

BEHANDLING AT RETINOBLASTOM

Kliniske retningslinier

Udarbejdet af: Dansk Oftalmo-Onkologisk Gruppe, ~~September~~ 2006

Fra øjenafdelingen Rigshospitalet
Henrik Bom Olesen, ledende overlæge
Jan Ulrik Prause, overlæge, professor
Peter Kock-Jensen, overlæge

Fra øjenafdelingen Århus Sygehus
Toke Bek, ledende overlæge
Niels Ehlers, overlæge, professor
Steen Fiil Urbak, overlæge

Med bidrag fra

Jens Overgaard, professor, afd. for experimentel klinisk onkologi, Århus Sygehus
Niels Clausen, overlæge, børneafd., Skejby Sygehus
Jan Alsner, Lektor, afd. for experimentel klinisk onkologi, Århus Sygehus
Lone Sunde, overlæge, klinisk genetisk afd., Århus Sygehus

Regi for behandlingen:

Behandlingen er landscentreret på Øjenafdelingen, Århus Sygehus, i samarbejde med Onkologisk Afdeling og Børneafdelingen, Klinisk genetisk afdeling, Århus Universitetshospital og Øjenpatologisk Institut, Københavns Universitet.

Indholdsfortegnelse:

Personale	4
Behandlingsforløb	4
A. Patient med mistanke om Retinoblastom meldes til vagthavende læge	4
A1. Telefonisk kontakt fra henvisende læge	4
A2. Videregivelse af information til operationssygeplejerske om, at der kommer en patient med mistanke om Retinoblastom	4
B. Undersøgelse ved ankomst til afdelingen	4
B1. Anamnese	4
B2. Objektiv undersøgelse:	5
B3. Ordinationer:	5
B4. Information:	5

C. Undersøgelse på operationsafdelingen	5
C1. Forberedelse	5
C2. Undersøgelse	5
C3. Blodprøver	6
C4. Konference med onkolog	6
C5. Information til forældre	6
Behandlingsmålet.....	6
Behandlingsmuligheder:	6
E nukleation	7
Brachyterapi	7
Extern stråleterapi	7
Kemoterapi	7
Cryoterapi	7
I alle tilfælde bestilles:	8
1. ENUKLEATION.....	8
1-1. På operationsstuen	8
1-2. Registrering ved operationssygeplejersken	8
1-3. Kirurgisk procedure	8
1-4. Efter operationen.....	9
1-5. Kontrol 1. postoperative dag.....	9
1-6. Udskrivningsbrev	9
1-7. Kontrol i GA 4 uger postoperativt.....	9
1-7-1. I ambulatoriet.....	9
1-7-2. På operationsstuen.....	10
1-7-3. Undersøgelsesprocedure	10
1-7-4. Information.....	10
1-7-5. Udskrivelse	10
1-8. Undersøgelser i fremtiden	10
1-8-1. Undersøgelsesprocedure	10
2. BEHANDLING MED BRACHYTERAPI.....	10
2-1. I ambulatoriet.....	11
2-2. Forberedelse på operationsafdelingen	11
2-3. Registrering ved operationssygeplejersken	11

2-4. Kirurgisk procedure	11
2-5. Efter operationen.....	12
2-6. Postoperativ kontrol 1. postoperative dag.....	12
2-7. Udskrivningsbrev	12
2-8. Fjernelse af RU-skive	12
2-8-1. I ambulatoriet.....	12
2-8-2. Forberedelse på operationsafdelingen	12
2-8-3. Registrering ved operationssygeplejersken	13
2-8-4. Kirurgisk procedure.....	13
2-8-5. Efter operationen	13
2-8-6. Postoperativ kontrol 1. postoperative dag (kan evt. være samme dag, hvis almentilstanden er god)	13
2-8-7. Udskrivningsbrev	13
2-9. Øjenundersøgelse efter brachyterapi:.....	13
2-9-1. I ambulatoriet.....	14
2-9-2. På operationsstuen.....	14
2-9-3. Undersøgelsesprocedure	14
2-9-4. Information.....	14
2-9-5. Udskrivelse	14
2-9-6. Undersøgelser i fremtiden	14
3. BEHANDLING MED EXTERN STRÅLETERAPI	14
3-1. Procedure.....	15
3-2. Undersøgelse under stråleterapi.....	15
3-3. Undersøgelsesprocedure i stråleterapien	16
3-4. Øjenundersøgelse efter stråleterapi	16
3-4-1. I ambulatoriet.....	16
3-4-2. På operationsstuen.....	16
3-4-3. Undersøgelsesprocedure	16
3-4-4. Information.....	16
3-4-5. Udskrivelse	16
3-4-6. Undersøgelser i fremtiden	17
4. BEHANDLING MED KEMOTERAPI	17
4-1. Kontakt til børneafdelingen	17
4-2. Øjenundersøgelse i forbindelse med kemoterapi	17
4-2-1. Bookning af tid til undersøgelse i GA i forbindelse med kemoterapi.	17
4-2-2. På operationsstuen.....	18
4-2-3. Undersøgelsesprocedure	18
4-2-4. Information.....	18
4-2-5. Information til Afd. 4, Skejby Sygehus	18

4-2-6. Udskrivelse	18
4-3. Øjenundersøgelser efter kemoterapi.....	18
4-3-1. Øjenundersøgelser	18
UDARBEJDET AF:	18
BILAG 1	20
BILAG 2	21
BILAG 3	22
BILAG 4	24
BILAG 5	31

Personale ved øjenafdelingen

Speciallæge
Reservelæge
Ambulatoriesygeplejerske
Operationssygeplejerske
Sekretær

Behandlingsforløb

A. Patient med mistanke om retinoblastom meldes til vagthavende læge

A1. Telefonisk kontakt fra henvisende læge

Patienten kan altid modtages akut med henblik på undersøgelse i generel anæstesi (GA) på førstkommande hverdag. Der oprettes journal i PC Praxis, hvori kort resumé af samtalen anføres.

A2. Videregivelse af information til operationssygeplejerske om, at der kommer en patient med mistanke om retinoblastom

Operationssygeplejersken skriver patienten på operationsprogrammet, stue 1, som første patient førstkommande hverdag.

Implicerede speciallæge orienteres (professor Niels Ehlers/overlæge Steen Fiil Urbak).

B. Undersøgelse ved ankomst til afdelingen

B1. Anamnese

Journalsskrivende/vagthavende læge optager og journalfører en anamnese, som indeholder følgende:

- Hvorfra patienten modtages
- Dispositioner til specielt Retinoblastom og Sarkomer
- Tidligere sygdomme, herunder prænatale problemer.
- Øjensymptomer, herunder leukocori, skelen og andre symptomer
- Øvrige organsystemer
- Allergi
- medicin
- Socialt

B2. Objektiv undersøgelse:

Journalsskrivende læge foretager og journalfører herefter en objektiv øjenundersøgelse, som skal indeholde følgende punkter for begge øjne:

- Vurdering af visus
- Inspektion af externa, øjenakser, m.m.
- Inspektion af øjnene

- Vurdering af retinal refleks
- Almen tilstand
- Stetoskopi af hjerte og lunger
- Vægt og længde

B3. Ordinationer:

Barn og forældre indlægges på Patienthotellet. Ambulatoriesygeplejersken drypper barnet forud for undersøgelse i GA med

- for børn < 1 år: oculoguttae Atropin 0,5% x 1, oculoguttae Mydriacyl 0,5% x 1-2 og oculoguttae metaoxedrin 2,5% x 1-2.
- for børn > 1 år: oculoguttae Atropin 1% x 1, oculoguttae Mydriacyl 1% x 1-2 og oculoguttae metaoxedrin 10% x 1-2.

