

Diplomarbeit

**Zuweisungsverhalten, Abklärungsablauf und
diagnostische Latenz bei Kindern mit
Retinoblastom in Österreich**

eingereicht von

Gunther Nussbaumer

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor der gesamten Heilkunde
(Dr. med. univ.)**

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

**Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde
Klinische Abteilung für Pädiatrische Hämato-/Onkologie**

unter der Anleitung von

Univ.-Prof. Dr. med. univ. Martin Benesch

Graz, 12. Oktober 2018

EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 12. Oktober 2018

Gunther Nussbaumer eh

DANKSAGUNG

Mein erster, großer Dank gilt Herrn Univ.-Prof. Dr. Martin Benesch. Ich wurde von ihm von Beginn an strukturiert und geduldig an das wissenschaftliche Arbeiten herangeführt; er ließ mir sowohl Platz meine eigenen Vorstellungen in diese Arbeit einzubringen und zu verwirklichen, stand mir aber auch jederzeit bei Fragen zur Seite. Bei den zahlreichen Besprechungen nahm er sich außerordentlich viel Zeit und motivierte mich durch seine ordentliche und umsichtige Herangehensweise und durch sein Feedback ebenso gewissenhaft zu arbeiten. Das ärztliche Bild, das ich mir von Prof. Benesch machen konnte, hat Vorbildfunktion für meine eigene medizinische Zukunft.

Ich möchte mich auch für die Betreuung durch PD Dr.ⁱⁿ Petra Ritter-Sovinz bedanken. Auch sie war außerordentlich bemüht, mich bestmöglich zu unterstützen. Die Zusammenarbeit mit ihr war stets konstruktiv und auf Augenhöhe. Sie leistete mir durch ihr Fachwissen großartigen Beistand bei spezifischen Fragestellungen. Ebenso gestaltete sie meinen Arbeitsprozess sehr lehrreich und stellte wichtige organisatorische Weichen für mich. Sie knüpfte auch die wertvolle Verbindung zur Univ.-Augenklinik.

In diesem Sinne möchte ich mich auch bei dem Team der Ophthalmo-Onkologie der Univ.-Augenklinik Graz, im Besonderen bei Herrn PD Dr. Werner Wackernagl, bedanken. Ich wurde in dieses von Beginn an sehr freundlich aufgenommen, meine Anliegen wurden ernst genommen und meine Fragestellungen umfassend bearbeitet. Ich weiß es besonders zu schätzen, dass Dr. Wackernagl, um meine Daten zu vervollständigen, alle Versuche unternommen und persönlich mit mir diverse Akten aus den Archiven ausgehoben hat.

Ein besonderer Dank gilt dem Team der Klinischen Abteilung für Pädiatrische Hämato-/Onkologie der Univ.-Klinik für Kinder- und Jugendheilkunde Graz. Ich möchte hier vor allem Herrn Univ.-Prof. Dr. Christian Urban nennen, der aus seiner Position heraus alle meine organisatorischen Hürden möglichst klein gehalten hat. Außerdem

bedanke ich mich bei Frau Cornelia Gleichweit, die viele meiner administrativen Fragen gelöst hat. Auch will ich mich bei allen Personen der Pflege, namentlich besonders bei DGKP Ulrike Schwinger, Andrea Wippel und Silvia Gerstmann, bedanken. Sie alle haben mich bei der Organisation zur Erhebung von Daten enorm entlastet. Das gesamte Team war immer bemüht mich möglichst schnell und gut zu unterstützen.

Ich bedanke mich auch bei Frau Mag.^a Jennifer Ziegler und Frau MA Anita Kienesberger von der Österreichischen Kinder-Krebs-Hilfe für ihr Interesse und ihre Unterstützung.

Außerdem will ich mich besonders bei allen Patienten und Patientinnen und deren Familien bedanken! Die Weitergabe von zutiefst persönlichen Daten ist keine Selbstverständlichkeit. Umso mehr habe ich mich gefreut, dass so viele Familien mit Offenheit und Engagement an dieser Studie teilgenommen haben.

Zu guter Letzt gilt besonderer Dank meiner Familie und meinen Freunden, durch die ich, sei es durch Bestärkung oder gelegentliche Ablenkung, Durchhaltevermögen und Motivation beibehalten habe, die vorliegende Arbeit fertigzustellen.

KERNAUSSAGEN

- Bei Diagnosestellung waren Kinder mit einem unilateralem Retinoblastom (n=26) im Mittel 24,7 Monate, mit bilateralem Retinoblastom (n=17) im Mittel 10,9 Monate alt. Kinder, die initial einen Strabismus zeigten, waren jünger als jene mit Erstsymptom Leukokorie (17,6 gegenüber 23,8 Monate).
- Die Zeitspanne zwischen Wahrnehmung des Erstsymptoms und ärztlichem Erstkontakt betrug bei Erstsymptom Leukokorie als auch bei Erstsymptom Strabismus im Median 2 Wochen.
- Bei Kindern, die initial einem Kinderfacharzt/einer Kinderfachärztin vorgestellt wurden, betrug die Zeitspanne zwischen ärztlichem Erstkontakt und Diagnosestellung (Zeitspanne 3) im Median 11 Tage (Interquartilsabstand 8-25 Tage), bei einem Augenfacharzt/einer Augenfachärztin im Median 5 Tage (Interquartilsabstand 4-7 Tage). Junge Kinder (<14 Monate) wurden signifikant häufiger einem Kinderfacharzt/einer Kinderfachärztin erstvorgestellt (p=0,001).
- Die Zeitspanne 3 betrug im Median 6 Tage (Interquartilsabstand 4-10 Tage) bei unilateralem und 12 Tage (Interquartilsabstand 7-20 Tage) bei bilateralem Befall.
- Die Familien nahmen im Median bis zur Diagnosestellung 3 Versorgungseinrichtungen (Spannweite 2-5) im Gesundheitswesen in Anspruch.
- In 7 Fällen (Leukokorie n=5; Strabismus n=2) dauerte die Diagnosestellung nach ärztlichem Erstkontakt länger als 28 Tage, weil primär mit den Eltern eine *watch-and-wait* Strategie vereinbart worden war. Eine längere Zeitspanne 3 war mit einem höheren Tumorstadium assoziiert.
- Die Zeitspanne zwischen Wahrnehmung des Erstsymptoms und Diagnosestellung war bei niedrigeren Tumorstadien (RB Group A-C; n=11) mit im Median 3 Wochen (Interquartilsabstand 2-5 Wochen) am stärker betroffenen Auge signifikant kürzer als bei höheren Stadien (RB Group D-E; n=30) mit im Median 5 Wochen (Interquartilsabstand 3-10 Wochen) (p=0,047).

ZUSAMMENFASSUNG

Einleitung

Retinoblastome manifestieren sich am häufigsten mit einer Leukokorie, seltener mit einem Strabismus. Erkennung und Interpretation verdächtiger Symptome mit anschließender sofortiger Zuweisung an ein spezialisiertes Zentrum sind Grundvoraussetzungen, um eine Therapieverzögerung zu vermeiden.

Methodik

Es wurden retrospektiv Erstsymptom, Zeitspanne bis zur ärztlichen Erstvorstellung, Fachgruppenzugehörigkeit des ärztlichen Erstkontaktes, Zuweisungsverhalten, Abklärungsablauf und diagnostische Latenz bei 51 Kindern, die von Mai 1997 bis Mai 2017 mit einem Retinoblastom an der Grazer Kinderklinik behandelt wurden, untersucht. Die Daten wurden aus der ärztlichen Dokumentation und den Mutter-Kind-Pässen erhoben und gegebenenfalls durch persönliche Kontaktaufnahme vervollständigt.

Ergebnisse

8 Kinder (15,7%) hatten ein familiäres, 43 (84,3%) ein sporadisches Retinoblastom. Kinder mit einem unilateralem Retinoblastom (n=26; 60,5%) waren bei Diagnosestellung im Mittel 24,7 Monate, Kinder mit einem bilateralem Retinoblastom (n=17; 39,5%) im Mittel 10,9 Monate alt. Von den 43 Kindern mit sporadischem Retinoblastom präsentierten sich 20 (46,5%) initial mit einer Leukokorie und 13 (30,3%) mit einem Strabismus. Bei 10 Kindern (23,2%) fand sich kein oder ein anderes Erstsymptom. 12 Kinder (27,9%) zeigten sequenziell mehr als ein Symptom. Im Median bestand kein signifikanter Unterschied zwischen Erstsymptom Leukokorie und Erstsymptom Strabismus bezüglich der Zeitspanne zwischen erstmaligem Auftreten und ärztlicher Erstvorstellung (2 Wochen). In 21 Fällen (48,8%) wurde ein Augenfacharzt/eine Augenfachärztin, in 20 (46,5%) ein Kinderfacharzt/eine Kinderfachärztin und in 2 (4,7%) ein Facharzt/eine Fachärztin für Allgemeinmedizin in

Anspruch genommen. Nach Erstvorstellung bei einem Augenfacharzt/einer Augenfachärztin bzw. einem Facharzt/einer Fachärztin für Kinder- und Jugendheilkunde vergingen im Median 5 bzw. 11 Tage bis zur Diagnosestellung. In 7 Fällen (16,3%) (Leukokorie n=5; Strabismus n=2) dauerte die Symptomabklärung >28 Tage, weil nach ärztlichem Erstkontakt primär eine *watch-and-wait*-Strategie vereinbart wurde. Im Median wurden bis zur Diagnosestellung 3 Versorgungseinrichtungen (Spannweite 2-5) in Anspruch genommen.

Zusammenfassung

Der Diagnoseweg von Kindern mit einem sporadischen Retinoblastom ist komplex und von vielen, unterschiedlich stark gewichteten Faktoren abhängig. Vor allem Erstsymptom, ärztlicher Erstkontakt und Anbindung an das Gesundheitssystem wirken sich besonders auf die Zeit bis zur Diagnosestellung aus. Obwohl die diagnostische Latenz in Einzelfällen aus verschiedenen Gründen lang war, erfolgte die Abklärung und Diagnose bei Kindern mit Retinoblastom in Österreich generell rasch und verzögerungsfrei.

SUMMARY

Introduction

The most common presenting symptom of retinoblastoma is leukocoria followed by strabismus. Detection and interpretation of suspicious symptoms, leading to an immediate investigation at a specialized center, are preconditions to avoid delays in initiating therapy.

Methods

We retrospectively investigated presenting symptoms, time from onset of symptoms to first medical consultation, degree of specialization of this contact, referral practice and diagnostic delay of 51 children with retinoblastoma, who received treatment from May 1997 to May 2017 at the Department of Pediatrics, Medical University of Graz. We collected the data from medical records, Mother-Child-Booklets and by personal contact.

Results

Eight children (15,7%) had a positive family history for retinoblastoma. Mean age of patients with unilateral (n=26; 60,5%) and bilateral (n=17; 39,5%) retinoblastoma was 24,7 and 10,9 months, respectively. Of the 43 children with a sporadic retinoblastoma, 20 (46,5%) presented with leukocoria and thirteen (30,3%) with strabismus. Ten children (23,2%) showed another or no symptom. Twelve (27,9%) presented a sequence of symptoms. There was no difference between leukocoria and strabismus regarding time from onset of symptoms to first medical consultation. In 21 cases (48,8%) the first consultation was with an ophthalmologist, in 20 (46,5%) with a pediatrician and twice (4,7%) with a general practitioner. Median delay of diagnosis was 5 and 11 days following a primary ophthalmologic or pediatric first contact, respectively. Seven children (16,3%) (leukocoria n=5; strabismus n=2) had a delay >28 days, because a watch-and-wait strategy was primarily advised. Median number of medical contacts prior to diagnosis was 3 (range 2-5).

Conclusion

The diagnostic path in patients with sporadic retinoblastoma is complex. Many different factors such as primary symptom, first medical contact and access to the healthcare system affect the diagnostic lag. Although time to diagnosis is short in most children with retinoblastoma in Austria, it may be prolonged in some cases for several reasons.

INHALTSVERZEICHNIS

1	Glossar und Abkürzungen	3
2	Krebserkrankungen im Kindesalter in Österreich.....	4
3	Retinoblastome	6
3.1	Einleitung	6
3.2	Epidemiologie	6
3.3	Tumorausbreitung, Lokalisation und Manifestation	7
3.4	Pathogenese und Genetik des Retinoblastoms	8
3.5	Klinik.....	11
3.5.1	Symptome	11
3.5.1.1	Leukokorie	11
3.5.1.2	Strabismus.....	13
3.6	Diagnostische Latenz	13
3.7	Diagnose	14
3.7.1	Diagnosealter	14
3.7.2	Untersuchungsmethoden	14
3.7.3	Genetische Testung	15
3.8	Zweitumore	19
3.9	Klassifikation	20
3.10	Therapie	23
3.11	Prognose.....	26
3.12	Retinoblastome im globalen Kontext.....	26
4	Wissenschaftlicher Hintergrund	28
4.1	Kernfrage und Studienhypothese	28
5	Methode und Patientenkollektiv	28
5.1	Methode	28
5.1.1	Einschluss- und Ausschlusskriterien	30
5.1.2	Haupt- und Nebenzielgrößen	30
5.1.2.1	Zeitspannen	31
5.1.2.2	Diagnosewege	33
6	Ergebnisse.....	35
6.1	Häufigkeit	35
6.2	Studienkollektiv	36
6.3	Wohnorte bei Diagnosestellung.....	37

6.4	Familiäre Retinoblastome	38
6.5	Sporadische Retinoblastome.....	40
6.5.1	Alter	40
6.5.2	Symptome	40
6.5.3	Diagnoseweg.....	44
6.5.4	Diagnoseweg Typ 1.....	45
6.5.5	Diagnoseweg Typ 2.....	46
6.5.6	Diagnoseweg Typ 3.....	46
6.5.7	Diagnoseweg Typ 4.....	46
6.6	Erstsymptom in Abhängigkeit vom Befallsmuster	48
6.7	Zeitintervalle im Abklärungsablauf	49
6.7.1	Zeitspanne 1 (ZSp. 1).....	49
6.7.2	Zeitspanne 2 (ZSp. 2).....	50
6.7.3	Zeitspanne 3 (ZSp. 3).....	51
6.7.4	Zeitspanne 4 (ZSp. 4).....	52
6.8	Tumorstadien	53
6.9	Mortalität	57
7	Diskussion	58
7.1	Wertigkeit der Studie	58
7.2	Inzidenz.....	58
7.3	Familiäre Retinoblastome	59
7.4	Sporadische Retinoblastome.....	60
7.4.1	Alter	60
7.4.2	Symptome	60
7.4.3	Diagnoseweg.....	61
7.4.4	Lateralisation	62
7.4.5	Zeitintervalle	62
7.4.6	Tumorstadium und diagnostische Latenz.....	65
8	Schlussfolgerung	66
9	Literaturverzeichnis.....	68
10	Abbildungsverzeichnis	73
11	Tabellenverzeichnis	74
12	Anhang	75

1 GLOSSAR UND ABKÜRZUNGEN

Abb.	Abbildung
AKH Wien	Allgemeines Krankenhaus der Stadt Wien
bzw.	beziehungsweise
ca.	zirka
d.h.	das heißt
Dr.	Doktor/Doktorin
DNS	Desoxyribonukleinsäure
DGKP	Diplomierte/r Gesundheits- und Krankenpfleger/in
ICRB	International Classification of Retinoblastoma
IRSS	International Retinoblastoma Staging System
KAGes	Steiermärkische Krankenanstaltengesellschaft m. b. H.
MKP	Mutter-Kind-Pass
MRT	Magnetresonanztomographie
PD	Privatdozent/Privatdozentin
PNET	primitive neuroektodermale Tumore
pRB	RB-Protein
Prof.	Professor/Professorin
RB	Retinoblastom
RB1-Gen	Retinoblastom-Gen
sog.	so genannt
Tab.	Tabelle
Univ.	Universität
v.a.	vor allem
z.B.	zum Beispiel
ZNS	Zentralnervensystem
>	größer/mehr als
<	kleiner/weniger als
%	Prozent

2 KREBSERKRANKUNGEN IM KINDESALTER IN ÖSTERREICH

In Österreich sind Krebserkrankungen nach Unfällen die häufigste Todesursache bei Kindern nach dem ersten Lebensjahr. Jährlich werden ca. 200 Neuerkrankungen bei Kindern bis zum vollendeten 14. Lebensjahr diagnostiziert. [1] Im Jahr 2016 sind 30 Kinder an den Folgen ihrer Krebserkrankung verstorben. [2]

Die Tumorentitäten bei Kindern unterscheiden sich erheblich von denen Erwachsener. Leukämien (32,8%), Lymphome (11,9%) und Neoplasien des zentralen Nervensystems (19,0%) machen über 60% aller malignen Erkrankungen bei unter 15-Jährigen aus (Abb. 1). [1]

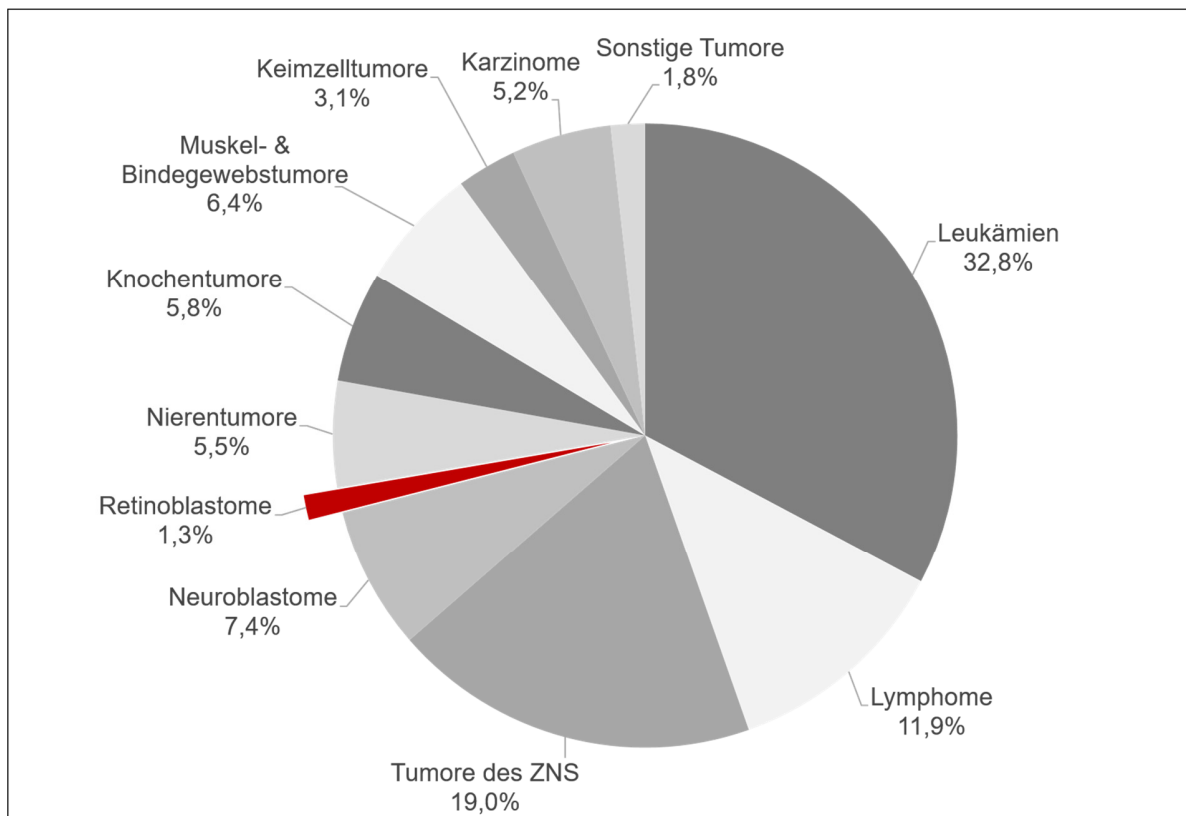


Abbildung 1: Relative Häufigkeit von Krebserkrankungen bei Kindern bis 15 Jahren von 2002 bis 2012 in Österreich. [1]

Die Mortalität aller österreichischen Krebspatienten und Krebspatientinnen unter 15 Jahren belief sich zwischen 2002 und 2012 auf 14,5%. [3] Diese in den letzten Jahrzehnten stetig gesunkene Sterberate ist das Ergebnis multizentrischer Therapieoptimierungsstudien und multimodaler Behandlungskonzepte, die primär auf

Chirurgie, Chemo- und Radiotherapie aufbauen, aber zunehmend auch innovative Therapieansätze (z.B. Immuntherapie) in die Behandlung miteinbeziehen. In Anbetracht hoher Heilungsraten kommt der Reduktion von behandlungsbedingten Spätfolgen und der Reintegration und Rehabilitation besondere Bedeutung zu. [4, 5]

3 RETINOBLASTOME

3.1 Einleitung

Retinoblastome sind die häufigsten intraokularen Malignome im Kindesalter. Sie treten in der Mehrzahl der Fälle sporadisch, gelegentlich familiär gehäuft auf. In ca. 60% ist nur ein Auge, in ca. 40% sind beide Augen betroffen. Bilateralen Retinoblastomen liegt fast immer eine hereditäre Genmutation zugrunde, die Betroffene autosomal-dominant an ihren Nachwuchs weitergeben können. Kinder mit einem unilateralen Retinoblastom sind bei Symptombeginn älter als jene mit einer bilateralen Augenmanifestation. Die überwiegende Mehrzahl der Patienten und Patientinnen wird vor dem 5. Lebensjahr diagnostiziert. Bleibt das Retinoblastom intraokular sind die Überlebenschancen durch den Einsatz multimodaler Therapiekonzepte sehr gut. Überschreitet das Retinoblastom, wie dies vor allem in so genannten Entwicklungs- und Schwellenländern beobachtet wird, die Organgrenzen des Auges, verschlechtern sich die Heilungschancen erheblich. Die systemische Manifestation kann durch rasche Symptomabklärung und anschließende Diagnosestellung in einem spezialisierten Zentrum in der Regel verhindert werden. [6, 7]

3.2 Epidemiologie

Mit einer weltweiten Inzidenz von 1 auf 15 000 bis 20 000 Lebendgeburten zählt das Retinoblastom zu den seltenen Erkrankungen. In Österreich ist mit 4 bis 6 Neuerkrankungen pro Jahr zu rechnen. [6, 8]

Es gibt keine Hinweise auf geografische oder bevölkerungsspezifische Unterschiede in der Inzidenz von Retinoblastomen. Die Prävalenz an betroffenen Kindern steigt vor allem mit einer höheren Geburtenrate und der Größe der Bevölkerung, sodass Länder in Afrika und Asien die höchsten Inzidenzraten aufweisen. Gleichzeitig sind diese Regionen auch jene mit der höchsten Mortalität. Sie beträgt in diesen Ländern 40-70%. In Europa, Kanada und den USA ist sie mit 3-5% wesentlich niedriger. [6, 9, 10]

3.3 Tumorausbreitung, Lokalisation und Manifestation

Die Entwicklung des Retinoblastoms beginnt intraretinal. Von dort ist eine Ausbreitung sowohl in Richtung Glaskörper als auch in Richtung Chorioidea/Sklera möglich. Nach Skleradurchbruch kommt es zu einer extraokular-intraorbitalen Ausdehnung und bei nicht entdeckten Tumoren zu einem Wachstum außerhalb der Orbita. Retinoblastome können sich auch entlang des Nervus opticus ausbreiten. Hierbei wächst der Tumor entlang des Sehnervs in das zentrale Nervensystem und bildet dort mikroskopische und solide Absiedelungen (Metastasen). Systemabsiedelungen entstehen hämatogen und sind Ausdruck weit fortgeschrittener Erkrankungen. Diese extraokularen Tumore sind in hoch entwickelten Ländern selten, finden sich jedoch häufig in Entwicklungs- und Schwellenländern. [11-13]

Zu histopathologischen Risikofaktoren für eine systemische Metastasierung zählen der Befall der vorderen Augenkammer, die Infiltration des Ziliarkörpers und der Iris, der Durchbruch der Lamina cribosa und eine massive Infiltration der Chorioidea (>3mm). [14] Eine Optikusinvasion mit infiltrierter Schnittfläche nach Entfernung des Augapfels gilt als Hochrisikofaktor zur Abschätzung des Metastasierungsrisikos. [15]

