

1 Einleitung

1.1 Retinoblastom

1.1.1 Epidemiologie

Das Retinoblastom ist der häufigste im Kindesalter auftretende intraokuläre Tumor mit einer Inzidenz von einem betroffenen Kind auf etwa 17.000 Lebendgeburten [1, 2, 3]. Bis auf einige Fälle, in denen sich der Tumor im Erwachsenenalter manifestiert, tritt der Tumor praktisch immer vor dem fünften Lebensjahr auf [4]. Auch ist er von Rasse und Geschlecht unabhängig [1].

1.1.2 Genese

Das Retinoblastom hat seinen Ursprung in undifferenzierten Zellen der Netzhaut. Im Normalfall entwickeln sich Retinoblasten zu Rezeptorzellen [5]. Im Falle der Tumorentstehung wird diese Differenzierung durch die Inaktivierung oder den Verlust zweier Allele gestört. Es handelt sich um Allele des RB1-Gens (Retinoblastom-Gen), welches sich auf dem Band 14 des q-Arms des Chromosom 13 befindet. Molekulare Studien haben gezeigt, dass das Fehlen oder die Inaktivierung beider Allele (sogar durch Punktmutation) zum Aussetzen der Onkogene oder Tumorsuppressorgene führt [6, 7, 8, 9, 10]. Das kodierte 110k-Protein ist in die Zellzyklusregulation eingebunden. Fehlt das Protein oder kommt es in falscher Form vor, resultiert daraus eine Dysregulation des Zellzyklus und eine vermehrte Zellproliferation [11]. Bei der Entartung der Zelle muss zwischen einer nicht hereditären Form und einer hereditären Form des Retinoblastoms unterschieden werden. Die nicht hereditäre Form entwickelt sich durch somatische Mutation, also den Verlust beider Retinoblastomgene in einer Retinazelle. In diesem Fall findet sich die Erkrankung unilateral und beschränkt sich auf einen unifokalen Tumor und wird nicht vererbt. Die Wahrscheinlichkeit, dass beide Gene in einer Zelle spontan mutieren, beträgt ca. 60%. Die hereditäre Form des Retinoblastoms entsteht durch germinale Mutation und ist folglich durch die genetische Veränderung in Form eines inaktivierten Allels in allen Körperzellen vorhanden. Der Tumor entwickelt sich aber erst dann, wenn in einer Retinazelle das zweite Allel durch eine weitere somatische Mutation verloren geht. Der dadurch entstehende Tumor manifestiert sich bilateral und multifokal [2]. Die hereditäre Form tritt bei 40% der Retinoblastompatienten auf. Eine positive Familienanamnese ließ sich allerdings nur in 10 bis 15% aller Fälle erheben [6, 12]. Der Erbgang ist autosomal dominant mit einer Penetranz von 90% [13]. Das Alter bei Erstdiagnose wird stark durch die Unterschiede in der Genese

beeinflusst. So beträgt bei den nicht hereditären Retinoblastomen das durchschnittliche Alter bei Diagnosestellung etwa 23 Monate und bei den hereditären Retinoblastomen etwa 12 Monate [12].

Das Risiko der Retinoblastompatienten, an einem Zweittumor zu erkranken, ist im Gegensatz zur Normalpopulation deutlich erhöht. Am häufigsten ist dabei das Osteosarkom mit 37% [14, 15, 16, 17]. Weitere Tumoren sind das Melanom (7,4%), Weichteilsarkom (6,9%), Hirntumor (4,5%), Fibrosarkom (3,3%) und Chondrosarkom (3,3%). Weniger häufig kommen Leukämien (2,4%) und Non-Hodgkin-Lymphome (1,6%) vor [18].

Eine Besonderheit stellen neuroblastische Mittellinientumoren dar. Es handelt sich dabei um intrakranielle Tumoren, die in Strukturen der zerebralen Medianlinie auftreten (zum Beispiel Pinealoblastome und paraselläre Neuroblastome). Ihre Inzidenz beträgt bezogen auf hereditäre bilaterale Retinoblastome 8%, auf nicht hereditäre bilaterale Retinoblastome 5% und auf alle unilateralen Retinoblastome 0,05%. Dabei ist die Gesamtinzidenz bezogen auf alle Retinoblastome 3% [19]. Das Durchschnittsalter bei Diagnosestellung beträgt 23 Monate [19]. Von einigen Autoren wurde in diesem Zusammenhang der Begriff „trilaterales Retinoblastom“ geprägt. Es beschreibt die Assoziation vom bilateralem Retinoblastom und Neuroblastomen des Corpus pineale und anderen Mittellinienstrukturen nicht zuletzt auch wegen histopathologischer Identität.

