
Grupa B/ Group B	wszystkie guzy ograniczone do siatkówki bez rozsiewu wewnątrzgałkowego niebędące w grupie A/ all tumours confined to the retina not in group A, no vitreous or subretinal seeding	rokowanie bardzo dobre/ very good prognosis
Grupa C/ Group C	guzy z lokalnym rozsiewem wewnątrzgałkowym; odpryski położone nie dalej niż 2 DD od masy guza/ only focal vitreous or subretinal seeding (not exceeding 2 DD from the tumour mass)	rokowanie wątpliwe/ uncertain prognosis
Grupa D/ Group D	guzy z rozległym rozsiewem wewnątrzgałkowym, może im towarzyszyć odwarstwienie siatkówki/ Massive and/or diffuse intraocular disseminated disease, may also be associated with retinal detachment	rokowanie złe/ poor prognosis
Grupa E/ Group E	guzy, których cechy kliniczne uniemożliwiają zachowanie gałki ocznej/ tumours which due to their clinical features make it impossible to preserve the eye	rokowanie bardzo złe/ very poor prognosis

Tab. I. Międzynarodowa klasyfikacja siatkówczaka wewnątrzgałkowego.
Tab. I. International Intraocular Retinoblastoma Classification.

starsza historycznie według Reese-Ellswortha i nowsza Międzynarodowa Klasyfikacja Siatkówczaka Wewnątrzgałkowego. Klasyfikacja Reese-Ellswortha, stworzona w 1963 roku do oceny szans na zachowanie gałki ocznej po napromienianiu wiązką zewnętrzną, w latach 90. minionego stulecia okazała się mało przydatna z powodu wprowadzenia chemioredukcji do leczenia siatkówczaka. W 2005 roku na sympozjum w Whistler ustalono nową Międzynarodową Klasyfikację Siatkówczaka Wewnątrzgałkowego (4) (tab. I). Umożliwia ona wybór leczenia adekwatnie do stopnia zaawansowania choroby, porównanie wyników leczenia i prowadzenie wielośrodkowych badań. W obrazie histologicznym siatkówczaka w przeważającej większości widoczne są obszary nieodróżnionych komórek, chociaż można też zauważyć komórki tworzące rozety i struktury kwiatopodobne – „fleurette”. Rozety Flexnera-Wintersteiner’a są charakterystyczne dla obrazu histopatologicznego siatkówczaka, chociaż można je obserwować również w obrazie badań szyszyniaka i rdzeniaka zarodkowego. Najczęstszą drogą rozprzestrzeniania się pozagałkowego siatkówczaka jest nerw wzrokowy (n. II). Odległe przerzuty najczęściej dają do kości, mózgu i płuc.

