

Medizinische Fakultät
der
Universität Duisburg-Essen

Aus der Klinik für Kinderheilkunde III

Systemische oder Intraarterielle Chemotherapie?
Zur Wirksamkeit und Komplexität der Retinoblastombehandlung

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n
zur
Erlangung des Doktorgrades der Medizin
durch die Medizinische Fakultät
der Universität Duisburg-Essen

Vorgelegt von
Lea Johanna Judith Grümme
aus Münster
2020

DuEPublico

Duisburg-Essen Publications online

UNIVERSITÄT
DUISBURG
ESSEN

Offen im Denken

ub | universitäts
bibliothek

Diese Dissertation wird via DuEPublico, dem Dokumenten- und Publikationsserver der Universität Duisburg-Essen, zur Verfügung gestellt und liegt auch als Print-Version vor.

DOI: 10.17185/duepublico/74684

URN: urn:nbn:de:hbz:464-20210922-142005-9

Alle Rechte vorbehalten.

Dekan:	Herr Univ.-Prof. Dr. med. Jan Buer
1. Gutachter:	Frau Priv.-Doz. Dr. med. Petra Ketteler
2. Gutachter:	Frau Univ.-Prof. Dr. med. B. Timmermann
3. Gutachter:	Herr Priv.-Doz. Dr. med. V. Kakkassery

Tag der mündlichen Prüfung: 05. Juli 2021

INHALTSVERZEICHNIS

Seite

1	EINLEITUNG.....	7
1.1	Das Retinoblastom.....	7
1.2	Klinische Präsentation des Retinoblastoms.....	7
1.3	Genetische Grundlagen und Pathogenese des Retinoblastoms	8
1.4	Stadieneinteilung des Retinoblastoms	10
1.5	Therapie des Retinoblastoms.....	12
1.5.1	Enukleation.....	12
1.5.2	Augenerhaltende Therapien.....	12
1.5.2.1	Systemische Chemotherapie.....	12
1.5.2.2	Intraarterielle Chemotherapie	13
1.5.2.3	Intravitreale Chemotherapie	15
1.5.2.4	Externe Strahlentherapie.....	15
1.5.2.5	Thermochemotherapie	16
1.5.2.6	Weitere fokale Behandlungsmethoden.....	16
1.6	Komplexität möglicher Behandlungswege.....	17
1.6.1	Zur Logik der Entscheidungsfindung.....	17
1.6.2	Augenerhalt versus Enukleation.....	18
1.6.3	Wahl der augenerhaltenden Therapie	18
1.6.4	Systemische Chemotherapie versus intraarterielle Chemotherapie.....	19
1.6.5	Rezidivbehandlung	19
1.6.6	Zum Desiderat evidenzbasierter Therapiewahl	20
2	FRAGESTELLUNG.....	22

3	MATERIAL UND METHODEN	23
3.1	Studiendesign.....	23
3.2	Rationale der durchgeführten Analysen	24
3.3	Auswahl der Endpunkte für die verschiedenen Analysen	24
3.3.1	Definition eines Rezidivs oder Tumorprogress als Event	25
3.3.2	Definition Ereignisfreies-Augenüberleben und Gesamtaugenüberleben	25
3.3.3	Analyse des EFES und des OES nach den augenerhaltenden Chemotherapien und deren Einflussfaktoren	26
3.4	Kohorte	27
3.4.1	Zuordnung von Sonderfällen	29
3.5	Statistische Analyse	29
4	ERGEBNISSE.....	31
4.1	Klinische Charakteristika der Patientenkohorte	31
4.2	Unterschiede in der Wahl der Zweitlinientherapie nach Therapieversagen.....	34
4.3	Ereignisfreies-Augenüberleben und Gesamtaugenüberleben nach systemischer und intraarterieller Chemotherapie	34
4.4	Untersuchung der ICRB-Gruppe als Einflussfaktor	36
4.5	Einfluss des Diagnosealters	38
4.6	Einfluss des Faktors „Letztes Auge“	40
4.7	Einfluss der Applikation intravitrealer Chemotherapie	41
4.8	Einfluss der Applikation von Thermochemotherapie zusätzlich zur systemischen Chemotherapie	44
4.9	Untersuchung von Geschlecht, Lateralität, Anzahl der applizierten Chemotherapiezyklen und Erblichkeit als Einflussfaktoren	45

4.10	Zusammenfassung der Ergebnisse der univariaten Analysen und Stratifizierungen	47
4.10.1	Univariate Analysen des Zwei-Jahres-EFES und Stratifizierung.....	47
4.10.2	Univariate Analysen des Zwei-Jahres-OES und Stratifizierung	48
4.11	Multivariate Analyse	48
4.11.1	Multivariate Analyse des EFES.....	49
4.11.2	Multivariate Analyse des OES	51
5	DISKUSSION	53
5.1	Wahl der Endpunkte	53
5.2	Vergleich EFES nach SC und nach IAC	54
5.3	Vergleich OES nach IAC und SC.....	57
5.4	Einflussfaktoren auf das EFES und OES	59
5.5	Einfluss der Thermochemotherapie auf das EFES und das OES	63
5.6	Stärken und Limitationen dieser Dissertation	64
5.7	Bezug zur Arbeitshypothese	65
5.8	Ausblick.....	65
6	ZUSAMMENFASSUNG.....	67
7	LITERATURVERZEICHNIS	68
8	TABELLARISCHER ANHANG	79
8.1	Abbildungsverzeichnis	79
8.2	Tabellenverzeichnis	80

9 ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	81
10 DANKSAGUNG	82
11 LEBENSLAUF	84

1 EINLEITUNG

1.1 Das Retinoblastom

Das Retinoblastom ist ein seltener Tumor der Retina mit jährlich etwa 9000 Neudiagnosen weltweit und ungefähr 40 Neudiagnosen pro Jahr in Deutschland (Kunkele et al., 2015). Trotz seiner Seltenheit ist das Retinoblastom der häufigste okuläre Tumor im Kindesalter (Mahoney et al., 1990). Das Universitätsklinikum Essen ist das nationale Referenzzentrum für Retinoblastomerkrankungen, in dem über 90 % der an einem Retinoblastom erkrankten Kinder aus Deutschland behandelt werden (RB-Registry Version 4.0, 2020).

1.2 Klinische Präsentation des Retinoblastoms

Die Patienten können ein oder mehrere Retinoblastomherde in einem Auge (unilaterale Erkrankung) oder mehrere Retinoblastomherde in beiden Augen (bilaterale Erkrankung) entwickeln (Abramson et al., 2003). Am häufigsten ist ein unilateraler Befall (ca. 60 %), während eine bilaterale Erkrankung in ungefähr 40 % der Fälle auftritt (Lohmann et al., 1993). In den Industriestaaten haben Patienten, die an einem Retinoblastom erkranken, bei früher Diagnose und Behandlung eine gute Prognose mit einer Überlebensrate von mehr als 95 % (Asencio-Lopez et al., 2015; Kivela, 2009; MacCarthy et al., 2006). In Ländern mit schlechter entwickelten Gesundheitssystemen beträgt die Überlebensrate jedoch weniger als 25 % (Kivela, 2009; Nyamori et al., 2012). Dies liegt unter anderem daran, dass die Retinoblastomerkrankung in diesen Ländern in deutlich fortgeschrittenen Stadien diagnostiziert wird (Global Retinoblastoma Study et al., 2020; Nyamori et al., 2012) und die Sterblichkeit von systemisch metastasierten Retinoblastomen, auch bei optimaler Therapie, hoch ist (Dunkel, Chan, et al., 2010).

Die seltene Form des trilateralen Retinoblastoms bezeichnet das gleichzeitige Vorkommen eines uni- oder bilateralen Retinoblastoms mit einem primären neuroblastischen Hirntumor, der in den meisten Fällen in der Glandula Pinealis oder in der Region der Sella turcica lokalisiert ist (de Jong et al., 2014). Der intrakranielle Tumor ähnelt dem intraokulären Retinoblastom histologisch, entsteht aber unabhängig von der okulären Erkrankung und stellt keine Metastase dar (Jakobiec et al., 1977). De Jong et al. zeigten eine 5-Jahres-Überlebensrate von 44 % bei pinealen und 57 % bei nicht-pinealen trilateralen Re-

tinoblastomen in einer Metaanalyse der Krankheitsverläufe dieser Patienten (de Jong et al., 2014).

Da das Retinoblastom in nicht-ausgereiften Retinazellen entsteht, wird es überwiegend vor dem fünften Lebensjahr diagnostiziert (MacCarthy et al., 2006). In den meisten Fällen wird das Retinoblastom durch eine Leukokorie, einer weißen Reflexion des Tumors durch die Pupille, auffällig (Abramson et al., 1998). Ein weiterer Hinweis auf ein möglicherweise vorliegendes Retinoblastom ist ein Strabismus (Abramson et al., 1998). Dieser entsteht durch Verlegung der Sehachse, wenn der Tumor die zentrale Retina betrifft (Temming et al., 2013). Weitere klinische Manifestationen wie Buphthalmus (Vergrößerung des Augapfels), nicht-infektiöse Orbitaentzündung, Glaukom oder Phthisis Bulbi (Atrophie des Augapfels) sprechen meist für ein fortgeschrittenes Stadium, welches oft nicht mehr augenerhaltend therapiert werden kann (Walinjkar et al., 2013). Das weitere Wachstum eines Retinoblastoms kann zu einer subretinalen und intravitrealen Vermehrung und zu einem Befall des Sehnervs, der Aderhaut und der Vorderkammer führen (Bornfeld et al., 2018).

1.3 Genetische Grundlagen und Pathogenese des Retinoblastoms

Knudson et al. konnten mit ihrer Zweischrithypothese die genetischen Abläufe der Retinoblastomentstehung erklären (Knudson, 1971) und Friend et al. zeigten später, dass die Entwicklung des Retinoblastoms durch ein Funktionsverlust des Tumorsuppressorgens *RBI* (Retinoblastom-Protein) begründet ist (Friend et al., 1986). Demnach weisen alle klassischen Retinoblastome eine pathogene Variante in beiden Allelen des *RBI*-Gens auf dem Chromosom 13q14.2 auf (Friend et al., 1986).

Das Retinoblastom kann als erbliche (hereditäre) und nicht-erbliche (nicht-hereditäre) Form auftreten (Abbildung 1). Bei der erblichen Form wird die erste heterozygote krankheitsursächliche Variante im *RBI*-Gen durch einen Elternteil vererbt und liegt daher in allen Körperzellen vor. Dies ist somit eine konstitutionelle heterozygote krankheitsursächliche *RBI*-Variante. Diese Variante kann mit einer 50 %-igen Wahrscheinlichkeit weitervererbt werden. Die Mutation des zweiten Allels findet in den unreifen retinalen Zellen statt und führt zum Funktionsverlust beider *RBI*-Allele in der Zelle. Patienten mit nicht-erblichem Retinoblastom weisen keine konstitutionellen Veränderungen der *RBI*-Allele auf und beide Mutationen finden auf der somatischen Ebene in einer retinalen Vorläuferzelle statt. Daher kommt es zum Funktionsverlust des *RBI*-Gens in dieser Zelle in der Retina (Friend et al., 1986; Knudson, 1971). Zusätzlich wurde das Vorliegen eines somati-

schen Mutationsmosaiks des *RB1*-Gens bei Patienten mit Retinoblastom beschrieben (Carlson et al., 1979). Bei diesen Patienten findet die erste Mutation in den früh-embryonalen, post-zygotischen Zellen statt (Abbildung 1). Da die mutierten Zellen an der Bildung verschiedener Organe beteiligt sein können, lässt sich die Mutation in manchen, aber nicht in allen Zellen des Organismus nachweisen (Mutationsmosaik). Die zweite Mutation erfolgt in den retinalen Zellen (Abbildung 1).

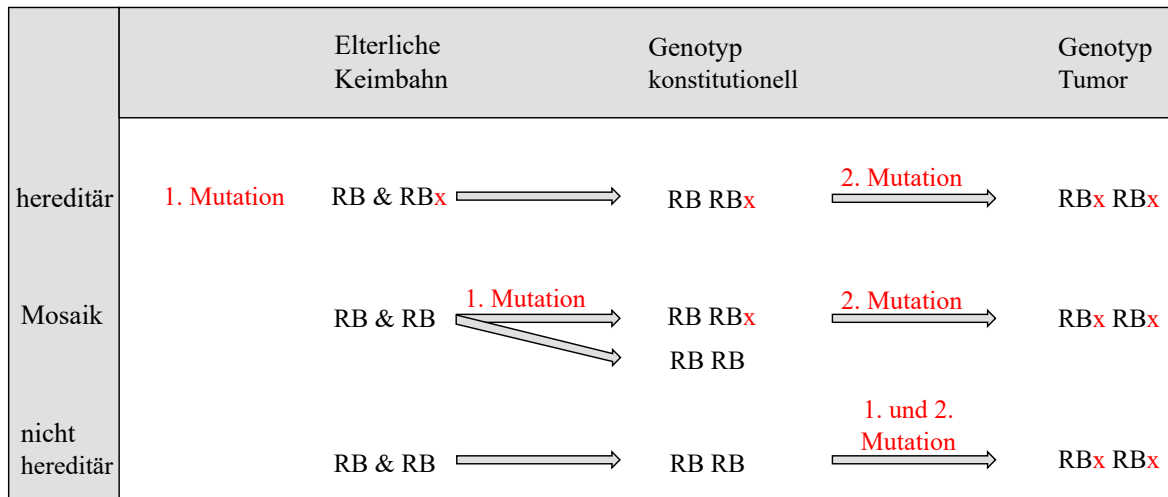


Abbildung 1: Darstellung der genetischen Abläufe der Retinoblastomerkrankung in der hereditären, der nicht-hereditären und der Mosaikform, wobei das mutationstragende *RB*-Allel durch ein rotes Kreuz gekennzeichnet ist

Etwa die Hälfte der Patienten ist von der hereditären Form des Retinoblastoms betroffen (Dommering et al., 2014; Lohmann, 1999). Patienten, die an der hereditären Form des Retinoblastoms erkrankt sind, haben nicht nur ein erhöhtes Risiko, mehrere Retinoblastomherde zu entwickeln, sondern auch ein erhöhtes Risiko an anderen malignen Tumoren zu erkranken (Dommering et al., 2014; Draper et al., 1986; Lohmann, 1999). Besonders das Auftreten von Weichteil- und Osteosarkomen, Gliomen und malignen Melanoma ist im Vergleich zur Normalbevölkerung erhöht (Friend et al., 1986; Temming et al., 2017).

Die Mehrzahl der Retinoblastome tritt sporadisch auf. Dies bedeutet, dass die erkrankten Patienten die ersten Betroffenen in ihrer Familie sind (Vogel, 1979). Diesen sporadisch auftretenden Tumoren können ebenfalls konstitutionelle *RB1*-Varianten zu Grunde liegen, weshalb diese pathogenen Varianten, trotz ihres in den jeweiligen Familien erstmaligen Auftretens, vererbt werden können (Vogel, 1979). Als familiäres Retinoblastom bezeichnet man das wiederholte Auftreten eines Retinoblastoms in einer Familie.

Eine seltene Sonderform stellen Retinoblastome dar, die keine Mutation der *RB1*-Allele aufweisen, sondern eine hochgradige Amplifikation des Onkogens *MYCN* (N-myc Proto-

Onkogen-Protein) zeigen (Rushlow et al., 2013). Die Tumorgenese dieser Retinoblastome ist noch nicht vollständig verstanden (Rushlow et al., 2013).

1.4 Stadieneinteilung des Retinoblastoms

Es gibt viele Klassifizierungssysteme zur Einteilung des Retinoblastoms, wovon vier besonders relevant sind: Die RE-Klassifikation (Reese-Ellsworth-Klassifikation), die ICRB-Klassifikation (International Classification of Retinoblastoma), die IRSS-Klassifikation (International Retinoblastoma Staging System) und die TNM-Klassifikation (Tumor, Node, Metastasen). Die Reese-Ellsworth-Klassifikation ist die am längsten bestehende dieser Einteilungen und wurde 1963 konzipiert, um die Therapieentscheidung zwischen der perkutanen Strahlentherapie (External Beam Radiation Therapy, EBRT) und einer Entfernung des Auges (Enukleation) zu unterstützen (Reese et al., 1963). Die Reese-Ellsworth-Klassifikation wird heute nicht mehr verwendet, hat aber historische Bedeutung. Da aufgrund der Weiterentwicklung der Erstlinientherapie die EBRT nicht mehr primär in die augenerhaltende Therapieentscheidung miteinbezogen worden war, wurde in den 1990er Jahren die ICRB-Klassifikation eingeführt (Tabelle 1) und seitdem weiter modifiziert (Linn Murphree, 2005; C. L. Shields et al., 1996; C. L. Shields et al., 2006). Die Klassifikation enthält eine Einteilung für intraokulär liegende Tumore in die Gruppen A bis E (Tabelle 1). Die Gruppeneinteilung der ICRB-Klassifikation korreliert mit dem Ansprechen auf systemische Chemotherapie und der Wahrscheinlichkeit des Augenerhalts nach systemischer Chemotherapie (C. L. Shields et al., 2006).

Tabelle 1: International Classification of Retinoblastoma (ICRB), Philadelphia Version (C. L. Shields et al., 2006)

ICRB-Gruppe	Definition
A	Retinoblastom $\leq 3\text{mm}^1$
B	Retinoblastom $> 3\text{mm}^1$ oder B1: Lokalisation in der Makularegion ($\leq 3\text{mm}$ zur Foveola) B2: Juxtapapilläre Lokalisation ($\leq 1,5\text{mm}$ zum Sehnervenkopf) B3: zusätzliche subretinale Flüssigkeit ($\leq 3\text{mm}$ von der Grenze)
C	Retinoblastom mit C1: Subretinaler Aussaat $\leq 3\text{mm}$ vom Retinoblastom entfernt C2: Vitrealer Aussaat $\leq 3\text{mm}$ vom Retinoblastom entfernt C3: Subretinaler und vitrealer Aussaat $\leq 3\text{mm}$ vom Retinoblastom entfernt
D	Retinoblastom mit D1: Vitrealer Aussaat $> 3\text{mm}$ vom Retinoblastom entfernt D2: Subretinaler Aussaat $> 3\text{mm}$ vom Retinoblastom entfernt D3: Subretinaler und vitrealer Aussaat $> 3\text{mm}$ vom Retinoblastom entfernt
E	Extensives Retinoblastom, das $> 50\%$ des Augapfels einnimmt oder E1: Neovaskuläres Glaukom E2: Blickdichte Hämorrhagien in Vorderkammer, Glaskörperraum und/oder subretinalem Raum E3: Invasion des postlaminären Sehnervs, Choroidea ($> 2\text{mm}$), Sklera, Orbita oder Vorderkammer E4: Mehr als ein Merkmal zutreffend, das unter E gelistet ist

¹ bezieht sich auf den basalen Tumordurchmesser oder die basale Tumordicke

Chantada et al. führten 2006 die IRSS-Klassifikation zur Einteilung der extraokulären Ausbreitung der Tumore ein (Chantada et al., 2006). Die TNM-Klassifikation wurde in der 8. Edition der „TNM Classification of Malignant Tumours“ der „Union for International Cancer Control“ überarbeitet und 2017 veröffentlicht (Brierley et al., 2017). Sie bietet eine Einteilung anhand klinischer und histologischer Risikofaktoren (cT bzw. pT), einer Keimbahnmutation (H), eines Lymphknotenbefalls (N) und eine über die Lymphknoten hinaus-

gehende Metastasierung (M). Die TNM-Klassifikation bezieht sich somit sowohl auf intra- als auch auf extraokuläre Faktoren.

1.5 Therapie des Retinoblastoms

Zur Behandlung des Retinoblastoms werden verschiedene Therapien mit unterschiedlichen Erfolgsaussichten und Nebenwirkungen eingesetzt. Sie lassen sich grob in zwei Gruppen einteilen: Enukleation und augenerhaltende Therapien.

1.5.1 Enukleation

Die Entfernung des erkrankten Auges (Enukleation) ist eine günstige, sichere und schnelle Behandlungsmethode des Retinoblastoms und wird weltweit am häufigsten zur Therapie des Retinoblastoms eingesetzt (Dimaras et al., 2015; Mallipatna et al., 2009). Bei rein intraokulärem Befall kann durch die Entfernung des Auges der Patient vollständig geheilt werden. Zudem ermöglicht die histologische Untersuchung des enukleierten Präparates eine Aussage über histologische Risikofaktoren für eine extraokuläre Metastasierung (Sastre et al., 2009). Wenn histologische Risikofaktoren für eine Metastasierung vorliegen, wird risikostratifiziert eine adjuvante Therapie verabreicht (Abramson, Shields, et al., 2015). Indikationen für eine Enukleation sind der Verlust des Sehvermögens, ein schmerzhaftes Glaukom, Buphthalmus, eine Vorderkammeraussaat, ein diffus infiltrierendes Retinoblastom oder Phthisis bulbi (Abramson, Shields, et al., 2015; Gunduz et al., 2004; C. L. Shields, Honavar, Meadows, et al., 2002).

1.5.2 Augenerhaltende Therapien

Als Alternative zur Enukleation wurde eine Vielzahl von augenerhaltenden Therapien entwickelt, welche im Folgenden dargestellt werden. Insbesondere bei Kindern mit beidseitigem Retinoblastom besteht der Bedarf für eine augenerhaltende Behandlung, um ein Auge, und damit das Sehvermögen, zu erhalten.

1.5.2.1 Systemische Chemotherapie

Shields et al. etablierten 1996 die systemische Chemotherapie (SC) in Kombination mit fokaler Konsolidierung als Alternative zur externen Strahlentherapie in der Behandlung des Retinoblastoms (C. L. Shields et al., 1996). Die systemische Chemotherapie wird sowohl bei unilateral als auch bei bilateral erkrankten Augen erfolgreich eingesetzt (Dunkel,

Jubran, et al., 2010; Namouni et al., 1997). Durch die systemische Therapie kann die Tumorgroße so reduziert werden, dass im Anschluss eine endgültige Behandlung des Tumors durch eine Laserbehandlung oder eine Brachytherapie möglich ist (C. L. Shields et al., 2020; C. L. Shields et al., 2004).

In Deutschland gibt es mit dem „CYVEC-Regime“ und dem „VEC-Regime“ zwei gängige Chemotherapieprotokolle für die SC. Die Therapie mit sechs Blöcken gemäß dem CYVEC-Protokoll enthält kumulativ 1,2 g/m² Carboplatin, 4,8 g/m² Cyclophosphamid, 9 mg/m² Vincristin und 1,8 g/m² Etoposid. Anhand dieses Protokolls werden in einem Zyklus jeweils drei dieser Substanzen in sich ändernden Kombinationen appliziert (Temming et al., 2013).

Gemäß dem VEC-Protokoll werden die Substanzen Vincristin, Etoposid und Carboplatin zusammen verabreicht. Im Gegensatz zu dem CYVEC-Protokoll wird in dem VEC-Protokoll auf die Applikation des Alkylans Cyclophosphamid verzichtet, da nach Behandlung mit dieser Substanz das Risiko für Zweittumore erhöht sein kann (Draper et al., 1986; Tucker et al., 1987; Wong et al., 2014). Im VEC-Protokoll ist die Dosis von Carboplatin als Ausgleich erhöht (3,36 g/m² kumulativ in sechs Blöcken). Seit November 2016 wird in Deutschland und Österreich empfohlen, das VEC-Schema als systemische augenerhaltende Chemotherapie einzusetzen (RB-Registry Version 4.0, 2020).

Da die intravenöse Chemotherapie nicht nur lokal am Auge, sondern systemisch im Organismus wirkt, führt sie oft zu Nebenwirkungen wie Haarverlust, Ototoxizität oder transienten Panzytopenien mit reduzierter Immunabwehr und einem erhöhten Risiko für Infektionen (Gobin et al., 2011). Außerdem wurde sowohl nach der Anwendung von Alkylantien als auch nach Topoisomeraseinhibitoren ein vermehrtes Auftreten von sekundären Leukämien beobachtet (Pedersen-Bjergaard et al., 1993).

1.5.2.2 Intraarterielle Chemotherapie

Die intraarterielle Chemotherapie (IAC) wird nicht systemisch über eine Vene, sondern lokal in die Arteria ophthalmica des betroffenen Auges appliziert. Die IAC wurde vor mehr als 20 Jahren in Japan entwickelt (Suzuki et al., 2011) und durch Abramson et al. so modifiziert, dass ein Katheter über die Arteria femoralis bis in die Arteria ophthalmica vorgeschoben wird, worüber dann das Chemotherapeutikum appliziert werden kann (Abramson et al., 2008). Typischerweise werden zur lokalen Chemotherapie Melphalan, Topotecan oder Carboplatin als Monotherapie oder in Kombination verwendet. Die Monotherapie mit

3-5 mg Melphalan wird am häufigsten angewendet (Abramson et al., 2008). Durch die lokale Applikation soll die Wirksamkeit am Auge erhöht und die systemischen Nebenwirkungen, wie sie nach intravenöser Chemotherapie auftreten, reduziert werden (Abramson et al., 2010). Es besteht allerdings das Risiko, dass durch die geringere systemische Verfügbarkeit des Chemotherapeutikums Mikrometastasen in fortgeschrittenen Stadien der Retinoblastomerkrankung durch die IAC nicht behandelt werden (Cassoux et al., 2017; Yamane et al., 2004). Daher wird die IAC, wie alle anderen augenerhaltenden Therapien, in Deutschland und Österreich nur angewendet, wenn klinisch und radiologisch kein Verdacht auf das Vorliegen einer massiven Choroideainfiltration oder einer Infiltration des Nervus opticus vorliegt (RB-Registry Version 4.0, 2020).

Die IAC wird sowohl für uni- als auch für bilaterale Retinoblastome in der Primär- und Sekundärtherapie eingesetzt (Manjandavida et al., 2019). Indikationen für den Gebrauch der IAC stellen vor allem Retinoblastome der fortgeschrittenen ICRB-Gruppen dar, da bei diesen fortgeschrittenen Tumoren eine Überlegenheit der IAC im Vergleich zur SC gezeigt wurde (Chen et al., 2018; Manjandavida et al., 2019; Munier et al., 2017). Weitere Indikationen für die intraarterielle Chemotherapie sind eine subretinale Aussaat, Tumore, die den Sehnervenkopf und/oder sehkritische Bereiche wie das Makulapapillarbündel berühren oder diffuse und/oder flache retinale oder subretinale Tumore (Francis, Abramson, Gobin, et al., 2015; Manjandavida et al., 2019). Durch die intraarterielle Verabreichung des Chemotherapeutikums wird eine hohe Konzentration des Agens direkt an der Retina erreicht (Mendelsohn et al., 1998). Hier konnte eine retinale Toxizität als Nebenwirkung der IAC nachgewiesen werden (Francis et al., 2014). Die Langzeitnebenwirkungen der IAC sind unbekannt (Manjandavida et al., 2019). Suzuki et al. konnten in ihrer Kohorte in bis zu 20 Jahren Nachbeobachtungszeit keine höhere Inzidenz von Zweittumoren nach IAC im Vergleich zu den Daten aus dem „Committee for the National Registry of Retinoblastoma“ in Japan feststellen ("Survival rate and risk factors for patients with retinoblastoma in Japan. The Committee for the National Registry of Retinoblastoma," 1992; Suzuki et al., 2011). In zwei großen Kohorten konnte keine erhöhte Rate an metastasierten Retinoblastomen nach IAC im historischen Vergleich mit der Rate nach Enukleation gezeigt werden (Gobin et al., 2011; Suzuki et al., 2011).