1.1.3 Pathologie

Makroskopisch imponiert das Retinoblastom als weißer spröder Tumor mit vielen Kalzifikationen. Der Tumor kann sich in verschiedene Richtungen ausbreiten. Es werden dabei zwei Wachstumsformen unterschieden. Bei endophytischer Ausbreitung wächst der Tumor in Richtung des Glaskörpers. Es kann zu schwimmenden Tumorzellkomplexen kommen, die an anderen Stellen inserieren können. So entstehen intraokulare Absiedelungen. Das exophytische Wachstum in Richtung Uvea wird häufig von einer Amotio retinae begleitet. Dabei können ablösende Tumoranteile zu subretinalen Absiedelungen führen. Es besteht eine erhöhte Gefahr für eine Invasion des Tumors in die Uvea, in sehr fortgeschrittenen Fällen kann es zur Infiltration der Sklera bis hin zur Perforation des Bulbus und zum Einbruch in die Orbita kommen. Mikroskopisch besteht der Tumor aus Zellen mit basophilen Nuclei und spärlichem Zytoplasma. Es können dabei hochgradig und geringgradig differenzierte Tumoren unterschieden werden. Wenig differenzierte Tumoren haben kleine bis mittelgroße Zellen mit hypochromatischen Nuclei [4]. Man findet Kernpolymorphie, viele Mitosen, fokale Nekrosen, Karyorrhesis und

Pseudorosettenformationen. Hochdifferenzierte Tumoren sind charakterisiert durch das häufige Vorliegen von Flexner-Wintersteinerschen-Rosetten und Fleurettes. In Flexner-Wintersteinerschen-Rosetten sind zytoplasmareichere Zellen auf einer dünnen Membran um ein Lumen angeordnet [4]. Die Nuclei sind an der Membran ausgerichtet. Fleurettes sind blumenstraussähnliche Gebilde aus zytoplasmareichen Zellen mit kleinen Kernen. Weiterhin können Wright-Rosetten vorkommen, die jedoch nicht spezifisch für Retinoblastome sind. Photorezeptoren können in differenzierten Tumoren immunhistochemisch und elektronenmikroskopisch nachgewiesen werden.

1.1.4 Das klinische Erscheinungsbild des Retinoblastoms

Der Tumor wächst in einem äußerlich unveränderten Bulbus bei Säuglingen und Kleinkindern und kann dadurch über längere Zeit symptomlos bleiben. Auch sind die ersten Anzeichen eines Tumorwachstums relativ unspezifisch. Das häufigste Erstsymptom ist die Leukokorie (56,2%) [1], welche auch als Katzenauge bezeichnet wird. Grund für diese Bezeichnung ist die bei bestimmten Beleuchtungsverhältnissen weiß erscheinende Pupille. Bei entsprechender Lage des Retinoblastoms wird das Licht nicht von der Netzhaut, sondern vom Tumor reflektiert. Wächst der Tumor in den Bereich der Macula oder kommt es tumorbedingt zur Netzhautablösung im Bereich der Macula, kann dies zum Schielen des Kindes führen. Der Strabismus ist mit 23,6% [1] das zweithäufigste Erstsymptom. Für die Retinoblastom-Früherkennung ist es daher wichtig, alle Kinder mit Strabismus auf einen intraokularen Tumor oder eine Amotio retinae zu untersuchen. Weitere Primärsymptome sind das Glaukom (7%), die Visusminderung (5%), die orbitale Cellulitis (2%), die Anisokorie (1%) und die Heterochromie (1%) [1] [20] [21] [22].

1.1.5 Stadieneinteilung des Retinoblastoms

TNM-Klassifikation

- TX Keine Aussage über Primärtumor möglich.
- T0 Keine Anzeichen eines Primärtumors.
- T1 Der Tumor bzw. die Tumore nehmen 25% oder weniger als 25% der Retina ein.