Metody terapii

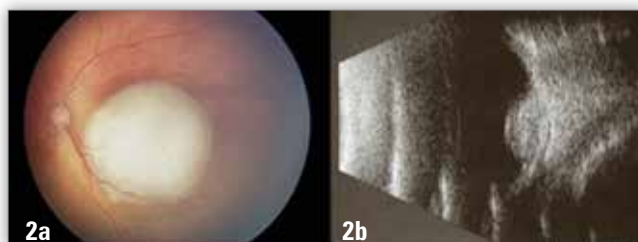
Chemioterapia i chemioredukcja

W ciągu ostatnich lat leczenie chorych na siatkówczaka wewnątrzgałkowego zmieniło się zasadniczo, ponieważ wprowadzono pierwotną systemową chemioterapię. W przeszłości chemioterapię stosowano jedynie w przypadku choroby wewnątrzgałkowej i nie przynosiła ona spodziewanych rezultatów. Aktualnie powszechnie stosowaną i skuteczną metodą leczenia guzów jest wstępna chemioterapia (chemioredukcja) – pozwala zmniejszyć masę guza, a w konsekwencji umożliwia zastosowanie bardziej oszczędzającego leczenia miejscowego. W leczeniu miejscowym są stosowane: radioterapia (w tym brachyterapia i teleradioterapia), krioterapia, termoterapia, termochemioterapia, fotokoagulacja, chirurgiczny zabieg wyluszczenia gałki ocznej, chemioterapia miejscowa, dotętnicza i do ciała szklanego oraz radioterapia protonowa. W połowie lat 90. XX wieku rozpoczęto stosowanie chemioterapii systemowej z użyciem winkrystyny, etopozydu i karboplatyny – VEC (5) (tab. II). Schemat chemioterapii VEC, stosowanej albo łącznie z cyklosporyną w celu uniknięcia lekooporności, albo bez cyklosporyny, obejmuje dożylnie podanie leków co 3–4 tygodnie w 4–9 cyklach. W leczeniu skojarzonym chemioterapia jest stosowana w celu zmniejszenia masy guza,

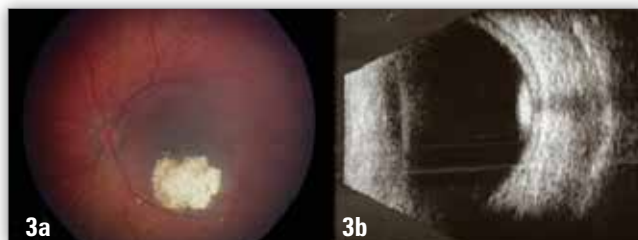
Chemioterapeutyki/ Chemotherapeutic agents	Niskie dawki/ Low dose	Wysokie dawki/ High dose
Winkrystyna/ Vincristin	0,05 mg/kg	0,05 mg/kg
Etopozyd/ Etoposide	5 mg/kg	10–12 mg/kg
Karboplatyna/ Carboplatin	18,6 mg/kg	26–28 mg/kg

Tab. II. Dawkowanie wg schematu VEC – dawki niskie i wysokie.
Tab. II. Dosage of scheme – low and high dose.

to ułatwia leczenie miejscowe, określa się ją mianem chemioredukcji (ryc. 2a., b., 3a., b.). W przypadku zaawansowanych stadiów siatkówczaka z odpryskami podsiatkówkowymi i do ciała szklanego zwykle po początkowo dobrej odpowiedzi na leczenie małymi dawkami VEC może dojść do nawrotu choroby. Mogą się do tego przyczynić zarówno słabe zaopatrzenie w krew, jak i niewielki stopień wysycenia chemioterapeutyków w ciele szklanym. To skłania do stosowania dużych dawek VEC lub podania około-



Ryc. 2. Siatkówczak tylnego bieguna oka lewego przed chemioredukcją – fotografia (a) i obraz badania ultrasonograficznego (b).
Fig. 2. Retinoblastoma within the posterior pole of the left eye before chemoreduction – photography (a), and ultrasound image (b).



Ryc. 3. Regresja guza po 3 cyklach chemioredukcji – fotografia (a) i obraz badania ultrasonograficznego (b).
Fig. 3. Tumour regression after 3 chemreduction cycles – photography (a), and ultrasound image (b).

gałkowego lub pod torebkę Tenona karboplatyny w celu zwiększenia stopnia koncentracji leków (6). Leczenie miejscowe może być zastosowane jako pierwotne lub skojarzone z wcześniejszą chemioredukcją. Leczenie pierwotne bez chemioredukcji jest zarezerwowane dla małych guzów z grupy A i polega na wykonaniu fotokoagulacji lub krioterapii. W leczeniu skojarzonym stosuje się chemioterapię, aby doprowadzić do zmniejszenia masy guza, i następnie uzupełnia się ją terapią miejscową w celu osiągnięcia trwałej regresji guza (5).

