

“Cosmetic outcome and complications of enucleation in retinoblastoma patients”



Samenvatting Proefschrift

Daphne Mourits

Amsterdam, 2 juli 2018

Op 2 juli 2018 promoveerde oogarts in opleiding Daphne Mourits op het onderwerp:

**“Cosmetic outcome and complications of enucleation
in retinoblastoma patients”.**

Met het verdedigen van haar proefschrift heeft zij een belangrijke bijdrage geleverd aan de inzichten rondom enucleatie bij retinoblastoom. Als patiëntenbelangenvereniging was Vereniging OOG in OOG bij haar promotie aanwezig.

In dit document geven Jelmer Remmers en dr. Daphne Mourits een Nederlandse samenvatting van haar proefschrift. Er wordt verwezen naar hoofdstukken uit het proefschrift waarin de gepubliceerde artikelen worden gepresenteerd.

In dit proefschrift heeft Dr. Mourits de gevolgen van enucleatie (verwijdering van het oog) -voor de behandeling van de kwaadaardige tumor retinoblastoom- op zeer jonge leeftijd onderzocht, de cosmetische resultaten geëvalueerd en gezocht naar mogelijke verbeteringen. De resultaten uit dit proefschrift kunnen de arts helpen bij het nemen van beslissingen in de praktijk en bij het verstrekken van informatie aan ouders.

We geven een samenvatting op de volgende vijf hoofdaspecten:

- 1. Functionele complicaties**
- 2. Tevredenheid van de patiënt**
- 3. Problemen met het kunst oog**
- 4. Cosmetiek:** Welke cosmetische veranderingen en mogelijke tekortkomingen worden waargenomen (met betrekking tot volume, symmetrie, positie van de oogleden, beweging van het kunst oog)? Welke factoren zijn van invloed op de uitkomst, hoe kunnen problemen worden voorkomen of hersteld?
- 5. Pijn:** Wat is de incidentie, hoe kunnen we het behandelen?)
Zijn er fantoombeelden (komt dit voor na enucleatie op kinderleeftijd)?
Wat is de incidentie?)

In hoofdstuk 1 van het proefschrift wordt in het kort een algemene introductie over retinoblastoom gegeven. Retinoblastoom (Rb) is de meest voorkomende intra-oculaire maligniteit op kinderleeftijd.

De behandeling omvat één of een combinatie van de volgende modaliteiten: lasertherapie; cryotherapie; brachytherapie; chemotherapie (lokaal of systemisch); enucleatie (verwijdering van het oog) en uitwendige bestralingstherapie (in het Engels afgekort tot EBRT). Het proefschrift richt zich op de uitkomst van Rb-patiënten die worden behandeld met enucleatie (en/of EBRT). Momenteel is het grootste aandeel van Rb overlevenden behandeld middels enucleatie en/of bestraling. Hoewel intra-arteriële chemotherapie zich opwerpt als een veelbelovende alternatieve oog-sparende therapie, is deze behandelmethodede vooralsnog met name toegankelijk in zeer gespecialiseerde centra van ontwikkelde landen. Hoewel geen levensbedreigende complicaties bekend zijn, is deze therapie ook niet zonder risico's. Weinig is er nog bekend over de lange termijneffecten. Enucleatie blijft een zeer veilige, in elke setting uit te voeren en effectieve behandelmethodede en zal een belangrijke rol houden voor de behandeling van vergevorderd retinoblastoom met name in ogen waar de kans op bruikbare visus na oog-sparende therapie zeer laag is.

Behalve de efficiëntie, relatief lage kosten en korte behandelperiode in vergelijking tot oog-sparende therapie heeft enucleatie als voordeel dat er histopathologisch en genetisch onderzoek verricht kan worden. Met behulp van deze onderzoeken weten we of er risico's zijn op metastase wat betekent dat er nog aanvullend behandeld moet worden met systemische chemotherapie én (in combinatie met een bloedtest) weten we of er sprake is van een erfelijke variant van Rb, wat belangrijk is in de counseling van patiënt en familie. Patiënten met erfelijk retinoblastoom hebben een verhoogde kans op nieuwe tumoren en tevens hebben hun kinderen 45% kans ook retinoblastoom te ontwikkelen.