In 60% der Fälle bleibt das Retinoblastom auf ein Auge beschränkt. In 40% kommt es bilateral vor. Diese Kinder haben eine genetische Anlage zur Entwicklung dieser Tumore, wobei eine positive Familienanamnese in 10% bis 14% vorliegt. Man spricht in diesen Fällen von einem familiären Retinoblastom; in allen übrigen Fällen handelt es sich um ein sporadisches Retinoblastom. [7, 16]

Bei Kindern mit einer genetischen Anlage besteht nicht nur die Tendenz ein bilaterales Retinoblastom zu entwickeln, es können auch in einem bereits befallenen Auge weitere Tumorknoten entstehen. Das Risiko für neue Tumorknoten ist umso größer, je jünger die Patienten/Patientinnen bei Erstdiagnose sind. Es fällt mit den Lebensjahren und scheint mit dem abgeschlossenen 5. Lebensjahr auf ein minimales Restrisiko zu sinken. [17]

Die Lokalisation im Bulbus ist altersabhängig. Retinoblastome, die in den ersten Lebensmonaten diagnostiziert wurden, finden sich häufiger perimakulär. Mit

steigendem Patientenalter verschiebt sich die Prädilektionsstelle von der Makula zentrifugal gegen die Peripherie der Retina. [18-20]

Sehr selten entstehen bei Kindern mit einem erblich bedingten Retinoblastom primäre, hochmaligne hirneigene neuroepitheliale Tumore (so genannte primitive neuroektodermale Tumore [PNET]). Diese finden sich oft im Corpus pineale, seltener im supra- oder parasellären Bereich. Diese Tumore müssen von zerebralen Absiedlungen eines fortgeschrittenen Retinoblastoms abgegrenzt werden. Das Syndrom aus einem uni- oder bilateralen Retinoblastom und einem PNET wird trilaterales Retinoblastom genannt. Die Inzidenz bei bilateraler Augenbeteiligung liegt bei ca. 4%. Die in der Literatur berichteten schlechten 5-Jahres-Überlebensraten von Patienten/Patientinnen mit trilateralem Retinoblastom können bei frühzeitiger Diagnose durch intensive multimodale Behandlungskonzepte, einschließlich Hochdosis-Chemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation, verbessert werden. [6, 7, 13, 21, 22]

3.4 Pathogenese und Genetik des Retinoblastoms

Einen grundlegenden Beitrag zur Entstehung des Retinoblastoms leistete der Genetiker Alfred G. Knudson. Er postulierte 1971, dass zwei Mutationen – M1 und M2 – in beiden Allelen nur eines Gens für die Entstehung des Tumors nötig seien. Gestützt hat er seine sog. *two-hit-hypothesis* auf statistische Auswertungen des Patientenalters bei Diagnosestellung, der Anzahl und Verteilung der Retinoblastomknoten in den Augen Betroffener und auf die Familienanamnese. [23]

Nach Bestätigung dieser Hypothese wurde das für die Retinoblastomentstehung ursächlich verantwortliche Gen auf dem langen Arm des Chromosoms 13 identifiziert. Das in der Literatur als erstes Tumorsuppressorgen beschriebene Retinoblastom-Gen (RB1-Gen) revolutionierte die damaligen Theorien der Tumorgenese. Das Gen kodiert für das Retinoblastom-Protein (pRB). Der Ausfall beider Erbanlagen (M1 und M2) ist das kausale Ereignis für die Entstehung der meisten Retinoblastome. [6, 24]

M1 und M2 können alle Arten an Mutationen umfassen: Punktmutationen, Translokationen, Deletionen unterschiedlichster Größe, Insertionen, Translokationen

oder funktionelle Mutationen durch epigenetische Mechanismen. Die meisten Mutationen am RB1-Gen führen zu einem völligen Funktionsverlust des Retinoblastom-Proteins. Bei bestimmten Mutationen findet sich jedoch nur eine reduzierte Proteinexpression oder ein partieller Funktionsverlust von pRB. Da eine partielle Funktionsbeeinträchtigung mit der klinischen Präsentation korreliert, weisen diese Patienten/Patientinnen weniger Tumorknoten auf. [6, 7]

Große Mutationen im Chromosom 13 können neben dem RB1-Gen zu weiteren Funktionsstörungen in benachbarten Genen führen. Bei Kindern mit einem so genannten 13q-Deletionssyndrom finden sich neben einem Retinoblastom mentale Retardierung, Entwicklungsverzögerung und morphologische Veränderungen des Gesichts, der inneren Organe und der Extremitäten. [21, 25] Wenn bei Diagnose des 13q-Deletionssyndroms das RB1-Gen mitbetroffen ist, sind bei diesen Kindern Vorsorgeuntersuchungen zur Retinoblastom-Früherkennung angezeigt. [7, 26]

Bei hereditären Retinoblastomen wird entweder die bereits bestehende Mutation in einem Allel von einem selbst betroffenen Elternteil weitergegeben oder die Mutation M1 erfolgt in der Keimbahn von Mutter oder Vater (Keimbahnmutation). In beiden Fällen besitzen alle Zellen des Kindes eine fehlerhafte Kopie des RB-Gens. Personen mit einem hereditären Retinoblastom geben die Mutation zu 50% an ihre Nachkommen weiter. Die zweite Mutation M2 findet dann zufällig in einer oder mehreren Zellen der Retina (somatische Mutation) statt. Bei diesen Kindern sind durch die konstitutionelle Mutation häufig beide Augen betroffen. Außerdem haben sie ein zusätzliches Risiko auch andere Neoplasien zu entwickeln, da der Ausfall des RB1-Gens bei einer Vielzahl von Tumoren eine Rolle in der Pathogenese spielt. [6, 7, 10]

Dem gegenüber entstehen nicht-hereditäre Retinoblastome durch zwei somatische Mutationen in einer Zelle der Netzhaut. Das heißt, dass alle zur Tumorentstehung beitragenden genetischen Veränderungen auf das Retinoblastom beschränkt bleiben. Neben diesen beiden Hauptformen der Inaktivierung des RB1-Gens gibt es noch eine seltenere dritte Form. In einigen Fällen mutiert der Genabschnitt im Verlauf der frühen Embryogenese in einer Zelle. Alle aus ihr hervorgehenden Tochterzellen sind in Bezug auf das Tumorsuppressorgen heterozygot und können sich je nach embryonalem Stadium mit großen individuellen Unterschieden auf die aus ihnen hervorgehenden

Gewebe verteilen. Diese Formen können gegebenenfalls unilaterale oder bilaterale Manifestationen eines Retinoblastoms bedingen, sowie, je nach Anteil der mutierten Zellen an anderen Geweben oder Organen, die lokale Entstehung von Tumoren begünstigen. Die Vererbbarkeit des mutierten RB1-Gens ist bei diesen Personen inkonstant. Man spricht bei dieser Form von einem Mutationsmosaik. [6, 7, 10]

Das RB-Protein, das Produkt des RB1-Gens, bildet als Kontrollprotein eine zentrale Schnittstelle bei der Initiierung der DNS-Replikation. Nur ein intaktes pRB lässt die Kopie der DNS zu. Fällt diese Regulationsfunktion durch Mutationen in beiden RB-Allelen ($RB1^{-/-}$) aus, können betroffene Zellen potenziell unkontrolliert in die Synthesephase eintreten und sich kontinuierlich teilen. [21, 27] Der Genotyp $RB1^{-/-}$ alleine führt aber nicht unweigerlich zu einem Retinoblastom. Weitere Mutationen – M3-Mn – in anderen Tumorsuppressorgenen und/oder Onkogenen sind für dessen Entstehung notwendig. [24, 28] Die Zellen verfügen noch über andere Kontrollmechanismen, wie beispielsweise die Tumorsuppressorproteine $p16^{INK4a}$ und $p130$, die kompensatorisch hemmend in den Zellzyklus eingreifen können. Solche $RB1^{-/-}$ -Zellen mit nur wenigen zusätzlichen Mutationen bleiben unauffällig bzw. bilden ein so genanntes Retinom aus. Dieser gutartige Tumor der Netzhaut ist in der Allgemeinbevölkerung selten, in der Nähe von Retinoblastomknoten öfters zu finden. Möglicherweise stellen Retinome eine Zwischenstufe in der Entstehung von Retinoblastomen dar. Die teilweise ähnliche genetische Signatur legt diesen Verdacht nahe. Um Eigenschaften eines Malignoms zu entwickeln, fehlen Retinomen aber bestimmte Genveränderungen. Der $RB1^{-/-}$ -Genotyp prädisponiert möglicherweise zu genetischer Instabilität in Form von DNS-Doppelstrangbrüchen, was zu einem Erwerb von zusätzlichen Genveränderungen führen kann. Retinoblastome weisen häufig in anderen Onkogenen wie beispielsweise *MDM4*, *KIF14*, *MYCN*, *DEK*, *E2F3*, als auch in Tumorsuppressorgenen *CDH11* und $p75^{NTR}$ Mutationen auf, die zum Fortschreiten der Tumore beitragen könnten. [6, 21, 29]

Neuere Untersuchungen deuten auch auf eine alternative Entstehung von Retinoblastomen hin. In ca. 1% der Fälle konnte ein $RB1^{+/+}$ -Genom und ein phänotypisch normales pRB nachgewiesen werden. Diese Tumorzellen zeichnen sich vor allem durch eine Vervielfältigung des *MYCN*-Gens, einen Tumorpromotor, aus.

Betroffene Kinder hatten ein einseitiges, fortgeschrittenes Retinoblastom. Im Vergleich zu unilateralen RB1^{-/-}-Retinoblastomen werden sie früher diagnostiziert. Diese Patienten und Patientinnen haben kein höheres Risiko für Zweitmalignome oder kontralaterale Retinoblastome. [24]

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass es sich bei Retinoblastomen um genetisch heterogene Tumorentitäten mit einem phänotypisch uniformen, gemeinsamen Endpunkt handelt. [24]

3.5 Klinik

3.5.1 Symptome

Da in nordamerikanischen und europäischen Ländern das Retinoblastom meist intraokular begrenzt bleibt, werden betroffene Kinder in der Regel über Auffälligkeiten an den Augen diagnostiziert. Mit ca. 50% ist das weißliche Aufleuchten eines betroffenen Auges, die so genannte Leukokorie, das häufigste Symptom. Ungefähr 20% der Kinder mit einem Retinoblastom werden durch Schielen bzw. Strabismus auffällig. Deutlich seltener finden sich Schwachsichtigkeit, Rötung, Entzündungen oder Anisokorie als Primärsymptome. [30]

Erst in weiter fortgeschrittenen Stadien kommen Symptome hinzu, die auf eine extraokulare Manifestation bzw. eine Metastasierung hindeuten können. Zu diesen zählen Exophthalmus, Entzündungen der Orbita, allgemeine Schwäche, Knochenschmerzen, Lethargie, epileptische Anfälle und andere neurologische Symptome. Zeichen einer Systemmanifestation sind in der entwickelten Welt sehr selten und insgesamt mit einem schlechteren Überleben vergesellschaftet. [7, 10, 16]

3.5.1.1 Leukokorie

Die Leukokorie, der weißliche Lichtreflex der Pupille unter Lichteinfall (Abb. 2), ist das häufigste Symptom eines Retinoblastoms. [30] Die Reflexion des Lichtes an dem hinter der Pupille liegenden Tumor verursacht dieses bildlich oft beeindruckende Symptom. Die Leukokorie ist jedoch nicht pathognomonisch für ein Retinoblastom, sondern kann

unter anderem auch bei Glaskörpertrübungen, Erkrankungen der vorderen Augenkammer, der Retina, wie beispielsweise beim Morbus Coats, bei Toxocariasis oder bei einem Katarakt vorkommen. Das Retinoblastom als potenziell lebensbedrohliche Erkrankung verpflichtet bei Wahrnehmung einer Leukokorie zu zügiger Abklärung. [6, 10, 31]



Abbildung 2: Kind mit Leukokorie am linken Auge.
Mit freundlicher Genehmigung der Österreichischen Kinder-Krebs-Hilfe;
Projekt „Weiß sehen“.

Da es sich um ein dynamisches Symptom handelt, ist es oft schwierig die Leukokorie zu erkennen bzw. bei wiederholten Beobachtungen konstant wahrzunehmen. Es spielen sowohl der Winkel des einfallenden Lichts auf das Auge, wie auch der Durchmesser der Pupille und die Lichtverhältnisse in der Umgebung eine Rolle. Das Symptom ist dadurch oft flüchtig und nicht immer reproduzierbar. [16, 32, 33] Eine sog. Photoleukokorie kann unter Umständen durch Blitzlicht beim Fotografieren provoziert werden. [26, 30, 32], wobei digitale Korrekturverfahren moderner Kameras das Aufleuchten der Pupille unterdrücken können. [7, 32]

3.5.1.2 Strabismus

Schielen stellt das zweithäufigste Symptom bei Kindern mit einem Retinoblastom dar. [30] Es entsteht durch Infiltration der Makula durch Tumorknoten. Der intraokulare Tumor verdeckt das retinale Sehzentrum, wodurch das Auge durch Eigenbewegung das Hindernis aus der Sehbahn zu drehen versucht. Anders als die Leukokorie ist Strabismus aber kein seltenes Symptom, sondern hat viele, meist harmlose Ursachen. Da intermittierendes Schielen in der Kindheit sehr häufig ist, stellt die richtige Interpretation und Gewichtung dieses Symptoms eine Herausforderung dar. Besonders in den ersten drei Lebensmonaten ist eine okulare Fehlstellung meist physiologisch, aber selbstlimitierend. Die Sehachsen gleichen sich ab dem 3. Lebensmonat an, wodurch die Prävalenz bei Säuglingen im 6. Lebensmonat nur noch bei <10% liegt. Jeder nach dem 3. Lebensmonat neu aufgetretene Strabismus bzw. ein großer Schielwinkel ist potenziell pathologisch und sollte unverzüglich fachärztlich abgeklärt werden. [7, 30, 34]

3.6 Diagnostische Latenz

Die Zeitspanne zwischen Erstsymptom und Diagnosestellung (diagnostische Latenz) ist das Produkt unterschiedlichster Einflüsse. Neben Tumorentität, biologischem Verhalten der Tumore und anatomischer Lokalisation beeinflussen familien-bezogene (Alter der Kinder, sozioökonomischer Status, ...) und gesundheitssystem-bezogene Faktoren die diagnostische Latenz. Da Malignome im Kindesalter sehr selten sind und mit oft unspezifischen und allgemein häufigen Krankheitszeichen einhergehen, können Symptome falsch interpretiert und die Diagnosestellung verzögert werden. [35, 36]

Retinoblastome haben, verglichen mit anderen Tumorentitäten im Kindes- und Jugendalter, oft eine verlängerte diagnostische Latenz. Diese ist im Besonderen abhängig vom Erstsymptom, ärztlichem Erstkontakt und der Familienanamnese. Bei Retinoblastomen führt eine um Monate verspätete Diagnosestellung zu erhöhter Morbidität und Mortalität. [37-39]

3.7 Diagnose

3.7.1 Diagnosealter

Das Alter bei Diagnosestellung ergibt sich aus der individuellen genetischen Belastung auf der einen und dem medizinisch-sozialen Umfeld der betroffenen Kinder auf der anderen Seite. Bis auf wenige Ausnahmen werden betroffene Kinder vor dem fünften Lebensjahr symptomatisch. Nur vereinzelt wird ein Retinoblastom bei älteren Kindern oder Erwachsenen diagnostiziert. In Kanada sind Kinder mit einer unilateralen Manifestation bei Diagnosestellung im Mittel 27 Monate alt, Patientinnen und Patienten mit Befall beider Augen 15 Monate. [6] Der Altersunterschied bei Erstdiagnose ist genetisch bedingt. Bei nicht-hereditären Retinoblastomen erfolgen beide Mutationen sporadisch in der sich entwickelnden Netzhaut. Dem gegenüber benötigt die hereditäre Form aufgrund der bereits bestehenden Veränderung an einem RB-Gen in der Keimbahn nur noch eine sporadische Mutation. Der genetische „Vorsprung“ bei der vererbten Form führt dazu, dass diese Kinder meist beidseits erkranken und bei Diagnosestellung jünger sind. [24]

3.7.2 Untersuchungsmethoden

Der so genannte Brückner-Test wird unter anderem zur Detektion von Abnormitäten am hinteren Augenabschnitt, dem posterioren Segment, verwendet. Das dabei verwendete Ophthalmoskop wird dabei nahe am Auge des Untersuchers/der Untersucherin gehalten und beide Augen des Kindes werden sowohl simultan, als auch einzeln untersucht. Die Untersuchung soll in einem abgedunkelten Raum vorgenommen und neben einer frontal-geraden Blickrichtung, verschiedene Blickwinkel eingestellt werden, um auch periphere Anomalien an der Retina erkennen zu können. Die initiale Anwendung von Pupillen-dilatierenden Wirkstoffen wird kontrovers diskutiert. Einheitlich findet sich die Empfehlung, alle auffälligen Befunde zeitnah augenärztlich abzuklären. [26, 40] Die American Academy of Pediatrics empfiehlt den Brückner-Test grundsätzlich für alle Kinder ab Geburt und in jeder weiteren Routineuntersuchung. [41, 42]

Die Sensitivität des Brückner-Tests für Retinoblastome ist untersucher- und umgebungsabhängig und liegt durch die limitierte Beurteilung der vorderen Netzhautabschnitte bei <100%. Deshalb schließt ein negativer Brückner-Test ein Retinoblastom nicht aus. Die Sensitivität steigt mit dem Durchmesser der Pupille, der Größe des Tumorknotens und der Anzahl unterschiedlicher Blickwinkel durch den untersuchenden Arzt/die untersuchende Ärztin. [43]

Die Verdachtsdiagnose Retinoblastom erfordert bei jedem Kind die Durchführung einer augenfachärztlichen Untersuchung, durch einen/eine mit diesem Krankheitsbild vertrauten Augenfacharzt/vertraute Augenfachärztin. Im Allgemeinen wird die indirekte Ophthalmoskopie zur Abklärung eines Retinoblastoms empfohlen. Diese Untersuchung muss aufgrund des Alters der Kinder und die dadurch bedingte mangelnde Mitarbeit häufig in Narkose durchgeführt werden. Neben der Fundoskopie sind die Ret-Cam®-Fotodokumentation, die Fluoreszenzangiographie oder die Optische Kohärenztomografie hilfreich bei der Diagnosestellung und Dokumentation eines Retinoblastoms. Durch eine Ultraschalluntersuchung des Auges kann zusätzlich die Tumordicke dargestellt werden. Mittels Magnetresonanztomografie kann gegebenenfalls eine Beteiligung des Sehnervs, ein extraokulares Wachstum, zerebrale Metastasen oder ein trilaterales Retinoblastom detektiert werden. [7, 10, 26]

3.7.3 Genetische Testung

Die genetische Diagnostik ist heute ein zentraler und unverzichtbarer Bestandteil in der Betreuung von Patienten und Patientinnen mit einem Retinoblastom. Obwohl ca. 90% aller Retinoblastome neu auftreten, ist bei fast 50% der betroffenen Kinder die Mutation im RB1-Gen hereditär bedingt. Wie auch bei Genträgern (*Carrier*), die kein Retinoblastom ausbilden (ca. 3-10%), haben Personen mit einer Keimbahnmutation im RB-Gen ein erhöhtes Risiko weitere Tumore zu entwickeln und können das fehlerhafte Gen mit einer Wahrscheinlichkeit von 50% an ihren Nachwuchs weitergeben. Zur Identifikation der ursächlichen Mutation muss zuerst die genetische Testung bei dem erkrankten Familienmitglied (Indexperson) durchgeführt werden. Das Wissen um eine hereditäre Erkrankung erfordert die Untersuchung von anderen, potenziell mutationstragenden Familienmitgliedern (Eltern, Geschwister, Nachkommen). [6, 7,

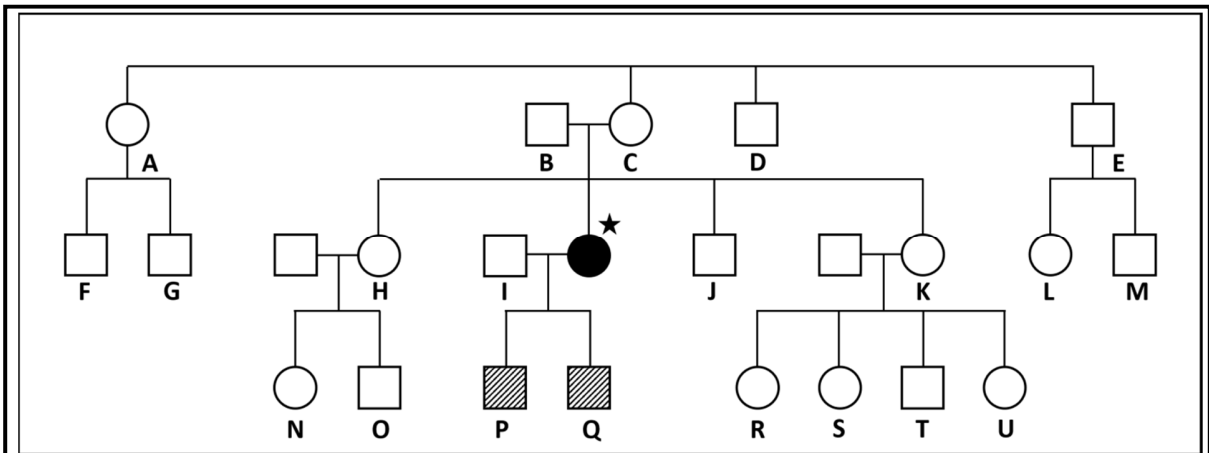
26] Die kanadische Gesellschaft für Retinoblastome empfiehlt bei nachgewiesener RB1-Mutation unter Umständen eine vorzeitige Geburtseinleitung in der 36. Schwangerschaftswoche mit unmittelbar anschließenden Screeninguntersuchungen. [26] Eine retrospektive Studie konnte durch die frühzeitige Entbindung bei mutationstragenden Kindern Vorteile in der Behandlung und im Outcome aufzeigen. [19]

Unilateraler Befall, höheres Patientenalter bei Diagnose oder eine negative Familienanamnese schließen eine hereditäre Form der RB1-Mutation nicht aus. [44] Während bei Kindern mit bilateraler Manifestation nahezu immer (ca. 95%) eine Veränderung im RB1-Gen (entsprechend einer Keimbahnmutation) nachgewiesen werden kann, liegt bei Patienten/Patientinnen mit einem sporadisch-unilateralen Retinoblastom in 15% der Fälle eine hereditäre RB1-Genveränderung vor. Bei der seltenen Patientengruppe mit einem Mutationsmosaik (ca. 10% aller hereditären Fälle) ist die genetische Testung möglicherweise negativ. Bei bilateralen Fällen reicht in der Regel die genetische Diagnostik in den Leukozyten der Indexperson und der Eltern aus. Liegt ein unilaterales Retinoblastom oder der Verdacht auf ein Mutationsmosaik vor, wird primär die genetische Testung aus Tumorgewebe empfohlen. Danach werden zweizeitig Leukozyten auf die, im Tumor detektierte Mutation gescreent. Nur wenn kein oder unzureichendes Tumormaterial vorhanden ist, soll z.B. durch parallele Sequenzanalysen primär in kernhaltigen Blutzellen nach der Genmutation gesucht werden. Insgesamt kann bei fehlendem Nachweis einer RB1-Genmutation in Leukozyten der Indexperson bei allen übrigen Familienmitgliedern auf ein genetisches Screening verzichtet werden. Eine Ausnahme sind die zukünftigen Nachkommen der betroffenen Person (Abb. 3a). Tritt in einer Familie ein bilaterales Retinoblastom auf, müssen alle Kinder des Elternpaares gescreent werden. Außerdem soll im Falle eines positiven Nachweises einer Mutation bei einem Elternteil der jeweilige Familienstammbaum aufsteigend bis zu einer Generation mit negativem Testergebnis untersucht werden (Abb. 3b). Bei Jugendlichen und Erwachsenen ist der Nachweis der RB1-Mutation neben der Vererbbarkeit an ihre Nachkommen auch aufgrund der allgemein höheren Malignominzidenz mit den damit verbundenen Vorsorgeuntersuchungen relevant. [7, 26, 45, 46]

Obwohl die meisten hereditären Retinoblastome durch eine so genannte *Loss-of-function*-Mutation im RB1-Gen bedingt sind (>90%), gibt es Fälle, in denen die genetische Veränderung nur zu einem partiellen Funktionsverlust bzw. einer verminderten Expression des pRBs führt. Die daraus resultierende, verminderte Penetranz zeigt sich phänotypisch in einer tendenziell eher unilateralen Manifestation und einer geringeren Zahl an Tumorknoten. Obwohl die betroffene Person die RB1-Mutation konstitutionell in allen Zellen trägt, sind Betroffene mitunter phänotypisch unauffällig, d.h. sie entwickeln keine Retinoblastome. Die genetische Testung kann diese phänotypisch Gesunden aufdecken und sie mit ihren Nachkommen frühzeitig in Vorsorgeuntersuchungen einschließen. [26, 47, 48]

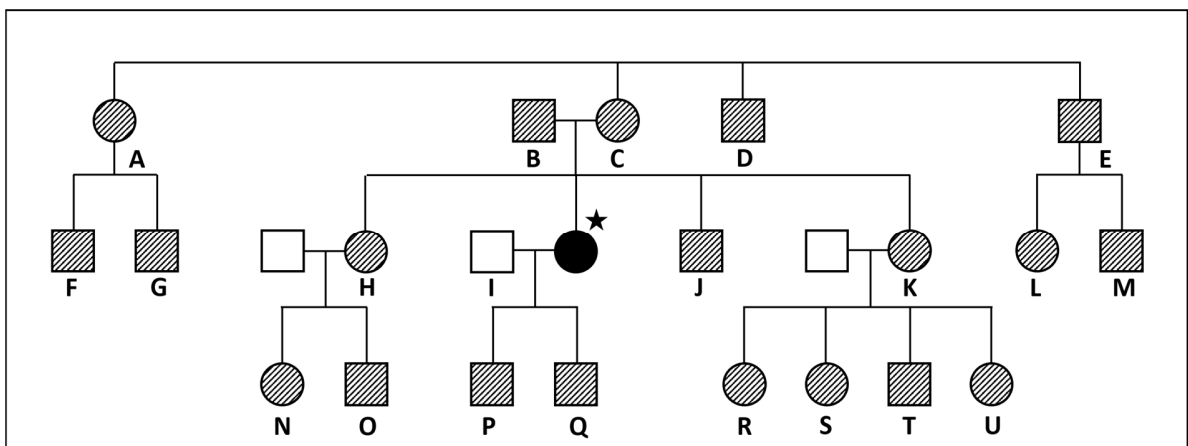
Darüber hinaus leistet die genetische Diagnostik einen wesentlichen Beitrag zur Effizienz und Qualität eines Gesundheitssystems: So können Kindern ohne konstitutionellem, genetischen Risiko Folgeuntersuchungen in Narkose erspart werden. Potenziell mutationstragende Kinder können frühzeitig erkannt und dadurch Mortalität und v.a. Morbidität verringert werden. Langfristig kann so, trotz der einmalig erheblichen Kosten einer Gen-Sequenzierung, auch das Gesundheitswesen finanziell entlastet werden. [47]

Retinoblastome



(a) Stammbaum bei Mosaikmutation.

