

Statusartikel

Ugeskr Læger 2023;185:V04230256

Okulære tumorer

Carsten Faber^{1*}, Peter Skov Jensen^{2*}, Ann Sofia Skou Thomsen¹, Mette Bagger¹, Steen Fiil Urbak², Steffen Heegaard^{1, 3} & Jens Folke Kiilgaard¹

1) Afdeling for Øjensygdomme, Københavns Universitetshospital – Rigshospitalet, 2) Øjensygdomme, Aarhus Universitetshospital, 3) Afdeling for Patologi, Københavns Universitetshospital – Rigshospitalet

Ugeskr Læger 2023;185:V04230256

HOVEDBUDSKABER

Okulære tumorer er en heterogen gruppe af sygdomme med uspecifikke symptomer, hvoraf nogle er forbundet med høj dødelighed.

Hurtig behandling bidrager til øget overlevelse.

Genetisk analyse af tumorer muliggør individualiseret opfølgning og danner basis for fremtidig behandling.

Øjet er sammensat af et stort antal forskellige celler fra flere kimlag. Disse kan give ophav til primære benigne og maligne tumorer, som alle optræder med meget lav hyppighed. Derudover kan øjet være sæde for metastaser og hæmatologiske sygdomme. Både benigne og maligne primære og sekundære tumorer har potentiale til irreversibel skade på øjets indhold, hvilket kan medføre smerter, inflammation, blindhed og skrumpning af øjet. De maligne tumorer kan derudover medføre død ved metastatisk spredning. Centraliseret diagnostik med bedre apparatur – bl.a. i form af vidvinkelfotos og højopløselig UL-skanning samt behandling af okulære tumorer med tiltagende involvering af molekulære biomarkører og genetiske analyser – har medført forbedret diagnostik, behandling og individualiserede opfølgningsprogrammer. I Danmark er udredning og behandling af okulære tumorer allerede centraliseret. Organisatorisk er det samlet i én enhed på to matrikler, Aarhus Universitetshospital og Rigshospitalet. I det følgende giver vi en kort opsummering af de forskellige typer okulære tumorer.

