

A Debreceni Orvostudományi Egyetem Szemklinikájának (igazgató: Berta András egyetemi tanár) közleménye

Ruthenium 106 β -sugárzó applikátorokkal gyógyított kétoldali retinoblastomák*

Damjanovich Judit, Berta A., Kolozsvári L.**

A debreceni Szemklinikán 1989 eleje és 1994 vége között 8 kétoldali retinoblastomás gyermeket kezeltünk, Ruthenium-106 β -sugárzó applikátorokkal. Ugyanezen időszak során 7 féloldali retinoblastomás betegünk szemét enucleáltuk.

Minden egyes esetben indirekt oftalmoszkópia, ultrahangvizsgálat és CT-vizsgálat történt altatásban.

A kétoldali esetekben az egyik szemet – a nagy tumor miatt – enucleáltuk, a másik szemén elvégeztük az applikációt, intraoperatív ultrahangvizsgálatot alkalmazva a tumor lokalizációjához. Egy kivétellel minden betegünk általános citosztatikus terápiában is részesült.

Betegeink közül 7 életben van, ötnek van gyakorlati szempontból használható látása. Négy betegen lapos heg alakult ki, egy esetben pedig jó tumor regresszió figyelhető meg.

Egy besugárzott szemén phthisis bulbi keletkezett. Egy másik gyermek teljesen vak, második szemét is enucleálni kellett.

Kulcsszavak: retinoblastoma, Ruthenium applikátorok

Bilateral Retinoblastomas treated with Ruthenium 106 β -ray applicators

From early 1989 to the end of 1994 8 patients with bilateral retinoblastoma were treated with Ruthenium-106 β -ray applicators at our Department. During the same period the affected eye of 7 patients with the unilateral form of the disease were enucleated.

In each cases indirect ophthalmoscopy, ultrasonography and CT-scan under anaesthesia were performed.

In bilateral cases the first eye – owing to the large tumor – was enucleated and the application was performed on the fellow eye, using ultrasonography to localize the tumor intraoperatively. Except one all patients participated in generalized cytostatic therapy, too.

Seven of our patients are still alive and five are having acceptable visual acuity. Four of them have flat scars and one has a well observable tumor regression. One patient had a phthytical eye. One totally blind fellow eye of an other child had to be enucleated.

Keywords: retinoblastoma, Ruthenium applicators

Bevezetés

A retinoblastoma jellegzetesen újszülött és kisgyermekkorban előforduló rosszindulatú daganat. Jelentőségét mégsem csak malignus volta adja, hanem az, hogy a leggyakoribb gyermekkori intraoculáris tumor, amelynek incidenciája 1:14 000–1:28 000 közöttre tehető [30]. Az esetek mintegy 20–35%-ban figyelhető meg kétoldaliság [9]. A kétoldali formákat minden esetben örökletesnek tartják, de ebbe a csoportba sorolható a féloldali megbetegedések egy része is. Az öröklődés menet autoszomális domináns, mintegy 90%-os penetranciával [30]. Az inkomplett penetrancia megmagyarázhatja a retinoma-retinoblastoma viszonyt is. Újabb vizsgálatok arra utalnak, hogy nem húzható éles határvonal a két daganat között. Az éveken – évtizedeken át benignusnak tűnő elváltozás bármikor malignussá válhat. Ugyanez a tanulmány kétségbe vonja a spontán regrediáló forma benignus voltát is, és azt is mint egyértelműen malignus elváltozást fogja fel [4].

Knudson hipotézise szerint két külön mutáció eredménye egy új retinoblastoma megjelenése. Az örökletes retinoblastomában szenvedő betegek esetében az egyik mutáció a szülőtől „szerezett”, a második pedig intrauterin állapotban jön létre. Lezajlásának időpontja meghatározza a tumor egy vagy kétoldaliságát [15]. Az öröklött hiba az utód minden sejtjében megtalálható. Ez megmagyarázhatja, hogy a kétoldali betegségben szenvedőkön életük folyamán miért alakulhatnak ki szekunder tumorok (pl. osteosarcoma) [15].