Im Blut der Indexperson (Stern) findet sich keine RB-Mutation. Mit Ausnahme des Nachwuchses (P & Q) kann auf eine genetische Testung aller übrigen Familienmitglieder verzichtet werden.



(b) Stammbaum bei hereditärer RB-Genmutation.

Bei der Indexperson (Stern) wurde eine RB-Genmutation im Blut festgestellt. Alle schraffierten Personen sind potenzielle Carrier dieser Mutation. Es werden nun aufsteigend B und C nach der Genveränderung gescreent. Ist beispielsweise Person C positiv für die Mutation werden aufsteigend A, D und E getestet. Außerdem werden die Kinder P und Q genetisch untersucht und gegebenenfalls ab Geburt in Kontrolluntersuchungen eingebunden.

Retinoblastom

 Potenzieller Carrier

 Risiko der Allgemeinbevölkerung
 Indexperson

Abbildung 3: Stammbäume.

Sie wurden der kanadischen Guideline für Retinoblastome von 2009 nachempfunden. [26]

3.8 Zweittumore

Patienten und Patientinnen mit einem hereditären Retinoblastom haben, bedingt durch die konstitutionelle RB1-Mutation, ein bis zu 20-fach höheres Risiko gegenüber der Allgemeinbevölkerung eine weitere Neoplasie (second nonocular primary tumor) zu entwickeln. [49] In der Gruppe der Kinder mit konstitutionellem Gendefekt haben jene, die im Zuge der Behandlung ihres Retinoblastoms lokal bestrahlt wurden, zusätzlich ein 2,8-fach höheres Malignomrisiko gegenüber Kindern, die nicht bestrahlt wurden. [49] Am häufigsten finden sich sekundäre Weichteilsarkome, Knochentumore – v.a. Osteosarkome – Melanome, sowie Blasen- und Mammakarzinome. [49, 50] Es treten bei einzelnen Personen auch sequenziell mehrere Zweittumore auf. Im Median wird der erste Zweittumor 13 Jahre nach Diagnosestellung des Retinoblastoms diagnostiziert. Bestimmte Sekundärmalignome entstehen entitätenspezifisch öfter in gewissen Zeitintervallen. So treten Karzinome (medianes Alter bei Diagnose 29 Jahre) tendenziell später auf. [51] Die primäre Therapie des Retinoblastoms beeinflusst die Entität und die Inzidenz der Sekundärtumore maßgeblich. So werden beispielsweise Sarkome im Bestrahlungsfeld öfter und früher diagnostiziert als bei Patienten und Patientinnen, die nicht bestrahlt wurden. [51-53] Insgesamt entwickeln ca. ein Drittel aller Patienten/Patientinnen mit einer hereditären RB1-Genmutation 50 Jahre nach Diagnosestellung mindestens einen Zweittumor. Wird ein hereditäres Retinoblastom nicht bestrahlt, sinkt die kumulative Inzidenz weiterer Malignome auf ca. 20%. [52] Eine Chemotherapie scheint in einzelnen Fällen das Auftreten einer akuten myeloischen Leukämie, die allgemein bei Patienten und Patientinnen mit einem Retinoblastom sehr selten beschrieben wird, zu begünstigen. [51]

In Europa ist die Mortalität durch Zweittumore heute größer als die Retinoblastommortalität selbst. So nehmen die Langzeitfolgen der unterschiedlichen Therapiekonzepte in der Behandlung einen maßgeblichen Stellenwert ein. [54]

3.9 Klassifikation

Die meisten Klassifikationssysteme dienen der Beschreibung von intraokularen Erkrankungen. Die Reese-Ellsworth-Klassifikation (Tab. 1) wurde 1963 vorgestellt und in die damaligen Behandlungskonzepte für Retinoblastome aufgenommen. Zu dieser Zeit stellte die externe Bestrahlung die nicht-chirurgische Therapie der Wahl dar. Sie definierte anhand von Größe, Anzahl und Lokalisation der Tumorknoten fünf prognostische Gruppen. Anhand dieser Klassifikation sollte die Entscheidung zwischen Enukleation und perkutaner Strahlentherapie erleichtert werden. Mit der Einführung der Chemotherapie ab den 1990er Jahren, die die Röntgenbestrahlung als Erstlinienbehandlung zunehmend ablöste, änderte sich die Wertigkeit einzelner Prognoseparameter. [7, 10]

Group	Likelihood of globe salvage	Subgroup	Features
I	Very favorable	A	Solitary tumor < 4 DD at or behind equator
		B	Multiple tumors, none > 4 DD, all at or behind equator
II	Favorable	A	Solitary tumor, 4-10 DD, at or behind equator
		B	Multiple tumors, 4-10 DD, all behind equator
III	Doubtful	A	Any lesion anterior to equator
		B	Solitary tumor larger than 10 DD behind equator
IV	Unfavorable	A	Multiple tumors, some larger than 10 DD
		B	Any lesion extending anteriorly to the ora serrata
V	Very Unfavorable	A	Massive tumor involving over half the retina
		B	Vitreous seeding.

DD = disc diameter

Table 1: Reese-Ellsworth Classification of Intraocular Retinoblastoma.

Die Reese-Ellsworth-Klassifikation stellte sich in Bezug auf die Prognoseabschätzung als zunehmend unzureichend dar. [55] Während Lokalisation und Größe der Tumore als Prognoseparameter an Bedeutung verloren, rückten die sog. *Tumorseeds* verstärkt in den Vordergrund und bildeten die Grundlage für ein neues Klassifikationssystem. Diese *Seeds* stehen für den Verlust der Zelladhäsion mit einhergehender lokaler Ausbreitung und sind ein etabliertes Merkmal fortschreitender Retinoblastome. Unter Berücksichtigung gegenwärtiger Behandlungskonzepte wurde 2003 die *International Classification of Retinoblastoma* (ICRB) eingeführt (Tab. 2) und stellt seither den

Goldstandard der Klassifikation für intraokulare Retinoblastome dar. Nach der ICRB korreliert das Stadium mit dem Risiko für ein Chemotherapieversagen. [7, 10]

Group	Definition
A	Retinoblastoma $\leq 3\text{mm}^*$
B	Retinoblastoma $> 3\text{mm}^*$ or <ul style="list-style-type: none"> • macular location of retinoblastoma ($\leq 3\text{mm}$ to foveola) • juxtapapillary location of retinoblastoma ($\leq 1.5\text{mm}$ to disc) • additional subretinal fluid ($\leq 3\text{mm}$ from margin)
C	Retinoblastoma with <ul style="list-style-type: none"> • subretinal seeds $\leq 3\text{mm}$ from retinoblastoma • vitreous seeds $\leq 3\text{mm}$ from retinoblastoma • both subretinal and vitreous seeds $\leq 3\text{mm}$ from retinoblastoma
D	Retinoblastoma with <ul style="list-style-type: none"> • subretinal seeds $> 3\text{mm}$ from retinoblastoma • vitreous seeds $> 3\text{mm}$ from retinoblastoma • both subretinal and vitreous seeds $> 3\text{mm}$ from retinoblastoma
E	Extensive retinoblastoma occupying $> 50\%$ of the globe or <ul style="list-style-type: none"> • neovascular glaucoma • opaque media from hemorrhage in anterior chamber, vitreous space or subretinal space • invasion of post-laminar optic nerve, choroids ($> 2\text{mm}$), sclera, orbit or anterior chamber

* Refers to 3 mm in basal dimension or thickness

Tabelle 2: International Classification of Retinoblastoma (ICRB).

Die extraokularen Tumorstadien werden nach dem *International Retinoblastoma Staging System* (IRSS) in 5 Stadien eingeteilt (Tab. 3). Alle konservativ behandelten d.h. ohne Enukleation behandelten Retinoblastome fallen in das Stadium 0. Dem gegenüber werden Retinoblastome nach Enukleation je nach extraokularer Ausdehnung eingeteilt in Retinoblastome mit kompletter Resektion (d.h. ohne histopathologisch nachweisbare Tumorzellresiduen) (I), Retinoblastome mit mikroskopisch nachweisbaren Tumorzellresiduen (II), Retinoblastome mit regional fortgeschrittener Ausdehnung (III) und Retinoblastome mit Fernmetastasen (IV). [7] Anhand der IRSS lässt sich das tumorfreie Überleben abschätzen. [21]

Retinoblastome

Stage	Definition
Stage 0	Patients treated conservatively, no enucleation
Stage I	Eye enucleated, completely resected histologically
Stage II	Eye enucleated, microscopic residual tumor
Stage III	Regional extension
➤ a	Overt orbital disease
➤ b	Preauricular or cervical lymph node extension
Stage IV	Metastatic disease
➤ a	Hematogenous metastasis (without CNS involvement)
• 1	Single lesion
• 2	Multiple lesion
➤ b	CNS extension (regardless of any other features)
• 1	Prechiasmatic lesion
• 2	CNS mass
• 3	Leptomeningeal and CSF disease

Tabelle 3: *International Retinoblastoma Staging System (IRSS).*

3.10 Therapie

In Anbetracht einer ausgesprochen bösartigen Erkrankung müssen alle Therapieentscheidungen zuerst auf Lebenserhaltung bzw. auf Heilung ausgerichtet sein. Bei der Therapieplanung sind Tumorstadium, Ein- oder Beidseitigkeit des Befalls, Erhaltung des Sehvermögens, sowie therapiebedingte Morbidität und Langzeitfolgen der Therapie in die Entscheidungsfindung miteinzubeziehen.

Kleine Tumorknoten können gegebenenfalls unter Erhaltung der funktionellen Netzhaut fokal behandelt werden. Je nach Größe und Lokalisation werden individuell Kryotherapie, Laserkoagulation, Thermochemotherapie und/oder Brachytherapie eingesetzt. Diese Verfahren werden als lokal adjuvante Therapieoptionen subsumiert.

Die perkutane Strahlentherapie hat trotz guter funktioneller Ergebnisse eine hohe Rate an Nebenwirkungen und geht mit einer erhöhten Inzidenz an Zweittumoren einher. Deshalb wird sie heute sehr restriktiv und nur noch in Einzelfällen angewandt. Die Einführung der systemischen Chemotherapie (Zellgifttherapie), bei der verschiedene Chemotherapeutika in alternierenden Zyklen verabreicht werden, hat seit den 1990-er Jahren zur Verdrängung der Strahlentherapie als primäre Therapieoption geführt. Sie wird heute 1. bei extraokularen Retinoblastomen, 2. als Chemoprophylaxe bei einem erhöhten Risiko für das Auftreten von extraokularen Manifestationen, 3. bei besonders jungen Kindern mit bilateralem Retinoblastom und 4. zur so genannten Chemoreduktion eingesetzt, um den Tumor zu zerstören und die Tumorlast zu reduzieren. Gegebenenfalls kann der Tumorknoten soweit verkleinert werden, dass die Behandlung mit lokal adjuvanten Therapiemodulen erweitert werden kann. Dieses Vorgehen kommt vor allem bei bilateralen Retinoblastomen in Betracht, da eventuell das funktionell bessere Auge und dadurch ein möglichst gutes Sehvermögen erhalten werden kann. Auf die Nebenwirkungen der einzelnen Chemotherapeutika (z.B. Knochenmarksdepression, Hörschäden, Nierenschäden, Zweittumore) muss bei Behandlung und Nachsorge besondere Rücksicht genommen werden.

Neben der systematischen Applikation werden Zytostatika auch lokal begrenzt angewendet. Diese können peri-okular, intra-vitreal (in den Glaskörper) oder intra-arteriell verabreicht werden. Bei letztgenannter Therapie wird ein Chemotherapeutikum via Katheter in die Arteria ophthalmica injiziert. Der Einsatz lokaler Zytostatika fügt sich

als zusätzliche Therapieoption in bestehende Behandlungskonzepte ein und erweitert therapeutische Möglichkeiten. Bei minimalen systemischen Nebenwirkungen können hohe Dosen der Chemotherapeutika direkt am Retinoblastom wirken und so die Wahrscheinlichkeit Auge und Sehkraft zu erhalten vergrößern.

Die Entfernung des Augapfels, die so genannte Eukleation, ist bei weit fortgeschrittenen, unilateralen Retinoblastomen (Stadium RB Group E, fortgeschrittene RB Group D) ohne Hoffnung auf Erhaltung der Sehfunktion Therapie der Wahl. Sie stellt außerdem eine Reserveoption dar, wenn primäre Behandlungskonzepte nicht erfolgreich sind. Bei der Eukleation muss der Augapfel und ein möglichst langer Abschnitt des Sehnervs entfernt und mikroskopisch untersucht werden, um eine extraokulare Ausbreitung des Retinoblastoms ausschließen zu können. Bei intraokularen Tumoren kann auf eine adjuvante Chemotherapie verzichtet werden. Die Eukleation, vor allem wenn sie bilateral indiziert ist, ist nicht selten mit einer massiven psychischen Belastung für die Familie verbunden. Initiale Ablehnung und mangelnde Therapietreue einhergehend mit einer verzögerten Therapieeinleitung könnten die Folgen sein und müssen gegebenenfalls vom betreuenden Team erkannt und verhindert werden.

Die Auswahl und Kombination der verschiedenen Behandlungsoptionen richtet sich u.a. nach dem Vererbungsmuster, nach der Lateralisation, dem Alter der Patienten und Patientinnen, dem Tumorstadium und Wachstumsverhalten des Retinoblastoms. Die Therapie erstreckt sich meist über Jahre und muss je nach Entwicklung des Tumors im Verlauf angepasst und modifiziert werden. Die Behandlung ist dementsprechend personenzentriert und hoch individuell. [7, 10, 14, 26, 56]

Ein Flussdiagramm zum möglichen Therapieablauf ist in Abbildung 4 dargestellt.

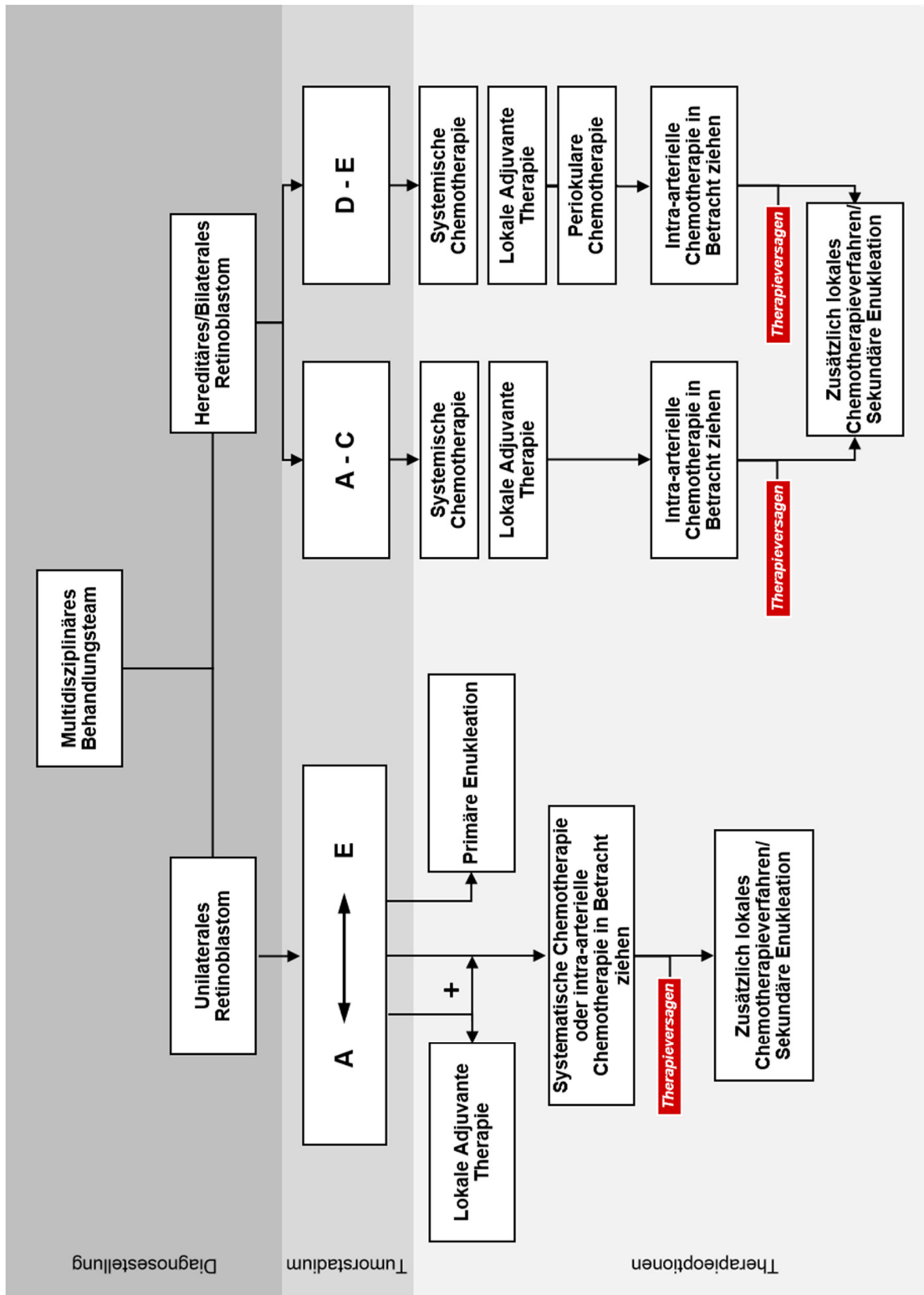


Abbildung 4: Flow-Chart des Therapiekonzeptes nach Ramasubramanian [10] und Shields et al. [57]

3.11 Prognose

Ist die diagnostische Latenz kurz, können Tumorknoten schon erkannt werden, wenn sie (noch) klein sind. Dies ist mit einem besseren Überleben, einer besseren Sehfähigkeit und risikoärmeren Therapieformen assoziiert. [19, 58-63] In Europa, Kanada und den USA beträgt die Überlebensrate >95%. In diesen Ländern liegt, vor allem bei bilateralen Retinoblastomen, der Fokus der Therapie auf dem Erhalt des Augapfels und einer bestmöglichen Sehkraft. [6, 7, 64]

3.12 Retinoblastome im globalen Kontext

Von den jährlich weltweit über 8000 Kindern mit Retinoblastom werden ca. 8% in den oben genannten Ländern mit kostenintensiver, multidisziplinärer Gesundheitsversorgung geboren. Die übrigen 92% leben in Staaten mit limitierten Gesundheitssystemen. [65] Der allgemeine, niedrighschwellige Zugang zu medizinischer Versorgung für Mütter und deren Kinder scheint aber einen maßgeblichen Einfluss auf die frühzeitige Detektion von Retinoblastomen zu haben. [66] Neben der medizinischen Versorgung sind es sozioökonomische und kulturelle Faktoren beziehungsweise unzulängliche Aufklärungsprogramme, die eine verzögerte Diagnosestellung mitverursachen. [67, 68] In Kenia sind Kinder mit einem unilateralen Retinoblastom bei Diagnose im Durchschnitt 39,9 Monate, bei bilateraler Manifestation 24,4 Monate alt. In beiden Fällen sind die Kinder ca. 10 Monate älter als jene in Kanada, wobei in Entwicklungsländern eine Verzögerung der Diagnosestellung >6 Monate mit einer 70%igen Mortalität einhergeht. [6, 69] In einer Studie in Nigeria, wo Retinoblastome ca. 25% aller Malignome im Kindesalter ausmachten, betrug die Zeitspanne zwischen Auftreten der Symptome und Diagnosestellung über 12 Monate. [70] Neben der späten Diagnosestellung ist die Therapieadhärenz betroffener Familien, besonders bei frühen intraokularen Tumorstadien, oft gering. Empfohlene Therapien werden abgelehnt und betroffene Kinder erst mit einem fortgeschrittenen, extraokularen Tumorstadium neuerlich ärztlich vorgestellt. [71]

In den ärmsten Ländern der Welt liegen die Überlebensraten bei ca. 10%, obgleich der Tumor frühzeitig behandelt heilbar wäre. [65] Die Mortalität könnte durch frühzeitiges

Erkennen der Leukokorie, zeitnahe Zuweisung zu örtlichen Zentren und E nukleation von betroffenen Augen deutlich gesenkt werden. Durch bessere Vernetzung und internationale Kooperationen könnte die Diskrepanz zwischen hoch- und niedrigentwickelten Ländern in Zukunft verkleinert werden. [65, 66, 68] Lokale Zentren könnten über ein so genanntes *twinning*-System, eine Partnerschaft zwischen örtlichen Krankenhäusern und einem Retinoblastomzentrum in Europa, Japan oder Nordamerika, unterstützt werden. [72] Zusätzlich müssten vor Ort neue Strukturen ins Gesundheitssystem implementiert werden. In Honduras beispielsweise konnte durch ein kostengünstiges Aufklärungsprogramm für Eltern und medizinisches Personal die Anzahl extraokularer Fälle gesenkt, sowie die diagnostische Latenz bei Retinoblastomen signifikant verkürzt werden. [73]

4 WISSENSCHAFTLICHER HINTERGRUND

4.1 Kernfrage und Studienhypothese

In dieser retrospektiven Studie wurden die diagnostische Latenz und das Erkrankungsstadium bei in Österreich ansässigen Patienten und Patientinnen mit einem Retinoblastom im Hinblick auf eine mögliche Korrelation dieser Parameter untersucht. Evaluiert wurden unter anderem der Einfluss der ophthalmologischen Diagnostik bei Mutter-Kind-Pass-Untersuchungen, Laienwahrnehmung/-diagnostik und Fachgruppenzugehörigkeit des ärztlichen Erstkontakts (Arzt/Ärztin für Allgemeinmedizin, Facharzt/Fachärztin für Kinder- und Jugendheilkunde, Facharzt/Fachärztin für Augenheilkunde) auf die diagnostische Latenz. Das ärztliche Zuweisungsverhalten, Abklärungsalgorithmen und die in Anspruch genommenen Stationen im Gesundheitssystem wurden als weitere Faktoren berücksichtigt und analysiert. Es wurde die Hypothese aufgestellt, dass bei einem kürzeren Intervall zwischen Symptomerstmanifestation und Diagnose das Erkrankungsstadium niedriger ist.