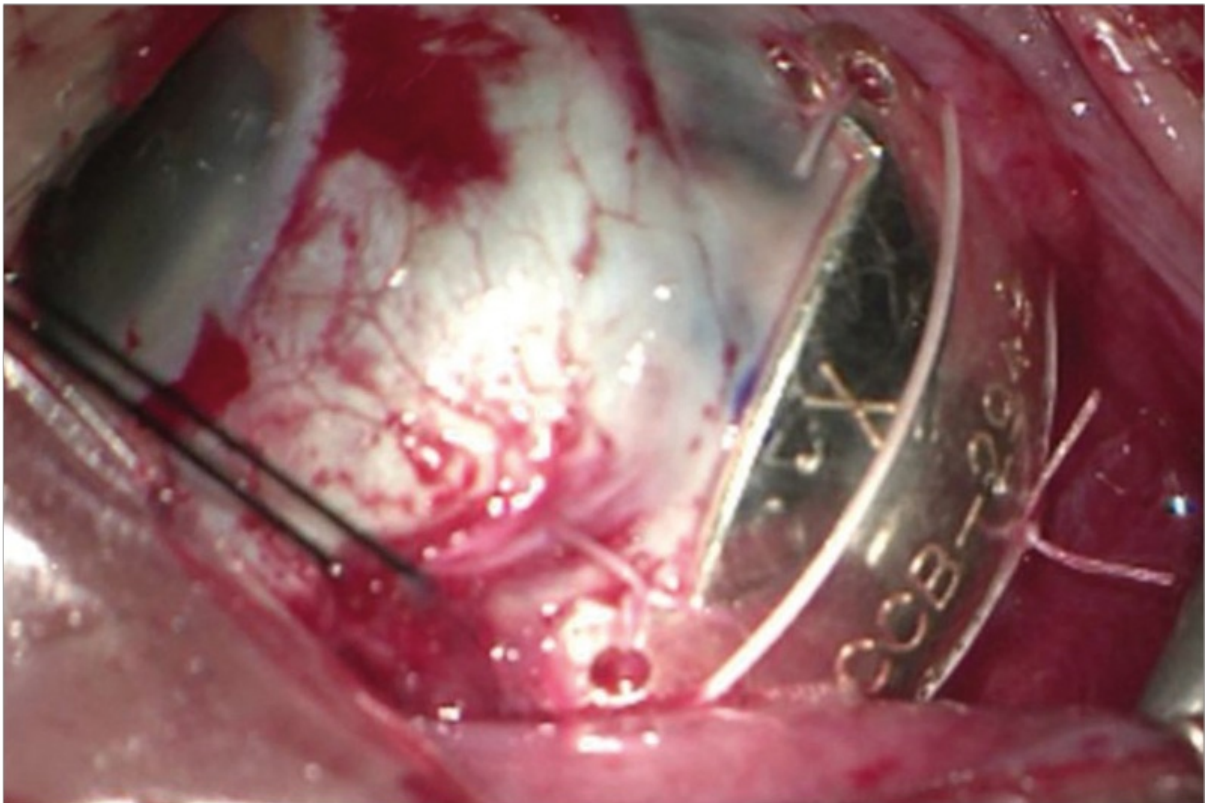
KONJUNKTIVALE TUMORER

Conjunctiva findes både på ydersiden af øjet og indersiden af øjenlåget og kan give ophav til de samme tumorer som i huden. Konjunktivalt planocellulært karcinom (CSCC) og konjunktivalt melanom (CM) beskrives særskilt her, da de kan vokse invasivt i bulbus. Begge typer opstår ofte i den lyseksponerede interpalpebrale del af conjunctiva. CSCC forekommer som en bleg tumor, der kan være flad, stilet, med tydelig vaskularisering eller eventuelt diffust afgrænset fra det omgivende væv. Sidstnævnte kan medføre betydeligt besvær med diagnosticeringen, særligt hvis der samtidig er uveitis. CM forekommer oftest som en nodulær, mørk tumor, der kan være svær at adskille fra et nævus.

Diagnostik og behandling består primært af excisionsbiopsi eventuelt inklusive lamel af den underliggende sclera [1] og eventuelt med sentinel node-biopsi for særlige typer CM [2]. Efterfølgende kan gives topikal behandling med øjendråber indeholdende interferon- α 2b, mitomycin C eller 5-fluorouracil. Der kan gives lokal

strålebehandling med brakyterapi (**Figur 1**). Hvis der er indvækst i øjet, kan det være nødvendigt at fjerne dette ved en enukleation. Hvis der er spredning til omgivende væv, kan det være nødvendigt med eksenteration, hvor både øjet og orbitaindholdet fjernes.

FIGUR 1 Brakyterapi består i suturering af en radioaktiv plaque til øjets yderside. Øjets hornhinde og limbus ses til venstre i billedet, og den radioaktive plaque til højre i billedet er fikseret til sclera umiddelbart posteriort for hæftet af en rectusmuskel. Plaquens indre består af ^{106}Ru , der udsender betastråling. Når den rette mængde stråling er givet, fjernes plaquen ved en ny operation, oftest efter 2-5 dage, og behandlingen er afsluttet.



I Danmark er incidensen af CSCC ca. 0,2:1.000.000 mænd og 0,08:1.000.000 kvinder pr. år [3], og incidensen af CM er 0,5:1.000.000 pr. år [4]. CSCC er relateret til infektion med humant papillomvirus [5], hvorimod den genetiske profil af CM indikerer slægtskab med mukokutant melanom frem for uvealt melanom [4].