Det kontrolleres, at begge pupiller er dilaterede.

B4. Information:

Journalsskrivende læge informerer om, at der er mistanke om retinoblastom, som er kræft i øjet/øjnene, men at der er differentialdiagnoser, så for at stille diagnosen kræves i første omgang undersøgelse i GA. Sygdommens karakter uddybes i det omfang, forældrene spørger til det.

Ambulatoriesygeplejersken informerer om indlæggelse, faste forud for GA, og rekvirerer anæstesitilsyn med henblik på GA.

C. Undersøgelse på operationsafdelingen

C1. Forberedelse

Det kontrolleres, at begge pupiller er dilaterede.

Afdelingssygeplejersken på operationsafdelingen orienterer professor Jens Overgaard om tidspunktet for undersøgelsen (tel. 2629)

C2. Undersøgelse

Øjnene undersøges af professor Niels Ehlers eller overlæge Steen Fiil Urbak med oftalmoskopi og ultralyd, samt hvad der ellers findes nødvendigt for at stille diagnosen.

Sygdommen klassificeres a.m. Reese-Elsworth. (Bilag 1) og a.m. abcde (Bilag 2).

C3. Blodprøver

Hvis der tages blodprøver i øjenafdelingen skal de samtidig omfatte blodprøver der tages til børneafdelingens forundersøgelse.:

Før lumbalpunktur skal der foreligge B-thrombocytter (skal være > 30 mia./l).

Før anæstesi skal der foreligge B-hæmoglobin. (skal være > 5,5 mmol/l).

Samtidig er det hensigtsmæssigt at kontrollere B-leukocytter med differentieltælling, blodtype, 0-forlig, P- natrium, - kalium, - standard bikarbonat, - kreatinin og - karbamid.

På alle børn der mistænkes for retinoblastom tages der en prøve på 3 ml EDTA-blod

der sendes til klinisk genetisk afdeling, ledsaget af rekvisitionsedlen "Rekvisition af postnatale undersøgelser". Der krydses af i feltet "DNA-undersøgelse for" og skrives "retinoblastom" på linien. (Ignorer at der står 10 ml på rekvisitionssedlen). Prøven sendes med intern post og kan sendes på alle ugens dage. Prøven kan med fordel tages i forbindelse med anden prøvetagning. Prøven behøver ikke blive taget før pt. opereres.

C4. Konference med onkolog

Ved retinoblastom konfereres med professor Jens Overgaard, Onkologisk Afdeling med henblik på behandling.
Behandlingsplan udfærdiges.

C5. Information til forældre

Forældrene informeres om undersøgelsesfundene.

Ved Retinoblastom oplyses om sygdommes art og karakter. Informationer uddybes på baggrund af ønsker fra forældrene, herunder en vurdering af prognosen.

Der informeres om videre undersøgelser i form af

- MR-scanning af hjerne for at udelukke ledsagende hjernetumor,
- Blodprøver af patient og forældre til genetisk analyse.
- Behandlingsplan forelægges.

På baggrund af tumor størrelse, antal og lokalisation rådgives om den bedste behandling.

Forældrene orienteres om at retinoblastom kan være arvelig, og at familien derfor henvises til en samtale om ca 3 mdr. på Onkogenetisk klinik, Klinisk genetisk afdeling. Folderen "Genetisk udredning ved retinoblastom" udleveres. Forældrene orienteres om, at der allerede er taget en prøve fra barnet, og spørges om de ønsker, at denne skal analyseres nu, eller de vil vente til de har talt med genetikern

Behandlingsmålet

er at bevare så mest muligt syn uden at kompromittere overlevelsen.

Overlevelsen er ca 95% . De fleste bevarer syn i varierende grad afhængig af tumorernes beliggenhed.

Behandlingsmuligheder:

Eukleation

vælges, såfremt der ikke er synspotentiale på øjet.

Der informeres om, at fjernelsen af øjet kan foregå nu eller inden for de nærmeste dage i fuld bedøvelse. Det er oftest muligt at indsætte en protese, et glasøje, én af de første dage efter fjernelsen af øjet. I de første 3 uger er der behov for antibiotiske øjendråber for at forebygge betændelse.

Brachyterapi

anbefales, såfremt der er en enkelt tumor, der er lavere end 6 mm og i diameter mindre end 20 mm.

Der informeres om, at behandlingen består i placering af en krum radioaktiv metalplade uden på øjet over tumoren for at behandle denne med bestråling. Indlæggelsen foregår i fuld bedøvelse. Pladen fjernes efter dage til uger, når den ønskede stråledosis er opnået. I de første 3 uger er der behov for antibiotiske øjendråber for at forebygge betændelse.

Der medgives tid til at få foretaget behandlingen.

Extern stråleterapi

anvendes, såfremt der er flere tumores Der informeres om, at behandlingen består i daglig (på hverdage) kortvarig bestråling på onkologisk afdeling med barnet i fuld bedøvelse. Der bestråles ca. 25 gange (dage). Der indopereres et centralt venekatheter, således at de mange bedøvelser kan gennemføres let.

Behandlingen uddybes yderligere af onkolog.

Kemoterapi

anvendes, såfremt der er flere tumores og især ved helt små børn:

Der informeres om, at behandlingen består af indgift af cellegift 2-3 dage ca. hver 3 uge i alt 6 gange, således at de ondartede celler i svulsten går til grunde. Behandlingen foregår på børneafdeling A4, Skejby Sygehus, hvor der gives nærmere information om behandlingen.

I forbindelse med hver behandling undersøges barnet på øjenafdelingen i GA. I op til 75% af behandlede tilfælde vil der være behov for supplerende behandling.

Cryoterapi

benyttes som supplerende behandling af små perifere tumores.

Der informeres om, at behandlingen består i frysning af små perifert beliggende tumores, således at de ondartede celler i svulsten går til grunde.

Der kan forekomme en kombination af ovenstående behandlinger.

Den givne information og beslutning journalføres.

Behandlingsdiagram Bilag 4.