A hereditér formában megfigyelt hiány a 13-as kromoszóma hosszú karján található (13q14 régió) [22], ez leggyakrabban az ún. retinoblastoma 1 gén, az első leírt tumorsuppresszor gén, mely az onkogenezis szempontjából modellértékű [10]. A sporadikus és hereditér formák elkülönítése céljából minden retinoblastomás gyermek esetében részletes genetikai vizsgálatot kell végezni [7, 11].

A tumort leggyakrabban leukocoria miatt veszi észre a szülő. A daganat általában ekkor már olyan méretű, hogy a szem nem menthető meg. A féloldali retinoblastomák esetében a leggyakrabban használt terápia az enucleatio. Az egyik szemet igen gyakran kétoldali esetekben is kell távolítani [1]. Korábban az élet megmentése érdekében a kétoldali retinoblastomás gyermekek másik szemét is enucleálni kellett. 1903-ban közölték az első, külső sugárterápiával gyógyított esetet [13]. A módszer óriási lépést jelentett a bilaterális retinoblastomák kezelésében, hiszen lehetővé vált a beteg legalább egyik szemének megtartása. Az első kontakt irradáció Moore nevéhez fűződik, aki a bulbusra varrt tűvel végzett sikeres kezeléstről számolt be 1930-ban [24]. A kontakt technika továbbfejlesztése Stallard érdeme [28], aki 1933-ban gamma sugárzó, cobalt 60 izotópot tartalmazó, a szemre felvarrható applikátorokat alkalmazott. Ez a módszer lehetővé tette a tumor biztonságos elpusztítását a szem többi részének minimális károsítása mellett. Időközben a külső, távoli besugárzási technikák is fejlődtek és használatukkal egyre jobb eredményeket értek el [2].

Az irradíción kívül más módszerekkel is kezelték a retinoblastomákat. Először Kupfer 1953-ban [16] kemoterápiával, Meyer-Schwickerath 1958-ban xenon fotokoagulációval [23], Lincoff és munkatársai [17] kryoterápiával értek el jó eredményeket. Schipper 1983-ban [26] hypertermiával kiegészített irradációval, Draper és munkatársai 1986-ban [8] irradáció és kemoterápia kombinációját alkalmazva gyógyítottak sikeresen retinoblastomás gyermekeket.

*A szerzők cikküket Dr. Alberth Béla egyetemi tanár 70. születésnapjára ajánlják

**A jelenlegi munkahely: Szent-Györgyi Albert Orvostudományi Egyetem, Szemészeti Klinika

Betegek és módszerek

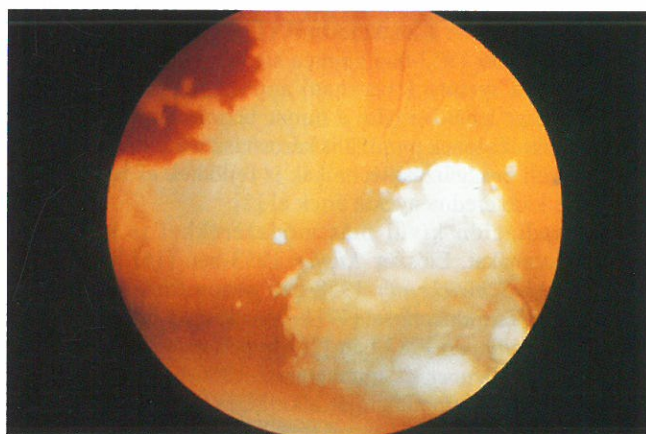
A DOTE Szemklinikán 1986 óta végezzük intraocularis daganatok β -sugárzó, Ruthenium-106 izotópot tartalmazó applikátorokkal történő kezelését [6].

1989 és 1994 vége között hét féloldali retinoblastomás gyermek (5 fiú, 2 lány) érintett szemének enucleatioját végeztük el. Ugyanezen időszak alatt nyolc kétoldali retinoblastomás betegen (7 fiú, 1 lány), az egyik szem enucleatioját követően applikátorkezelést végeztünk. Három betegünk szemében egy, négy gyermekében kettő, egy esetben pedig három daganatot találtunk és kezeltünk Ruthenium-106 izotópot tartalmazó applikátorokkal. Betegeink életkora 3 hónap és 3 év közötti volt. A tumorok legnagyobb prominenciája a kezelések kezdetekor 0,4–5,4 mm közötti volt.