Fotokoagulacja

Zabieg fotokoagulacji zmian naczyniówki i siatkówki polega na niszczeniu uszkodzonych naczyń krwionośnych i innych zmian, które utrudniają widzenie, za pomocą światła laserowego – tkanki guza są podgrzewane do temperatury powyżej 65°C. Do zabiegów fotokoagulacji używa się światła lasera argonowego (długość fali 532 nm) lub diodowego (długość fali 810 nm). Zabiegowi fotokoagulacji laserem argonowym poddaje się małe guzy (o średnicy mniejszej niż 3 DD) bez intensywnych zwapnień. Należy tak dobrać moc wiązki światła laserowego i czas trwania impulsu, aby na brzegu guza graniczącym z prawidłową siatkówką uzyskać ogniska delikatnego zbiełnienia. Jeśli średnica ogniska lasera jest mała, a moc wiązki lasera wysoka, należy uważać, aby nie doszło do przerwania ciągłości komórek guza i ich rozsiewu. W celu uzyskania płaskiej blizny zabieg powtarza się przynajmniej trzykrotnie w odstępach 3–4-tygodniowych przed następnym cyklem chemioterapii (7). Fotokoagulacja laserem diodowym przynosi najlepsze efekty w przypadkach, kiedy nabłonek barwnikowy siatkówki (Retinal Pigment Epithelium – RPE) znajdujący się pod guzem jest nieuszkodzony. Jeżeli RPE jest uszkodzony, większość energii lasera jest transmitowana do oczodołu i nie jest absorbowana przez tkanki guza. Zwykle początkowa moc lasera to 400–500 mW, a czas trwania impulsu to 0,5–1,0 sekunda. Parametry fotokoagulacji mogą znacząco się różnić w zależności od stopnia pigmentacji, należy je zwiększać aż do momentu osiągnięcia zadowalającego efektu – tak jak w przypadku lasera argonowego. Zabieg fotokoagulacji powtarza się zwykle co 3–4 tygodnie tuż przed kolejnym cyklem chemioterapii lub co 2 tygodnie, jeśli chemioterapia została zakończona (7).

Przeźreniczna termoterapia

Zabieg przeźrenicznej termoterapii (Transpupillary Thermotherapy – TTT) polega na bezpośrednim zniszczeniu masy guza poprzez podgrzanie jego tkanek światłem lasera diodowego o długości fali 810 nm. Używa się do tego dużych średnic ogniska lasera (2–3- milimetrowych) i długich czasów trwania impulsu (1 minuta) w połączeniu z niskimi mocami ustawianymi tak, aby można było osiągnąć delikatne zbiełnienie guza. Początkowo RPE, kiedy jest nieuszkodzony, absorbuje energię promieniowania laserowego i jest generowane ciepło podgrzewające masę guza (8).

Przeźreniczna termoterapia może oddziaływać synergistycznie z chemioterapią z użyciem karboplatyny (termochemioterapia). Mechanizm działania termochemioterapii polega na wzmocnieniu alkilującego działania karboplatyny podanej dożylnie ciepłem wytworzonym przez laser podczerwony ogrzewający tkanki do temperatury 42–45°C. Leczenie jest powtarzane co 3–4 tygodnie tuż przed kolejnym cyklem chemioterapii (5, 9).

Krioterapia

Wskazaniem do krioterapii, podobne jak do laseroterapii i termoterapii, są małe guzy należące do grupy A. Nieskomplikowana technika zabiegu krioterapii sprawia, że szczególnie łatwo można nią leczyć guzy umiejscowione na obwodzie przedniej części siatkówki. Po zlokalizowaniu sondy w centrum guza we wzorniku pośrednim wykonuje się trzykrotny cykl zamrażania/rozmarzania tak, aby zlodowaceniem objąć przylegające ciało szkliste. Efektem krioterapii jest mechaniczne uszkodzenie błon komórkowych przez kryształki tworzącego się lodu. Powikłaniami krioterapii mogą być surowicze odwarstwienie siatkówki i powstanie otworów siatkówki.