Efterfølgende omtales fire forskellige patientforløb, benævnt 1, 2, 3 og 4 (1. enucleation, 2. brachyterapi, 3. extern stråleterapi, 4. kemoterapi)

I alle tilfælde bestilles:

- MR-scanning af hjerne på MR-centret Skejby Sygehus, evt via børneafdeling A4, hvis de deltager i anden undersøgelse eller behandling. Henvisning udfyldes (Bilag 3).
- Formidles kontakt til socialrådgiver, evt på børneafd. A4, hvis de deltager i undersøgelse eller behandling.
- Visus undersøgelse hos Overlæge Marianne Haim i forbindelse med en af de første kontroller – der bestilles tid en torsdag eftermiddag.
- Der skrives en henvisning til Onkogenetisk klinik, Klinisk genetisk afdeling, Bygn. 12, Århus Sygehus, NBG. På henvisningen skal stå, hvornår der er/vil blive taget blodprøve på barnet, og om forældrene ønsker at analyserne skal påbegyndes inden samtalen. Når Onkogenetisk klinik modtager henvisningen, kontakter en sekretær derfra den relevante sekretær på Øjenafdelingen (lokal 3235) og aftaler en tid for familien, der er koordineret i forhold til familiens besøg på Øjenafdelingen. Familien får brev fra Onkogenetisk klinik med oplysning om aftalen.

Onkogenetisk kliniks opgaver

- Mutationscreening, indhentning af familieanamnese og risikovurdering på basis heraf. Information af forældrene til indexpatient og andre familiemedlemmer om de arvelige aspekter, henvisning til relevante kontrolprogrammer, etc.
- Prædiktiv gentest.
- Indberetning til Retinoblastomregistret

Undersøgelserne passes ind i behandlingsplanen, da ingen er dem er akutte.

1. Eukleation

Eukleation kan foregå i samme anæstesi som undersøgelsen eller en af de nærmeste dage i GA. Barnet forberedes da som til initial undersøgelsen.

1-1. På operationsstuen

Operationssygeplejersken lægger instrumenter frem jf. standard på operationsafdelingen.

1-2. Registrering ved operationssygeplejersken

Operationssygeplejersken noterer operationens start- og sluttidspunkt,

1-3. Kirurgisk procedure

360 grader limbal peritomi. Vicryl 5-0 i rectus muskelfæster. Musklerne afklippes. Bulbus trækkes frem med suturerne i muskelfæsterne. Synsnerven overklippes. Øjet fjernes. Hæmostase med kompression.

Rectus muskler sammensyes. Vicryl 7-0 i conjunctiva.

Oculentum Kloramfenikol, monoculus

Bulbus åbnes ved at afklippe øvre kalot. Tumorvæv udtages til genetisk undersøgelse og sendes straks i sterilt spidsglas til lektor Jan Alsner, Afdelingen for Eksperimentel Klinisk Onkologi, NBG.

Bulbus fikseres i kold formalin og sendes til Øjenpatologisk Institut. Rekvisition udfyldes.

Kirurgen indfører operationskoder og beskrivelse i PC-Praxis.

1-4. Efter operationen

Patienten overføres til opvågningsstue, ambulatorium og patienthotellet, når almentilstanden tillader det.

1-5. Kontrol 1. postoperative dag

Ambulatoriesygeplejersken booker patienten i ambulatoriet på et tidspunkt, hvor lægen er ledig og meddeler patienten tidspunktet.

Lægen noterer patientens almentilstand og inspicerer øjenhulen. Vurderer, om der kan isættes protese.

Såfremt lægen har vurderet, at der kan isættes protese, gøres dette af ambulatoriesygeplejersken.

Ved god almen tilstand udskrives patienten

Tid til undersøgelse i GA om 4 uger på en fredag medgives og bookes på operationsstue 1.

Ambulatoriesygeplejersken underviser i protesehåndtering og øjendrypningsteknik.

Sygeplejersken medgiver oculoguttae Kloramfenikol 0,5% til drypning x 3 i 3 uger.

Endelig gennemgår ambulatoriesygeplejersken journalen og tilsikrer, at alle optegnelser er konsistente. I tvivlstilfælde kontaktes den for en inkonsistent passage ansvarlige person med henblik på eventuel rettelse.

1-6. Udskrivningsbrev

Udskrivende læge dikterer udskrivningsbrev. Sekretæren sender dette til egen læge, egen øjenlæge og henvisende afdeling samme dag.

1-7. Kontrol i GA 4 uger postoperativt

1-7-1. I ambulatoriet

Anamnese (siden sidst) og ved vagthavende eller special tilknyttet sygeplejerske. Patienten møder ofte aftenen inden undersøgelsen.

Anæstesitilsyn om morgenen på undersøgelsesdagen.

Barnet dryppes med dilaterende dråber :

- for børn < 1 år: oculoguttae Atropin 0,5% x 1, oculoguttae Mydriacyl 0,5% x 1-2 og oculoguttae metaoxedrin 2,5% x 1-2.

- for børn > 1 år: oculoguttae Atropin 1% x 1, oculoguttae Mydriacyl 1% x 1-2 og oculoguttae metaoxedrin 10% x 1-2.

1-7-2. På operationsstuen

Patienten undersøges i GA på operationsafdelingen stue 1.

Operationssygeplejersken lægger instrumenter frem jf. standard på operationsafdelingen.

1-7-3. Undersøgelsesprocedure

Palpation af øjenhule.

Oftalmoskopi af øje.

Palperes efter præaurikulære- og halsglandler.

Samt, hvad der ellers måtte findes nødvendigt.

1-7-4. Information

Forældrene informeres umiddelbart efter undersøgelsen om resultatet.

1-7-5. Udskrivelse

Der gives tid til tilsvarende undersøgelse 4-8 uger senere.

Når barnet er velbefindende, kan barn og forældre forlade afdelingen.

1-8. Undersøgelser i fremtiden

Undersøgelse af barnet fortsætter i GA med varierende interval, indtil det er muligt at undersøge barnet i ambulatoriet, hvilket ofte er fra 5 års alderen

1-8-1. Undersøgelsesprocedure

som under punkterne 1-7-1 til 1-7-5

2. Behandling med brachyterapi

Brachyterapi gives med ruthenium 106 plaque. Afdelingen råder over 4 plaque, 3 i forskellig diameter og 1 med en indkærvning, der gør det muligt at lægge det tæt på synsnerven. Plaquene fornyes med regelmæssige mellemrum (ca. 2 år) af Afdelingen for Medicinsk Fysik. Plaquene befinder sig på D op., og alle er pakket i samme sterile blyboks.

Til retinoblastom gives der normalt en dosis i designhøjden på 40 Gy.

Med anvendelsen af ruthenium plaque er der ingen væsentlig strålehygiejnisk risiko, og patienterne behøver ikke at være indlagt under behandlingen. Der skal dog gives oplysning om, at plaquene er radioaktive og gives almindelig information om strålehygiejne.

Indikationen for ruthenium plaque er velafgrænsede, enkelte (sjældent flere) tumorer, hvor anlæggelse af plaque er mulig, og hvor tumorerne har en størrelse, hvor man må formode, at de kan kontrolleres med denne behandling. Plaquebehandling er således mest velegnet til patienter med kendt ikke arvelig disposition, men kan ligeledes bruges i forbindelse med mindre arvelige tumorer, hvor der ofte er givet forudgående kemoterapi. Plaquebehandlingen sikrer ikke imod andre tumorer, og patienter med arveligt retinoblastom skal således følges meget tæt, såfremt der kun

er givet en fokal bestråling.