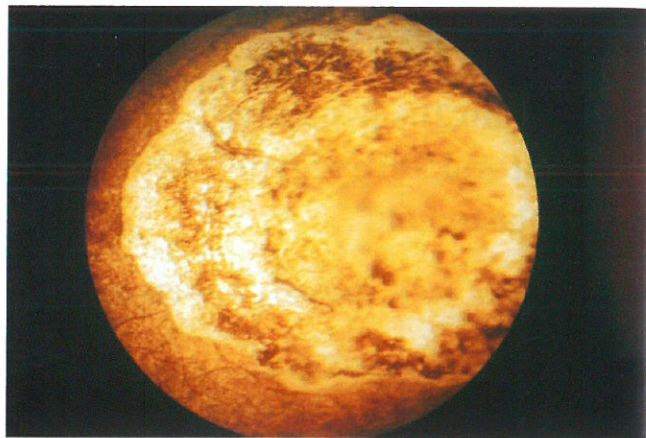
A részletes anamnézis és családi anamnézis felvétele után a szülők, testvérek szemészeti vizsgálatát is elvégeztük minden esetben. Az irodalomban ajánlottakkal összhangban minden retinoblastoma gyanús betegen, altatásban végeztük a vizsgálatokat. Ennek során direkt és indirekt oftalmoszkópia, valamint echográfiai vizsgálatok történtek. Ugyancsak altatásban CT, indokolt esetben MRI vizsgálatot végeztünk. Kétoldali formákban az egyik szem eltávolítását általában egy ülésben végeztük a másik szem applikációjával. Két betegünket a már elvégzett enucleatio után küldték klinikánkra. A tumor méreteit (prominencia, legnagyobb alapátmérő) echográfiával hatá-



1. ábra. Retinoblastoma szemfenéki képe besugárzás előtt



2. ábra. A besugárzást követően a daganat zsugorodása jellegzetes képet mutat, melyet az angol irodalom „cottage-cheese” névvel jelöl



3. ábra. Gyógyult esetben a korábbi tumor területén lapos hegyszövet látható, közvetlen környezetében a tumormentes retina radiogén, só-bors jellegű elváltozásával

roztuk meg. A daganat pontos lokalizációját az oftalmoszkópiás vizsgálatok mellett intraoperatív ultrahangvizsgálat és diafanoszkópia segítette. Az 5,5 mm-nél nagyobb prominenciájú tumorok kezelését nem vállaltuk, mert a β -sugárzó izotópot tartalmazó applikátoraink erre már nem alkalmasak. Ilyenkor a teljes szembesugárzást javasoljuk.

Egy kivétellel minden kétoldali formában szenvedő betegünk részesült, illetve részesül citosztatikus kezelésben (OPEC protokoll) is. Ezen gyermekeken lumbálpunkció után liquor –, valamint csontvelővizsgálat is történt. Minden esetben részletes genetikai kivizsgálás történt. Metasztázis keresése céljából rendszeresen végzünk vizsgálatokat, irradiáció előtt és után, a kontrollvizsgálatok során. Kétoldali esetekben a szemészeti kontrollvizsgálatok az első 3 hónapban havonta, majd az első év során két havonta történnek. A második év során, a regressziótól függően, az ellenőrző vizsgálatok száma már csökkenthető. A szemészeti ellenőrzés, valamint a metastázis, és a szekunder tumorok keresése évenként egy alkalommal még hosszú időn át javasolt [15].

Eredmények

1986 és 1988 között Ruthenium-106 β -sugárzó izotópot tartalmazó applikátorokkal chorioidea melanomákat és retinális angiomatosisokat gyógyítottunk.

