



Das Retinoblastom

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	2
1.1 Was ist ein Retinoblastom?	2
1.2 Wie erkennt man ein Retinoblastom? Symptome und Diagnose	2
1.3 Ablauf der Erstuntersuchung an der Universitäts-Augenklinik Essen	3
2. Klinik des Retinoblastoms	5
2.1 Tumorentstehung / Ausbreitung	5
2.2 Stadieneinteilung des Retinoblastoms	5
2.3 Vererbung/Genetik des Retinoblastoms	6
3. Die Behandlung des Retinoblastoms	7
3.1 Lokale Therapieverfahren	8
3.2 Systemische Chemotherapie	10
3.3 Lokale Chemotherapie-Protokolle	11
3.4 Strahlentherapie	13
3.5 Therapiekontrolle und Prognose	15

1. Einleitung

1.1 Was ist ein Retinoblastom?

Das Retinoblastom ist der häufigste kindliche Augentumor weltweit. In Deutschland erkranken jährlich 40-60 Kinder an einem Retinoblastom. Es handelt sich um einen bösartigen Tumor, der von genetisch veränderten, unreifen Netzhautzellen (sog. Retinoblasten) ausgeht und unbehandelt zum Tod führt. Gleichzeitig ist es eine der wenigen heilbaren Krebserkrankungen. Frühzeitig erkannt und behandelt überleben mehr als 97 % der kleinen Patienten.

Man spricht von einem einseitigen, sog. unilateralen Retinoblastom, wenn nur ein Auge erkrankt ist. Dies betrifft ca. zwei Drittel der erkrankten Kinder. Sind beide Augen von der Erkrankung befallen, spricht man von einem beidseitigen, sog. bilateralen Retinoblastom.

Im Folgenden möchten wir die Symptome, Diagnostik und Behandlung des Retinoblastoms beschreiben und auf die potentielle Erbllichkeit dieser Erkrankung eingehen.

1.2 Wie erkennt man ein Retinoblastom? Symptome und Diagnose

Der Tumor tritt praktisch immer im Kleinkindalter vor dem 5. Lebensjahr auf. Das durchschnittliche Alter bei der Diagnosestellung beträgt bei den einseitigen Retinoblastomen etwa 23 Monate und liegt bei den beidseitigen Retinoblastomen bei ca. 12 Monaten. Etwa 10 % der Retinoblastome sind bereits bei der Geburt nachweisbar, knapp die Hälfte im ersten Lebensjahr. Somit kommt den Screeninguntersuchungen und der Früherkennung der Erkrankung ein wichtiger Stellenwert zu. Es wurde zur Verbesserung der Diagnosestellung verpflichtend der Durchleuchtungstest nach Brückner in den U-Untersuchungskatalog aufgenommen. Dabei handelt es sich um eine Durchleuchtung beider Augen mittels einer speziellen Lampe. Bei fehlendem normalen Rotreflex der Augen ist zwingend eine augenärztliche Untersuchung angezeigt.

Da der Tumor in einem äußerlich unveränderten Auge bei Säuglingen und Kleinkindern wächst, kann er über längere Zeit symptomlos und unentdeckt bleiben. Insbesondere bei einseitigem Befall wird der Tumor häufig erst durch Spätsymptome wie beispielsweise einer Schielfehlstellung der Augen entdeckt, da das gesunde Auge den Sehverlust des erkrankten Auges problemlos kompensiert. Das häufigste Erstsymptom ist allerdings eine weiß erscheinende Pupille, eine sog. Leukokorie (s. Abb. 1). Häufige fällt diese Veränderung erstmals auf Fotos auf. Allerdings sollte die Leukokorie auch durch den oben beschriebenen Durchleuchtungstest im Rahmen der U-Untersuchungen detektiert werden.

Bei Fortschreiten der Erkrankung kann es zu einem Anstieg des Augeninnendrucks kommen, dann im weiteren Verlauf bedingt durch das Tumorwachstum zu einem schmerzhaften roten Auge. Weitere Symptome sind neben einer Sehverschlechterung (insbesondere bei beidseitiger Erkrankung), Schielfehlstellung, Entzündung des umgebenden Augengewebes mit Lidschwellung und Pupillenveränderungen.

Da in den meisten Fällen die ersten Symptome von den Eltern bemerkt werden, kommt dem zuerst auf-



Abb. 1: Leukokorie

gesuchten Kinder- oder Augenarzt eine Schlüsselfunktion zu. Es sollte eine zügige Untersuchung erfolgen und bei Unklarheiten eine Überweisung an eine entsprechende Fachklinik erfolgen.

Bei der Verdachtsdiagnose einer Retinoblastomerkrankung muss immer eine Augenuntersuchung in Narkose durchgeführt werden. Vor Beginn der Untersuchung werden beide Pupillen medikamentös erweitert, so dass der komplette Augenhintergrund beurteilt werden kann. Bei typischer Manifestation kann die Diagnose eines Retinoblastoms – bedingt durch die typische Manifestation - durch einen erfahrenen Augenarzt meist bereits im Rahmen dieser ersten Untersuchung gestellt und von anderen gutartigen Erkrankungen abgegrenzt werden.

Zu der weiteren Routinediagnostik gehört eine Kernspintomographie des Kopfes (Schädel-MRT), um die genaue Tumorausdehnung bestimmen zu können und ein Wachstum außerhalb des Auges auszuschließen. Sollten sich hierfür Anzeichen ergeben, muss gegebenenfalls durch die behandelnden Kinderonkologen Nervenwasser und Knochenmarksflüssigkeit auf einen Tumorbefall untersucht werden. Des Weiteren wird im Rahmen dieser Untersuchung der Kopf nach Anzeichen eines sog. trilateralen Retinoblastoms untersucht. Man versteht darunter die sehr seltene Kombination eines erblichen Retinoblastoms mit einem Hirntumor im Bereich der Zirbeldrüse. Es handelt sich hierbei um einen selbständig wachsenden Tumor, der feingeweblich der Struktur des Retinoblastoms ähnelt. Die Manifestation erfolgt meist gleichzeitig mit dem Retinoblastom. Eine kinderärztliche Mitbeurteilung ist somit essentiell, ebenso die Anbindung an eine erfahrene Sehschule, um insbesondere beidseitig betroffenen Kindern eine bestmögliche Unterstützung und Förderung bezüglich der Sehminderung anbieten zu können. Ebenfalls muss eine genetische Untersuchung und Mitbeurteilung zwingend erfolgen, um eine mögliche Erblichkeit der Erkrankung ausschließen zu können.