1.5.2.3 Intravitreale Chemotherapie

Bei der intravitrealen Chemotherapie (IVC) wird Melphalan als Monotherapie, meist in einer Dosierung von 20-30µg, oder in Kombination mit Topotecan, direkt in den Glaskörper injiziert (Ghassemi et al., 2014; Kaneko et al., 2003). Die IVC wird insbesondere bei dem Vorliegen einer Glaskörperaussaat eingesetzt (Dalvin et al., 2019; Francis, Abramson, Gaillard, et al., 2015; Ghassemi et al., 2014). Die Glaskörperaussaat stellt häufig ein großes Problem für den Erfolg der augenerhaltenden Erstlinientherapie mit intraarterieller oder systemischer Chemotherapie dar, da durch diese Behandlungen nur eine geringe Konzentration der Chemotherapeutika im avaskulären Glaskörper erreicht wird (Kaneko et al., 2003; Manjandavida et al., 2014). Durch die Kombination einer systemischen oder intraarteriellen Chemotherapie mit der intravitrealen Applikation von Chemotherapie konnten vor allem bei Retinoblastomen mit diffuser Glaskörperaussaat (ICRB D) gute Ergebnisse gezeigt werden (Francis, Abramson, Gaillard, et al., 2015; Ghassemi et al., 2014).

1.5.2.4 Externe Strahlentherapie

Die perkutane Strahlentherapie (External Beam Radiation Therapy, EBRT) ist eine sehr wirksame Therapie von Retinoblastomen, die bereits seit Anfang des 20. Jahrhunderts eingesetzt wird und in den 1980er Jahren von Schipper et al. weiterentwickelt wurde (Schipper, 1983; Williams, 1967). Diese „Schipper Technik“ stellte zunächst eine erfolgreiche Behandlungsalternative zur Enukleation dar. Mit Hilfe dieser Technik werden die intraokulären Retinoblastome und Teile des Auges gezielt perkutan mit lateralen Strahlenfeldern bestrahlt, um möglichst wenig gesundes Gewebe den schädlichen Strahlenfolgen auszusetzen (Schipper, 1983). Gleichzeitig wurde allerdings deutlich, dass nach einer Therapie mit EBRT das Auftreten von Zweittumoren, vor allem von Sarkomen im Strahlenfeld, deutlich erhöht war (Abramson et al., 1984; Kleinerman et al., 2005; Temming et al., 2017). Durch das erhöhte Zweittumorrisiko und die schlechte Prognose einer Sarkom Erkrankung war auch die Langzeitlebenserwartung von Kindern, die an einer erblichen Form des Retinoblastoms erkrankt waren und mit EBRT behandelt wurden, signifikant gemindert (Temming et al., 2016). Aufgrund der lebensbedrohlichen Langzeitfolgen wurde die EBRT seit Mitte der 90er Jahre weitestgehend durch die augenerhaltende systemische Chemotherapie ersetzt und nur noch als Therapie von rezidierten Tumoren zum Augenerhalt eingesetzt (Sauerwein et al., 1997). Seit Einführung der IAC wird die EBRT fast

ausschließlich zur augenerhaltenden Rezidivtherapie angewendet (Bornfeld et al., 2018; Dalvin et al., 2020; C. L. Shields et al., 2020).

1.5.2.5 Thermochemotherapie

Durch die Thermochemotherapie (TCT) wird die Temperatur in dem Tumor durch eine Laserbehandlung erhöht. Für dieses Verfahren liegt die Zieltemperatur bei 45°C bis 60°C, da in diesem Bereich die Wärme zytotoxisch wirkt, aber die retinalen Gefäße noch nicht koaguliert werden (Abramson et al., 2004). Die TCT wird häufig als konsolidierende Maßnahme zur systemischen Chemotherapie angewendet, da nachgewiesen werden konnte, dass die Zellen bei einer Temperatur von über 44°C eine vermehrte Aufnahme von Carboplatin aufweisen und die systemische Chemotherapie somit besser in den Zellen wirken kann (Hildebrandt et al., 2002; Ohtsubo et al., 1997). Zu den häufigsten Komplikationen der Behandlung zählen eine Irisatrophie und eine Linsentrübung (Abramson et al., 2004).

1.5.2.6 Weitere fokale Behandlungsmethoden

Weitere Behandlungsoptionen zum Augenerhalt sind fokale Therapien wie die Kryotherapie, die Brachytherapie und die Laserkoagulation. Sie werden entweder als Monotherapie oder in Kombination mit den schon genannten Therapieformen appliziert, wobei sie als Monotherapie primär bei nicht-fortgeschrittenen Augen der ICRB-Gruppe A oder kleinen Tumoren der ICRB-Gruppe B eingesetzt werden (Abramson, Shields, et al., 2015).

Kryotherapie

Durch die Kryotherapie wird der Tumor mit Hilfe einer Stickoxidsonde durch die Sklera hindurch eingefroren. Die Kryotherapie lässt sich effektiv zur Behandlung von kleinen primären Tumoren oder Rezidiven in der Netzhautperipherie einsetzen. Mögliche Komplikationen der Kryotherapie sind Risse der Netzhaut und Netzhautablösungen, proliferative Vitreoretinopathien und chorioretinale Atrophien (Manjandavida et al., 2014; J. A. Shields et al., 1989).

Brachytherapie

Die Brachytherapie wurde in den 1920er Jahren etabliert und im Verlauf meist mit einem Iodine-125-Isotop durchgeführt (Moore, 1930; Sealy et al., 1987). In den 1960er Jahren wurden erstmals 106-Ruthenium-Plaques für die Brachytherapie von Retinoblastomen ein-

gesetzt (Lommatzsch et al., 1966). Durch die 106-Ruthenium-Plaques konnte eine reduzierte Strahlendosis für empfindliche Strukturen im Auge gewährleistet werden, was im Vergleich zu Iodine-125 zu weniger strahleninduzierten Nebenwirkungen führte (Schueler et al., 2006). Bei der Brachytherapie wird eine kleine Platte mit radioaktivem Material auf der Sklera über der Tumorbasis für 2-4 Tage angebracht. Die Brachytherapie wird als Monotherapie oder in Verbindung mit systemischer Chemotherapie bei peripher liegenden Tumoren eingesetzt (American Brachytherapy Society - Ophthalmic Oncology Task Force. Electronic address et al., 2014; Schueler et al., 2006; J. A. Shields et al., 1994). Die Kombination von systemischer Chemotherapie und Brachytherapie stellt eine Alternative zur EBRT dar. Es gibt keine Hinweise, dass das Zweittumorrisiko nach der Brachytherapie erhöht ist (Temming et al., 2017).

Laserkoagulation

Das Ziel der Laserkoagulation ist es, die zum Tumor führenden Gefäße durch Koagulation zu verschließen, um die Blutversorgung des Tumors zu unterbinden. Um die Sehkraft des Auges nicht zu gefährden, wird die Laserkoagulation bei kleinen Tumoren angewendet, die entfernt von der Fovea liegen (C. L. Shields et al., 1995; J. A. Shields, 1994). Komplikationen der Laserbehandlung beinhalten Netzhautablösungen, Netzhauttraktionen, präretinale Fibrosen und Gefäßverschlüsse, die auch zu einer retinalen Ischämie führen können (C. L. Shields et al., 1995; J. A. Shields, 1994).

1.6 Komplexität möglicher Behandlungswege

1.6.1 Zur Logik der Entscheidungsfindung

Aufgrund der Vielzahl der Behandlungsoptionen für ein intraokuläres Retinoblastom müssen in der Therapieplanung einige Parameter beachtet werden, um die für den jeweiligen Patienten am besten geeignete Erstlinientherapie auswählen zu können. Die Entscheidung wird interdisziplinär diskutiert und in einem Tumorboard festgelegt. In der Wahl der Therapie hat das Patientenüberleben die oberste Priorität. Die weiter nachgeordneten Ziele sind der Erhalt des Auges und des Sehvermögens und die Minimierung von möglichen Nebenwirkungen. Es ist essentiell, dass vor jeder Therapieentscheidung eine ophthalmologische Untersuchung, inklusive einer Augenuntersuchung unter Allgemeinanästhesie, eine Magnetresonanztomographie (MRT) und eine umfangreiche pädiatrische Untersuchung statt-

finden, um einen fundierten Überblick über den Status des jeweiligen Patienten zu erlangen (Brisse et al., 2015).

1.6.2 Augenerhalt versus Enukleation

In der Behandlung muss zunächst zwischen einer augenerhaltenden und einer nicht-augenerhaltenden Therapie abgewogen werden. Der Augenerhalt eines weit fortgeschrittenen intraokulären Tumors birgt die Gefahr der Metastasierung und eine langwierige intensive augenerhaltende Behandlung erhöht das Risiko von kurzfristigen und langfristigen Komplikationen (Laurent et al., 2016). Dieser Aspekt ist insbesondere in der Therapie von unilateral auftretenden Retinoblastomen bei älteren Kindern von Bedeutung. Hier ist die Wahrscheinlichkeit größer, dass diese Patienten an einem nicht-erblichen Retinoblastom erkrankt sind und ein geringes Risiko für einen Tumor im kontralateralen Auge vorliegt (Mallipatna et al., 2009).

In der Frage einer möglichen Enukleation spielen zudem sozial-ökonomische, psychologische und soziokulturelle Faktoren eine entscheidende Rolle. Auf der einen Seite bevorzugen manche Familien im Fall einer unilateralen Erkrankung angesichts der Belastungen einer augenerhaltenden Therapie die Entfernung des Auges (Soliman et al., 2015). Auf der anderen Seite lehnen manche Familien aufgrund eines Glaubens an alternative Behandlungsmöglichkeiten und der Angst vor einem sozialen Stigma oder einer verminderten Lebensqualität der Kinder vor allem initial eine Enukleation ab (Olteanu et al., 2016).

Es gilt, das Risiko einer Metastasierung und die Einschränkungen der Lebensqualität des Kindes durch die Therapie mit potentiellen Nebenwirkungen gegen den Erhalt eines Auges mit möglicherweise schlechter Sehkraft abzuwägen.

1.6.3 Wahl der augenerhaltenden Therapie

Wenn eine Behandlung mit fokalen Therapien wie Laserkoagulation, Kryotherapie und Brachytherapie möglich ist, ist die Entscheidung für die Durchführung einer augenerhaltenden Therapie fast immer eindeutig (Abramson, Shields, et al., 2015; Dalvin et al., 2019; C. L. Shields, Honavar, Meadows, et al., 2002). Eine augenerhaltende Behandlung fortgeschrittener intraokulärer oder zentraler Retinoblastome erfordert den Einsatz von systemischer oder intraarterieller Chemotherapie (Abramson, Shields, et al., 2015). Hier sollten die verschiedenen Behandlungsoptionen in Bezug auf die Heilungswahrscheinlichkeit, den Augenerhalt und den Erhalt der Sehkraft des zu behandelnden Auges, die Visusprognose

des kontralateralen Auges und die Kurzzeit- und Langzeitfolgen der jeweiligen Therapie gegeneinander abgewogen werden (C. L. Shields et al., 2013).

1.6.4 Systemische Chemotherapie versus intraarterielle Chemotherapie

Obwohl die systemische und die intraarterielle Chemotherapie die weltweit am häufigsten angewendeten augenerhaltenden Therapien des Retinoblastoms sind, gibt es wenig Evidenz für die Überlegenheit einer der beiden Therapien und der Vergleich der Chemotherapiearten ist durch die bereits beschriebenen existierenden Einflussfaktoren in der Therapieentscheidung erschwert (Dimaras et al., 2012). Dies führt zu differierenden Indikationsstellungen in den verschiedenen Retinoblastomzentren weltweit (Abramson, Shields, et al., 2015; Chen et al., 2018; Dalvin et al., 2020; Munier et al., 2017). So wird die intraarterielle Chemotherapie aufgrund der Größe der Arterien und des höheren Risikos für interventionelle Komplikationen in Deutschland und Österreich nur bei Kindern mit einem Alter von mindestens sechs Monaten und einem Körpergewicht von mindestens 6 kg durchgeführt (interne Vorgaben am Uniklinikum Essen). Retinoblastomzentren in anderen Ländern haben eine Altersgrenze von mindestens drei Monaten festgelegt (Gobin et al., 2012). Ein Vorteil der systemischen Therapie ist die gleichzeitige Behandlung beider Augen von Patienten, die an einem bilateralen Retinoblastom erkrankt sind (Munier et al., 2017; C. L. Shields et al., 2020). Einige Arbeitsgruppen behandeln in dieser Situation auch eine bilaterale Erkrankung mit simultaner intraarterieller Chemotherapie (Manjandavida et al., 2019). Abhängig von regionalen Unterschieden variiert die Therapie des Retinoblastoms somit stark. Hier spielen Unterschiede in der Ressourcenverfügbarkeit und der gesellschaftlichen und gesundheitlichen Struktur eines Landes eine große Rolle und machen Empfehlungen für eine optimale Versorgung komplex und kontextabhängig (Dimaras et al., 2015).

1.6.5 Rezidivbehandlung

Die Wahrscheinlichkeit, dass nach der primären augenerhaltenden Behandlung des intraokulären Retinoblastoms Rezidive auftreten, ist hoch (Cassoux et al., 2017). Kleine Rezidive können mit fokalen Therapien behandelt werden, während die Therapie massiver Befunde oder zentraler Tumore den Einsatz von Chemotherapien, ggf. in Kombination mit fokalen Therapien, oder eine Enukleation nötig machen. In seltenen Fällen wird in der Rezidivbehandlung auch die EBRT in Betracht gezogen. Hier gilt es, abhängig von der verbliebenen Funktion des Auges und der Wahrscheinlichkeit einer Metastasierung, die Mög-

lichkeit des Augenerhalts in einem interdisziplinären Team zu diskutieren und diese gegen potentielle Nebenwirkungen der Behandlung abzuwägen (Cassoux et al., 2017; Dalvin et al., 2020). Gerade durch eine augenerhaltende Rezidivbehandlung ist die Gefahr für Nebenwirkungen aufgrund der langwierigen und intensiven Behandlung erhöht (Laurent et al., 2016). Die bedrohlichste Langzeitnebenwirkung der augenerhaltenen Behandlungsregime ist das Risiko, Zweittumoren zu entwickeln, die durch den Einsatz von mutagenen Wirkstoffen der Chemotherapie oder durch die Radiotherapie erhöht sein kann (Temming et al., 2017). Es ist unklar, ob diagnostische Strahlung, wie beispielsweise Röntgenuntersuchungen, das Risiko für Zweittumore ebenfalls erhöhen (Meulepas et al., 2019).

1.6.6 Zum Desiderat evidenzbasierter Therapiewahl

Die Therapie des Retinoblastoms verändert sich stetig und hat durch die Etablierung der intraarteriellen Chemotherapie zu vielen neuen Behandlungsmöglichkeiten und Therapie-regimen geführt (Dimaras et al., 2015). Dennoch gibt es für die Behandlung des Retinoblastoms kaum prospektive Daten zur Beurteilung der Eignung von Patienten für die jeweiligen Therapieoptionen oder die langfristige Wirksamkeit der Behandlungsmöglichkeiten (Dimaras et al., 2015). Dimaras et al. untersuchten in einer Metaanalyse die Evidenz der verschiedenen Therapieabläufe in der Behandlung des Retinoblastoms und kamen zu dem Schluss, dass für die Behandlung des Retinoblastoms keine Daten mit Klasse-A-Evidenz vorliegen (Dimaras et al., 2012). Im Kontrast zu fast allen anderen onkologischen Erkrankungen in der Pädiatrie gibt es keine prospektiven randomisierten Studien, die sich mit der Therapie des Retinoblastoms befassen (Bornfeld et al., 2018). Dies ist zum einen darin begründet, dass sehr wenige Patienten an einem Retinoblastom erkranken und die Erkrankung selbst sich oft komplex präsentiert (Dimaras et al., 2015). Zum anderen erschweren regionale Unterschiede in der Indikationsstellung für Therapien die Etablierung interdisziplinärer und internationaler Studien. Daher wird eine gut funktionierende Kooperation zwischen den beteiligten medizinischen Disziplinen und den Arbeitsgruppen weltweit angestrebt. Um die Kollaboration durch ein Netzwerk zu verbessern, wurde in Europa 2014 die European Retinoblastoma Group (<http://www.eurbg.org>) gegründet.

Die Therapieentscheidungen einzelner Behandlungszentren beruhen nicht immer auf der Evidenz systematischer klinischer Studien, sondern vornehmlich auf Konsensentscheidungen und lokalen Leitlinien, die wiederum mitgeprägt werden durch kontextuelle, nicht-universalisierbare Faktoren (Temming et al., 2013). In Deutschland und Österreich wurde

daher zur prospektiven systematischen Datensammlung ein multizentrisches, klinisches Register, das „RB-Register“ (Retinoblastom-Register), gegründet. Ziel des Registers ist es, die prospektiven Daten zur Epidemiologie und zum klinischen Verlauf von Retinoblastompatienten in Deutschland und Österreich zu sammeln. Diese Daten sollen zur verbesserten Information von Eltern und Patienten dienen und eine Basis für internationale interventionelle klinische Studien schaffen (Temming et al., 2013). Die Daten aus dem RB-Register bilden die Grundlage dieser Dissertation.

Der beschriebene Hintergrund der fehlenden Evidenz der Behandlungsmethoden und dem Mangel an evidenzbasierten Therapieregimen für das Retinoblastom unterstreicht die essenzielle weitere Forschung in diesem Feld. Das aufgezeigte Forschungsdesiderat und die dargelegte Bedeutsamkeit für den klinischen Alltag in der Behandlung des Retinoblastoms begründen die Relevanz der näheren Untersuchung der folgenden Fragestellung.

2 FRAGESTELLUNG

Das Retinoblastom ist, obgleich seiner Seltenheit, der häufigste intraokuläre Tumor im Kindesalter. Das Gesamtüberleben nach Retinoblastomerkrankungen in Industrienationen ist hoch und die augenerhaltenden Therapien gewinnen stetig an Relevanz. Die Einführung der intraarteriellen Chemotherapie hat zu zahlreichen neuen Anwendungsmöglichkeiten geführt und die systemische und die intraarterielle Chemotherapie sind die zwei am häufigsten angewendeten augenerhaltenden Behandlungen des Retinoblastoms. Obwohl die Therapiezuordnung dieser zwei Chemotherapiearten für den klinischen Alltag so wesentlich ist, liegt für diese nur sehr wenig Evidenz vor. Es ist somit essenziell, die Wirksamkeit der intraarteriellen und der systemischen Chemotherapie und der verschiedenen Einflussfaktoren auf die Wirksamkeit beider Behandlungen näher zu untersuchen.

Vor dem Hintergrund der bekannten bisherigen Forschungsergebnisse wurden folgende Hypothesen aufgestellt:

- Das Tumorstadium nach ICRB ist ein prognostischer Parameter für die Wirksamkeit der augenerhaltenden Chemotherapie.
- Die IAC ist wirksamer als die SC bei fortgeschrittenen Tumoren (ICRB D/E).
- Die Wirksamkeit der augenerhaltenden Chemotherapien wird von folgenden Einflussfaktoren beeinflusst: ICRB-Gruppe, Alter bei Diagnose, „Letztes Auge“, Intravitreale Chemotherapie (IVC), Thermochemotherapie (TCT), Geschlecht, Lateraliät, Anzahl der applizierten Chemotherapiezyklen und Erbllichkeit.

Diese Hypothesen wurden durch folgendes allgemein skizziertes Methodendesign verifiziert:

Die Wirksamkeit jeder der beiden Therapien wurde anhand des Ereignisfreien-Augenüberlebens und des Gesamtaugenüberlebens basierend auf den Daten des prospektiven multizentrischen RB-Registers analysiert. Um klinische Charakteristika als Einflussfaktoren auf das Ereignisfreie-Augenüberleben und das Gesamtaugenüberleben zu detektieren, wurden diese ebenfalls in univariaten Analysen untersucht. Abschließend wurde die Wirksamkeit der beiden Therapien unter Berücksichtigung der Einflussfaktoren in multivariaten Analysen analysiert. Dieses hier allgemein genannte methodische Vorgehen wird im Folgenden näher formuliert.

3 MATERIAL UND METHODEN

3.1 Studiendesign

Das RB-Register ist ein multizentrisches, nicht-interventionelles, prospektives, klinisches Register für Kinder mit einem neu diagnostizierten pädiatrischen Augentumor (zum Beispiel einem Retinoblastom) oder einer prädisponierenden konstitutionellen pathogenen *RBI*-Variante. Nur Patienten unter 18 Jahren mit Wohnsitz in Deutschland oder Österreich und ohne Therapie ihrer onkologischen Erkrankung vor Registrierung werden eingeschlossen. Zur Registrierung ist eine schriftliche Einverständniserklärung der Sorgeberechtigten der Kinder notwendig. Das RB-Register wird in Übereinstimmung mit der Helsinki-Erklärung durchgeführt und ethische Genehmigungen wurden von allen lokalen Ethikkommissionen der teilnehmenden Zentren eingeholt (federführende Ethikkommissions Vorlage-Nummer: 13-5405-BO, Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Universität Duisburg-Essen). Das RB-Register ist unter www.clinicaltrials.gov (DRKS00005423) registriert. Das Studienprotokoll kann unter www.eurbg.org heruntergeladen werden. Die Patientenrekrutierung in dem RB-Register begann am 4. November 2013. Die Dokumentation der Patientendaten in dem Register erfolgt in den teilnehmenden Zentren während der Behandlung der Patienten auf Basis der jeweiligen Patientenakten. Die Daten des RB-Registers bilden die Grundlage der hier präsentierten Analysen. Das Nutzen der Registerdaten ist deshalb für die Analysen wesentlich, da nur durch das Register eine multizentrische Erhebung der Daten möglich war. Diese multizentrische Erhebung bietet eine Datenbasis, die aufgrund der oben beschriebenen geringen Inzidenz des Retinoblastoms in einer unizentrischen Erhebung in einem vergleichbaren Zeitraum nicht zu realisieren gewesen wäre. Gleichwohl wurden die Daten des Registers nicht unkontrolliert übernommen, sondern alle Patientendaten des in dieser Dissertation verwendeten Datensatzes zusätzlich noch einmal vollständig mit allen Informationen der Patientenakten überprüft, um mögliche Dokumentationslücken und -fehler zu erkennen und zu korrigieren. In dem extrahierten Datensatz des Registers wurden die Daten mit einer zufällig zugeteilten Patienten-ID (Identifikation) als Erkennungsmerkmal jedes Patienten anonymisiert dargestellt. In dem Register selbst sind sowohl die Patienten-ID als auch die Initialen des Patienten registriert, sodass eine Zuordnung möglich ist. Die Daten für die statistischen Analysen dieser Dissertation wurden im April 2018 aus der Datenbank extrahiert. Der extrahierte Datensatz wur-

de aufwändig aufbereitet indem die Daten zunächst einheitlich formatiert wurden. Anschließend wurde durch eine Harmonisierung der Daten die Datenqualität sichergestellt. Dies beinhaltete beispielsweise, dass jede Patienten-ID mit einem „r“ für ein erkranktes rechtes und einem „l“ für ein erkranktes linkes Auge versehen wurde. Auf diese Weise wurden die Augen jedes Patienten getrennt betrachtet, während eine Zuordnung der Augen zu den jeweiligen Patienten-IDs dennoch möglich war, um mögliche Abhängigkeiten analysieren zu können. Nach abgeschlossener Datenkonsolidierung und Datenharmonisierung wurden zudem zahlreiche Variablen, wie beispielsweise der Faktor „Letztes Auge“, aus den Datenpunkten des Datensatzes generiert, um die Analysen dieser Dissertation durchführen zu können.

3.2 Rationale der durchgeführten Analysen

Aufgrund der bereits beschriebenen geringen Inzidenz des Retinoblastoms wurden die Daten des RB-Registers aus Deutschland und Österreich zwar prospektiv, aber nicht im Rahmen einer randomisierten Studie erhoben. Da es sich somit in dieser Dissertation um Daten einer Beobachtungsstudie handelt, muss, wie bei allen nicht-randomisierten Studien, vom Vorliegen möglicherweise entscheidet heterogener Zusammensetzungen in den zu vergleichenden Kohorten und von relevanten Verzerrungen in den durchzuführenden Analysen ausgegangen werden. Daten aus einer Beobachtungsstudie sind anfällig für Verzerrungen („Bias“), die bei der Auswertung beachtet werden müssen. Der Vorteil einer Beobachtungsstudie ist, dass alle Patienten mit einer seltenen Erkrankung und verschiedenen Risikofaktoren eingeschlossen werden können (Hammer et al., 2009). Bezüglich der Fragestellung sind, wie oben dargestellt, insbesondere die Indikationsstellungen für die augenerhaltenden Therapien unterschiedlich. Somit ist beim Vergleich beider augenerhaltender Chemotherapiegruppen das Vorliegen eines systematischen Fehlers durch einen Selektionsbias auszuschließen. Um diesen möglichen Ungleichheiten und Verzerrungen zu begegnen, wurden die Daten dieser Dissertation deshalb, zusätzlich zu univariaten Analysen, stratifiziert untersucht und in einem Bias-reduzierten Setting multivariat analysiert.

3.3 Auswahl der Endpunkte für die verschiedenen Analysen

Die systemische Chemotherapie (SC) und die intraarterielle Chemotherapie (IAC) wurden hinsichtlich des Time-to-Event-Endpunkts und des Time-to-Enucleation-Endpunkts analysiert. Time-to-Event wird mittels des EFES (Event-free Survival oder Ereignisfreies-

Augenüberleben) analysiert, während Time-to-Enucleation durch das OES (Overall Eye Survival oder Gesamtaugenüberleben) dargestellt wird.

3.3.1 Definition eines Rezidivs oder Tumorprogress als Event

Die Erstlinientherapie ist die Behandlung, die die Patienten primär nach Diagnose erhalten, die anschließenden Therapien dann die jeweiligen Zweit- bzw. Drittlinientherapien. Ein Ereignis (Event) wurde definiert als ein Rückfall (Rezidiv) oder ein Fortschreiten der Erkrankung (Progress), welche zu einer Umstellung der Erstlinientherapie auf eine der folgenden Zweitlinientherapien führte: Enukleation, externe Strahlentherapie, systemische Chemotherapie (im Falle einer intraarteriellen Erstlinientherapie) oder intraarterielle Chemotherapie (im Falle einer systemischen Erstlinientherapie). Fokale Behandlungen wie Laserkoagulation, Kryotherapie oder Brachytherapie wurden häufig gleichzeitig zur Chemotherapie als lokale konsolidierende Behandlung angewendet. Wenn nach Abschluss der Chemotherapie ein Tumorrezidiv auftrat, das allein durch eine fokale Behandlung behandelt werden konnte, ist die Chemotherapie weiterhin als eine erfolgreiche Therapie zu werten. Daher wurde die Anwendung dieser fokalen Maßnahmen nicht als Rezidiv- oder Progressstherapie gewertet und nicht als Ereignis in die Analyse miteinbezogen. Die intravitreale Chemotherapie (IVC) dient der Behandlung einer begleitenden Tumoraussaat in den Glaskörper (1.5.2.3). Da die Patienten in der Regel eine systemische Chemotherapie oder eine intraarterielle Chemotherapie in Kombination mit der IVC erhielten, wurde die IVC ebenfalls nicht als Zweitlinientherapie definiert. Auch der Verlust des betroffenen Auges aus anderen Gründen als dem Retinoblastom oder der Tod eines Patienten wurden als Event definiert, traten in der Kohorte dieser Dissertation jedoch nicht auf.