1988-ban egy 12 éves kislányt vizsgáltunk, aki 1,0 visusú bal szemében úszkáló homályokat észlelt. Hármastükrő vizsgálat során a szemfenéken egy temporálisan felül elhelyezkedő, fehér, alig promineáló elváltozást fedeztünk fel. Gyulladásra utaló jeleket nem találtunk, a laboratóriumi vizsgálatok eltérést nem mutattak. Az elváltozás ultrahangos megjelenése és angiográfiás jellegzetességei alapján azonban a retinoblastoma lehetősége is felmerült. Cornea punkció során csarnokvizet nyertünk és citológiai vizsgálatot végeztünk, ami sem gyulladásra sem retinoblastomára utaló eltérést nem mutatott. A vizsgálatokat 3 hónap múlva megismételtük. Laboratóriumi eltérést ekkor sem találtunk. Az újabb echográfiai vizsgálattal nagy reflektivitású tömött szövetet találtunk, mely mézszemecskékből eredő árnyékolást mutatott az orbitában. Fluorescein angiográfia is történt, mely a diagnózis felállításához nem szolgáltatott értékelhető adatokat. A korábbi ultrahangos paraméterek – prominencia, legnagyobb alapátmérő – ugyanakkor kis fokú növekedést mutattak. Ekkor az elváltozást a szemfenéki kép és az ultrahangos jellegzetességek alap-

ján spontán regrediáló retinoblastomának minősítettük. Így a szokatlan életkor és a panaszmentesség ellenére is applikátorkezelés mellett döntöttünk. Az elváltozás néhány hónap alatt teljesen elhegesedett, angiográfiával is negatívnak mutatkozott. Az irradiáció után 4 évvel az érintett szem maculájában finom degeneratív elváltozások jelentek meg. Ekkor az irradiáció után még sokáig 1,0 visus 0,6-re romlott.

Mind a malignus melanomákkal mind pedig a fenti esettel szerzett tapasztalatunk igen nagy segítséget nyújtott, amikor 1989-ben egy 2,5 éves kisfiú érkezett Klinikánkra kétoldali retinoblastomával. A bal szemében igen nagy, a jobb szemben egy kisebb daganatot találtunk. Ez utóbbi góc applikátorkezelését egy ülésben végeztük el a bal szem enucleációjával. Az enucleált bulbus alapos szövettani feldolgozása infiltrációt mutatott a látóidegfő területében. A műtétet követően a DOTE Gyermekklinikán citosztatikus kezelésben részesült (OPEC protokoll). A besugárzott daganat ellenőrzése során két hónapig jó regressziót tapasztaltunk. A második hónap végén az irradiált tumor zsugorodása megállt, és egy az előzőtől független új retinoblastomás góc jelent meg. Ekkor az új tumor applikációja és a régi góc reapplikációja mellett döntöttünk. Mindkét tumor regressziót mutatott, a gyermek jól közlekedett, a tárgyakat követte a szemével. Általános állapota azonban romlott és a kezelést követő egy éven belül generalizált metasztázisokban meghalt.

1990-ben egy másik, három hónapos retinoblastomás kisfiút kezeltünk, jobb szemének enucleációját követően. A gyermek bal szemében egy nagyobb és egy igen kis alapú, alig előemelkedő gócot találtunk. A nagyobb gócot applikáltuk, a kisebbet trans-scleralisan -90°C -on 1 percig fagyasztottuk. Kis betegünk az általános citosztatikus terápia mellett is jól fejlődött. Fél évvel a műtétet követően az applikált daganat jól regrediált, a fagyasztott pedig elhegesedett, de egy újabb góc jelent meg. Az utóbbi irradiációját is elvégeztük. A daganatok elhegesedtek. A regresszió során a maradék addig ép retina terület is károsodott. A szemén látás nem maradt, végül phthisis bulbi alakult ki.

1990 év végén ugyancsak egy pár hónapos kisfiú applikátorkezelését végeztük, akinek második szemében két lapos, de igen nagy alaptméretű tumor gócot találtunk (11,8, illetve 16,3 mm-es legnagyobb alaptméret). Két applikátor használata után a jól regrediáló tumorok mellett, csak kis ép retinaterületet sikerült megtartani. Ez valamilyen fokú perifériás látást biztosított, hiszen a gyermek a felé nyújtott tárgyakat megfogta. Egy új, harmadik góc azonban az addig ép területen jelent meg és azt teljesen elpusztította. Tekintettel az ép retina teljes hiányára enucleáció mellett döntöttünk.

1991-ben egy két éves kisfiút kezeltünk, akinek egyik szemét enucleáltuk, a másik szem maculájában talált egygócú daganatot pedig irradiáltuk. A tumor az applikátorkezelést követően fél év alatt elhegesedett. A maculáris lokalizáció ellenére a gyermek jelenleg is jól közlekedik, normálisan fejlődik, óvodába jár. Recidíva azóta sem jelentkezett. Távoli metasztázisokat nem találtunk. Betegünk további ellenőrzése lakóhelyén folytatódik.