1.3 Ablauf der Erstuntersuchung an der Universitäts-Augenklinik Essen

Wird uns ein Kind mit dem Verdacht auf ein Retinoblastom zugewiesen, so erfolgt zunächst nach einem ersten Gespräch über die Vorgeschichte (Familie, Schwangerschaft, Geburt, Entwicklung, Erkrankungen) und der Aufklärung durch die Anästhesie am folgenden Tag eine Untersuchung beider Augen in Kurznarkose. Die Kinder müssen für diese Untersuchung nüchtern sein. Die genauen Vorgaben bezüglich der Nüchternperiode werden im Narkosevorgespräch mit unserer Anästhesie besprochen. Am Tag der Untersuchung werden beide Augen medikamentös erweitert, um eine vollständige Untersuchung der Netzhaut zu ermöglichen. Hierfür werden von unserem Pflegepersonal beidseits Augentropfen in einem 10minütigen Intervall über wenigstens 30 Minuten appliziert. Das Kind wird dann von der Station vor den Operationsbereich gebracht. Eine Begleitung durch die Eltern in den Operationssaal ist leider aus hygienischen Gründen nicht möglich. Im Operationsbereich werden dann beide Augen sehr gründlich untersucht. Es wird die komplette Netzhaut beurteilt, der Augendruck gemessen, die Tumorausdehnung mit einer speziellen Kamera fotografiert sowie die Tumorgöße mittels Ultraschall vermessen. Im Rahmen dieser Untersuchung erfolgt ebenfalls eine Blutentnahme für das MRT und die genetische Analyse.

Die Untersuchung wird nach Möglichkeit direkt morgens durchgeführt und dauert ca. 30 Minuten. Im Anschluss wird das Kind in dem Aufwachraum der Anästhesie engmaschig überwacht. Je nach Alter des Kindes muss eine ggf. eine stationäre Aufnahme mit einer 24stündigen Überwachung erfolgen. Unmittelbar im Anschluss an die Untersuchung erfolgt ein ausführliches Gespräch mit den Eltern über die erhobenen Befunde und eine kurze Darstellung der möglichen therapeutischen Konsequenzen. Die genaue Therapie wird im Rahmen einer Tumorkonferenz mit allen beteiligten Fachdisziplinen (Augenklinik, Kinderklinik, Strahlenklinik, Röntgendiagnostik, Humangenetik) für jedes Kind individuell erarbeitet und schnellstmöglich umgesetzt. Die geforderten Zusatzuntersuchungen wie Schädel-MRT, kinderonkologische Mitbeurteilung, humangenetische Beratung und Anbindung an die Sehschule erfolgen in den nachfolgenden Tagen.

Da es klinisch stumme Verlaufsformen der Erkrankung gibt (z. B. Retinome), werden sowohl die Eltern als auch die Geschwister augenärztlich untersucht und, falls erforderlich, eine Blutprobe der übrigen Familienmitglieder an die Humangenetik weitergeleitet. Hierbei soll die familiäre, vererbte Form der Retinoblastomerkrankung ausgeschlossen werden. Die genetische Beratung von Eltern, die ein erkranktes Kind haben oder selbst erkrankt sind, ist zwingend erforderlich, um eine verlässliche Berechnung des Erkrankungsrisikos der Nachkommen zu ermöglichen.

Meist muss man daher mit einem mehrtägigen Aufenthalt in unserem Klinikum rechnen. Nach Absprache kann eine Unterbringung im Elternhaus der Essener Elterninitiative für krebskranke Kinder (s. Kontaktadressen) arrangiert werden.



Abb. 2+3: Untersuchung im Augenoperationssaal

2. Klinik des Retinoblastoms

2.1 Tumorentstehung / Ausbreitung

Das Retinoblastom entsteht in der Netzhaut und kann sich in verschiedene Richtungen ausbreiten. Bei einem Wachstum in Richtung des Augeninneren können sich Tumorzellen von der Oberfläche lösen und im Glaskörperraum schweben. In diesem Fall spricht man von einer sog. Glaskörperaussaat des Tumors. Das klinische Bild erinnert an eine Schneekugel. Die abgelösten Tumoranteile können sich dabei an anderen Stellen der Netzhaut ansiedeln und so weitere Tumoren ausbilden. Ebenso können sie in die vorderen Augenabschnitte wandern, was eine Therapie der Erkrankung deutlich erschwert.

Bei einem Wachstum in Richtung der äußeren Augenhüllen tritt oft eine begleitende Netzhautablösung auf. Hier führen abgelöste Tumoranteile zu einer Tumorentstehung unter die Netzhaut. Es besteht eine erhöhte Gefahr für eine Ausbreitung des Tumors hinter das Auge. Zunächst kann die Aderhaut mitbetroffen sein, in fortgeschrittenen Fällen kann es zu einer Beteiligung der Lederhaut oder zu einem Tumordurchbruch in die Augenhöhle kommen. In solchen Fällen ist eine Chemotherapie über die Vene meist unumgänglich, um eine systemische Tumorausbreitung im Sinne einer Metastasierung möglichst zu verhindern.

Eine weitere Ausbreitungsmöglichkeit ist das Wachstum des Tumors entlang des Sehnervs. Hierbei kann es zu einer Mitbeteiligung der Gehirnstrukturen, der Hirnhaut und der Liquorräume kommen. Auch in diesem Fall ist oftmals eine Chemotherapie mit einer ergänzenden Bestrahlung der Augenhöhle unumgänglich.

2.2 Stadieneinteilung des Retinoblastoms

Im Rahmen der Erstuntersuchung wird das genaue Stadium der Tumorausbreitung für jedes Auge einzeln bestimmt. Hierbei wird weltweit die sog. ABC-Klassifikation genutzt. Sie ist entscheidend bezüglich Prognose und zu wählender Therapieform.

Im Stadium A finden sich umschriebene, kleine Tumoren, die auf die Netzhaut beschränkt sind und mindestens 3 mm vom Netzhautzentrum und 1,5 mm vom Sehnerv entfernt sind. Im Stadium B finden sich alle anderen auf die Netzhaut beschränkten Tumoren. Im Stadium C finden sich Tumoren mit einer begrenzten, die Netzhaut überschreitenden Aussaat und im Stadium D große, multiple Tumoren mit diffuser Aussaat und Abhebung der Netzhaut. Das Stadium E beschreibt große Tumoren mit Komplikationen wie Erhöhung des Augendrucks, Tumorausbreitung in die vordere Augenkammer, Tumorstromung außerhalb des Auges und beginnende Schrumpfung des Auges. In diesem Stadium ist in der Regel eine Therapie mit dem Ziel, das Auge zu erhalten, nicht mehr möglich.

