

- 19 Jääskeläinen J, Haltia M, Servo A. Atypical and anaplastic meningiomas: radiology, surgery, radiotherapy, and outcome. *Surg Neurol* 1986;25:233-42.
- 20 Mahmood A, Caccamo DV, Tomecek FJ, Malik GM. Atypical and malignant meningiomas: a clinicopathological review. *Neurosurgery* 1993;33:955-63.
- 21 Hsu DW, Pardo FS, Efird JT, Linggood RM, Hedley-Whyte ET. Prognostic significance of proliferative indices in meningiomas. *J Neuropathol Exp Neurol* 1994;53:247-55.
- 22 Cho KG, Hoshino T, Nagashima T, Murovic JA, Wilson CB. Prediction of tumor doubling time in recurrent meningiomas. Cell kinetics studies with bromodeoxyuridine labeling. *J Neurosurg* 1986;65:790-4.
- 23 Shibuya M, Hoshino T, Ito S, Wacker MR, Prados MD, Davis RL, et al. Meningiomas: clinical implications of a high proliferative potential determined by bromodeoxyuridine labeling. *Neurosurgery* 1992;30:494-7.
- 24 Kolles H, Niedermayer I, Schmitt C, Henn W, Feld R, Steudel WI, et al. Triple approach for diagnosis and grading of meningiomas: histology, morphometry of Ki-67/Feulgen stainings, and cytogenetics. *Acta Neurochir (Wien)* 1995;137:174-81.
- 25 Louis DN, Ramesh V, Gusella JF. Neuropathology and molecular genetics of neurofibromatosis 2 and related tumors. *Brain Pathol* 1995;5:163-72.
- 26 Wellenreuther R, Kraus JA, Lenartz D, Menon AG, Schramm J, Louis DN, et al. Analysis of the neurofibromatosis 2 gene reveals molecular variants of meningioma. *Am J Pathol* 1995;146:827-32.
- 27 Lee JH, Sundaram V, Stein DJ, Kinney SE, Stacey DW, Golubic M. Reduced expression of schwannomin/merlin in human sporadic meningiomas. *Neurosurgery* 1997;40:578-87.
- 28 Kros JM, Greve K de, Tilborg A van, Hop WC, Pieterman H, Avezaat C, et al. NF2 status of meningiomas is associated with tumour localization and histology. *J Pathol* 2001;194:367-72.
- 29 Perry A, Jenkins RB, Dahl RJ, Moertel CA, Scheithauer BW. Cytogenetic analysis of aggressive meningiomas: possible diagnostic and prognostic implications. *Cancer* 1996;77:2567-73.
- 30 Deimling A von, Larson J, Wellenreuther R, Stangl AP, Velthoven V van, Warnick R, et al. Clonal origin of recurrent meningiomas. *Brain Pathol* 1999;9:645-50.
- 31 Larson JJ, Tew jr JM, Simon M, Menon AG. Evidence for clonal spread in the development of multiple meningiomas. *J Neurosurg* 1995;83:705-9.
- 32 Stangl AP, Wellenreuther R, Lenartz D, Kraus JA, Menon AG, Schramm J, et al. Clonality of multiple meningioma. *J Neurosurg* 1997;86:853-8.

Aanvaard op 14 mei 2001

## Intraoculair retinoblastoom: nieuwe behandelingsmogelijkheden

S.M.IMHOF, A.C.MOLL EN A.Y.N.SCHOUTEN-VAN MEETEREN

Retinoblastoom is de meest voorkomende primaire intraoculaire maligne tumor bij kinderen. De laatste jaren is er veel veranderd op het gebied van de behandeling van retinoblastoom. Beter inzicht in de late effecten van vroegere behandelingsmethoden, zoals uitwendige radiotherapie, resulteerde in een nieuwe trend in de richting van gecombineerde behandelings technieken. Bovendien is er een nieuwe behandeling ter beschikking gekomen, de thermochemotherapie. In Nederland wordt deze therapie alleen in het VU Medisch Centrum te Amsterdam toegepast. Dankzij de landelijke verwijzing van patiënten met retinoblastoom naar dit centrum vanaf 1990, konden wij ruime expertise opbouwen om deze weinig voorkomende tumor adequaat te diagnosticeren en te behandelen.

In dit artikel geven wij een overzicht van de epidemiologie, de diagnostiek en de behandelingsmogelijkheden.

### EPIDEMIOLOGIE

Retinoblastoom heeft in Nederland een incidentie van 1:17.000 nieuwgeborenen per jaar.<sup>1</sup> Deze incidentie is in de meeste westerse landen gelijk. Dit betekent ongeveer 12-15 nieuwe patiënten per jaar in Nederland. Het is dus

### SAMENVATTING

– Retinoblastoom is de meest voorkomende primaire intraoculaire maligne tumor bij kinderen (12-15 nieuwe patiënten per jaar in Nederland). Retinoblastoom kan in één of beide ogen voorkomen. Bilateraal retinoblastoom, dat in 40% van de gevallen voorkomt, is altijd erfelijk; unilateraal retinoblastoom, dat bij 60% van de patiënten wordt gevonden, is in 10% van de gevallen erfelijk.