Plaque kan ligeledes anvendes i tilfælde af recidiv af tidligere eksternt bestrålede tumorer. Med den givne dosis kan man tillade sig at lægge plaque oven på en bestrålet retina, og man kan i princippet også genbestråle et tidligere plaquebehandlet område. Indikationen og eventuelt dosismodifikation skal vurderes i hvert enkelt tilfælde.

Strålebehandling er en specialopgave, der i modsætning til Onkologisk Afdelings almindelige ydelser er knyttet til enkeltpersoner, nemlig følgende:

Professor Jens Overgaard, lokal 2629 (mobiltlf. 40272629)
Hospitalsfysiker Jens Juul Christensen, Afdeling for Medicinsk Fysik

2-1. I ambulatoriet

Anamnese (siden sidst) og ved vagthavende eller special tilknyttet sygeplejeske. Patienten møder ofte aftenen før operationen.
Anæsthesitilsyn om morgenen på undersøgelsesdagen.
Forberedelse som til initiale undersøgelse.

2-2. Forberedelse på operationsafdelingen

Forud for indlæggelse af plaque (senest dagen før) rettes henvendelse til vagtfysiker ved Afdeling for Medicinsk Fysik – Kode 802 2584 eller 802 2585. Kilderne afhentes sammen med tom retur blybeholder af serviceassistent fra D-OP. Operationssygeplejersken sikrer, at plaquene er på operationsafdelingen.
Operationssygeplejersken sætter instrumenter frem jfr. standard på operationsafdelingen.

2-3. Registrering ved operationssygeplejersken

Operationssygeplejersken noterer operationens start- og slut-tidspunkt, samt hvilke assistenter, der er tilstede på stuen under operationen.

2-4. Kirurgisk procedure

Limbal peritomi. Relavante muskler frilægges. Holdesutur under muskler. Tumor identificeres ved oftalmoskopi / illumination. RU-plaque implanteres (type og klokkeslet for indlæggelse noteres) med mersiline 6-0 i plaqueøjnene. Placeringen kontrolleres ved oftalmoskopi / UL. Conjunctiva adapteres med vicryl 7-0.
Occulentum Kloramfenikol Monoculus

Kirurgen indfører operationskoder og beskrivelse i PC-Praksis.

Doseringsskemaet udfyldes af læge og faxes af sygeplejerske til Afdeling for Medicinsk Fysik nr 2530 og originalen indscannes af sekretær i journalen.

De ikke anvendte plaques returneres af serviceassistenten til D op..

2-5. Efter operationen

Patienten overføres til opvågningsstue eller ambulatorium. Må tage på patienthotellet, når almentilstanden tillader det.

2-6. Postoperativ kontrol 1. postoperative dag

Ambulatoriesygeplejersken booker patienten til en tid i øjenambulatoriet på et tidspunkt, hvor lægen er ledig, og meddeler patienten tidspunktet.

Lægen noterer patientens almentilstand og inspicerer øjet.

Ved god almentilstand udskrives patienten med oculoguttae Kloramfenikol 0,5% x 3 i opererede øje.

Ambulatoriesygeplejersken underviser i øjendrypningsteknik. Sygeplejersken medgiver dråber til drypning.

Ambulatoriesygeplejersken giver et mødetidspunkt med henblik på fjernelse af RU-skiven. Såfremt dette ikke foreligger, beder ambulatoriesygeplejersken om et telefonnummer, hvor patienten kan kontaktes, når tidspunktet for fjernelse af skiven kendes. Endvidere tilsikrer ambulatoriesygeplejersken, at operationsgangen og anæstesiaafdelingen er informeret om tidspunktet for fjernelsen af RU-skiven.

Endelig gennemgår ambulatoriesygeplejersken journalen og tilsikrer, at alle optegnelser er konsistente. I tvivlstilfælde kontaktes den for en inkonsistent passage ansvarlige person med henblik på eventuel rettelse.

2-7. Udskrivningsbrev

Udskrivende læge dikterer udskrivningsbrev. Sekretæren sender dette til egen læge, egen øjenlæge og henvisende afdeling samme dag.

2-8. Fjernelse af RU-skive

2-8-1. I ambulatoriet

Anamnese (siden sidst) og ved vagthavende eller special tilknyttet sygeplejerske læge.

Forberedelse som til implantationen, dog uden at der gives dilaterende dråber.

2-8-2. Forberedelse på operationsafdelingen

Operationssygeplejersken sætter instrumenter frem jf. standard på operationsafdelingen.

2-8-3. Registrering ved operationssygeplejersken

Operationssygeplejersken noterer operationens start- og sluttidspunkt.

2-8-4. Kirurgisk procedure

Conjunctiva åbnes. Skiven lokaliseres. Suturene klippes. Skiven fjernes. Klokkeslettet angives. Conjunctiva adapteres med vicryl 7-0. Oculentum Kloramfenikol Monoculus.

Lægen indfører operationskoder og beskrivelse i PC-Praxis

Efter udtagning plaque placeres i den ekstra blybeholder og returneres i dagtid af protøren til D op..

2-8-5. Efter operationen

Patienten overføres til opvågningsstue eller ambulatorium. Må tage på patienthotellet når almentilstanden tillader det eller evt. udskrives.

2-8-6. Postoperativ kontrol 1. postoperative dag (kan evt. være samme dag, hvis almentilstanden er god)

Ambulatoriesygeplejersken booker patienten til en tid i øjen-ambulatoriet på et tidspunkt, hvor lægen eller forløbsansvarlige er ledig og meddeler patienten tidspunktet.

Lægen noterer patientens almentilstand og inspicerer øjet.

Ved god almen tilstand udskrives patienten med oculoguttae Spersadex Comp. X 3 i opererede øje i 3 uger.

Ambulatoriesygeplejersken medgiver dråber til drypning.

Tid til undersøgelse i GA om 4 uger på en fredag medgives og bookes på operationsstue 1.

Endelig gennemgår ambulatoriesygeplejersken journalen og tilsikrer, at alle optegnelser er konsistente. I tvivlstilfælde kontaktes den for en inkonsistent passage ansvarlige person med henblik på eventuel rettelse.

2-8-7. Udskrivningsbrev

Udskrivende læge dikterer udskrivningsbrev. Sekretæren sender dette til egen læge, egen øjenlæge og henvisende afdeling samme dag.

2-9. Øjenundersøgelse efter brachyterapi:

2-9-1. I ambulatoriet

Anamnese (siden sidst) og ved vagthavende eller special tilknyttet sygeplejeske læge. Patient møder ofte aftenen før undersøgelsen.

Anæstesitilsyn om morgenen på undersøgelsesdagen.

Der dryppes med dilaterende dråber

- for børn < 1 år: oculoguttae Atropin 0,5% x 1, oculoguttae Mydriacyl 0,5% x 1-2 og oculoguttae metaoxedrin 2,5% x 1-2.

- for børn > 1 år: oculoguttae Atropin 1% x 1, oculoguttae Mydriacyl 1% x 1-2 og oculoguttae metaoxedrin 10% x 1-2.