UVEALE TUMORER

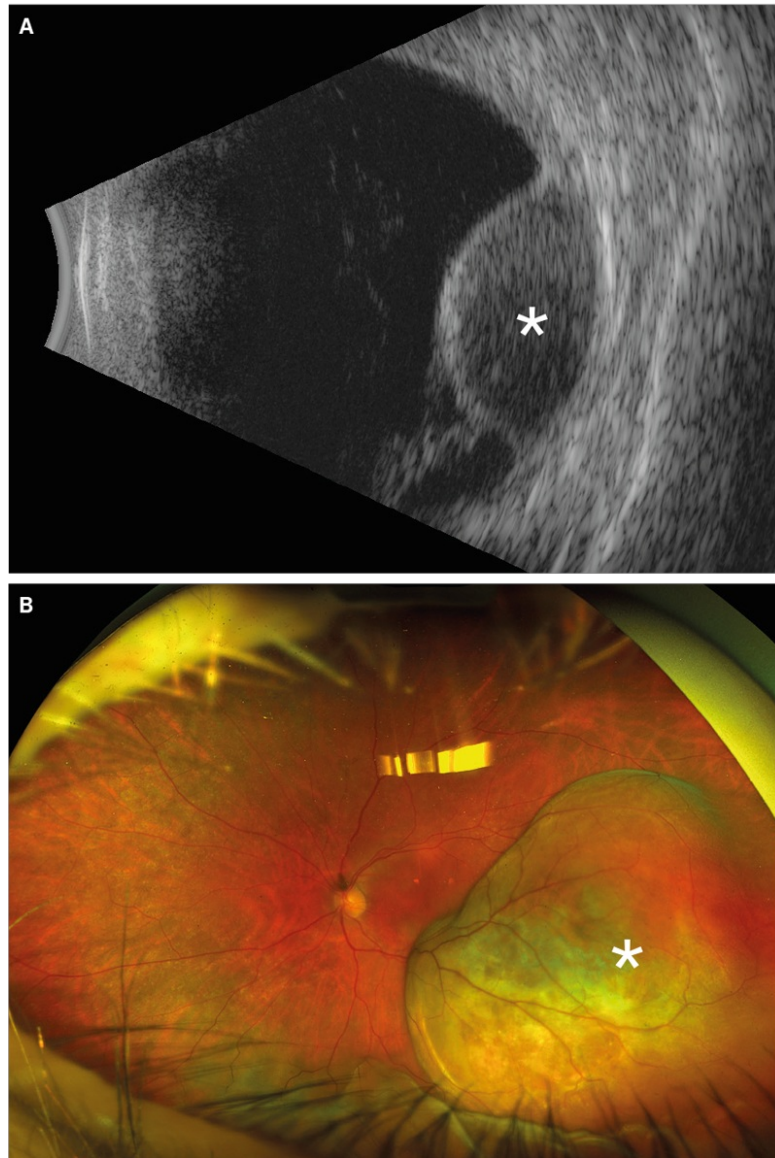
Uveale melanomer udgår fra de pigmenterede melanocytter i iris, corpus ciliare eller choroidea og er den hyppigste form for primær kræft i øjet hos voksne. Uveale melanomer optræder med den højeste incidens blandt nordeuropæere, og selv om vi har en af de højeste incidensrater i Danmark, er det en sjælden tumor med ca. 12

tilfælde ud af 1.000.000 mennesker pr. år i Danmark [6].

Irismelanomer adskiller sig fra de posteriore melanomer i corpus ciliare og choroidea ved genetisk profil, behandling og prognose. De genetiske forandringer i irismelanomer viser tegn på UV-skade og indikerer derved, at UV-stråling spiller en vigtig rolle i genesen [7]. Behandlingen består i excisionsbiopsi, hvorved tumor med nærliggende kammervinkel fjernes i ét stykke, og eventuelt gives efterfølgende brakyterapi, som også kan anvendes som primærbehandling. Hvis melanomet er isoleret til iris, vil prognosen være god med meget lav dødelighed. Hovedproblemet efter operation for irismelanom består i lang rekonvalescens på flere måneder og ofte vedvarende markante blændingsgener. Sidstnævnte kan bedres ved indoperation af en kunstig blænde, og rekonvalescensen er blevet forkortet til få dage efter nylig indførelse af irisresektion med operation for grå stær og anlæggelse af blænde i samme indgreb.