– Symptomen zijn: een witte, verkleurde pupil, strabismus of een rood, pijnlijk oog. Vroege herkenning is belangrijk voor de overleving van de patiënt en voor het behoud van de visus en van het oog.

– De keuze voor behandeling wordt gebaseerd op het risico op metastasen, de grootte en de locatie van de tumoren, de leeftijd van de patiënt, de erfelijkheid en de prognose voor de visus. De behandeling bestaat vaker dan voorheen uit een combinatie van technieken.

– Enucleatie wordt verricht als de oogbol voor meer dan de helft is gevuld met tumor; dit is in veel gevallen de enige behandelingsmogelijkheid.

– Kleinere tumoren (diameter en dikte < 2 mm) in het centrale tot midperifere deel van de retina kunnen behandeld worden met lasertherapie en die in het uiterste perifere deel van de retina met cryotherapie.

– Kleine tot middelgrote tumoren (diameter < 8 mm) kunnen worden behandeld met thermochemotherapie: systemische chemotherapie en laserhyperthermie, zo nodig aangevuld met extra lasertherapie of brachytherapie.

– Middelgrote tumoren (dikte < 8 mm) kunnen worden behandeld met brachytherapie, soms voorafgegaan door chemoreductie.

VU Medisch Centrum, De Boelelaan 1117, 1081 HV Amsterdam.  
Afd. Oogheelkunde: mw.dr.S.M.Imhof en mw.dr.A.C.Moll, oogartsen.  
Afd. Pediatrische Hemato-Onco-Immunologie: mw.A.Y.N.Schouten-van Meeteren, kinderoncoloog.  
Correspondentieadres: mw.dr.S.M.Imhof (s.imhof@vumc.nl).

een zeldzame ziekte, die op de zeer jonge kinderleeftijd ontstaat.

Retinoblastoom kan zowel in een erfelijke (autosomaal dominante) als in een niet-erfelijke vorm voorkomen. Bij de erfelijke vorm van retinoblastoom heeft er een stamcelmutatie plaatsgevonden die in 80% van de gevallen aangetoond kan worden op het *RB1*-gen dat zich bevindt op de lange arm van chromosoom 13q14. Bilateraal retinoblastoom, dat in 40% van de gevallen voorkomt, is altijd erfelijk; unilateraal retinoblastoom, dat bij 60% van de patiënten wordt gevonden, is in 10% van de gevallen erfelijk. Retinoblastoom komt sporadisch of familiair voor.