1993 februárjában egy 1 éves kisfiú második szemében két nazálisan elhelyezkedő retinoblastomás góc miatt két applikátorral végeztünk besugárzást. Újabb góc mindmáig nem jelentkezett, a két tumor elhegesedett, a gyermek visusa jelenleg 1,0. A kontrollvizsgálatokat folytatjuk.

1994 év elején egy 11 hónapos kislányt hoztak klinikánkra. Más intézményben jobb szemét enucleálták, majd besugárzás céljából hozzánk küldték. Második szemében alul egy retinoblastomás góc volt látható, a papilla felett pedig egy má-

sik, echográfiai módszerekkel lemezes elváltozást is találtunk. Elvégeztük a góc applikátorkezelését. Három hónap múlva az addigi jó regresszió és ultrahanggal recidívára utaló jeleket találtunk. Ezt a területet megfagyasztottuk. Az egy éve történt kezelés után a daganat teljes területe elhegesedett, újabb góc nem jelent meg. A gyermek jelenleg is jól lát, normálisan fejlődik. A kontrollvizsgálatokat folytatjuk.

1994 végén két további applikációt végeztünk. Egyiküket egy 1,5 éves kisfiú bal szemében két egymáshoz igen közeli tumorgóc volt. A daganatok a papilla felett, attól két, illetve három papillányi távolságra helyezkedtek el. A másik szemet korábban más intézményben eltávolították. A góccok az applikációt követő második kontrollvizsgálat idejére elhegesedtek. A másik 1 éves gyermek megmaradt szemében három gócot találtunk, melyeket 3 applikátor egyidejű felvarrásával irradiáltunk. Előzőleg citosztatikus kezelést indítottunk. A legutóbbi kontroll idején két daganat már elhegesedett, a legnagyobb csomón pedig jó regresszió volt látható. Mindkét gyermek citosztatikus kezelése jelenleg is folyik. A gyermekek jól látnak, normálisan fejlődnek, a kontrollvizsgálatokat tovább folytatjuk.

Megbeszélés

A kétoldali retinoblastomák kezelésében új fejezetet nyitott *Hilgartner* 1903-ban [13], amikor a második szemén röntgen sugárzással végzett sikeres kezelésről számolt be. Azelőtt a beteg életének védelmében az egyetlen lehetséges megoldás mindkét szem enucleációja volt. A daganat retinához viszonyított nagyobb radioszenzitivitása miatt ez a terápia lehetőséget nyújtott valamennyi látás biztosítására is. A terápia hosszú távú alkalmazása során azonban megmutatkoztak a nem kívánt mellékhatások is. A korai radiogén komplikációk mellett (ödéma, bevérzés), jelentkeztek késői komplikációk is (radiogén katarakta, a szaruhártya ereződése, a könnytermelés jelentős csökkenése, szemhéjszűkülés, kiterjedt retinális lézió a tumormentes retinaterületeken) [28]. Ezek elkerülésére újabb módszerek után kutattak, illetve már meglévő módszert próbáltak tökéletesíteni.

A lapos, és nem nagy alapú retinoblastomák kezelésére ma is jól használható, az ép retinális környezetet alig károsító módszer a *Lincoff* és munkatársai [17] által közölt kryoterápia.

1936-ban *Martin* és *Reese* hárommezős orthovoltos külső besugárzási technikát ismertettek [21], amellyel a komplikációk száma csökkenthető volt. A lineáris gyorsítóval előállított megavoltos irradiációt retinoblastoma esetében *Bagshaw* és *Kaplan* 1966-ban vezettek be [2]. Ebben az évben közöltek hasonló besugárzást kemoterápiával kombinálva [27]. A nagy energiájú irradiáció 10–18 MeV-es elektronsugarakkal, melyet 1968-ban írtak le, a komplikációk számát tovább csökkentette [12]. A *Schipper* által közölt besugárzási technikával pedig, a szaruhártya és a szemlencse védelméét is megoldották [26]. Ezek a módszerek teszik ma is lehetővé a nagy méretű retinoblastomák biztonságos külső besugárzását. A külső besugárzás során azonban, az ép retinaterületek még így is jobban károsodnak, mint applikátor terápia alkalmazásakor [18]. A kontakt besugárzás előnyeit a külső irradiációval szemben a késői radiogén komplikációk elenyésző száma mellett a visuseredmények is igazolják [14, 25].