Brachyterapia

Brachyterapia polega na zastosowaniu izotopów radioaktywnych pierwiastków, które są umieszczane w bezpośrednim sąsiedztwie guza. Używany powszechnie źródłem promieniowania są izotopy rutenu 106 i jodu 125. Ruten wytwarza promieniowanie beta i w porównaniu do jodu, który emituje promieniowanie gamma, ma dłuższy okres półtrwania (10). Rzadko używane izotopy pierwiastków radioaktywnych to pallad 103, złoto 198, iryd 192 i stront 90. W leczeniu siatkówczaka zaleca się podanie na szczyt guza dawki 45Gy (10). Promieniowanie jonizujące stosowane w brachyterapii uszkadza DNA i powoduje, że komórki guza tracą zdolność podziału i obumierają. Brachyterapię stosuje się 1–2-krotnie, zazwyczaj po wstępnej chemioredukcji, a wyniki tego leczenia – regresję guza i powstanie zwapnień oraz pojawienie się blizny popromiennej w obszarze otaczającym guza – można zaobserwować w ciągu następnych miesięcy. Wskazaniem do brachyterapii są guzy należące do grup B i C, położone zarówno w kierunku przodu równika, jak i w kierunku tyłu równika, zbyt duże, aby można było zastosować laseroterapię lub krioterapię (10).

Enukleacja/ wyluszczenia gałki ocznej

Usunięcie gałki ocznej to najstarsza procedura terapeutyczna, lecz także najbardziej skuteczna zwłaszcza w zaawansowanych przypadkach jednoocznych.

Wskazaniem do operacji wyluszczenia gałki ocznej są duże guzy z grupy E z aktywnym siatkówczakiem w niewidzącym oku, zwłaszcza z jaskrą neowaskularną, krwotokiem do ciała szklanego, masywną nekrozą i zajęciem zmianą przednim odcińkiem, lub guzy o rozsiałym typie wzrostu. Enukleację gałki ocznej wykonuje się również wtedy, kiedy leczenie innymi metodami zakończyło się niepowodzeniem. Po usunięciu gałki ocznej i uzyskaniu hemostazy zakłada się implanty oczodołowe, które nie zaburzają prawidłowego rozwoju oczodołu, jeśli zaś nieprawidłowa gałka oczna została zachowana – epiprotezy o dużym zakresie ruchomości. W przypadkach, w których nie stwierdza się makroskopowych i mikroskopowych cech propagacji guza, odsetek trwałych wyleczeń jest wysoki (99-procentowy). Do powikłań operacji wyluszczenia gałki ocznej należą głównie krwiaki i zapalenia oczodołu – częściej występują u pacjentów otrzymujących chemioterapię.

Radioterapia i teleradioterapia

Radioterapia ze źródła zewnętrznego, która przez wiele lat była najważniejszym elementem leczenia siatkówczaka, aktualnie nie jest kluczową techniką.

Teleradioterapia jest wysoce efektywną metodą służącą zachowaniu gałki ocznej, niemniej jednak jest obciążona poważnymi skutkami ubocznymi. Do miejscowych działań ubocznych zalicza się rozwój zespołu suchego oka, keratynizacji rogówki, wrzodów rogówki, zaćmy, rubeozy tęczówki, jaskry, krwotoków do ciała szklanego, odwarstwienia siatkówki oraz hipoplazji oczodołu. Najpoważniejsze ryzyko związane z zastosowaniem teleradioterapii łączy się jednak ze wzrostem występowania nowotworów wtórnych w przypadku dziedzicznej postaci siatkówczaka. Dzieci, które nie ukończyły pierwszego roku życia, nie powinny być poddawane tej terapii z uwagi na znacząco wysoki odsetek ryzyka rozwoju nowotworów wtórnych (11).