T1

<25%

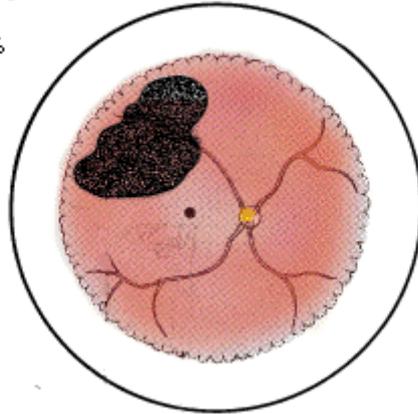


Abbildung 1

T2 Der Tumor nimmt mehr als 25%, jedoch nicht mehr als 50% der Retina ein.

T2

>25%
bis 50%

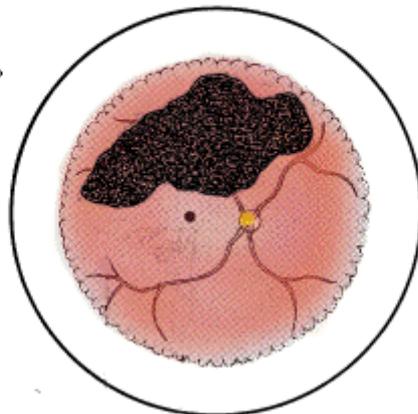


Abbildung 2

T3 Der Tumor nimmt mehr als 50 % der Retina ein und/oder infiltriert dabei postretinale Anteile, bleibt jedoch dabei intraokular.

T3a Der Tumor infiltriert mehr als 50 % der Retina und/oder Tumorzellen sind im Glaskörper nachweisbar.

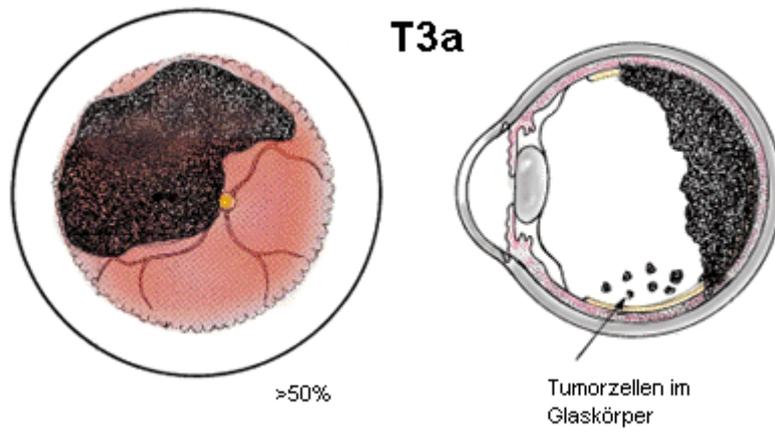


Abbildung 3

T3b Tumor infiltriert den Nervus opticus.

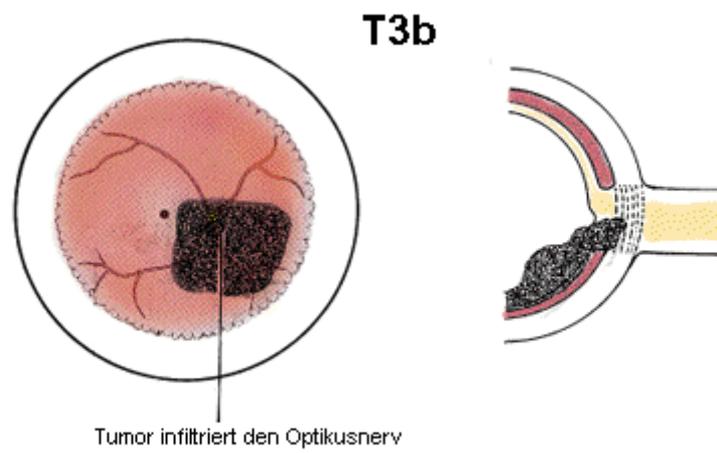


Abbildung 4

T3c Der Tumor infiltriert die Vorderkammer und/oder die Uvea.

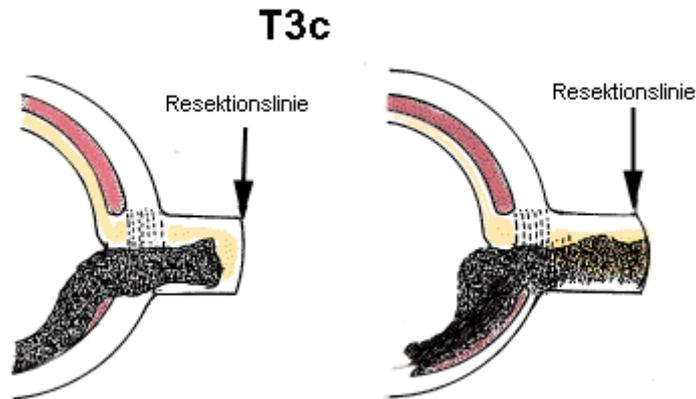


Abbildung 5

T4 Tumor mit extraokulärem Wachstum.