3.3.2 Definition Ereignisfreies-Augenüberleben und Gesamtaugenüberleben

Das Ereignisfreie-Augenüberleben (EFES) wurde vom Ende der Erstlinientherapie bis zum Auftreten eines Ereignisses gemessen (Abbildung 2). Das Gesamtaugenüberleben (OES) wurde als Zeitspanne vom Ende der Erstlinientherapie bis zum Zeitpunkt der Enukleation festgelegt. Bei allen Patienten, bei denen im RB-Register kein Statusdatum mit wenigstens drei Monaten Beobachtungszeit nach Ende der Therapie vorlag, wurde anhand der klinischen Akten gezielt überprüft, dass ein Statusdatum nach dem 01.03.2018 vorlag und die Nachbeobachtungszeit mit diesen Informationen am 01.03.2018 zensiert, da dies als Enddatum der Beobachtungszeit festgelegt wurde. Wenn im Fall des EFES kein Ereignis und

im Fall des OES keine Enukleation auftrat, wurden für diese Augen das aktuellste Statusdatum oder in den erwähnten Sonderfällen der 01.03.2018 als Ende der Zeitspanne festgelegt (Abbildung 2).

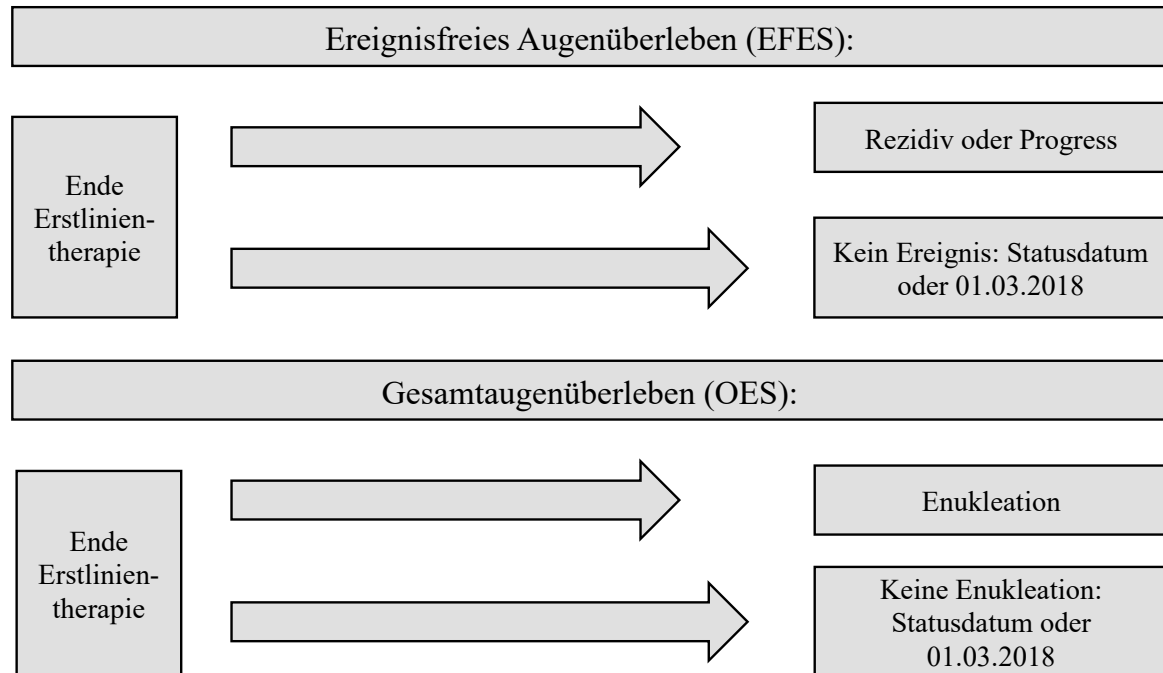


Abbildung 2: Darstellung der Start- und Endpunkte der Zeiträume des EFES und des OES

3.3.3 Analyse des EFES und des OES nach den augenerhaltenden Chemotherapien und deren Einflussfaktoren

Die Analysen des EFES und des OES nach SC und nach IAC wurden getrennt analysiert und graphisch dargestellt (4.3). Der univariate Vergleich des EFES und des OES nach SC und IAC ist aufgrund der statistisch auffälligen Unterschiede der Kohortenzusammensetzung (4.2) nicht graphisch dargestellt, aber die p-Werte des direkten Vergleichs werden genannt (4.3). Zur Analyse der Einflussfaktoren wurden im Weiteren die Parameter ICRB-Gruppe, Alter bei Diagnose, „Letztes Auge“, intravitreale Chemotherapie (IVC), Thermochemotherapie (TCT), Geschlecht, Lateralität, Anzahl der applizierten Chemotherapiezyklen und Erbllichkeit untersucht. Der Faktor „Letztes Auge“ wurde definiert als das letzte Auge eines Patienten, der bilateral erkrankt ist und dessen anderes Auge bereits enukleiert wurde. Der Einfluss der genannten Parameter wurde nach systemischer und intraarterieller Chemotherapie als Erstlinientherapien in getrennten Analysen untersucht und zusätzlich auch auf die Gesamtkohorte analysiert. Die Thermochemotherapie ist eine Methode, die nur zusätzlich zu der systemischen Chemotherapie verabreicht wird (1.5.2.5),

weshalb hier das EFES und das OES nach IAC als Erstlinientherapie nicht analysiert wurde. Aufgrund der niedrigen Anzahl der Patienten wurden für die Analysen des EFES und des OES die ICRB-Gruppen und das Diagnosealter in zwei Fraktionen eingeteilt. Der Einfluss der ICRB-Gruppen wurde anhand der Fraktionen ICRB A/B/C und ICRB D/E analysiert. Diese Einteilung fundiert auf den Ergebnissen mehrerer zuvor durchgeführter Studien (C. L. Shields et al., 2020; C. L. Shields et al., 2006). Das Diagnosealter wurde anhand eines Diagnosealters von ≤ 12 und > 12 Monaten eingeteilt (Tabelle 5). Diese Kategorisierung wurde in mehreren Studien bereits beschrieben (Aziz et al., 2012; Dalvin et al., 2020; C. L. Shields, Honavar, Shields, et al., 2002). Um die Anzahl der applizierten Chemotherapiezyklen zu untersuchen, wurde eine Gruppierung der Zyklen in ≤ 5 oder > 5 Zyklen nach SC und ≤ 2 oder > 2 Zyklen nach IAC vorgenommen (Tabelle 7). Da sich die Kategorien aufgrund der verschiedenen Applikationsschemata für die SC und die IAC unterscheiden, wurde für den Einfluss dieses Faktors keine Analyse der Gesamtkohorte durchgeführt. Aus Darstellungsgründen werden die Werte aller Analysen genannt, aber nur die Ergebnisse der Analysen der Gesamtkohorte graphisch dargestellt. Der Einfluss von Geschlecht, applizierten Chemotherapiezyklen und Erblichkeit wurde univariat und von Lateralität, ICRB-Gruppe, IVC, Diagnosealter, TCT und dem Faktor „Letztes Auge“ sowohl uni- als auch multivariat untersucht (4.4 - 4.9, 4.11). Die in den univariaten Analysen statistisch auffälligen Faktoren wurden außerdem anhand einer Unterteilung in Strata (Schichten) analysiert (4.10.1 und 4.10.2).

3.4 Kohorte

Der Datensatz enthielt die Daten von 203 Patienten mit diagnostiziertem Retinoblastom. 70 der 203 Patienten (34,5 %) waren bilateral erkrankt. Insgesamt wurden somit Daten von 273 Augen eingeschlossen, da bei Patienten mit einer bilateral auftretenden Erkrankung beide Augen ausgewertet wurden. Die Rekrutierung der Patienten begann am 4. November 2013 und es wurden Patienten eingeschlossen, die bis zu vier Jahre später, also bis zum 3. November 2017, in dem Register mit einem neu diagnostizierten Retinoblastom aufgenommen wurden. Um eine Zeitspanne von sechs Monaten nach Aufnahme des letzten Patienten beurteilen zu können, wurde der Datensatz im April 2018 aus der Datenbank extrahiert.

Die 273 Augen wurden abhängig von ihrer Erstlinientherapie in Gruppen eingeteilt (Abbildung 3). Von den 273 Augen wurden 123 (45,1 %) primär enukleiert und 18 (6,6 %)

ausschließlich mit fokalen Therapien wie Brachytherapie, Laserkoagulation oder Kryotherapie behandelt. Ein Auge wurde mit externer Strahlentherapie (External Beam Radiotherapy, EBRT) behandelt (0,004 %). Diese Augen wurden nicht in die Analyse eingeschlossen.

Von den verbliebenen 131 Augen wurden 109 augenerhaltend mit systemischer Chemotherapie (SC) therapiert (83,2 %). Bei zwei dieser Augen trat die Erkrankung während der Therapie des ersten Auges als ein sekundär bilaterales, metachrones Retinoblastom auf. Hier war ein Vergleich mit den Augen, die ohne vorherige Therapie in die Analyse eingeschlossen wurden, nicht mehr möglich. Daher wurde das jeweils zweite erkrankte Auge aus der Analyse ausgeschlossen (Abbildung 3). Aus der Gruppe der systemischen Chemotherapie wurden somit 107 Augen in die Analyse eingeschlossen. 22 Augen erhielten eine intraarterielle Chemotherapie (IAC) als Erstlinientherapie. Einige der primär mit SC beziehungsweise IAC behandelten Augen wurden gleichzeitig mit intravitrealer Chemotherapie (IVC), Thermochemotherapie (TCT) oder fokaler Therapie (Brachytherapie, Kryotherapie, Laserkoagulation) behandelt. Diese Augen wurden genauso in die Analyse eingeschlossen wie die Augen, die die SC oder IAC ohne gleichzeitige weitere Therapien erhielten. Die klinischen Charakteristika der beiden Patientengruppen werden in Tabelle 2 dargestellt.

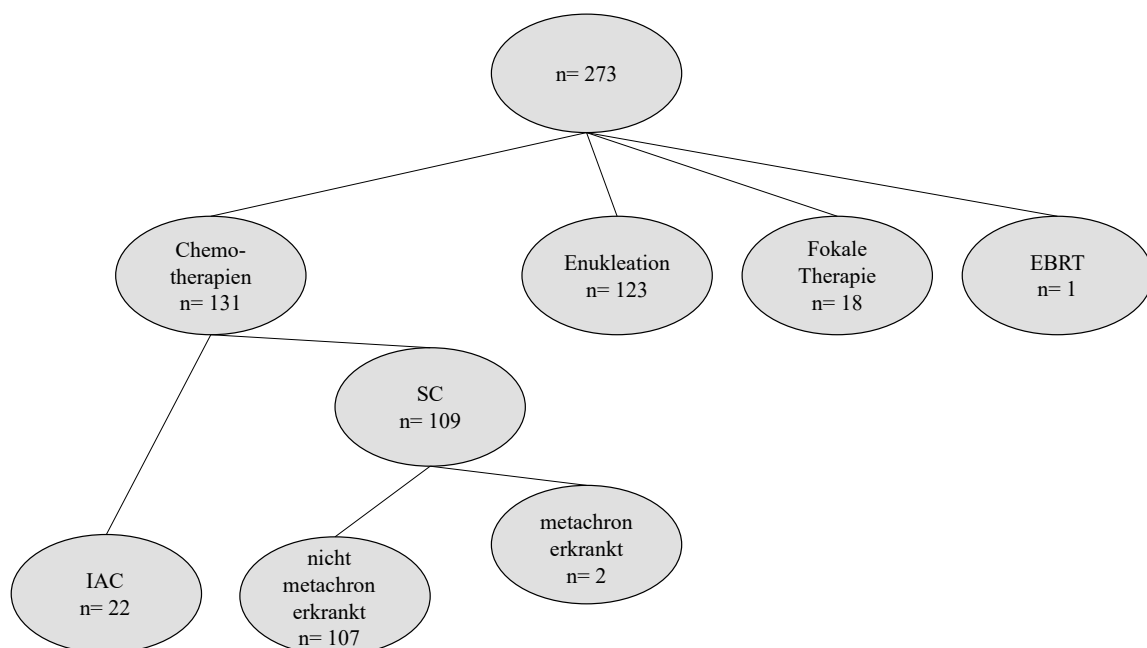


Abbildung 3: Darstellung zum Ausschluss und Einschluss der einzelnen Augen in die Analyse

3.4.1 Zuordnung von Sonderfällen

Es wurden nur die tatsächlich applizierten Therapien beachtet (As-treated-Analyse). Wenn die primär geplante Behandlung für ein Auge, beispielsweise aus anatomischen Gründen bei der IAC, nicht verabreicht werden konnte, wurde dieser Fall der Gruppe der tatsächlich verabreichten Erstlinientherapie zugeordnet (beispielsweise systemische Chemotherapie oder externe Strahlentherapie). Diese nachfolgende Therapie wurde als Erstlinientherapie gewertet, da diese die erste Therapie war, die tatsächlich appliziert wurde.

Wenn ein Auge nach Diagnose zunächst nur mit fokaler Therapie, wie zum Beispiel einer Laserkoagulation oder Brachytherapie, und im Anschluss daran mit systemischer oder intraarterieller Chemotherapie behandelt wurde, wurde die jeweilige Chemotherapie als Erstlinientherapie gewertet. Das Datum des Therapiestarts wurde als der erste Tag der jeweiligen Chemotherapie definiert. Da in solchen Fällen der Abstand zwischen Erstdiagnose und Therapiebeginn ungewöhnlich lang ist, wurden nur die Daten der nachfolgenden Therapie betrachtet. Ein Zeitraum beginnend ab Diagnosedatum wird in dieser Dissertation nicht untersucht. Die Nachbeobachtungszeit reichte bis zum 01.03.2018 und als Nachbeobachtungsdatum wurde in dieser Dissertation das Datum des letzten Kontaktes, in dem der Zustand des Patienten beziehungsweise des jeweiligen Auges evaluiert wurde, gewählt. Hier wurde ein Termin frühestens drei Monate nach Abschluss der vorangegangenen Therapie als Nachbeobachtung gewertet. Wenn kein Datum des letzten Kontaktes in der Datenbank des RB-Registers dokumentiert war oder der Abschluss der Therapie weniger als drei Monate zurücklag, wurde der Status am 01.03.2018 anhand der Krankenakte überprüft und die Nachbeobachtungszeit des Patienten am 01.03.2018 zensiert. Das Datum 01.03.2018 wurde bei 11 Augen eingetragen, weil der zeitliche Abstand zum Ende der Erstlinientherapie weniger als drei Monate betrug, und bei 15 Augen, weil zum Zeitpunkt des Datenauszeuges im RB-Register kein Nachbeobachtungsstatus dokumentiert war. Bei allen Patienten, bei denen bei Datenauszug das Datum des letzten Kontaktes nicht dokumentiert war oder das Ende der Erstlinientherapie zu kurz zurücklag, war ein Statusdatum nach dem 01.03.2018 bekannt.

3.5 Statistische Analyse

Der Datensatz wurde mit IBM SPSS Statistics (Version 25.0; SPSS, Chicago, IL), Microsoft Excel (Version 16.20) und R (Version 3.6.0; R Foundation for Statistical Computing, Wien, Österreich <http://www.rproject.org>) bearbeitet und statistisch analysiert. Die unter-

schiedlichen Gruppen wurden anhand ihrer klinischen Charakteristika durch Berechnung des Mittelwertes, Medians, der Spannweite oder durch Prozentangaben und die Angabe absoluter Zahlen beschrieben und verglichen. Der T-Test wurde für die Berechnung kontinuierlicher Variablen und der Chi²-Test für die Berechnung kategorialer Variablen verwendet.

Um die beiden Gruppen „Systemische Chemotherapie“ und „Intraarterielle Chemotherapie“ hinsichtlich ihres EFES und ihres OES zu untersuchen, wurden Kaplan-Meier-Kurven berechnet. Die Ergebnisse des Kaplan-Meier-Schätzers wurden durch Prozentangaben nach einem und nach zwei Jahren Beobachtungszeit genannt. Zur Analyse und zum Vergleich der verschiedenen Subgruppen wurde der Log-Rank-Test (Mantel-Cox) verwendet. Der Log-Rank-Test bezieht sich in allen Analysen auf die gesamte Beobachtungsdauer. Subgruppenanalysen anhand von Strata wurden zusätzlich durchgeführt.

Um Vergleichsanalysen zu generieren, die trotz der fehlenden Randomisierung einen reduzierten Bias enthielten, wurde eine gemischte multivariable Cox-Regression durchgeführt. Hier wurde eine Frailty für jeden Patienten verwendet, um Abhängigkeiten zwischen den Augen von bilateral betroffenen Patienten zu berücksichtigen.

Alle Daten wurden explorativ und in einigen Fällen datengetrieben (multivariable Regressionsmodelle) analysiert. P-Werte < 0,05 wurden als statistisch auffällig gewertet. Im Hinblick auf die geringe Fallzahl und der aufgrund des Studiendesigns möglicherweise auftretenden Verzerrungen wurde diese Formulierung anstatt von „statistisch signifikant“ gewählt.

4 ERGEBNISSE

Die klinischen Charakteristika der Patientenkohorte werden in dem Abschnitt 4.1 dargelegt und Unterschiede der Zweitlinientherapien nach SC und IAC unter 4.2 aufgezeigt. Die univariaten Analysen zur Wirksamkeit der systemischen Chemotherapie beziehungsweise der intraarteriellen Chemotherapie als Erstlinientherapie sind anhand des Zwei-Jahres-EFES und des Zwei-Jahres-OES unter 4.3 dargestellt. In den Abschnitten 4.4 bis 4.9 werden die univariaten Analysen der Einflussfaktoren hinsichtlich des Zwei-Jahres-EFES und OES dargelegt und unter 4.10.1 und 4.10.2 stratifiziert untersucht. Die univariate Analyse der Faktoren ICRB-Gruppe, Diagnosealter, „Letztes Auge“, IVC und TCT auf das Zwei-Jahres-EFES und OES werden in den Abschnitten 4.4 bis 4.8 sukzessive dargelegt. Die Ergebnisse der Untersuchungen der Parameter Geschlecht, Lateralität, applizierte Chemotherapiezyklen und Erblichkeit werden unter 4.9 gezeigt. Im Abschnitt 4.11 wird die Wirksamkeit beider Therapien und deren Einflussfaktoren multivariat analysiert.

4.1 Klinische Charakteristika der Patientenkohorte

In den Jahren 2013-2017 wurden 129 Augen bei 97 Kindern mit SC und IAC primär behandelt und die Daten prospektiv im RB-Register erfasst. Die klinischen Charakteristika dieser Patienten sind in Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 2: Klinische Charakteristika der eingeschlossenen Patienten

		Erstlinientherapie				p-Wert
		SC ¹		IAC ²		
		n ³	% ⁴	n	% ⁴	
Gesamt		107	100,0 %	22	100,0 %	
Geschlecht	weiblich	52	48,6 %	9	40,9 %	0,511
	männlich	55	51,4 %	13	59,1 %	
Alter bei Diagnose in Monaten	Median	4,1		22,3		< 0,0005
	Spannweite	0,16 - 48,72		6,7 - 62,42		
Alter bei Diagnose ≤ 12 Monaten	ja	75	70,1 %	5	22,7 %	< 0,0005
	nein	32	29,9 %	17	77,3 %	
ICRB-Klassifikation ⁵	A/B/C	73	73,0 %	9	45,0 %	0,014
	D/E	27	27,0 %	11	55,0 %	
Lateralität	unilateral	18	16,8 %	20	90,9 %	< 0,0005
	bilateral	89	83,2 %	2	9,1 %	
Erblichkeit ⁶	ja	30	28,0 %	3	13,6 %	0,159
	nein	77	72,0 %	19	86,4 %	
Behandlungsdauer in Monaten ⁷	Median	4,1		1,1		< 0,0005
	Spannweite	0,00 - 12,02		0,00 - 4,11		
Nachbeobachtungszeit in Monaten ⁸	Median	16,8		13,1		0,415
	Spannweite	0,53 - 44,19		0,56 - 35,68		

¹ Systemische Chemotherapie² Intraarterielle Chemotherapie³ Anzahl der Augen⁴ Prozentangaben beziehen sich auf die Spalte⁵ International Classification of Retinoblastoma, Philadelphia Version (C. L. Shields et al., 2006)⁶ Definiert als heterozygote konstitutionell pathogene *RBI*-Variante⁷ Definiert als Zeit zwischen Beginn und Ende der Erstlinientherapie⁸ Definiert als Zeit zwischen Ende der Therapie und letztem Statusdatum bzw. Ende der Beobachtungszeit

Die Anzahl der Patienten mit systemischer Chemotherapie als Erstlinientherapie (im Folgenden als SC-Gruppe bezeichnet) war deutlich höher als die Anzahl der Patienten, die primär mit intraarterieller Chemotherapie behandelt wurden (im Folgenden als IAC-Gruppe bezeichnet). Mehrere klinische Merkmale der Patienten und der Tumore der betroffenen Augen unterschieden sich deutlich zwischen der SC- und der IAC-Gruppe (Tabelle 2). So wurde die SC bevorzugt bei bilateral betroffenen Patienten eingesetzt ($n=89$ bilateral von 107; 83,2 %), während die IAC öfter bei unilateral betroffenen Patienten appliziert wurde ($n=20$ unilateral von 22, 90,9 %). Die Lateralität zwischen den beiden Gruppen SC und IAC unterschied sich statistisch auffällig (p -Wert: $< 0,0005$).

Das mediane Diagnosealter von 16 Monaten (Mittelwert: 19,8 Monate) bei unilateral betroffenen Patienten war höher als das Diagnosealter bei bilateral erkrankten Kindern mit im Median 4,5 Monaten (Mittelwert: 7,5 Monate). Das mediane Diagnosealter war in der IAC-Gruppe statistisch auffällig höher (medianes Diagnosealter 22,3 Monate, Mittelwert 24,5 Monate) als in der SC-Gruppe (medianes Diagnosealter 4,1 Monate, Mittelwert 8,3 Monate) (p -Wert $< 0,0005$).

Zusätzlich unterschied sich die Verteilung der Tumorstadien gemessen anhand der ICRB-Gruppen zwischen der SC- und der IAC-Gruppe. Unilateral betroffene Patienten hatten einen höheren Anteil an Augen der ICRB-Gruppe D/E (48,6 %) als bilateral Erkrankte (25,6 % ICRB D/E) (p -Wert 0,011). Der Prozentsatz der ICRB-D/E-Augen in der IAC-Gruppe war mit 55 % ($n=11$ von 20, bei zwei Augen war hier die ICRB-Gruppe nicht bekannt) deutlich höher als 27 % ($n=27$ von 100, bei 7 Augen war hier die ICRB-Gruppe nicht bekannt) in der SC-Gruppe (p -Wert 0,014).

Die beiden Therapiegruppen differierten ebenfalls bezüglich der Therapiedauer. Die mediane Therapiedauer der SC war mit 125 Tagen (4,1 Monate, der Mittelwert der Behandlungsdauer: 121 Tage oder 4 Monate) deutlich länger als die mediane Behandlungsdauer der IAC mit 33 Tagen (1,1 Monate, der Mittelwert der Therapiedauer lag hier bei 38,6 Tagen, also 1,3 Monaten). Die Behandlungsdauer der Augen in der IAC-Gruppe betrug bei 27,3 % der Therapien ($n=6$ von 22) nur einen Tag. Für die verbleibenden 16 Augen variierte die Länge der Therapie zwischen 20 und 125 Tagen (0,7 und 4,1 Monaten). Der Therapiezeitraum der SC war somit statistisch auffällig länger als der Zeitraum, in dem die IAC verabreicht wurde ($< 0,0005$).

4.2 Unterschiede in der Wahl der Zweitlinientherapie nach Therapieversagen

Die Zweitlinientherapie der betroffenen Augen nach Versagen der Erstlinientherapie unterschied sich deutlich zwischen der SC- und der IAC-Gruppe. In 107 Augen der SC-Gruppe erlitten 46 Augen (43 %) ein Rezidiv (Tabelle 3). Die 46 Rezidive wurden hier zu 78,3 % (n= 36) mit augenerhaltenden Therapien wie IAC (n= 28, 77,8 % von 36 augenerhaltenden Therapien) oder EBRT (n= 8, 22,2 % von 36 augenerhaltenden Therapien) behandelt und 21,7 % (n= 10) der 46 Rezidive wurden als Zweitlinientherapie enukleiert und konnten somit nicht erhalten werden (Tabelle 3). Bei vier Augen trat nach der augenerhaltenden Zweitlinientherapie ein Rezidiv auf (11,1 % der 36 Augen, mit augenerhaltender Zweitlinientherapie). Von diesen vier Augen mussten 50 % entfernt werden (n= 2), während die anderen zwei Augen mit intraarterieller Chemotherapie als Drittlinientherapie behandelt wurden. Bei den Augen der IAC-Gruppe (n= 22) traten 10 Rezidive (45,5 %) auf. Keiner der Patienten der IAC-Gruppe erhielt eine weitere augenerhaltene Therapie, sondern alle 10 Augen wurden enukleiert.

Tabelle 3: Therapieabläufe nach SC und IAC als Erstlinientherapien

Erstlinientherapie	Rezidiv	Zweitlinientherapie	Rezidiv	Drittlinientherapie	n (Augen)
SC ¹	Nein				61
	Ja	IAC ²	Nein		26
			Ja	Enukleation	2
		EBRT ³	Nein		6
			Ja	IAC ²	2
		Enukleation			10
IAC ²	Nein				12
	Ja	Enukleation			10

¹ Systemische Chemotherapie

² Intraarterielle Chemotherapie

³ External Beam Radiation Therapy oder perkutane Strahlentherapie

4.3 Ereignisfreies-Augenüberleben und Gesamtaugenüberleben nach systemischer und intraarterieller Chemotherapie

Die Kaplan-Meier-Kurven in den Abbildungen 4a und 4b zeigen das EFES und das OES der 107 Augen der SC-Gruppe. Die Augen wurden entweder nur mit systemischer Chemotherapie oder im Verlauf zusätzlich mit EBRT und/oder IAC therapiert und manche bei Therapieversagen enukleiert (Tabelle 3).

Das EFES in der SC-Gruppe war ein Jahr nach Ende der Erstlinientherapie 56,2 % und zwei Jahre nach Ende der Erstlinientherapie 52,6 % (Abbildung 4a). Alle Ereignisse traten innerhalb der ersten zwei Jahre des Beobachtungszeitraumes auf.

Das OES in der SC-Gruppe war nach einem Jahr 89,6 % und nach zwei Jahren 87 % (Abbildung 4b). Alle Ereignisse traten innerhalb der ersten zwei Jahre des Beobachtungszeitraumes auf.