Posteriore melanomer kan præsentere sig med symptomer i form af fluer eller lysglimt som ved glaslegemesammenfald, eventuelt med en skygge som ved nethindeløsning (**Figur 2**). Andre gange kan det være et tilfældigt fund i forbindelse med fundusfoto, f.eks. ved screening for diabetisk retinopati eller ved brillekøb. Den genetiske profil af posteriort, uvealt melanom er ulig andre melanomer. Nyere forskning tyder på en sekvens af mutationer, hvoraf de tidlige ikke er forbundet med risiko for metastasering [8]. Et lille melanom kan behandles med øjenbevarende brakyterapi (**Figur 1**), mens et melanom med en højde på ca. 6 mm eller derover primært behandles med fjernelse af øjet ved enukleation. Bioptering forud for behandling medfører sikkerhed om diagnose og individualiseret opfølgning. Selv om behandlingen er destruktiv, er der en tendens til oftere end tidligere at behandle mindre melanomer for at undgå udvikling af mutationer, der medfører øget risiko for metastaser [9]. Uvealt melanom spreder sig med blodet og primært til leveren. I dag er der ikke konsensus om brugbarheden af bioptering med henblik på genetisk analyse, idet der aktuelt ikke findes kurativ behandling af metastaserende, uvealt melanom.

FIGUR 2 Koroidalt melanom (*), som ved UL-skanning (A) fremstår homogent med lav, indre ekkotæthed. På vidvinkel-fundusfoto (B) ses den prominente koroidale tumor. På både A og B ses en diskret, dekliv nethindeløsning. Undertiden kan nethindeløsningen være mere prominente end tumor, der således først diagnosticeres efter undersøgelse med UL-skanning.



RETINOBLASTOMER

Retinoblastom (RB) er den hyppigste børneøjekræft i Danmark med gennemsnitligt 4-5 nye tilfælde om året [10]. RB skyldes en gendefekt, der kan være arvelig [11]. RB kan ramme et eller begge øjne og som konsekvens deraf medføre synsnedsættelse i varierende grad og i nogle tilfælde fjernelse af et eller begge øjne. De hyppigste symptomer på RB er en hvid pupilrefleks og skelen [12]. Disse symptomer skal føre til hurtig undersøgelse hos øjenlæge i løbet af 1-2 uger for at udelukke RB (Figur 3).

FIGUR 3 På billedet ses manglende rød refleks af venstre øje og diskret skelen (lysrefleksen er ikke symmetrisk i de to øjne). Både skelen og manglende rød refleks kan hver for sig være tegn på retinoblastom og skal derfor lede til undersøgelse hos øjenlæge. Gengivet med tilladelse fra patientens forældre.



Alle patienter testes for defekt i RB-genet, og alle familier får genetisk rådgivning. Der er screeningsprogrammer for søskende til og børn af patienter med RB.

Diagnostik, behandling og kontrol er centraliseret på Aarhus Universitetshospital for Danmark, Grønland og Færøerne. I de tidlige børneår foretages øjenundersøgelserne i generel anæstesi med få ugers interval.

Der er en række behandlingsmetoder, som kan tages i brug, afhængig af tumorstørrelse, udbredning i øjet, og om sygdommen er begrænset til et øje eller begge øjne. Behandlingsmetoderne omfatter selektiv intraarteriel kemoterapi, intravitreal kemoterapi, systemisk kemoterapi, kryobehandling, laserbehandling, lokal bestråling med brakyterapi, ekstern bestråling samt enukleation [13].

Femårsoverlevelsen i Danmark er 95% [10]. Patienter med arvelig RB har dog en væsentligt forhøjet risiko for primær og sekundær cancer senere i livet – især melanom og sarkom [14]. Det er derfor vigtigt, at læger, der tilser denne patientgruppe, i højere grad end ellers er opmærksomme på, om almene – specifikke som uspecifikke – symptomer kunne skyldes cancer og i så fald udrede disse.