Infuzja melfalanu do tętnicy ocznej

W ostatnich latach Japończycy rozwinęli technikę infuzji melfalanu do tętnicy szyjnej za pomocą radiologii interwencyjnej (12). Nakłuwano tętnicę udową i tą drogą wprowadzano cewnik z balonem, który umieszczano w tętnicy szyjnej wewnętrznej za ujściem tętnicy ocznej, i pompowano tak, aby zamknąć jej światło na 30 minut. Następnie podawano do tętnicy szyjnej melfalan, który przedostawał się przez tętnicę oczną do tkanki guza. Osiągnano w ten sposób duże stężenie melfalanu w gałce ocznej i niewielką perfuzję do mózgu przez gałęzie łączące tętnicę oczną z tętnicą szyjną wewnętrzną. W 2008 roku Abramson zmodyfikował technikę podania melfalanu poprzez bezpośrednią kaniulację tętnicy ocznej po wykonaniu arteriografii (13). Leczenie zastosowano u 10 pacjentów, wszystkie guzy były w stadium V według klasyfikacji Reese-Ellswortha, dla których alternatywą było wyluszczenie gałki ocznej. W sześciu spośród dziewięciu przypadków skutecznej kaniulacji uniknięto usunięcia gałki ocznej i uzyskano możliwość kontroli guza, nie doszło przy tym do wystąpienia poważnych działań ubocznych.

Chemioterapia w postaci iniekcji do ciała szklanego

Alternatywą dla chemioterapii dotętnicznej jest chemioterapia w postaci iniekcji do ciała szklanego. Pozwala ona na uzyskanie wysokiego stężenia leku w tkance guza i jednoczesne uniknięcie wystąpienia niepożądanych działań związanych z ogólnoustrojowym podaniem chemioterapeutyku. Ericsson i Rosengren z Uniwersytetu w Gothenburgu w Szwecji po raz pierwszy w latach 60. XX wieku wykonali iniekcje doszklanek thiotepu w leczeniu siatkówczaka (14). W późniejszym okresie stosowano różne leki przeciwnowotworowe, w tym: chlormetynę, cyklofosfamid, melfalan i metotreksat (15, 16). Stosowanie takiej terapii jest obiecujące, chociaż łączy się z koniecznością wielokrotnego powtórzenia iniekcji i przemijającym efektem. Niemniej jednak ocena skuteczności leczenia oraz występowania działań niepożądanych wymaga dalszych badań z udziałem większych grup dzieci.

Radioterapia protonowa

Radioterapia protonowa wykorzystuje zjawisko wyhamowania wiązki protonów w tkance guza, podczas którego dochodzi do emisji promieniowania. Za pomocą kolimatorów i modulatorów zasięgu można modyfikować zakres oraz głębokość promieniowania, dzięki temu napromienianie guza jest precyzyjne, a oddziaływanie na sąsiadujące tkanki minimalne. Zmniejszenie dawki promieniowania pochłanianej przez soczewkę, gruczoł tzo-

wy, kości i tkanki miękkie oczodołu skutkuje ograniczeniem liczby powikłań, jest to największa zaleta radioterapii protonowej (17).