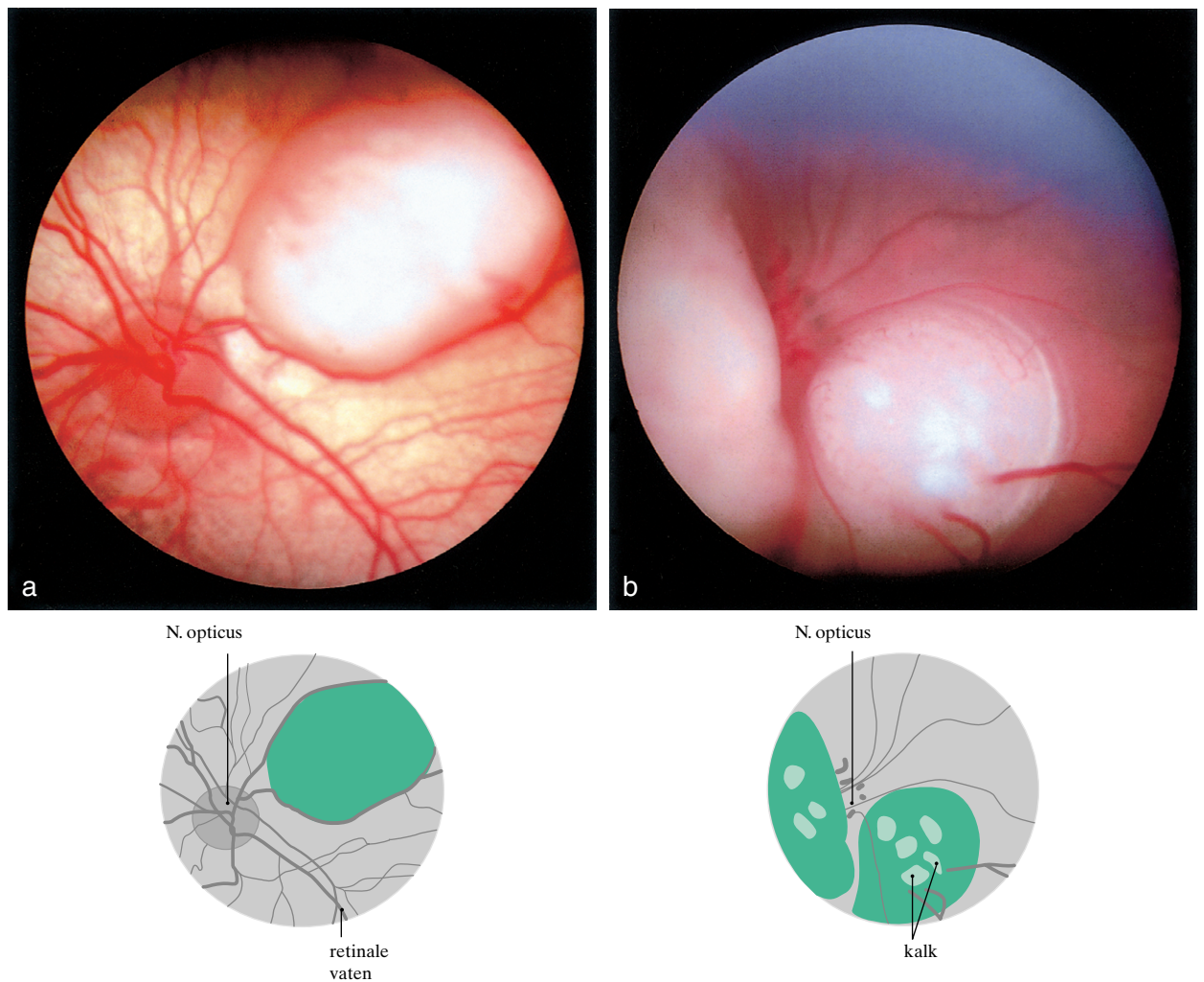
#### SYMPTOMEN, DIAGNOSTIEK EN PROGNOSE

Unilateraal retinoblastoom manifesteert zich bij een kind meestal vóór het 6e jaar, en de bilaterale vorm wordt meestal vóór het 1e jaar gediagnosticeerd. Vaak

worden de kinderen verwezen wegens een zogenaamd 'katten oog', waarbij de pupil wit of verkleurd lijkt doordat de tumor invallend licht weerkaatst. Ook strabismus, een rood, pijnlijk oog of uveïtis anterior kan het primaire symptoom zijn.

De diagnostiek berust op funduscopie en ultrasonografie, waarbij het kind onder algehele narcose is, en MRI, onder sedatie. Hiermee is de diagnose met grote zekerheid te stellen (figuur). Een diagnostische punctie is gecontraïndiceerd vanwege het risico op versleping van maligne cellen naar plaatsen buiten het oog, waarna de levensprognose drastisch daalt.

De diagnostiek en behandeling van retinoblastoom vergen een gespecialiseerd team van oogarts, kinderoncoloog, patholoog-anatoom, klinisch geneticus, radioloog en radiotherapeut. De kinderoncoloog verricht algemeen lichamelijk onderzoek en zet bloed-liquoronderzoek in ter uitsluiting van metastasen. Tevens wordt



Funduscopie van de ogen van 2 patiënten met retinoblastoom: (a) een middelgroot retinoblastoom aan de nasale kant van de papil (N. opticus); (b) 2 middelgrote retinoblastomen aan weerszijden van de papil (N. opticus, die nauwelijks zichtbaar is); de rechter tumor bevindt zich nasaal van de N. opticus en de linker temporaal, in het maculagebied; in beide tumoren zijn kalkstukjes zichtbaar.

bloed afgenomen voor DNA-onderzoek. Bij uitzondering worden op de MRI-scan aanwijzingen voor lokale doorgroei of metastasen gevonden. Risicofactoren voor metastasen zijn pas vast te stellen bij pathologisch onderzoek na een enucleatie: ingroei voorbij de lamina cribrosa van de N. opticus, massale ingroei in sclera en/of choroidea, of ingroei in het trabekelsysteem van de kamerhoek.<sup>2</sup> Na funduscopie kan retinoblastoom ingedeeld worden volgens het vigerende Reese-Ellsworth-schema dat de prognose voor behoud van het oog classificeert (tabel).<sup>3</sup>

De 5-jaarsoverleving van retinoblastoom in Nederland en de westerse wereld is > 90%. Indien metastasen worden aangetoond, daalt die overleving tot ongeveer 20%. De overleving is geringer indien er een pineoblastoom optreedt (dan is er sprake van een trilateraal retinoblastoom) of een tweede primaire tumor.

#### THERAPIE

De complexiteit van het retinoblastoom bepaalt de behandelingsstrategie. Het doel van de behandeling is primair behoud van het leven, secundair behoud van gezichtsvermogen en tertiair behoud van het oog. De keuze voor behandeling is gebaseerd op een combinatie van een aantal factoren, namelijk: inschatting van het risico op metastasen, erfelijkheid, lateraliteit, leeftijd van de patiënt, locatie en grootte van de tumoren, en visuele prognose. Alle behandelingen vinden plaats onder algehele narcose.

