

# Retinoblastom – arvelig øyekreft hos barn

## Sammendrag

**Bakgrunn og materiale.** Retinoblastom er en malign tumor hos barn som oppstår i øyets netthinne. Vi ønsker å gi en oppdatert oversikt over sykdommen. Artikkelen er basert på gjennomgang av relevant litteratur fra de siste år, samt forfatternes egne erfaringer.

**Resultater.** Insidensen av retinoblastom i Norge er ca. én per 14 000 levendefødte per år, noe som gir ca. fire nye tilfeller årlig. Den eneste kjente risikofaktor er arv. Retinoblastom kan gi seg til kjenne ved øyesymptomer som skjeling, nedsatt syn og rødt øye, men det alarmerende og viktigste funn er leukokori (hvit pupill). Viktige diagnostiske hjelpemidler er oftalmoskopi, ultralyd, CT og MR. Ved behandling tar man sikte på å destruere tumor uten å skade annet viktig vev. Det kan gjøres ved å fjerne øyet, ved cytostatika-behandling, frysebehandling, strålebehandling, laserbehandling eller en kombinasjon av disse, avhengig av tumors størrelse og lokalisering.

**Fortolkning.** Ved denne maligne lidelsen, med en sterk arvelig komponent, har overlevelsen og muligheten for synsbevaring bedret seg betydelig. Leger som møter barn ved nyfødteundersøkelser og på helsestasjoner, bør være oppmerksom på tilstanden og spesielt på alarmsignalet leukokori og plutselig oppstått skjeling.

I Tidsskriftet nr. 1–2/2004 publiseres noen artikler om øyesykdommer

Engelsk sammendrag finnes i artikkelen på [www.tidsskriftet.no](http://www.tidsskriftet.no)

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

**Bettina Kinge**

*bettina.kinge@labmed.uio.no*

**Randi Skarpaas Tranheim**

**Nils A. Eide**

Øyeavdelingen

Rikshospitalet

0027 Oslo

Retinoblastom er en sjelden, malign lidelse hos barn. Den utgår fra primitive netthinne-celler i øyet. Sykdommen ble beskrevet allerede i 1597, og etter hvert som man kunne beskrive den histologisk, ble det i 1926 konsensus om bruk av betegnelsen retinoblastom (1). Sykdommen kan deles i to hovedformer, hvorav den ene er vist å være arvelig. Dette har gitt opphav til den mer folkelige betegnelsen «arvelig øyekreft».

Tidlig diagnostikk av sykdommen er viktig av hensyn til prognose, men også for å unngå plager relatert til behandling av store svulster i øyet.

## Epidemiologi

Retinoblastom er sjeldent, men det er den vanligste maligne øyetumor hos barn. Insidensen av sykdommen i Norge ble i årene 1953–60 funnet å være én per 17 000 levendefødte (2). En senere studie viste at insidensen økte fra 1950-årene til 1960-årene (3). Ved bruk av data fra de siste 33 år ser man at den gjennomsnittlige insidens er ca. én per 14 000 levendefødte, hvilket tilsvarer ca. fire nye tilfeller årlig.

Retinoblastom er like vanlig hos begge kjønn og kan forekomme i ett eller begge øyne, med en eller flere tumorer. Omkring en tredel er bilaterale og to tredeler unilaterale, og sett under ett er omkring 40 % arvelige (4). De bilaterale oppdages vanligvis tidligst, i gjennomsnitt rundt 13 måneders alder, de unilaterale oppdages rundt 24 måneders alder (5). Dette skyldes at ved bilateralt retinoblastom kommer tumordanningen tidlig og gir tidlige symptomer.

Mange forbinder retinoblastom med arvelig kreft, og det er da også en betydelig genetisk predisposisjon for sykdommen. Spedbarn bør henvises til undersøkelse for å avkrefte mistanke om retinoblastom hvis en av foreldrene og besteforeldre har kjent retinoblastom.

## Etiologi

Forekomsten av retinoblastom er ganske konstant i de ulike deler av verden, og man har ingen sikre holdepunkter for annen årsak til sykdommen enn den rent genetiske. Ny-

lig er det blitt påvist en overhyppighet av retinoblastom hos barn unnfanget ved in vitro-fertilisering (6). Materialet ved denne undersøkelsen var imidlertid svært begrenset, slik at videre undersøkelser er nødvendige for å verifisere funnet.