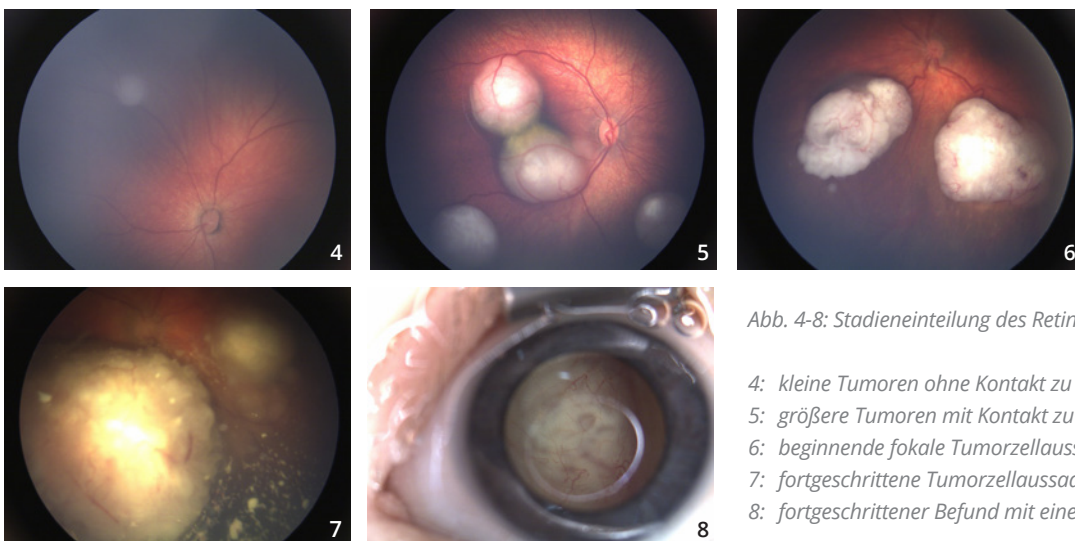


Abb. 4-8: Stadieneinteilung des Retinoblastoms

- 4: kleine Tumoren ohne Kontakt zu sehrelevanten Strukturen;
- 5: größere Tumoren mit Kontakt zu sehrelevanten Strukturen;
- 6: beginnende fokale Tumorzellaussaat im Auge;
- 7: fortgeschrittene Tumorzellaussaat;
- 8: fortgeschrittener Befund mit einem das Auge ausfüllenden Tumor.

2.3 Vererbung/Genetik des Retinoblastoms

Die humangenetischen Analyse und Beratung hat eine Schlüsselfunktion in der Therapie und Nachsorge des Retinoblastoms (s. auch Register 3 Patientenordner). Man unterscheidet eine erbliche und eine nicht-erbliche Form des Retinoblastoms. Die Mehrzahl der Fälle entsteht neu, d. h. die Erkrankung ist bei keinem der Angehörigen nachzuweisen. Man spricht von einer sporadischen Erkrankung. Bei den übrigen 10 % sind bereits weitere Erkrankungen in der Familie bekannt. Man spricht von einem familiären Retinoblastom. Der Retinoblastomentstehung zugrunde liegt eine Veränderung des genetischen Materials im Retinoblastom-Gen (RB1-Gen). Damit es zu einer Tumorentstehung kommt, müssen beide Kopien des RB1-Gens inaktiviert werden.

Die nicht-erbliche Form geht von zwei Veränderungen in einer einzigen Netzhautzelle aus und kann deshalb nicht an eigene Kinder weitergegeben werden. Sie liegt bei ca. 60% der betroffenen Kinder vor. Sie ist stets einseitig, und es findet sich in dem betroffenen Auge nur ein einziger Tumor. Bei Kindern mit nur einseitig auftretendem Retinoblastom liegt in 90 % die nicht-erbliche Form des Retinoblastoms vor. In den verbliebenen 10 % der Fälle handelt es sich jedoch trotz einseitiger Erkrankung um ein erbliches Retinoblastom, so dass bei den Nachkommen von einem erhöhten Risiko ausgegangen werden muss (1-7%). Für Geschwister von einseitig erkrankten Kindern wurde ein Wiederholungsrisiko von 1 % ermittelt.

Die erbliche Form tritt hingegen bei etwa 40% aller Patienten auf. Im Unterschied zur nicht-erblichen Form liegt bereits eine Veränderung des Retinoblastom-Gens in den Keimbahnzellen auf (germinale Mutation). Es ist somit in allen Körperzellen die genetische Veränderung vorhanden. Durch den Verlust der zweiten Kopie des Retinoblastom-Gens in mindestens einer Netzhautzelle entsteht der Tumor. Daher betrifft das erbliche Retinoblastom meist beide Augen, und es finden sich häufig mehrere Tumoren in einem Auge. Bei der erblichen Form der Retinoblastomerkrankung ist zwingend eine lebenslange onkologische Nachsorge erforderlich, da – insbesondere auch in Abhängigkeit der gewählten Therapiemethode – ein erhöhtes Risiko für andere Krebserkrankungen besteht. Des weiteren besteht das Risiko einer Vererbung der Erkrankung an die Nachkommen. Man spricht dann von einem familiären Retinoblastom.

Beim familiären Retinoblastom sind meist alle Beteiligten beidseits erkrankt. Aufgrund des Erbgangs wird von dem betroffenen Elternteil die krankheitsverursachende Veränderung mit einem Risiko von nahezu 50 % an die Nachkommen vererbt. Wegen einer unvollständigen Penetranz (nicht alle Genträger erkranken) ist das tatsächliche Erkrankungsrisiko jedoch geringer. In seltenen Fällen überwiegen in einer Familie einseitige Erkrankungen (verminderte Expressivität). Die Tumordisposition wird dann auch über nicht erkrankte Angehörige weitergegeben, so dass auch für die Kinder nicht erkrankter Angehöriger ein erhöhtes Risiko besteht.

Oben beschriebene Ausführungen zeigen den Stellenwert der genetischen Analyse und Beratung. Zum einen kann das Risiko einer möglichen Vererbung bestimmt werden, so dass entsprechende Vorkehrungen getroffen werden können, wie beispielsweise eine zeitnahe Untersuchung neugeborener Kinder familiär erkrankter Retinoblastomfamilien. Zum anderen bestimmt die genetische Variante der Erkrankung die Häufigkeit der erforderlichen Kontrolluntersuchungen der betroffenen Kinder. Bei nicht-genetisch verursachter Erkrankung können relativ langfristige Kontrollintervalle gewählt werden, wohingegen genetisch erkrankte Kinder relativ häufig in Narkose untersucht werden müssen, um einen Krankheitsprogress und das Auftreten neuer Tumoren nicht zu verpassen. Generell können bei der genetisch verursachten Form der Erkrankung neue Tumoren bis zur Vollendung des sechsten Lebensjahres auftreten. Ebenfalls sollte das oben beschriebene Risiko der Entwicklung von Zweittumoren nicht vernachlässigt werden, so dass eine lebenslange onkologische Nachsorge zwingend erforderlich ist.