Enucleatie is echter een invasieve en definitieve procedure met het verlies van het oog van een kind. Rehabilitatieprocedures, zoals het inbrengen van een implantaat in de oogkas, zijn ontwikkeld om verminkingsaspecten te minimaliseren en hebben tot doel de Rb-patiënt een leven te bieden dat zo goed mogelijk is. In tegenstelling tot de meeste andere aspecten van Rb, zoals pathogenese, genetica en overleving, heeft het functionele en cosmetische resultaat van enucleatie bij Rb-patiënten tot nu toe weinig aandacht gekregen.

De **retinoblastoompatiënten** zijn een bijzondere groep omdat bij hen op jonge leeftijd de operatie plaats vindt, waarna soms tevens bestraling en/of chemotherapie wordt gegeven. Bij deze jonge patiënten is de oogkas en schedel nog niet volgroeit. Tegenwoordig wordt na enucleatie de oogholte opgevuld met een bol (implantaat) in de oogkas. Lange tijd werd dit de Rb-patiënt onthouden, omdat er gevreesd werd dat zo een recidief tumor gemist zou worden. Dit veranderde met de komst van de MRI. Het implantaat is een instrument dat in de oogkas wordt geplaatst en waaraan de eigen oogspieren kunnen worden vastgehecht. Het zorgt voor enige beweeglijkheid van het overliggende kunst oog en voor volume opvulling zodat het kunst oog niet heel diep komt te liggen. De operateur streeft naar een zo goed mogelijk cosmetisch resultaat met de minste kans op complicaties. Hierin kan onderscheid gemaakt worden tussen grote complicaties zoals de uitstoting van het implantaat en noodzaak

voor her-operatie en kleine complicaties zoals onvoldoende volume opvulling zodat het cosmetisch resultaat minder fraai is. Het is echter uit de literatuur niet duidelijk welk materiaal, welke maat en vorm van het implantaat en welke operatietechniek het beste gebruikt kan worden. Er bestaan veel verschillende mogelijkheden en vergelijkende studies ontbreken. In veel publicaties (voor een groot deel uit de Verenigde Staten) wordt geschreven over de voorkeur voor een type implantaat waar de eigen bloedvaten in kunnen groeien (geïntegreerde of poreuze implant) omdat deze in theorie minder vaak tot uitstoting en infectie zou leiden en betere beweeglijkheid van het kunststof zou geven. Het is echter niet duidelijk of dit type implantaat daadwerkelijk beter is. Bovendien is het een veel duurder optie dan sommige andere keuzen van implantaten en is het poreuze implantaat -bij noodzaak- veel moeilijker operatief te verwijderen.

In hoofdstuk 2 van het proefschrift presenteren we een retrospectieve studie waarin de uitkomsten van 224 enucleaties voor retinoblastoom in Nederland van de afgelopen 23 jaar zijn onderzocht.

Binnen deze populatie heeft een grote groep het poreuze implantaat ontvangen en een andere grote groep het alternatief, de niet-poreuze acrylbol. Hiernaast hebben wij gegevens van twee kleinere groepen die in het verleden geen implantaat of een ander type implantaat ontvingen (het Allen implantaat). In deze studie hebben we van onze beschikbare groepen de complicaties van de verschillende typen implantaten vergeleken.

In deze 23 jaar werden van de implantaat gerelateerde complicaties (13.2%) voornamelijk implantaat blootligging (4.6%) en uitstoting (2.7%) geregistreerd. Uit deze studie kwam naar voren dat er bij onze patiënten met een poreus implantaat (hydroxyapatiet verpakt in donorsclera) juist iets vaker uitstoting en blootligging van het implantaat werd gezien dan bij patiënten met het niet-poreuze implantaat (acryl verpakt in donorsclera). Dit verschil was echter niet statistisch significant.

Voor alle groepen gold dat er bij aanvullende chemo- en/of radiotherapie een verhoogde kans was op blootligging/uitstoting of holteproblemen. Het weinig aantal complicaties in deze studie was vergelijkbaar met andere studies waarbij implantaten met donorsclera werden gebruikt en toont dat het plaatsen van een primair implantaat omhuld met donorsclera na enucleatie voor Rb veilig en effectief is.

Er bestaan tegenwoordig een hoop verschillende implantaat typen en ook zijn er meerdere operatietechnieken beschreven in de literatuur. Om inzicht te krijgen welke materialen en technieken in andere retinoblastoomcentra gebruikt worden voor enucleatie hebben we een wereldwijde enquête verricht.

In hoofdstuk 3 van het proefschrift wordt deze studie gepresenteerd.