2-9-2. På operationsstuen

Barnet undersøges i GA på operationsafdelingen stue 1.

Operationssygeplejersken lægger instrumenter frem jf. standard på operationsafdelingen.

2-9-3. Undersøgelsesprocedure

Oftalmoskopi af øjnene.
Palpation efter præaurikulære og halsglandler.
Samt hvad der ellers findes nødvendigt.

2-9-4. Information

Forældrene informeres umiddelbart efter undersøgelsen om resultatet.

2-9-5. Udskrivelse

Der medgives tid til tilsvarende undersøgelse 6-12 uger senere.
Når barnet er velbefindende, kan barn og forældre forlade afdelingen.

2-9-6. Undersøgelser i fremtiden

Undersøgelse af barnet fortsætter i GA med varierende interval, til det er muligt at undersøge barnet i ambulatoriet, hvilket ofte er fra 5 års alderen.

3. Behandling med extern stråleterapi

Strålebehandling er en specialopgave, der i modsætning til Onkologisk Afdelings almindelige ydelser er knyttet til enkeltpersoner, nemlig følgende:

Professor Jens Overgaard, lokal 2629 (mobiltlf. 40272629)
Hospitalsfysiker Jens Juul Christensen, Afdeling for Medicinsk Fysik

Indikationen for ekstern strålebehandling er synsbevarende behandling hos patienter, der ikke kan tilbydes ruthenium plaque.
Behandlingen gives (på nuværende tidspunkt) med 4-6 mv fotoner ved hjælp af en særlig "retinoblastom-teknik", der er udviklet på accelerator 4, ordinært gives 46 Gy i 25 fraktioner. Der kan være en vis variation heri afhængig af tumorstørrelse og i forbindelse med ganske små børn. Behandlingerne gives som parallel opponerende felter for at sikre en homogen dosisdistribution over hele orbita regionen. Det betyder, at evt. tom orbita eller rask øje vil blive medbestrålet, idet det dog sikres, at strålebehandlingens forkant ligger bag ved linsen. Behandlingen gives i 5 fraktioner pr. uge, og normalt startes der kl. 9 mandag, onsdag, fredag og kl. 8 tirsdag og torsdag. Patienterne har i øvrigt ingen gener af behandlingen.
Teknikken omfatter en særlig skal, dosisplanlægning, præfabrikeret kolimator og justering i forbindelse med opsætning.
I forbindelse med ændring af afdelingens strålebehandlingsudstyr vil disse procedurer blive modificeret, ultimativt med henblik på anvendelsen af stereotaktisk stråleterapi.

I tilfælde af orbitalt recidiv eller meget stor tumor kan gives lokal bestråling til en enkelt orbita. Denne vil ofte være med elektroner givet i et anterior felt med en dosis på 50-60 Gy afhængig af tumorstørrelse.

3-1. Procedure

Professor Overgaard diskuterer behandlingen med forældrene. De informeres om strålebehandlingsindikation, forventede resultat såvel vedrørende tumorrespons som mulige bivirkninger på kort og langt sigt.

Professor Overgaard bestiller

- tilsyn ved overlæge Grethe Astrup, anæstesiologisk afdeling (tlf. 2871), der vurderer patienten med henblik på egnethed for anæstesi under behandlingen.
- Etablering af IV adgang B enkeltløbet CVK på børneafdeling A4, SKS bestilling via bilag 3
- via Onkologisk Afdelings visitationskontor planlægning af tider til fremstilling af skal, simulering og behandling

Under bestrålingsforløbet vil barn og forældre være indlagt på øjenafdelingen
- oftest på patienthotellet.

3-2. Undersøgelse under stråleterapi

Ved behandlingens afslutning undersøgelse i stråleterapien under GA.

Ambulatoriesygeplejerske drypper begge øjne med

- for børn < 1 år: oculoguttae Atropin 0,5% x 1, oculoguttae Mydriacyl 0,5% x 1-2 og oculoguttae metaoxedrin 2,5% x 1-2.
- for børn > 1 år: oculoguttae Atropin 1% x 1, oculoguttae Mydriacyl 1% x 1-2 og oculoguttae metaoxedrin 10% x 1-2.

3-3. Undersøgelsesprocedure i stråleterapien

Barnet undersøges med oftalmoskopi af begge øjne,

Gives tid til undersøgelse i GA 6 uger efter afsluttet behandling

3-4. Øjenundersøgelse efter stråleterapi

3-4-1. I ambulatoriet

Anamnese (siden sidst) og ved vagthavende eller special tilknyttet sygeplejerske. Patient møder ofte aftenen før undersøgelsen.

Anæstesitilsyn om morgenen på undersøgelsesdagen.

Der dryppes med

- for børn < 1 år: oculoguttae Atropin 0,5% x 1, oculoguttae Mydriacyl 0,5% x 1-2 og oculoguttae metaoxedrin 2,5% x 1-2.

- for børn > 1 år: ocologuttae Atropin 1% x 1, ocologuttae Mydriacyl 1% x 1-2 og ocologuttae metaoxedrin 10% x 1-2.

3-4-2. På operationsstuen

Patient undersøges i GA på operationsafdelingen stue 1.
Operationssygeplejersken lægger instrumenter frem jf. standard på operationsafdelingen.

3-4-3. Undersøgelsesprocedure

Anteriore afsnit vurderes, evt. i mikroskop..
Oftalmoskopi af begge øjne
Palpation efter præaurikulære og halsglandler.
Samt, hvad der ellers findes nødvendigt.

3-4-4. Information

Forældrene informeres umiddelbart efter undersøgelsen om resultatet.

3-4-5. Udskrivelse

Tid til undersøgelse i GA om 4-8 uger medgives og bookes på operationsstue 1.
Når barnet er velbefindende kan barn og forældre forlade afdelingen.

3-4-6. Undersøgelser i fremtiden

Undersøgelse af barnet fortsætter i GA med varierende interval, til det er muligt at undersøge barnet i ambulatoriet, hvilket ofte er fra 5 års alderen.

4. Behandling med kemoterapi

Al kemoterapi gives i Børneonkologisk afsnit A4 på hverdage. Der anvendes en kombination af vinkristin, carboplatin og etoposid (VP-16) givet over tre dage hver tredje uge under forudsætning af at værdierne for B-hæmoglobin, thrombocytter og neutrofilocytter har rettet sig. Ofte gives i alt 6 kure.

4-1. Kontakt til børneafdelingen

Patienten henvises ved skriftlig (fax. 6850) eller telefonisk (lokal 6841) kontakt med en af de børneonkologiske overlæger (fortrinsvis Niels Clausen, ellers Henrik Hasle eller Henrik Schrøder).

Der sendes kopi af øjenafdelingens journal med ordination af de procedurer, som ønskes udført i børneafdelingen og udfyldt henvisningsskema (bilag 3)

Når børneafdelingens sekretær har fundet og koordineret tider til

undersøgelserne indkalder hun patienten med kopi til lægerne øjenafdelingen. Katheteranlæggelse foretages mandage, onsdage eller fredage i GA, hvor der samtidig kan gøres lumbalpunktur og knoglemarvsundersøgelse.