Patienterne følges med øjenkontroller livslangt og ses i et samarbejde med klinisk genetisk afdeling.

VASKULÆRE TUMORER

Vaskulære tumorer udgår fra kar i choroidea eller det retinale kartræ. De forskellige vaskulære tumorer er i sig selv benigne, men kan være synstruende og kan være associeret med maligne, systemiske tilstande.

Hæmangioblastomer og vasoproliferative tumorer udgør de hyppigste vaskulære tumorer fra det retinale kartræ. Retinale hæmangioblastomer kan være relaterede til von Hippel-Lindaus syndrom (VHL) med en

incidens på 0,6 ud af 1.000.000 danskere pr. år [15]. Screeningsprogrammet for VHL inkluderer årlig øjenundersøgelse for at fange udvikling af nye, retinale hæmangioblastomer på et tidligt stadie. Vasoproliferative tumorer kan være associerede med anden øjensygdom som uveitis eller retinitis pigmentosa og præsenterer sig oftest med udtalt eksudation.

I choroidea kan hæmangiomer forekomme som en solitær, afgrænset tumor eller som en diffus tumor. Den solitære tumor kan give symptomer, som kan være svære at skelne fra koroidalt melanom [16]. Den diffuse variant er associeret med Sturge-Webers syndrom.

Hovedparten af vaskulære tumorer kræver behandling, og denne behandling er forbundet med færrest komplikationer og bedst udbytte, jo mindre tumoren er. For flere vaskulære tumorer er fotodynamisk terapi førstevalg [17], hvilket oftest resulterer i en reduktion af tumor og sjældent medfører komplikationer. Øvrige behandlingsmodaliteter består i ablation med laser-, kryo- eller brakyterapi.

PRIMÆRT VITREORETINALT LYMFOM

Primært centralnervesystems (CNS)-lymfom er en sjælden form for non-Hodgkin-lymfom, der er lokaliseret til CNS og/eller øjet. Der kan således være intraokulær involvering samtidig med eller sekundært til CNS-involvering. Sygdommen kan i nogle tilfælde også alene manifestere sig intraokulært uden CNS-involvering, hvilket benævnes primært vitreoretinalt lymfom (PVRL). Oftest er der tale om et diffust, storcellet B-celle-lymfom, som er højmalignt [18].

PVRL optræder primært hos 60-70-årige og vil ofte være forbundet med diagnostisk latens på grund af symptomer, der minder om hyppigere tilstande som glaslegemesammenfald og grå stær. Klinisk finder man uklarheder med celler i glaslegemet, hvilket kan mistolkes som atypisk uveitis. Der kan også være infiltrater under det retinale pigmentepitel, som kan mistolkes som druser forbundet med aldersrelateret maculadegeneration. Diagnosen stilles ved fjernelse af glaslegemet ved vitrektomi, som efterfølgende undersøges med flowcytometri og cytologi samt eventuelt påvisning af *MYD88*-mutation eller en IL10:IL6-ratio > 1 [19].

Behandling af PVRL afhænger af alder og almentilstand og beslutes i samråd med hæmatologer og onkologer. Behandlingen består af intravitreale injektioner med methotrexat (MTX) og/eller systemisk kemoterapi ofte med højdosis-MTX og ofte efterfølgende ekstern bestråling. Den lave forekomst af PVRL medfører, at der ikke er konsensus om optimal behandling [20].