Achtenvijftig chirurgen uit 32 verschillende landen vulden de enquête in. Hieruit kwamen 41 verschillende methoden (combinatie van type implantaat, type verpakking en manier van spierbevestiging) voort. Dit illustreert het gebrek aan consensus en wetenschap wat de beste methode is. Persoonlijke ervaring leek de belangrijkste motivatie van de chirurg voor de keuze van een specifieke methode of materiaal.

In hoofdstuk 4 van het proefschrift vragen we hernieuwde aandacht voor het (niet-poreuze) acryl implantaat die door de opmars van alternatieve poreuze implantaten in de vergetelheid raakt.

De beweeglijkheid van het kunst oog is een belangrijk aspect van de cosmetische uitkomst van enucleatie. Beweging van het kunst oog komt voort uit translatie van de beweging van het onderliggende implantaat. Om de beweeglijkheid te meten en te vergelijken, is echter een reproduceerbare niet-invasieve en objectieve meetmethode vereist. Tot nu toe bestond een dergelijk instrument wat ook op kinderen toepasbaar was niet en dus was een objectieve vergelijking van verschillende materialen en methoden niet goed haalbaar.

In hoofdstuk 5 van het proefschrift introduceren we een nieuwe methode met behulp van de iView X™ Eyetracker met gespecialiseerde software.

De Eyetracker traceert de pupil door middel van een infraroodsysteem. De positie van de pupil wordt constant gemeten door het infraroodsysteem en in cijfers uitgedrukt. De patiënt kijkt naar een figuurtje op een computerscherm wat naar links en naar rechts verplaatst. Het oog en de prothese volgen deze beweging en de getallen van de infraroodmeting worden omgezet in een grafiek met amplituden. Door de amplitude van het kunst oog met het gezonde oog te vergelijken kunnen we de beweging van het kunst oog uitdrukken in een percentage ten opzichte van het gezonde oog.

Onze studiepopulatie is op jonge leeftijd geopereerd. De maat van het implantaat varieert naar gelang de maat van de oogkas op moment van operatie. Tegenwoordig bestaat het idee dat een groter implantaat betere opvulling geeft en er minder 'loze ruimte' overblijft waardoor een betere overdracht van de beweging op het kunst oog bewerkstelligd wordt. Wij konden dit niet bevestigen, uit onze metingen volgde dat kleine en grote implantaten een vergelijkbare beweging van het kunst oog teweegbrachten. Ook vonden wij geen verschil in de beweeglijkheid tussen het niet-poreuze acryl implantaat en het poreuze hydroxyapatiet implantaat.

In hoofdstuk 6 van het proefschrift presenteren wij een studie die de cosmetische veranderingen en mogelijke tekortkomingen (met betrekking tot volume, symmetrie, positie van de oogleden, beweging van het kunst oog) als resultaat van enucleatie (en/of EBRT) bij Rb-patiënten behandelt.

Tevens inventariseerden wij ervaring van pijn en/of waarneming van fantoombeelden. Fantoombeelden, de waarneming van beelden met een blind of afwezig oog, is een fenomeen beschreven bij volwassenen. Of dit ook aanwezig is bij patiënten die op kinderleeftijd hun oog hebben verloren is nooit in een cohort onderzocht en alleen sporadisch beschreven. Wij hebben gedurende ruim 2 jaar het Nederlandse cohort van retinoblastoom overlevenden (behandeld middels enucleatie en/of EBRT) benaderd met vragenlijsten t.a.v. tevredenheid met het uiterlijk en metingen verricht aan de ogen en oogleden. Aan deze cross-sectionele studie participeerden in totaal 195 patiënten met leeftijden van 4 tot 88 jaar, waarvan het merendeel (n = 131) behandeld was met eenzijdige enucleatie.

Naast een subjectieve cosmetiek beleving van de patiënt hebben we een aantal oogheelkunde cosmetische uitkomstmaten geïdentificeerd en gescoord per patiënt. Deze omvatten: bovenooglid asymmetrie (hangend ooglid, hogere lidplooi hetgeen het ooglid langer doet lijken of juist retractie van het ooglid); onderooglid asymmetrie (laag- of hoogstand van het ooglid); volume tekort (dieper liggend oog, diepe/holle plooi in bovenooglid en kortere horizontale en/of verticale lidspleet); oogkas asymmetrie. Deze uitkomstmaten werden gekoppeld aan de individuele patiëntgegevens (type implantaat, maat implantaat, dikte en gewicht van de prothese, aanvullende behandeling) en analyse naar mogelijke verbanden werd gedaan.