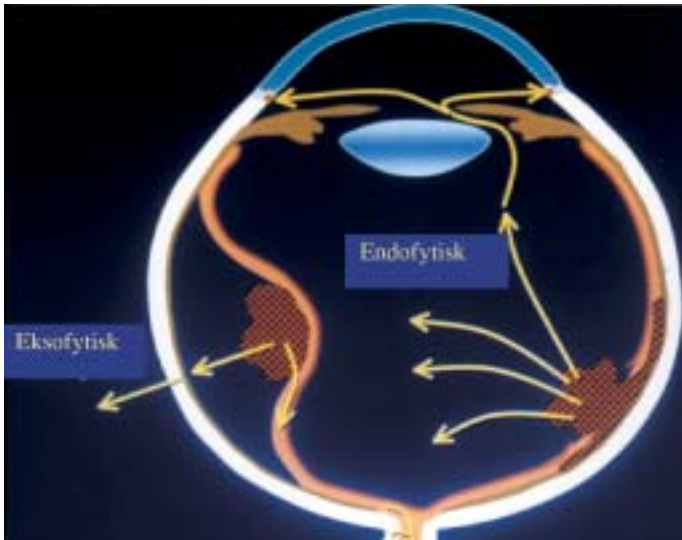
I 1970-årene ble genet for retinoblastom lokalisert til kromosom 13, bånd q14 (1). Dette er et kreftsuppressorgen som produserer et protein som regulerer celledeling og vekst gjennom DNA. Ved manglende eller redusert funksjon av dette genet blir det dårligere regulering av celledeling og vekst, noe som gir opphav til malign tumordanning. Ulike gendefekter innen bånd q14 kan oppstå som mutasjoner i kjønnscellene, som gir en arvelig variant med mutasjonen i alle pasientens celler, eller som mutasjon i somatiske celler, som gir en ikke-arvelig form. For at en tumor skal oppstå, må det være en defekt i begge de allele gener. Det kreves ved den arvelige formen altså en tilleggsmutasjon ifølge den såkalte totreffteorien, som ble lansert i 1970-årene (7). Hos pasienter med gendefekt fra kjønnscellene er retinoblastomgenet i alle kroppens celler, men defekten gir svulster i spesielle organer, fremfor alt i retina samt i skjelett og bindevev. Disse pasientene har følgelig økt risiko for å få andre maligne tilstander enn retinoblastom senere i livet.

Vi regner med at pasienter med den *bilaterale* formen har arvelig retinoblastom. De har en medfødt gendefekt i alle celler, enten som følge av kjent arv (ca. 10 %) eller som følge av mutasjon i kjønnscellene. Arvegangen er autosomt dominant, med 90 % penetrans. Det gir avkom med retinoblastomgen 90 % risiko for å utvikle sykdommen og 10 % risiko for å være bærer av sykdomsgenet (7). Det er derfor viktig å undersøke også foreldre og søsken av barn med bilateralt retinoblastom.

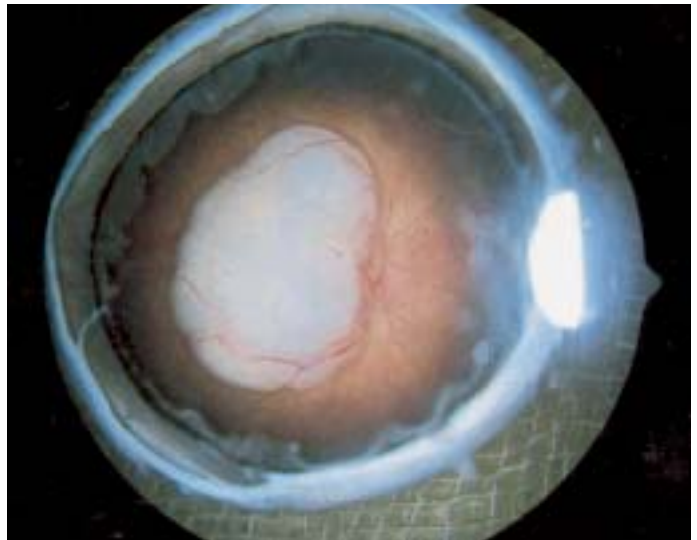


## Hovedbudskap

- Det er gjennomsnittlig fire nye retinoblastomtillfeller per år i Norge
- Leukokori (hvit pupill) og plutselig oppstått skjeling hos et barn er alarmsignaler
- Omkring 40 % av tilfellene er arvelige
- Pasienter med bilateral sykdom har økt risiko for andre maligne lidelser hele livet