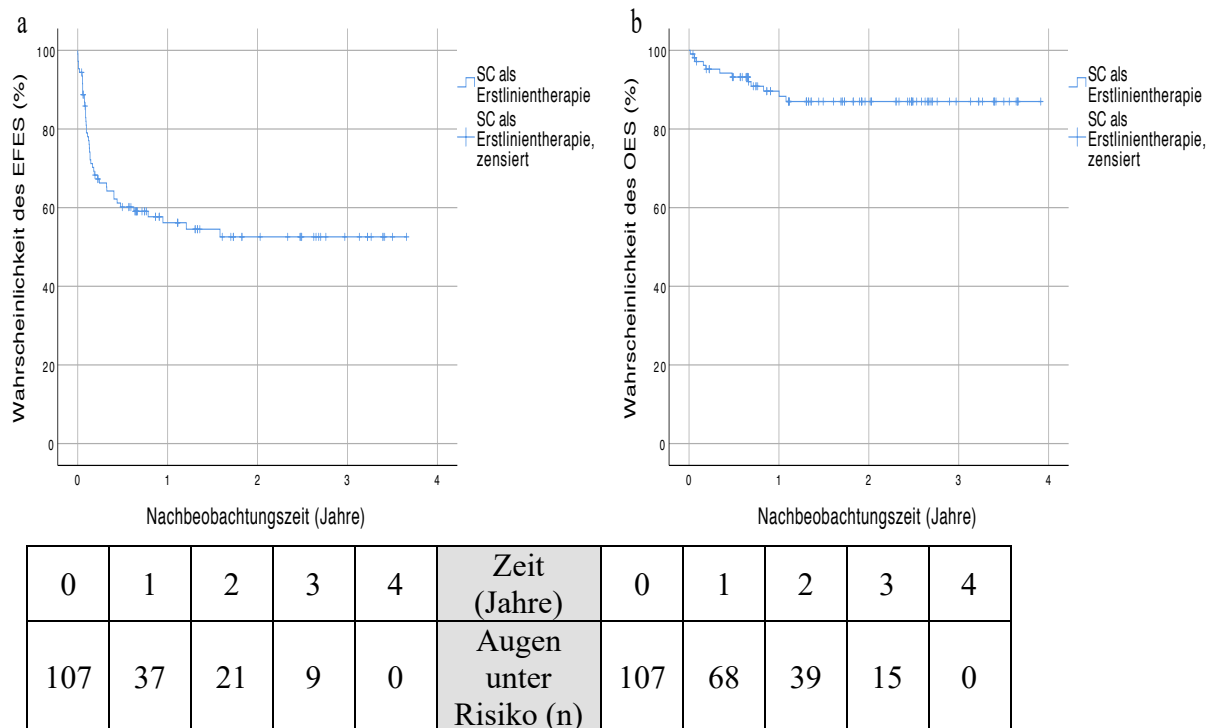
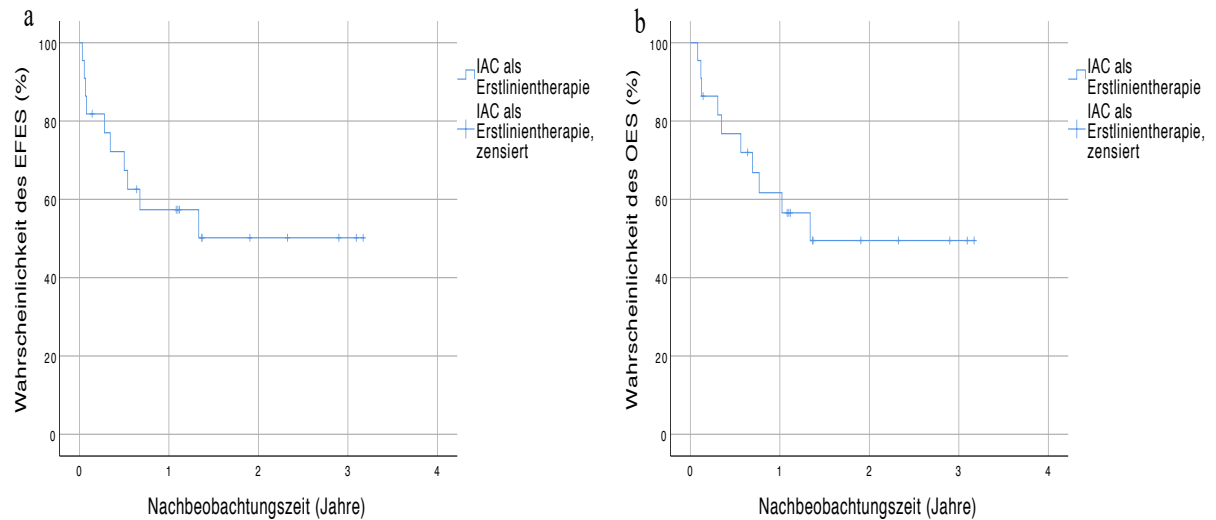


Abbildung 4: Ereignisfreies-Augenüberleben und Gesamtaugenüberleben nach systemischer Chemotherapie 4a: Ereignisfreies-Augenüberleben (EFES) der systemischen Chemotherapie als Erstlinientherapie 4b: Gesamtaugenüberleben (OES) nach systemischer Chemotherapie als Erstlinientherapie

In den Abbildungen 5a und 5b ist das EFES und das OES der 22 Augen der IAC-Gruppe dargestellt. Diese Augen wurden mit IAC behandelt und bei Therapieversagen enukleiert (Tabelle 3). Die Rate des EFES war nach einem Jahr 57,4 % und nach zwei Jahren 50,2 % (Abbildung 5a). Alle Rezidive wurden in den ersten zwei Jahren des Beobachtungszeitraumes beobachtet. Nach einem Jahr betrug die Rate des Gesamtaugenüberlebens 61,7 % und nach zwei Jahren 49,5 % (Abbildung 5b). Alle Ereignisse traten innerhalb der ersten zwei Jahre des Beobachtungszeitraumes auf.



0	1	2	3	4	Zeit (Jahre)	0	1	2	3	4
22	11	4	2	0	Augen unter Risiko (n)	22	12	4	2	0

Abbildung 5: Ereignisfreies-Augenüberleben und Gesamtaugenüberleben nach intraarterieller Chemotherapie 5a: Ereignisfreies-Augenüberleben (EFES) nach intraarterieller Chemotherapie als Erstlinientherapie 5b: Gesamtaugenüberleben (OES) nach intraarterieller Chemotherapie als Erstlinientherapie

Wie in 4.1 und 4.2 dargelegt, unterschieden sich die beiden Gruppen SC und IAC hinsichtlich der Kohortenzusammensetzung und der Wahl der Zweitlinientherapie deutlich. Diese Unterschiede können eine Verzerrung des Vergleichs der beiden Chemotherapieformen verursachen. Rechnerisch unterschied sich in der univariaten Gegenüberstellung der beiden Gruppen SC und IAC das EFES statistisch nicht ($p_{\text{logrank}}: 0,894$). Das OES war jedoch statistisch auffällig höher nach SC als nach IAC ($p_{\text{logrank}}: < 0,0005$).

4.4 Untersuchung der ICRB-Gruppe als Einflussfaktor

Im Weiteren wurde der Einfluss der ICRB-Gruppe auf das EFES und das OES untersucht. Für die Analysen wurden die Augen anhand ihrer ICRB-Gruppen klassifiziert (Tabelle 4) und anschließend zwei Fraktionen zugeordnet: die erste Fraktion enthielt die ICRB-Gruppen A/B/C und die zweite Fraktion die ICRB-Gruppen D/E. Anhand dieser Fraktionen wurde der Einfluss der ICRB-Gruppen analysiert.

Tabelle 4: Verteilung der erkrankten Augen gemäß ihrer ICRB-Gruppe¹

Erstlinientherapie	ICRB-Klassifikation ¹											
	A		B		C		D		E		fehlend	
	n ²	% ³	n ²	% ³	n ²	% ³	n ²	% ³	n ²	% ³	n ²	% ³
SC ⁴	22	20,6	44	41,1	7	6,5	21	19,6	6	5,6	7	6,5
IAC ⁵	0	0,0	6	27,3	3	13,6	10	45,5	1	4,5	2	9,1
Gesamt	22	17,1	50	38,8	10	7,8	31	24,0	7	5,4	9	7,0

¹ International Classification of Retinoblastoma, Philadelphia Version (C. L. Shields et al., 2006)

² Anzahl der Augen

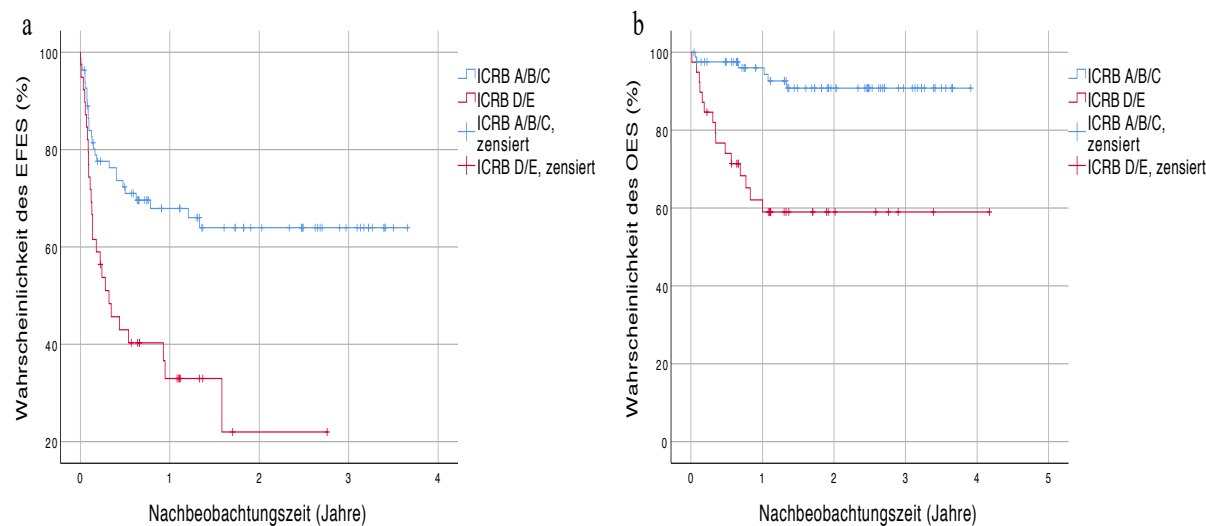
³ Prozentangaben beziehen sich auf die Zeile

⁴ Systemische Chemotherapie

⁵ Intraarterielle Chemotherapie

Das EFES und das OES aller 120 Augen der SC- und IAC-Gruppen wurde anhand der ICRB-Klassifizierung in die Gruppen ICRB A/B/C (n= 82 Augen) und ICRB D/E (n= 38 Augen) stratifiziert (Abbildung 6). Die Rate des EFES war in der Gruppe ICRB A/B/C nach einem Jahr 67,9 % und nach zwei Jahren 64 % und damit statistisch auffällig höher als in der Gruppe ICRB D/E mit 33 % nach einem Jahr und 22 % nach zwei Jahren ($p_{\text{logrank}} < 0,0005$) (Abbildung 6a). Sowohl in der Gruppe ICRB A/B/C als auch in der Gruppe ICRB D/E trat eine große Mehrheit der Rezidive innerhalb der ersten 12 Monate nach Beendigung der systemischen Chemotherapie auf. Die Rate des OES war in der Gruppe ICRB A/B/C mit 96 % nach einem Jahr und 90,8 % nach zwei Jahren statistisch auffällig höher als in der Gruppe ICRB D/E mit 62,1 % nach einem Jahr und 59 % nach zwei Jahren ($p_{\text{logrank}} < 0,0005$) (Abbildung 6b). Die Mehrzahl der beobachteten Enukleationen trat innerhalb des ersten Jahres nach Beendigung der Erstlinientherapie auf.

Auch in der Subgruppenanalyse der Patienten mit SC als Erstlinientherapie konnte ein statistisch auffälliger Einfluss der ICRB-Gruppe auf das EFES ($p_{\text{logrank}} < 0,0005$, Zwei-Jahres-EFES: ICRB A/B/C 64,6 %, ICRB D/E 20,1 %) und das OES ($p_{\text{logrank}} < 0,0005$, Zwei-Jahres-OES: ICRB A/B/C 94,9 %, ICRB D/E: 63,8 %) gezeigt werden. Nach IAC als Erstlinientherapie war ein höheres EFES und OES in den ICRB-Gruppen A/B/C im Vergleich zur ICRB-Gruppe D/E als Tendenz zu beobachten. Der Unterschied war allerdings nicht statistisch auffällig ($p_{\text{logrank}}: 0,242$, Zwei-Jahres-EFES: ICRB A/B/C 63,5 %, ICRB D/E: 45,5 %; Zwei-Jahres-OES: ICRB A/B/C 63,5 %, ICRB D/E 43,6 %: $p_{\text{logrank}}: 0,213$).



0	1	2	3	4	Zeit (Jahre)	0	1	2	3	4
					Augen unter Risiko (n)					
82	38	23	11	0	ICRB A/B/C	82	57	34	16	0
38	9	1	0	0	ICRB D/E	38	20	6	2	1

Abbildung 6: ICRB-Gruppe als Einflussfaktor des Ereignisfreien-Augenüberlebens und des Gesamtaugenüberlebens 6a: EFES aufgeteilt anhand der ICRB-Gruppe in die Fraktionen A/B/C (n= 82) und D/E (n= 38); genaue Aufteilung siehe Tabelle 4 6b: OES aufgeteilt anhand der ICRB-Gruppe in die Fraktionen A/B/C (n= 82) und D/E (n= 38); genaue Aufteilung siehe Tabelle 4

4.5 Einfluss des Diagnosealters

Die Analyse des Diagnosealters erfolgte anhand einer Gruppierung in zwei Gruppen: Die Gruppe ≤ 12 Monate enthielt alle Kinder mit Erstdiagnose vor Vollendung oder während ihres 12. Lebensmonats, während die Gruppe > 12 Monate die Kinder beinhaltete, die bei Diagnose älter als 12 Monate waren (Tabelle 5). Der Anteil der Kinder der Gruppe ≤ 12 Monate war in der Therapiegruppe SC statistisch auffällig höher als in der Therapiegruppe IAC (p-Wert $< 0,0005$).

Tabelle 5: Altersverteilung in den Gruppen SC und IAC als Erstlinientherapie

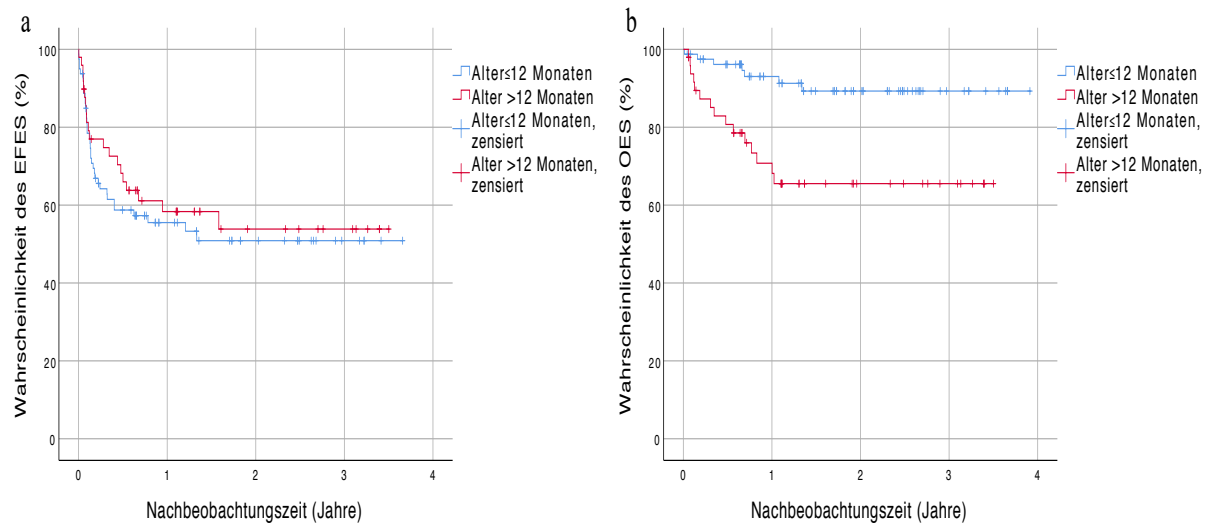
Erstlinientherapie	Diagnosealter	n ¹	% ²
SC ³	≤ 12 Monate	75	70
	> 12 Monate	32	30
	Gesamt	107	100
IAC ⁴	≤ 12 Monate	5	23
	> 12 Monate	17	77
	Gesamt	22	100

¹ Anzahl der Augen² Prozentangaben beziehen sich auf die Spalte³ Systemische Chemotherapie⁴ Intraarterielle Chemotherapie

Das EFES (Abbildung 7a) betrug für Patienten der Gruppe ≤ 12 Monate nach einem Jahr 55,5 % und nach zwei Jahren 50,9 %. Bei Patienten der Gruppe > 12 Monate war das EFES nach einem Jahr 58,3 % und nach zwei Jahren 53,9 %. Alle Ereignisse traten innerhalb der ersten zwei Jahre des Beobachtungszeitraumes auf. Zwischen den beiden Altersgruppen unterschied sich das EFES nicht statistisch auffällig ($p_{\text{logrank}}: 0,577$).

Das OES bei Patienten der Gruppe ≤ 12 Monate betrug nach einem Jahr 93 % und nach zwei Jahren 89,3 % (Abbildung 7b) und war damit statistisch auffällig höher als das OES bei Patienten der Gruppe > 12 Monate (OES nach einem Jahr 70,8 % und nach zwei Jahren 65,5 %; $p_{\text{logrank}}: < 0,005$). Alle beschriebenen Enukleationen traten innerhalb der ersten zwei Jahre der Beobachtungszeit auf.

In den beiden Subgruppenanalysen wurde kein statistisch auffälliger Unterschied des EFES und des OES nach SC oder nach IAC als Erstlinientherapie beobachtet (Zwei-Jahres-EFES: SC: ≤ 12 M.: 49,8 %, > 12 M.: 60,1 %, $p_{\text{logrank}}: 0,23$, IAC: ≤ 12 M.: 75 %, > 12 M.: 43,7 %, $p_{\text{logrank}}: 0,131$; Zwei-Jahres-OES: SC: ≤ 12 M.: 90,6 %, > 12 M.: 78,6 %, $p_{\text{logrank}}: 0,105$, IAC: ≤ 12 M.: 75 %, > 12 M.: 42,2 %, $p_{\text{logrank}}: 0,122$).



0	1	2	3	4	Zeit (Jahre)	0	1	2	3	4
					Augen unter Risiko (n)					
80	27	15	5	0	≤ 12 Monaten	80	53	31	10	0
49	21	10	6	0	> 12 Monaten	49	27	12	7	0

Abbildung 7: Alter bei Diagnose als Einflussfaktor des Ereignisfreien-Augenüberlebens und des Gesamt-Augenüberlebens
 7a: EFES bei Patienten mit einem Diagnosealter ≤ 12 Monaten (blaue Kurve) oder > 12 Monaten (rote Kurve) 7b: OES bei Patienten mit einem Diagnosealter ≤ 12 Monaten (blaue Kurve) oder > 12 Monaten (rote Kurve)

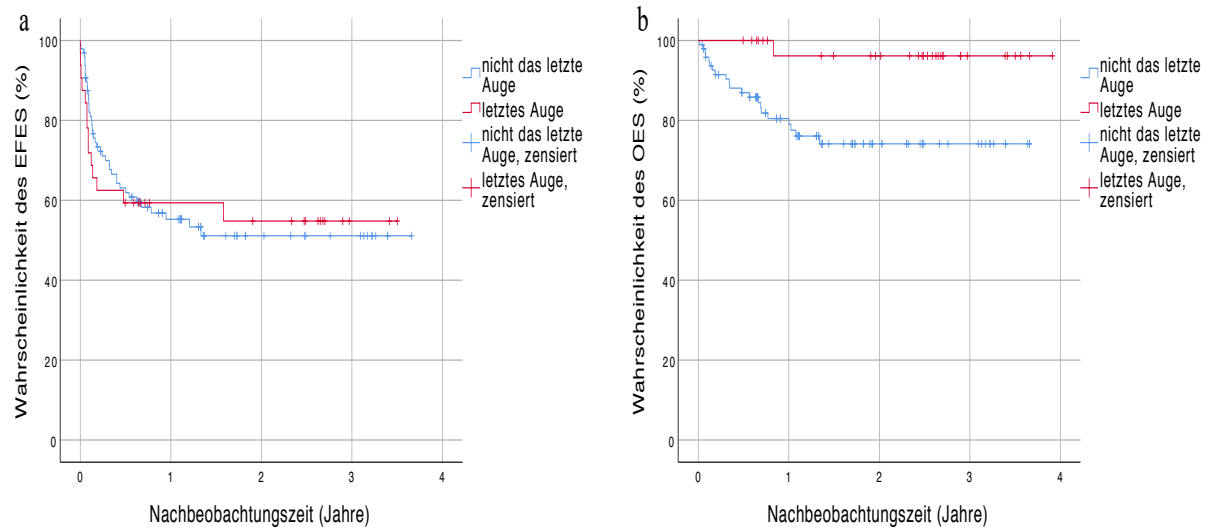
4.6 Einfluss des Faktors „Letztes Auge“

Von den 129 Augen waren 32 (24,8 %) die letzten Augen eines Patienten (rote Kurven in Abbildung 8). Die verbliebenen 97 Augen (75,2 %) waren nicht das letzte Auge eines Patienten (blaue Kurven in Abbildung 8). Das EFES (Abbildung 8a) unterschied sich nicht statistisch auffällig zwischen dem letzten und nicht-letzten Auge. So war das EFES des letzten Auges nach einem Jahr 59,4 % und nach zwei Jahren 54,8 % und das EFES des nicht-letzten Auges nach einem Jahr 55,2 % und nach zwei Jahren 51,1 % ($p_{\text{logrank}}: 0,938$). In beiden Gruppen traten alle Ereignisse innerhalb der ersten 24 Monate des Beobachtungszeitraumes auf.

Das OES (Abbildung 8b) lag für das letzte Auge nach einem und nach zwei Jahren bei 96,2 % und war damit statistisch auffällig höher als das OES beim nicht-letzten Auge mit 80,5 % nach einem Jahr und 74,1 % nach zwei Jahren ($p_{\text{logrank}}: 0,011$).

In den einzelnen Analysen der SC und der IAC als Erstlinientherapien konnte kein statistisch auffälliger Unterschied des EFES und des OES gezeigt werden. Der Trend eines hö-

heren OES in der Gruppe des letzten Auges war in beiden Gruppen sichtbar (Zwei-Jahres-EFES: SC: letztes Auge: 51,5 %; nicht-letztes Auge: 53,4 % p_{logrank} : 0,609, IAC: letztes Auge: 100 %; nicht-letztes Auge: 44 % p_{logrank} : 0,212; Zwei-Jahres-OES: SC: letztes Auge: 87 %; nicht-letztes Auge: 83,1 % p_{logrank} : 0,084, IAC: letztes Auge: 100 %; nicht-letztes Auge: 43,2 % p_{logrank} : 0,207).



0	1	2	3	4	Zeit (Jahre)	0	1	2	3	4
					Augen unter Risiko (n)					
32	13	11	2	0	letztes Auge	32	25	21	6	0
97	35	14	9	0	nicht das letzte Auge	97	55	22	11	0

Abbildung 8: „Letztes Auge“ als Einflussfaktor des Ereignisfreien-Augenüberlebens und des Gesamt-Augenüberlebens 8a: EFES der Augen, die das letzte Auge eines Patienten waren (rote Kurve) oder die dies nicht waren (blaue Kurve) 8b: OES der Augen, die das letzte Auge eines Patienten waren (rote Kurve) oder die dies nicht waren (blaue Kurve)

4.7 Einfluss der Applikation intravitrealer Chemotherapie

Die intravitreale Chemotherapie wird zur Therapie bei Augen mit einer Glaskörperaussaat eingesetzt (1.5.2.3). Wenn eine Glaskörperaussaat bei Erstdiagnose vorliegt, werden diese Augen zu den ICRB-Klassifikationen C oder D gezählt (1.4). Daher wurde im Folgenden der Effekt der IVC auf Augen dieser ICRB-Gruppen näher untersucht und im Detail dargestellt (Abbildung 9).

Da die IVC allerdings auch bei Augen anderer ICRB-Gruppen appliziert wurde, bei denen im Verlauf der Behandlung eine Glaskörperaussaat entstanden ist (Tabelle 6), wurden in

einer zweiten Analyse auch die Augen der anderen ICRB-Gruppen untersucht. Alle Untersuchungen wurden für die beiden Chemotherapieformen SC und IAC sowohl getrennt als auch gemeinsam durchgeführt.

Tabelle 6: Einteilung der Augen anhand der Erstlinientherapie und der IVC auf die verschiedenen Gruppen der ICRB-Klassifikation¹

Erst- linien- therapie	IVC ²	ICRB-Klassifikation ¹												
		A		B		C		D		E		fehlend		Gesamt n ⁵
		n ⁵	% ⁶	n ⁵	% ⁶	n ⁵	% ⁶	n ⁵	% ⁶	n ⁵	% ⁶	n ⁵	% ⁶	
SC ³	ja	1	4,2	9	37,5	1	4,2	11	45,8	1	4,2	1	4,2	24
	nein	21	25,3	35	42,2	6	7,2	10	12,0	5	6,0	6	7,2	83
IAC ⁴	ja	0	0	1	12,5	1	12,5	5	62,5	0	0	1	12,5	8
	nein	0	0	5	35,7	2	14,3	5	35,7	1	7,1	1	7,1	14

¹ International Classification of Retinoblastoma, Philadelphia Version (C. L. Shields et al., 2006)

² Intravitreale Chemotherapie

³ Systemische Chemotherapie

⁴ Intraarterielle Chemotherapie

⁵ Anzahl der Augen

⁶ Prozentangaben beziehen sich auf die Zeile

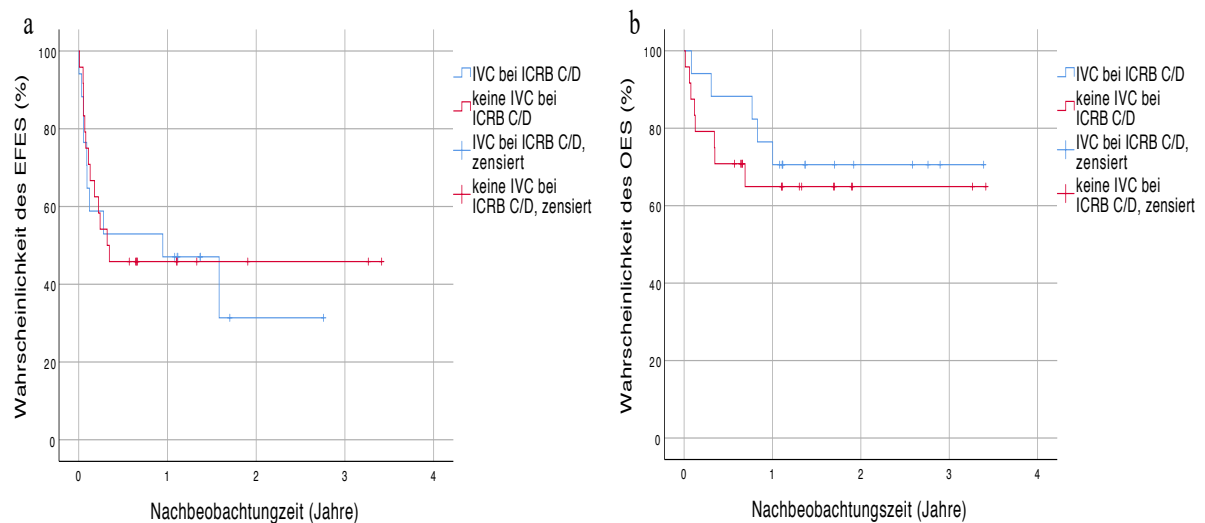
Insgesamt wurden 41 Augen als ICRB-Gruppe C oder D klassifiziert. Von diesen wurden 18 Augen (43,9 %) zusätzlich mit einer intravitrealen Chemotherapie und 23 C/D-Augen (56,1 %) ohne eine IVC therapiert. In der Gruppe mit IVC lag das EFES nach einem Jahr bei 47,1 % und nach zwei Jahren bei 31,4 % im Vergleich zu einem EFES nach einem und nach zwei Jahren von 45,8 % in der Gruppe, die keine IVC erhalten hat (Abbildung 9a). Alle beschriebenen Ereignisse traten innerhalb der ersten zwei Jahre des Beobachtungszeitraumes auf. Das EFES unterschied sich nicht statistisch auffällig zwischen den beiden untersuchten Gruppen ($p_{\text{logrank}}: 0,873$).