3. Die Behandlung des Retinoblastoms

Grundsätzlich steht bei der Wahl der Therapie der Erhalt des Lebens über dem Erhalt des Auges und des Sehvermögens. Entscheidend für den Therapieerfolg und das Überleben ist die vollständige Zerstörung bzw. Entfernung des Tumors. In fortgeschrittenen Fällen kann es deshalb notwendig sein, das betroffene Auge zu entfernen, um das Überleben des Kindes zu sichern. Dies gilt insbesondere dann, wenn das Sehvermögen des erkrankten Auges erloschen ist. In allen anderen Fällen muss sorgfältig geprüft werden, ob eine Zerstörung des Tumors unter Erhalt des betroffenen Auges und einer nutzbaren Funktion möglich ist, ohne dabei die Überlebenschance des betroffenen Kindes zu verschlechtern oder ihm eine nicht angemessene therapiebedingte Belastung zuzumuten.

Die individuelle Therapieempfehlung wird von der Ausdehnung des Tumorleidens, dem Alter des Kindes und dem einseitig oder beidseitigen Befall der Augen bestimmt. Eine enge Zusammenarbeit zwischen Augenärzten, Radiologen, Humangenetikern, Strahlentherapeuten, Kinderärzten und den betroffenen Eltern ist zwingend erforderlich.

Bei der Retinoblastomerkrankung sind regelmäßige Nachkontrollen in Narkose erforderlich, um das Therapieansprechen beurteilen zu können, sowie neue Tumormanifestationen frühzeitig zu erkennen und zu behandeln. Insbesondere im ersten Behandlungsjahr bei beidseitiger Erkrankung sind zum Teil sehr engmaschige Kontrollen erforderlich, welche eine hohe familiäre Belastung darstellen können.

Therapie des einseitigen Retinoblastoms

Bei fortgeschrittenen, einseitigen Tumoren mit weitgehendem Verlust des Sehvermögens stellt die Entfernung des Auges, die sogenannte Enukleation, die sicherste Behandlungsmethode dar. Durch die vollständige Entfernung des Tumors wird gleichzeitig bei den nicht-erblichen Retinoblastomen das betroffene Kind von seinem Tumorleiden geheilt, sofern das Tumorwachstum auf das Auge beschränkt ist. Wird das Retinoblastom frühzeitig entdeckt, kann ein Versuch des Augenerhalts unternommen werden. Hier kommt insbesondere die lokale Chemotherapie oder lokale Strahlentherapie (Brachytherapie), ggfs. in Kombination mit anderen Behandlungsmethoden, in Frage. Die verschiedenen lokalen Therapieformen werden in Abschnitt 3.1 erläutert. Da einseitige Retinoblastome meist erst sehr spät erkannt werden und die Tumoren dann oftmals bereits das komplette Auge ausfüllen, sind die betroffenen Augen auch sehr häufig zum Zeitpunkt der Erstdiagnose erblindet. Die Entfernung des meist erblindeten Tumorauges bedeutet für das Kind deshalb keine veränderte Wahrnehmung oder schlechtere Orientierung.

Das operative Vorgehen und die prothetische Versorgung wird in Abschnitt 3.1 genauer erläutert.

Therapie des beidseitigen Retinoblastoms

Das Ziel jeder Therapie ist die vollständige Tumorzerstörung unter Erhalt eines möglichst guten Sehvermögens an zumindest einem Auge. Sofern möglich sollten die Tumoren lokal behandelt werden, da hier eine Beeinträchtigung des kompletten Körpers als sehr gering eingestuft wird. Kommt eine solche Behandlung nicht mehr in Frage, weil bereits zu große Tumoren oder sogar eine Glaskörperaussaat vorliegt, kann in vielen Fällen durch eine lokale oder systemische Chemotherapie eine Verkleinerung der Tumoren angestrebt werden. Nach Verkleinerung der Tumoren kann dann häufig eine ergänzende lokale Therapie durchgeführt werden. Oftmals findet sich bei beidseitiger Erkrankung in einem Auge ein sehr weit fortgeschrittener Befund, so dass der Erhalt dieses Auges nicht sinnvoll erscheint. Sollte jedoch an dem besseren Auge eine Chemotherapie über

die Vene notwendig sein, kann mit der Enukleation des stärker betroffenen Auges zunächst gewartet werden, da manchmal unter der Therapie eine massive Tumorrückbildung eintritt und eine augenerhaltende Behandlung möglich werden kann. Wenn allerdings das schlechtere Auge bereits erblindet ist oder eine Infiltration des vorderen Augensegments oder des Sehnervs besteht, gibt es oftmals keine Alternative zur Enukleation.

Sollte es am einzigen Auge unter maximaler Therapie zu einer Befundverschlechterung kommen, kann ggf. über eine ergänzende Bestrahlung ein Versuch des Augenerhalts unternommen werden. Bei der Notwendigkeit einer Bestrahlung sollte nach Möglichkeit eine Protonenstrahltherapie durchgeführt werden. Die bislang verwendete perkutane Strahlentherapie ist mit einem deutlich erhöhten Risiko für die Entstehung weitere bösartiger Tumoren verbunden und sollte daher vermieden werden.

Ist allerdings kein nützliches Sehvermögen zu erwarten, so kann unter Umständen die Entfernung des zweiten Auges die beste Therapieoption darstellen, um das Leben des Kindes nicht zu gefährden.

3.1 Lokale Therapieverfahren

Neben der systemischen Chemotherapie steht eine Vielzahl lokaler Therapieverfahren zur Verfügung, welche nachfolgend kurz erläutert werden.

Enukleation

Darunter versteht man die operative Entfernung des Auges. Sie ist bei erblindeten Augen die einzig sinnvolle Therapieoption. Das Auge wird dabei in Vollnarkose mit einem möglichst langen Anteil des Sehnervs entfernt. Lider, Tränendrüse und Muskeln werden nicht beeinträchtigt, so dass kosmetisch oftmals ein sehr gutes Ergebnis erzielt werden kann. Als Platzhalter wird in die Tiefe der Augenhöhle ein Kunststoffimplantat eingesetzt. Darüber werden die Muskeln sowie die Bindehaut vernäht.

Unmittelbar nach dem Eingriff können Schmerzen auftreten, es kann zu einem Bluterguss in die Augenhöhle kommen sowie in extrem seltenen Fällen zu einer Entzündung. Nach der Entfernung des Auges ist ein stationärer Aufenthalt von ungefähr 2 Tagen notwendig.