T4a Der Tumor infiltriert den retrobulären Bereich des Sehnerven.

T4b Extraokuläres Wachstum ohne Sehnerveninfiltration.

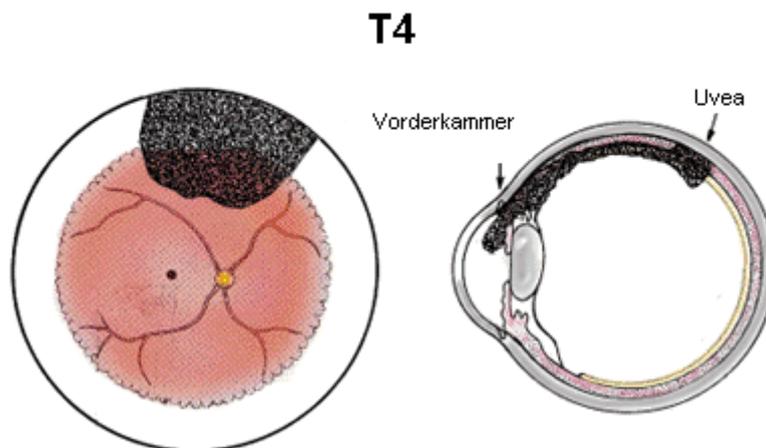


Abbildung 6: TNM-Klassifikation modifiziert nach HP Sinn, P. Hemanek, G. Wagner, CH. Wittekind: Organspezifische Tumordokumentation

Das Tumorstaging gilt als sehr kompliziert, da es in 16 verschiedene Kategorien TNM-Stadien gegliedert ist. Für die Therapieplanung ist jedoch die Unterteilung in 4 Krankheitsstadien sinnvoll, denen bestimmte Therapien zugeordnet sind [23].

Stadium 1

Der Tumor beschränkt sich auf die Retina und erhält je nach Ausbreitungsgrad Kryotherapie, Lasertherapie, Radiatio oder im schlechtesten Fall die Enukleation als Therapie. Dabei wird in Stadium IA und IB unterschieden, welchen folgenden TNM-Stadien entsprechen:

Stadium IA	entspricht T1, N0, M0
Stadium IB	entspricht T2, N0, M0

Lasertherapie:

Die Entscheidung zur Lasertherapie oder Kryokoagulation ist abhängig von der Tumorgroße (Prominenz und Basisdurchmesser) und der Lage zum Äquator. Glaskörperaussaat und Ablatio retinae über dem Tumor gelten als Kontraindikation.

Brachytherapie:

Die Entscheidung für eine Brachytherapie ist abhängig von der Tumorphöhe. Bei juxtapapillärer Tumurlage ist diese Therapie nicht möglich.

Thermochemotherapie:

Eine Thermochemotherapie eignet sich für juxtapapilläre und juxtamakuläre Tumoren zentral des Äquators und ist abhängig von der Tumorgroße.

Enukleation:

Die Enukleation ist Therapie der Wahl bei funktioneller Erblindung, bei Bulbusschmerz, bei fortgeschrittenem unilateralem Retinoblastom, bei dem eine organerhaltende Therapie nicht sinnvoll ist, weil bei Diagnosestellung bereits keine funktionierende Netzhaut mehr vorhanden ist, bei Glaskörperblutungen, bei Sekundärglaukom und Tumoren anterior der Ora serata, sowie für das stärker befallene Auge bei bilateraler Erkrankung. Bei bilateralem Befall muss am letzten Auge eine alternative Therapie möglich sein [23, 24, 25].

Stadium 2

In diesem Stadium hat sich der Tumor extraretinal ausgebreitet, befindet sich jedoch noch intraokular. Als Therapie gilt die Enukleation mit anschließender Chemotherapie [23, 24, 25].