Die Wahrscheinlichkeit des OES in der Gruppe mit IVC-Behandlung lag nach einem und nach zwei Jahren bei 70,6 % (Abbildung 9b). Alle beschriebenen Eukleationen traten innerhalb von zwei Jahren nach Therapieende auf. Bei den 24 C/D-Augen, die keine zusätzliche IVC erhalten haben, betrug das OES nach einem Jahr 64,9 % und nach zwei Jahren ebenfalls 64,9 %. Das OES zeigte zwischen den beiden Gruppen keinen statistisch auffälligen Unterschied ($p_{\text{logrank}}: 0,507$).

In der untersuchten Kohorte der C/D-Augen konnte in den einzelnen Analysen der SC und der IAC als Erstlinientherapie kein statistisch auffälliger Unterschied des EFES und des

OES gezeigt werden (Zwei-Jahres-EFES: SC mit IVC: 26,7 %, ohne IVC: 44,4 %; p_{logrank} : 0,678, IAC mit IVC: 57,1 %, ohne IVC: 50,0 %; p_{logrank} : 0,968; Zwei-Jahres-OES: SC mit IVC: 80 %, ohne IVC: 70 %; p_{logrank} : 0,424, IAC mit IVC: 57,1 %, ohne IVC: 50 %; p_{logrank} : 0,705).

Auch die Analyse des Einflusses der IVC bei allen eingeschlossenen Augen ergab keinen statistisch auffälligen Unterschied des EFES und des OES zwischen der IAC und der SC in den einzelnen und der gemeinsamen Analyse (Zwei-Jahres-EFES: SC mit IVC: 39,5 %, ohne IVC: 56,8 %; p_{logrank} : 0,332, IAC mit IVC: 41,7 %, ohne IVC: 55,0 %; p_{logrank} : 0,951; Zwei-Jahres-OES: SC mit IVC: 79,1 %, ohne IVC: 89,4 %; p_{logrank} : 0,428, IAC mit IVC: 41,7 %, ohne IVC: 53,9 %; p_{logrank} : 0,902 und alle Augen Zwei-Jahres-EFES: mit IVC: 38,1 %, ohne IVC: 56,0 %; p_{logrank} : 0,413, Zwei-Jahres-OES: mit IVC: 69,7 %, ohne IVC: 83,8 %; p_{logrank} : 0,313).



0	1	2	3	4	Zeit (Jahre)	0	1	2	3	4
					Augen unter Risiko (n)					
18	8	1	0	0	IVC	18	13	4	1	0
23	6	2	1	0	Keine IVC	23	11	2	1	0

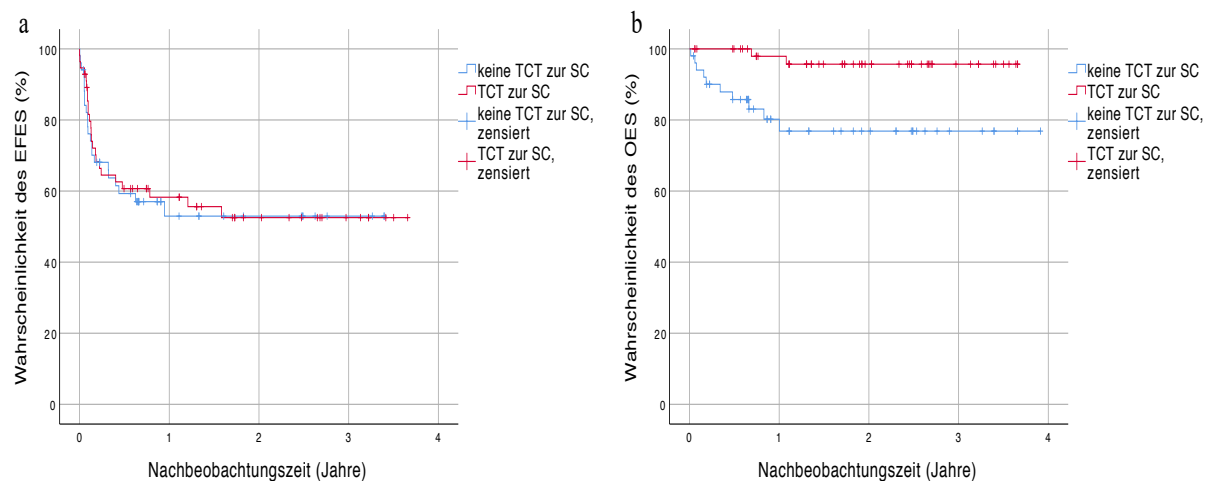
Abbildung 9: Intravitreale Chemotherapie als Einflussfaktor des Ereignisfreien-Augenüberlebens und des Gesamtaugenüberlebens 9a: EFES bei ICRB-C/D-Augen, die zusätzlich mit einer IVC behandelt wurden (rote Kurve) oder die keine IVC erhalten haben (blaue Kurve) 9b: OES von ICRB-C/D-Augen, die zusätzlich mit einer IVC behandelt wurden (rote Kurve) oder die keine IVC erhalten haben (blaue Kurve)

4.8 Einfluss der Applikation von Thermochemotherapie zusätzlich zur systemischen Chemotherapie

Im Folgenden wird der Faktor Thermochemotherapie (TCT) als mögliche Einflussgröße auf das EFES und das OES nach systemischer Chemotherapie als Erstlinientherapie untersucht. Von den 107 Augen, die augenerhaltend mit SC behandelt wurden, erhielten 56 (52,3 %) eine TCT und 51 der Augen (47,7 %) keine zusätzliche TCT (Abbildung 10).

Die Wahrscheinlichkeit des EFES unterschied sich nicht statistisch auffällig zwischen den beiden Gruppen mit und ohne TCT ($p_{\text{logrank}}: 0,811$). In der Gruppe, die zusätzlich eine TCT erhalten hat, lag das EFES nach einem Jahr bei 58,3 % und nach zwei Jahren bei 52,5 %. In der Gruppe ohne zusätzliche TCT betrug das EFES nach einem und nach zwei Jahren 52,9 %.

Das OES lag mit TCT nach einem Jahr bei 97,9 % und nach zwei Jahren bei 95,7 %, während es ohne TCT nach einem Jahr 80,2 % und nach zwei Jahren 76,9 % betrug. Das OES war nach SC mit TCT statistisch auffällig höher als ohne TCT ($p_{\text{logrank}}: < 0,005$).



0	1	2	3	4	Zeit (Jahre)	0	1	2	3	4
					Augen unter Risiko (n)					
56	24	13	6	0	TCT	56	44	24	10	0
51	13	8	3	0	Keine TCT	51	24	15	5	0

Abbildung 10: Thermochemotherapie als Einflussfaktor des Ereignisfreien-Augenüberlebens und des Gesamtaugenüberlebens nach systemischer Chemotherapie als Erstlinientherapie 10a: EFES nach systemischer Chemotherapie als Erstlinientherapie bei Augen, die zusätzlich mit einer TCT behandelt wurden (rote Kurve) oder die keine TCT erhalten haben (blaue Kurve) 10b: OES nach systemischer Chemotherapie als Erstlinientherapie bei Augen, die zusätzlich mit einer TCT behandelt wurden (rote Kurve) oder die keine TCT erhalten haben (blaue Kurve)

4.9 Untersuchung von Geschlecht, Lateralität, Anzahl der applizierten Chemotherapiezyklen und Erblichkeit als Einflussfaktoren

Die Faktoren Geschlecht, Lateralität, Anzahl der applizierten Chemotherapiezyklen und Erblichkeit wurden als mögliche Einflussgrößen auf das Zwei-Jahres-OES und das Zwei-Jahres-EFES nach SC und IAC untersucht. Die Anzahl der applizierten Chemotherapiezyklen der IAC und der SC wurden anhand einer Gruppierung, wie in Tabelle 7 dargestellt, analysiert.

Tabelle 7 Einteilung der applizierten Chemotherapiezyklen der IAC und der SC in zwei Gruppen

		IAC ¹	SC ²
Anzahl der Zyklen	Gruppe 1	≤ 2 Zyklen	≤ 5 Zyklen
	Gruppe 2	> 2 Zyklen	> 5 Zyklen

¹ Intraarterielle Chemotherapie

² Systemische Chemotherapie

Die Ergebnisse der Analysen der Faktoren Geschlecht, Lateralität, Anzahl der applizierten Chemotherapiezyklen und Erblichkeit in Bezug auf das EFES und das OES nach SC und IAC werden in Tabelle 8 gezeigt.

Tabelle 8: Analyse von Einflussfaktoren auf das EFES und das OES nach SC oder IAC als Erstlinientherapie

		Faktoren							
		Geschlecht		Lateralität		Applizierte Zyklen		Erblichkeit ⁵	
		weiblich	männlich	uni-lateral	bi-lateral	≤ 5 SC ¹ bzw. ≤ 2 IAC ²	> 5 SC ¹ bzw. > 2 IAC ²	ja	nein
SC ¹	EFES ³ %	53,4	51,3	45,9	54	41,1	58,1	50,1	52,8
		P _{logrank}		0,916		0,396		0,15	
	OES ⁴ %	88,0	86,2	86,5	86,9	77,7	92,2	87,8	86,8
		P _{logrank}		0,656		0,992		0,075	
IAC ²	EFES ³ %	41,7	58,6	44,0	keine Daten	42,5	80,0	100,0	43,4
		P _{logrank}		0,721		-		0,224	
	OES ⁴ %	41,7	57,1	43,2	keine Daten	42,2	75,0	100,0	42,8
		P _{logrank}		0,717		-		0,208	
SC ¹ und IAC ²	EFES ³ %	50,6	52,5	44,3	55,3	-	-	54,8	50,4
		P _{logrank}		0,8		0,362		-	
	OES ⁴ %	79,6	80,6	63,3	87,3	-	-	88,7	77,5
		P _{logrank}		0,868		0,005		-	

¹ Systemische Chemotherapie² Intraarterielle Chemotherapie³ bezieht sich auf das Zwei-Jahres-Ereignisfreie-Augenüberleben⁴ bezieht sich auf das Zwei-Jahres-Gesamtaugenüberleben⁵ definiert als heterozygote konstitutionell pathogene *RB1*-Variante

4.10 Zusammenfassung der Ergebnisse der univariaten Analysen und Stratifizierungen

4.10.1 Univariate Analysen des Zwei-Jahres-EFES und Stratifizierung

In der univariaten Analyse waren das Zwei-Jahres-EFES in der SC- und in der IAC-Gruppe mit 52,6 % und 50,2 % vergleichbar. In den univariaten Analysen der Einflussfaktoren auf die Gesamtkohorte hatte als einziger Faktor das Tumorstadium (gemessen anhand der ICRB-Gruppe) einen statistisch auffälligen Einfluss auf das EFES. Auch in der gesonderten Analyse der SC-Gruppe war das EFES in den ICRB-Gruppen A/B/C höher als in den ICRB-Gruppen D/E.

Die Analysen in 4.4 zeigen die unterschiedliche Zusammensetzung der IAC- und der SC-Gruppe hinsichtlich der ICRB-Klassifikation. Um den Einfluss der ungleichen Verteilung der ICRB-Gruppen in den beiden Behandlungsfractionen darzustellen, erfolgte die Analyse des Zwei-Jahres-EFES in Strata.

Tabelle 9: Analyse des Zwei-Jahres-EFES nach SC und IAC stratifiziert nach ICRB-Gruppen A/B/C und D/E

	SC ¹		IAC ²	
	EFES ³	Augenanzahl (n)	EFES ³	Augenanzahl (n)
ICRB A/B/C ⁴	64,6 %	73	63,5 %	9
ICRB D/E ⁴	20,1 %	27	45,5 %	11
Keine Angaben		7		2
Zusammen	52,6 %	107	50,2 %	22

¹ Systemische Chemotherapie

² Intraarterielle Chemotherapie

³ Bezieht sich auf das Zwei-Jahres-Ereignisfreie-Augenüberleben

⁴ International Classification of Retinoblastoma, Philadelphia Version (C. L. Shields et al., 2006)

Das Zwei-Jahres-EFES im Strata der Tumore ICRB A/B/C war mit 64,6 % in der SC-Gruppe und 63,5 % in der IAC-Gruppe ähnlich. Im Strata der Tumore der Gruppe D/E erschien das Zwei-Jahres-EFES in der SC-Gruppe mit 20,1 % tendenziell niedriger als in der IAC-Gruppe mit 45,5 % (Tabelle 9). Bei der Auswertung der gesamten Gruppe lag das Zwei-Jahres-EFES in der Analyse beider Therapieformen ohne Stratifizierung bei 52,6 % nach SC und 50,2 % nach IAC.

Die Untersuchung des Zwei-Jahres-EFES nach Stratifizierung anhand der Lateralität, letztes Auge und Diagnosealter zeigten keinen relevanten Unterschied zwischen den Analysen der Therapieformen und den Stratifizierungen (Ergebnisse nicht dargestellt).

4.10.2 Univariate Analysen des Zwei-Jahres-OES und Stratifizierung

In der univariaten Analyse war das Zwei-Jahres-OES in der SC-Gruppe deutlich höher als in der IAC-Gruppe. In den Analysen der Einflussfaktoren auf die Gesamtkohorte waren das Tumorstadium (gemessen anhand der ICRB-Klassifikation), das Diagnosealter, der Faktor „Letztes Auge“ und die Lateralität statistisch auffällige Einflussgrößen auf das OES. Augen von Kindern mit einem Diagnosealter ≤ 12 Monaten, mit betroffenem letztem Auge und einer bilateralen Erkrankung zeigten ein statistisch auffällig höheres OES. In der Gruppe der SC war zusätzlich das OES nach Applikation der TCT höher als ohne eine zusätzliche TCT. Die Untersuchungen des Zwei-Jahres-OES anhand einer Stratifizierung nach ICRB-Gruppe, Lateralität, letztes Auge und Diagnosealter zeigten keinen relevanten Unterschied zwischen den Analysen der Therapieformen und den Stratifizierungen, weshalb diese hier nicht dargestellt sind.

4.11 Multivariate Analyse

In den multivariaten Analysen in den Tabellen 10 und 12 wurden die Art der augenerhaltenden Chemotherapie (IAC versus SC) und in den Tabellen 11 und 13 der Einflussfaktor TCT (mit versus ohne TCT nach SC) auf das EFES und das OES untersucht. Zusätzlich wurden in allen Analysen die Faktoren ICRB-Gruppe (in der Ausprägung ICRB D/E versus ICRB A/B/C), Lateralität (bilateral versus unilateral), IVC (mit versus ohne IVC), Diagnosealter (in den zwei Gruppen > 12 Monaten versus ≤ 12 Monaten) und „Letztes Auge“ (Behandlung des letzten Auges versus Behandlung des nicht-letzten Auges) hinsichtlich ihres Einflusses analysiert, wobei die Referenz die jeweils erstgenannte Ausprägung der zu vergleichenden Faktoren war. Ein Hazard Ratio von < 1 deutete auf eine Überlegenheit der Referenz und ein Hazard Ratio von > 1 auf eine Überlegenheit des Vergleichsparameters hin.

4.11.1 Multivariate Analyse des EFES

In der Analyse des EFES (Tabelle 10) war das Tumorstadium die einzige statistisch auffällige Einflussgröße. Augen der ICRB-Gruppe A/B/C zeigten ein höheres EFES als Augen der ICRB-Gruppe D/E.

Tabelle 10: Multivariate Analyse des EFES nach SC versus IAC

Faktoren	Referenz	Vergleichsparameter	Hazard Ratio ⁵	95% - Konfidenzintervall	P-Wert
Erstlinientherapie	IAC ³	SC ⁴	0,74	0,23 - 2,36	0,61
ICRB-Gruppe ¹	D/E	A/B/C	4,56	1,99 - 10,4	< 0,005
Lateralität	Bilateral	Unilateral	0,64	0,23 - 1,83	0,41
IVC ²	ja	nein	0,88	0,39 - 1,96	0,75
Diagnosealter	> 12 Monate	≤ 12 Monate	0,45	0,19 - 1,07	0,07
Letztes Auge	ja	nein	1,55	0,65 - 3,69	0,32

¹ International Classification of Retinoblastoma, Philadelphia Version (C. L. Shields et al., 2006)

² Intravitreale Chemotherapie

³ Intraarterielle Chemotherapie

⁴ Systemische Chemotherapie

⁵ Hazard Ratio < 1 deutet auf Überlegenheit der Referenz gegenüber dem Vergleichsparameter hin;
Hazard Ratio > 1 deutet auf Überlegenheit des Vergleichsparameters gegenüber der Referenz hin

In der Untersuchung des EFES nach SC mit TCT versus ohne zusätzliche TCT (Tabelle 11) waren das Tumorstadium und das Alter bei Diagnose statistisch auffällige Einflussgrößen. So zeigten Augen der ICRB-Gruppe A/B/C im Vergleich zu Augen der ICRB-Gruppe D/E und Kinder mit einem Diagnosealter von > 12 Monaten im Vergleich zu Kindern mit einem Diagnosealter von ≤ 12 Monaten ein statistisch auffällig höheres EFES.

Tabelle 11: Multivariate Analyse des EFES nach SC mit TCT versus ohne TCT

Faktoren	Referenz	Vergleichsparameter	Hazard Ratio ⁴	95% - Konfidenzintervall	P- Wert
TCT ¹	ja	nein	0,75	0,31 - 1,80	0,52
ICRB-Gruppe ²	D/E	A/B/C	5,47	2,11 - 14,2	$< 0,005$
Lateralität	Bilateral	Unilateral	0,71	0,23 - 2,22	0,55
IVC ³	ja	nein	0,94	0,36 - 2,45	0,89
Diagnosealter	> 12 Monate	≤ 12 Monate	0,28	0,10 - 0,81	0,017
Letztes Auge	ja	nein	1,89	0,74 - 4,83	0,18

¹ Thermochemotherapie

² International Classification of Retinoblastoma, Philadelphia Version (C. L. Shields et al., 2006)

³ Intravitreale Chemotherapie

⁴ Hazard Ratio < 1 deutet auf Überlegenheit der Referenz gegenüber dem Vergleichsparameter hin;
Hazard Ratio > 1 deutet auf Überlegenheit des Vergleichsparameters gegenüber der Referenz hin

4.11.2 Multivariate Analyse des OES

In der Analyse des OES (Tabelle 12) war der Einfluss der Faktoren ICRB-Gruppe und „Letztes Auge“ statistisch auffällig. Augen der ICRB-Gruppe A/B/C zeigten ein höheres OES als Augen der ICRB-Gruppe D/E. Zudem war das OES bei dem letzten Auge höher als wenn es sich nicht um das letzte Auge eines Patienten handelte.

Tabelle 12: Multivariate Analyse des OES nach SC versus IAC

Faktoren	Referenz	Vergleichsparameter	Hazard Ratio ⁵	95% - Konfidenzintervall	P- Wert
Erstlinientherapie	IAC ³	SC ⁴	3,59	0,50 - 25,9	0,21
ICRB-Gruppe ¹	D/E	A/B/C	7,7	1,88 - 31,6	< 0,005
Lateralität	Bilateral	Unilateral	3,02	0,43 - 21,2	0,27
IVC ²	ja	nein	0,63	0,16 - 2,51	0,51
Diagnosealter	> 12 Monate	≤ 12 Monate	2,13	0,50 - 9,07	0,31
Letztes Auge	ja	nein	0,06	0,01 - 0,59	0,02

¹ International Classification of Retinoblastoma, Philadelphia Version (C. L. Shields et al., 2006)

² Intravitreale Chemotherapie

³ Intraarterielle Chemotherapie

⁴ Systemische Chemotherapie

⁵ Hazard Ratio < 1 deutet auf Überlegenheit der Referenz gegenüber dem Vergleichsparameter hin;

Hazard Ratio > 1 deutet auf Überlegenheit des Vergleichsparameters gegenüber der Referenz hin

Die Analyse des OES nach SC mit oder ohne TCT (Tabelle 13) wies auf, dass mehr Augen nach zusätzlicher TCT erhalten werden konnten als ohne eine TCT. Die Faktoren ICRB-Gruppe und „Letztes Auge“ zeigten einen statistisch auffälligen Einfluss auf das OES. Augen der ICRB-Gruppe A/B/C zeigten ein höheres OES als Augen der ICRB-Gruppe D/E und das OES bei dem letzten Auge war höher als das OES bei dem nicht-letzten Auge eines Patienten.

Tabelle 13: Multivariate Analyse des OES nach SC mit TCT versus ohne TCT

Faktoren	Referenz	Vergleichsparameter	Hazard Ratio ⁴	95% - Konfidenzintervall	P- Wert
TCT ¹	ja	nein	0,09	0,01 - 0,781	0,029
ICRB-Gruppe ²	D/E	A/B/C	9,84	1,59 - 60,8	0,014
Lateraltät	Bilateral	Unilateral	3,76	0,38 - 36,9	0,26
IVC ³	ja	nein	0,51	0,07 - 3,62	0,50
Diagnosealter	> 12 Monate	≤ 12 Monate	1,22	0,18 - 8,37	0,84
Letztes Auge	ja	nein	0,05	0,004 - 0,79	0,033

¹ Thermochemotherapie

² International Classification of Retinoblastoma, Philadelphia Version (C. L. Shields et al., 2006)

³ Intravitreale Chemotherapie

⁴ Hazard Ratio < 1 deutet auf Überlegenheit der Referenz gegenüber dem Vergleichsparameter hin;
Hazard Ratio > 1 deutet auf Überlegenheit des Vergleichsparameters gegenüber der Referenz hin

5 DISKUSSION

In dieser Dissertation wurde die Wirksamkeit der systemischen und intraarteriellen Chemotherapie als augenerhaltende Behandlung des intraokulären Retinoblastoms in Deutschland untersucht. Als Endpunkte zur Beurteilung der Wirksamkeit wurde das Zwei-Jahres-Ereignisfreie-Augenüberleben und das Zwei-Jahres-Gesamtaugenüberleben gewählt. Zusätzlich wurde der Einfluss verschiedener Faktoren auf diese beiden Endpunkte univariat und multivariat analysiert. Bereits die Gegenüberstellung der klinischen Charakteristika zwischen den beiden Patientengruppen zeigte allerdings deutliche Unterschiede, was einen direkten Vergleich zwischen der Wirksamkeit der systemischen und der lokalen Chemotherapie in dieser Kohorte erschwert. Die Unterschiede in der Gruppenzusammensetzung reflektieren jedoch die unterschiedlichen Indikationsstellungen und Anwendungsbereiche beider Therapien im klinischen Alltag. Obwohl die Therapiezuordnung der SC und der IAC für den klinischen Alltag so wesentlich ist, liegt für diese nur sehr wenig Evidenz vor. Dies unterstreicht die Bedeutung der in dieser Dissertation durchgeführten Analysen zur Wirksamkeit der beiden augenerhaltenden Therapien und der möglichen Einflussfaktoren auf die Wirksamkeit beider Behandlungen.

Die Ergebnisse der Untersuchungen werden im Folgenden diskutiert, indem sowohl mögliche Interpretationsansätze erörtert als auch die Ergebnisse in Bezug auf den Stand der aktuellen Forschung eingeordnet und kritisch diskutiert werden. Hier ist insbesondere die Relevanz für den klinischen Alltag in der Behandlung des Retinoblastoms von Interesse. Die Aussagekraft der Ergebnisse wird anschließend durch die Darlegung der Stärken und der Limitationen dieser Dissertation aufgezeigt.

5.1 Wahl der Endpunkte

In dieser Dissertation wurde der Erfolg der systemischen und der intraarteriellen Chemotherapie anhand der Endpunkte „Zwei-Jahres-Ereignisfreies-Augenüberleben“ und „Zwei-Jahres-Gesamtaugenüberleben“ untersucht. Für beide Endpunkte wurde jeweils das *Ende* der Erstlinientherapie als Startpunkt des Beobachtungszeitraumes festgelegt. Auf diese Weise konnte eine verbesserte Vergleichbarkeit der beiden Chemotherapieformen gewährleistet werden, da die Behandlung mit systemischer Chemotherapie im Mittel länger dauerte als die Therapie mit intraarterieller Chemotherapie (Mittelwert SC: 121 Tage (4 Monate); IAC: 38,6 Tage (1,3 Monate), Median bei SC: 4,1 Monate, IAC: 1,1 Monate; p-Wert:

$< 0,0005$). Wäre hingegen der Therapiebeginn als Start des Beobachtungszeitraums gewählt worden, wäre es zu einer Verfälschung der ereignisfreien Dauer gekommen, da bei gleichem Beobachtungszeitraum die behandlungsfreie Zeit nach systemischer Chemotherapie kürzer gewesen wäre als nach einer Behandlung mit IAC. Dieses Vorgehen bestätigte sich dadurch, dass die Rezidive bei beiden Therapieformen in einem vergleichbaren Intervall nach Ende der Chemotherapie diagnostiziert wurden (Intervall bis Rezidiv nach SC: Median: 7,7 Monate, Spannweite: 43,9 Monate; nach IAC: Median: 10,6 Monate, Spannweite: 37,7 Monate). In einer Studie, in der ICRB-D-Augen nach Behandlung mit IAC und SC verglichen und der Therapiebeginn als Start der Beobachtungszeit gewählt wurde, traten Rezidive nach der IAC früher als nach der SC auf (Munier et al., 2017). Auch in nicht dargestellten Analysen der Kohorte dieser Dissertation wurde deutlich, dass bei Festlegung des Beobachtungsintervalls ab Beginn der Therapie Rezidive nach systemischer Chemotherapie im Mittel circa drei Monate später auftraten als nach intraarterieller Chemotherapie. Dieses Intervall entspricht dem Unterschied zwischen der Behandlungsdauer bei systemischer und intraarterieller Chemotherapie.

Der Zeitpunkt „zwei Jahre“ wurde als Ende der Beobachtungszeit gewählt, da in sämtlichen Analysen dieser Dissertation alle Ereignisse innerhalb der ersten 24 Monate nach Therapieende auftraten. Nach zwei Jahren konnte somit eine valide Aussage über das OES und das EFES in den durchgeführten Analysen getroffen werden. Dies ist im Einklang mit den Ergebnissen einer großen retrospektiven Studie, die zeigte, dass Rezidive in der Behandlung von Retinoblastomen zur überwiegenden Mehrzahl innerhalb der ersten zwei Jahre nach Therapieende auftraten (C. L. Shields et al., 2020).