Figur 1 Illustrasjon av endofytisk og eksofyttisk retinoblastomvekst (1)



Figur 2 Enukleert øye med endofytisk retinoblastom (12)

15% av pasienter med *unilateralt* retinoblastom har en arvelig form. Hos de andre har det skjedd en mutasjon i begge de allele gener i den primitive retinacellen, og dette gir utvikling av retinoblastom. Sannsynligheten for dette er så liten at det i praksis kun blir utvikling av tumor i ett øye.

*Trilateralt* retinoblastom betegner den sjeldne kombinasjonen av bilateralt retinoblastom og tumor i corpus pineale-regionen.

Prenatal diagnostikk er tilgjengelig, men blir erfaringsmessig for lite benyttet (8, 9). Diagnostikken forutsetter at den spesielle gendefekten for den aktuelle familien med arvelig retinoblastom er kjent. Også diagnostikk før implantasjon i uterus av embryoer unnfanget ved in vitro-fertilisering er mulig, men foreløpig kun ved spesielle forskningssentre (10, 11).

### Klinisk bilde

Klinisk deles retinoblastom inn i tre vekstformer: endofytisk, eksofyttisk og diffus tumorpresentasjon (fig 1). De kan opptre samtidig, og det kan være flere tumorer til stede i øyet. Små tumorer er tynne, ofte gjennomskjellige og gråhvite, men etter hvert som de vokser, blir de mer hvite-lysrosa, kalkaktige og får patologisk karforsyning. Ved den endofytiske typen vokser tumor diffust fra netthinnens overflate og inn mot glasslegemet og kan etter hvert få et cottage cheese-liknende utseende (fig 2) (12). Den eksofyttiske varianten vokser utover mot sclera og gir netthinneløsning. Den diffuse typen er sjelden. Den gir ofte alvorlige differensialdiagnostiske problemer og kan misoppfattes som uveitt, endoftalmitt, korbussblødning eller degenerative forandringer (5). Dette kan gjøre det svært risikofyllt med prøvetaking fra et barneøye, da det kan være en fatal prosedyre med tanke på spredning av tumorceller (13).

Ved samtlige tumorvarianter er det risiko for spredning, både lokalt og hematogent. Sykdommen kan klassifiseres ut fra kliniske funn i øyet (Reese-Ellsworths klassifisering) eller mer histologisk, som ved Abram-

sons inndeling (A1-A5), hvor også metastasevurdering inngår (14).

Pasienter med retinoblastom med opphav i kjønnscelemutasjon har økt risiko for andre maligne tumorer, da spesielt osteogent sarkom og bløtdelssarkom. Dette må man ha i tankene ved valg av behandling og nødvendig oppfølging av denne type pasienter.

### Symptomer

Ved undersøkelse av barn, både ved nyfødtscreening og på helsestasjonen, bør den minste mistanke om leukokori eller skjeling medføre umiddelbar henvisning til øyelege (15). De vanligste debutsymptomer er leukokori (ca. 50%) (fig 3) og skjeling (ca. 30%). Ved avansert sykdom kan det utvikles patologiske blodkar på iris som sekundært kan gi forkammerblødning og grønn stær. Glasslegemeblødning, fremre og bakre uveitt er uvanlig. Atypisk presentasjon av retinoblastom er en stor utfordring for både allmennlegen og øyelegen.

### Utredning

I Norge er utredning og behandling av pasienter med retinoblastom sentralisert til Øyeavdelingen ved Rikshospitalet. Optimal utredning og behandling av denne sjeldne sykdommen krever at det gjøres av øyeleger med erfaring med retinoblastom.

