

Streszczenie pracy doktorskiej lek. Joanny Kowal pt.: „Analiza skuteczności leczenia, przyczyn powstawania wznowy i ocena odległych powikłań po leczeniu złośliwych nowotworów wewnątrzgałkowych u dorosłych”

Cele pracy

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

Materiał i metodyka

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

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

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

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

Analiza statystyczna wykonana została w programie Statistica v.10 StatSoft Polska. We wszystkich obliczeniach założono poziom istotności statystycznej $\alpha = 0.05$. Wynik analizy uznano zatem za statystycznie istotny, gdy wyznaczona na podstawie statystyki testowej wartość p była mniejsza od 0,05 ($p < 0,05$). W pracy, dla zmiennych ilościowych, obliczono statystyki podstawowe, tj. średnią, odchylenie standardowe, medianę, przedział międzykwartylowy, wartość minimalną i maksymalną. Do weryfikowania normalności rozkładu wykorzystano test Shapiro-Wilka. W celu porównania dwóch grup niezależnych, cechujących się rozkładami nie będącymi rozkładami normalnymi użyto testu Manna-Whitney'a. Do porównań trzech grup zależnych wykorzystano nieparametryczną analizę wariancji dla rang Friedmana. W przypadku, gdy otrzymana wartość p pozwalała zakwestionować słuszność hipotezy zerowej zakładającej równość median badanej cechy w kolejnych pomiarach, dodatkowo wykonano testy post-hoc dla testu Friedmana, stosując test Dunn'a. W ten sposób dokładnie wyjaśniono pomiędzy którymi grupami występują różnice. Do sprawdzenia występowania zależności pomiędzy rozpatrywanymi zmiennymi wykorzystano test Chi-kwadrat lub dokładny test Fischera.

Wyniki i wnioski

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

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

odwarstwienia siatkówki, wybroczyny, krwawienie do ciała szklistego, a także dawka na szczyt i podstawę guza, nie miały istotnego wpływu na powstanie wznowy.

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

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

Summary

Aims of the paper

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

Materials and methodology

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

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

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

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

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

Results and conclusions

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

($p = 0.0216$), the risk of death increases with the increase of its size (odds ratio: 1.17) and, that as the biggest diameter of the tumor base increases by 1 mm, the probability of death increases by 17%.

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

Brachytherapy I-125 of melanomas entails significant risk of complications. Development of post radiation complications correlates with the size of the tumor and the dose of radiation applied to the base of the tumor. Location of the tumor near the structures critical for vision, majorly affects worsening of the eye functions.

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