A *Moore* [24] által elindított kontakt besugárzást *Stallard* [28] fejlesztette tovább. A módszer a különböző méretű applikátorokkal lehetővé tette az ép retina minimális károsítása mellett a tumor biztonságos elpusztítását. A Cobalt 60 izotópot tartalmazó gamma sugárzó applikátorok mellett, az egye-

dileg készített ugyancsak gamma sugárzó Jód 125 izotóp tartalmúakkal is igen jó eredményeket közöltek [29]. A gamma sugárzó izotópot tartalmazó applikátorok alkalmazása során (mélyebbre hatoló sugárzása miatt) több a radiogén komplikáció, mint a béta sugárzókkal. Ugyanezen okok miatt viszont valamivel nagyobb daganatok kezelésére is alkalmasak lehetnek mint az utóbbiak [3]. A gyakorlatban igazán jó eredményeket a gamma sugárzó applikátorokkal is csak 7 mm-nél kisebb prominenciájú intraocularis daganatok esetében értek el [14, 25].

A béta sugárzó applikátor előnye, hogy igen kis mértékben teszi ki környezetét sugárkárosodásnak [19]. A Lommatzsch által bevezetett [18] β -sugárzó Ruthenium-106 izotópot tartalmazó applikátorok, a sugárzás jellege miatt elvileg szintén csak 7 mm-nél kisebb intraocularis daganatok kezelésére alkalmasak. A gyakorlatban azonban az alkalmazás felső határát ennél kisebb értékben, 5,0–5,5 mm-ben adják meg [19]. Malignus melanomák esetében pedig, 6 mm-nél nem nagyobb tumorok kezelését ajánlják [20].

Saját gyakorlatunkban az 5,5 mm-nél nem nagyobb prominenciájú daganatok irradiációját vállaltuk. A kezeléseket általános citosztatikus terápiával kombinálva végeztük. Amennyiben a tumor zsugorodása nem volt megfelelő, vagy recidíva jelentkezett, akkor reapplikációt alkalmaztunk, vagy az érintett területet transzszclerálisan fagyasztottuk.

A kétoldali retinoblastomák kezelése világszerte nagy problémát jelent. A gyermekek egyik szemét általában enucleálni kell. A másik szem megmentése különböző kezelési módszerekkel [5], az esetek 80–90%-ban lehetséges. A daganat elpusztítása után, a látást az alkalmazott terápia mellett, alapvetően a szemben lévő retinoblastomás góccok száma és elhelyezkedése határozza meg.