Man må klarlegge om det er øyesvulster i familien eller om noen har fått fjernet et øye som barn. Pasienten utredes for sykdoms-spredning til sentralnervesystemet, beinmarg og lunger.

Ved øyeundersøkelsen i våken tilstand sjekkes om mulig visus, pupillrefleks, øyebegvegelse og om det er skjeling til stede. I narkose undersøkes alle deler av øyet, og det gjøres tonometri. Tumors utbredelse og størrelse dokumenteres nøyaktig ved tegning og foto. Ultralydundersøkelse gir verdifull tilleggsmåling: Antall, lokalisasjon, størrelse, samt om tumor inneholder kalk, som 70–80% av retinoblastomene gjør.

Differensialdiagnostisk er CT orbita viktig, da denne undersøkelsen vil fremstille kalk i tumor. MR cerebrum og orbita benyttes rutinemessig diagnostisk både med tanke på vevstype og tumors utbredelse. Vevsbiopsi og diagnostisk vitrektomi oppfattes som farefulle metoder pga. risiko for spredning av tumorceller og benyttes ikke. Når diagnosen er verifisert, tas blod til genetisk analyse. Genetisk veiledning gis til foreldrene, og de tilbys også øyeundersøkelse.

### Differensialdiagnoser

CT-, MR- og ultralydundersøkelse og sentralisert behandling har bedret diagnostikken



Figur 3 Barn med leukokori i venstre øye (12)

i de senere år. De vanligste differensialdiagnostiske tilstander er Coates sykdom, persisterende hyperplastisk primær vitreus, grå stær, prematuritetsretinopati, hamartom, kolobom, hemangiom, medulloepiteliom, toksoplasmose, fremre og bakre uveitter og infeksjon med *Toxocara canis*.

## Behandling

Behandlingsopplegget krever samarbeid mellom øyeleger, barneleger, radiologer, genetikere m.fl. Behandlingsalternativene er flere, og man velger ofte å kombinere flere former. Våre behandlingsrutiner bygger på anbefalinger fra utlandet (14, 16). Enkelte problemtilfeller er behandlet etter vurdering av pasienten ved Moorfields Eye Hospital i London.

**E nukleasjon.** Når et retinoblastom diagnostiseres, har øyet ofte betydelige mengder tumormasse (A1-A3). Ved ensidig svulst vil enukleasjon da være beste behandlingsmulighet. I tilfeller hvor synsnerven er fri for tumorvev og øyet har et synspotensial, kan annen behandling være aktuelt.

**Cytostatika** brukes enten som primærbehandling eller som volumreducerende behandling før annen terapi gis (17). Supplering med kryo-, plate- eller laserterapi er en absolutt forutsetning. Cytostatika har også en viktig rolle som tillegg etter enukleasjon med tumorinfiltrasjon i synsnerven, årehinnen eller omkringliggende vev og ved invasive øyeprosedyrer ved ubehandlede tumorer (A1-A3). Ved metastaserende sykdom kan cytotatika gis alene eller etterfulgt av autolog stamcellestøtte, som forsøksvis har vært utført (A4-A5) (18).

**Ekstern strålebehandling.** Strålebehandling fra ekstern strålekilde har vært brukt i mange år, tidligere med unødvendig store stråledoser. Stråledosen gis i fraksjonert form. Totaldosen er nå mer enn halvert og ligger på 35–40 Gy. Teknikken benyttes ved store tumorer, multiple tumorer, når tumor er nær macula og papillen og ved tumorceller i glasslegemet (A1-A3). Det Norske Radiumhospital utfører denne strålebehandlingen i Norge. Komplikasjoner kan komme i form av grå stær, stråleretinopati, skade på synsnerve og macula og sekundær atrofi av orbita. Den mest fryktede komplikasjon er sekundære maligne tumorer i strålefeltet.

**Lokal strålebehandling.** En radioaktiv plate plasseres utvendig på sclera svarende til tumors lokalisering. Isotopen ruthenium eller jod benyttes. Behandlingen gjøres ved Øyeavdelingen ved Rikshospitalet. Indikationsområdet er mindre tumorer i utbredelse og tykkelse (A1). Også ved denne behandlingen kan man få lokale komplikasjoner, men orbital veksthemming og sekundære tumorer som følge av stråling ses ikke.