Stadium IIA	entspricht T3a, N0, M0
Stadium IIB	entspricht T3b, N0, M0

Stadium 3

Stadium 3 betrifft das extrachoroidale Wachstum und die Einbeziehung der Adnexstrukturen und wird nach erfolgter ENUKLEATION mit Chemotherapie und eventuell anschließender Radiatio behandelt [23, 24, 25].

Stadium IIIA entspricht T4a, N0, M0

Stadium IIIB entspricht T4b, N0, M0

Stadium 4

Das Stadium 4 umfaßt alle fortgeschrittenen Befunde mit extraokulärer Ausbreitung und Metastasierung. In diesem Fall gelten sowohl die palliative Chemotherapie als auch die perkutane Bestrahlung als die sinnvollsten Therapien. Zur Erfassung trilateraler Retinoblastome und intrakranieller Metastasen gilt die MRT als diagnostischer Standard [23, 24, 25].

Stadium IVA entspricht jedem T-Stadium, N1, M0

Stadium IVB entspricht jedem T-Stadium, jedem N-Stadium, M1

Reese-Ellsworth-Klassifikation

Reese und Ellsworth haben diese Staging-Einteilung entwickelt, welche sich bei der Beurteilung der Erhaltung der Sehfähigkeit und der lokalen Kontrolle der Retinoblastome bewährt hat:

Gruppe 1: Sehr gute Aussicht auf Erhaltung der Sehfähigkeit.

- a) Einzelner Tumor, kleiner als 4 Papillendurchmesser am oder hinter dem Äquator.
- b) Multiple Tumoren, kleiner als 4 Papillendurchmesser, alle hinter dem Äquator.

Gruppe 2: Gute Aussicht auf Erhaltung der Sehfähigkeit.

- a) Einzelner Tumor, 4 bis 10 Papillendurchmesser am oder hinter dem Äquator.
- b) Multiple Tumoren, 4 bis 10 Papillendurchmesser, alle hinter dem Äquator.

Gruppe 3: Erhaltung der Sehfähigkeit möglich.

- a) Jeder Tumor anterior des Äquators.
- b) Einzelner Tumor, größer als 10 Papillendurchmesser, posterior des Äquators.

Gruppe 4: Schlechte Aussichten auf Erhaltung der Sehfähigkeit.

- a) Multiple Tumoren, mehrere größer als 10 Papillendurchmesser.
- b) Jeder Tumor, der bis anterior der Ora serrata reicht.

Gruppe 5: Sehr schlechte Aussichten auf Erhaltung der Sehfähigkeit.

- a) Massiver Tumorbefall, der mehr als die Hälfte der Retina betrifft.
- b) Glaskörperabsiedlung.

1.2 Diagnostik des Retinoblastoms

1.2.1 Ophthalmologische Untersuchung

Die Diagnose des Retinoblastoms basiert trotz moderner Techniken zunächst immer auf einer sorgfältigen klinischen Untersuchung, insbesondere der indirekten Ophthalmoskopie und der Anamnese. Die Untersuchung sollte bei Mydriasis und aufgrund des Alters der Patienten in Vollnarkose erfolgen. Bei der Fundusuntersuchung müssen folgende Kriterien genau geprüft werden:

1. Unilaterale oder bilaterale Manifestation
2. Anzahl und Lage der Tumoren
3. Tumorfreiheit der Papille

Weiterhin sollte auf Folgeerscheinungen geachtet werden, insbesondere auf das Sekundärglaukom, das bei Invasion des Tumors in den vorderen Augenabschnitt auftritt.

1.2.2 Sonographie

Als bildgebendes Verfahren der ersten Wahl gilt im Bereich intraokulärer Raumforderungen die B-Bild-Sonographie. Das Ausbleiben psychischer Belastung, schnelle Durchführbarkeit, beliebige Wiederholbarkeit, sowie die Kostengünstigkeit lassen sich als wesentliche Vorteile dieser Methode anführen. Mit hochfrequenten Applikatoren ($\geq 7,5$ MHz) lassen sich Befunde weit unter 1 mm detektieren. Intraokulare Tumoren lassen sich besonders gut an der Grenzfläche zum liquiden, echofreien Glaskörper darstellen. Sie imponieren als echoreiche raumfordernde Strukturen. Bei geeigneten Schallköpfen lassen sich auch kleinere Verkalkungen im Tumor anhand der Schallauslöschungen darstellen. Auch indirekte Tumorzeichen wie Amotio retinae und Verdickungen der Retinae sind sonographisch erkennbar. Die fortgeschrittene Tumorerkrankung mit Infiltration der Orbita, retrobulbärer Tumorausbreitung und Infiltration

des Nervus opticus sind durch diese Methode diagnostizierbar. Außerhalb der anatomischen Grenzen der Orbita ist die Methode allerdings unbrauchbar.