Irodalom

1. Abrahamson D. H., Notterman R. B., Ellsworth R. M., Kitchin F. D.: Retinoblastoma treated in infants in the first six months of life. *Arch. Ophthalmol.* 101, 1362–1366 (1983).
2. Bagshaw M. A., Kaplan H. S.: Supervoltage linear accelerator radiation therapy. *Radiology* 86, 242–246 (1966).
3. Balmer A., Gailloud C.: Retinoblastoma: Diagnosis and treatment. *Developm. Ophthalmol.* 7, 35–100 (1973).
4. Balmer A., Munier F., Gailloud C.: Retinoma. Case studies. *Ophthalmic Paed. Genet* 12, 130–137 (1991).
5. Berta A.: Szemfenéki daganatok laser-terápiája (Újabb eredmények a szemészetben) 1, 55–82 (1989).
6. Berta A., Kolozsvári L., Rigó Gy., Damjanovich J., Alberth B.: Intraocularis tumorok Ruthenium irradiációval szerzett tapasztalataink. *Szemészet* 128, 16–18 (1991).
7. Damjanovich J., Berta A.: Bilateral retinoblastomas treated by enucleation of one eye and Ruthenium 106 β -irradiation on the other eye (in press).
8. Draper G. I., Sanders B. M., Kingston I. E.: Second primary neoplasms in patients with retinoblastoma. *Br. J. Cancer* 53, 661–671 (1986).
9. Ellsworth R. M.: The practical management of retinoblastoma. *Trans. Am. Ophthalmol. Soc.* 67, 462–468 (1969).
10. Friend S. H., Bernards R., Rogelj S. et al.: A human DNA segment with properties of the gene that predisposes to retinoblastoma and osteosarcoma. *Nature* 323, 643–647 (1986).
11. Gallie B. L., Dunn J. M., Chan H. S. L., Hamel P. A., Phillips R. A.: The genetics of retinoblastoma. *Ped. Clin. North. Am.* 38, 299–315 (1991).
12. Griem M. L., Ernest J. T., Rozenfeld M. L. et al.: Eye lens protection in the treatment of retinoblastoma with high-energy electrons. *Radiology* 90, 351–352 (1986).
13. Hilgartner H. L.: Report of a case of double glioma treated with X-ray. *Tex med. J.* 18, 322–323 (1903).
14. Holbek S., Ehlers N.: Long-term visual results in eyes cured for retinoblastoma by radiation. *Acta. Ophthalmol.* 67, 560–566 (1989).
15. Knudson A. G., Hethcote H. W., Brown B. W.: Mutation and childhood cancer: A probabilistic model for the incidence of retinoblastoma. *Proc. Natl. Acad. Sci* 72, 5116–5120 (1975).
16. Kupfer C.: Retinoblastoma treated by intravenous nitrogen mustard. *Am. J. Ophthalmol.* 36, 1721–1724 (1953).
17. Lincoff H., McLean J., Long R.: The cryosurgical treatment of intraocular tumors. *Am. J. Ophthalmol.* 63, 389–399 (1967).
18. Lommatzsch P. K., Vollmar R.: Ein neuer Weg zur konservativen Therapie intraokularer Tumoren mit Betastrahlen unter Erhaltung der Sehfähigkeit. *Klin Mbl Augenheilk* 148, 682–699 (1966).
19. Lommatzsch P. K.: Experience with beta-irradiation (106 Ru/106 Rh) of patients suffering from retinoblastoma. *Jpn. J. Ophth.* 22, 424–430 (1978).
20. Lommatzsch P. K.: Results after β -irradiation of choroidal melanomas 20 years experience. *Br. J. Ophthalmol.* 70, 844–851 (1991).
21. Martin H. E., Reese A. B.: Treatment of retinal gliomas by the fractionated or divided dose principle of roentgen radiation, a preliminary report. *Arch. Ophthalmol.* 16, 933–936 (1936).
22. Matsunaga E.: Hereditary retinoblastoma: Host resistance and age onset. *J. Natl. Cancer. Inst.* 63, 933–936 (1979).
23. Meyer-Schwickerath G.: The preservation of vision by treatment of intraocular tumors with light coagulation. *Arch. Ophthalmol.* 66, 458–466 (1961).
24. Moore R. F.: Choroidal sarcoma treated by the intraocular insertion of radon seeds. *Br. J. Ophthalmol.* 14, 145–152 (1930).
25. Shields C. L., Shields J. A., De Potter P. et al.: Plaque radiotherapy in the management of retinoblastoma: Use as a primary and secondary treatment. *Ophthalmol.* 100, 216–224 (1993).
26. Schipper J.: An accurate and simple method for megavoltage irradiation therapy of retinoblastoma. *Radiother Oncol.* 1, 31–41 (1983).
27. Skeggs D. B. L., Williams I. G.: The treatment of advanced retinoblastoma by means of external irradiation combined with chemotherapy. *Clin. Radiol* 17, 169–172 (1966).
28. Stallard H. B.: Radiant energy as a) a pathogenic, b) a therapeutic agent in ophthalmic disorders. *Br. J. Ophthalmol. Suppl.* VI. (1993).
29. Stannard C., Sealy R., Shackleton D. et al.: The use of iodine-125 plaques in the treatment of retinoblastoma. *Ophthalmic Paed. Genet.* 8, 89–93 (1987).
30. Vogel F.: Genetics of Retinoblastoma. *Hum. Genet.* 52, 1–54 (1979).

Cím: **Dr. Damjanovich Judit**

Debreceni Orvostudományi Egyetem, Szemklinika
4012 Debrecen, Nagyterdei Krt. 98.