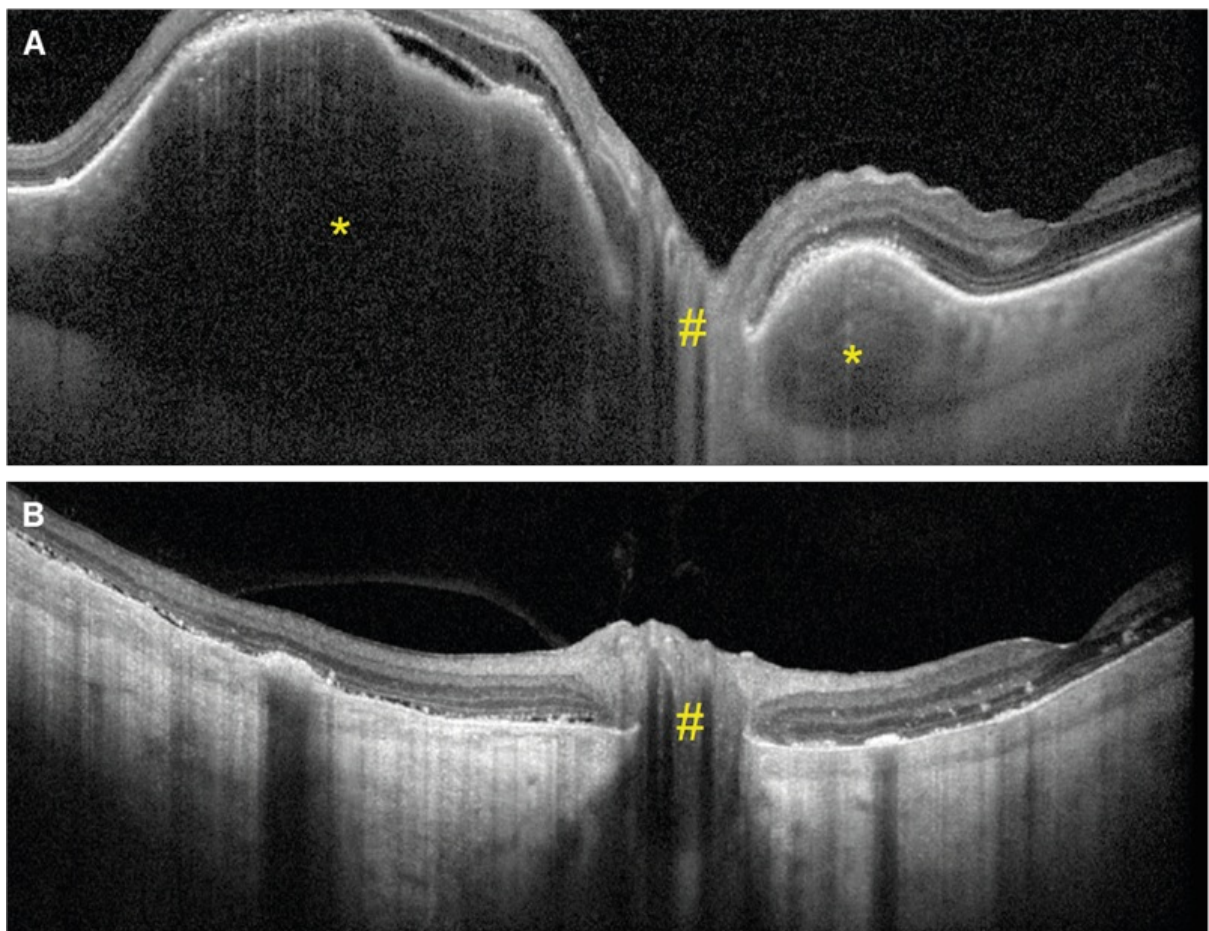
OKULÆRE METASTASER

Den hyppigste intraokulære tumor er en metastase, der har nået øjet med blodet. Den okulære metastase vil derfor oftest manifestere sig i den højt vaskulariserede choroidea eller i andre dele af uvea (iris eller corpus ciliare), men kan forekomme i alle øjets strukturer inklusive synsnerven, nethinden eller glaslegemet. Den koroidale metastase vil ofte medføre serøs nethindeløsning, der kan medføre sløret syn, skyggedannelse eller metamorfopsier. Ved klinisk undersøgelse vil man oftest se en puklet tumor på optisk kohærens-tomografi, og der kan være overliggende pigmentansamlinger i leopardmønster [21].