1.2.3 Computertomographie

Um krankhafte Veränderungen im Schädel und der Orbita, besonders in Bezug auf den Retrobulbärraum und den Sehnerv beurteilen zu können, sind Schnittbildverfahren wie die MRT und die CT nötig. In der CT lassen sich Metastasierungen in das ZNS und auch das trilaterale Retinoblastom gut darstellen. Kalzifikationen werden gut abgebildet. Infiltrationen des Sehnervs hinter der Lamina cribosa lassen sich im hochauflösenden CT nach Kontrastmittel gut darstellen [25]. Destruktionen knöcherner Strukturen lassen sich deutlich besser darstellen. Hier liegt auch ein wesentlicher Vorteil gegenüber der Sonographie.

1.2.4 Knochenmark- und Liquorzytologie

Das Retinoblastom metastasiert am häufigsten hämatogen. Daher ist es sinnvoll, im Rahmen einer ophthalmologischen Untersuchung unter Vollnarkose, Knochenmark und Liquor zu punktieren. Allerdings sind diese beiden Methoden nur bei positivem Ausfall diagnostisch verwertbar und die Notwendigkeit vor allem der Knochenmarkbiopsie wird sehr in Frage gestellt [26].

1.2.5 Fluoreszenzangiographie

Die Fluoreszenzangiographie wird zur Darstellung von Gefäßen verwendet. Die Erkenntnis, dass das Retinoblastom von einem eigenen Gefäßnetz sowohl versorgt als auch drainiert wird, kann auch mittels der indirekten Ophthalmoskopie erhoben werden. Daher hat die Fluoreszenzangiographie in diesem Fall keine größere diagnostische Bedeutung.

1.2.6 Möglichkeiten der MRT-Diagnostik

Die MRT-Diagnostik hat sich mit fortschreitender Weiterentwicklung und Verbesserung inzwischen als unersetzliches Hilfsmittel in der Tumordiagnostik des Auges etabliert. Wie das CT wird auch die MRT als bildgebendes Verfahren zur Beurteilung des Retrobulbärraumes und des Sehnervs genutzt. Lange Zeit galt die MRT aufgrund der schlechten Möglichkeit, Kalk von Luft oder in bestimmten Situationen gar von Blut zu unterscheiden, als weniger spezifisch für das Retinoblastom als die CT [27]. Mittlerweile konnte anhand mehrerer Studien ein charakteristisches MR-Erscheinungsbild für Retinoblastome nachgewiesen werden. So stellen sich Retinoblastome im Vergleich zum Glaskörper hypointens in T2-Gewichtung und

hyperintens in T1-Gewichtung dar. Aufgrund des zunehmenden Globulingehaltes erscheint der Glaskörper in T1-Gewichtung abnormal hell. Der Albuminanteil nimmt mit zunehmender Malignität ab [28]. Auch zeigt sich eine deutliche Kontrastmittelaufnahme der Tumoren und auch Kalk lässt sich in über 60% der Fälle ab einer Partikelgröße von 2 mm nachweisen [29].

1.3 Therapieformen

1.3.1 Eukleation

Die häufigste Behandlungsmethode ist die Eukleation. Es ist die einzige Möglichkeit, welche die nötige operative Radikalität gewährleistet. Der Bulbus wird dabei unter Mitnahme eines möglichst langen Anteils des Nervus opticus entfernt. Ein Silikonimplantat dient als Platzhalter in der Orbita. Die Augenmuskeln und die Conjunctiva bulbi werden über dem Implantat vernäht. Die nachfolgende histologische Aufarbeitung des Bulbus und des Nervus opticus erlauben so die Beurteilung über die Infiltrationstiefe in die Aderhaut und in den Nervus opticus. Dem Befund kommt eine besondere Bedeutung zu. Infiltratives Wachstum korreliert mit einem erhöhten Risiko für Metastasierung. Daher gilt die Tumorfreiheit als wichtigstes prognostisches Kriterium.