Anæstetisiteter til disse procedurer og til MR-skanning er stærkt begrænsede og bør derfor bestilles så tidligt som muligt.

Kopi af journalnotater fra kemoterapikuren sendes efter hver kur til lægerne på øjenafdelingen.

4-2. Øjenundersøgelse i forbindelse med kemoterapi

I forbindelse med hver kemoterapi foretages øjenundersøgelse i GA

4-2-1. Bookning af tid til undersøgelse i GA i forbindelse med kemoterapi.

Børneafdeling A4 kontakter øjenafdelingens operationsafdeling (tel.3225) med henblik på tid fredag morgen i den uge, patienten er i kemoterapi.

Barnet skal bookes på operationsstue 1.

Barn og forældre skal møde på øjenafdelingen på undersøgelsesdagen kl 7:30.

Der dryppes med

- for børn < 1 år: oculoguttae Atropin 0,5% x 1, oculoguttae Mydriacyl 0,5% x 1-2 og oculoguttae metaoxedrin 2,5% x 1-2.

- for børn > 1 år: oculoguttae Atropin 1% x 1, oculoguttae Mydriacyl 1% x 1-2 og oculoguttae metaoxedrin 10% x 1-2.

4-2-2. På operationsstuen

Patient undersøges i GA på operationsafdelingen stue 1.

Operationssygeplejersken lægger instrumenter frem jf. standard på operationsafdelingen.

4-2-3. Undersøgelingsprocedure

Inspektion af ydre øje og anteriore afsnit. (evt i operationsmikroskop).

Oftalmoskopi af øjnene.

Palpation efter præaurikulære og hals glandler.

Samt, hvad der ellers findes nødvendigt.

4-2-4. Information

Forældrene informeres umiddelbart efter undersøgelsen om resultatet.

Ved undersøgelse i forbindelse med sidste kemoterapi medgives og bookes, operationsstue 1, tid om 4-6 uger.

4-2-5. Information til Afd. 4, Skejby Sygehus

Sekretær sender kopi af journalnotat til Afd. A4, Skejby Sygehus (fax 6850).

4-2-6. Udskrivelse

Når barnet er velbefindende, kan barn og forældre forlade afdelingen.

4-3. Øjenundersøgelser efter kemoterapi

Undersøgelse af barnet fortsætter efter afsluttet kemoterapi i GA med varierende interval, til det er muligt at undersøge barnet i ambulatoriet, hvilket ofte er fra 5 års alderen.

Første undersøgelse 4-6 uger efter afsluttet kemoterapi

4-3-1. Øjenundersøgelser

Som under 4-2.

Bilag 1

Reese-Ellsworth Classification for Retinoblastoma

Group I

- a. Solitary tumor, less than 4 disc diameters in size, at or behind the equator.
- b. Multiple tumors, none over 4 disc diameters in size, all at or behind the equator.

Group II

- a. Solitary tumor, 4 to 10 disc diameters in size, at or behind the equator.
- b. Multiple tumors, 4 to 10 disc diameters in size, all at or behind the equator.

Group III

- a. Any lesion anterior to the equator.
- b. Solitary tumor larger than 10 disc diameters in size behind the equator.

Group IV

- a. Multiple tumors, some larger than 10 disc diameters.
- b. Any lesion extending anterior to the ora serrata.

Group V

- a. Massive tumors involving over half the retina.
- b. Vitreous seeding.

Bilag 2

International Classification System for Intraocular Retinoblastoma, ABCDE

Group A

- Small tumors (≤ 3 mm) confined to the retina and >3 mm from fovea and >1.5 mm from optic disk.

Group B

- Tumors >3 mm confined to the retina in any location.
- Clear subretinal fluid ≤ 6 mm from tumor margin.

Group C

- Localized vitreous and/or subretinal seeding (<6 mm in total from tumor margin. If there is more than 1 site of subretinal/vitreous seeding, then the total of these sites must be <6 mm.
- No tumor masses, clumps, or snowballs in vitreous or in the subretinal space.

Group D

- Diffuse vitreous and/or subretinal seeding (≤ 6 mm in total from tumor margin. If there is more than 1 site of subretinal/vitreous seeding, then the total of these sites must be ≤ 6 mm.
- Subretinal fluid >6 mm from tumor margin.

Group E

- No visual potential; OR
- Presence of any one or more of the following:
 - Tumor in the anterior segment.
 - Tumor in or on the ciliary body.
 - Neovascular glaucoma.
 - Vitreous hemorrhage obscuring the tumor or significant hyphema.
 - Phthisical or pre-phthisical eye.
 - Orbital cellulitis-like presentation.

Bilag 3

Henvisning af retinoblastom fra øjenafdelingen til Børneonkologisk afsnit A4, Fax. 6850.

Marker med initialer hvilke procedurer barnet henvises til, og send samtidig kopi af øjenafdelingens journal med ordinationen anført.

<i>Procedure</i>	<i>Indikation</i>	<i>Type</i>
Katheteranlæggelse	Strålebehandling planlagt	Enkeltlumen tunnelleret CVK
	Kemoterapi planlagt	Dobbeltlumen tunnelleret CVK
Lumbalpunktur	Klinisk, histologisk eller radiologisk tegn på lokal eller systemisk spredning eller Reese-Ellsworth st V og retrolaminær eller extrascleral udbredning. Evt. gentaget efter 3 måneder, men ikke løbende under klinisk opfølgning.	<p>Celletælling og spinalvæske-albumin i Klin biokemisk afdeling</p> <p>og</p> <p>Cytocentrifuge-tælling i patologisk institut</p>
Knoglemarvsundersøgelse	Som ved lumbalpunktur	Dobbeltsidig
MRI	Alle multifokale eller familiære. Højrisiko faktorer for metastatisk sygdom: anterior kammer udsæd, choroidal involvering, tumor bag lamina cribrosa, intraokulær blødning, eller skleral og extraskleral udstrækning	MRI af cerebrum og orbitae i GA
Kemoterapi - Tumorreduktion	Reducere tumorstørrelse for at muliggøre en mildere lokalbehandling	Samme kemoterapiregime i alle tilfældene, se nedenfor. Derudover kan højdosiskemoterapi med autolog stamcelleinfusion være indiceret ved systemisk recidiv.
Kemoterapi – Metastaseprofylakse/behandling	At forebygge / behandle metastaser hos patienter med udbredt sygdom: isoleret skleral invasion, post-lamina n. opticus sygdom med samtidig skleral eller choroidal invasion eller invasion i den kirurgiske margin.	
Kemoterapi – Reducere risiko for udvikling af nye foci ved arvelige retinoblastomer		

Bilag 4

Genetisk udredning og rådgivning ved retinoblastom

Retinoblastom genetik

Retinoblastom er en ondartet svulst, der forekommer i øjnene hos børn. Sygdommen optræder med en ensartet hyppighed verden over svarende til 1 pr. ca. 15.000 fødsler. I Danmark fødes der således hvert år 4-5 børn med retinoblastom.