**Enucleatie.** In veel gevallen is dit de enige behandelingsmogelijkheid. Ogen die voor meer dan de helft gevuld zijn met tumor en waarbij geen visuele functie meer te verwachten is, moeten worden weggenomen. Men moet de operatie voorzichtig uitvoeren om de kans op perforatie van de oogbol te vermijden. Tevens is het belangrijk om een lange stomp van de N. opticus mee te nemen om het risico op metastasering te beperken. Als opvulling van de oogkas wordt een implantaat van hydroxyapatiet (materiaal dat lijkt op koraal) gebruikt dat is bekleed met donorschlera; dit implantaat stimuleert de oogkas tot verdere groei. In de genezen oogholte wordt 2 maanden na de operatie een kunst oog (schaalprothese) geplaatst, dat meestal een goed cosmetisch resultaat geeft en dat redelijk meebeweegt.

**Uitwendige radiotherapie.** Door onze landgenoot J. Schipper is in 1970 een lenssparende uitwendige bestralingsmethode ontwikkeld, die wereldwijd wordt toegepast. Hierbij is het stralenveld gericht op het gebied achter de radiosensitieve ooglenzen; zo wordt de gehele retina bestraald.<sup>4</sup> Deze radiotherapie is effectief bij de behandeling van de primaire oogtumor, het retinoblastoom; afhankelijk van het Reese-Ellsworth-stadium van de ziekte kan hiermee het behoud van visus worden bereikt.<sup>3 5 6</sup>

De methode blijkt echter na 4-15 jaar te leiden tot schedelmisvormingen als gevolg van bestraling van de nog groeiende kinderschedel en tot een toegenomen incidentie van tweede primaire tumoren in het bestralingsveld bij patiënten met een erfelijk retinoblastoom.<sup>7-10</sup> Deze ernstige late effecten van de behandeling

Retinoblastoomclassificatie volgens Reese en Ellsworth op basis van de prognose voor behoud van het oog; mede op grond van deze classificatie wordt de behandelingskeuze gemaakt<sup>3</sup>

#### groep I: zeer gunstig

(Ia) 1 tumor < 6 mm diameter ter hoogte van de equator\*  
(Ib) meerdere tumoren < 6 mm diameter ter hoogte van de equator

#### groep II: gunstig

(IIa) 1 tumor van 6-15 mm diameter ter hoogte van de equator  
(IIb) meerdere tumoren van 6-15 mm diameter centraal ten opzichte van de equator ('centrale retina')

#### groep III: dubieus

(IIIa) elke tumor perifeer ten opzichte van de equator ('perifere retina')  
(IIIb) enkele tumoren > 15 mm diameter in de centrale retina

#### groep IV: ongunstig

(IVa) meerdere tumoren, waarvan sommige > 15 mm diameter  
(IVb) een tumor reikend voorbij de ora serrata retinae, de meest perifere rand van de retina

#### groep V: zeer ongunstig

(Va) massieve tumoren die meer dan de helft van de retina bedekken  
(Vb) glasvochtuitzaaiingen

\*Equator: de grootste diameter van de oogbol in het verticale vlak.

hebben geleid tot de ontwikkeling van nieuwe, lokale, conservatieve behandelingsmethoden, zoals een radioactieve plaque (brachytherapie), laser- en thermochemotherapie. Uitwendige radiotherapie heeft nog wel een plaats in de behandeling van een vergevorderd bilateraal retinoblastoom met glasvochtuitzaaiingen, als er nog een kans op behoud van een oog en enige visus in een oog te verwachten is. Bij unilateraal retinoblastoom wordt nooit uitwendige radiotherapie toegepast; bij vergevorderd retinoblastoom wordt dan gekozen voor enucleatie.

**Cryocoagulatie.** Hierbij wordt een cryo-'probe' op de buitenkant van de sclera geplaatst daar waar aan de binnenkant de tumor zit. Het effect wordt door middel van funduscopie gevolgd. Dit is een effectieve manier om kleine tumoren in het perifere deel van het netvlies te behandelen. De tumorgrootte dient < 4,5 mm diameter te zijn en de dikte < 2,5 mm, zonder glasvochtuitzaaiingen. De tumor wordt vernietigd in enkele sessies met een interval van 1 maand. Bij recidieven kan alsnog een radioactieve plaque gebruikt worden. Cryotherapie geeft soms als complicaties: sereuze netvliesloslating, preretinale fibrose en regmatogene netvliesloslating.