Podsumowanie

Siatkówczak jest nowotworem złośliwym, nieleczony prowadzi do naciekania zewnątrzgałkowego, przerzutów odległych i śmierci. Najważniejszym i pierwszoplanowym celem leczenia dzieci chorych na siatkówczaka jest zachowanie życia, w dalszej kolejności zaś zachowanie gałki/gałek ocznych i utrzymanie jak najlepszej funkcji leczonych oczu. Na szanse przeżycia dzieci i zachowania oczu z użyteczną funkcją po leczeniu istotny wpływ ma wczesne rozpoznanie tej jednostki chorobowej. Pierwotna systemowa chemioterapia przyczyniła się istotnie do korzystnych zmian w leczeniu chorych na siatkówczaka wewnątrzgałkowego. W przeszłości chemioterapię stosowano jedynie w leczeniu choroby zewnątrzgałkowej – nie skutkowało jednak rezultatami, których oczekiwano. Chemioredukcja nie tylko sprzyja poprawie skuteczności leczenia miejscowego – jak wskazują wyniki badań histopatologicznych usuniętych gałek ocznych, lecz może odgrywać ważną rolę w prewencji siatkówczaka trójstronnego. Dzięki wprowadzeniu chemioredukcji i ograniczeniu teleradioterapii dokonał się znaczny postęp w leczeniu dzieci chorych na siatkówczaka. Należałoby jeszcze wprowadzić nowe rozwiązania – m.in. wdrożyć program wczesnego wykrywania siatkówczaka oraz system taniej i automatycznej analizy mutacji genu *RB1*. Problemów przysparza też uzyskanie odpowiednich stężeń chemioterapeutyków w tkance guza bez narażania całego organizmu na działania uboczne chemioterapii. Częściowym rozwiązaniem może tu być chemioterapia do ciała szklanego i przetwardówkowy system dostarczania leków (18). Określono już nowe kierunki badań. W 2001 roku w Ameryce Północnej utworzono Children`s Oncology Group (COG), w skład której weszli lekarze okuliści, pediatri–onkolodzy, patolodzy, statystycy i epidemiolodzy specjalizujący się w problematyce siatkówczaka. Zadaniem, które wyznaczyła sobie COG, jest zidentyfikowanie wszystkich nowych przypadków siatkówczaka na tym kontynencie (około 350 rocznie) w celu zgromadzenia odpowiednio liczebnej grupy i zbadania częstości występowania choroby, jej stopnia zaawansowania, monitorowania leczenia i jego wyników oraz oceny przydatności nowej klasyfikacji, wg której można będzie oszacować stopień zaawansowania choroby. Oczekujemy z ciekawością wyników tych perspektywnych wielośrodkowych badań, które po raz pierwszy zaprojektowano na taką szeroką skalę.

Piśmiennictwo:

1. Dunphy EB: *The story of retinoblastoma*. Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol. 1964 Mar-Apr; 68: 249–264.
2. Wardrop J: *Observations on the Fungus Haematodes or Soft Cancer*. Edinburgh: George Ramsay and Co, 1809.
3. Harbour JW: *Retinoblastoma: pathogenesis and diagnosis*. In: Char DH, editor. *Tumors of the Eye and Orbit*. Philadelphia: BC Decker; 2001. pp. 253–265.
4. Murphee AL: *Intraocular retinoblastoma: the case for a new group classification*. Ophthalmol Clin North Am. 2005; 18: 41–53.
5. Murphee AL, Villablanca JG, Deegan WF 3rd, Sato JK, Malogolowkin M, Fisher A, et al.: *Chemotherapy plus local treatment*