5 METHODE UND PATIENTENKOLLEKTIV

5.1 Methode

Nach positivem Votum durch die Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz im Februar 2017 wurde zuerst eine retrospektive, deskriptive Analyse von allen Patienten und Patientinnen mit einem Retinoblastom, die seit 1997 an der Klinischen Abteilung für Pädiatrische Hämato-/Onkologie der Univ.-Klinik für Kinder- und Jugendheilkunde Graz behandelt wurden, durchgeführt. Von 2003 bis 2015 wurden alle betroffenen Kinder in die Therapieoptimierungsstudie RB A-2003 eingeschlossen, weshalb die erforderlichen Daten für diese in Graz behandelten Patienten und Patientinnen teilweise in der Studiendatenbank RB A-2003 verfügbar waren. Alle Kinder, die vor 2003 an der Kinderklinik behandelt wurden, sowie die fehlenden Daten aus der Studiendatenbank RB A-2003 wurden im medizinisch-pflegerischen

Dokumentations- und Kommunikationsnetzwerk (openMEDOCS) der Steiermärkischen Krankenanstalten (KAGes) recherchiert und manuell in eine Excel-Datei übertragen. Hauptquelle für diese Datenerhebung waren Aufnahme- und Arztbriefe. Die Daten wurden durch Einsicht in Mutter-Kind-Pässe (MKP) bzw. im Rahmen eines erweiterten Anamnesegesprächs während eines Kontrolltermins komplettiert. Dabei wurde den Eltern zu Beginn des Gesprächs die Studie mit Studiencharakter in verständlicher Form erklärt und die freiwillige Teilnahme betont. Keine Familie hatte sich dabei gegen eine Teilnahme ausgesprochen.

Nach dieser Datenerhebungsphase fehlten von 28 Patienten und Patientinnen weiterhin Daten, wobei die Mehrzahl aufgrund der lange zurückliegenden Diagnose nicht mehr regelmäßig an der Kinderklinik Graz nachkontrolliert wurde. Diesen Familien wurde daher in Übereinstimmung mit dem Telekommunikationsgesetz eine schriftliche Vorinformation zu dieser Studie postalisch zugeschickt und anschließend die fehlenden Daten telefonisch erfragt. Von diesen 28 Patienten und Patientinnen konnten 5 aufgrund mittlerweile ungültiger Kontaktdaten nicht erreicht werden. Ein auf diesem Weg kontaktiertes Elternteil hat sich ohne Angabe von Gründen gegen eine Teilnahme an der Studie ausgesprochen. Die übrigen 22 Familien stimmten einer Studienteilnahme zu. Die Daten wurden mit dem Statistikprogramm IBM SPSS Statistics 23 ausgewertet. Der Mann-Whitney-U-Test wurde zum Vergleich zweier Gruppen gegenüber quantitativer Merkmale (z.B. einer Zeitspanne) verwendet, während zur Überprüfung qualitativer Merkmale der χ^2 -Tests bzw. Exakte Fisher-Test benutzt wurde. Bei einem p-Wert $<0,05$ wurde die Nullhypothese verworfen. Als Streuungsmaß wurden Spannweiten und Interquartilsabstände angegeben; letztere sind im Gegensatz zur Spannweite wenig durch Ausreißer (besonders große oder besonders kleine Werte) beeinflusst. Ein geringer Interquartilsabstand bedeutet, dass die Daten nahe beieinander bzw. näher am Median liegen. Ein größerer Interquartilsabstand hingegen zeigt an, dass die Daten weit auseinander liegen.

5.1.1 *Einschluss- und Ausschlusskriterien*

Eingeschlossen wurden alle Patienten und Patientinnen mit einem Retinoblastom, die zwischen Mai 1997 und Mai 2017 an der Klinischen Abteilung für Pädiatrische Hämatologie/Onkologie der Univ.-Klinik für Kinder- und Jugendheilkunde Graz behandelt wurden und ihren Hauptwohnsitz zum Zeitpunkt der Diagnosestellung in Österreich hatten. So konnte eine Aussage zum Abklärungsverhalten im österreichischen Gesundheitssystem gemacht werden. Alle Fälle, die diese beiden Voraussetzungen nicht erfüllten, wurden ausgeschlossen. Ausgeschlossen wurden außerdem Patienten und Patientinnen mit insuffizienter Datenlage.

5.1.2 *Haupt- und Nebenzielgrößen*

Von den inkludierten Patienten und Patientinnen wurden Geschlecht, Geburtsdatum, Wohnort bei Diagnosestellung und Diagnosedatum, Ein- oder Beidseitigkeit (Lateralisation) des Befalls, sowie Klassifikation und Tumorstadium erhoben. Als Diagnosedatum wurde das Datum der Fundoskopie in Narkose in einem spezialisierten Behandlungszentrum definiert. Da die aktuelle Klassifikation (*International Classification of Retinoblastoma*) im Jahr 2003 international vorgestellt, jedoch nicht sofort generell zur Anwendung kam, musste die Stadienzuordnung von all jenen Patienten und Patientinnen, deren Diagnose davor gestellt wurde, von einem auf diesem Gebiet erfahrenen Augenfacharzt anhand augenärztlicher Befunde und der Ret-Cam®-Bilder revidiert werden. Zusätzlich wurde bei Patienten und Patientinnen mit beidseitigem Befall das stärker betroffene („schlechtere“) Auge definiert.

Neben den oben beschriebenen Parametern wurden außerdem Datum des Auftretens und Art der Symptome, Familienanamnese in Bezug auf Retinoblastome, sowie das Datum der ärztlichen Erstvorstellung aus Mutter-Kind-Pässen, persönlichen Gesprächen mit den Familien und elektronischen Krankenakten extrahiert und zusammengeführt. Die präklinische Diagnose der „Amaurose“ basiert auf der Laienwahrnehmung der Familien. Die Amaurose wurde von den betroffenen Eltern meist festgestellt, indem diese, sensibilisiert durch das Erstsymptom, das Auge abdeckten, was zu keiner Verhaltensauffälligkeit des Kindes führte. Bei Abdeckung des

unauffälligen Auges, wurde das Kind unruhig. Alle Eltern kamen nach dieser Laiendiagnostik zum Schluss, dass ihre Kinder am Auge blind bzw. im Sehvermögen stark eingeschränkt seien.

Die Größe „Stationen im Diagnoseweg“ wurde definiert als die Anzahl der medizinisch-ärztlichen Einrichtungen einschließlich Diagnoseort, die im Zuge der Abklärung in Anspruch genommen wurden.

5.1.2.1 Zeitspannen

Um eine übersichtliche Darstellung zu gewährleisten, wurde der zeitliche Verlauf von Wahrnehmung des Erstsymptoms bis Diagnosestellung in verschiedene Intervalle eingeteilt (Abb. 5) Diese Zeitspannen wurden anhand von Datumsangaben berechnet.

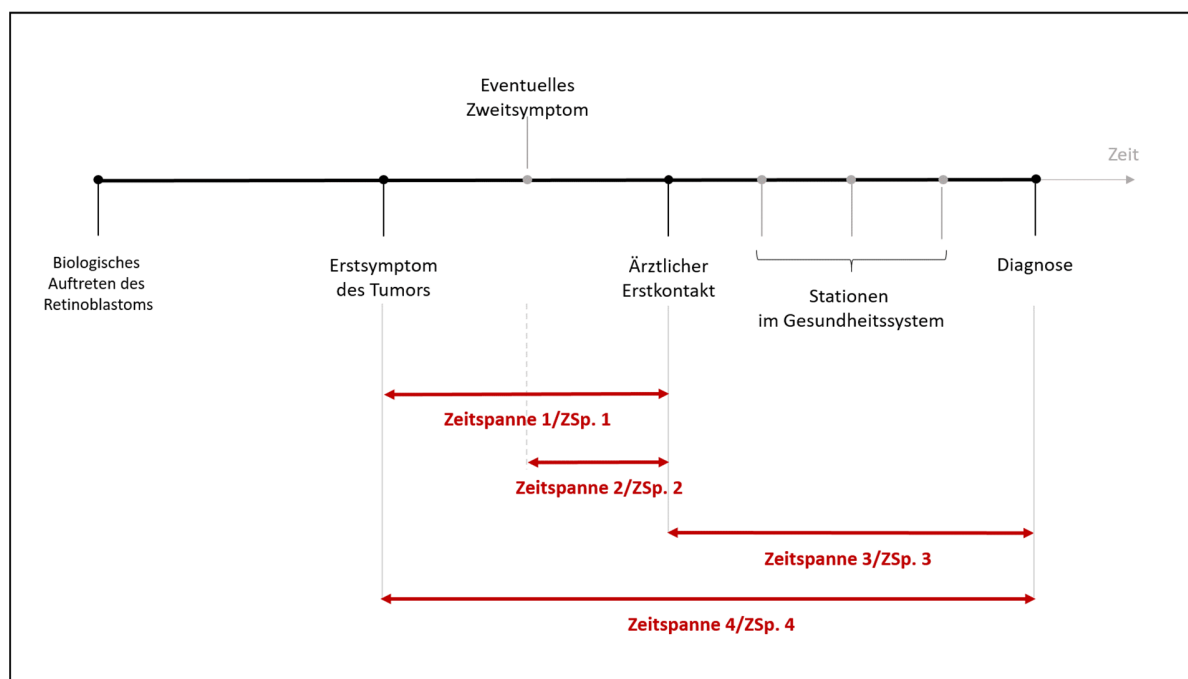


Abbildung 5: Zeitstrahl des Abklärungsablaufs.

Die Zeitspanne 1 (ZSp. 1) bezeichnet die Zeit vom erstmaligen Auftreten des Erstsymptoms bis zum ärztlichen Erstkontakt. Die Zeitspanne 2 (ZSp. 2) erstreckt sich vom Auftreten eines Zweitsymptoms bis zum ärztlichen Erstkontakt. Die Zeitspanne 3 (ZSp. 3) definiert das Intervall zwischen ärztlichem Erstkontakt und Diagnosestellung

in einem Retinoblastomzentrum. Das Intervall von Wahrnehmung eines Erstsymptoms bis zur Diagnosestellung wurde als Zeitspanne 4 (ZSp. 4) bezeichnet.

5.1.2.2 Diagnosewege

Unabhängig von Zeitspannen und Anzahl der in Anspruch genommenen Stationen im Gesundheitssystem wurden die Diagnosewege, wie in Abbildung 6 dargestellt, in vier Gruppen (Diagnoseweg Typ 1-4) eingeteilt.

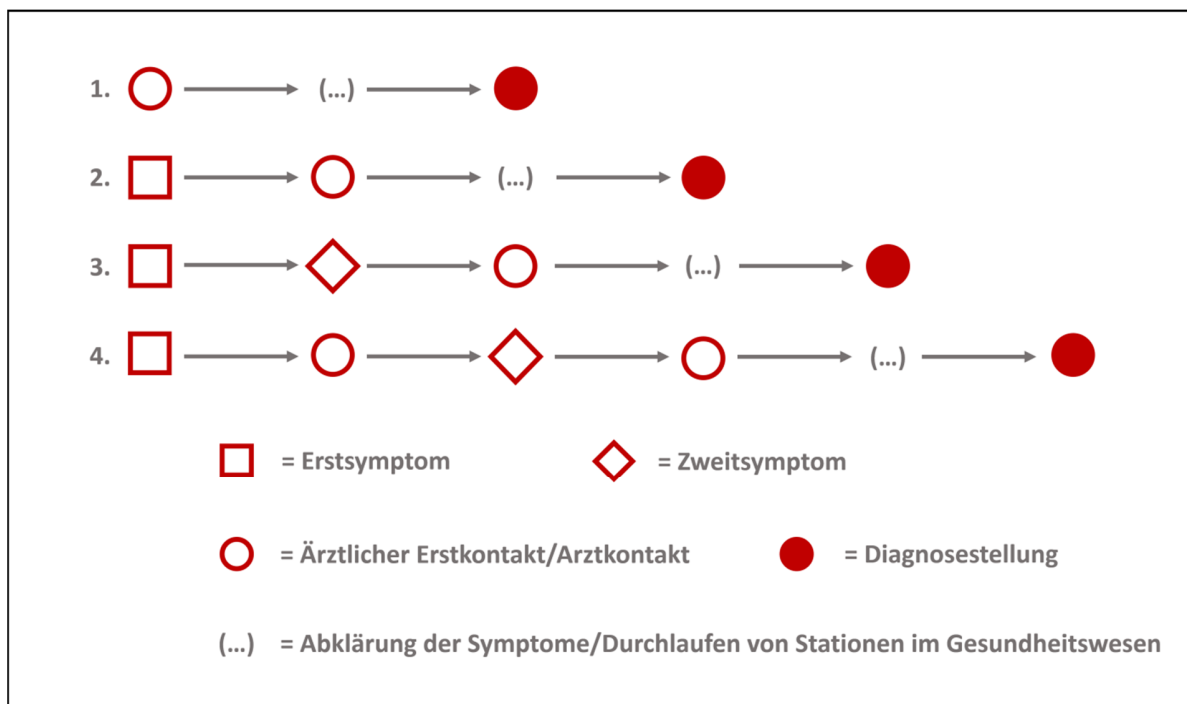


Abbildung 6: Schematische Darstellung der Diagnosewege.

Diagnoseweg Typ 1

Patienten und Patientinnen im Diagnoseweg Typ 1 waren initial asymptomatisch. Eine im Zuge einer Routinekontrolle durchgeführte Untersuchung ergab einen pathologischen (Retinoblastom-verdächtigen) Befund, der zur weiteren Abklärung und zur Diagnose führte.

Diagnoseweg Typ 2

Im Diagnoseweg 2 wurde ein Erstsymptom wahrgenommen, das zur ärztlichen Erstvorstellung Anlass gab. Bis zur Diagnosestellung traten keine weiteren Symptome auf.

Diagnoseweg Typ 3

Bei diesem Diagnoseweg traten vor ärztlichem Erstkontakt sequenziell mindestens zwei Symptome auf.

Diagnoseweg Typ 4

Bei Diagnoseweg Typ 4 erfolgte der ärztliche Erstkontakt nach Wahrnehmung des Erstsymptoms. Bis zur Diagnosestellung entwickelten diese Kinder zusätzlich ein weiteres Symptom.

6 ERGEBNISSE

6.1 Häufigkeit

Die Zahl der mit Retinoblastom vorgestellten österreichischen Kinder ist im Beobachtungszeitraum stetig gestiegen. Pro Jahr wurden im Durchschnitt 2,9 Kinder behandelt; in den letzten 5 Jahren stieg die Zahl auf 5,6 pro Jahr (Abb. 7).

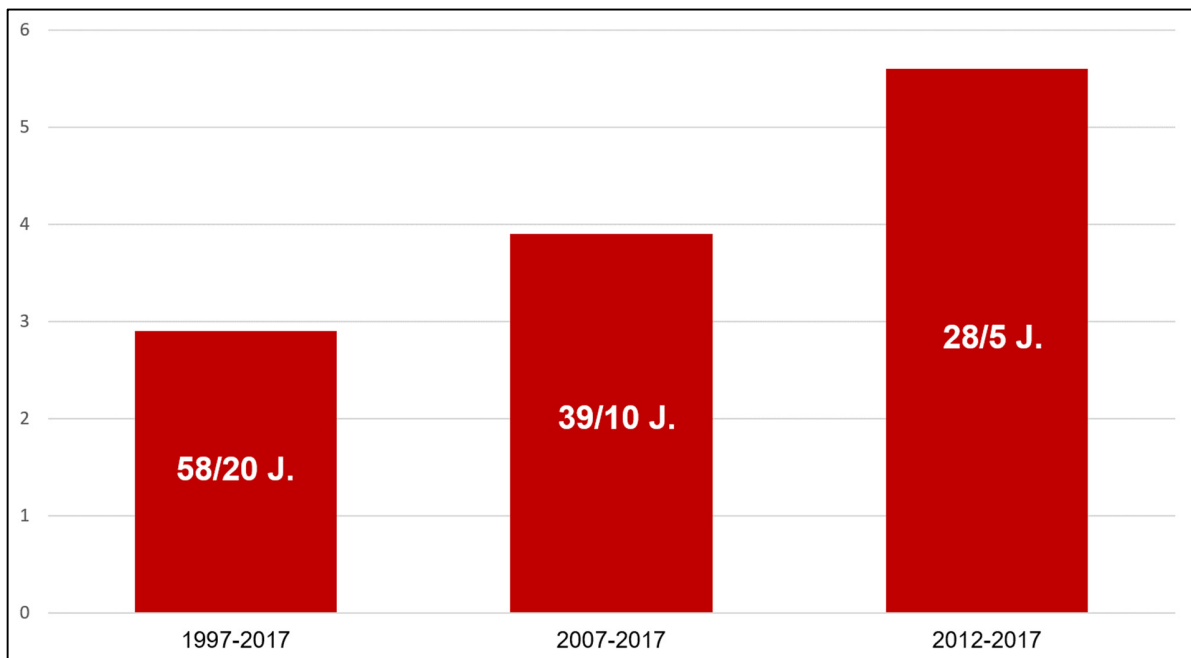


Abbildung 7: Anzahl der in den Jahren 1997-2017, 2007-2017 und 2012-2017 an der Institution vorgestellten Kinder mit Retinoblastom, die ihren Wohnsitz bei Diagnosestellung in Österreich hatten.

6.2 Studienkollektiv

Von 76 Kindern mit Retinoblastom mussten 18 ausgeschlossen werden, da ihr Wohnsitz zum Diagnosezeitpunkt nicht in Österreich lag. In den meisten Fällen handelte es sich dabei um Patienten und Patientinnen, die zur Einholung einer Zweitmeinung an der Institution vorgestellt wurden. Von 58 Kindern mit Hauptwohnsitz in Österreich wurden weitere 6 aufgrund insuffizienter Datenqualität ausgeschlossen. In 5 der 6 Fälle konnte kein persönlicher Kontakt hergestellt, bei einer Familie konnte trotz Kontaktaufnahme der Diagnoseweg nicht adäquat rekonstruiert werden. Die verbleibenden 51 Patienten und Patientinnen bilden das Studienkollektiv (Abb. 8).

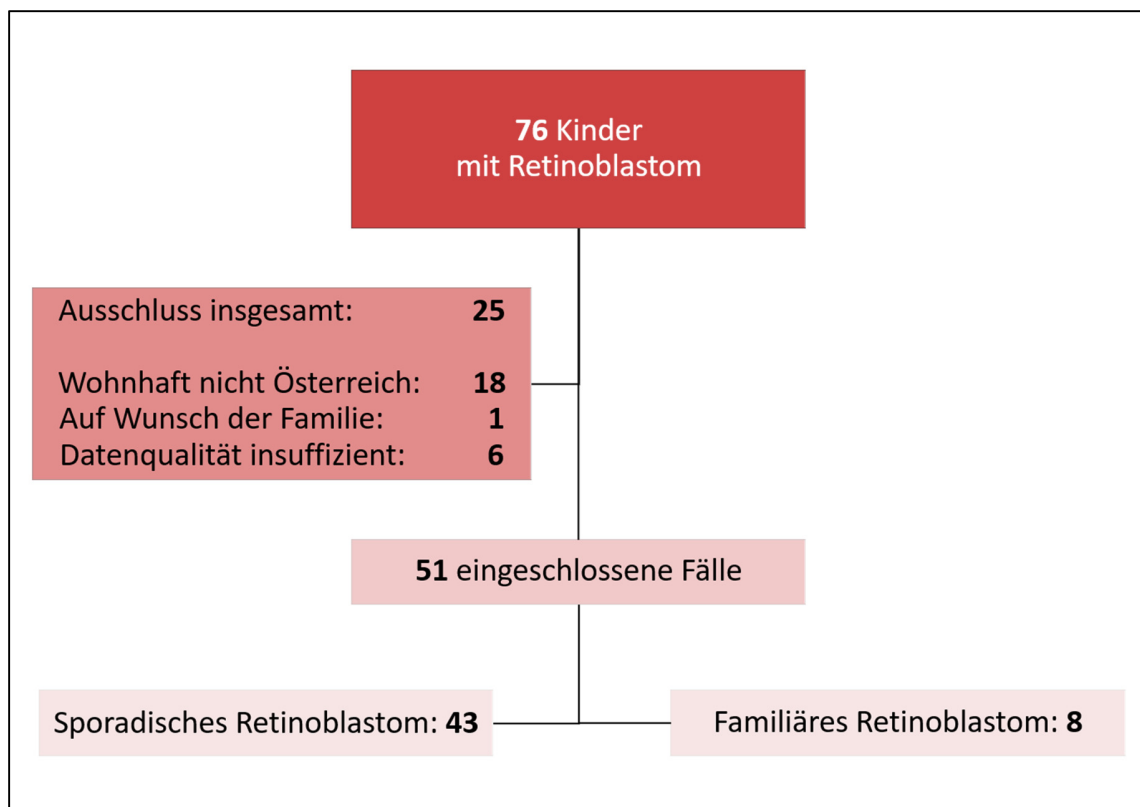


Abbildung 8: Strukturdiagramm des Patientenkollektivs.

6.3 Wohnorte bei Diagnosestellung

Wie in Abbildung 9 dargestellt, wurde von allen Familien das Bundesland, in dem bei Diagnosestellung der Hauptwohnsitz lag, erhoben. Den Bundesländern Vorarlberg und Tirol konnte kein Wohnort zugeordnet werden.

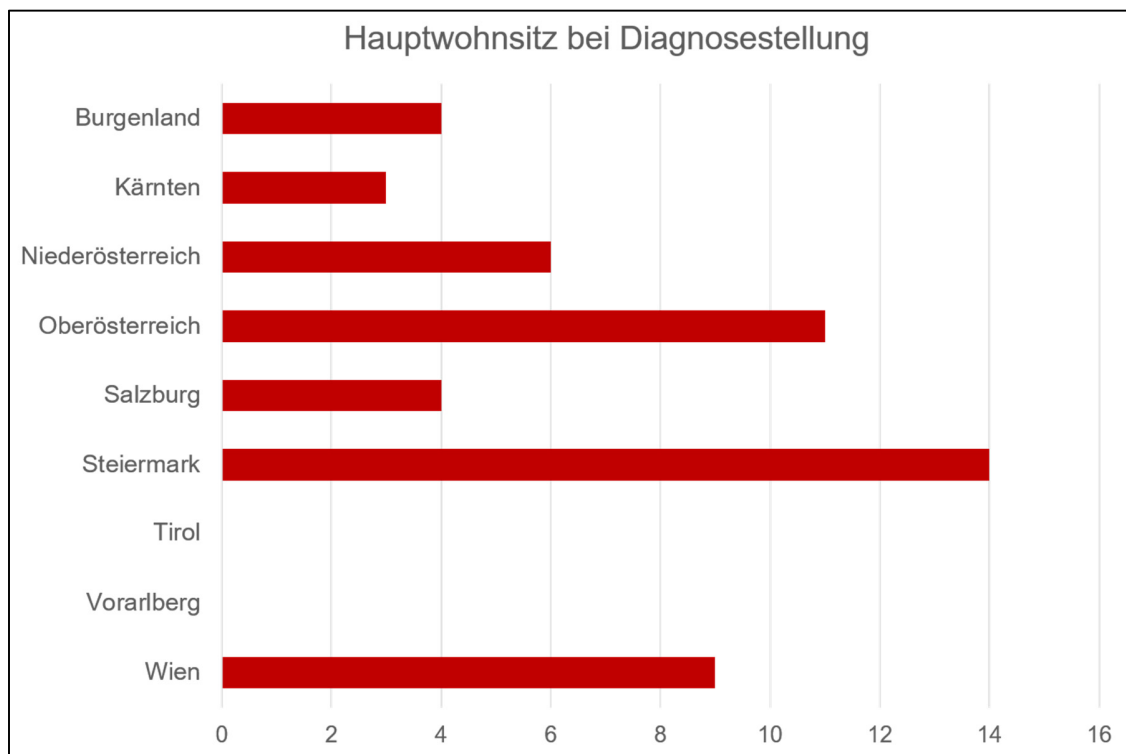


Abbildung 9: Absolute Häufigkeiten der Hauptwohnsitze nach Bundesländern.