De belangrijkste bevinding van deze studie was dat een groter implantaat significant vaker leidt tot een hangend bovenooglid. Daarentegen bleek de maat van het implantaat geen invloed te hebben op ooglid en/of oogkassymmetrie, geen invloed op de beweeglijkheid van de prothese en geen invloed op het waargenomen volume (tekort). Wel bleek er bij een klein implantaat in vergelijking tot een middelmaat implantaat significant vaker een volume tekort te zijn ter plaatse van het bovenooglid, tussen het middelmaat implantaat en het grootste implantaat bestond dit verschil niet. Omdat een hangend ooglid in de meeste gevallen als cosmetisch storend ervaren wordt en tot een operatie leidt, zonder dat een groter implantaat de voordelen van een beter volume of een beweeglijkheid van het kunst oog geeft, concluderen wij dat in deze groep met kinderen het wellicht beter is om een middelmaat implantaat te plaatsen, of dat we op zoek moeten gaan naar methoden om een hangend ooglid te voorkomen.

Verder zagen we bij behandeling met EBRT vaak ongunstige uitkomsten. In deze groep zagen we contractie van de socket, werd meer volume tekort en diepliggende ogen gezien en werd pijn vaker ervaren. In ons cohort waren er 11 patiënten die meldden fantoombeelden waar te nemen. Geen van hen ervoer dit als storend.

Over het geheel waren de patiënten (en/of ouders) tevreden ten aanzien van het cosmetisch resultaat. Ook wij hadden redelijk positief gescoord: 64.3% van alle patiënten viel in de categorie acceptabel tot goed; binnen de groep 'goed' (29.7% van het totaal) was het merendeel (85.2%) enkelzijdig geenucleerd. Binnen deze behandelgroep had 62% van de patiënten -ingedeeld in de categorie 'slecht' of 'matig'- een hangend bovenooglid. Aanvullende behandeling met EBRT had een negatieve invloed op de score. Wij zagen in meer dan de helft van de patiënten een mogelijkheid tot verbetering middels een simpele aanpassing van de prothese dan wel met een eenvoudige operatieve ingreep. Aanpassingen van de prothese zijn bij kinderen vrij frequent nodig vanwege de groei van de oogkassen en omliggende zachte weefsels. Momenteel zijn wij bezig met het ontwikkelen van de toepassing van 3D ontwerpen en printen zodat aanpassingen in de toekomst voorspelbaarder en gemakkelijker worden.

In de kliniek is irritatie, infectie en afscheiding uit de oogholte een veel gehoord probleem. Dit probleem wordt slechts zijdelings genoemd in de literatuur. Oorzaken en behandelingen zijn onbekend. Om een handvat te bieden aan de kliniek deden wij onderzoek naar de oorzaken en behandeling van deze oogholte problematiek **(hoofdstuk 7 van het proefschrift)**.

Met behulp van vragenlijsten hebben wij gebruikt ten aanzien van de prothese hygiëne en afscheidingsklachten uitgevraagd. In een subgroep hebben we kweken van de oogholten afgenomen om eventuele pathogene micro-organismen aan te tonen. We konden vaststellen dat klachten en infecties veroorzaakt werden door bacteriën (meestal s. Aureus of h. Influenzae).

Klachten en infecties bleken geassocieerd met jongere leeftijd en met infectie van de bovenste luchtwegen. Schoonmaak technieken en frequenties speelden hierin geen rol. Ons onderzoek laat zien dat irritatie, mucoïde of purulente afscheiding van de oogholte vaak (\geq maandelijks) wordt ervaren in respectievelijk 75 (39,5%), 127 (66,8%) en 15 (13,2%) oogholtes van 182 studiedeelnemers. Bij patiënten met klachten van toegenomen afscheiding en een rode oogholte kunnen antibiotica druppels worden voorgeschreven; in therapieresistente patiënten moeten onderliggende oorzaken -gerelateerd aan de prothese, oogleden, oogkas, traanapparaat, anders, of een combinatie hiervan- worden geïdentificeerd om een geschikte en doelgerichte behandeling te bieden.

In hoofdstuk 7 van het proefschrift wordt een overzichtsschema gepresenteerd welke onderliggende oorzaken zouden kunnen spelen en wat hiervoor mogelijke oplossingen zijn.