**Kryoterapi.** Prinsippet ved denne metoden er å ødelegge tumorcellene ved å fryse vevet ned til ca.  $-70^{\circ}\text{C}$  flere ganger. Dette gjøres ved å plassere en fryseprobe på utsiden av øyet, svarende til tumors plassering. Metoden benyttes ved små, perifere tumorer

og ofte som et supplement til annen behandling (A1). Det er få komplikasjoner til behandlingen, men traksjonsbetinget glasslegemeblødning og netthinneløsning kan inntraffe.

**Laserterapi.** Laserbehandling med ulik bølgelengde og varighet har vært benyttet både for å ødelegge blodforsyningen til tumor og for å ødelegge tumorceller på overflaten og mer i dybden (19). Behandlingen kan benyttes ved små tumorer som ligger langt bak i øyet og som derfor ikke er egnet til ublodig kryoterapi (A1) (19). Kombinering av kjemoterapi og transpupillær termoterapi har vært vellykket (20, 21).

## Oppfølging og prognose

Det første året undersøkes pasientene ved Øyeavdelingen, Rikshospitalet, hver annen måned, deretter med økende intervaller. Fra 5–6 års alder undersøkes de av øyelege årlig.

Risikoen for nye retinale tumorer er 58 % hvis diagnosen stilles før tre måneders alder, 45 % før seks måneders alder og 14 % etter seks måneders alder (22). Metastaser kommer oftest innen 18 måneder og sjelden etter at barnet har fylt tre år.

Pasienter med ensidig retinoblastom har bedre overlevelsesprognose enn de med bilateral sykdom (4). Andre prognostiske faktorer er tumors størrelse, utbredelse, intraokulært trykk samt alder ved diagnostidspunktet. Ved metastaser er prognosen dårlig, men ny behandling med cytotatika kombinert med autolog stamcellestøtte har gitt oppløftende resultater (18). Pasienter med arvelig retinoblastom har økt risiko for å få annen malign lidelse, da særlig sarkomer. Risikoen øker med tiden fra diagnostidspunktet, fra 5 % de første ti år til 26 % i løpet av 40 år (23). Ekstern strålebehandling øker risikoen for tumorutvikling i strålefeltet, dog mindre nå enn tidligere fordi total stråledose er redusert.

For barn med arvelig retinoblastom er det viktig med langtidsoppfølging, og det bør opprettes fast kontakt med en barnelege med interesse og innsikt i sykdommen. Forbedret diagnostikk og behandling har gitt bedret prognose, og sjansen for overlevelse er nå omkring 95 % totalt ved sykdom diagnostisert før to års alder (24, 25).

Den gjenværende synsfunksjon varierer betydelig, avhengig av hvilken behandling barnet har fått. Ved bilateral sykdom er synspotensialet best i det sist diagnostiserte øyet (26). For å utnytte det enkelte barns synsfunksjon og bedre barnets livskvalitet er det viktig med et nært samarbeid med andre instanser, som PP-tjenesten og kompetansesentrene for syn.

## Litteratur

- Kock E. Retinoblastom. State of the Art, Medisinsk faktdatabas. Socialstyrelsen i Sverige. <http://www.sos.se/mars/sta020/sta020.htm> (10.5.2003).
- Mork T. Malignant neoplasms of the eye in Norway. *Acta Ophthalmol (Copenh.)* 1961; 39: 824–31.