6.4 Familiäre Retinoblastome

8 Kinder (15,7%) hatten ein familiäres Retinoblastom (1 unilaterales Retinoblastom; 7 bilaterale Retinoblastome). Von diesen wurden 6 bei bereits bekannter positiver Familienanamnese ab Geburt regelmäßigen Kontrolluntersuchungen unterzogen. Bei 4 von diesen Kindern wurde initial eine unilaterale, bei 2 eine bilaterale Augenbeteiligung diagnostiziert. Im Verlauf entwickelten 3 der 4 unilateral betroffenen Patienten und Patientinnen eine bilaterale Augenbeteiligung. Ein Kind war bei Abschluss der Datenerhebung noch im Follow-up, der Befall zu diesem Zeitpunkt unilateral. Von den initial 8 betroffenen Augen (4 unilaterale, 2 bilaterale Retinoblastome) hatten nach ICRB 3 Augen ein RB Group A, 4 Augen ein RB Group B und 1 Auge ein RB Group D (Tab. 4).

ID	Alter bei initialer Diagnose (in Monaten)	Initiale Diagnose	Rechtes Auge	Linkes Auge
5	0,2	Familiär, unilateral	-	Group B
7	3	Familiär, unilateral	Group B	-
12	4	Familiär, unilateral	-	Group A
13	3	Familiär, bilateral	Group B	Group A
14	2	Familiär, unilateral	Group A	-
42	0,6	Familiär, bilateral	Group B	Group D

Table 4: Alter, Diagnose und Klassifikation (nach ICRB) familiärer Retinoblastome bei initialer Diagnosestellung.

Im Rahmen der Folgeuntersuchungen wurde bei den 3 bis dahin unauffälligen Augen jeweils ein RB Group A diagnostiziert (Tab. 5).

ID	Diagnose bei Abschluss der Datenerhebung	Rechtes Auge	Linkes Auge
5	Familiär, bilateral	Group A	Group B
7	Familiär, bilateral	Group B	Group A
12	Familiär, unilateral *	-	Group A
13	Familiär, bilateral	Group B	Group A
14	Familiär, bilateral	Group A	Group A
42	Familiär, bilateral	Group B	Group D

Table 5: Alter, Diagnose und Klassifikation (nach ICRB) familiärer Retinoblastome bei Abschluss der Datenerhebung.

**Dieses Kind befand sich noch im Follow-up.*

Ergebnisse

Bei 2 Kindern mit einem familiären Retinoblastom wurden initial keine Kontrolluntersuchungen durchgeführt und die Tumore erst nach Symptommanifestation diagnostiziert. Beide Kinder zeigten eine Leukokorie. Der mutationstragende Elternteil dieser Kinder war in einem Fall unilateral, im anderen bilateral betroffen, wobei beide Elternteile nicht über die potenzielle Vererbbarkeit des Retinoblastoms informiert waren. Beide Kinder hatten jeweils ein Auge mit einem RB Group D (Tab. 6).

ID	Alter bei Diagnose (in Monaten)	Diagnose bei Beendigung der Datenerhebung	Symptom	Rechtes Auge	Linkes Auge
8	4	Familiär, bilateral	Leukokorie	Group D	Group A
9	1	Familiär, bilateral	Leukokorie	Group D	Group B

Table 6: Alter, Diagnose und Klassifikation (nach ICRB) familiärer Retinoblastome, die initial nicht in Screeninguntersuchungen eingebunden waren.

6.5 Sporadische Retinoblastome

6.5.1 *Alter*

Von 43 Kindern mit einem sporadischen Retinoblastom waren 21 weiblich (48,8%) und 22 männlich (51,2%). Das mittlere Alter bei Diagnosestellung betrug 19,2 Monate (Altersspanne: 3-83 Monate). Ein Kind (2,3%) war bei Diagnosestellung älter als 5 Jahre. Kinder mit einem unilateralen Retinoblastom waren im Mittel 24,7 Monate, mit bilateralem Retinoblastom 10,9 Monate alt. Kinder, die sich initial mit Strabismus präsentierten, waren durchschnittlich 17,6 Monate, Kinder mit einer Leukokorie als Erstsymptom 23,8 Monate alt. Der Altersunterschied zwischen den beiden Symptomgruppen (Leukokorie gegenüber Strabismus) bei Diagnosestellung erreichte keine statistische Signifikanz ($p=0,065$).

6.5.2 *Symptome*

Bei 37 Kindern (86,0%) fand sich mindestens ein Leitsymptom. Das häufigste Erstsymptom war in 20 Fällen (46,5%) die Leukokorie, gefolgt von Strabismus in 13 Fällen (30,3%). Bei 3 Kindern mit Leitsymptom Strabismus beschrieben die Eltern auch eine gleichzeitig aufgetretene Fixationsschwäche. In je einem Fall (2,3%) zeigten sich ein Nystagmus, eine Fehlsichtigkeit im Sinne einer isolierten Fixationsschwäche, eine Kopffehlhaltung und eine Vergrößerung des Auges. Sechs Kinder (14,0%) waren asymptomatisch. Bei ihnen wurde im Rahmen von Routineuntersuchungen zufällig ein verdächtiger Befund erhoben (Abb. 10).

Ergebnisse

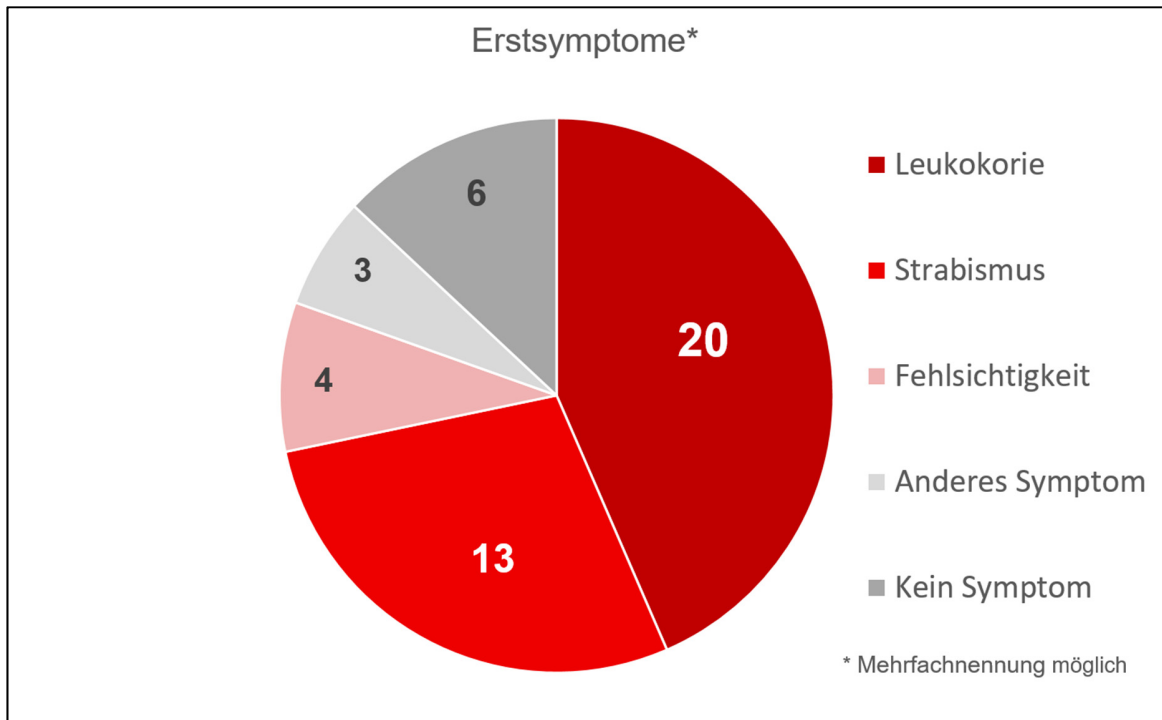


Abbildung 10: Erstsymptome.

36 Erstsymptome (83,7%) wurden im familiären Umfeld – hier v.a. von den Eltern – erkannt. In einem Fall wurde das Erstsymptom (Nystagmus) von einem Arzt/einer Ärztin erkannt und die weiterführende ophthalmologische Diagnostik veranlasst.

Ergebnisse

Bei 12 Kindern (27,9%) zeigte sich sequenziell mehr als ein Symptom. In 6 Fällen wurde eine Fehlsichtigkeit im Sinne einer Amaurose, in 5 Fällen eine Leukokorie festgestellt. Ein Kind zeigte simultan eine Amaurose und eine Leukokorie. Bei 2 Kindern kam es zu einer makroskopischen Veränderung eines Auges - einmal zu einer Rötung, einmal zu einer sichtbaren Vergrößerung des Auges. Strabismus trat als Zweitsymptom nie auf (Abb. 11).

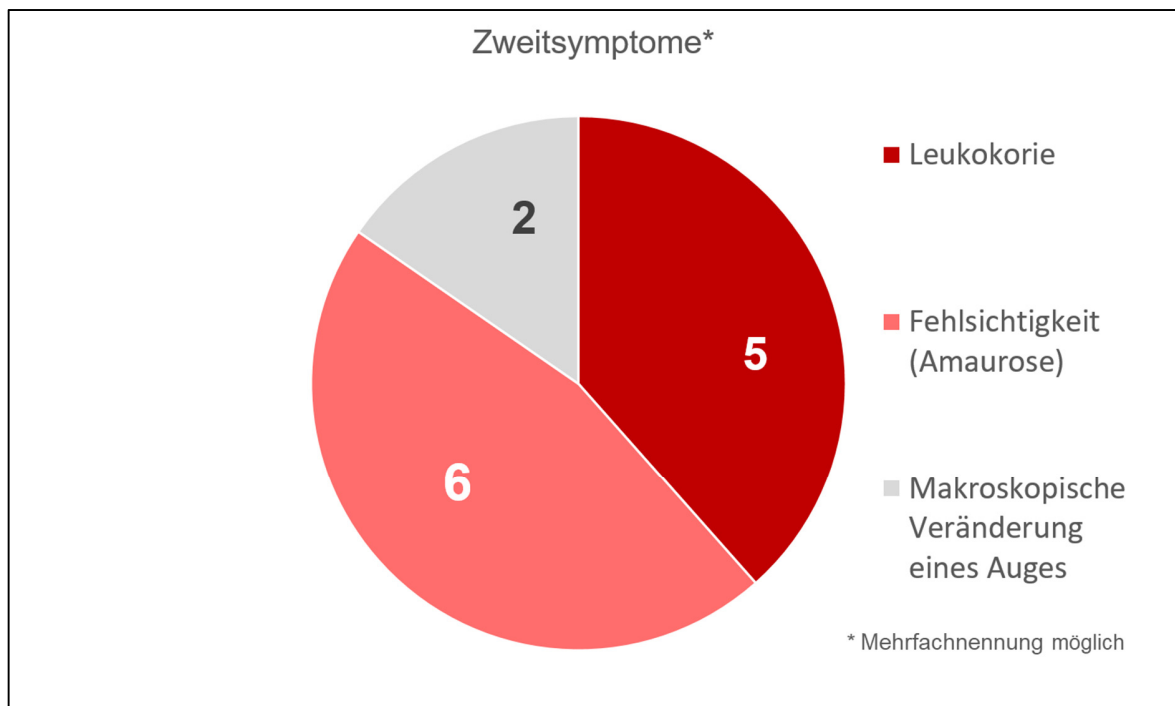


Abbildung 11: Zweitsymptome.

11 Zweitsymptome wurden von den Eltern entdeckt. Die Vergrößerung des Auges wurde von einem Kinderfacharzt/einer Kinderfachärztin während einer MKP-Untersuchung festgestellt.

Wurde mehr als ein Symptom wahrgenommen, so bestand in 6 Fällen eine Leukokorie, in 5 Fällen ein Strabismus als Erstsymptom. In einem Fall war eine Kopffehlhaltung das Erstsymptom. (Tab. 7).

Ergebnisse

ID	Erstsymptom		Zweitsymptom
17	Leukokorie	→	Amaurose
19	Strabismus	→	Amaurose
25	Leukokorie	→	Amaurose
28	Strabismus	→	Leukokorie
31	Strabismus	→	Leukokorie
34	Leukokorie	→	Amaurose
35	Strabismus	→	Amaurose
40	Leukokorie	→	Rötung
43	Leukokorie	→	Amaurose
45	Strabismus	→	Leukokorie
47	Leukokorie	→	Vergrößerung des Bulbus
51	Kopffehlhaltung	→	Leukokorie

Tabelle 7: Erst-/Zweitsymptomsequenz.

6.5.3 Diagnoseweg

Initial wurden 21 Kinder (48,8%) einem Augenfacharzt/einer Augenfachärztin, 20 Kinder (46,5%) einem Arzt/einer Ärztin für Kinder- und Jugendheilkunde und 2 Kinder (4,7%) einem Facharzt/einer Fachärztin für Allgemeinmedizin vorgestellt. In 35 Fällen (81,4%) wurde, unabhängig von der Fachgruppenzugehörigkeit, ein Arzt/eine Ärztin im niedergelassenen Bereich konsultiert. Zwei Kinder wurden an einer Kinderabteilung und 6 Kinder an einer Augenabteilung erstvorgestellt.

Kinder, die bei Diagnosestellung jünger als 14 Monate waren (n=20), wurden in 15 Fällen einem Arzt/einer Ärztin für Kinder- und Jugendheilkunde und in 5 Fällen einem Augenfacharzt/einer Augenfachärztin vorgestellt. Bei älteren Kindern (n=23) erfolgte in 2 Fällen eine allgemeinmedizinische, in 5 Fällen eine kinderfachärztliche und in 16 Fällen eine augenfachärztliche Erstvorstellung. Junge Kinder (<14 Monate) wurden demnach signifikant (p=0,001) häufiger zuerst einem Kinderfacharzt/einer Kinderfachärztin vorgestellt.

Bei 35 Patienten und Patientinnen (81,4%) erfolgte die Abklärung ausschließlich in Österreich. Bei 7 Patienten und Patientinnen (16,3%) wurde die Diagnose, nachdem die Verdachtsdiagnose in Österreich gestellt worden war, am Zentrum für Augenheilkunde am Universitätsklinikum Essen bestätigt. In einem weiteren Fall war die Familie zum Zeitpunkt der Symptomwahrnehmung im Ausland und durchlief dort zwei Stationen im Gesundheitssystem. Die weitere Abklärung sowie Diagnosestellung fanden in Österreich statt.

Ergebnisse

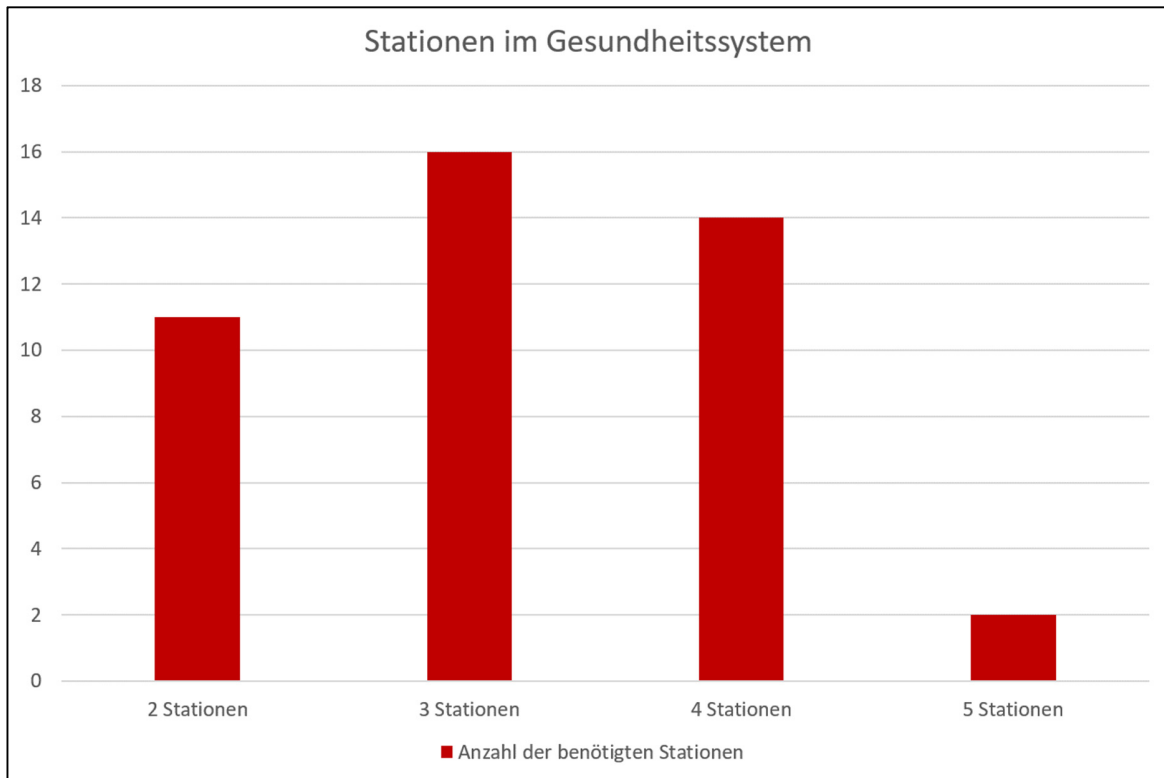


Abbildung 12: In Anspruch genommene Stationen im Gesundheitssystem.

Im Median nahmen die Familien bis zur Diagnosestellung 3 Versorgungseinrichtungen (Spannweite 2-5) im Gesundheitswesen in Anspruch (Abb. 12). Bei 2 Familien wurde die Diagnose erst in der 5. Versorgungseinrichtung gestellt. In 13 Fällen (30,2%) erfolgte die Diagnostik teilweise am AKH Wien. In der Anzahl der in Anspruch genommenen Versorgungseinrichtungen gab es im Median keinen signifikanten Unterschied zwischen den Erstsymptomen Strabismus und Leukokorie oder zwischen uni- und bilateralem Befall.

6.5.4 Diagnoseweg Typ 1

6 Familien (14,0%) beschritten diesen Diagnoseweg. In vier Fällen handelte es sich um MKP-Untersuchungen. Ein Kind wurde aufgrund eines 13q-Deletionssyndroms regelmäßig augenärztlich kontrolliert, ein Kind aufgrund einer anderen augenärztlichen Fragestellung.

6.5.5 Diagnoseweg Typ 2

25 Patienten und Patientinnen (58,0%) durchliefen diesen Diagnoseweg.

6.5.6 Diagnoseweg Typ 3

Diesem Diagnoseweg wurden 6 Familien zugeordnet. Die sequenziellen Symptome und die Fachgruppenzugehörigkeit des ärztlichen Erstkontakts sind in Tabelle 8 aufgelistet.

ID	Erstsymptom	Zweitsymptom	Ärztlicher Erstkontakt
17	Leukokorie	Amaurose	Arzt/Ärztin für Augenheilkunde
19	Strabismus	Amaurose	Arzt/Ärztin für Kinderheilkunde
28	Strabismus	Leukokorie	Arzt/Ärztin für Augenheilkunde
31	Strabismus	Leukokorie	Arzt/Ärztin für Augenheilkunde
34	Leukokorie	Amaurose	Arzt/Ärztin für Kinderheilkunde
45	Strabismus	Leukokorie	Arzt/Ärztin für Augenheilkunde

Tabelle 8: Fälle, Symptome und ärztliche Fachgruppenzugehörigkeit im Diagnoseweg Typ 3.

6.5.7 Diagnoseweg Typ 4

Bei 6 Familien verlief die Abklärung nach Diagnoseweg Typ 4. Bei 5 Kindern wurde das Erstsymptom nicht unmittelbar abgeklärt, sondern primär eine *watch-and-wait*-Strategie vereinbart. Im Anschluss entwickelte sich ein weiteres Symptom, das die Familie erneut zu einer ärztlichen Kontaktaufnahme veranlasste. Bei einem Kind war die Verdachtsdiagnose Retinoblastom schon gestellt worden. Kurz vor der Diagnosestellung kam eine plötzliche Rötung des Auges als Zweitsymptom hinzu.

Eine Übersicht der Symptome und der Fachgruppenzugehörigkeit der jeweils konsultierten Ärzte/Ärztinnen findet sich in Tabelle 9.

Ergebnisse

ID	Erstsymptom	Ärztlicher Erstkontakt	Zweitsymptom	Anschließendender Arztkontakt
25	Leukokorie	Arzt/Ärztin für Kinderheilkunde	Fehlsichtigkeit (Amaurose)	Arzt/Ärztin für Augenheilkunde
35	Strabismus	Arzt/Ärztin für Allgemeinmedizin	Fehlsichtigkeit (Amaurose)	Arzt/Ärztin für Augenheilkunde
40	Leukokorie	Arzt/Ärztin für Augenheilkunde	Rötung	- *
43	Leukokorie	Arzt/Ärztin für Kinderheilkunde	Fehlsichtigkeit (Amaurose)	Arzt/Ärztin für Augenheilkunde
47	Leukokorie	Arzt/Ärztin für Kinderheilkunde	Vergrößerung des Augapfels	Arzt/Ärztin für Kinderheilkunde
51	Anderes Symptom	Arzt/Ärztin für Kinderheilkunde	Leukokorie	Arzt/Ärztin für Kinderheilkunde

Tabelle 9: Fälle, Symptome und Fachgruppenzugehörigkeit der ärztlichen Kontakte bei Fällen nach Diagnoseweg Typ 4.

**Dieses Kind war bereits zur Retinoblastomabklärung in ärztlicher Behandlung*

6.6 Erstsymptom in Abhängigkeit vom Befallsmuster

In 28 Fällen (65,1%) lautete die initiale Diagnose sporadisch-unilaterales Retinoblastom, bei 15 Kindern (34,9%) waren initial beide Augen befallen. Bei 2 Kindern wurde nach initialer Diagnosestellung im Rahmen von Folgeuntersuchungen ein neu aufgetretener Retinoblastomknoten in einem zuvor nicht betroffenen Auge beschrieben, sodass bei Abschluss der Datenerhebung 26 Kinder (60,5%) unilateral und 17 Kinder (39,5%) bilateral betroffen waren.

Kinder mit einem unilateralem Retinoblastom (n=26) zeigten in 16 Fällen eine Leukokorie (61,5%) und in 6 Fällen einen Strabismus (23,1%) als Erstsymptom. In 4 Fällen (15,4%) fand sich kein oder ein anderes Erstsymptom. Kinder mit einem bilateralem Retinoblastom (n=17) wurden in 4 Fällen mit einer Leukokorie (23,5%) und in 7 Fällen (41,2%) mit einem Strabismus auffällig. In dieser Gruppe wurde in 6 Fällen (35,3%) kein oder ein anderes Symptom beobachtet (Tab.10).

	Asymptomatisch	Leukokorie	Strabismus	Fehlsichtigkeit	Anderes Symptom
Sporadisch-unilaterales Retinoblastom	3	16	6	0	1
Sporadisch-bilaterales Retinoblastom	3	4	7	1	2

Tabelle 10: Anzahl und Art der Erstsymptome je nach Lateralisation.

6.7 Zeitintervalle im Abklärungsablauf

6.7.1 Zeitspanne 1 (ZSp. 1)

Insgesamt konnte für 37 Familien (86,0%) diese Zeitspanne berechnet werden. 21 Familien (48,8%) wurden innerhalb der ersten 2 Wochen ärztlich vorstellig. Bei je 8 Familien (18,6%) vergingen zwischen 2 und 4 Wochen bzw. mehr als 4 Wochen bis zur ärztlichen Erstvorstellung. Im Median betrug die ZSp. 1 zwei Wochen (Interquartilsabstand 1-4 Wochen). In 6 Fällen (14,0%) konnte die entsprechende Zeitangaben ZSp. 1 nicht errechnet werden, da die Kinder bis zum ärztlichen Kontakt asymptomatisch waren.

Die Zeitspanne 1 betrug bei den Erstsymptomen Leukokorie und Strabismus im Median 2 Wochen (Leukokorie Interquartilsabstand 1-3 Wochen; Strabismus Interquartilsabstand 2-5 Wochen). Sowohl Interquartilsabstand als auch Spannweite waren bei Kindern mit Erstsymptom Leukokorie (Spannweite 1-8 Wochen) kleiner als bei Kindern mit Strabismus (Spannweite 1->20+ Wochen) (Abb. 13).

Lateralisation als auch Alter der Patienten und Patientinnen hatten keinen wesentlichen Einfluss auf die ZSp. 1.