**Radioactieve plaque.** Bij brachytherapie wordt aan de buitenzijde van het oog een radioactieve plaque geplaatst, precies waar het retinoblastoom aan de bin-

nenzijde is gelokaliseerd, zodat de tumor transscleeraal wordt bestraald. Als stralingsbron wordt meestal ruthenium-106 gebruikt. De dosis op de tumortop varieert van 4000-4500 cGy, waarbij de behandelingsduur afhankelijk is van de lading van de plaque. De plaque wordt ingebracht terwijl de patiënt onder narcose is, ze wordt enkele dagen in situ gelaten, en onder narcose weer verwijderd. Radioactieve-plaquetherapie kan ook worden toegepast bij recidieven. Deze therapie geeft een lokale tumorcontrole van 90% bij eenmalige applicatie.<sup>11</sup> Radioactieve-plaquetherapie is geschikt voor kleine tot middelgrote tumoren die een diameter van maximaal 12 mm en een dikte van maximaal 8 mm hebben en die bij voorkeur meer dan 2 mm verwijderd zijn van de N. opticus en de macula lutea.

De belangrijkste complicaties zijn radiatiopticopathie, -retinopathie en -maculopathie. Ze ontstaan meestal na jaren en kunnen de visus ernstig aantasten. Ze ontwikkelen zich vaker bij kinderen die eerder behandeld zijn met systemische chemotherapie. Tot dusverre is bij radioactieve plaques geen toegenomen incidentie van tweede primaire tumoren aangetoond, waarschijnlijk dankzij het afgeschermd, focale radiatieveld.

**Lasertherapie.** Bij lasertherapie worden laserstralen via de pupilopening op de tumor gericht met behulp van een indirecte oogspiegel of via een speciale microscoop-adaptor, waarbij de duur en de laserspotgrootte gevarieerd kunnen worden. Door de hitte van het laserlicht (45-60°C) ontstaat een direct cytotoxisch effect in het retinoblastoom met een permanente occlusie van de tumorvaten, hetgeen leidt tot tumornecrose.<sup>12</sup>

De methode is alleen geïndiceerd bij kleine tumoren (< 2 mm diameter, < 2 mm dikte) die bij voorkeur niet in de uiterste periferie van het netvlies gelegen zijn.<sup>13</sup> Deze therapie (coagulatie; thermotherapie) wordt tegenwoordig hoofdzakelijk met een diodelaser verricht. Deze bereikt een goede penetratie van de tumor dankzij een lange golflengte (810 nm infrarood licht), een lange expositieduur (1 min per applicatie) en een relatief grote bundeldiameter (0,8-1,2 mm). Indien nodig vinden meerdere behandelingen plaats met een interval van 1 maand.

Complicaties van de verhitting zijn een sereuze netvliesloslating, bloeding, retinale vasculaire occlusie, netvliestractie en preretinale fibrose. Deze komen zelden voor.<sup>14</sup>

**Thermochemotherapie.** Het doel van deze niet-operatieve therapie is om kleine tot middelgrote tumoren (diameter < 8 mm) te behandelen met chemotherapie gecombineerd met verhitting van de tumor door de diodelaser. Deze therapie wordt sinds 1996 wereldwijd toegepast. Chemotherapie (veelal met carboplatine) wordt gebruikt om de tumorgrootte te reduceren. De hitte van de diodelaser vergroot de cytotoxiciteit van carboplatine, heeft een direct toxisch effect en is vaat-occluderend.<sup>15</sup> Vaker dan bij lasertherapie zonder chemotherapie wordt hierbij een microscoopadaptor gebruikt.

Systemische cytostatica kunnen ernstige korte- en langetermijncomplicaties veroorzaken. Patiënten met

een erfelijk retinoblastoom hebben al een toegenomen kans op een tweede primaire tumor, die wellicht vergroot kan worden door langdurig systemisch cytostaticagebruik. Mondiaal zoekt men naar veiliger alternatieven. Dierexperimenteel onderzoek met ratten toont bijvoorbeeld aan dat subconjunctivaal toegediend carboplatine een hoge intraoculaire dosis geeft en zodoende een goed lokaal effect op de tumor kan hebben.<sup>16</sup>

Thermochemotherapie wordt door vele centra in de wereld op verschillende wijzen toegepast. Het aantal gebruikte cytostatica en de duur van de laserbehandeling zijn variabel en de juiste indicaties voor thermochemotherapie zijn nog onduidelijk. Het is dan ook wenselijk dat men een gerandomiseerd multicentrisch onderzoek opzet om de exacte en optimale werking van thermochemotherapie te kunnen vaststellen.

In het VU Medisch Centrum wordt carboplatine (560 mg/m<sup>2</sup> in 1 uur i.v.) als cytostaticum gebruikt, conform het protocol van Murphree et al.<sup>17</sup> De effectiviteit van carboplatine en thermotherapie is in vitro door Murray et al. aangetoond.<sup>18</sup> Binnen 2 uur na het inlopen van de carboplatine, via een centraalveneuze lijn, wordt de thermotherapie via de pupilopening begonnen. De duur van de verhitting is afhankelijk van de grootte van het oppervlak van de tumor. Meestal zijn meerdere kuren thermochemotherapie nodig met een interval van 1 maand.