Okulære metastaser stammer hyppigst fra en primær tumor i bryst eller lunge, men kan også stamme fra nyrer, mave-tarm-kanal, prostata, thyroidea eller hud [22]. Oftest vil der være en kendt primær tumor. I sådanne tilfælde vil fremkomsten af en okulær metastase indikere behandlingssvigt og behov for supplerende behandling rettet mod primær tumor.

I tilfælde, hvor der ikke er en kendt primær tumor, vil den videre udredning oftest foregå i en diagnostisk enhed i pakkeforløb. Her vil behandling ligeledes være rettet mod primær tumor, idet dette også vil have en effekt på den okulære metastase (**Figur 4**). Hvis der ikke kan identificeres en primær tumor, kan udredningen basere sig på biopsi af den okulære metastase, men dette kan være forbundet med irreversibelt tab af synet og vil derfor sjældent være førstevalg. Hvis den systemiske behandling ikke har effekt på den okulære metastase, kan der gives lokal, pallierende behandling med brakyterapi eller ekstern bestråling [23].

FIGUR 4 Optisk kohærens-tomografi af venstre øje. **A.** En puklet, koroidal metastase (*) omkring synsnervepapillen (#). Metastasen var årsag til debutsymptomer, der førte til diagnosticering af pulmonalt adenokarcinom. **B.** Systemisk behandling af primær tumor medførte skrumpning af den koroidale metastase.



KONKLUSION

Tumorer i øjet kan have forskellige årsager og manifestationer og kræver tilsvarende forskellige behandlinger. Nogle tumorer påvirker kun øjet, mens andre kan sprede sig og være livstruende. Da hyppigheden overordnet

set er lav, er centraliseret undersøgelse og behandling nødvendig for at opretholde tilstrækkelig volumen og ekspertise. Dødeligheden for uvealt melanom og RB er således faldet efter centralisering til Rigshospitalet og Aarhus Universitetshospital [6, 10].

Ved moderne behandling kan øjet i de fleste tilfælde bevares, men ofte er kun en del af det perifere syn bevaret, hvilket dog kan fungere som støttesyn til det andet øje og bliver værdsat af patienterne.

Det er vigtigt, at læger, der kommer i kontakt med patienter med øjentumorer, kender til de hyppigste symptomer og fund, som kræver yderligere, specialiseret undersøgelse.

Korrespondance Jens Folke Kiilgaard. E-mail: jens.folke.kiilgaard@regionh.dk

*) Delt førsteforfatterskab

Antaget 28. september 2023

Publiceret på ugeskriftet.dk 27. november 2023

Interessekonflikter Der er anført potentielle interessekonflikter. Forfatternes ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på ugeskriftet.dk

Referencer findes i artiklen publiceret på ugeskriftet.dk

Artikelreference Ugeskr Læger 2023;185:V04230256

SUMMARY

Ocular tumours

Carsten Faber*, Peter Skov Jensen*, Ann Sofia Skou Thomsen, Mette Bagger, Steen Fiil Urbak, Steffen Heegaard & Jens Folke Kiilgaard

*) Shared first authorship

Ugeskr Læger 2023;185:V04230256

Ocular tumours may arise from various tissues and therefore present as a heterogeneous group of diseases with unspecific symptoms. Some of the tumours carry a high mortality with a life expectancy less than 50% after ten years. Early diagnosis and treatment are essential for a good outcome, and centralization has led to a decreased morbidity and increased survival in Denmark. Tumour-specific somatic mutations can be used for personalized follow-up programmes and may lead to new treatment modalities, as argued in this review.