- in the management of intraocular retinoblastoma. Arch Ophthalmol. 1996 Nov; 114(11): 1348–1356.
6. Mulvihill A, Budning A, Jay V, Vandenhoven C, Heon E, Galie BL, et al.: *Ocular motility changes after subtenon carboplatin chemotherapy for retinoblastoma*. Arch Ophthalmol 2003; 121: 1120–1124.
 7. Abramson DH: *The focal treatment of retinoblastoma with emphasis on xenon arc photocoagulation*. Acta Ophthalmol Suppl. 1989; 194: 3–63.
 8. Abramson DH, Scheffler AC: *Transpupillary thermotherapy as initial treatment for small intraocular retinoblastoma: technique and predictors of success*. Ophthalmology 2004; 111: 984–991.
 9. Schueler AO, Jurklics C, Heimann H, Wieland R, Havers W, Bornfeld N: *Thermochemotherapy in hereditary retinoblastoma*. Br J Ophthalmol. 2003; 87: 90–95.
 10. Shields CL, Shields JA, Cater J, Othmane I, Singh AD, Micaaily B: *Plaque radiotherapy for retinoblastoma: Long-term tumor control and treatment complications in 208 tumors*. Ophthalmology 2001; 108: 2116–2121.
 11. Abramson DH, Frank CM: *Second nonocular tumors in survivors of bilateral retinoblastoma. A possible age effect on radiation-related risk*. Ophthalmology. 1998; 105: 573–580.
 12. Suzuki S, Kaneko A: *Management of intraocular retinoblastoma and ocular prognosis*. Int J Clin Oncol. 2004; 9(1): 1–6.
 13. Abramson DH, Dunkel IJ, Brodie SE, Kim JW, Gobin YP: *A phase I/II study of direct intraarterial (ophthalmic artery) chemotherapy with melphalan for intraocular retinoblastoma initial results*. Ophthalmology. 2008 Aug; 115(8): 1398–1404, 1404.e1. Epub 2008 Mar 14.
 14. Ericson LA, Rosengren BH: *Present therapeutic resources in retinoblastoma*. Acta Ophthalmol (Copenh). 1961; 39: 569–576.
 15. Kaneko A, Suzuki S: *Eye-preservation treatment of retinoblastoma with vitreous seeding*. Jpn J Clin Oncol. 2003; 33(12): 601–607.
 16. Kivelä T, Eskelin S, Paloheimo M: *Intravitreal methotrexate for retinoblastoma*. Ophthalmology. 2011 Aug; 118(8): 1689, 1689.e1-6.
 17. Krengli M, Hug EB, Adams JA, Smith AR, Tarbell NJ, Munzenrider JE: *Proton radiation therapy for retinoblastoma: comparison of various intraocular tumor locations and beam arrangements*. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2005; 61: 583–593.
 18. Gobin YP, Dunkel IJ, Marr BP, Brodie SE, Abramson DH: *Intra-arterial chemotherapy for the management of retinoblastoma*. Arch Ophthalmol. 2011 June; vol. 129 (No. 6): 732–737.

Praca wpłynęła do Redakcji 21.01.2013 r. (1447)
Zakwalifikowano do druku 02.02.2015 r.

Adres do korespondencji (Reprint requests to):

lek. Agnieszka Kulig-Stochmal
Katedra i Klinika Okulistyki i Onkologii Okulistycznej
Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum
ul. Kopernika 38, 31-501 Kraków
e-mail: aga.kulig@interia.pl

Wydawnictwo **OFTAL** poleca:

JUSTYNA IZDEBSKA, MARTA WRÓBLEWSKA,
ZAKAŻENIA BAKTERYJNE NARZĄDU WZROKU



Główne rozdziały:

- CZĘŚĆ I. LEKI PRZECIWBAKTERYJNE STOSOWANE W OKULISTYCE**
 - 1. Leki działające na ścianę komórkową • 2. Leki działające na błonę komórkową • 3. Leki zaburzające syntezę białek • 4. Antybiotyki hamujące syntezę bakteryjnego DNA • 5. Leki wpływające na metabolizm kwasu foliowego (sulfonamidy, trimetoprim, pirymetamina)
- CZĘŚĆ II. Kliniczne aspekty bakteryjnych zakażeń oczu**
 - 1. Oporność bakterii na antybiotyki • 2. Diagnostyka laboratoryjna bakteryjnych zakażeń oczu i ich leczenie • ANEKS
- CZĘŚĆ III. DIAGNOSTYKA MIKROBIOLOGICZNA W OKULISTYCE**
 - 1. Klasyfikacja drobnoustrojów chorobotwórczych • 2. Diagnostyka laboratoryjna zakażeń bakteryjnych • 3. Diagnostyka laboratoryjna zakażeń grzybiczych • 4. Badania mikrobiologiczne w chorobach oczu

Format 145x205 mm, oprawa miękka, szyta, papier – kreda, 164 strony, kolorowe ilustracje.
Książkę można nabyć w redakcji OKULISTYKI – **30 PLN brutto**, a także w formie wysyłkowej po wpłaceniu **35 PLN** (w tym koszty wysyłki) na konto wydawcy:

BPH PBK S.A. Oddział w Warszawie, Świętokrzyska 12
Nr: 39 1060 0076 0000 3200 0043 4563 Oftal Sp. z o. o. (z dopiskiem ZAKAŻENIA)