1.3.2 Laser- und Kryokoagulation

Lokale Therapien werden vor allem in Kombination mit Chemotherapie erfolgreich in der Behandlung von intraokularen Retinoblastomen eingesetzt, insbesondere bei kleinen isolierten Tumoren, bei denen noch keine Glaskörperaussaat besteht. In der lokalen Therapie unterscheidet man hauptsächlich zwei Formen: die Laser- und die Kryokoagulation. Bei der Laserkoagulation wird in Narkose ein Laserstrahl durch die Pupille auf den Tumor gelenkt und das Tumorgewebe zerstört sowie die Blutversorgung des Tumors unterbunden. Die Laserbehandlung kommt bei kleineren Tumoren am hinteren Pol und in der peripheren Retina in Frage. Die Tumorbasis sollte nicht mehr als 3 mm und die Tumorprominenz nicht mehr als 2 mm betragen. Bei der Kryokoagulation wird von außen unter Kontrolle des Augenspiegels der Tumor mit einer Metallsonde lokalisiert und mehrmals durchgefroren. Hierdurch werden die kälteempfindlichen Tumorzellen zerstört. Diese Methode eignet sich für Tumoren der peripheren Retina, wobei die Tumorbasis nicht mehr als 4,5 mm [31] und die Tumorprominenz nicht mehr als 3 mm betragen sollte. Größere Tumoren müssen oft wiederholt kryokoaguliert oder die Methode durch andere Therapieverfahren ergänzt werden. Im Vergleich zu der Laserkoagulation geht bei der Kryokoagulation auch ein Großteil der gesunden Netzhaut verloren.

1.3.3 Brachytherapie

Bei der Brachytherapie wird ein Applikator, der auf der Innenseite isotopenbeschichtet ist (meist mit Ruthenium-106), im Bereich des Tumors von außen unter der Conjunctiva bulbi auf die Sklera aufgenäht. Nach Erreichen einer bestimmten Strahlendosis an der Tumorspitze wird der Applikator wieder entfernt. Das Retinoblastom ist ein relativ strahlensensibler Tumor, für eine lokale Strahlentherapie wird daher an der Tumorspitze eine Dosis von 35-40 Gy empfohlen [32]. Die Dauer des Verbleibens des Applikators auf dem Auge hängt von der Höhe des Tumors über der Retina ab. Im Bereich des Tumors wird eine hohe Strahlendosis erreicht, wobei das umliegende Gewebe geschont wird. Das Retinoblastom wird dann allmählich in ein inaktives Narbengewebe umgewandelt. Die Brachytherapie eignet sich für einzelne mittelgroße Tumoren und kann selbst noch bei einer begrenzten, lokalisierten Glaskörperaussaat mit Erfolg angewendet werden. Zudem kann diese Behandlung in Kombination mit anderen Therapieverfahren erfolgen, was als ein großer Vorteil des Verfahrens angesehen wird. Die Brachytherapie wird entweder als Primärtherapieverfahren oder nach vorausgehender Chemoreduktion oder anderen Therapieverfahren (Kryotherapie, Lasertherapie, Thermotheapie) angewendet. Die Komplikationen sind abhängig von der Lage des Tumors. Dabei sind die sekundäre Katarakt und die lokale Retinopathie am häufigsten.

1.3.4 Perkutane Strahlentherapie

Die perkutane Strahlentherapie erlaubt eine vollständige Tumorkontrolle unter Erhalt des Bulbus und eines brauchbaren Sehvermögens. Bei der Routinetechnik erfolgt eine Bestrahlung im seitlichen Feld mit Aussparung der Linse. Eine Vakuumkontaktlinse hält das Auge während der Bestrahlung in fester Position. Die Gesamtstrahlendosis wird in 25 Sitzungen appliziert. Die Fraktionierung hilft, die strahlenbedingten Nebenwirkungen zu reduzieren. Als Komplikationen können eine Strahlenretinopathie, Strahlenoptikusneuropathie, Optikusatrophie, Strahlenkatarakt, vermindertes Knochenwachstum, sowie eine Schädigung der Tränendrüse mit nachfolgenden Problemen eines trockenen Auges auftreten [33]. Als Langzeitkomplikation gilt bei der perkutanen Strahlentherapie der Zweittumor, gerade Kinder mit einem bilateralen Retinoblastom haben ein erhöhtes Risiko, an einem Sekundärtumor zu erkranken, welches durch die Bestrahlung weiterhin erhöht wird [14]. In den letzten 30 Jahren war die perkutane Bestrahlung die Standardtherapie fortgeschrittener bilateraler Retinoblastome und führte zu einer enormen Steigerung der Heilungsrate. Da 1/3 der auf diese Weise erfolgreich behandelten Patienten bis zum 30. Lebensjahr an einem Sekundärtumor erkrankten, hat diese Methode ihren Stellenwert

verloren. Sie sollte daher nur als letzte Therapiemöglichkeit in Frage kommen. Als Indikation für diese Therapiemethode gilt:

1. Tumoren mit einem Durchmesser von 10 mm
2. Glaskörperaussaat
3. multipler Tumorbefall im Auge
4. extraokulare Beteiligung

1.3.5 Chemotherapie

Die Chemotherapie nimmt einen wichtigen Platz in der Behandlung von intraokularen Retinoblastomen ein. Die Chemotherapie ist vor allem bei der Behandlung von extraokularem Tumorwachstum, bei bereits bestehender Metastasierung, bei bilateralem Retinoblastom, bei der Glaskörperaussaat und bei histologisch nachgewiesenem Einbruch in die Uvea und den Nervus opticus indiziert [34]. Es existieren verschiedene Therapieschemata. Substanzen wie Cylophosphamid, Carboplatin, Vincristin und Etoposid [35] werden intravenös verabreicht. Neben der Behandlung des fortgeschrittenen oder metastasierenden Tumorleidens werden auch die lokalen Wirkungen der Chemotherapie in die Behandlungskonzepte integriert. Eine Polychemotherapie führt zur Verkleinerung des Tumors, kann aber keine vollständige Tumorzerstörung erzielen [35]. Nach alleiniger Chemotherapie treten daher gehäuft Rezidive auf, weswegen jeder Tumor zusätzlich adjuvant behandelt werden muss. Die Chemotherapie kann auf verschiedene Weise kombiniert werden. Bei der sogenannten Thermochemotherapie wird nach Gabe von Carboplatin mittels Laser das Tumorgewebe erwärmt. Jeder einzelne Tumor wird dabei für ca. 10 bis 20 Minuten erhitzt. Die Wirksamkeit der Chemotherapie wird dadurch erhöht und damit eine vollständige Tumorzerstörung erreicht. Die Methode der Chemoreduktion nutzt die Chemotherapie, um den Tumor auf eine Größe zu reduzieren, ab der es möglich wird, ihn lokal zu behandeln. Eine weitere Therapieform ist die Prächemokryokoagulation. Hierbei wird 24 Stunden vor der Chemotherapie eine Kryokoagulation durchgeführt, um die Wirkstoffkonzentration des Chemotherapeutikums im Bulbus zu erhöhen. Diese Methode findet vor allem bei Tumoren mit Glaskörperaussaat Verwendung.

1.4 Prognose

Aufgrund der deutlichen Fortschritte in der Therapie werden heute 5-Jahres-Überlebensraten von bis zu 95% für uni- und bilaterale Retinoblastome angegeben. Dabei ist die Prognose unabhängig vom Geschlecht des Kindes. Eine Metastasierung entwickelt sich normalerweise innerhalb eines Jahres. Kinder, die keine Rückfälle innerhalb der ersten 5 Jahre nach Diagnose erlebt haben,

gelten als geheilt [36]. Die Prognose für Kinder mit Metastasierung ist dagegen schlecht. In den meisten Studien wird die 1-Jahres bis 18-Monate-Überlebensrate für Kinder mit hämatogener Metastasierung mit 50% angegeben [37, 38, 39]. Das Sehvermögen bei Patienten mit bilateralem Befall hängt vom Ausmaß des Tumors sowie der Effektivität der Therapie ab. Der Verlauf ist besser, wenn die Tumoren klein sind und kein Befall der Fovea besteht. Die Prognose für nicht betroffene Augen bei unilateralem Befall ist dagegen hervorragend, denn eine Entwicklung von Tumoren im kontralateralen Auge nach 3 Jahren ist selten [40]. Trilaterale Retinoblastome haben trotz aggressiver Behandlung eine sehr schlechte Prognose. Sie sind die häufigste Todesursache bei Kindern mit bilateralem Retinoblastom innerhalb der ersten 5 Jahre nach Diagnose [41]. Das mittlere Überleben nach Diagnose eines trilateralen Retinoblastoms liegt bei ca. 9 Monaten [42].