Ergebnisse

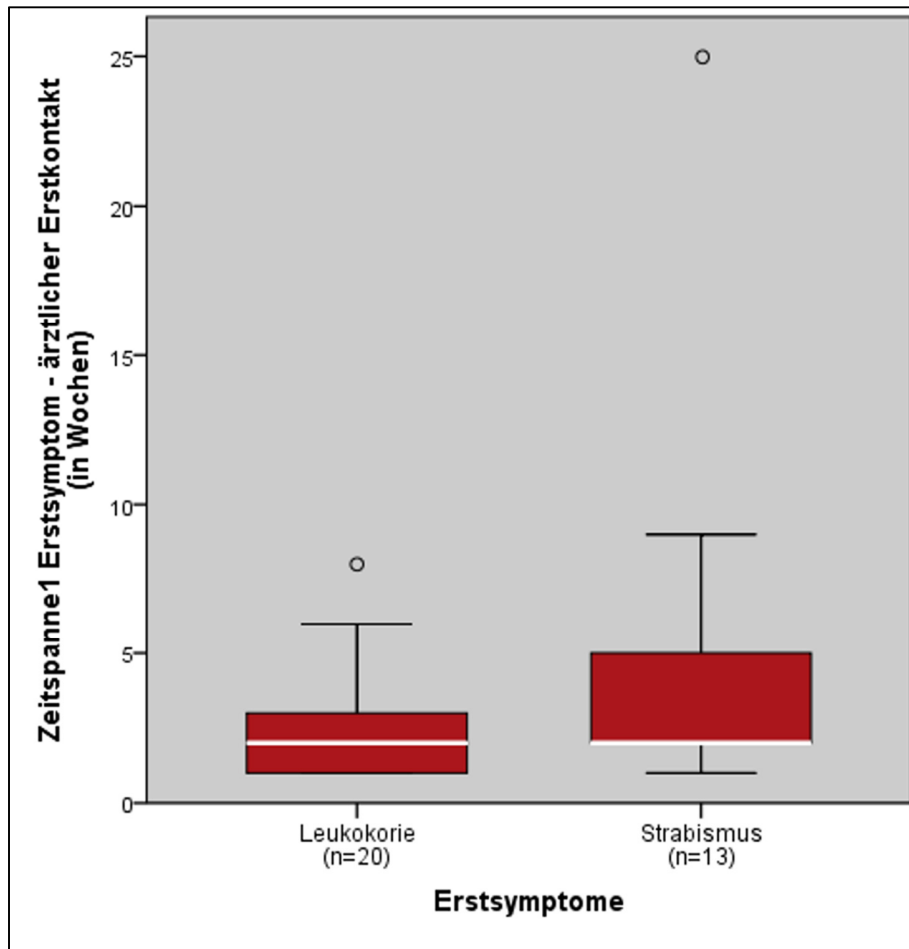


Abbildung 13: Box Plot der Zeitspanne 1 bei Erstsymptom Leukokorie und Strabismus; die weiße Linie stellt den Median, Kreise statistische Ausreißer dar.

6.7.2 Zeitspanne 2 (ZSp. 2)

6 Kinder präsentierten zwei sequenzielle Symptome bis zur ärztlichen Erstvorstellung. 5 Familien kontaktierten innerhalb der ersten 2 Wochen nach Auftreten des Zweitsymptoms einen Arzt/eine Ärztin; drei von ihnen zeigten eine Amaurose und wurden innerhalb von 24 Stunden ärztlich vorgestellt. Die sechste Familie benötigte 4 Wochen.

6.7.3 Zeitspanne 3 (ZSp. 3)

Für alle 43 Fälle konnte diese Zeitspanne berechnet werden. Die ZSp. 3 betrug im Median 8 Tage (Interquartilsabstand 5-16 Tage). Bei 30 Familien (69,8%) wurde innerhalb von 14 Tagen die Diagnose gestellt. In 4 Fällen (9,3%) vergingen zwischen 15 und 28 Tage bis zur Diagnosestellung. Bei 9 Familien (20,9%) dauerte die Diagnosestellung nach ärztlichem Erstkontakt länger als 28 Tage.

In der zuletzt genannten Gruppe wurden zusätzlich die Ursachen für die verlängerte diagnostische Latenz erhoben. In 7 Fällen wurde nach ärztlichem Erstkontakt keine unmittelbare Abklärung veranlasst, sondern mit den Eltern primär eine *watch-and-wait*-Strategie vereinbart. In 5 Fällen war eine Leukokorie Erstsymptom, in 2 Fällen ein Strabismus. Vier dieser Patienten und Patientinnen entwickelten ein Zweitsymptom (Tab. 11). In 2 weiteren Fällen verlängerte sich durch das Zuweisungsverhalten zwischen den einzelnen Stationen im Diagnoseweg die diagnostische Latenz. Insgesamt war in 4 Fällen ein Auge (bei Diagnosestellung im Mittel 23,2 Monate alt), in 5 Fällen beide Augen befallen (bei Diagnosestellung im Mittel 16,3 Monate alt).

ID	Erstsymptom	Ärztlicher Erstkontakt	Zweitsymptom
25	Leukokorie	Arzt/Ärztin für Kinderheilkunde	Fehlsichtigkeit (Amaurose)
27	Leukokorie	Arzt/Ärztin für Kinderheilkunde	-
35	Strabismus	Arzt/Ärztin für Allgemeinmedizin	Fehlsichtigkeit (Amaurose)
39	Strabismus	Arzt/Ärztin für Augenheilkunde	-
43	Leukokorie	Arzt/Ärztin für Kinderheilkunde	Fehlsichtigkeit (Amaurose)
44	Leukokorie	Arzt/Ärztin für Allgemeinmedizin	-
47	Leukokorie	Arzt/Ärztin für Kinderheilkunde	Vergrößerung des Augapfels

Table 11: Symptome und Fachgruppenzugehörigkeit des ärztlichen Erstkontakts bei Fällen ohne unmittelbare Abklärung.

Ergebnisse

Im Median betrug die ZSp. 3 sowohl bei Kindern mit Leukokorie als auch mit Strabismus 7 Tage (Leukokorie Interquartilsabstand 5-20 Tage; Strabismus Interquartilsabstand 5-16 Tage). Bei Kindern, die initial einem Kinderfacharzt/einer Kinderfachärztin vorgestellt wurden, dauerte die ZSp. 3 im Median 11 Tage (Interquartilsabstand 8-25 Tage). Wurde das Kind initial einem Augenfacharzt/einer Augenfachärztin vorgestellt, dauerte es bis zur Diagnosestellung im Median 5 Tage (Interquartilsabstand 4-7 Tage) ($p=0,005$).

Im Median vergingen bei Kindern mit einer unilateralen Augenbeteiligung 6 Tage (Interquartilsabstand 4-10 Tage), gegenüber 12 Tage (Interquartilsabstand 7-20 Tage) bei einem bilateralen Retinoblastom ($p=0,016$).

6.7.4 Zeitspanne 4 (ZSp. 4)

Das Intervall von Wahrnehmung eines Erstsymptoms bis zur Diagnosestellung wurde bei allen 43 Kindern erhoben und betrug für die Gesamtkohorte im Median 4 Wochen (Interquartilsabstand 3-8), bei Kindern mit Leukokorie im Median 4 Wochen (Interquartilsabstand 2-7,5 Wochen) und bei Kindern mit Strabismus 5 Wochen (Interquartilsabstand 3-9 Wochen). Vom Erstsymptom bis zur Diagnosestellung vergingen bei Kindern mit einer unilateralen Augenbeteiligung im Median 4 Wochen (Interquartilsabstand 2-8 Wochen), bei bilateraler Beteiligung 5 Wochen (Interquartilsabstand 3-6 Wochen).

6.8 Tumorstadien

Von 60 befallenen Augen (26 unilaterale und 17 bilaterale Retinoblastome) konnte bei 3 (5,0%) das Tumorstadium nicht mehr rekonstruiert werden, da initiale Diagnostik und Therapie am Universitätsklinikum Essen durchgeführt worden waren. Von den restlichen 57 Retinoblastomen (95,0%) wurde das Stadium nach ICRB erhoben und je nach Lateralisation in Tabelle 12 und 13 dargestellt.

ID	Rechtes Auge	Linkes Auge	ID	Rechtes Auge	Linkes Auge
1	RB Group D	-	31	RB Group E	-
4	RB Group E	-	32	-	RB Group C
10	RB Group D	-	33	-	RB Group D
11	-	RB Group E	35	-	RB Group E
16	RB Group D	-	37	-	RB Group E
20	RB Group E	-	38	RB Group C	-
21	RB Group C	-	40	RB Group E	-
23	-	RB Group E	41	-	RB Group C
25	-	RB Group D	43	RB Group E	-
26	RB Group E	-	45	-	? **
27	-	RB Group E	46	RB Group E	-
28	RB Group D	-	49	RB Group C	-
29	RB Group E	-	50	-	RB Group B

Tabelle 12: Tumorstadium (nach ICRB) aller sporadisch-unilateralen Fälle.

**Klassifikation aufgrund der auswärtigen Diagnostik und Therapie unbekannt.

Bei 2 Augen (3,3%) von unilateral betroffenen Kindern, die bei initialer Diagnosestellung unauffällig waren, wurde bei Folgeuntersuchungen jeweils ein Retinoblastom im Stadium RB Group A diagnostiziert.

Ergebnisse

ID	Rechtes Auge	Linkes Auge	ID	Rechtes Auge	Linkes Auge
2	RB Group B	RB Group B	30	RB Group D	RB Group B
3	RB Group D	RB Group D	34	RB Group E	RB Group B
6	RB Group D	RB Group C	36	RB Group A *	RB Group C
15	RB Group E	RB Group D	39	RB Group B	RB Group D
17	RB Group A	RB Group E	44	RB Group A *	RB Group D
18	RB Group B	RB Group A	47	RB Group E	RB Group B
19	RB Group A	RB Group D	48	RB Group C	RB Group C
22	RB Group B	RB Group C	51	? **	? **
24	RB Group E	RB Group E			

Table 13: Tumorstadium (nach ICRB) aller sporadisch-bilateralen Fälle; das schlechtere Auge wurde unabhängig der Lateralisation fett formatiert.

*Diese Fälle waren initial unilateral. Bei Folgeuntersuchungen fanden sich Retinoblastomknoten in zuvor unauffälligen Augen.

**Klassifikation aufgrund auswärtiger Diagnostik und Therapie unbekannt.

Das schlechtere Auge (n=43) war in 18 Fällen ein RB Group E (41,9%), in 12 Fällen ein RB Group D (27,9%), in 8 Fällen ein RB Group C (18,6%) und in 3 Fällen ein RB Group B (7,0%). Bei 2 Kindern (4,6%) war das Tumorstadium unbekannt (Tab. 14).

	RB Group A	RB Group B	RB Group C	RB Group D	RB Group E	Stadium unbekannt
„schlechte Auge“	0	3	8	12	18	2 *

Table 14: Tumorstadien (nach ICRB) des stärker betroffenen Auges.

*Stadium aufgrund auswärtiger Diagnostik und Therapie unbekannt.

Bei den Kindern mit Erstsymptom Leukokorie (n=20) wurde in 11 Fällen (55,0%) ein RB Group E, in 5 Fällen ein RB Group D (25,0%), in 3 Fällen ein RB Group C (15,0%) und einmal ein RB Group B (5,0%) am stärker betroffenen Auge diagnostiziert. Bei Kindern mit Erstsymptom Strabismus (n=13) wurde in je 4 Fällen (30,8%) das Retinoblastom den Stadien RB Group C, D und E zugeordnet. In einem Fall (7,6%) blieb das Tumorstadium aufgrund der auswärtigen Diagnostik und Therapie unbekannt (Tab. 15).

Ergebnisse

	RB Group A	RB Group B	RB Group C	RB Group D	RB Group E	Stadium unbekannt
Leukokorie	0	1	3	5	11	0
Strabismus	0	0	4	4	4	1 *

Tabelle 15: Tumorstadium (nach ICRB) am jeweils stärker betroffenen Auge je nach Erstsymptom.

*Stadium aufgrund auswärtiger Diagnostik und Therapie unbekannt.

Das Symptom Amaurose trat in 6 Fällen auf und war 4-mal mit einem RB Group E und 2-mal mit einem RB Group D assoziiert (Tab. 16).

	RB Group A	RB Group B	RB Group C	RB Group D	RB Group E	Stadium unbekannt
Amaurose	0	0	0	2	4	0

Tabelle 16: Tumorstadium (nach ICRB) bei Amaurose.

Bei Patienten und Patientinnen mit einem unilateralem Retinoblastom (n=26) zeigte sich in 13 Fällen ein RB Group E (50,0%), in 6 ein RB Group D (23,0%) und in 5 ein RB Group C (19,2%). Einmal (3,9%) handelte es sich um ein RB Group B. In einem Fall war das Tumorstadium aufgrund der auswärtigen Diagnostik und Therapie nicht bekannt. Bei bilateralen Retinoblastomen (n=17) wurde das stärker betroffene Auge in 5 Fällen als RB Group E (29,4%), in 6 als RB Group D (35,3%), in 3 als RB Group C (17,6%) und in 2 als RB Group B (11,8%) klassifiziert. Ein Retinoblastom (5,9%) konnte nicht klassifiziert werden (Tab. 17).

	RB Group A	RB Group B	RB Group C	RB Group D	RB Group E	Stadium unbekannt
Sporadisch-unilaterales Retinoblastom	0	1	5	6	13	1
Sporadisch-bilaterales Retinoblastom	0	2	3	6	5	1

Tabelle 17: Tumorstadium (nach ICRB) je nach Lateralisation; bei bilateralen Retinoblastomen wurde nur das schlechtere Auge berücksichtigt.

*Stadium aufgrund auswärtiger Diagnostik und Therapie unbekannt.

Eine längere Zeitspanne 3 (>28 Tage; n=9) war mit höheren Tumorstadium (4 RB Stadium D; 5 RB Stadium E) assoziiert.

Ergebnisse

Die Zeitspanne 4 war bei niedrigeren Tumorstadien (RB Group A-C; n=11) mit im Median 3 Wochen (Interquartilsabstand 2-5 Wochen) am stärker betroffenen Auge signifikant kürzer als bei höheren Stadien (RB Group D-E; n=30) mit im Median 5 Wochen (Interquartilsabstand 3-10 Wochen) ($p=0,047$) (Abb. 14).

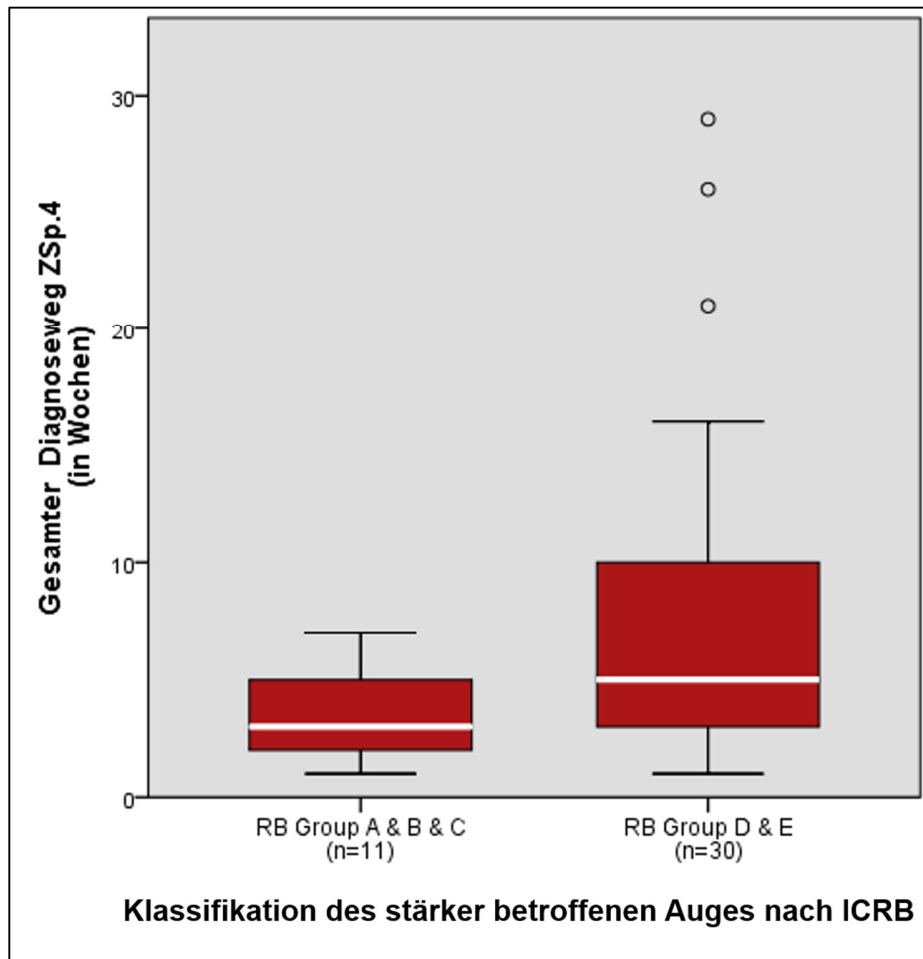


Abbildung 14: Boxplot der Zeitspanne ZSp. 4 je nach Tumorstadien des stärker betroffenen Auges; die weiße Linie stellt den Median, Kreise statistische Ausreißer dar. 2 Fälle konnten nicht dargestellt werden, weil das Tumorstadium aufgrund der auswärtigen Diagnose und Therapie nicht bekannt war;

6.9 Mortalität

Das Gesamtüberleben betrug bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 58 Monaten (Spannweite 4-220 Monate) 100%.

7 DISKUSSION

7.1 Wertigkeit der Studie

Retrospektive Studien haben generell eine geringere Aussagekraft als prospektive. Die niedrige Inzidenz an Retinoblastomen erlaubt jedoch eine prospektive Beantwortung der Studienfragestellung nicht, da diese mehrere Jahre in Anspruch nehmen würde. Durch den retrospektiven Charakter bestanden potenzielle Bias bei den Anamnesegesprächen mit Familien, v.a. bei Zeitangaben hinsichtlich des Auftretens von Symptomen besonders bei lange zurückliegender Diagnose. Je länger ein Ereignis zurückliegt, desto schlechter können Auftreten und zeitliche Zusammenhänge von den Betroffenen wiedergegeben werden. In diesen Fällen wurde versucht die bestehenden Daten aus der ärztlichen Dokumentation mit den Angaben der Eltern zur Deckung zu bringen. Bei Abweichungen wurde grundsätzlich der dokumentierten Version der Vorzug gegeben. Die Dokumentation war abhängig vom jeweiligen Verfasser/von der jeweiligen Verfasserin und dadurch unterschiedlich in Umfang und Genauigkeit. Ein einheitliches Protokoll zur Anamneseerhebung bei Diagnosestellung, wie es Butros et al. [74] verwendet haben, hätte zur Qualitätssteigerung beitragen können.

Eine niedrige Fallzahl erschwert die statistische Auswertung und macht diese anfällig für Verzerrungen durch Ausreißer. Statistische Tests wurden deshalb nur bei profunden Fragestellungen angestrebt und ihre Ergebnisse können nur bedingt verallgemeinert werden.

7.2 Inzidenz

Die steigende Zahl an Retinoblastomfällen an der Univ.-Klinik für Kinder- und Jugendheilkunde bzw. der Univ.-Augenklinik Graz ist nicht durch eine Häufung der Erkrankung bedingt, sondern weil sich diese Institutionen im Laufe der letzten zwanzig Jahre zunehmend als nationale Referenzzentren für die Behandlung von Retinoblastomen etabliert haben und die Therapieoptimierungsstudie RB A-2003 das einzige Behandlungskonzept für diese Erkrankung in Österreich darstellt. Es kann davon ausgegangen werden, dass dadurch die Zuweisungsraten gestiegen sind. Das

zeigt sich beispielsweise im Zuweisungsverhalten des AKH Wien. Aufgrund der demografischen Gegebenheiten Österreichs werden viele Kinder mit Retinoblastomverdacht am AKH Wien erstvorgestellt. Von den insgesamt 13 Fällen, in denen das AKH Wien an der Diagnosestellung beteiligt war, sind 9 Kinder in den letzten zehn Jahren in weiterer Folge zur Behandlung nach Graz überwiesen worden.

Die bei Langmann et al. [8] angenommene Inzidenz von 4-5 Retinoblastomfällen in Österreich stimmt mit den oben beschriebenen Ergebnissen überein. Auch wenn sich in dieser Patientenkohorte keine Fälle aus Tirol und Vorarlberg finden, kann davon ausgegangen werden, dass heutzutage die überwiegende Mehrzahl österreichischer Kinder mit einem Retinoblastom in Graz behandelt wird.

7.3 Familiäre Retinoblastome

Bei Patienten und Patientinnen mit familiären Retinoblastomen, die initial in Untersuchungsprogrammen eingeschlossen werden, zeigt sich die Bedeutung einer frühzeitigen Diagnosestellung. So wurde bei der großen Mehrzahl der Retinoblastomknoten ein Tumorstadium RB Group A und RB Group B diagnostiziert. Durch die Folgeuntersuchungen konnten hereditäre Retinoblastome bei primär unilateralem Befall auch am anderen Auge frühzeitig erkannt werden. Das Intervall zwischen den Untersuchungen war zeitlich adäquat, da in all diesen zweizeitigen Fällen das sequenziell spätere Retinoblastom im Tumorstadium RB Group A diagnostiziert wurde. Dasselbe galt für jene zwei sporadisch-unilateralen Retinoblastome, bei denen im weiteren Verlauf jeweils ein RB Group A am bis dahin unauffälligen Auge diagnostiziert wurde.

Genetische Testung und Beratung fließen zusätzlich in die Betreuung dieser Patienten und Patientinnen ein. Sie sollen unter anderem verhindern, dass betroffene Familien ihr Kind erst beim Auftreten von Symptomen augenärztlich vorstellen. Zwei Familien, die initial nicht in Kontrolluntersuchungen integriert worden sind, fehlte das Wissen um diese genetische Erkrankung. Die betroffenen Elternteile selbst wurden in einer Zeit fehlender genetischer Diagnostik behandelt.

7.4 Sporadische Retinoblastome

7.4.1 *Alter*

Die Altersgipfel bei Diagnosestellung von 24,7 Monaten bei unilateralem und 10,9 Monaten bei bilateralem Retinoblastom stimmen mit publizierten Altersangaben überein (24,5 und 11,1 Monate [75]; im Median 24,0 und 9,0 Monate [76]; im Median 23,3 und 12,8 Monate [74]).

7.4.2 *Symptome*

Leukokorie und Strabismus werden übereinstimmend als die zwei häufigsten retinoblastom-assoziierten Symptome berichtet. Alle anderen Symptome sind seltener und in der Literatur inhomogen und unterschiedlich oft beschrieben. [30, 74-77] In 43,0% der Fälle beschrieben Goddard et al. [76] mehr als ein Symptom pro Kind. Dieses sequenzielle Auftreten von Symptomen fand sich bei der vorliegenden Stichprobe nur bei 27,9%. Der Unterschied könnte, neben den unterschiedlichen diagnostischen Latenzen, auch an einer anderen Methodik im Studiendesign liegen.

Die Leukokorie wurde von den Eltern häufig als ein „Glitzern“, „Schimmern“, eine „weißliche Verfärbung“ oder als „Aufleuchten“ beschrieben. Außerdem wurde häufig berichtet, dass sie zu Beginn nur flüchtig und nicht reproduzierbar war. In einigen Fällen war die Leukokorie retrospektiv auf Fotos bereits längere Zeit vor der erstmaligen Wahrnehmung durch die Familie erkennbar.

Goddard et al. [76] beschrieben, dass Kinder mit Strabismus signifikant jünger sind als Kinder mit Leukokorie. Diese Tendenz zeigte sich auch in unserer Kohorte, erreichte aber keine statistische Signifikanz ($p=0,065$). Außerdem hatten Kinder mit bilateralem Retinoblastom, die jünger sind, häufiger einen Strabismus gezeigt. Auf diese Assoziation nahmen Goddard et al. [76] keinen Bezug. In der Subgruppe der unilateralen Retinoblastome bestand kein Altersunterschied zwischen Patienten und Patientinnen, die sich mit einer Leukokorie präsentierten, im Vergleich zu jenen, die durch einen Strabismus auffielen. Eine andere Studie [75] konnte insgesamt keinen Zusammenhang zwischen Erstsymptom und Alter bei Diagnose bzw. zwischen Erstsymptom und Lateralisation feststellen.