Etwa 10 bis 14 Tage nach der Operation sollte ein erstes Glasaugen angepasst werden. Die Prothesenanpassung erfolgt über ein Kunstaugeninstitut, den sog. Ocularisten. Die Prothese wird aus Glas oder Kunststoff dem Partnerauge individuell entsprechend angefertigt und kann oft kaum von einem natürlichen Auge unterschieden werden (s. Abb.4). Durch die über dem Platzhalter vernähten Muskeln werden die Augenbewegungen des verbleibenden Auges in begrenztem Ausmaß durch die Prothese mitgemacht. Das künstliche Auge wird in den Bindehautsack eingesetzt und sollte nach Möglichkeit täglich gereinigt werden. Mit dem Wachstum der Augenhöhle müssen die Kunstaugen regelmäßig neu angepasst werden.

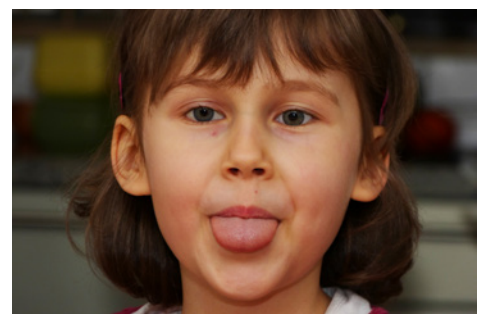


Abb. 9-11: Enukleation und Augenprothese

Das entnommene Auge wird histologisch feingeweblich aufgearbeitet. Hierbei wird insbesondere auf eine Tumorzellausbreitung in den Sehnerven oder die Aderhaut geachtet, da hierdurch ein erhöhtes Risiko für eine Metastasierung des Tumors besteht und ggf. eine Chemotherapie notwendig wird. Die Analyse und Aufarbeitung des entnommenen Gewebes dauert ca. 14 Tage – bei Vorliegen des Befundes werden Sie von uns informiert. Des weiteren erfolgt bei jeder Enukleation zudem die Entnahme von Tumorgewebe, um eine humangenetische Untersuchung durchführen zu können und damit eine möglichst genaue Aussage über das Vererbungsrisiko treffen zu können. Auch eine Entnahme zu Forschungszwecken zur Untersuchung neuer Therapiemethoden und zur Verbesserung der Früherkennung ist in Absprache möglich.

Laserkoagulation

Bei der Laserkoagulation wird in Narkose ein Laserstrahl durch die Pupille auf den Tumor gelenkt und das Tumorgewebe durch Hitze zerstört. Die Laserbehandlung kann insbesondere bei kleineren, zentraler gelegenen Tumoren angewendet werden. Bei einer Tumurlage sehr weit außen, kann diese Therapie aufgrund eines erhöhten Verletzungsrisikos der Regenbogenhaut und Linse mit konsekutivem Blendempfinden meist nicht durchgeführt werden. Weitere Risiken sind, neben der Verletzung der Regenbogenhaut und Linse, Blutungen im Auge, und eine Tumorzellverschleppung im Auge. Oftmals ist eine wiederholte Behandlung erforderlich.

Kryokoagulation / Vereisung

Der Tumor wird bei dieser Therapiemethode von außen mit einer speziellen Metallsonde lokalisiert und mehrmals durchgefroren (s. Abb. 20). Hierdurch werden die kälteempfindlichen Tumorzellen zerstört. Die Therapie eignet sich für kleine und mittlere Tumoren im äußeren Netzhautbereich, größere Tumoren müssen oft wiederholt oder durch andere Therapieverfahren ergänzt behandelt werden. Im Vergleich zu der Laserkoagulation geht allerdings auch ein größerer Teil gesunder Netzhaut verloren. Die Behandlung verursacht zudem eine vorübergehende Schwellung der Lider und der Bindehaut.

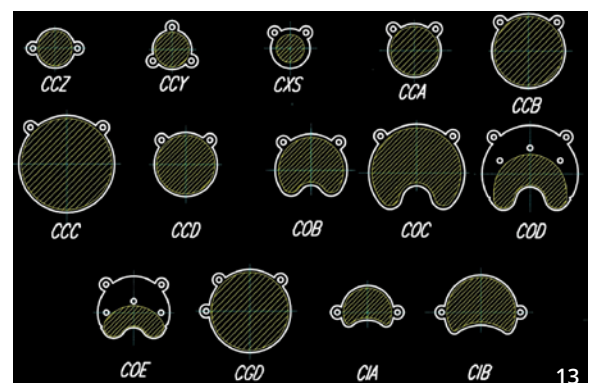
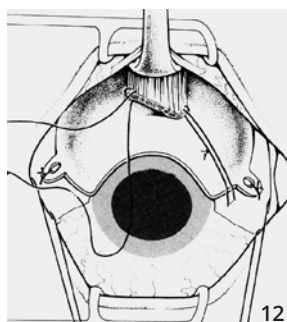
Behandlung mit Strahlenträgern /Brachytherapie

Bei der Brachytherapie wird ein Strahlenträger, der auf seiner Innenseite mit einem strahlenden Material beschichtet ist (meist Ruthenium-106) operativ im Bereich des zu behandelnden Tumors nach Eröffnen der Bindehaut von außen auf die Lederhaut aufgenäht. Nach dem Erreichen einer bestimmten Strahlendosis an der Tumorspitze wird der Strahlenträger operativ wieder entnommen. Es sind somit zwei Operationen in Vollnarkose notwendig. Je nach Größe des zu behandelnden Tumors stehen unterschiedlich große Applikatortypen zur Verfügung. Abb. 12 und 13 zeigen eine schematische Darstellung der Applikatoraufnähtung, sowie die unterschiedlichen Applikatortypen.

Abb. 12+13: Applikatoren

12: Intraoperatives Skizze eines auf das Auge aufgetragenen Strahlenträgers, sog. Applikator.

13: Unterschiedliche Applikatortypen.



Die Dauer der Strahlentherapie wird von der Höhe des Tumors beeinflusst und von Medizophysikexperten genau berechnet. Während der Therapie, die im Schnitt zwischen einem und drei Tagen andauert, muss das Kind aus rechtlichen Gründen isoliert bleiben, wobei nach entsprechender Aufklärung ein Elternteil mitaufgenommen und bei dem Kind bleiben darf. Das Verlassen des zugewiesenen Zimmers ist dabei bis zur Entfernung des Strahlenträgers dem Kind nicht gestattet.

Bei dieser Therapieform wird lokal eine hohe Strahlendosis im Bereich des Tumors erreicht, wobei das umliegende Gewebe weitgehend geschont wird. Das strahlensensible Retinoblastom wird dann allmählich in ein inaktives Narbengewebe umgewandelt. Im Gegensatz zur herkömmlichen Bestrahlung besteht hier keinerlei Risiko für durch die Bestrahlung verursachte Zweittumoren.