Murphree et al. beschreven als eersten deze methode en de resultaten ervan.<sup>17</sup> Hun onderzoek betrof 38 behandelde ogen, verdeeld over de Reese-Ellsworth-groepen I tot en met Vb. Het hoogste succespercentage (100% complete remissie) werd bereikt in de groepen I en II (n = 24). In de groepen III-Vb (n = 14) was de respons 0%, zodat de ogen additioneel behandeld moesten worden met uitwendige radiotherapie of enucleatie.<sup>17</sup>

Op basis van deze resultaten worden in het VU Medisch Centrum alleen ogen met retinoblastoom in stadium I of II behandeld met thermochemotherapie. Daarbij wordt ook lokale therapie toegepast. In 1997-2000 werden 16 ogen behandeld. Bij 14/16 ogen werd een complete remissie bereikt na 5-8 kuren thermochemotherapie aangevuld met thermotherapie (5 ogen), ruthenium-106-plaques (5 ogen) en cryotherapie (2 ogen). Bij 2/16 ogen was er nog geen complete remissie. De duur van de follow-up van de 16 ogen vanaf de laatste behandeling was mediaan 20 maanden (uitersten: 5-36).

**Chemoreductie.** Bij een klein deel van de patiënten is de tumorgrootte dusdanig dat men chemotherapie (vincristine, etoposide, carboplatine) gebruikt voor tumorreductie om alsnog met lokale behandeling (bijvoorbeeld een radioactieve plaque) te kunnen volstaan.<sup>19</sup>

#### FOLLOW-UP

Indien een patiënt in het behandelingstraject zit, wordt vaak 1 maal per maand funduscopie onder narcose verricht. Patiënten met een erfelijk retinoblastoom hebben een vergrote kans op de ontwikkeling van een tweede primaire tumor. Deze treedt frequenter op in de orbitastreek na behandeling met uitwendige bestraling.<sup>20</sup>

Ook kunnen patiënten met een erfelijk retinoblastoom een pineoblastoom krijgen. Dit is histologisch een retinoblastoom, maar het pineoblastoom gaat uit van de pijnappelklier in de hersenen. In verband met de toegenomen kans op een tweede primaire tumor adviseren wij om patiënten met een erfelijk retinoblastoom jaarlijks door een (kinder)oncoloog te laten controleren.

De patiënten die de ziekte 'retinoblastoom' overleven (> 90%), krijgen te maken met de late effecten van de behandeling, de impact van de erfelijkheid van retinoblastoom en het risico op een tweede primaire tumor. Het is van belang inzicht te krijgen in de psychosociale problematiek van deze patiënten en van hun ouders.

#### VROEGE OPSPORING

Vroege opsporing van retinoblastoom is van groot belang voor de overleving van het kind, voor het gezichtsvermogen en voor het behoud van het oog. Wanneer bij een baby of een jong kind strabismus wordt geconstateerd of wanneer ouders melden dat zij bij hun kind een verkleuring van het oog of een witte pupil zien, moet aan retinoblastoom worden gedacht.

Vanwege de erfelijkheid van retinoblastoom adviseren wij de ouders van een kind met retinoblastoom om eventuele broertjes en zusjes van de patiënt tot het 4e jaar te laten onderzoeken: de eerste 3 maanden om de 2 weken zonder narcose, daarna gedurende de overige maanden van het eerste jaar om de 6-8 weken, het tweede jaar om de 3 maanden, het derde jaar om de 4 maanden en het vierde jaar om de 6 maanden onder narcose.

Zowel patiënten met uni- als patiënten met bilateraal retinoblastoom moeten hun kinderen laten controleren volgens het genoemde schema, tenzij DNA-diagnostiek bij een kind een in de familie bekende *RBI*-genmutatie heeft uitgesloten.

#### CONCLUSIE

Aangezien retinoblastoom het leven en het gezichtsvermogen kan bedreigen, is vroege diagnostiek van groot belang. Men moet daarvoor over toereikende diagnostische ervaring beschikken. Biopsie is gecontraïndiceerd. Het behandelingsplan wordt per patiënt opgesteld en is afhankelijk van lateraliteit, grootte en locatie van de tumor(en), glasvocht- en netvliesuitzaaiing (Reese-Ellsworth-stadium) en de leeftijd van het kind. Vervolgens is een goede voorlichting over erfelijkheid, tweede primaire tumoren en de late effecten van de behandeling van groot belang.

Prof.dr.J.E.E.Keunen, oogarts, voorzag een eerdere versie van het artikel van kritisch commentaar.

#### ABSTRACT

##### *Intraocular retinoblastoma: new treatment possibilities*

– Retinoblastoma is the most frequently occurring primary intraocular malignant tumour in children (12-15 new patients per year in the Netherlands). It occurs in one or two eyes. Bilateral retinoblastoma, which occurs in 40% of the cases, is always hereditary; unilateral retinoblastoma, which is found in 60% of cases, is hereditary in 10% of these cases.

– The presenting symptoms are: leucocoria, strabismus or a red, painful eye. Early detection of retinoblastoma is important for the chance of survival, the visual prognosis and preservation of the eye.

