

Aus der Kinderchirurgischen Klinik und Poliklinik im
Dr. von Haunerschen Kinderspital
der Ludwig-Maximilians-Universität München
Direktor: Prof. Dr. med. D. v. Schweinitz

**Therapieoptimierungsstudie HB 99,
Beschreibung der Studie und Analyse
prognostisch relevanter Faktoren**

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Constanze Siebeck
aus Bonn
2018

Mit Genehmigung der medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilian-Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. Dietrich von Schweinitz
Mittberichterstatter:	Prof. Dr. Oliver Gires
Dekan:	Prof. Dr. Reinhard HICKEL
Tag der mündlichen Prüfung:	03.05.2018

Eidesstattliche Versicherung

Siebeck, Constanze

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt,

dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

**Therapieoptimierungsstudie HB 99,
Beschreibung der Studie und Analyse prognostisch relevanter
Faktoren**

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

München, 25.09.2018

Ort, Datum

Constanze Siebeck

Unterschrift Doktorandin

INHALTSVERZEICHNIS

1 Einleitung	1
1.1 Klinische Grundlagen zum Hepatoblastom.....	1
1.1.1 Definition und Inzidenz.....	1
1.1.2 Ätiologie	2
1.1.3 Klinische Symptomatik und Diagnostik	3
1.2 In der Studie HB99 verwendete Stadiensysteme	6
1.2.1 GPOH-System (postoperatives Stadiensystem).....	6
1.2.2 PRETEXT-Gruppensystem	6
1.3 Pathologie.....	8
1.3.1 Rein epitheliales Hepatoblastom.....	9
1.3.2 Gemischt epithelial/mesenchymales Hepatoblastom.....	10
1.4 Prognostisch relevante Faktoren	12
1.4.1 Laborkonstellation	12
1.4.2 Histologie	12
1.4.3 PRETEXT.....	13
1.4.4 Metastasen.....	13
1.4.5 Chirurgie.....	13
1.4.6 Alter bei Diagnosestellung	13
1.5 Rückblick Vorgängerstudien/parallel zu HB99 verlaufende Studien.....	14
1.5.1 Studien der GPOH	14
1.5.1.1 HB 89: Konzept und Ergebnis	14
1.5.1.2 HB 94: Konzept und Ergebnis	15
1.5.2 Die Children Cancer Group & Pediatric Oncology Group Studien	18
1.5.3 Die SIOPEL Studien.....	18
1.5.3.1 SIOPEL 1.....	18
1.5.3.2 SIOPEL 2.....	19
1.5.3.3 SIOPEL 3 SR.....	20
1.5.3.4 SIOPEL 3 HR	21
1.5.3.5 SIOPEL 4.....	22
1.6 Studienziele HB99	23
1.7 Ziele dieser Auswertung	23
2. Material und Methoden	24

2.1 Datenerfassung	25
2.1.1 Anamnese	25
2.1.2 Labordiagnostik.....	26
2.1.3 Bildgebende Diagnostik	26
2.1.4 Lokalisation und Wachstumsmuster des Tumors	26
2.1.5 Klinische Diagnosestellung	27
2.1.6 Stadieneinteilung.....	27
2.2 Einteilung der Patienten in Risikogruppen.....	28
2.2.1 Standard-Risiko.....	28
2.2.2 Hochrisiko	28
2.3 Therapie.....	28
2.3.1 Chemotherapie.....	28
2.3.1.1 IPA-Therapie	28
2.3.1.2 CARBO/VP16	29
2.3.1.3 Hochdosis CARBO/VP16 Therapie	29
2.3.1.4 Toxizitäten und Dosismodifikationen	30
2.3.1.5 Vorgehen in der Standardrisiko-Gruppe	30
2.3.1.6 Vorgehen in der Hochrisiko-Gruppe	31
2.3.2 Chirurgie.....	33
2.3.2.1 Primäre Laparotomie	33
2.3.2.2 Tumorresektion.....	33
2.3.2.3 Lebertransplantation.....	33
2.3.2.4 Metastasen Chirurgie	34
2.4. Remissionskriterien	34
2.5 Histologie	35
2.6 Nachsorge/Follow up – entsprechend dem Studienprotokoll HB99 der GPOH	35
2.7 Statistische Methoden	36
3. Ergebnisse	37
3.1 Patientencharakteristik in der Studie HB 99	37
3.1.1 Basisdaten	37
3.1.2 Stadieneinteilung.....	39
3.1.3 Anamnese	41
3.1.3.1 Zeitabschnitte Symptome/Diagnosestellung	41
3.1.3.2 Anlass der Erfassung	42