Dieses sehr gut untersuchte Therapieverfahren mit einem geringen Risiko einer Reaktivierung des Tumors eignet sich für einzelne mittelgroße Retinoblastome. Die Komplikationen sind abhängig von der Lage des Tumors, in den meisten Fällen allerdings mehr als überschaubar. Es kann zu einer Linsentrübung kommen, eine strahlenbedingte Schädigung der Netzhaut oder eine Sehnervenschädigung eintreten, die zur Sehverschlechterung führen und auch Blutungen sowie Durchblutungsstörungen im Auge verursachen können.

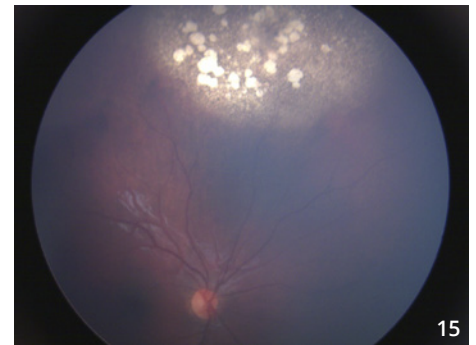
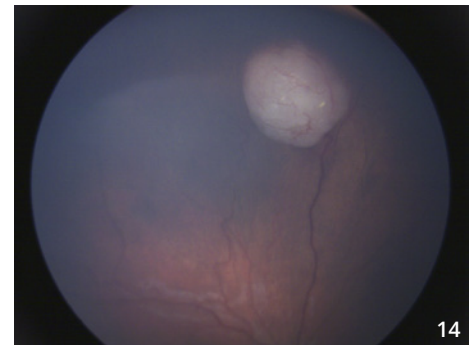


Abb. 14+15: Heilungsverlauf nach Brachytherapie:

Das ehemals kugelige Retinoblastom (14) stellt sich nun als glatte Narbe dar. (15)

3.2 Systemische Chemotherapie

Die systemische Chemotherapie ist in den letzten Jahren zu der am häufigsten angewandten Methode in der augenerhaltenden Therapie des beidseitigen Retinoblastoms geworden. Grund hierfür ist das erhöhte Auftreten von Zweittumoren nach perkutaner Radiatio (s. unten), welche zuvor als Goldstandard in der Therapie der strahlensensiblen Retinoblastome galt. Bei der systemischen Chemotherapie werden Medikamente wie Carboplatin, Vincristin und Etoposid über eine Vene (intravenös) verabreicht und erreichen so die Tumorgefäße, um hier wirksam zu werden. Um eine komplikationslose Verabreichung zu garantieren, wird häufig zunächst ein sog. Port-System implantiert. Hierdurch wird ein dauerhafter und bequemer Zugang in das Gefäßsystem ermöglicht. Der direkt unter die Haut auf Höhe des Schlüsselbeins eingesetzte Port dient dabei als Einfüllstutzen. Von hier aus führt ein Siliconschlauch über das Venensystem direkt in die großen Blutgefäße vor dem Herzen.

Je nach vorliegendem Befund werden 4 bis 6 Blöcke Chemotherapie verabreicht, meist in einem Abstand von 3 bis 4 Wochen. Moderne Studien haben zeigen können, dass mit der systemischen Chemotherapie, insbesondere in Kombination mit einer weiteren lokalen Therapie, eine hohe lokale Tumorkontrollrate erreicht werden kann. Zu den ergänzenden lokalen Therapieformen zählen beispielsweise die Brachytherapie und die sogenannte Thermochemotherapie (TCT). Bei der TCT wird nach Gabe von Carboplatin eine Erwärmung des Tumorgewebes mittels Laserbehandlung im Augenoperationssaal unter Narkose durchgeführt. Durch die ergänzende Thermochemotherapie wird die Wirksamkeit der Chemotherapie verbessert und das Rezidivrisiko gesenkt.

Eine weitere Therapieform ist die sogenannten Chemoreduktion, entweder systemisch oder lokal im Sinne einer intraarteriellen Chemotherapie. Hierdurch wird der Tumor entsprechend verkleinert, so dass er anschließend einer lokalen Therapie (Kryo-, Laser- oder Brachytherapie) zugänglich wird.

Wird nach Enukleation eines an Retinoblastom erkrankten Auges ein Tumorwachstum außerhalb des Auges beobachtet, wie beispielsweise ein großflächiger Einbruch in die Aderhaut oder eine Infiltration des Sehnervs jenseits des Auges nachgewiesen, ist ebenfalls eine ergänzende (adjuvante) Chemotherapie angezeigt. Je nach Befundausprägung sind dabei 3 bis 6 Blöcke Chemotherapie erforderlich. Ebenfalls kann bei eingetretener Metastasierung die Überlebensrate der Kinder durch eine Chemotherapie gebessert werden.

Die Aufklärung über Nebenwirkungen und Risiken der systemischen Chemotherapie erfolgt in einem ausführlichen Aufklärungsgespräch mit den behandelnden Kinderonkologen.

3.3 Lokale Chemotherapie-Protokolle

Intraarterielle Chemotherapie (IAC)

Die intraarterielle Chemotherapie stellt ein relativ neues, hochpotentes Therapieverfahren in der Behandlung der Retinoblastome dar. Sie bietet den Vorteil einer hohen lokalen Wirkstoffkonzentration bei einer gleichzeitig verminderten systemischen Chemotherapiebelastung der kleinen Patienten. Sie wird seit ca. 15 Jahren in der jetzigen Form angewendet.

Es handelt sich dabei um einen hochkomplexen, mehrstündigen Eingriff in Vollnarkose unter stationären Bedingungen. Die Aufnahme erfolgt über die Kinderklinik. Neben der erforderlichen Durchleuchtung ergeben sich weitere spezifische Risiken, die wesentlich durch die Katheterisierung von wichtigen Blutgefäßen bei in der Regel kleinen Kindern bedingt sind. Daher wird dieser Eingriff erst ab einem Alter von 6 Monaten und einem vorgegebenen Mindestgewicht durchgeführt. Letztlich wird ein chemotherapeutisches Medikament (in der Regel Melphalan) mittels eines



Abb. 16: Durchführung der intraarteriellen Chemotherapie

über eine Beinarterie bis zur augenversorgenden Arterie vorgeschobenen Katheters direkt in das Blutgefäßsystem des Auges gegeben. Abhängig von Therapieansprechen und klinischem Befund werden 3 Zyklen in einem Abstand von 3-4 Wochen verabreicht.

Im Allgemeinen sind die beschriebenen Ergebnisse gut. Sehr häufig zeigen auch fortgeschrittene Tumoraugen ein sehr gutes Therapieansprechen und oftmals eine langfristige Tumorkontrolle. Hierbei wäre vor allem darauf hinzuweisen, dass bei gutem Tumoransprechen, ein geringeres Rezidivrisiko beschrieben und die Anzahl neu auftretender Tumoren minimiert zu werden scheint. Es sind allerdings auch drastische Nebenwirkungen wie Nervenlähmungen, Netzhautablösungen, Glaskörperblutungen und Thrombosen der augenversorgenden Arterie beschrieben worden, die unter Umständen zur Erblindung des betroffenen Auges führen können und den dauerhaften Augenerhalt verhindern. Das sollte in der Therapieplanung berücksichtigt werden – insbesondere dann, wenn das einzig gut sehende Auge therapiert werden muss.