5.2 Vergleich EFES nach SC und nach IAC

In der hier präsentierten Beobachtungsstudie war der Unterschied zwischen dem Zweijahres-EFES der systemischen und der intraarteriellen Chemotherapie nicht statistisch auffällig. Durch die unterschiedliche Gruppenzusammensetzung in dieser Dissertation ist der Vergleich zwischen den beiden Therapiegruppen allerdings nur eingeschränkt möglich. Das Tumorstadium war der einzige Faktor mit statistisch auffälligem Einfluss auf das EFES in dieser Dissertation. So war das EFES bei ICRB-A/B/C-Augen in der Gesamtkohorte statistisch auffällig höher als das bei fortgeschritten erkrankten ICRB-D/E-Augen. Innerhalb der Gruppe der IAC ist der Anteil der Augen mit einer ICRB-Gruppierung D oder E höher als in der Gruppe SC. Dies kann eine Verzerrung der Ergebnisse bedingen, so dass

das EFES weiterführend in Strata analysiert wurde. Das Zwei-Jahres-EFES in der Strata der ICRB-A/B/C-Augen war nach IAC und SC vergleichbar, während in der Strata der fortgeschrittenen ICRB-D/E-Augen das Zwei-Jahres-EFES nach IAC tendenziell höher war als nach SC. Die hier gezeigte Tendenz zur Überlegenheit der IAC bei fortgeschrittenen Tumoren entspricht dem aktuellen Stand der Forschung (Chen et al., 2018; Manjandavida et al., 2019; Munier et al., 2017). Diese Überlegenheit der IAC bei fortgeschrittenen intraokulären Tumorstadien ist beim Vergleich der Gesamtkohorte möglicherweise aufgrund der unterschiedlichen Gruppenzusammensetzung der SC- bzw. der IAC-Gruppe in der vorliegenden Dissertation nicht sichtbar. Dieses Phänomen erscheint analog zu einem „Simpson-Paradoxon“. Das Simpson-Paradoxon beschreibt eine Scheinkorrelation in der Auswertung von gruppierten Daten, in denen innerhalb der Fraktionen eine Ungleichverteilung einer bedeutsamen Größe vorliegt und es aufgrund dieser in der Analyse der Daten zu verzerrten Ergebnissen kommen kann (Hammer et al., 2009). Dieser systematische Fehler entsteht durch Zuordnung der Therapien aufgrund anderer klinischer Faktoren, die selbst einen Einfluss auf das EFES haben. Bei der Betrachtung der stratifizierten Auswertungen muss die geringe Anzahl der Patienten, besonders in der Gruppe der IAC, beachtet werden, die durch die Aufteilung in Strata weiter verringert wird. Dadurch ist auch die Aussagekraft der stratifizierten Analysen deutlich eingeschränkt, bietet aber dennoch relevante Hinweise auf das Vorliegen eines Simpson-Paradoxons und ist für die Auswertung zur Vermeidung und Detektion von möglicherweise verzerrten Ergebnissen wesentlich. In der untersuchten Kohorte dieser Dissertation wurden statistisch auffällig mehr ICRB-D/E-Augen mit IAC behandelt als mit SC. Dies steht im Einklang mit der Literatur. Augen der fortgeschrittenen ICRB-Gruppen D/E sind schwierig zu therapieren und haben eine schlechtere Prognose (Dalvin et al., 2020). In der Literatur wird die IAC bei fortgeschrittenen Tumoren als wirksamer als die SC angesehen, weshalb schwerer betroffene Augen eher mit IAC als Erstlinientherapie behandelt werden (Chen et al., 2018; Manjandavida et al., 2019; Munier et al., 2017). Zudem demonstrierten Manjandavida et al. in einer systematischen Zusammenschau der Literatur, dass die IAC bei ICRB-D/E-Augen im Vergleich zu der SC bessere Ergebnisse im Augenerhalt zeigte (Manjandavida et al., 2019).

In der Literatur gibt es, wie eingangs dargestellt, nur wenige Arbeiten, die sich mit einem Vergleich zwischen der intraarteriellen und der systemischen Chemotherapie bei Retinoblastompatienten beschäftigen. In einer retrospektiven Studie mit einem Beobachtungszeitraum von 17 Jahren wurden 23 ICRB-D-Augen nach SC als Erstlinientherapie mit

25 ICRB-D-Augén nach IAC als Erstlinientherapie verglichen (Munier et al., 2017). Munier et al. beschrieben, dass 52,2 % der Augen, die mit SC behandelt wurden ($n=12$) und 24 % der Augen, die mit IAC behandelt wurden ($n=6$), ein Rezidiv aufwiesen (Munier et al., 2017). In der gleichen Studie führte die Therapie bei ICRB-D-Augén mit IAC zu einer besseren Tumorkontrolle, weniger Rezidiven und weniger Enukleationen als die Therapie mit SC. Die Autoren schlussfolgerten, bei ICRB-D-Augén mit IAC zu behandeln und nur bei folgenden Ausnahmen SC zu empfehlen: bei anatomischen Verhältnissen, die eine Therapie mit IAC unmöglich machen, bei einer bilateral zu behandelnden Erkrankung des Kindes oder bei einem für die Behandlung mit IAC zu jungen Alter des Kindes (Munier et al., 2017). In der Kohorte der ICRB-D/E-Augén dieser Dissertation (SC $n=27$, IAC $n=11$) traten bei 54,5 % der IAC-Gruppe ($n=6$) und bei 70,3 % der SC-Gruppe ($n=19$) Rezidive auf. Bei Vergleich dieser Werte mit den Ergebnissen der Arbeit von Munier et al. fällt auf, dass bei Munier et al. sowohl nach der SC als auch nach IAC weniger Rezidive auftraten. Dies liegt möglicherweise daran, dass Munier et al. lediglich Augen der ICRB-Gruppe D betrachteten und in dieser Dissertation Augen der ICRB-Gruppe D und E zusammen analysiert wurden. Tumore der ICRB-Gruppe E sind größer und mit mehr Risikofaktoren assoziiert als Tumore der ICRB-Gruppe D, weshalb das häufigere Auftreten von Rezidiven in der Kohorte dieser Dissertation möglicherweise durch die Hinzunahme der ICRB-E-Augén begründet sein kann (C. L. Shields et al., 2006). Vergleichbar zu den Ergebnissen der Studie von Munier et al. war jedoch, dass in der Analyse dieser Dissertation in der Gruppe der ICRB-D-Augén in der Tendenz ebenfalls weniger Rezidive nach IAC als nach SC auftraten (Munier et al., 2017). In der Studie traten die Rezidive nach IAC früher als nach SC auf, jedoch wurde das Zeitintervall vom Therapiebeginn bis zu dem ersten Rezidiv gemessen (Munier et al., 2017). Wie bereits beschrieben wurde auch in der präsentierten Kohorte dieser Dissertation ein längeres Zeitintervall vom Therapiestart bis Rezidiv nach SC im Vergleich zur IAC beobachtet. Zur Interpretation der Studie von Munier et al. muss also die geringe Anzahl von Patienten, der retrospektive Charakter, der im Vergleich zu dieser Dissertation differierende Beobachtungszeitraum und die ausschließliche Betrachtung von Augen der ICRB-Gruppen D beachtet werden (Munier et al., 2017). Insgesamt kann die von Munier et al. und Manjandavida et al. dargestellte Überlegenheit der IAC gegenüber der SC in der Gruppe der ICRB-D/E-Augén in der hier vorgelegten Dissertation in der Tendenz bestätigt werden, da sich in der stratifizierten Analyse der ICRB-D/E-Augén ein besseres Zwei-Jahres-EFES nach IAC im Vergleich zur SC zeigte. Die Unterschiede waren jedoch nicht statistisch auffällig.

Die einzige Metaanalyse, die sich mit dem direkten Vergleich zwischen IAC und SC befasst, beinhaltet Studien mit insgesamt 1096 Augen, die primär mit SC behandelt wurden, und 445 Augen, die initial mit IAC therapiert wurden (Chen et al., 2018). In dieser Metaanalyse konnte gezeigt werden, dass es in der gemeinsamen Betrachtung aller ICRB-Gruppen keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich des Auftretens von Rezidiven oder Metastasen nach den jeweiligen Erstlinientherapien IAC und SC gab (Chen et al., 2018). Die Analysen dieser vorliegenden Dissertation zeigen in Bezug auf das Auftreten von Rezidiven vergleichbare Resultate, da ebenfalls kein statistisch auffälliger Unterschied zwischen den augenerhaltenden Chemotherapien im EFES bei der gemeinsamen Betrachtung aller ICRB-Gruppen gefunden werden konnte. Dies sollte in weiteren Analysen mit einer erhöhten Fallzahl näher untersucht werden.

5.3 Vergleich OES nach IAC und SC

Neben dem EFES wurde das OES als Endpunkt in dieser Dissertation untersucht, da jede Therapie in diesem Feld den Erhalt des Auges als Ziel hat. In der univariaten Analyse dieser Dissertation ist das OES in der SC-Gruppe statistisch auffällig höher als in der IAC-Gruppe, was sowohl der aufgestellten Eingangshypothese als auch Erkenntnissen anderer Arbeitsgruppen widerspricht. In mehreren Studien konnte gezeigt werden, dass vor allem bei Augen der ICRB-Gruppe D die IAC ein höheres OES aufwies als die SC (Chen et al., 2018; Munier et al., 2017; C. L. Shields et al., 2016). Eine Metaanalyse zeigte sogar, dass die IAC in sämtlichen Tumorstadien ein besseres OES erzielte als die SC (Chen et al., 2018). In der Interpretation des OES in dieser Dissertation müssen jedoch einige Einschränkungen beachtet werden. In den Gegenüberstellungen zwischen den beiden Therapiegruppen wurde deutlich, dass sich nicht nur die Indikationsstellung für die Wahl der Erstlinientherapie und damit die klinischen Charakteristika der Gruppe, sondern auch die Wahl der Zweitlinientherapie zwischen den beiden Gruppen deutlich unterschieden. So wurden als Zweitlinientherapien nach IAC alle Augen enukleiert, während nach der SC in der deutlichen Mehrzahl der Fälle augenerhaltend behandelt wurde. Beim Vergleich des OES zwischen diesen beiden Gruppen besteht dadurch ein Bias zum Nachteil der IAC. Die Gründe für dieses unterschiedliche therapeutische Vorgehen in Bezug auf die Zweitlinientherapien beruhen auf folgenden Umständen: Erstens ist der Anteil der fortgeschrittenen ICRB-Gruppe D/E bei Patienten, die die IAC bekommen haben, höher als bei Patienten nach SC. Wie oben beschrieben gilt die IAC bei diesen fortgeschrittenen Augen in der Li-

teratur als wirksamer als die SC (Chen et al., 2018; Manjandavida et al., 2019; Munier et al., 2017). Dies hat einen starken Einfluss auf das Therapiemanagement des Retinoblastoms. So wurde in einem gemeinsamen Bericht von vier führenden Arbeitsgruppen weltweit zu ihren angewandten Therapiestrategien bei Retinoblastomen deutlich, dass wenn eine augenerhaltende Therapie als möglich erachtet wird, alle vier Zentren bei unilateral erkrankten Augen der ICRB-Gruppen D/E als Standard zunächst mit IAC und nicht mit SC behandeln (Abramson, Shields, et al., 2015). Der systemischen Chemotherapie kommt in diesen Zentren keine Rolle zu, auch nicht in der Rezidivtherapie dieser Augen (Abramson, Shields, et al., 2015). Nur in Einzelfällen, in denen die IAC aufgrund des Alters des Kindes noch nicht verabreicht werden konnte, wurde die SC zur Überbrückung als Erstlinientherapie appliziert und dann zur IAC gewechselt, sobald die Kinder das vorgegebene Alter erreicht hatten (Abramson, Shields, et al., 2015). Bei bilateral erkrankten Augen der ICRB-Gruppen D/E behandelten drei Arbeitsgruppen auch diese Patienten primär mit IAC. Eine Arbeitsgruppe nutzte in dieser Situation zunächst die SC und nur nach Versagen dieser Erstlinientherapie die IAC (Abramson, Shields, et al., 2015). Es wird deutlich, dass in keinem der beschriebenen führenden Zentren bei unilateralen oder bilateralen ICRB-D/E-Augen nach Applikation der IAC standardmäßig noch eine weitere augenerhaltende Therapie angewendet wurde (Abramson, Shields, et al., 2015). Dieses Vorgehen entspricht auch den beobachteten Therapieabläufen dieser Dissertation und macht deutlich, dass in der präsentierten Kohorte und auch in den führenden Zentren weltweit, nach SC deutlich häufiger augenerhaltend therapiert wurde als nach IAC (Abramson, Shields, et al., 2015).

Zweitens wurde die IAC in der präsentierten Kohorte dieser Dissertation häufiger bei unilateral betroffenen Augen als Alternative zur primären Enukleation eingesetzt als die SC. Die SC wird aufgrund systemischer Nebenwirkungen bei unilateral erkrankten Kindern selten verwendet und die IAC in dieser Situation bevorzugt (Abramson, Shields, et al., 2015).

Unilateral erkrankte Augen, die häufiger eine höhere ICRB-Gruppe aufweisen und öfter mit IAC als Erstlinientherapie behandelt werden, werden bei einem Rezidiv häufiger enukleiert (Abramson, Fabius, et al., 2015; C. L. Shields et al., 2016). Bilateral erkrankte Augen werden dahingegen häufiger mit SC therapiert, zeigen niedrigere ICRB-Gruppen und werden bei Rezidiven öfter mit weiteren augenerhaltenden Therapien behandelt (Abramson, Shields, et al., 2015; Kaliki et al., 2019). Dies zeigt, dass nicht das Versagen der Erstlinientherapie, sondern insbesondere der Einfluss dieser Faktoren den Augenerhalt und damit das OES beeinflusst und das höhere OES nach SC wesentlich bedingt. Die Einflussgröße

„Letztes Auge“ eines Patienten ist mit dem Einflussfaktor Lateralität verbunden, da diese Einflussgröße fast ausschließlich bei bilateral erkrankten Kindern auftritt. Die Therapieentscheidung ist nicht nur vom betroffenen Auge, sondern auch vom Sehvermögen des kontralateralen Auges abhängig (Abramson, Fabius, et al., 2015; Abramson, Shields, et al., 2015). Bei unilateraler Erkrankung führt eine Enukleation zu einer schnellen Heilung und das Sehvermögen wird durch ein gesundes kontralaterales Auge gesichert, weshalb vor der Einführung der IAC die Mehrzahl der Augen in dieser Situation enukleiert wurde (Abramson, Fabius, et al., 2015; Soliman et al., 2015). Seit der Einführung der IAC im Jahr 2008 in der Schweiz ist die primäre Enukleationsrate bei unilateralen Retinoblastomen im Vergleich zu den Jahren 1997-2008 deutlich gesunken (Munier et al., 2017). Abramson et. al aus den USA konnten zeigen, dass sich die primäre Enukleationsrate von unilateral betroffenen Augen der ICRB-Gruppen D/E nach Einführung der IAC im Jahr 2006 von > 95 % vor Einführung der IAC bis auf 7,4 % im Jahr 2014 verringert hat (Abramson, Fabius, et al., 2015). Entsprechend dem Therapiemanagement weltweit, wurden in der vorliegenden Kohorte dieser Dissertation fortgeschrittene unilateral betroffene Augen bevorzugt mit IAC behandelt.

Die Entscheidung der Zweitlinientherapie zwischen weiterer augenerhaltender Therapie oder Enukleation ist maßgeblich von den beschriebenen Faktoren abhängig und beeinflusst und verzerrt offensichtlich das OES. Die Auswertung des OES in dieser Dissertation spiegelt die Verzerrung durch diese Zusammenhänge sehr deutlich wider. Daher liegt hier ein weiterer systematischer Bias vor und das OES eignet sich demnach nicht, um eine Aussage über die Wirksamkeit der beiden Therapien im Vergleich treffen zu können. Aufgrund der offensichtlichen Bedeutung der Analyse des OES als Endpunkt für eine augenerhaltende Therapie wurde dieser Endpunkt trotz des systematischen Bias univariat und multivariat untersucht. Unter 5.4 wird der Einfluss der Faktoren, die das OES beeinflussen, einzeln diskutiert.

5.4 Einflussfaktoren auf das EFES und OES

Der statistisch auffällige Einfluss der ICRB-Gruppe auf das Zwei-Jahres-EFES und das Zwei-Jahres-OES wurde in der gesamten Kohorte und nach SC als Erstlinientherapie in der univariaten Analyse deutlich. Die Ergebnisse zeigten, dass das EFES bei Augen der ICRB-Gruppen A/B/C statistisch auffällig höher war als bei Augen der ICRB-Gruppen D/E. Auch bei der IAC konnte eine Tendenz in die gleiche Richtung beobachtet werden. Aller-

dings war dieser Unterschied bei der niedrigen Anzahl der Patienten in der IAC-Gruppe ($n=22$, mit ICRB A/B/C $n=9$, D/E $n=11$) weder für das EFES noch das OES statistisch auffällig. Der in der vorliegenden Dissertation prognostisch günstige Parameter einer niedrigeren ICRB-Gruppe im Hinblick auf den Augenerhalt und das Ereignisfreie-Augenüberleben nach systemischer Chemotherapie steht im Einklang mit den Ergebnissen anderer Studien (Dalvin et al., 2020; C. L. Shields et al., 2020; C. L. Shields et al., 2016; C. L. Shields et al., 2006).

Der Einflussfaktor „Letztes Auge“ hatte einen statistisch auffälligen Effekt auf das OES, aber nicht auf das EFES nach SC und IAC als Erstlinientherapie. Es wird deutlich, dass das OES durch die Therapieentscheidungen der behandelnden Ärzte beeinflusst werden konnte, während sich das EFES unabhängiger von iatrogenen Einflussfaktoren darstellte. Bei Patienten mit Befall des letzten Auges wurde statistisch auffällig häufiger augenerhaltend behandelt als das Auge entfernt. Somit konnte das letzte Auge eines Patienten deutlich häufiger erhalten werden als das Auge, das nicht das letzte Auge eines Patienten war. Der Faktor „Letztes Auge“ ist somit für die Wahl der Therapie im klinischen Alltag außerordentlich relevant und spiegelt das unterschiedliche Vorgehen und die hoch individualisierten Therapieentscheidungen in der Behandlung des Retinoblastoms wider (Temming et al., 2013).

Darüber hinaus lehnen manche Familien, wie eingangs beschrieben, vor allem initial eine Enukleation aufgrund der Sorge vor einem sozialen Stigma und einer verminderten Lebensqualität des Kindes oder dem Glauben an alternative Behandlungsmöglichkeiten ab (Olteanu et al., 2016). Diese Aspekte gewinnen besonderes Gewicht in der Behandlung des letzten Auges eines Patienten, da dieser nach einer Enukleation erblinden würde und die Gefahr eines sozialen Stigmas und einer verminderten Lebensqualität möglicherweise noch einmal verstärkt würde.

In der vorliegenden Dissertation zeigte sich kein Unterschied zwischen einem erblichen und einem nicht-erblichen Retinoblastom im EFES und OES in der univariaten Analyse. Dies steht im Einklang mit der Literatur, da es bisher keinen Hinweis gibt, dass sich das erbliche und das nicht-erbliche Retinoblastom in der Tumorbilogie und im Ansprechen auf Chemotherapie unterscheiden (Dalvin et al., 2020).

Die Lateralität und das Diagnosealter waren statistisch auffällige Einflussfaktoren in den univariaten Analysen des OES. Patienten mit einer bilateralen Erkrankung und einem Diagnosealter unter oder gleich 12 Monaten zeigten ein besseres OES als Patienten mit einem unilateralen Befall. Hier ist zu beachten, dass sich beide Gruppen statistisch auffällig hin-

sichtlich der Lateralität unterschieden und das Alter bei Diagnose eng mit der Lateralität korreliert. In der Gruppe der ≤ 12 Monate alten Kinder war der Anteil der bilateral Erkrankten durch das biologisch bedingte niedrige Diagnosealter bei erblichem Retinoblastom höher als bei den älteren Kindern (65 Bilaterale, 15 Unilaterale in der Gruppe der ≤ 12 Monate alten Erkrankten; 26 Bilaterale, 23 Unilaterale in der Gruppe der > 12 Monaten alten Patienten). Es waren 81,3 % der Kinder ≤ 12 Monaten und 53 % der Kinder > 12 Monaten bilateral erkrankt. Die multivariate Analyse bestätigte, dass das Diagnosealter allein keinen statistisch auffälligen Einfluss auf das EFES und OES nach SC und IAC als Erstlinientherapie zeigte. In der Analyse der Zweit- und Drittlinientherapie fiel auf, dass bei Kindern mit Erstdiagnosealter ≤ 12 Monaten insgesamt 7 der 36 Augen nicht augenerhaltend therapiert wurden, während bei Kindern älter als 12 Monate 15 der 20 Augen enukleiert werden mussten.

Diese Beobachtung steht im Einklang mit der Literatur. Aziz et al. untersuchten in ihrer Studie eine Kohorte, in der die meisten bilateral Erkrankten in einem Alter unter 12 Monaten mit einem Retinoblastom diagnostiziert wurden und zeigten auf, dass bei Kindern dieser Altersgruppe mehr augenerhaltende Therapien angewendet wurden als bei älteren Kindern (Aziz et al., 2012). In einer Studie zur Untersuchung des EFES nach systemischer Chemotherapie wurde dargelegt, dass ein jüngeres Alter bei Diagnose einen Risikofaktor für das Auftreten von Rezidiven darstellt (Dalvin et al., 2020). Shields et al. kamen in ihrer Studie zu dem Resultat, dass Patienten mit einem großen Tumor und jünger als 12 Monate bei Diagnose ein erhöhtes Risiko für eine rezidivierende subretinale Glaskörperaussaat haben im Gegensatz zu Kindern, die bei Diagnosezeitpunkt älter als 12 Monate waren (C. L. Shields, Honavar, Shields, et al., 2002). Auch hier muss die Bedeutung der Lateralität für die Indikationsstellung in Bezug auf weitere augenerhaltende Therapien beachtet werden. Bei genauer Betrachtung setzt sich das Diagnosealter aus zwei unterschiedlichen Komponenten zusammen. Zum einen besteht es aus dem Alter des Kindes bei Entstehung des Tumors und zum anderen aus dem Intervall zwischen der Tumorentstehung und dem Diagnosezeitpunkt. Dieses Diagnoseintervall ist von vielen Faktoren abhängig und eine Verzögerung zwischen dem ersten Auftreten von Symptomen und dem Diagnosezeitpunkt führt zu einem erhöhten Risiko einer extraokulären Ausbreitung von Retinoblastomen (Global Retinoblastoma Study et al., 2020). In der Kohorte dieser Dissertation beträgt die mediane Diagnosezeit (also die Zeit zwischen den ersten Symptomen und der Diagnosestellung) 53,44 Tage und das mediane Alter bei Diagnose 7,38 Monate. Dies liegt daran, dass Daten aus Zentren in Deutschland und Österreich analysiert wurden, also aus Ländern

mit gut entwickelten Gesundheitssystemen, in denen der Zeitraum zwischen dem Auftreten erster Symptome und dem Diagnosezeitpunkt der Retinoblastome deutlich kürzer ist als in Ländern mit geringem Einkommen (Global Retinoblastoma Study et al., 2020). In einer weltweiten Studie, die die Daten von 278 Retinoblastomzentren in 153 Ländern untersuchte, wurde für Länder mit einem hohen Einkommen ein medianes Diagnosealter von 14 Monaten und für Länder mit niedrigem Einkommen ein medianes Diagnosealter von 30,5 Monaten beschrieben (Global Retinoblastoma Study et al., 2020). Dies macht deutlich, dass das Alter bei Diagnose in der untersuchten Kohorte dieser Dissertation unterhalb des in der globalen Studie ermittelten Durchschnitts für Länder mit einem hohen Einkommen liegt und die Kinder somit vergleichsweise früher diagnostiziert wurden (Global Retinoblastoma Study et al., 2020).

Sowohl in der univariaten als auch in der multivariaten Analyse konnte kein statistisch auffälliger Effekt auf das EFES und das OES nach SC und IAC als Erstlinientherapien gefunden werden, wenn diese mit oder ohne zusätzliche intravitreale Chemotherapie behandelt wurden. Dies traf sowohl für die Analyse der ICRB-Gruppe C/D als auch für die Analyse aller Augen gemeinsam zu. In der Gruppe der Augen der ICRB-Gruppe C/D wurden 43,9 % der Augen zusätzlich mit einer IVC behandelt, während es in der Gruppe der Augen aller ICRB-Gruppen 24,8 % waren. Somit muss bei der Einordnung der Ergebnisse beachtet werden, dass der Anteil der Augen, die zusätzlich eine IVC erhielten, in der ICRB-Gruppe C/D deutlich höher war als in der Gesamtkohorte. In verschiedenen Studien konnte gezeigt werden, dass die Kombination von intravitrealer Chemotherapie mit SC oder IAC vor allem bei Augen der ICRB-Gruppe D gute Ergebnisse erzielte (Dalvin et al., 2019; Francis, Abramson, Gobin, et al., 2015; Ghassemi et al., 2012). Allerdings wurden in den meisten der genannten Studien anhand von retrospektiven Fallreporten die Augen beschrieben, die mit einer zusätzlichen IVC behandelt wurden und nur Dalvin et al. stellten einen Vergleich her zwischen Augen, die die IVC bekommen haben und Augen, die keine IVC erhalten haben (Dalvin et al., 2019; Francis, Abramson, Gaillard, et al., 2015; Ghassemi et al., 2012). Dalvin et. al fanden sowohl hinsichtlich des EFES als auch des OES keinen Unterschied bei einer zusätzlichen Behandlung mit IVC, schlossen jedoch nur Augen ein, die mit IAC behandelt wurden (Dalvin et al., 2019). Die IVC wird insbesondere zur Therapie einer Tumorausssaat in dem Glaskörper angewendet und das Vorliegen einer Glaskörperaussaat wurde für diese Dissertation nicht unabhängig vom Tumorstadium dokumentiert. Patienten mit ICRB-Gruppe C haben bei Diagnosestellung definitionsgemäß entweder eine lokale Glaskörper- oder eine subretinale Tumoraussaat, während Patienten

mit ICRB-Gruppe D eine diffuse Glaskörper- oder eine subretinale Aussaat zeigen (Tabelle 1). Da die ICRB-Gruppierung die subretinale Aussaat, die nicht mit IVC behandelt wird, einschließt, zeigen nicht alle analysierten Augen eine Glaskörperaussaat, die vornehmlich mit IVC behandelt wird. Es ist daher möglich, dass ein Unterschied vorläge, wenn der Effekt der IVC nur bei den Patienten mit Glaskörperaussaat und Indikation zur IVC untersucht worden wäre. Die Daten zur Glaskörperaussaat werden aktuell gesammelt und in einer zukünftigen Arbeit diesbezüglich ausgewertet.

5.5 Einfluss der Thermochemotherapie auf das EFES und das OES

Da die Thermochemotherapie nur konsolidierend zur systemischen Chemotherapie verabreicht wird, konnte dieser Parameter ausschließlich in der Gruppe der systemischen Chemotherapie untersucht werden (1.5.2.5). Die uni- und multivariaten Analysen der Augen, die initial mit systemischer Chemotherapie behandelt wurden, zeigten bei vergleichbarem EFES einen statistisch auffälligen Einfluss der Thermochemotherapie auf das OES. Die Augen, die zusätzlich zu der systemischen Chemotherapie mit der TCT behandelt wurden, hatten ein deutlich besseres Gesamtaugenüberleben als die Augen, die keine zusätzliche TCT erhielten. Dies zeigt, dass in der untersuchten Kohorte dieser Dissertation die Rate von Rezidiven zwischen den beiden Gruppen SC und SC mit TCT zwar keine statistisch auffällige Differenz aufwies, der Erhalt der Augen nach dem Auftreten dieser Rezidive sich dahingegen statistisch auffällig unterschied. Erneut scheint dieser Effekt nicht durch die Wirksamkeit der TCT, sondern durch einen systematischen Bias verursacht zu sein. Die Gabe der TCT wird im klinischen Alltag von zwei iatrogenen Entscheidungen beeinflusst: Zum einen wird sie konsolidierend ausschließlich zur systemischen Chemotherapie verabreicht und zum anderen bei Tumoren gegeben, die aufgrund ihrer Lokalisation in der Nähe der Makula und ihrer geringeren Größe besonders von einer zusätzlichen Gabe TCT profitieren. In der Literatur gibt es wenig Studien, die sich mit dem Effekt der Thermochemotherapie befassen und keine Studie, die den Effekt von Chemotherapie mit TCT im Kontrast zur alleinigen Gabe der Chemotherapie als Behandlungsoption in einem randomisierten kontrollierten Setting untersucht (Fabian et al., 2017). In einer Studie von Shields et al. war das EFES nach Kombination von SC mit TCT besser als nach alleiniger SC (C. L. Shields et al., 2005). In den Resultaten der Analysen der vorliegenden Dissertation konnte hingegen kein statistisch auffälliger Einfluss der TCT auf das EFES gezeigt werden. Es ist allerdings zu beachten, dass die Studie von Shields et al. nur Tumore mit

Beteiligung der Makularegion untersuchte, wohingegen in der vorliegenden Dissertation sämtliche Tumore in die Analyse miteinbezogen wurden.