3.1.3.3 Allgemeinzustand bei Diagnosestellung.....	43
3.1.3.4 Patienten mit Vorerkrankungen	44
3.1.4 Diagnostik	46
3.1.4.1 Labordiagnostik	46
3.1.4.2 Bildgebende Diagnostik.....	47
3.2 Lokalisation und Wachstumsmuster des Tumors	49
3.3. Therapie.....	51
3.3.1 Chemotherapie.....	51
3.3.2 Chirurgische Therapie.....	51
3.4 Histologie	53
3.5 Univariatanalyse potentiell prognostisch relevanter Faktoren	55
4. Diskussion	56
Tabellenverzeichnis	63
Abbildungsverzeichnis	64
Abkürzungsverzeichnis	65
Literaturverzeichnis	67
Danksagung	70

1 Einleitung

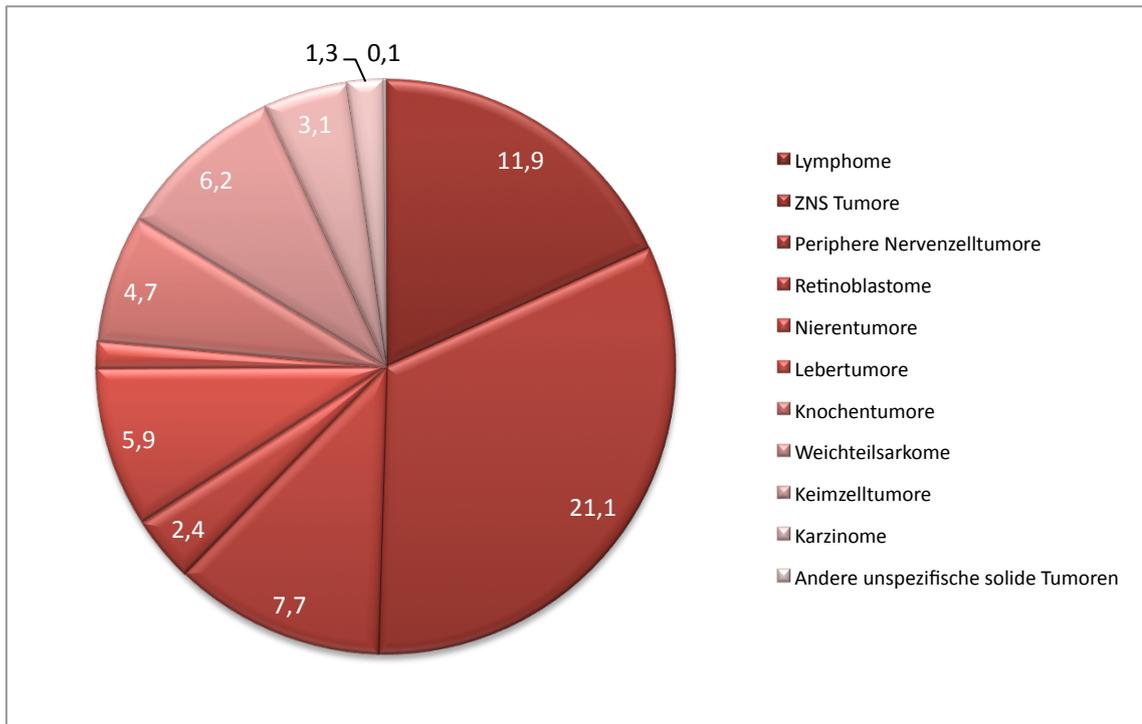
1.1 Klinische Grundlagen zum Hepatoblastom