Eine weitere, bislang nicht abschließend geklärte Problematik ist das Risiko der bei dieser Therapie erforderlichen wiederkehrenden Durchleuchtung. Insbesondere bei Kindern vor Vollendung des ersten Lebensjahres und der erblichen Variante der Retinoblastomerkrankung fürchtet man im Langzeitverlauf einen Anstieg der strahlenbedingten Zweittumoren, wobei sich dies über einen Nachbeobachtungszeitraum von über 10 Jahren bislang nicht bestätigen lässt.

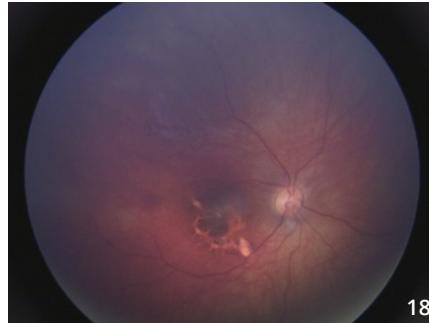
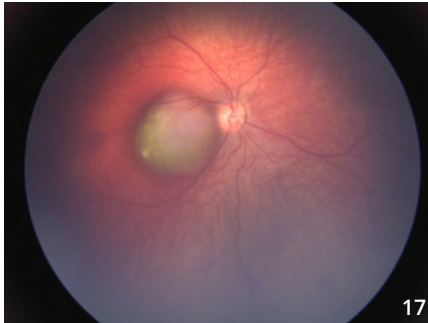


Abb. 17+18: Heilungsverlauf nach intra-arterieller Chemotherapie

Nach dreimaliger lokaler Chemotherapie hat sich der zentral gelegene Tumor (17) vollständig zurückgebildet (18).

Die verbliebenen Tumoranteile sind inaktiv.

Intravitreale Chemotherapie (IVC)

Die intravitreale Chemotherapie (Eingabe von Medikamenten in den Glaskörperraum) ist in den letzten Jahren zu einer wichtigen Therapieoption in der Behandlung des Retinoblastoms geworden.

Insbesondere wird diese Therapieform zur Bekämpfung der Glaskörperaussaat, seltener auch zur Therapie einzelner kleiner zentral gelegener Tumoren verwendet. Die ursprünglich geäußerten Befürchtungen, es könne im Rahmen der intravitrealen Chemotherapie zu Tumorzellverschleppung mit extraokularem Tumorwachstum kommen, haben sich nicht bestätigt. Die am häufigsten verwendeten Medikamente sind Melphalan (25µg) und Topotecan (20µg).

Die Injektion darf nur unter besonderen Sicherheitsmaßnahmen durchgeführt werden. Dazu gehören die „Weichmachung“ des Auges durch die Eröffnung der vorderen Augenkammer um einen Medikamentenreflux zu verhindern. Weiterhin werden die Tränenwege mit Silikonstöpseln passager verschlossen und es wird unmittelbar nach der Medikamentengabe eine Vereisung an der Injektionsstelle durchgeführt. (s. Abb. 9). Alle diese Maßnahmen dienen dazu, eine Verschleppung von Tumorzellen mit der Gefahr des Wachstums eines Retinoblastoms außerhalb des Auges mit entsprechender Verschlechterung der Überlebensprognose zu minimieren. Generell werden 3 Injektionen im Abstand von 7-10 Tagen verabreicht, bei unzureichendem Ansprechen wird eine solche Serie wiederholt.



Abb. 19+20: Einspritzen des Chemotherapeutikums in das Auge (19) und anschließendes „Frieren“ der Einstichstelle, um eine Tumoraussaat zu vermeiden (20).

Langzeitergebnisse einer New Yorker Gruppe zur IVC mit einem Nachbeobachtungszeitraum von mehr als 4 Jahre zeigen, dass in dieser Serie bislang weder eine Tumorzellverschleppung noch Retinoblastom-assoziierte Todesfälle auftraten. Des Weiteren konnten über 90% der mit Glaskörperaussaat erkrankten Auge erhalten werden.

Mittlerweile ist allerdings auch bekannt, dass ungeachtet der erfolgreichen lokalen Tumorkontrolle, mit Funktionseinbußen des therapierten Auges zu rechnen ist. Es konnten Änderungen im Elektroretinogramm (objektives Verfahren zur Funktionsprüfung der Netzhaut) in Abhängigkeit der Anzahl der Injektionen nachgewiesen werden. Eine mögliche Toxizität der verwendeten Substanzen (Melfalan und Topotecan) gilt somit als gesichert. Dies äußert sich häufig durch einen Untergang der Netzhautzellen im Bereich der Injektionsstelle, in ausgeprägten Fällen kann aber auch die komplette Netzhaut, mit einer dann erheblichen Sehminderung, betroffen sein.

Generell gilt die IVC jedoch als eine sehr sichere und effektive Methode in der Therapie fortgeschrittener Retinoblastome mit Glaskörperaussaat und ist ein wesentlicher Bestandteil der aktuellen Therapie dieser seltenen Tumorerkrankung (s. Abb. 10).

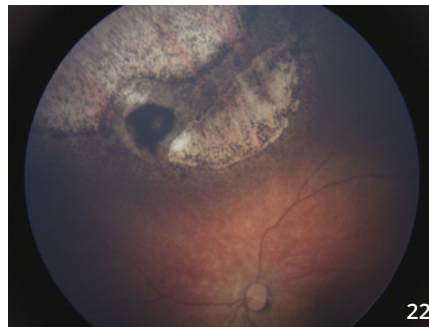
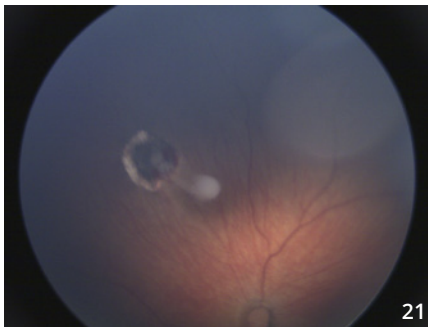


Abb. 21+22: Therapieansprechen auf die intravitreale Chemotherapie

Die flauschige Aussaat vor der Narbe (21) ist nach drei Injektionen verschwunden (22).

Zeitgleich zeigt sich auch der zunehmende Untergang der Netzhautzellen im Bereich der Injektionsstelle.