5.6 Stärken und Limitationen dieser Dissertation

Die vorliegende Dissertation basiert auf der Auswertung von Daten des RB-Registers. Ihre Stärken liegen in dem multizentrischen, prospektiven Setting der Datenerhebung, der angesichts der Seltenheit der Erkrankung gleichwohl umfassenden Probandengröße, der hohen Nachbeobachtungsrate und der weitreichenden Analyse wichtiger klinischen Einflussfaktoren sowohl aus einer univariaten als auch aus einer multivariaten, Bias-reduzierten Perspektive. Zur Einordnung und Interpretation der in dieser Dissertation erhobenen Daten müssen jedoch einige Einschränkungen berücksichtigt und kritisch diskutiert werden.

Zwar ist die Probandengröße im Zusammenhang mit der geringen Inzidenz des Retinoblastoms umfassend, aber dennoch klein und die Verteilung der Augen auf die zu vergleichenden Gruppen SC (n= 107) bzw. IAC (n= 22) ungleich. Vor allem die geringe Größe der IAC-Gruppe macht eine Interpretation und Einordnung problematisch und den Vergleich mit der deutlich größeren Augenzahl der SC-Gruppe schwierig. Da die intraarterielle Chemotherapie allerdings vor vergleichsweise kurzer Zeit etabliert wurde und weltweit umfassende Evidenz zu ihrem Nutzen und Effekt fehlen, liefert diese Dissertation dennoch sinnvolle und relevante Informationen, die für den klinischen Alltag im Umgang mit der intraarteriellen Chemotherapie von Bedeutung sind.

Im RB-Register werden zwar die Visus der Augen, die augenerhaltend therapiert werden konnten, durch regelmäßige ophthalmologische Nachsorgetermine dokumentiert, jedoch können diese Visus aufgrund der geringen Alter der Patienten in der Kohorte nur orientierend erhoben werden. Es stellt sich also die Frage, wie sich die Sehkraft der Kinder darstellen wird, wenn sie vollumfänglich an den entsprechenden augenärztlichen Untersuchungen teilnehmen können. Diese Frage kann die vorliegende Dissertation aufgrund des Zeitpunktes der Durchführung der Studie nicht beantworten und sollte in zukünftigen Analysen betrachtet werden.

In der Analyse der Daten dieser Dissertation wurde sowohl ein Tumorrezidiv als auch ein Fortschreiten der Erkrankung, das zu einem relevanten Therapiewechsel geführt hat, als Ereignis definiert (3.3.1). Hier wurden auch Tumore gewertet, die neu entstanden sind. Es ist möglich, dass sich die Ergebnisse der Analysen unterschieden hätten, wenn nur Tumorrezidive und -fortschritte und nicht auch neue Tumore als Ereignisse definiert worden wä-

ren. Die Unterscheidung zwischen Rezidiv, Fortschritt und neu entstandenem Tumor ist komplex und wird von erfahrenen Ophthalmologen vorgenommen. Aufgrund der Kohortengröße wurden diese verschiedenen Gründe für einen Therapiewechsel jedoch zusammengefasst und im EFES dargestellt. Zudem wurde durch die Analyse der Erbllichkeit als Einflussfaktor für die Besonderheit des Auftretens neuer Tumore korrigiert (1.3). Die Endpunkte Tumorrezidiv, -progress und neue Tumoren sollten in einer zukünftigen Studie mit einer größeren Fallzahl gesondert untersucht werden, um mögliche Unterschiede des EFES detektieren zu können.

Wie bei jeder Analyse von Registerdaten führt die fehlende Randomisierung zu Verzerrungen, die selbst bei Verwendung anspruchsvoller, multivariabler statistischer Analysen nicht vollständig reduziert werden können.

5.7 Bezug zur Arbeitshypothese

In der Zusammenschau der Forschungsergebnisse dieser Dissertation lässt sich Folgendes festhalten: Die Eingangshypothese konnte insofern bestätigt werden, als dass ein niedrigeres Tumorstadium sowohl mit einem besseren EFES als auch mit einem besseren OES verbunden ist. Auch die Eingangshypothese, dass die IAC bei fortgeschrittenen Tumoren zu einem höheren EFES als die SC führt, konnte bekräftigt werden. Jedoch spiegelt sich das bessere EFES - aufgrund der Verzerrung durch die oben genannten Gründe – nicht in einem besseren Augenerhalt im OES wider. Bestätigt werden konnte zudem die Annahme, dass die Wirksamkeit der augenerhaltenden Therapien durch verschiedene der eingangs genannten Einflussfaktoren - besonders wenn diese in demographischen Unterschieden zwischen den Kohorten der beiden Therapiegruppen resultieren - beeinflusst werden.

5.8 Ausblick

Die Behandlung des Retinoblastoms entwickelt sich stetig und die Einführung der intraarteriellen Chemotherapie ermöglichte viele neuen Therapieoptionen und Behandlungsschemata (Dimaras et al., 2015). Dennoch fehlt es für die Behandlung des Retinoblastoms an prospektiven Daten zur Eignung der Patienten für die jeweiligen Behandlungsoptionen und die langfristige Wirksamkeit der Therapien (Dimaras et al., 2015). Obwohl die systemische und die intraarterielle Chemotherapie die am häufigsten angewendeten augenerhaltenden Therapien des Retinoblastoms sind, gibt es bisher keine multizentrischen prospektiven Studien, die die intraarterielle und die systemische Chemotherapie vergleichen und syste-

matisch untersuchen, welche Faktoren einen Einfluss auf den Erfolg der jeweiligen Erstlinientherapien nehmen (Dalvin et al., 2020; Dimaras et al., 2012; Manjandavida et al., 2019). Da auch in dieser Dissertation die Limitierungen und die Verzerrungen aufgrund der fehlenden Randomisierung deutlich wurden, soll diese Dissertation zum einen Anlass dazu bieten, die Wichtigkeit einer zukünftigen Umsetzung von prospektiven randomisierten Studien zu unterstreichen, und zum anderen dennoch einen wichtigen Beitrag zur Evidenz in der Behandlung des Retinoblastoms mit systemischer und intraarterieller Chemotherapie liefern.

6 ZUSAMMENFASSUNG

Diese Dissertation untersucht die Wirksamkeit der systemischen (SC) und der intraarteriellen (IAC) Chemotherapie als Therapien des Retinoblastoms (RB) und mehrere klinische Einflussfaktoren, die die Wirksamkeit jener Therapien beeinflussen. Die Wirksamkeit wurde anhand des Zwei-Jahres-Ereignisfreien-Augenüberlebens (EFES) und des Zwei-Jahres-Gesamtaugenüberlebens (OES) analysiert. Die Analysen beruhen auf Daten des RB-Registers. Das Tumorstadium (gemessen anhand der ICRB-Gruppe, International Classification of Retinoblastoma) zeigte einen statistisch auffälligen Einfluss auf das EFES und das OES in der Gesamtkohorte und in der SC-Gruppe. In der IAC-Gruppe war ein nicht statistisch auffälliger Trend in die gleiche Richtung sichtbar. Beim Vergleich der Zusammensetzung der beiden Therapiegruppen wurden deutliche Unterschiede sichtbar, die den direkten Vergleich des EFES und des OES beider Gruppen verzerren. Die Kinder in der SC-Gruppe waren bei Diagnose jünger, eher bilateral erkrankt, wurden länger behandelt und zeigten niedrigere ICRB-Gruppen. Das EFES der SC und der IAC war für ICRB-A/B/C-Augen nach beiden Therapien ähnlich, während das EFES bei den ICRB-D/E-Augen tendenziell in der IAC- höher als in der SC-Gruppe war. Beim Vergleich der Zweitlinientherapien wurden ebenfalls markante Unterschiede deutlich. Nur nach SC wurden Wechsel auf augenerhaltende Therapien durchgeführt, während nach IAC alle Augen bei Versagen der Erstlinientherapie enukleiert wurden. Daher war das OES nach SC höher als nach IAC obwohl keine Unterschiede im EFES nachgewiesen werden konnten. Dies macht deutlich, dass die Unterschiede im OES vor allem durch andere klinische Charakteristika bedingt sind und sich das OES in diesem Fall nicht zum Vergleich der beiden Therapien eignet. Die multivariate Analyse des OES bestätigte den Einfluss des Faktors „Letztes Auge“ und ICRB-Gruppe. Es wurde deutlich, dass Daten einer Beobachtungsstudie Verzerrungen unterliegen, denen auch durch Stratifizierungen und multivariate Analysen nicht ausreichend begegnet werden kann. Die niedrige Inzidenz des RB und die Komplexität der Einflussfaktoren erschweren allerdings die Durchführung randomisierter Studien. Diese Einsicht in die Komplexität und die multifaktorielle Abhängigkeit der Therapiewahl ist ein wichtiges Ergebnis dieser Dissertation und liefert bedeutsame Informationen für den klinischen Alltag in der Behandlung des Retinoblastoms. Diese Arbeit unterstreicht die Relevanz der Realisierung prospektiver, randomisierter Studien und begegnet gleichzeitig dem Mangel an Evidenz in der Behandlung des Retinoblastoms.

7 LITERATURVERZEICHNIS

1. Abramson, D. H., Beaverson, K., Sangani, P., Vora, R. A., Lee, T. C., Hochberg, H. M., Kirsztot, J., Ranjithan, M. (2003): Screening for retinoblastoma: presenting signs as prognosticators of patient and ocular survival. *Pediatrics* 112, 1248-1255.
2. Abramson, D. H., Dunkel, I. J., Brodie, S. E., Kim, J. W., Gobin, Y. P. (2008): A phase I/II study of direct intraarterial (ophthalmic artery) chemotherapy with melphalan for intraocular retinoblastoma initial results. *Ophthalmology* 115, 1398-1404, 1404 e1391.
3. Abramson, D. H., Dunkel, I. J., Brodie, S. E., Marr, B., Gobin, Y. P. (2010): Superselective ophthalmic artery chemotherapy as primary treatment for retinoblastoma (chemosurgery). *Ophthalmology* 117, 1623-1629.
4. Abramson, D. H., Ellsworth, R. M., Kitchin, F. D., Tung, G. (1984): Second nonocular tumors in retinoblastoma survivors. Are they radiation-induced? *Ophthalmology* 91, 1351-1355.
5. Abramson, D. H., Fabius, A. W., Issa, R., Francis, J. H., Marr, B. P., Dunkel, I. J., Gobin, Y. P. (2015): Advanced Unilateral Retinoblastoma: The Impact of Ophthalmic Artery Chemosurgery on Enucleation Rate and Patient Survival at MSKCC. *PLoS One* 10, e0145436.
6. Abramson, D. H., Frank, C. M., Susman, M., Whalen, M. P., Dunkel, I. J., Boyd, N. W., 3rd. (1998): Presenting signs of retinoblastoma. *J Pediatr* 132, 505-508.
7. Abramson, D. H., Scheffler, A. C. (2004): Transpupillary thermotherapy as initial treatment for small intraocular retinoblastoma: technique and predictors of success. *Ophthalmology* 111, 984-991.
8. Abramson, D. H., Shields, C. L., Munier, F. L., Chantada, G. L. (2015): Treatment of Retinoblastoma in 2015: Agreement and Disagreement. *JAMA Ophthalmol* 133, 1341-1347.
9. American Brachytherapy Society - Ophthalmic Oncology Task Force. Electronic address, p. e. c., Committee, A. O. (2014): The American Brachytherapy Society consensus guidelines for plaque brachytherapy of uveal melanoma and retinoblastoma. *Brachytherapy* 13, 1-14.
10. Asencio-Lopez, L., Torres-Ojeda, A. A., Isaac-Otero, G., Leal-Leal, C. A. (2015): Treating retinoblastoma in the first year of life in a national tertiary paediatric hospital in Mexico. *Acta Paediatr* 104, e384-387.
11. Aziz, H. A., Lasenna, C. E., Vigoda, M., Fernandes, C., Feuer, W., Aziz-Sultan, M. A., Murray, T. G. (2012): Retinoblastoma treatment burden and economic cost:

- impact of age at diagnosis and selection of primary therapy. *Clin Ophthalmol* 6, 1601-1606.
12. Bornfeld, N., Biewald, E., Bauer, S., Temming, P., Lohmann, D., Zeschnigk, M. (2018): The Interdisciplinary Diagnosis and Treatment of Intraocular Tumors. *Dtsch Arztebl Int* 115, 106-111.
13. Brierley, J. D., Gospodarowicz, M. K., Wittekind, C. (2017): TNM classification of malignant tumours (Vol. 8). Oxford, UK
Hoboken, NJ John Wiley & Sons.
14. Brisse, H. J., de Graaf, P., Galluzzi, P., Cosker, K., Maeder, P., Gorické, S., Rodjan, F., de Jong, M. C., Savignoni, A., Aerts, I., Desjardins, L., Moll, A. C., Hadjistilianou, T., Toti, P., van der Valk, P., Castelijns, J. A., Sastre-Garau, X., European Retinoblastoma Imaging, C. (2015): Assessment of early-stage optic nerve invasion in retinoblastoma using high-resolution 1.5 Tesla MRI with surface coils: a multicentre, prospective accuracy study with histopathological correlation. *Eur Radiol* 25, 1443-1452.
15. Carlson, E. A., Desnick, R. J. (1979): Mutational mosaicism and genetic counseling in retinoblastoma. *Am J Med Genet* 4, 365-381.
16. Cassoux, N., Lumbroso, L., Levy-Gabriel, C., Aerts, I., Doz, F., Desjardins, L. (2017): Retinoblastoma: Update on Current Management. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)* 6, 290-295.
17. Chantada, G., Doz, F., Antoneli, C. B., Grundy, R., Clare Stannard, F. F., Dunkel, I. J., Grabowski, E., Leal-Leal, C., Rodriguez-Galindo, C., Schwartzman, E., Popovic, M. B., Kremens, B., Meadows, A. T., Zucker, J. M. (2006): A proposal for an international retinoblastoma staging system. *Pediatr Blood Cancer* 47, 801-805.
18. Chen, Q., Zhang, B., Dong, Y., Mo, X., Zhang, L., Huang, W., Jiang, H., Xia, J., Zhang, S. (2018): Comparison between intravenous chemotherapy and intra-arterial chemotherapy for retinoblastoma: a meta-analysis. *BMC Cancer* 18, 486.
19. Dalvin, L. A., Bas, Z., Tadepalli, S., Rao, R., Vaidya, S., Pacheco, R., Shields, C. L. (2020): Risk Factors for Tumor Recurrence Following Primary Intravenous Chemotherapy (Chemoreduction) for Retinoblastoma in 869 Eyes of 551 Patients. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 57, 224-234.
20. Dalvin, L. A., Kumari, M., Essuman, V. A., Shohelly Shipa, S., Ancona-Lezama, D., Lucio-Alvarez, J. A., Jabbour, P., Shields, C. L. (2019): Primary Intra-Arterial Chemotherapy for Retinoblastoma in the Intravitreal Chemotherapy Era: Five Years of Experience. *Ocul Oncol Pathol* 5, 139-146.
21. de Jong, M. C., Kors, W. A., de Graaf, P., Castelijns, J. A., Kivela, T., Moll, A. C. (2014): Trilateral retinoblastoma: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol* 15, 1157-1167.

22. Dimaras, H., Corson, T. W., Cobrinik, D., White, A., Zhao, J., Munier, F. L., Abramson, D. H., Shields, C. L., Chantada, G. L., Njuguna, F., Gallie, B. L. (2015): Retinoblastoma. *Nat Rev Dis Primers* 1, 15021.
23. Dimaras, H., Kimani, K., Dimba, E. A., Gronsdahl, P., White, A., Chan, H. S., Gallie, B. L. (2012): Retinoblastoma. *Lancet* 379, 1436-1446.
24. Dommering, C. J., Mol, B. M., Moll, A. C., Burton, M., Cloos, J., Dorsman, J. C., Meijers-Heijboer, H., van der Hout, A. H. (2014): RB1 mutation spectrum in a comprehensive nationwide cohort of retinoblastoma patients. *J Med Genet* 51, 366-374.
25. Draper, G. J., Sanders, B. M., Kingston, J. E. (1986): Second primary neoplasms in patients with retinoblastoma. *Br J Cancer* 53, 661-671.
26. Dunkel, I. J., Chan, H. S., Jubran, R., Chantada, G. L., Goldman, S., Chintagumpala, M., Khakoo, Y., Abramson, D. H. (2010): High-dose chemotherapy with autologous hematopoietic stem cell rescue for stage 4B retinoblastoma. *Pediatr Blood Cancer* 55, 149-152.
27. Dunkel, I. J., Jubran, R. F., Gururangan, S., Chantada, G. L., Finlay, J. L., Goldman, S., Khakoo, Y., O'Brien, J. M., Orjuela, M., Rodriguez-Galindo, C., Souweidane, M. M., Abramson, D. H. (2010): Trilateral retinoblastoma: potentially curable with intensive chemotherapy. *Pediatr Blood Cancer* 54, 384-387.
28. Fabian, I. D., Johnson, K. P., Stacey, A. W., Sagoo, M. S., Reddy, M. A. (2017): Focal laser treatment in addition to chemotherapy for retinoblastoma. *Cochrane Database Syst Rev* 6, CD012366.
29. Francis, J. H., Abramson, D. H., Gaillard, M. C., Marr, B. P., Beck-Popovic, M., Munier, F. L. (2015): The classification of vitreous seeds in retinoblastoma and response to intravitreal melphalan. *Ophthalmology* 122, 1173-1179.
30. Francis, J. H., Abramson, D. H., Gobin, Y. P., Marr, B. P., Dunkel, I. J., Riedel, E. R., Brodie, S. E. (2014): Electroretinogram monitoring of dose-dependent toxicity after ophthalmic artery chemosurgery in retinoblastoma eyes: six year review. *PLoS One* 9, e84247.
31. Francis, J. H., Abramson, D. H., Gobin, Y. P., Marr, B. P., Tendler, I., Brodie, S. E., Dunkel, I. J. (2015): Efficacy and toxicity of second-course ophthalmic artery chemosurgery for retinoblastoma. *Ophthalmology* 122, 1016-1022.
32. Friend, S. H., Bernards, R., Rogelj, S., Weinberg, R. A., Rapaport, J. M., Albert, D. M., Dryja, T. P. (1986): A human DNA segment with properties of the gene that predisposes to retinoblastoma and osteosarcoma. *Nature* 323, 643-646.
33. Ghassemi, F., Shields, C. L. (2012): Intravitreal melphalan for refractory or recurrent vitreous seeding from retinoblastoma. *Arch Ophthalmol* 130, 1268-1271.

34. Ghassemi, F., Shields, C. L., Ghadimi, H., Khodabandeh, A., Roohipoor, R. (2014): Combined intravitreal melphalan and topotecan for refractory or recurrent vitreous seeding from retinoblastoma. *JAMA Ophthalmol* 132, 936-941.
35. Global Retinoblastoma Study, G., Fabian, I. D., Abdallah, E., Abdullahi, S. U., Abdulqader, R. A., Adamou Boubacar, S., Ademola-Popoola, D. S., Adio, A., Afshar, A. R., Aggarwal, P., Aghaji, A. E., Ahmad, A., Akib, M. N. R., Al Harby, L., Al Ani, M. H., Alakbarova, A., Portabella, S. A., Al-Badri, S. A. F., Alcasabas, A. P. A., Al-Dahmash, S. A., Alejos, A., Alemany-Rubio, E., Alfa Bio, A. I., Alfonso Carreras, Y., Al-Haddad, C., Al-Hussaini, H. H. Y., Ali, A. M., Alia, D. B., Al-Jadiry, M. F., Al-Jumaly, U., Alkatan, H. M., All-Eriksson, C., Al-Mafrachi, A., Almeida, A. A., Alsawidi, K. M., Al-Shaheen, A., Al-Shammari, E. H., Amiruddin, P. O., Antonino, R., Astbury, N. J., Atalay, H. T., Atchaneeyasakul, L. O., Atsiaya, R., Attaseth, T., Aung, T. H., Ayala, S., Baizakova, B., Balaguer, J., Balayeva, R., Balwierz, W., Barranco, H., Bascaran, C., Beck Popovic, M., Benavides, R., Benmiloud, S., Bennani Guebessi, N., Berete, R. C., Berry, J. L., Bhaduri, A., Bhat, S., Biddulph, S. J., Biewald, E. M., Bobrova, N., Boehme, M., Boldt, H. C., Bonanomi, M., Bornfeld, N., Bouda, G. C., Bouguila, H., Boumedane, A., Brennan, R. C., Brichard, B. G., Buaboonnam, J., Calderon-Sotelo, P., Calle Jara, D. A., Camuglia, J. E., Cano, M. R., Capra, M., Cassoux, N., Castela, G., Castillo, L., Catala-Mora, J., Chantada, G. L., Chaudhry, S., Chaugule, S. S., Chauhan, A., Chawla, B., Chernodrinska, V. S., Chiwanga, F. S., Chuluunbat, T., Cieslik, K., Cockcroft, R. L., Comsa, C., Correa, Z. M., Correa Llano, M. G., Corson, T. W., Cowan-Lyn, K. E., Csoka, M., Cui, X., Da Gama, I. V., Dangboon, W., Das, A., Das, S., Davanzo, J. M., Davidson, A., De Potter, P., Delgado, K. Q., Demirci, H., Desjardins, L., Diaz Coronado, R. Y., Dimaras, H., Dodgshun, A. J., Donaldson, C., Donato Macedo, C. R., Dragomir, M. D., Du, Y., Du Bruyn, M., Edison, K. S., Eka Sutyanawan, I. W., El Kettani, A., Elbahi, A. M., Elder, J. E., Elgalaly, D., Elhaddad, A. M., Elhassan, M. M. A., Elzembely, M. M., Essuman, V. A., Evina, T. G. A., Fadool, Z., Fandino, A. C., Faranoush, M., Fasina, O., Fernandez, D., Fernandez-Teijeiro, A., Foster, A., Frenkel, S., Fu, L. D., Fuentes-Alabi, S. L., Gallie, B. L., Gandiwa, M., Garcia, J. L., Garcia Aldana, D., Gassant, P. Y., Geel, J. A., Ghassemi, F., Giron, A. V., Gizachew, Z., Goenz, M. A., Gold, A. S., Goldberg-Lavid, M., Gole, G. A., Gomel, N., Gonzalez, E., Gonzalez Perez, G., Gonzalez-Rodriguez, L., Garcia Pacheco, H. N., Graells, J., Green, L., Gregersen, P. A., Grigorovski, N., Guedenon, K. M., Gunasekera, D. S., Gunduz, A. K., Gupta, H., Gupta, S., Hadjistilianou, T., Hamel, P., Hamid, S. A., Hamzah, N., Hansen, E. D., Harbour, J. W., Hartnett, M. E., Hasanreisoglu, M., Hassan, S., Hassan, S., Hederova, S., Hernandez, J., Hernandez, L. M. C., Hessissen, L., Hordofa, D. F., Huang, L. C., Hubbard, G. B., Hummlen, M., Husakova, K., Hussein Al-Janabi, A. N., Ida, R., Ilic, V. R., Jairaj, V., Jeeva, I., Jenkinson, H., Ji, X., Jo, D. H., Johnson, K. P., Johnson, W. J., Jones, M. M., Kabesha, T. B. A., Kabore, R. L., Kaliki, S., Kalinaki, A., Kantar, M., Kao, L. Y., Kardava, T., Kebudi, R., Kepak, T., Keren-Froim, N., Khan, Z. J., Khaqan, H. A., Khauv, P., Kheir, W. J., Khetan, V., Khodabande, A., Khotenashvili, Z., Kim, J. W., Kim, J. H., Kiratli, H., Kivela, T. T., Klett, A., Komba Palet, J. E. K., Krivaitiene, D., Kruger, M., Kulvichit, K., Kuntorini, M. W., Kyara, A., Lachmann, E. S., Lam, C. P. S., Lam, G. C., Larson, S. A., Latinovic, S., Laurenti, K. D., Le, B. H. A., Lecuona, K., Leverant, A. A., Li, C., Limbu, B., Long, Q. B., Lopez, J. P., Lukamba, R. M., Lumbroso, L., Luna-Fineman, S., Lutfi, D., Lysytsia, L., Magrath,

- G. N., Mahajan, A., Majeed, A. R., Maka, E., Makan, M., Makimbetov, E. K., Manda, C., Martin Begue, N., Mason, L., Mason, J. O., 3rd, Matende, I. O., Materin, M., Mattosinho, C., Matua, M., Mayet, I., Mbumba, F. B., McKenzie, J. D., Medina-Sanson, A., Mehrvar, A., Mengesha, A. A., Menon, V., Mercado, G., Mets, M. B., Miden, E., Mishra, D. K. C., Mndeme, F. G., Mohamedani, A. A., Mohammad, M. T., Moll, A. C., Montero, M. M., Morales, R. A., Moreira, C., Mruthyunjaya, P., Msina, M. S., Msukwa, G., Mudaliar, S. S., Muma, K. I., Munier, F. L., Murgoi, G., Murray, T. G., Musa, K. O., Mushtaq, A., Mustak, H., Muyen, O. M., Naidu, G., Nair, A. G., Naumenko, L., Ndoye Roth, P. A., Nency, Y. M., Neroev, V., Ngo, H., Nieves, R. M., Nikitovic, M., Nkanga, E. D., Nkumbe, H., Nuruddin, M., Nyaywa, M., Obono-Obiang, G., Oguego, N. C., Olechowski, A., Oliver, S. C. N., Osei-Bonsu, P., Ossandon, D., Paez-Escamilla, M. A., Pagarra, H., Painter, S. L., Paintsil, V., Paiva, L., Pal, B. P., Palanivelu, M. S., Pappan, R., Parrozzani, R., Parulekar, M., Pascual Morales, C. R., Paton, K. E., Pawinska-Wasikowska, K., Pe'er, J., Pena, A., Peric, S., Pham, C. T. M., Philbert, R., Plager, D. A., Pochop, P., Polania, R. A., Polyakov, V. G., Pompe, M. T., Pons, J. J., Prat, D., Prom, V., Purwanto, I., Qadir, A. O., Qayyum, S., Qian, J., Rahman, A., Rahman, S., Rahmat, J., Rajkarnikar, P., Ramanjulu, R., Ramasubramanian, A., Ramirez-Ortiz, M. A., Raobela, L., Rashid, R., Reddy, M. A., Reich, E., Renner, L. A., Reynders, D., Ribadu, D., Riheia, M. M., Ritter-Sovinz, P., Rojanaporn, D., Romero, L., Roy, S. R., Saab, R. H., Saakyan, S., Sabhan, A. H., Sagoo, M. S., Said, A. M. A., Saiju, R., Salas, B., San Roman Pacheco, S., Sanchez, G. L., Sayalith, P., Scanlan, T. A., Scheffler, A. C., Schoeman, J., Sedaghat, A., Seregard, S., Seth, R., Shah, A. S., Shakoob, S. A., Sharma, M. K., Sherief, S. T., Shetye, N. G., Shields, C. L., Siddiqui, S. N., Sidi Cheikh, S., Silva, S., Singh, A. D., Singh, N., Singh, U., Singha, P., Sitorus, R. S., Skalet, A. H., Soebagjo, H. D., Sorochynska, T., Ssali, G., Stacey, A. W., Staffieri, S. E., Stahl, E. D., Stathopoulos, C., Stirn Kranjc, B., Stones, D. K., Strahlendorf, C., Suarez, M. E. C., Sultana, S., Sun, X., Sundry, M., Superstein, R., Supriyadi, E., Surukrattanaskul, S., Suzuki, S., Svojgr, K., Sylla, F., Tamamyan, G., Tan, D., Tandili, A., Tarrillo Leiva, F. F., Tashvighi, M., Tateshi, B., Tehuteru, E. S., Teixeira, L. F., Teh, K. H., Theophile, T., Toledano, H., Trang, D. L., Traore, F., Trichaiyaporn, S., Tuncer, S., Tyau-Tyau, H., Umar, A. B., Unal, E., Uner, O. E., Urbak, S. F., Ushakova, T. L., Usmanov, R. H., Valeina, S., van Hoefen Wijsard, M., Varadisai, A., Vasquez, L., Vaughan, L. O., Veleva-Krasteva, N. V., Verma, N., Victor, A. A., Viksnins, M., Villacis Chafila, E. G., Vishnevskia-Dai, V., Vora, T., Wachtel, A. E., Wackernagel, W., Waddell, K., Wade, P. D., Wali, A. H., Wang, Y. Z., Weiss, A., Wilson, M. W., Wime, A. D. C., Wiwatwongwana, A., Wiwatwongwana, D., Wolley Dod, C., Wongwai, P., Xiang, D., Xiao, Y., Yam, J. C., Yang, H., Yanga, J. M., Yaqub, M. A., Yarovaya, V. A., Yarovoy, A. A., Ye, H., Yousef, Y. A., Yuliawati, P., Zapata Lopez, A. M., Zein, E., Zhang, C., Zhang, Y., Zhao, J., Zheng, X., Zhilyaeva, K., Zia, N., Ziko, O. A. O., Zondervan, M., Bowman, R. (2020): Global Retinoblastoma Presentation and Analysis by National Income Level. *JAMA Oncol*
36. Gobin, Y. P., Dunkel, I. J., Marr, B. P., Brodie, S. E., Abramson, D. H. (2011): Intra-arterial chemotherapy for the management of retinoblastoma: four-year experience. *Arch Ophthalmol* 129, 732-737.