1.1.1 Definition und Inzidenz

Hepatoblastome sind kindliche Lebertumore embryonalen Ursprunges. Primäre Lebertumoren im Kindesalter sind mit einer Inzidenz von 0,5-2/1 Mio. in Mitteleuropa sehr selten.¹ Das Hepatoblastom ist hierbei der häufigste maligne Lebertumor (2/3 aller Lebertumoren im Kindesalter²), wobei überwiegend Säuglinge und Kleinkinder zwischen sechs Monaten und drei Jahren betroffen sind. Jungen sind hierbei häufiger betroffen als Mädchen (m : w = 1,6 : 1).³ Hepatoblastome entwickeln sich meist im rechten Leberlappen (55-60%) als große, gut vaskularisierte Tumoren. Bei 25-30% der Patienten kommt es zu einem beidseitigen Befall; die Mehrzahl der Tumore treten unifokal auf.⁴ Metastasen liegen zum Zeitpunkt der Diagnose in ca. 20%, zumeist in der Lunge vor; sehr selten kommt es zu Lymphknotenabsiedlungen.⁵

In geringerer Zahl kommen im Rahmen von Lebertumorerkrankungen im Kindesalter auch hepatozelluläre Karzinome (v.a. bei Schulkindern und Jugendlichen) oder undifferenzierte Sarkome, Rhabdomyosarkome und Angiosarkome sowie Metastasen andere Malignome des Kindesalters vor.¹ Der prozentuale Anteil des Hepatoblastoms an allen malignen Erkrankungen im Kindesalter beträgt nur ca. 1-2%. Häufigere Tumorerkrankungen und damit wichtige Differentialdiagnosen des Hepatoblastoms sind das Neuroblastom, der Wilms-Tumor und das Non-Hodgkin-Lymphom.⁶ Den größten Anteil an malignen Erkrankungen im Kindesalter nehmen jedoch die Leukämien ein.⁷

Abb. 1 Anzahl der gemeldeten Patienten unter 15 Jahren aus der deutschen Wohnbevölkerung mit soliden Tumoren in % (1980-2010) ⁷



1.1.2 Ätiologie

Die Ätiologie des Hepatoblastoms ist weitgehend unklar. Sicher ist jedoch, dass das Hepatoblastom mit verschiedenen Syndromen wie dem Wiedemann-Beckwith-Syndrom (WBS) (Inzidenz: 1:13.700) assoziiert ist. Kinder mit einem WBS haben ein 7,5-21% erhöhtes Risiko an einer Neoplasie zu erkranken, vor allem in der ersten Lebensdekade.⁸

Ebenso ist für andere Hemihypertrophien (Inzidenz 1:53.000 -1:86.000) ein 5.9% erhöhtes Risiko an einer Neoplasie wie dem Wilms Tumor, einem Hepatoblastom oder einem Nebennierentumor zu erkranken, beschrieben worden.⁹ Auch sind Assoziationen bezüglich des Auftretens von Hepatoblastomen und der Familiären Polyposis coli (FAP) wie auch dem Gardner-Syndrom bekannt. So wird in einigen Studien das Risiko an einem Hepatoblastom zu erkranken z.B. für Kinder aus FAP-prädisponierten Familien, verglichen mit der übrigen Bevölkerung, als 750 – 7.500x größer beschrieben.¹⁰

Auch bei extremer Frühgeburtlichkeit zeigt sich eine erhöhte Inzidenz an Hepatoblastomen.¹¹ In Japan durchgeführte Studien ergaben, dass Kinder mit

einem Geburtsgewicht unter 1.000g ein 15,64-fach erhöhtes relatives Risiko gegenüber Kindern mit einem Gewicht über 2.500g haben, im weiteren Verlauf ein Hepatoblastom zu entwickeln.²