Een ander probleem wat we in de kliniek tegen kwamen en wat tevens naar voren kwam in de cross-sectionele studie gepresenteerd in **hoofdstuk 6 van het proefschrift** is pijn in en om de oogkas na verwijdering van een oog. Pijn na enucleatie (met exclusie van EBRT) werd in 17% van de patiënten uit ons cohort gerapporteerd. Voor een verdere verdieping in dit probleem en een zoektocht naar mogelijke oplossingen deden wij een systematische literatuur review. Gezien de publicaties aangaande dit onderwerp zeer beperkt zijn voor onze specifieke populatie retinoblastoom patiënten, hebben we in onze review ook artikelen opgenomen waar het patiënten betreft die geënuceerd of zelfs geëviscereerd (verwijdering van de inhoud van de oogbol) voor andere redenen dan retinoblastoom.

In hoofdstuk 8 van het proefschrift wordt deze review gepresenteerd. Uit 32 studies kwamen de volgende oorzaken van pijn naar voren: droogte van de oogholte, ontsteking van de trochlea, compressie van de trigeminus zenuw, implantaat-gerelateerde oorzaak, inflammatie, operatie-gerelateerd, pijn veroorzaakt door neuromen (een soort zenuwknoopjes), kwaadaardige tumoren, psychiatrisch/psychosociaal, fantoom pijn, zeldzame aandoeningen of de oorzaak bleef onbekend. Wanneer een oorzaak duidelijk geïdentificeerd kan worden kan een gerichte behandeling geboden worden. Belangrijk is hiertoe een zeer goede anamnese en lichamelijk onderzoek (met eventueel aanvullende beeldvorming). In veel gevallen zijn er meerdere factoren die een rol spelen en is de behandeling niet eenvoudig. Wanneer simpele maatregelen zoals aanpassing van de prothese of behandeling met medicatie niet afdoende zijn kan een totale herziening van de oogholte soelaas bieden. Als vervanging van het verwijderde implantaat kan een dermis-vet implantaat (stuk vet met huid van de bil van de patiënt) gebruikt worden.

In onze patiënten reeks herkennen we dat oogholte rehabilitatie met dermis-vet implantatie ook een benadering biedt voor andere problemen van de oogholte, zoals chronische infectie van de oogholte en cosmetische ontevredenheid door bijvoorbeeld een volumetekort of ooglid malpositie.

In hoofdstuk 9 van het proefschrift beschrijven we 4 casussen waarbij dermis-vet implantatie een effectieve behandeling voor hun probleem bleek.

De vorming van de oogholte na de operatie is bepalend voor de vorm die het kunst oog moet krijgen en heeft daarmee invloed op het cosmetisch resultaat. Vooral in gecompliceerde oogholten waarin een dermis-vet implantaat wordt geplaatst is het belangrijk tijdens de genezing de vorm van de oogholte te sturen. Hiertoe dient een tijdelijke conformer geplaatst te worden.

In hoofdstuk 10 van het proefschrift presenteren wij een nieuw type conformer, op maat ontworpen middels 3D planning en printing welke de vervolgstap naar het plaatsen van een juiste prothese gemakkelijker moet maken.

Enucleatie met het plaatsen van een in donorsclera verpakt implantaat is veilig met betrekking tot ernstige complicaties, echter holte infecties/afscheiding blijft een vaak voorkomend probleem bij kinderen. Hiervoor worden aanvullende technieken ontwikkeld en studies opgezet.

Verder is de cosmetiek doorgaans zeer acceptabel, wel zien we een probleem met storende ptosis (hangend bovenooglid), die duidelijk vaker optreedt met toename van implantaat grootte. Dit terwijl het in onze groep niet het verwachte voordeel van cosmetiek op levert. In een aantal gevallen treden echter wel heftige problemen op als pijn, onacceptabele uitvloed van afscheiding uit de oogholte en cosmetische ontevredenheid bij de patiënt. In deze gevallen lijkt een revisie van de oogholte met het plaatsen van een dermis-vet implantaat (al dan niet met aanvullende injecties met fillers) een oplossing te bieden. Voor de huidige praktijk adviseren wij het plaatsen van een middelmaat implantaat van acryl met donorsclera verpakking; alleen bij hoogste noodzaak gebruik van uitwendige bestraling; laagdrempelig gebruik van antibioticadruppels bij rode pussende oogholten; en het frequent aanpassen van de prothese indien mogelijk met behulp van 3D technologie. Tevens gaan wij verder met de ontwikkeling van een meer 'levensechte' prothese waarbij de pupil (net als bij het echte oog) op licht kan reageren.