REFERENCER

1. Shields JA, Shields CL, De Potter P. Surgical management of conjunctival tumors. The 1994 Lynn B. McMahan Lecture. Arch Ophthalmol. 1997;115(6):808-15.
2. Mor JM, Rokohl AC, Koch KR et al. Sentinel lymph node biopsy in the management of conjunctival melanoma: current insights. Clin Ophthalmol. 2019;13:1297-1302.
3. Ramberg I, Heegaard S, Prause JU et al. Squamous cell dysplasia and carcinoma of the conjunctiva. A nationwide, retrospective, epidemiological study of Danish patients. Acta Ophthalmol. 2015;93(7):663-6.
4. Larsen AC. Conjunctival malignant melanoma in Denmark: epidemiology, treatment and prognosis with special emphasis on tumorigenesis and genetic profile. Acta Ophthalmol. 2016;94(thesis 1):1-27.
5. Ramberg I, Vieira FG, Toft PB et al. Genomic alterations in human papillomavirus-positive and -negative conjunctival squamous cell carcinomas. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2021;62(14):11.
6. Smidt-Nielsen I, Bagger M, Heegaard S et al. Posterior uveal melanoma incidence and survival by AJCC tumour size in a 70-year nationwide cohort. Acta Ophthalmol. 2021;99(8):e1474-e1482.

7. Johansson PA, Brooks K, Newell F et al. Whole genome landscapes of uveal melanoma show an ultraviolet radiation signature in iris tumours. *Nat Commun.* 2020;11(1):2408.
8. Shain AH, Bagger MM, Yu R et al. The genetic evolution of metastatic uveal melanoma. *Nat Genet.* 2019;51(7):1123-1130.
9. Hussain RN, Coupland SE, Kalirai H et al. Small high-risk uveal melanomas have a lower mortality rate. *Cancers.* 2021;13(9):2267.
10. Gregersen PA, Urbak SF, Funding M et al. Danish retinoblastoma patients 1943–2013 – genetic testing and clinical implications. *Acta Oncol.* 2016;55(4):412-7.
11. Knudson Jr AG. Mutation and cancer: statistical study of retinoblastoma. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1971;68(4):820-3.
12. Abramson DH, Frank CM, Susman M et al. Presenting signs of retinoblastoma. *J Pediatr.* 1998;132(3 pt 1):505-8.
13. Ancona-Lezama D, Dalvin LA, Shields CL. Modern treatment of retinoblastoma: a 2020 review. *Indian J Ophthalmol.* 2020;68(1):2356-2365.
14. Gregersen PA, Olsen MH, Urbak SF et al. Incidence and mortality of second primary cancers in Danish patients with retinoblastoma, 1943-2013. *JAMA Netw Open.* 2020;3(10):e2022126.
15. Binderup MLM, Stendell AS, Galanakis M et al. Retinal hemangioblastoma: prevalence, incidence and frequency of underlying von Hippel-Lindau disease. *Br J Ophthalmol.* 2018;102(7):942-947.
16. Heimann H, Jmor F, Damato B. Imaging of retinal and choroidal vascular tumours. *Eye (Lond).* 2013;27(2):208-16.
17. Shields CL, Dalvin LA, Lim LAS et al. Circumscribed choroidal hemangioma: visual outcome in the pre-photodynamic therapy era versus photodynamic therapy era in 458 cases. *Ophthalmol Retina.* 2020;4(1):100-110.
18. Dalvin LA, Pulido JS, Shields CL et al. Vitreoretinal lymphoma: central nervous system lymphoma risk with unilateral or bilateral ocular tumour. A multicentre collaboration. *Eye (Lond).* 2023;37(1):54-61.
19. Carbonell D, Mahajan S, Chee SP et al. Consensus recommendations for the diagnosis of vitreoretinal lymphoma. *Ocul Immunol Inflamm.* 2021;29(3):507-520.
20. Fend F, Ferreri AJM, Coupland SE. How we diagnose and treat vitreoretinal lymphoma. *Br J Haematol.* 2016;173(5):680-92.
21. Konstantinidis L, Damato B. Intraocular metastases - a review. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila).* 2017;6(2):208-214.
22. Shields CL, Welch RJ, Malik K et al. Uveal metastasis: clinical features and survival outcome of 2214 tumors in 1111 patients based on primary tumor origin. *Middle East Afr J Ophthalmol.* 2018;25(2):81-90.
23. Mathis T, Jardel P, Loria O et al. New concepts in the diagnosis and management of choroidal metastases. *Prog Retin Eye Res.* 2019;68:144-176.