Retinoblastom udvikles, hvis der i en celle på nethinden opstår defekter (mutationer) i begge kopier af retinoblastom genen på kromosom 13 (*RB1*, 13q14.2) inden barnet er fyldt ca. 8-10 år. Sygdommen kan optræde i en arvelig form (ca. 1/3 af tilfældene) og i en ikke-arvelig form (de resterende 2/3 af tilfældene). Den arvelige form karakteriseres ved der oftest er dobbeltsidige (bilaterale) tumorer og tumorerne viser sig som regel inden barnet er 1½ år. Ved den ikke-arvelige form er der i praksis altid kun én tumor og tumor ses oftest lidt senere, idet median diagnosealderen er omkring 2 år.

Klassiske model

I den klassiske model for den arvelige form er den ene allel af *RB1*-genet defekt i alle barnets nethindeceller, mens den anden kopi er inaktiveret ved en tilfældigt opstået fejl i én celle (somatisk mutation). Antallet af celler, hvor den anden mutation opstår inden 8-10 års alderen, er Poissonfordelt med en λ -værdi omkring 4. I praksis betyder det, at børn med en arvet mutation i *RB1* i gennemsnit vil få 3-5 tumorer og at omkring 85% af børnene vil udvikle bilateral sygdom. Omkring 10-15% vil udvikle unilateral sygdom, enten fordi der kun opstår en somatisk mutation af den anden allel af *RB1* i én celle, eller fordi alle celler med somatiske mutationer i den anden allel af *RB1* findes i det samme øje. Endelig vil der i 1-5% af børnene ikke opstå somatiske mutationer i den anden allel af *RB1* inden 8-10 års alderen, og disse børn vil ikke udvikle retinoblastom. Fordi sandsynligheden for at en eller flere celler får den anden (somatiske) mutation er tæt på 100%, optræder retinoblastom klinisk set som en autosomal dominant sygdom med høj penetrans.

De fleste germlinemutationer i *RB1* er fuldt inaktiverende, og inkluderer cytogenetisk detekterbare deletioner (1-5%), mindre deletioner omfattende et eller flere exons (ca. 30%), små deletioner/insertioner i exons (ca. 30%), og punktmutationer i genen (ca. 30%). Den somatiske mutation, der resulterer i inaktivering af den anden allel og

derved initierer tumorudviklingen, involverer oftest kromosomale rearrangementer og resulterer i tab af heterozygositet, LOH (ca. 65%). En anden hyppig mekanisme (ca. 10%) er hypermetylering af promoter- og/eller 5'-regionen af *RB1* gen.

Den arvelige form skyldes i ca. halvdelen af tilfældene, at barnet har arvet en muteret allel, og i de resterende tilfælde er der opstået en ny mutation. I langt de fleste tilfælde er nymutationen opstået i en sædcelle, men kan også opstå i en ægcelle eller zygoten. Barnet vil i alle tre tilfælde have samme risiko for at udvikle retinoblastom, som børn, der har arvet en muteret allel. Hvis den afficerede har arvet den disponerende mutation, eller den disponerende mutation er opstået ved en nymutation i en gamet eller i zygoten er der 50% risiko for at et barn af den afficerede arver den muterede allel. Se dog afsnittet om mosaicisme nedenfor.

I den klassiske model for den ikke-arvelige form er de to mutationer i *RB1* fremkommet uafhængigt af hinanden i den samme nethindecelle ved tilfældigt opståede fejl. Der er på nuværende tidspunkt ingen kendte risikofaktorer for udviklingen af *RB1*-mutationer, hverken de arvelige eller de somatiske.

Genotype-fænotype-korrelationer / afvigelser fra den klassiske model

Nedsat penetrans og lav ekspressivitet.

I familier med fuldt inaktiverende mutationer er penetransen som nævnt ovenfor tæt på 1, og de fleste børn vil udvikle bilateral sygdom. Der findes familier med nedsat penetrans og lav ekspressivitet, dvs. at børn der arver den muterede allel har lavere risiko for at udvikle retinoblastom, og hvis de får sygdommen, vil der være en højere frekvens af unilaterale tilfælde. Denne fænotype er associeret med mutationer, der ikke er fuldt inaktiverende, men hvor aktiviteten og/eller mængden af Rb1-protein fra den muterede allel er reduceret. Penetransen og ekspressiviteten afhænger i disse familier bl.a. af effekten af den specifikke mutation (der omfatter visse punktmutationer som forskellige missense-mutationer, substitutioner i promoter-regionen, og visse splice site mutationer samt visse in-frame-mutationer) Inden for samme familie ses også variabel ekspressivitet (f.eks. forskelle i debutaldre og antal tumorer. Denne variabilitet kan skyldes andre genetiske "modifier effects" og/eller tilfældigheder. Retinoblastom ses også hos patienter med cytogenetisk detekterbare deletioner involverende 13q14. Sådanne store deletioner er ofte associeret med udviklingsmæssige forstyrrelser og moderat ansigtsmisdannelse, fordi deletionen

omfatter andre gener beliggende i området omkring RB1. Ved retinoblastom på grund af en cytogenetisk påviselig deletion ses ofte lavere penetrans og ekspressivitet end ved retinoblastom på baggrund af en mindre omfattende mutation. Dette skyldes sandsynligvis at den sekundære, somatiske mutation ofte omfatter tab af et større område på det raske kromosom, og at der derved opstår letale, homozygote tab af essentielle gener omkring *RB1*.

Nedsat penetrans og normal ekspressivitet.

Der findes enkelte eksempler på udenlandske familier med nedsat penetrans men normal ekspressivitet (høj frekvensen af bilaterale tilfælde). Denne fænotype er associeret med en bestemt splice site mutation, hvor mængden af det resulterende nonsense transskript i det enkelte individ kan være enten normal (hvis mutationen ligger på den maternale allel) eller lav (hvis den ligger på den paternale allel). Mekanismerne bag 'parent-of-origin' effekten er ikke kendte. Ligeledes er det ukendt hvorledes normal ekspression af nonsense transkriptet kan give en mildere fænotype, men involverer sandsynligvis en form for residual proteinfunktion.

Mosaïcisme.

I de fleste tilfælde af nymutation er mutationen opstået i sæd- eller ægcellen eller i zygoten. I nogle tilfælde er nymutationen dog opstået på et senere tidspunkt i individets udvikling. Mutationen vil i disse tilfælde kun være tilstede i nogle af individets celler (mosaicisme). Afhængigt af antallet af celler med en muteret allel i nethinden og kønscellerne, vil der være varierende risiko for at udvikle henholdsvis retinoblastom, og for at børn af mutationsbæreren arver den muteret allel.

Sporadisk unilateralt retinoblastom - arvelig eller ikke-arvelig ?