– The choice of treatment is based on the risk of metastases, the diameter and the location of the tumour, the age of the patient, the heredity and the visual prognosis. Nowadays, treatment more often consists of a combination of techniques.

– Enucleation is carried out when a large tumour fills over half of the globe; often this is the only possible treatment.

– Small tumours (diameter and thickness < 2 mm) in the centre of the retina can be treated with laser therapy and those in the peripheral retina by cryotherapy.

– Small to medium-sized tumours (< 8 mm diameter) can be treated with thermochemotherapy: systemic chemotherapy and laser hyperthermia, if necessary with adjuvant laser therapy or brachytherapy.

– Medium-sized tumours (< 8 mm thick) can be treated with just brachytherapy, sometimes preceded by chemoreduction.

#### LITERATUUR

- 1 Moll AC, Kuik DJ, Bouter LM, Otter W den, Bezemer PD, Koten JW, et al. Incidence and survival of retinoblastoma in the Netherlands: a register based study 1862-1995. *Br J Ophthalmol* 1997;81:559-62.
- 2 Shields CL, Shields JA, Baez KA, Cater J, De Potter PV. Choroidal invasion of retinoblastoma: metastatic potential and clinical risk factors. *Br J Ophthalmol* 1993;77:544-8.
- 3 Ellsworth RM. Retinoblastoma. *Mod Probl Ophthalmol* 1977;18:94-100.
- 4 Schipper J. An accurate and simple method for megavoltage radiation therapy of retinoblastoma. *Radiother Oncol* 1983;1:31-41.
- 5 Hungerford JL, Toma NMG, Plowman PN, Kingston JE. External beam radiotherapy for retinoblastoma: I. Whole eye technique. *Br J Ophthalmol* 1995;79:109-11.
- 6 Toma NMG, Hungerford JL, Plowman PN, Kingston JE, Doughty D. External beam radiotherapy for retinoblastoma: II. Lens sparing technique. *Br J Ophthalmol* 1995;79:112-7.
- 7 Imhof SM, Mourits MP, Hofman P, Zonneveld FW, Schipper J, Moll AC, et al. Quantification of orbital and mid-facial growth retardation after megavoltage external beam irradiation in children with retinoblastoma. *Ophthalmology* 1996;103:263-8.
- 8 Moll AC, Imhof SM, Bouter LM, Kuik DJ, Den Otter W, Bezemer PD, et al. Second primary tumors in patients with hereditary retinoblastoma: a register-based follow-up study, 1945-1994. *Int J Cancer* 1996;67:515-9.
- 9 Eng C, Li FP, Abramson DH, Ellsworth RM, Wong FL, Goldman MB, et al. Mortality from second tumors among long-term survivors of retinoblastoma. *J Natl Cancer Inst* 1993;85:1121-8.
- 10 Roarty JD, McLean IW, Zimmerman LE. Incidence of second neoplasms in patients with bilateral retinoblastoma. *Ophthalmology* 1988;95:1583-7.
- 11 Shields CL, Shields JA, De Potter P, Minelli S, Hernandez C, Brady LW, et al. Plaque radiotherapy in the management of retinoblastoma. Use as a primary and secondary treatment. *Ophthalmology* 1993;100:216-24.
- 12 Journee-de Korver JG, Oosterhuis JA, Vrensen GFJM. Light and electron microscopic findings on experimental melanomas after hyperthermia at 50 degrees C. *Melanoma Res* 1995;5:393-402.
- 13 Shields CL, Shields JA, Kiratli H, De Potter PV. Treatment of retinoblastoma with indirect ophthalmoscope laser photocoagulation. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 1995;32:317-22.
- 14 Shields CL, Shields JA. Recent developments in the management of retinoblastoma. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 1999;36:8-18.
- 15 Herman TS, Teicher BA. Summary of studies adding systemic chemotherapy to local hyperthermia and radiation. *Int J Hyperthermia* 1994;10:443-9.
- 16 Murray TG, Hayden BC, Voigt M, Milne PJ, Ciccirelli N, Hernandez E, et al. An in vivo comparison of systemic versus focal chemotherapy in the management of retinoblastoma. *Proceedings ARVO. Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000;41:5065.

- <sup>17</sup> 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.
- <sup>18</sup> Murray TG, Ciciarelli N, McCabe CM, Ksander B, Feuer W, Schiffman J, et al. In vitro efficacy of carboplatin and hyperthermia in a murine retinoblastoma cell line. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1997;38:2516-22.

- <sup>19</sup> Friedman DL, Himelstein B, Shields CL, Shields JA, Needle M, Miller D, et al. Chemoreduction and local ophthalmic therapy for intraocular retinoblastoma. *J Clin Oncol* 2000;18:12-7.
- <sup>20</sup> Moll AC, Imhof SM, Schouten-van Meeteren AYN, Kuik DJ, Boers M. Second primary tumors in patients with hereditary retinoblastoma: a register-based study, 1945-1997. *Ophthalmology* 2001;108:1109-14.