- Hørven I. Retinoblastoma in Norway. *Acta Ophthalmol Suppl* 1974; 123: 103–9.
- Sanders BM, Draper GJ, Kingston JE. Retinoblastoma in Great Britain 1969–80: incidence, treatment, and survival. *Br J Ophthalmol* 1988; 72: 576–83.
- Shields CL, Shields JA, Pankajkumar S. Retinoblastoma in older children. *Ophthalmology* 1991; 98: 395–9.
- Moll AC, Imhof SM, Cruysberg JRM, Schoutenvan Meeteren AYN, Boers M, van Leeuwen FE. Incidence of retinoblastoma in children born after in-vitro fertilisation. *Lancet* 2003; 361: 309–10.
- Knudson AG. Mutation and cancer: statistical study of retinoblastoma. *Proc Natl Acad Sci USA* 1971; 68: 820–3.
- Onadim Z, Hungerford J, Cowell JK. Follow-up of retinoblastoma patients having prenatal and perinatal predictions for mutant gene carrier status using intragenic polymorphic probes from the RB1 gene. *Br J Cancer* 1992; 65: 711–6.
- Cowell JK, Gallie BL. Which retinoblastoma patients should be screened for RB1 mutations? *Eur J Cancer* 1998; 34: 1825–6.
- Sütterlin M, Sleiman PA, Onadim Z, Delhanty J. Single cell detection of inherited retinoblastoma predisposition. *Prenat Diagn* 1999; 19: 1231–6.
- Fiorrentino F, Magli MC, Podini D, Ferraretti AP, Nuccitelli A, Vitale V et al. The minisequencing method: an alternative strategy for preimplantation genetic diagnosis of single gene disorders. *Mol Hum Reprod* 2003; 9: 399–410.
- Flage T. Retinoblastom – ondartet øyesvulst i tidlig barnealder. *Optikeren* 1989; 6: 9–10.
- McCaffery S, Wieland MR, O'Brien JM, Cooper KL, Wendel RT. Atypical retinoblastoma presentations: a challenge for the treating ophthalmologist. *Arch Ophthalmol* 2002; 120: 1222–5.
- Abramson DH. Classification of retinoblastoma. <http://www.retinoblastoma.com/guide9.htm> (1.11.2003).
- Baggesen K, Flage T, Arnljot HM. Leukokori (hvit pupill) hos barn – mor har alltid rett. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1999; 119: 794–5.
- Shields CL, Shields JA. Recent developments in the management of retinoblastoma. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 1999; 36: 8–18.
- Shields CL, Honavar SG, Meadows AT, Shields JA, Demirci H, Naduvilath TJ. Chemoreduction for unilateral retinoblastoma. *Arch Ophthalmol* 2002; 120: 1653–8.
- Kremens B, Wieland R, Reinhard H, Neubert D, Beck JD, Klingebiel T et al. Retinoblastoma. High-dose chemotherapy with autologous stem cell rescue in children with retinoblastoma. *Bone Marrow Transplant* 2003; 31: 281–4.
- Hamel P, Budning AS, Heon E, Gallie BL. Focal therapy in the management of retinoblastoma: when to start and when to stop. *J AAPOS* 2000; 4: 334–7.
- Murphree AL, Villablanca JG, Deegan WF, Sato JK, Malogolowkin M, Fisher A et al. Chemotherapy plus local treatment in the management of intraocular retinoblastoma. *Arch Ophthalmol* 1996; 114: 1348–56.
- Schueler AO, Jurklics C, Heimann H, Wieland R, Havers W, Bornfeld N. Thermochemotherapy in hereditary retinoblastoma. *Br J Ophthalmol* 2003; 87: 90–5.
- Abramson DH, Greenfield DS, Ellsworth RM. Bilateral retinoblastoma. Correlation between the age at diagnosis and time course for new intraocular tumors. *Ophthalmic Paediatric Genet* 1992; 13: 1–7.
- Eng C, Li FP, Abramson DH, Ellsworth RM, Wong FL, Goldman MB et al. Mortality from secondary tumors among long-term survivors of retinoblastoma. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85: 1121–8.
- Abramson DH, Ellsworth RM, Grumbach N, Sturgis-Buckhout L, Haik BG. Retinoblastoma: correlation between age at diagnosis and survival. *J Pediatr Ophthalmol Strab* 1986; 23: 174–7.
- Gatta G, Capocaccia R, Coleman MP, Gloeckler Rieds LA, Berrino F. Childhood cancer survival in Europe and the United States. *Cancer* 2002; 95: 1767–72.
- Abramson DH, Mendelsohn ME, Servodidio CA, Tretter T, Gombos DS. Familial retinoblastoma: where and when? *Acta Ophthalmol Scand* 1998; 76: 334–8.