Strabismus als Zweitsymptom wurde nicht beobachtet. In 4 Fällen entwickelte sich bei Kindern mit Erstsymptom Strabismus in weiterer Folge eine Leukokorie. Diese Symptomsequenz ist auch in der Literatur beschrieben. [76, 77] Eine Leukokorie als Erstsymptom ging in 55,0% der Fälle mit einem Tumorstadium RB Group E einher, während Kinder mit Strabismus in nur ca. 30% der Fälle ein Tumorstadium RB Group E aufwiesen. Abramson et al. [16] zeigten, dass bei Kindern mit Erstsymptom Strabismus das Auge signifikant häufiger erhalten werden konnte als bei Leukokorie. Diese Beobachtungen sprechen dafür, dass Strabismus als Erstsymptom mit weniger ausgedehnten Retinoblastom-Stadien assoziiert ist als Leukokorie.

Eine Amaurose ging durchwegs mit den fortgeschrittenen Tumorstadien RB Group D und RB Group E einher und zeigt den damit verbundenen Funktionsverlust des Auges auf. Das Symptom selbst wurde von den betroffenen Eltern als sehr eindrucksvoll wahrgenommen, weshalb alle 6 Kinder mit Amaurose innerhalb von 24 Stunden ärztlich vorgestellt wurden.

Es ist bemerkenswert, dass trotz der hohen Anbindung an das Gesundheitssystem mit inkludierten augenfachärztlichen Untersuchungen im Mutter-Kind-Pass primär die Familien in der Vielzahl der Fälle das Erstsymptom wahrgenommen haben.

7.4.3 *Diagnoseweg*

Der signifikante Unterschied ($p=0,001$) zwischen Alter und Fachgruppenzugehörigkeit des/der (initial) erstkontaktierten Arztes/Ärztin erklärt sich v.a. durch die hohe Dichte an MKP-Untersuchungen in den ersten 14 Monaten und die dadurch bedingte stärkere Anbindung an einen Kinderfacharzt/eine Kinderfachärztin. Treten bei älteren Kindern retinoblastom-assoziierte Symptome auf, wählen Eltern direkt den Erstkontakt zu einem Augenfacharzt/einer Augenfachärztin.

7.4.4 *Lateralisation*

Die relative Häufigkeit und Verteilung der uni- und bilateralen Retinoblastome in der beschriebenen Studienpopulation deckt sich mit publizierten Daten. [6, 24]

7.4.5 *Zeitintervalle*

Die in der vorliegenden Studie beschriebene Zeitspanne 1 betrug zwei Wochen und korreliert mit den Angaben von Dang-Tan et al. [37] (12 Tage) und Goddard et al. [76] (2,5 Wochen). Wie bei letztgenannter Studie konnte auch in unserer Studienkohorte keine Korrelation zwischen den zwei Leitsymptomen oder den Altersgruppen bezüglich ZSp. 1 gefunden werden. Obwohl zwischen den Medianen der ZSp. 1 bei Leukokorie und Strabismus kein Unterschied bestand, verzögerte sich, ausgedrückt durch den größeren Interquartilsabstand und die größere Spannweite, in Einzelfällen bei Kindern mit Strabismus die ärztliche Erstvorstellung gegenüber der Leukokoriegruppe. Die Zeitspanne 2 wurde bisher in keiner Studie beschrieben. Das zeitliche Intervall zwischen ärztlichem Erstkontakt und Diagnose (ZSp. 3) betrug 8 Tage und entspricht damit in etwa den Angaben einer kanadischen Studie (Median 12 Tage). [37] Die gesamte Zeitspanne – ZSp. 4 – betrug im Median 4 Wochen. Diese ist deutlich kürzer als in der Metaanalyse von Brasme et al. [39], in der, basierend auf den Angaben aus drei vergleichbaren Retinoblastomstudien, eine mediane Zeitspanne von 8 Wochen errechnet wurde. Interessanterweise finden sich zwei der zuvor beschriebenen Studien, bei denen die Teilzeitspannen mit den hier beschriebenen Ergebnissen näherungsweise übereingestimmt haben, auch in der Arbeit von Brasme et al. [39] Die ZSp. 4 betrug in diesen beiden Studien 58 Tage bzw. 8 Wochen. [37, 76]

Die Unterschiede in den Zeitabständen können an den verschiedenen Gesundheitssystemen liegen. Gegenüber anderen Ländern wie beispielsweise Großbritannien [76] oder den USA [74] besteht in Österreich eine allgemeine gesetzliche Krankenversicherung für alle Einwohner/Einwohnerinnen. Außerdem ist die Inanspruchnahme spezialisierter Ärzte/Ärztinnen durch die fehlende so genannte *gatekeeper*-Funktion im primär versorgenden Bereich niedrigschwelliger. So wurde fast die Hälfte der Kinder initial einem Augenfacharzt/einer Augenfachärztin vorgestellt.

Das damit einhergehende organspezifischere Fachwissen und die verfügbare sensitivere Diagnostik erlauben prinzipiell eine schnellere Überweisung an ein Retinoblastomzentrum. Hinzukommend verstärken die MKP-Untersuchungen den Einfluss des leicht zugänglichen Gesundheitssystems. Durch sie sind die Familien eng mit dem Gesundheitssystem verbunden. In den ersten 14 Lebensmonaten sind fünf ärztliche Untersuchungen, zusätzlich zwischen dem 10.-14. Lebensmonat und zwischen dem 22.-26. Lebensmonat jeweils eine Augenuntersuchung vorgesehen. Diese ophthalmologischen Untersuchungen fallen zeitlich in die altersspezifischen Inzidenzgipfel von uni- und bilateralen Retinoblastomen. Im Rahmen der vorliegenden Studie konnte beobachtet werden, dass Eltern aufgrund von Symptomen frühzeitig eine MKP-Untersuchung wahrgenommen haben. Auch wurden bislang asymptomatische Retinoblastome im Zuge der MKP-Untersuchung zufällig erkannt.

Außerdem beziehen sich die drei bei Brasme et al. [39] zitierten Studien auf Studienkollektive aus den Jahren 1993-1996 [76], 1968-1998 [77] und 1995-2000. [37] Seither sind der Zugang zu und der Gebrauch von elektronischen Medien in der Allgemeinbevölkerung stetig gestiegen. Damit einhergehend hat die Aufklärungsarbeit von Kinderkrebs-Initiativen bzw. die Sensibilität für retinoblastom-assoziierte Symptome bei Eltern und Ärzten/Ärztinnen zugenommen. So erzählten beispielsweise die Eltern eines Kindes unseres Studienkollektivs, dass sie, nachdem sie nach der „leuchtenden Pupille“ im Internet recherchiert hatten, noch am selben Tag einen Augenfacharzt/eine Augenfachärztin aufsuchten.

Wie in anderen Studien [74, 76] wurde die ZSp. 3 wesentlich vom medizinischen Erstkontakt beeinflusst (*physicians delay*). Kinder, die primär einem Augenfacharzt/einer Augenfachärztin vorgestellt worden waren, wurden signifikant schneller diagnostiziert als jene, die primär von einem Kinderfacharzt/einer Kinderfachärztin untersucht wurden. Dies liegt wahrscheinlich an der sensitiveren Diagnostik in der Augenheilkunde, unterstreicht aber auch die immense Bedeutung einer schnellen Überweisung durch Nicht-Augenfachärzte/-Augenfachärztinnen bei Kindern mit retinoblastom-assoziierten Symptomen.

Von den 9 Fällen, in denen die ZSp. 3 >28 Tage betrug, wurde in 7 Fällen das Erstsymptom fehlinterpretiert und auf eine unmittelbare Abklärung verzichtet. Die

Diagnose wurde dadurch verzögert. Dies ist beachtlich, da die Mehrzahl dieser Retinoblastome eine Leukokorie zeigte. Die Leukokorie war in diesen Fällen nicht reproduzierbar bzw. wurden die Schilderungen der Familien von den konsultierten Ärzten/Ärztinnen nicht entsprechend gewichtet.

Butros et al. [74] zeigten, dass Kinder mit Erstsymptom Strabismus gegenüber der Leukokoriegruppe eine um 1 Monat längere ZSp. 4 haben (2,5 gegenüber 1,5 Monate). In dem hier beschriebenen Studienkollektiv betrug die Differenz nur 1 Woche. Möglicherweise wurde die beschriebene Verzögerung durch den hohen Anteil an primär konsultierten Augenfachärzten/Augenfachärztinnen teilweise ausgeglichen.

Der signifikante Unterschied der ZSp. 3 abhängig von einer Lateralisation wurde in keiner Studie bisher berichtet, allerdings beschrieben Goddard et al. [76] eine inverse Korrelation zwischen Alter und Dauer der Symptomabklärung. Da Kinder mit bilateralem Retinoblastom in der Regel jünger sind, könnte dies die hier beschriebene Beobachtung indirekt bestätigen. Ebenso konnte, wie auch Butros et al. [74], eine Tendenz zu einer unterschiedlichen ZSp. 4 zwischen uni- und bilateralen Retinoblastomen festgestellt werden. Während sie in dieser vorliegenden Arbeit bei bilateralen Fällen im Median 1 Woche (5 gegenüber 4 Wochen) länger dauerte, betrug sie bei Butros et al. [74] ca. 3 Wochen (2,25 gegenüber 1,5 Monate). Eine ähnliche Beobachtung findet sich in den Daten von Wallach et al. [75] Goddard et al. [76] fanden diesbezüglich keinen signifikanten Unterschied.

Die Gründe für die längere diagnostische Latenz bei bilateralen Retinoblastomen sind vielfältig. Für Goddard et al. [76] waren das Alter bestimmender Faktor. Kinder mit bilateralem Retinoblastom sind häufiger Säuglinge, bei denen die Untersuchung schwieriger ist als bei Kindern im 2. Lebensjahr mit einem unilateralem Retinoblastom. Eine mögliche Ursache könnte auch die oben beschriebene bevorzugte Lokalisation der Retinoblastomknoten sein. Die Beobachtung, dass Retinoblastome in den ersten Lebensmonaten öfter perimakulär auftreten, könnte die höhere Inzidenz an Strabismus bei Kindern mit hereditärem Gendefekt erklären. [18] Wallach et al. [75] stellten die Hypothese auf, dass Strabismus bei bilateralen Retinoblastomen die längere diagnostische Latenz bedingt. Schielen wird bei diesen Säuglingen als banal gewertet,

bis sich im weiteren Verlauf eine Leukokorie entwickelt, während bei älteren Kindern ein neu aufgetretenes Symptom eher zur Abklärung führt.

Insgesamt werden in der Literatur die einzelnen Einflüsse auf die verschiedenen Zeitspannen unterschiedlich bewertet. Ihre Bedeutung ist auch immer im Kontext von Gesundheitssystem, Studiendesign und Fallzahl zu interpretieren.

Unbestritten ist die Bedeutung einer möglichst kurzen diagnostischen Latenz. Bei längerer diagnostischer Latenz scheint die Wahrscheinlichkeit Sehfähigkeit und Auge zu erhalten zu sinken. [58, 74]

7.4.6 Tumorstadium und diagnostische Latenz

Wallach et al. [75] beschrieben eine stetige Verkürzung der ZSp. 4 und damit einen Rückgang an Retinoblastomen im Stadium RB Group E zwischen 1963-2004 in der Schweiz. Andere Studien fanden ebenfalls einen positiven Zusammenhang zwischen kurzer diagnostischer Latenz und Erhaltung der Sehkraft. [19, 58-63] In unserer Population zeigte sich eine signifikante Korrelation zwischen höheren Tumorstadien und längerer Zeit bis zur Diagnosestellung. Bei allen Patienten und Patientinnen mit einer ZSp. 3 >28 Tagen wurde das jeweils stärker betroffene Auge entweder als RB Group D oder RB Group E klassifiziert.

Gallie et al. [26] berichteten, dass eine verzögerte Abklärung der Symptome die Wahrscheinlichkeit einer Enukleation als primäre Therapieoption nicht signifikant beeinflusst. Ein schwer exakt zu definierender, zeitlicher Schwellenwert dürfte eine gewisse Rolle spielen. Während bei einer diagnostischen Latenz ab 4 Monaten die Morbidität zu steigen beginnt, fanden sich in unserer Studienkohorte trotz der im Vergleich kürzeren ZSp. 4 ähnlich viele weit fortgeschrittene Retinoblastome des Tumorstadiums RB Group E wie in der Literatur. [18, 75] Dies legt den Verdacht nahe, dass eine stetige zeitliche Verkürzung des Diagnoseweges das Risiko für weiter fortgeschrittene Retinoblastome nur teilweise reduziert und Kinder mit Tumorknoten niedriger Stadien vielleicht noch gar nicht symptomatisch sind.

8 SCHLUSSFOLGERUNG

Die Ergebnisse der hier vorliegenden Studie fügen sich insgesamt gut in das Bild vergleichbarer Studien zu Retinoblastomen in Europa, Kanada und den USA ein. Die erhobenen Daten weisen darauf hin, dass das niedrighschwellige Gesundheitssystem in Österreich die rasche Abklärung und Diagnosestellung günstig beeinflusst.

Es wurde versucht den Diagnoseweg von Kindern mit einem Retinoblastom, der individuell und sehr variabel ist und immer von verschiedenen Faktoren beeinflusst wird, möglichst umfassend abzubilden. Die zwei häufigsten Symptome, Leukokorie und Strabismus, führen im Median gleich schnell zur medizinischen Erstvorstellung. Das heißt, dass bei beiden Symptomgruppen prinzipiell dieselbe Chance besteht Patienten und Patientinnen, die diese Symptome aufweisen, zügig einer Abklärung und Diagnostik zuzuführen. In der überwiegenden Zahl der Fälle wurden die Symptome zuerst in den Familien beobachtet. Daneben hat der ärztliche Erstkontakt großen Einfluss auf die diagnostische Latenz. Jeder retinoblastom-verdächtige Befund im Brückner-Test muss eine unmittelbare ophthalmologische Abklärung nach sich ziehen. Dasselbe gilt für Schilderungen von Eltern, die auf eine Leukokorie hindeuten könnten („Schimmern“, „weißliches Leuchten“, „Katzenauge“), unabhängig vom Befund im Brückner-Test. Auch muss ein neu aufgetretener Strabismus nach dem dritten Lebensmonat zeitnahe augenärztlich abgeklärt werden. Aufklärungsprogramme für Eltern und Ärzte/Ärztinnen im primär-versorgenden Bereich könnten sich positiv auf die Wahrnehmung und Sensibilisierung auswirken und so das Abklärungsverhalten weiter verbessern. Eine entsprechende, an die Eltern zu richtende Frage im Mutter-Kind-Pass, verpflichtende Augenuntersuchungen mittels Brückner-Test bis zu einem gewissen Alter bei jeder MKP-Untersuchung oder die Sensibilisierung der Bevölkerung für eine Photoleukokorie als retinoblastom-assoziiertes Symptom könnten mögliche Ansätze sein, um die diagnostische Latenz weiter zu verkürzen. Zwar ist die Inzidenz an Retinoblastomen so gering, dass Ärzte/Ärztinnen im niedergelassenen Bereich wahrscheinlich nicht mehr als einen Fall im Berufsleben sehen werden, dennoch handelt es sich weiterhin um eine potenziell lebensgefährdende Erkrankung. Eine schnelle Abklärung ist essentiell für die frühzeitige Diagnosestellung und verbessert

sowohl die Prognose als auch die Therapiemöglichkeiten und somit die Lebensqualität der Kinder.

Neben der diagnostischen Latenz übt wahrscheinlich die Tumorbilogie wie bei anderen Tumorentitäten im pädiatrischen Bereich einen bestimmenden Einfluss auf Mortalität und Morbidität aus. [39] Zwei Fallberichte der hier untersuchten Studienkohorte unterstreichen deren Bedeutung:

1. Bei einem 7-jährigen Kind wird innerhalb von zwei Wochen nach Auftreten einer Leukokorie die Diagnose eines Retinoblastoms RB Group C gestellt. 4 Monate zuvor wurde aufgrund einer anderen, nicht-retinoblastom-assoziierten Indikation eine Magnetresonanztomographie des Schädels durchgeführt. Bei dieser Untersuchung bestand schon eine Raumforderung im Auge, wurde als solche allerdings nicht erkannt. Im Staging-MRT wies der Tumor gegenüber den Bildern der vorherigen MRT so gut wie keine Wachstumstendenz auf.
2. Bei einem 10-Monate alten Säugling berichteten die Eltern von einem Strabismus, der von einem auf den anderen Tag plötzlich aufgetreten war. Die Diagnose wurde 3 Wochen später gestellt und beide Augen mit einem Retinoblastom RB Group E klassifiziert.

Beide Beispiele verdeutlichen, dass es neben der diagnostischen Latenz andere Einflüsse auf die Prognose geben muss.

Wie oben beschrieben war die Patientengruppe mit positiver Familienanamnese aufgrund von Screeninguntersuchungen um ca. 8 Monate jünger als jene mit einem sporadisch-bilateralen Retinoblastom. Es kann aber davon ausgegangen werden, dass beide Gruppen dieselbe genetische Prädisposition für die Entwicklung eines Retinoblastoms mitbringen. Hier bestünde die theoretische Möglichkeit durch eine Vorsorgeuntersuchung diese zeitliche Diskrepanz zu verkleinern und die Morbidität der zuletzt genannten Gruppe zu senken.

9 LITERATURVERZEICHNIS

- [1] STATISTIK AUSTRIA. Krebsinzidenz (Neuerkrankungen) im Kindes und Jugendalter, Österreich 2002-2012. *STATISTIK AUSTRIA*
http://www.statistik.at/web_de/statistiken/menschen_und_gesellschaft/gesundheit/krebskrankungen/krebs_bei_kindern-und_jugendlichen/index.html (2015, accessed 10 December 2017).
- [2] STATISTIK AUSTRIA. Gestorbene 2016 nach Todesursachen, Alter und Geschlecht
http://www.statistik.at/web_de/statistiken/menschen_und_gesellschaft/gesundheit/todesursachen/todesursachen_im_ueberblick/index.html (2017, accessed 10 December 2017).
- [3] AUSTRIA S. Krebsmortalität (Sterbefälle) im Kindes und Jugendalter, Österreich 2002-2012.
https://www.statistik.at/wcm/idc/idcplg?IdcService=GET_PDF_FILE&RevisionSelectionMethod=LatestReleased&dDocName=080885 (2015, accessed 11 February 2017).
- [4] Hoffmann GF, Lentze MJ, Spranger J, et al. *Pädiatrie*. 4. Auflage. Berlin: Springer-Verlag, 2014.
- [5] Lackner H, Benesch M, Schagerl S, et al. Prospective evaluation of late effects after childhood cancer therapy with a follow-up over 9 years. *Eur J Pediatr*. 2000; 159: 750-758.
- [6] Dimaras H, Kimani K, Dimba EA, et al. Retinoblastoma. *Lancet*. 2012; 379: 1436-1446.
- [7] Temming P, Eggert A, Bornfeld N, et al. Diagnose und Behandlung des Retinoblastoms: aktuelle Konzepte zur sicheren Tumorkontrolle bei Erhalt des Sehvermögens. *Klin Monbl Augenheilkd*. 2013; 230: 232-242.
- [8] Langmann G, Wackernagel W, Mayer C, et al. Retinoblastom: späte Diagnose auch in Österreich. *Spektrum Augenheilkd*. 2010; 24: 2-5.
- [9] Kivelä T. The epidemiological challenge of the most frequent eye cancer: retinoblastoma, an issue of birth and death. *Br J Ophthalmol*. 2009; 93: 1129-1131.
- [10] Ramasubramanian A, Shields CL. *Retinoblastoma*. 1. Auflage. New Delhi: Jaypee Brothers Medical Publishers, 2012.
- [11] Ellsworth RM. Orbital retinoblastoma. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 1974; 72: 79-88.
- [12] Balmer A, Zografos L, Munier F. Diagnosis and current management of retinoblastoma. *Oncogene*. 2006; 25: 5341-5349.
- [13] Finger PT, Harbour JW, Karcioğlu ZA. Risk factors for metastasis in retinoblastoma. *Surv Ophthalmol*. 2002; 47: 1-16.
- [14] Ghassemi F, Khodabande A. Risk definition and management strategies in retinoblastoma: current perspectives. *Clin Ophthalmol*. 2015; 9: 985-994.

- [15] Heinrich T, Messmer EP, Höpping W, et al. Das Metastasierungsrisiko beim Retinoblastom. *Klin Monbl Augenheilkd*. 1991; 199: 319-324.
- [16] Abramson DH, Beaverson K, Sangani P, et al. Screening for retinoblastoma: Presenting signs as prognosticators of patient and ocular survival. *Pediatrics*. 2003; 112: 1248-1255.
- [17] Abramson DH, Greenfield DS, Ellsworth RM. Bilateral retinoblastoma. Correlations between age at diagnosis and time course for new intraocular tumors. *Ophthalmic Paediatr Genet*. 1992; 13: 1-7.
- [18] King BA, Parra C, Li Y, et al. Spatiotemporal patterns of tumor occurrence in children with Intraocular retinoblastoma. *PLoS ONE*. 2015; 10: e0132932.
- [19] Soliman SE, Dimaras H, Khetan V, et al. Prenatal versus postnatal screening for familial retinoblastoma. *Ophthalmology*. 2016; 123: 2610-2617.
- [20] H. Abramson D, S. Gombos D. The topography of bilateral retinoblastoma lesions. *Retina*. 1996; 16: 232-239.
- [21] Ortiz MV, Dunkel IJ. Retinoblastoma. *J Child Neurol*. 2015; 31: 227-236.
- [22] Jong MC de, Kors WA, Graaf P de, et al. The incidence of trilateral retinoblastoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Ophthalmol*. 2015; 160: 1116-1126.
- [23] Alfred G. Knudson J. Mutation and cancer: statistical study of retinoblastoma. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1971; 68: 820-823.
- [24] Thériault BL, Dimaras H, Gallie BL, et al. The genomic landscape of retinoblastoma: a review. *Clin Exp Ophthalmol*. 2014; 42: 33-52.
- [25] Allderdice PW, Davis JG, Miller OJ, et al. The 13q-deletion syndrome. *Am J Hum Genet*. 1969; 21: 499-512.
- [26] Gallie B. Canadian guidelines for retinoblastoma care. *Can J Ophthalmol*. 2009; 44: 639-642.
- [27] Horn F. *Biochemie des Menschen*. 5. Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 2012.
- [28] Corson TW, Gallie BL. One hit, two hits, three hits, more? Genomic changes in the development of retinoblastoma. *Genes Chromosomes Cancer*. 2007; 46: 617-634.
- [29] Dimaras H, Khetan V, Halliday W, et al. Loss of RB1 induces non-proliferative retinoma: increasing genomic instability correlates with progression to retinoblastoma. *Hum Mol Genet*. 2008; 17: 1363-1372.
- [30] Abramson DH, Frank CM, Susman M, et al. Presenting signs of retinoblastoma. *J Pediatr*. 1998; 132: 505-508.
- [31] Simon J, Kaw P. Commonly missed diagnoses in the childhood eye examination. *Am Fam Physician*. 2001; 64: 623-628.