Aanvaard op 25 april 2001

## Voor de praktijk

# *Dwalingen in de methodologie. XXXV. Bias in het prevalentiecohort-onderzoek naar het natuurlijke ziektebeloop*

M.PRINS, R.B.GESKUS EN R.A.COUTINHO

Het natuurlijke beloop van infecties met een zeer lange symptoomloze tijd tussen het moment van infectie en het optreden van ziekteverschijnselen (de incubatietijd) – zoals infectie met het hepatitis-C-virus (HCV), het humane immunodeficiëntievirus (HIV) of het humane papillomavirus (HPV) – bestudeert men veelal in cohorten van personen die al vóór inclusie in het onderzoek met het virus geïnfecteerd zijn; dit is het zogenaamde prevalentiecohort-onderzoek ('prevalent cohort study'). Doorgaans is bij geïnfecteerde personen die deel uitmaken van een prevalentiecohort onbekend wanneer zij besmet zijn geraakt met het virus. Liever zou men ziekteprogressie bestuderen onder niet-geïnfecteerde individuen die tijdens de follow-upperiode worden geïnfecteerd: het incidentiecohort-onderzoek, maar dat is moeilijk omdat het jaarlijkse aantal nieuwe infecties met eerdergenoemde virussen – de incidentie – relatief gering is en de tijd tot het ontstaan van ziekteverschijnselen lang. Dit betekent dat men een groot aantal personen gedurende vele jaren zou moeten volgen om uiteindelijk voldoende nieuw-geïnfecteerden aan te treffen, en onder hen een groep personen met ziekteverschijnselen. Dit is dikwijls geen haalbare kaart, alleen al vanuit financieel oogpunt.

Wanneer men risicofactoren voor ziekteprogressie bestudeert in een prevalentiecohort, wordt in de standaardanalyse van de overlevingsduur (het 'proportional hazards'-model van Cox) de tijd sinds inclusie in het onderzoek als de follow-up tijd gebruikt in plaats van de tijd sinds het moment van infectie. Het gebruik van de tijd sinds inclusie kan de uitkomsten van een onderzoek echter vertekenen.<sup>1-3</sup> In dit artikel bespreken wij twee

### SAMENVATTING

- Het natuurlijke beloop van infecties met een lange symptoomloze incubatietijd bestudeert men veelal in cohorten van personen die al voor inclusie in het onderzoek besmet zijn: het zogenaamde prevalentiecohort-onderzoek.
- Daar het tijdstip van infectie doorgaans onbekend is in de prevalentiecohort gebruikt men in de overlevingsduuranalyse van prevalentiecohorten de tijd sinds inclusie in het onderzoek in plaats van de tijd sinds het moment van infectie om risicofactoren voor ziekteprogressie te bestuderen.
- Het gebruik van de tijd sinds inclusie in de cohort kan resultaten echter vertekenen.
- Twee belangrijke vormen van bias zijn uitgangspuntvertekening en 'differential length-bias'-steekproeftrekking.
- Door deze vormen van vertekening zijn resultaten van een prevalentiecohort-onderzoek niet zonder meer vergelijkbaar met die van een incidentiecohort-onderzoek waarin het moment van infectie van alle personen bekend is.

belangrijke vormen van vertekening (bias) in prevalentiecohort-onderzoek naar risicofactoren voor ziekteprogressie.

### UITGANGSPUNTVERTEKENING

Uitgangspuntvertekening ('onset confounding') is de belangrijkste bron van bias wanneer men risicofactoren voor ziekteprogressie in een prevalentiecohort wil bestuderen. Uitgangspuntvertekening treedt op wanneer de onbekende duur van een infectie samenhangt met de kans op symptomatische ziekte én met de risicofactor die men wil bestuderen.

Een voorbeeld: men gaat ervan uit dat in Nederland de HIV-epidemie begin jaren tachtig van de vorige eeuw het eerst de groep homoseksuele mannen heeft getroffen en enige tijd later de groep injecterende druggebruikers.<sup>4</sup> Wanneer we in Nederland alle personen die bekend zijn wegens een HIV-infectie in 1986 in een cohort zouden includeren en onder hen ziekteprogressie zouden bestuderen, zouden we vinden dat ziekteprogressie in de subgroep van homoseksuele mannen snel

Gemeentelijke Geneeskundige en Gezondheidsdienst, cluster Infectieziekten, Postbus 2200, 1000 CE Amsterdam.

Mw.dr.M.Prins, epidemioloog; dr.R.B.Geskus, statisticus (tevens: Vrije Universiteit, faculteit der Exacte Wetenschappen, divisie Wiskunde en Informatica, Amsterdam); prof.dr.R.A.Coutinho, medisch microbioloog/epidemioloog (tevens: Academisch Medisch Centrum/Universiteit van Amsterdam, afd. Humane Retrovirologie, Amsterdam).

Correspondentieadres: mw.dr.M.Prins (mprins@gggd.amsterdam.nl).