10-15% af alle børn med sporadisk unilateralt retinoblastom har en germlinemutation i *RB1*. Baseret på den klassiske model er det blevet foreslået, at børn, der diagnosticeres meget tidligt med sporadisk unilateralt retinoblastom (før de bliver 18 måneder), har en højere risiko for at have en germlinemutation end børn, der diagnosticeres senere. Der er dog overbevisende data der viser, at diagnosealderen er uafhængig af den genetiske status, og der er således i dag ikke belæg for at bruge diagnosealder til at selekttere potentielle bærere af germlinemutationer blandt børn med sporadiske unilaterale tilfælde. Der er imidlertid noget der tyder på, at patienter med LOH i sporadiske unilaterale tumorer har en lavere diagnosealder hvis

det er den maternele *RB1*-allel, der er tabt, end hvis det er den paternale. Mekanismerne bag denne mulige somatiske 'parent-of-origin' effekt er ukendte. Begge observationer stiller spørgsmålstegn ved den klassiske model for retinoblastom, og det kan bl.a. overvejes hvilken rolle timingen af inaktivering af det to alleler spiller.

Risikoestimer (empiriske)

Den empiriske risiko for at udvikle retinoblastom for henholdsvis søskende til, eller børn af, en person med retinoblastom (hvor den genetiske status er ukendt) er opsummeret i Tabel 1.

Personer med en germlinemutation i *RB1* genet har desuden en øget risiko for udvikling af anden primær cancer senere i livet, idet inaktivering af den såkaldte retinoblastompathway er et kritisk trin i multistepudviklingen af en række kræftformer. Der er i dag ingen sikre data på hvor stor den øgede risiko er i forhold til normalbefolkningens, og det må også formodes, at risikoen kan være forskellig for forskellige typer af germlinemutationer. Det er heller ikke muligt at definere præcis hvilke cancerformer, der er øget risiko for, men i Danmark er der bl.a. set flere tilfælde end forventet af malignt melanom og osteosarkomer.

Genetisk rådgivning

Genetisk rådgivning ved retinoblastom, der bl.a. omfatter genetisk udredning, risikovurdering og rådgivning foregår på Onkogenetisk Klinik, Klinisk Genetisk afdeling, Århus sygehus. Klinikken modtager patienter (rådsøgende) efter henvisning fra andre hospitalsafdelinger eller praktiserende læger.

I Onkogenetisk Klinik optages familieanamnese. Relevante oplysninger søges bekræftet ved gennemgang af Retinoblastomdatabasen, journaler, dødsattester o. lign. På baggrund heraf tegnes der et stamtræ over familien. Blodprøve (og evt. prøver fra tumor, hud, e.lign.) fra den afficerede screenes for mutation i *Rb1*. Mutationscreening foregår i DNA-laboratoriet, Klinisk Genetisk afdeling, Århus Sygehus evt. i samarbejde med Retinoblastoma Solutions, Toronto Western Hospital, Canada. Det forventes at man kan påvise en *RB1*-mutationen hos over 90% af retinoblastopatients med en nedarvet mutation.

På baggrund af anamnesen, familieanamnesen og resultatet af mutationscreeningen estimeres sandsynligheden for at der foreligger en arvelig disposition i familien. Afledt heraf estimeres de enkelte familiemedlemmers risiko for at bære en disponerende mutation, hhv. risikoen for at udvikle cancer.

Når "familiens mutation" er påvist, tilbydes prædiktiv gentest til relevante slægtninge. Gentesten foretages efter de sædvanlige retningslinier for prædiktiv testning (prøvetagning kun efter genetisk rådgivning, to uafhængige blodprøver, svarafgivelse under "ordnede forhold" osv.). Når "familiens mutation" er kendt, er der også mulighed for prænatal diagnostik, f.eks. på placentabiopsi udtaget i 10. graviditetsuge.

Slægtninge med en signifikant øget risiko for cancer henvises til relevante kontrolprogrammer, e.lign. Hvis den afficerede (barnet) er henvist direkte fra Øjenafdeling J, Århus Sygehus, i forbindelse med et afsluttet behandlingsforløb, vil barnet allerede indgå i et kontrolprogram. Hvis der er andre børn i familien, der har en øget risiko for retinoblastom, og som ikke allerede er i et kontrolprogram, henvises disse til Øjenafdeling J, Århus Sygehus.

Der eksisterer p.t. ikke evidensbaserede retningslinier for håndtering af de øvrige cancerrisici der er forbundet med arvelig mutation i *RB1*. Mht. disse risici anbefales risikopersonerne at følge de generelle befolkningscreeninger, at tilstræbe at undgå kendte carcinogener og at søge læge ved symptomer. Efter samtykke orienteres dennes praktiserende læge, mhp. at patienten kan få relevant hjælp hvis han/hun udvikler symptom/tegn på cancer.

I forbindelse med den genetiske rådgivning informeres om betydningen af at kende til en arvelig disposition i forhold til muligheden for tegning af forsikring, pension m.m., muligheden for stigmatisering på arbejdsmarkedet og andre steder og om den mulige konflikt mellem et ønske om, at oplysninger om én selv holdes fortroligt og det faktum, at man deler sine gener med sine slægtninge.

For den/de henviste foregår ovenstående i forbindelse med konsultationer på Onkogenetisk klinik. De henviste viderebringer tilbud om konsultation i Onkogenetisk Klinik til relevante slægtninge, der herefter kan lade sig henvise til genetisk rådgivning, hvis de ønsker det.

Med den enkelte radsøgendes samtykke indberettes til Retinoblastomregistret

Registrering

Der er oprettet et landsdækkende register, Retinoblastomregistret, godkendt af Datatilsynet omfattende personer og familier med retinoblastom, herunder søskende til personer med retinoblastom.

Litteratur

Schuler A, Weber S, Neuhauser M, Jurklics C, Lehnert T, Heimann H, Rudolph G, Jockel KH, Bornfeld N, and Lohmann DR. Age at diagnosis of isolated unilateral retinoblastoma does not distinguish patients with and without a constitutional RB1 gene mutation but is influenced by a parent-of-origin effect. *Eur. J Cancer* 41 (5): 735-740, 2005.

Klutz M, Brockmann D, and Lohmann DR. A parent-of-origin effect in two families with retinoblastoma is associated with a distinct splice mutation in the RB1 gene. *Am. J Hum. Genet.* 71 (1): 174-179, 2002.

Lohmann DR and Gallie BL. Retinoblastoma: revisiting the model prototype of inherited cancer. *Am. J Med. Genet. C. Semin. Med. Genet.* 129 (1): 23-28, 2004.

Links

[EMQN Guidelines for Retinoblastoma](http://www.emqn.org/emqn/BestPractice.html)

www.emqn.org/emqn/BestPractice.html

[GeneTests GeneReview on Retinoblastoma](http://www.genetests.org/profiles/retinoblastoma)

www.genetests.org/profiles/retinoblastoma

Tabel 1

Risikoen for at udvikle retinoblastom (fra EMQN Guidelines for Retinoblastoma og GeneTests GeneReview on Retinoblastoma)

Klinisk udtryk (indeks person)		Familie historie	Risiko for søskende	Risiko for børn af patient
Bilateral	Unilateral			
	Multifokal	Unifokal		
X		Ingen	2% ^a	≤50%
	X	Ingen	1-2% ^a	6-50%
		X	~1%	2-6%
		X	≥40%	≥40%
X		Kendt	50%	50%

^a Hvis der ikke er andre raske søskende

Bilag 5

Behandlingspolitik for Retinoblastom