37. Gobin, Y. P., Dunkel, I. J., Marr, B. P., Francis, J. H., Brodie, S. E., Abramson, D. H. (2012): Combined, sequential intravenous and intra-arterial chemotherapy (bridge chemotherapy) for young infants with retinoblastoma. *PLoS One* 7, e44322.
38. Gunduz, K., Gunalp, I., Yalcindag, N., Unal, E., Tacyildiz, N., Erden, E., Geyik, P. O. (2004): Causes of chemoreduction failure in retinoblastoma and analysis of associated factors leading to eventual treatment with external beam radiotherapy and enucleation. *Ophthalmology* 111, 1917-1924.
39. Hammer, G. P., du Prel, J. B., Blettner, M. (2009): Avoiding bias in observational studies: part 8 in a series of articles on evaluation of scientific publications. *Dtsch Arztebl Int* 106, 664-668.
40. Hildebrandt, B., Wust, P., Ahlers, O., Dieing, A., Sreenivasa, G., Kerner, T., Felix, R., Riess, H. (2002): The cellular and molecular basis of hyperthermia. *Crit Rev Oncol Hematol* 43, 33-56.
41. Jakobiec, F. A., Tso, M. O., Zimmerman, L. E., Danis, P. (1977): Retinoblastoma and intracranial malignancy. *Cancer* 39, 2048-2058.
42. Kaliki, S., Mittal, P., Mohan, S., Chattannavar, G., Jajapuram, S. D., Mohamed, A., Palkonda, V. A. R. (2019): Bilateral advanced (group D or E) intraocular retinoblastoma: outcomes in 72 Asian Indian patients. *Eye (Lond)* 33, 1297-1304.
43. Kaneko, A., Suzuki, S. (2003): Eye-preservation treatment of retinoblastoma with vitreous seeding. *Jpn J Clin Oncol* 33, 601-607.
44. Kivela, T. (2009): The epidemiological challenge of the most frequent eye cancer: retinoblastoma, an issue of birth and death. *Br J Ophthalmol* 93, 1129-1131.
45. Kleinerman, R. A., Tucker, M. A., Tarone, R. E., Abramson, D. H., Seddon, J. M., Stovall, M., Li, F. P., Fraumeni, J. F., Jr. (2005): Risk of new cancers after radiotherapy in long-term survivors of retinoblastoma: an extended follow-up. *J Clin Oncol* 23, 2272-2279.
46. Knudson, A. G., Jr. (1971): Mutation and cancer: statistical study of retinoblastoma. *Proc Natl Acad Sci U S A* 68, 820-823.
47. Kunkele, A., Wilm, J., Holdt, M., Lohmann, D., Bornfeld, N., Eggert, A., Temming, P., Schulte, J. H. (2015): Neoadjuvant/adjuvant treatment of high-risk retinoblastoma: a report from the German Retinoblastoma Referral Centre. *Br J Ophthalmol* 99, 949-953.
48. Laurent, V. E., Torbidoni, A. V., Sampor, C., Ottaviani, D., Vazquez, V., Gabri, M. R., Garcia de Davila, M. T., Ramirez-Ortiz, M. A., Alonso, C. N., Rossi, J., Alonso, D. F., Chantada, G. L. (2016): Minimal Disseminated Disease in Nonmetastatic Retinoblastoma With High-Risk Pathologic Features and Association With Disease-Free Survival. *JAMA Ophthalmol* 134, 1374-1379.

49. Linn Murphree, A. (2005): Intraocular retinoblastoma: the case for a new group classification. *Ophthalmol Clin North Am* 18, 41-53, viii.
50. Lohmann, D. R. (1999): RB1 gene mutations in retinoblastoma. *Hum Mutat* 14, 283-288.
51. Lohmann, D. R., Gallie, B. L. (1993): Retinoblastoma. In: M. P. Adam, H. H. Ardinger, R. A. Pagon, S. E. Wallace, L. J. H. Bean, K. Stephens, A. Amemiya (Eds.): *GeneReviews*((R)). Seattle (WA)
52. Lommatzsch, P., Vollmar, R. (1966): [A new way in the conservative therapy of intraocular tumors by means of beta-irradiation (Ruthenium 106) with preservation of vision]. *Klin Monbl Augenheilkd* 148, 682-699.
53. MacCarthy, A., Draper, G. J., Steliarova-Foucher, E., Kingston, J. E. (2006): Retinoblastoma incidence and survival in European children (1978-1997). Report from the Automated Childhood Cancer Information System project. *Eur J Cancer* 42, 2092-2102.
54. Mahoney, M. C., Burnett, W. S., Majerovics, A., Tanenbaum, H. (1990): The epidemiology of ophthalmic malignancies in New York State. *Ophthalmology* 97, 1143-1147.
55. Mallipatna, A. C., Sutherland, J. E., Gallie, B. L., Chan, H., Heon, E. (2009): Management and outcome of unilateral retinoblastoma. *J AAPOS* 13, 546-550.
56. Manjandavida, F. P., Honavar, S. G., Reddy, V. A., Khanna, R. (2014): Management and outcome of retinoblastoma with vitreous seeds. *Ophthalmology* 121, 517-524.
57. Manjandavida, F. P., Stathopoulos, C., Zhang, J., Honavar, S. G., Shields, C. L. (2019): Intra-arterial chemotherapy in retinoblastoma - A paradigm change. *Indian J Ophthalmol* 67, 740-754.
58. Mendelsohn, M. E., Abramson, D. H., Madden, T., Tong, W., Tran, H. T., Dunkel, I. J. (1998): Intraocular concentrations of chemotherapeutic agents after systemic or local administration. *Arch Ophthalmol* 116, 1209-1212.
59. Meulepas, J. M., Ronckers, C. M., Smets, A., Nievelstein, R. A. J., Gradowska, P., Lee, C., Jahnen, A., van Straten, M., de Wit, M. Y., Zonnenberg, B., Klein, W. M., Merks, J. H., Visser, O., van Leeuwen, F. E., Hauptmann, M. (2019): Radiation Exposure From Pediatric CT Scans and Subsequent Cancer Risk in the Netherlands. *J Natl Cancer Inst* 111, 256-263.
60. Moore, R. F. (1930): Choroidal Sarcoma Treated by the Intraocular Insertion of Radon Seeds. *Br J Ophthalmol* 14, 145-152.
61. Munier, F. L., Mosimann, P., Puccinelli, F., Gaillard, M. C., Stathopoulos, C., Houghton, S., Bergin, C., Beck-Popovic, M. (2017): First-line intra-arterial versus intravenous chemotherapy in unilateral sporadic group D retinoblastoma: evidence

- of better visual outcomes, ocular survival and shorter time to success with intra-arterial delivery from retrospective review of 20 years of treatment. *Br J Ophthalmol* 101, 1086-1093.
62. Namouni, F., Doz, F., Tanguy, M. L., Quintana, E., Michon, J., Pacquement, H., Bouffet, E., Gentet, J. C., Plantaz, D., Lutz, P., Vannier, J. P., Validire, P., Neuenschwander, S., Desjardins, L., Zucker, J. M. (1997): High-dose chemotherapy with carboplatin, etoposide and cyclophosphamide followed by a haematopoietic stem cell rescue in patients with high-risk retinoblastoma: a SFOP and SFGM study. *Eur J Cancer* 33, 2368-2375.
63. Nyamori, J. M., Kimani, K., Njuguna, M. W., Dimaras, H. (2012): The incidence and distribution of retinoblastoma in Kenya. *Br J Ophthalmol* 96, 141-143.
64. Ohtsubo, T., Saito, H., Tanaka, N., Tsuzuki, H., Saito, T., Kano, E. (1997): In vitro effect of hyperthermia on chemoenhancement and uptake of cisplatin in human pharyngeal carcinoma KB cells. *Chemotherapy* 43, 43-50.
65. Olteanu, C., Dimaras, H. (2016): Enucleation Refusal for Retinoblastoma: A Global Study. *Ophthalmic Genet* 37, 137-143.
66. Pedersen-Bjergaard, J., Philip, P., Larsen, S. O., Andersson, M., Daugaard, G., Ersboll, J., Hansen, S. W., Hou-Jensen, K., Nielsen, D., Sigsgaard, T. C., et al. (1993): Therapy-related myelodysplasia and acute myeloid leukemia. Cytogenetic characteristics of 115 consecutive cases and risk in seven cohorts of patients treated intensively for malignant diseases in the Copenhagen series. *Leukemia* 7, 1975-1986.
67. RB-Registry Version 4.0. (2020): RB-registry: klinisches Register für prospektive Datenerfassung der Epidemiologie und des Erkrankungsverlaufes des Retinoblastoms. Retrieved 8 October, 2020, Online-Publikation; https://www.drks.de/drks_web/navigate.do?navigationId=trial.HTML&TRIAL_ID=DRKS00005423
68. Reese, A. B., Ellsworth, R. M. (1963): The evaluation and current concept of retinoblastoma therapy. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol* 67, 164-172.
69. Rushlow, D. E., Mol, B. M., Kennett, J. Y., Yee, S., Pajovic, S., Theriault, B. L., Prigoda-Lee, N. L., Spencer, C., Dimaras, H., Corson, T. W., Pang, R., Massey, C., Godbout, R., Jiang, Z., Zacksenhaus, E., Paton, K., Moll, A. C., Houdayer, C., Raizis, A., Halliday, W., Lam, W. L., Boutros, P. C., Lohmann, D., Dorsman, J. C., Gallie, B. L. (2013): Characterisation of retinoblastomas without RB1 mutations: genomic, gene expression, and clinical studies. *Lancet Oncol* 14, 327-334.
70. Sastre, X., Chantada, G. L., Doz, F., Wilson, M. W., de Davila, M. T., Rodriguez-Galindo, C., Chintagumpala, M., Chevez-Barrios, P., International Retinoblastoma Staging Working, G. (2009): Proceedings of the consensus meetings from the International Retinoblastoma Staging Working Group on the pathology guidelines

- for the examination of enucleated eyes and evaluation of prognostic risk factors in retinoblastoma. *Arch Pathol Lab Med* 133, 1199-1202.
71. Sauerwein, W., Hopping, W., Bornfeld, N. (1997): Radiotherapy for retinoblastoma. Treatment strategies. *Front Radiat Ther Oncol* 30, 93-96.
72. Schipper, J. (1983): An accurate and simple method for megavoltage radiation therapy of retinoblastoma. *Radiother Oncol* 1, 31-41.
73. Schueler, A. O., Fluhs, D., Anastassiou, G., Jurklies, C., Neuhauser, M., Schilling, H., Bornfeld, N., Sauerwein, W. (2006): Beta-ray brachytherapy with ¹⁰⁶Ru plaques for retinoblastoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 65, 1212-1221.
74. Sealy, R., Stannard, C., Shackleton, D. (1987): Improved cosmesis in retinoblastoma patients treated with iodine-125 orbital irradiation. *Ophthalmic Paediatr Genet* 8, 95-99.
75. Shields, C. L., Bas, Z., Tadepalli, S., Dalvin, L. A., Rao, R., Schwendeman, R., Lally, S. E., Shields, J. A., Shah, A., Leahey, A. (2020): Long-term (20-year) real-world outcomes of intravenous chemotherapy (chemoreduction) for retinoblastoma in 964 eyes of 554 patients at a single centre. *Br J Ophthalmol*
76. Shields, C. L., De Potter, P., Himelstein, B. P., Shields, J. A., Meadows, A. T., Maris, J. M. (1996): Chemoreduction in the initial management of intraocular retinoblastoma. *Arch Ophthalmol* 114, 1330-1338.
77. Shields, C. L., Fulco, E. M., Arias, J. D., Alarcon, C., Pellegrini, M., Rishi, P., Kaliki, S., Bianciotto, C. G., Shields, J. A. (2013): Retinoblastoma frontiers with intravenous, intra-arterial, periocular, and intravitreal chemotherapy. *Eye (Lond)* 27, 253-264.
78. Shields, C. L., Honavar, S. G., Meadows, A. T., Shields, J. A., Demirci, H., Singh, A., Friedman, D. L., Naduvilath, T. J. (2002): Chemoreduction plus focal therapy for retinoblastoma: factors predictive of need for treatment with external beam radiotherapy or enucleation. *Am J Ophthalmol* 133, 657-664.
79. Shields, C. L., Honavar, S. G., Shields, J. A., Demirci, H., Meadows, A. T., Naduvilath, T. J. (2002): Factors predictive of recurrence of retinal tumors, vitreous seeds, and subretinal seeds following chemoreduction for retinoblastoma. *Arch Ophthalmol* 120, 460-464.
80. Shields, C. L., Jorge, R., Say, E. A., Magrath, G., Alset, A., Caywood, E., Leahey, A. M., Jabbour, P., Shields, J. A. (2016): Unilateral Retinoblastoma Managed With Intravenous Chemotherapy Versus Intra-Arterial Chemotherapy. Outcomes Based on the International Classification of Retinoblastoma. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)* 5, 97-103.
81. Shields, C. L., Mashayekhi, A., Au, A. K., Czyz, C., Leahey, A., Meadows, A. T., Shields, J. A. (2006): The International Classification of Retinoblastoma predicts chemoreduction success. *Ophthalmology* 113, 2276-2280.

82. Shields, C. L., Mashayekhi, A., Cater, J., Shelil, A., Ness, S., Meadows, A. T., Shields, J. A. (2005): Macular retinoblastoma managed with chemoreduction: analysis of tumor control with or without adjuvant thermotherapy in 68 tumors. *Arch Ophthalmol* 123, 765-773.
83. Shields, C. L., Shields, J. A. (2004): Diagnosis and management of retinoblastoma. *Cancer Control* 11, 317-327.
84. Shields, C. L., Shields, J. A., Kiratli, H., De Potter, P. V. (1995): Treatment of retinoblastoma with indirect ophthalmoscope laser photocoagulation. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 32, 317-322.
85. Shields, J. A. (1994): The expanding role of laser photocoagulation for intraocular tumors. The 1993 H. Christian Zweng Memorial Lecture. *Retina* 14, 310-322.
86. Shields, J. A., Parsons, H., Shields, C. L., Giblin, M. E. (1989): The role of cryotherapy in the management of retinoblastoma. *Am J Ophthalmol* 108, 260-264.
87. Shields, J. A., Shields, C. L., De Potter, P., Hernandez, J. C., Brady, L. W. (1994): Plaque radiotherapy for residual or recurrent retinoblastoma in 91 cases. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 31, 242-245.
88. Soliman, S. E., Dimaras, H., Souka, A. A., Ashry, M. H., Gallie, B. L. (2015): Socioeconomic and psychological impact of treatment for unilateral intraocular retinoblastoma. *J Fr Ophtalmol* 38, 550-558.
89. Survival rate and risk factors for patients with retinoblastoma in Japan. The Committee for the National Registry of Retinoblastoma. (1992): *Jpn J Ophthalmol* 36, 121-131.
90. Suzuki, S., Yamane, T., Mohri, M., Kaneko, A. (2011): Selective ophthalmic arterial injection therapy for intraocular retinoblastoma: the long-term prognosis. *Ophthalmology* 118, 2081-2087.
91. Temming, P., Arendt, M., Viehmann, A., Eisele, L., Le Guin, C. H., Schundeln, M. M., Biewald, E., Astrahantseff, K., Wieland, R., Bornfeld, N., Sauerwein, W., Eggert, A., Jockel, K. H., Lohmann, D. R. (2017): Incidence of second cancers after radiotherapy and systemic chemotherapy in heritable retinoblastoma survivors: A report from the German reference center. *Pediatr Blood Cancer* 64, 71-80.
92. Temming, P., Arendt, M., Viehmann, A., Eisele, L., Le Guin, C. H., Schundeln, M. M., Biewald, E., Mausert, J., Wieland, R., Bornfeld, N., Sauerwein, W., Eggert, A., Lohmann, D. R., Jockel, K. H. (2016): How Eye-Preserving Therapy Affects Long-Term Overall Survival in Heritable Retinoblastoma Survivors. *J Clin Oncol* 34, 3183-3188.
93. Temming, P., Eggert, A., Bornfeld, N., Sauerwein, W., Goricke, S., Lohmann, D. R. (2013): [Diagnosis and treatment of retinoblastoma: current strategies for effective tumour control and preservation of vision]. *Klin Monbl Augenheilkd* 230, 232-242.

94. Tucker, M. A., D'Angio, G. J., Boice, J. D., Jr., Strong, L. C., Li, F. P., Stovall, M., Stone, B. J., Green, D. M., Lombardi, F., Newton, W., et al. (1987): Bone sarcomas linked to radiotherapy and chemotherapy in children. *N Engl J Med* 317, 588-593.
95. Vogel, F. (1979): Genetics of retinoblastoma. *Hum Genet* 52, 1-54.
96. Walinjkar, J., Krishnakumar, S., Gopal, L., Ramesh, A., Khetan, V. (2013): Retinoblastoma presenting with orbital cellulitis. *J AAPOS* 17, 282-286.
97. Williams, I. G. (1967): 'Let there be light'. The treatment of advanced retinoblastoma by external irradiation. *Proc R Soc Med* 60, 189-196.
98. Wong, J. R., Morton, L. M., Tucker, M. A., Abramson, D. H., Seddon, J. M., Sampson, J. N., Kleinerman, R. A. (2014): Risk of subsequent malignant neoplasms in long-term hereditary retinoblastoma survivors after chemotherapy and radiotherapy. *J Clin Oncol* 32, 3284-3290.
99. Yamane, T., Kaneko, A., Mohri, M. (2004): The technique of ophthalmic arterial infusion therapy for patients with intraocular retinoblastoma. *Int J Clin Oncol* 9, 69-73.

8 TABELLARISCHER ANHANG

8.1 Abbildungsverzeichnis

<i>Abbildung 1:</i> Darstellung der genetischen Abläufe der Retinoblastomerkrankung	9
<i>Abbildung 2:</i> Darstellung der Start- und Endpunkte der Zeiträume des EFES und des OES ..	26
<i>Abbildung 3:</i> Darstellung zum Ausschluss und Einschluss der einzelnen Augen	28
<i>Abbildung 4:</i> Ereignisfreies-Augenüberleben und Gesamtaugenüberleben nach systemischer Chemotherapie	35
<i>Abbildung 5:</i> Ereignisfreies-Augenüberleben und Gesamtaugenüberleben nach intraarterieller Chemotherapie	36
<i>Abbildung 6:</i> ICRB-Gruppe als Einflussfaktor des Ereignisfreien-Augenüberlebens und des Gesamtaugenüberlebens	38
<i>Abbildung 7:</i> Alter bei Diagnose als Einflussfaktor des Ereignisfreien-Augenüberlebens und des Gesamtaugenüberlebens	40
<i>Abbildung 8:</i> „Letztes Auge“ als Einflussfaktor des Ereignisfreien-Augenüberlebens und des Gesamtaugenüberlebens	41
<i>Abbildung 9:</i> Intravitreale Chemotherapie als Einflussfaktor des Ereignisfreien-Augenüberlebens und des Gesamtaugenüberlebens	43
<i>Abbildung 10:</i> Thermochemotherapie als Einflussfaktor des Ereignisfreien-Augenüberlebens und des Gesamtaugenüberlebens nach systemischer Chemotherapie als Erstlinientherapie	44

8.2 Tabellenverzeichnis

<i>Tabelle 1:</i> International Classification of Retinoblastoma (ICRB), Philadelphia Version (C. L. Shields et al., 2006).....	11
<i>Tabelle 2:</i> Klinische Charakteristika der eingeschlossenen Patienten	32
<i>Tabelle 3:</i> Therapieabläufe nach SC und IAC als Erstlinientherapien.....	34
<i>Tabelle 4:</i> Verteilung der erkrankten Augen gemäß ihrer ICRB-Gruppe	37
<i>Tabelle 5:</i> Altersverteilung in den Gruppen SC und IAC als Erstlinientherapie	39
<i>Tabelle 6:</i> Einteilung der Augen anhand der Erstlinientherapie und der IVC auf die verschiedenen Gruppen der ICRB-Klassifikation	42
<i>Tabelle 7:</i> Einteilung der applizierten Chemotherapiezyklen der IAC und der SC in zwei Gruppen	45
<i>Tabelle 8:</i> Analyse von Einflussfaktoren auf das EFES und das OES nach SC oder IAC als Erstlinientherapie.....	46
<i>Tabelle 9:</i> Analyse des Zwei-Jahres-EFES nach SC und IAC stratifiziert nach ICRB-Gruppen A/B/C und D/E	47
<i>Tabelle 10:</i> Multivariate Analyse des EFES nach SC versus IAC.....	49
<i>Tabelle 11:</i> Multivariate Analyse des EFES nach SC mit TCT versus ohne TCT	50
<i>Tabelle 12:</i> Multivariate Analyse des OES nach SC versus IAC.....	51
<i>Tabelle 13:</i> Multivariate Analyse des OES nach SC mit TCT versus ohne TCT	52

9 ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

<u>Abkürzung:</u>	<u>Bedeutung:</u>
CYVEC	Cyclophosphamid, Vincristin, Etoposid, Carboplatin
EBRT	External Beam Radiation
EFES	Eventfree Eye Survival
IAC	Intraarterielle Chemotherapie
ICRB	International Classification for Retinoblastoma
ID	Identifikation
IRSS	International Retinoblastoma Staging System
IVC	Intravitreale Chemotherapie
MRT	Magnetresonanztomographie
MYCN	N-myc Proto-Onkogen-Protein
OES	Overall Eye Survival
RB	Retinoblastom
RB1	Retinoblastom-Protein
RE	Reese-Ellsworth
SC	Systemische Chemotherapie
TCT	Thermochemotherapie
TNM	Tumor, Nodus, Metastasen
VEC	Vincristin, Etoposid, Carboplatin

10 DANKSAGUNG

An erster Stelle möchte ich Frau PD Dr. med. Petra Ketteler danken, die mir dieses spannende Thema überlassen und die Gelegenheit zu dieser Dissertation gegeben hat. Durch Ihre engagierte Betreuung und Förderung war es mir möglich, mich sowohl inhaltlich als auch persönlich weiterzuentwickeln. In zahlreichen Besprechungen war sie stets offen für Vorschläge und Ideen und hatte fortwährend wertvolle Hinweise und Anregungen. Dieser rege Austausch ermöglichte mir einen stetigen Lernprozess während des Erstellens der gesamten Dissertation. So förderte Frau PD Dr. Ketteler mein wissenschaftliches Denken und Arbeiten ganz immens. Für dies und für ihre äußerst engagierte, konstruktive und freundliche Betreuung während des gesamten Arbeitsprozesses danke ich ihr sehr.

Des Weiteren möchte ich mich herzlich bei den Mitarbeitern der Arbeitsgruppe Retinoblastom bedanken. Insbesondere gilt hier mein Dank den medizinischen Dokumentarinnen Jennifer Mäusert und Susanne Bastian, die mir durch ihr großes Engagement halfen, fehlende Patientendaten in Erfahrung zu bringen, ohne die das Erstellen dieser Arbeit nicht möglich gewesen wäre.

Auch möchte ich Herrn Leo Bronstein, wissenschaftlicher Mitarbeiter am Institut für Biometrie und klinische Forschung der Universität Münster, für die Unterstützung in Fragen der statistischen Auswertung danken. Hier gilt mein Dank auch Herrn Matthias Borowski, ehemaliger Mitarbeiter am Institut für Biometrie und klinische Forschung der Universität Münster, der diese Arbeit anfänglich statistisch unterstützt hat und die Rahmenbedingungen der durchgeführten Analysen grundlegend durch seine kompetenten und konstruktiven Anregungen beeinflusste.

Den Mitarbeitern der Augenklinik des Universitätsklinikums Essen danke ich für die gute Zusammenarbeit und das Bereitstellen augenspezifischer Daten, die für das Erstellen dieser Dissertation unabdingbar waren.

Danken möchte ich auch Frau PD Dr. med. Petra Sovinz aus der Abteilung für pädiatrische Hämato-Onkologie des Universitätsklinikums Graz für die gute Kooperation und die Zusendung fehlender Daten von Patienten, die in Graz behandelt wurden.

Mein außerordentlicher Dank gilt meinem Freund Lorenzo und meiner besten Freundin Lucia, die sich eigens die Zeit genommen haben, diese Dissertation gewissenhaft Korrektur zu lesen. Ihnen möchte ich für all die konstruktiven Anregungen und Verbesserungsvorschläge, aber auch für ihre stetigen Ermutigungen, ihr Verständnis und ihre Unterstützung während, und insbesondere auch außerhalb, des Doktorandinnenalltags ganz herzlich danken.

Meinen Eltern Bernhard und Veronika und meinem Bruder Manuel gilt an dieser Stelle ganz besonderer Dank. Sie haben mir die Möglichkeit gegeben, mein Studium erfolgreich zu absolvieren und diese Dissertation zu schreiben. Ohne ihre Unterstützung in allen Phasen meines Studiums und dieser Dissertation wäre es mir nicht möglich gewesen, diese Arbeit zu verfassen. Die gewissenhafte Korrektur meines Vaters hat mir wertvolle Anregungen und Hinweise gegeben, die für die Arbeit sehr wesentlich waren. Durch die liebevolle Begleitung meiner Familie, ihr Vertrauen und ihre stetige Unterstützung haben sie einen erheblichen Anteil an dieser Dissertation. Für dies, und noch so vieles mehr, danke ich ihnen von Herzen.

11 LEBENS LAUF

Der Lebenslauf ist in der Online-Version aus Gründen des Datenschutzes nicht enthalten.