3.4 Strahlentherapie

Perkutane Strahlentherapie

Sie erlaubt in bis zu 80% der Fälle eine vollständige Tumorkontrolle unter Erhalt des Auges und eines brauchbaren Sehvermögens durch eine Bestrahlung im seitlichen Feld mit Aussparung der Linse.

Die perkutane Bestrahlung war lange Zeit die Standardtherapie fortgeschrittener beidseitiger Retinoblastome und führte zu einer enormen Steigerung der Heilungsrate in der Therapie der Retinoblastompatienten. Allerdings haben Langzeituntersuchungen gezeigt, dass ein Drittel der auf diese Weise behandelten Patienten bis zum 30. Lebensjahr an einem bösartigen Zweittumor im Bestrahlungsfeld erkranken.

Daher hat diese Therapie ihren Stellenwert verloren und wurde weitgehend durch die systemische Chemotherapie ersetzt. Die oben beschriebene lokale Strahlentherapie im Sinne einer Brachytherapie zeigt diese schwere Komplikation eindeutig nicht, da es sich um eine lokale Therapie am Auge handelt und das umgebende Gewebe weitgehend geschont wird.

Manchmal kann es in der Therapiefolge dennoch zu Situationen kommen, in denen eine Strahlentherapie von außen notwendig wird, um ein Auge zu erhalten. Dies gilt insbesondere bei funktionell einzigen Augen, wenn alle anderen Therapiemöglichkeiten ausgeschöpft sind und noch ein nützliches Sehvermögen des betroffenen Auges zu erwarten ist. In den letzten Jahren hat hier die Protonenstrahltherapie an Bedeutung gewonnen.

Protonenstrahltherapie

Falls eine Bestrahlung erforderlich werden sollte, gilt es, das Strahlenfeld so klein wie möglich zu halten, um das Risiko strahleninduzierter Zweittumoren zu verringern. Hier spielt die Protonenstrahltherapie eine wichtige Rolle.

Die Protonenstrahltherapie ist eine gut untersuchte Behandlungsmodalität bei anderen kindlichen Tumorerkrankungen und Augentumoren wie Aderhautmelanomen. Die Protonenstrahltherapie hat im Vergleich zur perkutanen Strahlentherapie einzigartige physikalische Eigenschaften mit einer nachweislich geringeren Strahlenschädigung des umgebenden Gewebes. Dies reduziert möglicherweise nicht nur die augenärztlichen Nebenwirkungen wie die Entwicklung einer Linsentrübung (sog. Grauer Star), sondern hoffentlich auch das Auftreten nachfolgender strahlenbedingter Tumoren, da die Größe des Bestrahlungsfeldes so gering wie möglich gehalten wird.

Die Bestrahlung selbst ist relativ aufwendig. Nach der operativen Markierung des zu bestrahlenden Auges wird unter Vollnarkose die Bestrahlung durchgeführt. Die Gesamtdosis der Bestrahlung wird in 25 Sitzungen mit einer Dosis von 2 Gy pro Tag appliziert, somit verläuft die Bestrahlung über 5 Wochen fünfmal wöchentlich. Die Fraktionierung hilft, die strahlenbedingten Nebenwirkungen zu reduzieren. Dennoch kann es zu Nebenwirkungen wie strahlenbedingten Schäden der Netzhaut und des Sehnervs, einem verminderten Knochenwachstum im Bestrahlungsfeld, einer Linsentrübung, einem Abbau des Fettgewebes mit „Einsinken“ des Auges oder einer Schädigung der Tränendrüse mit nachfolgend Problemen eines trockenen Auges kommen.

Die Wirksamkeit der Protonenstrahltherapie in der Behandlung von Retinoblastomen wurde kürzlich in mehreren Studien untersucht, wobei bislang kaum Langzeitergebnisse vorliegen. Dennoch scheint das Risiko strahleninduzierter Zweittumoren bei zeitgleich guter Tumorkontrolle deutlich geringer zu sein. Weitere Langzeitergebnisse bleiben abzuwarten.



Abb. 23: Zyklotron im Westdeutschen Protonenzentrum Essen

3.5 Therapiekontrolle und Prognose

Während und nach den unterschiedlichen Therapiemethoden, müssen beide Augen bzw. die Augenhöhle regelmäßig kontrolliert werden, um neue Tumoren und ein erneutes Tumorwachstum (Rezidiv) frühzeitig zu erkennen. Der Abstand zwischen den Untersuchungen hängt sowohl vom Alter des Kindes als auch von der gewählten Therapieform sowie dem genetischen Befund ab. In den ersten beiden Lebensjahren können relativ kurze Abstände erforderlich sein, da dann das Risiko für neue Tumoren oder Rezidive behandelter Tumoren am höchsten ist.

Zusätzlich sollten ambulante Nachsorgetermine in einem kideronkologischen Zentrum stattfinden, wobei auch hier die Untersuchungsabstände im Einzelfall abgestimmt werden müssen.

Hat ein Kind die Veranlagung zur Entwicklung eines Retinoblastoms geerbt, sind erste Tumorherde oft schon bald nach der Geburt erkennbar. Im Falle familiärer Retinoblastome empfehlen wir daher eine augenärztliche Kontrolluntersuchung zu dem frühestmöglichen Zeitpunkt nach der Geburt. Familiär betroffenen Kinder können zunächst ohne Narkose untersucht werden. Ab einem Alter von 4 bis 6 Monaten muss meist jedoch ein Wechsel auf eine Untersuchung mit Narkose erfolgen, um sicher die komplette Netzhaut beurteilen zu können. Je nach Therapieverlauf und genetischer Variante müssen die Untersuchungen bis zum 5. Lebensjahr in Narkose erfolgen, da sonst das Risiko besteht, dass weit außen gelegene Tumorherde übersehen werden können. Die Untersuchung ohne Narkose erfordert ein hohes Maß an Konzentration von den kleinen Patienten. Im Zweifelsfall, insbesondere bei einer massiven Abwehr des Kindes, sollte jedoch immer eine Narkoseuntersuchung durchgeführt werden.

Aufgrund der deutlichen Therapiefortschritte in Ländern mit einem entwickelten Gesundheitssystem überleben heute mehr als 97% der betroffenen Kinder ihre Retinoblastomerkrankung. Kinder mit unilateralem Retinoblastom haben dabei ein gesundes Auge ohne Beeinträchtigung des Sehvermögens und können ein ganz normales Leben führen. Auch bei der Mehrzahl der Kinder mit bilateralem Retinoblastom bleibt mindestens ein Auge mit ausreichender Funktion erhalten.

Die Langzeitprognose bei Patienten mit erblichem Retinoblastom wird wesentlich durch ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung von Tumoren außerhalb des Auges (Zweitumoren) beeinflusst. Dieses Risiko ist in hohem Maße abhängig von der gewählten Therapieform, was bei der Therapieplanung berücksichtigt werden muss.