- [32] Abdolvahabi A, Taylor BW, Holden RL, et al. Colorimetric and longitudinal analysis of leukocoria in recreational photographs of children with retinoblastoma. *PLoS ONE*. 2013; 8: e76677.
- [33] Aerts I, Lumbroso-Le Rouic L, Gauthier-Villars M, et al. Retinoblastoma. *Orphanet J. Rare Dis*. 2006; 1: 31.
- [34] Archer SM, Soudhi N, Helveston EM. Strabismus in infancy. *Ophthalmology*. 1989; 96: 133-137.
- [35] Saha V, Love S, Eden T, et al. Determinants of symptom interval in childhood cancer. *Arch Dis Child*. 1993; 68: 771-774.
- [36] Haimi M, Perez-Nahum M, Stein N, et al. The role of the doctor and the medical system in the diagnostic delay in pediatric malignancies. *Cancer Epidemiol*. 2011; 35: 83-89.
- [37] Dang-Tan T, Trottier H, Mery LS, et al. Delays in diagnosis and treatment among children and adolescents with cancer in Canada. *Pediatr Blood Cancer*. 2008; 51: 468-474.
- [38] Stefan DC, Siemonsma F. Delay and causes of delay in the diagnosis of childhood cancer in Africa. *Pediatr Blood Cancer*. 2011; 56: 80-85.
- [39] Brasme JF, Morfouace M, Grill J, et al. Delays in diagnosis of paediatric cancers: a systematic review and comparison with expert testimony in lawsuits. *Lancet Oncol*. 2012; 13: e445-459.
- [40] American Academy of Pediatrics; Section on Ophthalmology, American Association for Pediatric Ophthalmology And Strabismus, American Academy of Ophthalmology, et al. Red reflex examination in neonates, infants, and children. *Pediatrics*. 2008; 122: 1401-1404.
- [41] Section on Ophthalmology. Red reflex examination in infants. *Pediatrics*. 2002; 109: 980-981.
- [42] Committee on Practice and Ambulatory Medicine; Section on Ophthalmology, American Association of Certified Orthoptists, American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus, et al. Eye examination in infants, children, and young adults by pediatricians. *Pediatrics*. 2003; 111: 902-907.
- [43] Li J, Coats DK, Fung D, et al. The detection of simulated retinoblastoma by using red-reflex testing. *Pediatrics*. 2010; 126: e202-207.
- [44] Brichard B, Heusterspreute M, De Potter P, et al. Unilateral retinoblastoma, lack of familial history and older age does not exclude germline RB1 gene mutation. *Eur J Cancer*. 2006; 42: 65-72.
- [45] Rushlow D, Piovesan B, Zhang K, et al. Detection of mosaic RB1 mutations in families with retinoblastoma. *Hum Mutat*. 2009; 30: 842-851.
- [46] Sippel KC, Fraioli RE, Smith GD, et al. Frequency of somatic and germ-line mosaicism in retinoblastoma: implications for genetic counseling. *Am J Hum Genet*. 1998; 62: 610-619.

- [47] Richter S, Vandezande K, Chen N, et al. Sensitive and efficient detection of RB1 gene mutations enhances care for families with retinoblastoma. *Am J Hum Genet.* 2003; 72: 253-269.
- [48] Lohmann DR, Brandt B, Höpping W, et al. Distinct RB1 gene mutations with low penetrance in hereditary retinoblastoma. *Hum Genet.* 1994; 94: 349-354.
- [49] Marees T, Moll AC, Imhof SM, et al. Risk of second malignancies in survivors of retinoblastoma: more than 40 years of follow-up. *J Natl Cancer Inst.* 2008; 100: 1771-1779.
- [50] MacCarthy A, Bayne AM, Brownbill PA, et al. Second and subsequent tumours among 1927 retinoblastoma patients diagnosed in Britain 1951-2004. *Br J Cancer.* 2013; 108: 2455-2463.
- [51] Woo KI, Harbour JW. Review of 676 second primary tumors in patients with retinoblastoma: association between age at onset and tumor type. *Arch Ophthalmol.* 2010; 128: 865-870.
- [52] Kleinerman RA, Tucker MA, Tarone RE, et al. Risk of New Cancers After Radiotherapy in Long-Term Survivors of Retinoblastoma: An Extended Follow-Up. *J Clin Oncol.* 2005; 23: 2272-2279.
- [53] Abramson DH, Frank CM. Second nonocular tumors in survivors of bilateral retinoblastoma. *Ophthalmology.* 1998; 105: 573-580.
- [54] Marees T, Leeuwen FE van, Boer MR de, et al. Cancer mortality in long-term survivors of retinoblastoma. *Eur J Cancer.* 2009; 45: 3245-3253.
- [55] Shields CL, Mashayekhi A, Demirci H, et al. Practical approach to management of retinoblastoma. *Arch Ophthalmol.* 2004; 122: 729-735.
- [56] Lin P, O'Brien JM. Frontiers in the management of retinoblastoma. *Am J Ophthalmol.* 2009; 148: 192-198.
- [57] Shields CL, Lally SE, Leahey AN, et al. Targeted retinoblastoma management: when to use intravenous, intra-arterial, periocular, and intravitreal chemotherapy. *Curr Opin Ophthalmol.* 2014; 25: 374-85
- [58] Derkinderen DJ, Koten JW, Van Romunde LKJ, et al. Early diagnosis of bilateral retinoblastoma reduces death and blindness. *Int J Cancer.* 1989; 44: 35-39.
- [59] Imhof SM, Moll AC, Meeteren AYNS. Stage of presentation and visual outcome of patients screened for familial retinoblastoma: nationwide registration in the Netherlands. *Br J Ophthalmol.* 2006; 90: 875.
- [60] Erwenne CM, Franco EL. Age and lateness of referral as determinants of extra-ocular retinoblastoma. *Ophthalmic Paediatr Genet.* 1989; 10: 179-184.
- [61] Shields JA, Shields CL, Sivalingam V. Decreasing frequency of enucleation in patients with retinoblastoma. *Am J Ophthalmol.* 1989; 108: 185-188.

- [62] Al-Nawaiseh I, Ghanem AQ, Yousef YA. Familial retinoblastoma: raised awareness improves early diagnosis and outcome. *J Ophthalmol*. 2017. e5053961.
- [63] Bai S, Ren R, Li B, et al. Delay in the diagnosis of retinoblastoma in China. *Acta Ophthalmol*. 2011;89: 72-74.
- [64] Fernandes AG, Pollock BD, Rabito FA. Retinoblastoma in the United States: a 40-Year incidence and survival analysis. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 2018; 55: 182-188.
- [65] Gallie BL, Zhao J, Vandezande K, et al. Global issues and opportunities for optimized retinoblastoma care. *Pediatr Blood Cancer*. 2007; 49: 1083-1090.
- [66] Chantada GL. Retinoblastoma: Lessons and challenges from developing countries. Ellsworth Lecture 2011; *Ophthalmic Genet*. 2011; 32: 196-203.
- [67] Canturk S, Qaddoumi I, Khetan V, et al. Survival of retinoblastoma in less-developed countries impact of socioeconomic and health-related indicators. *Br J Ophthalmol*. 2010; 94: 1432-1436.
- [68] Singh G, Daniels AB. Disparities in retinoblastoma presentation, treatment, and outcomes in developed and less-developed countries. *Semin Ophthalmol*. 2016; 31: 310-316.
- [69] Gichigo EN, Kariuki-Wanyoike MM, Kimani K, et al. Retinoblastom in Kenia. *Ophthalmol*. 2015; 112: 255-260.
- [70] Brown BJ, Adeleye AO, Ibeh JN. A Prospective study on the causes of delayed diagnosis of childhood cancer in Ibadan, Nigeria. *Pediatr Hematol Oncol*. 2015; 32: 365-373.
- [71] Chantada GL, Qaddoumi I, Canturk S, et al. Strategies to manage retinoblastoma in developing countries. *Pediatr Blood Cancer*. 2011; 56: 341-348.
- [72] Rodriguez-Galindo C, Wilson MW, Chantada G, et al. Retinoblastoma: one world, one vision. *Pediatrics*. 2008; 122: e763-770.
- [73] Leander C, Fu LC, Peña A, et al. Impact of an education program on late diagnosis of retinoblastoma in Honduras. *Pediatr Blood Cancer*. 2007; 49: 817-819.
- [74] Butros LJ, Abramson DH, Dunkel IJ. Delayed diagnosis of retinoblastoma: analysis of degree, cause, and potential consequences. *Pediatrics*. 2002; 109: e45.
- [75] Wallach M, Balmer A, Munier F, et al. Shorter time to diagnosis and improved stage at presentation in Swiss patients with retinoblastoma treated from 1963 to 2004. *Pediatrics*. 2006; 118: e1493-1498.
- [76] Goddard AG, Kingston JE, Hungerford JL. Delay in diagnosis of retinoblastoma: risk factors and treatment outcome. *Br J Ophthalmol*. 1999; 83: 1320-1323.
- [77] Wirix M, Parys-Vanginderdeuren R, Casteels I, et al. Delayed diagnosis of retinoblastoma. *Bull Soc Belge Ophtalmol*. 2000; 278: 37-41.

10 ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1: Relative Häufigkeit von Krebserkrankungen bei Kindern bis 15 Jahren von 2002 bis 2012 in Österreich.	4
Abbildung 2: Kind mit Leukokorie am linken Auge.	12
Abbildung 3: Stammbäume.	18
Abbildung 4: Flow-Chart des Therapiekonzeptes nach Ramasubramanian & Shields et al.	25
Abbildung 5: Zeitstrahl des Abklärungsablaufs.	31
Abbildung 6: Schematische Darstellung der Diagnosewege.	33
Abbildung 7: Anzahl der in den Jahren 1997-2017, 2007-2017 und 2012-2017 an der Institution vorgestellten Kinder mit Retinoblastom, die ihren Wohnsitz bei Diagnosestellung in Österreich hatten.	35
Abbildung 8: Strukturdiagramm des Patientenkollektivs.	36
Abbildung 9: Absolute Häufigkeiten der Hauptwohnsitze nach Bundesländern.	37
Abbildung 10: Erstsymptome.	41
Abbildung 11: Zweitsymptome.	42
Abbildung 12: In Anspruch genommene Stationen im Gesundheitssystem.	45
Abbildung 13: Box Plot der Zeitspanne 1 bei Erstsymptom Leukokorie und Strabismus.	50
Abbildung 14: Boxplot der Zeitspanne ZSp. 4 je nach Tumorstadien des stärker betroffenen Auges.	56

11 TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1: Reese-Ellsworth Classification of Intraocular Retinoblastoma	20
Tabelle 2: International Classification of Retinoblastoma (ICRB).....	21
Tabelle 3: International Retinoblastoma Staging System (IRSS).....	22
Tabelle 4: Alter, Diagnose und Klassifikation (nach ICRB) familiärer Retinoblastome bei initialer Diagnosestellung.	38
Tabelle 5: Alter, Diagnose und Klassifikation (nach ICRB) familiärer Retinoblastome bei Abschluss der Datenerhebung.....	38
Tabelle 6: Alter, Diagnose und Klassifikation (nach ICRB) familiärer Retinoblastome, die initial nicht in Screeninguntersuchungen eingebunden waren.	39
Tabelle 7: Erst-/Zweitsymptomsequenz.....	43
Tabelle 8: Fälle, Symptome und ärztliche Fachgruppenzugehörigkeit im Diagnoseweg Typ 3.	46
Tabelle 9: Fälle, Symptome und Fachgruppenzugehörigkeit der ärztlichen Kontakte bei Fällen im Diagnoseweg Typ 4.....	47
Tabelle 10: Anzahl und Art der Erstsymptome je nach Lateralisation.....	48
Tabelle 11: Symptome und Fachgruppenzugehörigkeit des ärztlichen Erstkontakts bei Fällen ohne unmittelbare Abklärung.	51
Tabelle 12: Tumorstadium (nach ICRB) aller sporadisch-unilateralen Fälle.....	53
Tabelle 13: Tumorstadium (nach ICRB) aller sporadisch-bilateralen Fälle.....	54
Tabelle 14: Tumorstadien (nach ICRB) des stärker betroffenen Auges.	54
Tabelle 15: Tumorstadium (nach ICRB) am jeweils stärker betroffenen Auge je nach Erstsymptom.....	55
Tabelle 16: Tumorstadium (nach ICRB) bei Amaurose.....	55
Tabelle 17: Tumorstadium (nach ICRB) je nach Lateralisation.....	55

12 ANHANG

1. Ethikvotum (S. I – II)
2. Vorinformation zur telefonischen Kontaktaufnahme für die Familien (S. III – IV)
3. Poster für die Präsentation bei der 55. Jahrestagung der Österreichischen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (ÖGKJ) am 21. September 2017 in Graz (S. V)



Auenbruggerplatz 2, A-8036 Graz
ethikkommission@medunigraz.at
Tel.: +43 / 316 / 385-13928, Fax: -14348

VOTUM

gültig bis 22.02.2018

EK-Nummer: 29-164 ex 16/17
Studientitel: Diagnostic latency and tumor stage in patients with retinoblastoma - a-retrospective study.
Prüfer: Univ.-Prof. Dr. Martin Benesch
 Klinische Abteilung für Pädiatrische Hämato-/Onkologie, Univ. Klinikum Graz
Sponsor: Medizinische Universität Graz
Ansprechpartner: Univ.-Prof. Dr. Martin Benesch, 8036 Graz, Auenbruggerplatz 2
CRO: -
Antragsteller: Medizinische Universität Graz
Ansprechpartner: Gunther Nussbaumer

Die o.a. Studie wurde von der Ethikkommission erstmals im 'expedited Review' am 09.01.2017 behandelt. Die Ethikkommission ist zu folgendem Schluss gekommen:

Es besteht kein Einwand gegen die Durchführung der Studie in der vorliegenden Form.

Kommissionsmitglieder, die für diesen Tagesordnungspunkt als befugten anzusehen waren und daher gemäß Geschäftsordnung an der Entscheidungsfindung und Abstimmung nicht teilgenommen haben: keine

Zur Beurteilung vorliegende Dokumente:

Dokumente eingegangen am 20.12.2016, begutachtet im 'expedited Review' am 09.01.2017

✓ Antragsformular ECS Unterschriftenseiten	20.12.2016
✓ Antragsformular ECS	20.12.2016
Originalprotokoll Konzeptformular - Diagnostische Latenz und Tumorstadium bei Patienten mit Retinoblastom - Gunther Nussbaumer 1.0	20.11.2016

Dokumente eingegangen am 26.01.2017 (in der nächsten Begutachtung mitbegutachtet)

Originalprotokoll 1.0	22.11.2016
Sonstiges: Patientenanschriften undatiert	
✓ Sonstiges: E-Mail - Stellungnahme zur Bearbeitungsmitteilung	26.01.2017

Dokumente eingegangen am 20.02.2017, begutachtet im 'expedited Review' am 22.02.2017

✓ Originalprotokoll 1.2	20.02.2017
✓ Sonstiges: Patientenanschriften 1.2	20.02.2017

Die Ethikkommission geht - rechtlich unverbindlich - davon aus, dass es sich um keine klinische Prüfung nach AMG bzw. MPG handelt.

Es handelt sich um eine Studie im Rahmen einer Diplomarbeit.

Das Votum der Ethikkommission berührt in keiner Weise die alleinige Verantwortung der Prüferin / des Prüfers / der Prüfer für die ordnungsgemäße Durchführung der Studie unter Einhaltung aller einschlägiger gesetzlicher Bestimmungen und Richtlinien.

Weiters machen wir darauf aufmerksam, dass der Kommission unverzüglich zu melden sind:

- Abweichungen vom Protokoll aus Sicherheitsgründen oder Protokolländerungen
- Änderungen, die das Risiko der Teilnehmer/-innen erhöhen oder die Durchführung der Studie wesentlich beeinflussen
- Mutmaßliche unerwartete schwerwiegende Nebenwirkungen - SUSARs (AMG-Studien ab 1.5.2004) oder schwerwiegende unerwünschte Ereignisse - SAEs (andere Studien)
- Jegliche Information über sonstige Umstände, die die Sicherheit der Teilnehmer/-innen oder die Durchführung der Studie beeinträchtigen können

Dieses Votum gilt für ein Jahr ab dem Datum der Ausstellung. Bei längerer Studiendauer ist rechtzeitig vor Ablauf der Gültigkeit des Votums ein Zwischenbericht vorzulegen (Berichtsformular), um eine etwaige Verlängerung zu erlangen.

Graz, 22. Februar 2017



Univ. Prof. DI Dr. Josef Haas
Vorsitzender



Univ. Prof. Dr. Hermann Toplak
Stv. Vorsitzender

Achtung: Bitte bei allen das Projekt betreffende Schreiben oder telefonischen Anfragen die EK-Nummer angeben!

Landeskrankenhaus - Universitätsklinikum Graz

Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde

Klinikvorstand: Univ. Prof. Dr. Ch. Urban

A-8036 Graz, Auenbruggerplatz 34/2, Telefon: +43 (316) 385-DW, Fax: +43 (316) 385-DW

E-Mail: kikli.sek@medunigraz.at, Internet: <http://kinderklinik.uniklinikumgraz.at>

GRA/KK PHO Serviceunterlage 1015.3728 vom 20.01.2016

Steiermärkische Krankenanstaltengesellschaft m.b.H.

Medizinische Universität Graz



Klinische Abteilung für Pädiatrische Hämato-/Onkologie

Leiter: Univ. Prof. Dr. Christian Urban

Forschungseinheit für Spätfolgen u. Rehabilitation nach onkol. Erkrankungen

Leiter: Univ. Prof. Dr. H. Lackner

Forschungseinheit für immunol. u. molekul. Grundlagen kindlicher Immundefekte

Leiter: Univ. Prof. Dr. W. Schwinger

Forschungseinheit für Pädiatrische Hämatologie und Immunologie

Leiter: Univ. Prof. Dr. M. Seidel

<Zustelladresse>



Office: Tel.+43 (316) 385-13485, Fax Dw -13450

Station: Tel.+43 (316) 385-12630, Fax Dw -14526

Ambulanz: Tel.+43 (316) 385-12621, Fax Dw -13717

Graz, <Datum>

Vorinformation zur telefonischen Kontaktaufnahme über eine retrospektive wissenschaftlich-medizinische Untersuchung,

Titel der Untersuchung:
„Diagnostische Latenz¹ und Tumorstadium bei Patienten mit Retinoblastom – eine retrospektive Studie“

Liebe Familie <Familiename>!

<Ihr Sohn/Ihre Tochter> wurde im Jahr/in den Jahren <Diagnosejahr> an unserer Abteilung wegen eines bösartigen Augentumors (Retinoblastom) behandelt. Wir führen derzeit eine wissenschaftlich-medizinische Untersuchung über die Erstsymptome und die damals durchgeführte Abklärung dieser Erstsymptome durch. Wir würden uns freuen, wenn Sie sich bereit erklären, an dieser wissenschaftlichen Untersuchung teilzunehmen. Die Teilnahme an dieser Studie ist freiwillig und der damit verbundene Aufwand für Sie minimal.

¹ Die „diagnostische Latenz“ bezeichnet in diesem Zusammenhang die Zeitspanne zwischen dem ersten Symptom bis zur Diagnosesicherung des Retinoblastoms.

Wir würden Ihnen telefonisch einige Fragen über die Erstsymptome stellen, sofern sich diese Fragen nicht aus den bei uns bereits aufliegenden Unterlagen beantworten lassen.

Herr Gunther Nussbaumer, der die Daten für diese Untersuchung erhebt, wird sich in den nächsten Tagen bei Ihnen telefonisch melden, um das weitere Vorgehen zu besprechen.

Ihre Kontaktperson zu dieser Studie:

- Herr Gunther Nussbaumer, erreichbar unter
 - der Telefonnummer +43 650 51 56 955
 - der Emailadresse gunther.nussbaumer@stud.medunigraz.at

Mit freundlichen Grüßen

<Unterschrift>

PDⁱⁿ Dr.ⁱⁿ Petra Ritter-Sovinz

<Unterschrift>

Univ.-Prof. Dr. Martin Benesch

<Unterschrift>

Zuweisungsverhalten, Abklärungsablauf und diagnostische Latenz bei Kindern mit Retinoblastom in Österreich

Gunther Nussbaumer¹, Petra Ritter-Sovinz¹, Werner Wackernagel², Herwig Lackner¹, Christian Urban¹, Martin Benesch¹

¹ Klinische Abteilung für Pädiatrische Hämato-/Onkologie, Univ.-Klinik für Kinder- und Jugendheilkunde Graz;
² Universitäts-Augenklinik, Medizinische Universität Graz, Österreich

Einleitung:

Retinoblastome manifestieren sich am häufigsten mit einer Leukokorie, seltener mit einem Strabismus. Erkennung und Interpretation verdächtiger Symptome mit anschließender sofortiger Zuweisung an ein spezialisiertes Zentrum sind Grundvoraussetzungen für die Vermeidung zeitlicher Verzögerungen bei der Therapieeinleitung.

Methoden:

Wir untersuchten retrospektiv Erstsymptom, Zeitspanne bis zur ärztlichen Erstvorstellung, Spezifikation des primär konsultierten Arztes, Zuweisungsverhalten, Abklärungsablauf und diagnostische Latenz bei 43 Kindern, die von Mai 1997 bis Mai 2017 mit der Verdachtsdiagnose eines sporadischen Retinoblastoms an der Grazer Kinderklinik vorgestellt wurden. Die Daten wurden aus der ärztlichen Dokumentation und den Mutter-Kind-Pässen (MKP) erhoben und ggf. durch persönliche Kontaktaufnahme vervollständigt.



Kind mit Leukokorie am linken Auge. Mit freundlicher Genehmigung der Österreichischen Kinder-Krebs-Hilfe; Projekt „Weiß sehen.“

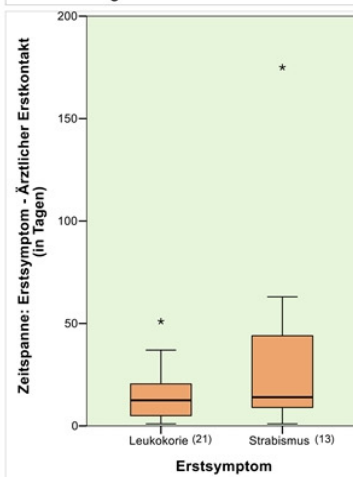


Abb.1: Zeitspannen bis Arzterstkontakt bei Leukokorie und Strabismus

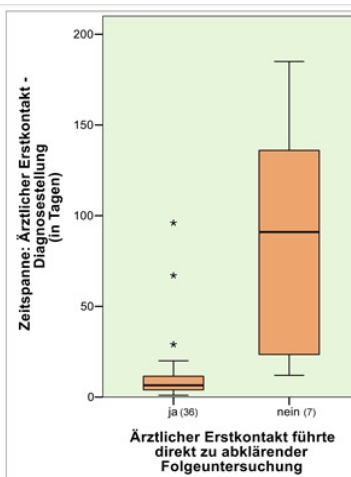


Abb.2: Diagnosedauer bei verzögerter Symptomabklärung

Merkmal	
Geschlechtsverteilung	
Weiblich	21 Kinder (48,8%)
Männlich	22 Kinder (51,2%)
Mittleres Alter bei Diagnosestellung	
Bei unipolarer Augenbeteiligung	24,6 Monate
Bei bipolare Augenbeteiligung	10,9 Monate
Ärztlicher Erstkontakt	
Facharzt für Allgemeinmedizin	2 (4,7%)
Kinderfacharzt	20 (46,5%)
Augenfacharzt	21 (48,8%)
Diagnose	
Sporadisch, unilateral	26 Kinder (60,5%)
Sporadisch, bilateral	17 Kinder (39,5%)
Symptomwahrnehmung während einer MKP-Untersuchung	5 Fälle

Ergebnisse:

- Kein signifikanter Unterschied zwischen Erstsymptom Leukokorie (Median: 13 [1-51] Tage) und Erstsymptom Strabismus (Median: 14 [1-175] Tage) bzgl. Zeitspanne zwischen erstmaligem Auftreten und ärztlicher Erstvorstellung (Abb.1).
- In 36 Fällen (83,7%) nach ärztlichem Erstkontakt unmittelbar anschließende weiterführende Abklärung mit Diagnosestellung nach im Median 7 (1-96) Tagen. In 7 Fällen (Leukokorie, n=4; Strabismus, n=2; Kopffehlhaltung, n=1) (16,3%) nach ärztlichem Erstkontakt primäre watch/wait Strategie mit Diagnosestellung nach im Median 91 (12-185) Tagen (Abb.2).
- Die mediane diagnostische Latenz nach Erstvorstellung bei einem Augenfacharzt bzw. Facharzt für Kinder- und Jugendheilkunde betrug 5 bzw. 11 Tage.

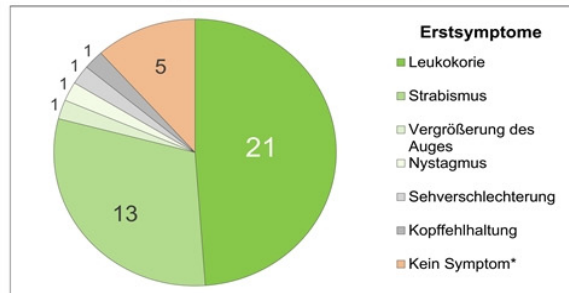


Abb.3: Anzahl der Erstsymptome.

* Kinder wurden im Rahmen von Routineuntersuchungen erkannt

Schlussfolgerungen:

Leukokorie und Strabismus führen mit einer vergleichbaren Latenz zum ärztlichen Erstkontakt. In Einzelfällen verzögert sich der ärztliche Erstkontakt beim Symptom Strabismus. Die Zeitspanne zwischen Auftreten des Erstsymptoms und Diagnosestellung wird auch von der Spezifikation des Erstuntersuchers beeinflusst.