Buckley et al. berichteten bei Ihrer 1989 in der Zeitschrift "Cancer" erschienenen Studie über einen nachweisbaren Zusammenhang zwischen einer erhöhten Inzidenz für Lebertumore bei einer elterlichen Belastung mit Metallen, die beim Löten oder Schweißen verwendet werden, Petroleum oder auch Farben.¹² Ebenso wurde ein Nikotinkonsum der Mutter als Risikofaktor für das Auftreten eines Hepatoblastoms beschrieben.¹³ Weiterhin wurde ein mütterlicher Body Mass Index von 25–29 als Risikofaktor identifiziert; im Vergleich zu normalgewichtigen Müttern (BMI 20–24) besteht ein dreimal so hohes Risiko für die Kinder, an einem Hepatoblastom zu erkranken.¹⁴ Eine mögliche Ursache stellt auch das mütterliche Alter dar: sowohl bei Frauen < 20 und bei Frauen > 40 Jahren besteht im Vergleich zu Frauen zwischen 20-39 Jahren ein erhöhtes Risiko für eine spätere Tumorerkrankung ihrer Kinder.¹⁴ Das Alter des Vaters ebenso wie demographische oder sozio-ökonomische Faktoren scheinen keine Rolle zu spielen.¹⁴ Ebenso konnten Faktoren wie eine mütterliche Hepatitisinfektion, hohe Östrogenspiegel, Alkoholmissbrauch oder nitrosaminhaltige Ernährung in keinen Zusammenhang mit der Entstehung eines Hepatoblastoms gebracht werden.¹¹

Insgesamt muss jedoch hinzugefügt werden, dass aufgrund niedriger Zahlen bzgl. der Studienpopulation signifikante Aussagen nicht eindeutig getroffen werden können.

1.1.3 Klinische Symptomatik und Diagnostik

Die Patienten fallen meist durch eine große, sicht- und tastbare, schmerzlose Raumforderung im Oberbauch auf. Teilweise wird dies zufällig bei sonst gutem Allgemeinbefinden im Rahmen von Routineuntersuchungen beim Kinderarzt festgestellt. Aber auch uncharakteristische Symptome wie Bauchschmerzen, Fieber, Blässe, Anämie oder Appetitlosigkeit und Gewichtsverlust können zum Arztbesuch führen.¹ Selten präsentiert sich das Hepatoblastom primär als akutes Abdomen wie z.B. im Rahmen einer Tumorruptur.¹ Vereinzelt treten Leberfunktionsstörungen oder Gallenwegsobstruktionen mit Ikterus auf.¹

Einzelne Fälle von Pubertas praecox bei β -humanem Choriongonadotropin sezernierenden Hepatoblastomen sind beschrieben.¹⁵

Laborchemisch werden zur Diagnostik neben den Routineparametern wie Blutbild, C-reaktives Protein (CRP), Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit (BKS), die Transaminasen, die Tumormarker Alpha-Feto-Protein (AFP) und das β -humane Choriongonadotropin (β -HCG), im weiteren Ferritin, Lactatdehydrogenase (LDH) und das Carcino-Embryonale Antigen (CEA) bestimmt. Desweiteren wird empfohlen, Vanillinmandelsäure, Homovanillinsäure, Dopamin und die neuronspezifische Enolase (NSE) zur Abgrenzung des sehr viel häufiger auftretenden Neuroblastoms zu kontrollieren. Bei 80% der HB-Patienten ist das AFP deutlich erhöht¹⁶, wobei allerdings zu beachten ist, dass bei Kindern unter 6 Monaten das Serum-AFP physiologischerweise erhöht ist.¹⁷ Die Normwerte sind in der folgenden Tabelle abgebildet.

Tab. 1 Normwerte AFP¹⁸

Alter (Tage)	AFP Wert (ng/ml)	Alter (Tage)	AFP Wert (ng/ml)
0	158125	22-28	12246
1	140605	29-45	5129
2	125026	46-60	2443
3	111173	61-90	1047
4	98855	91-120	398
5	87902	121-150	193
6	77625	151-180	108
7	69183	181-270	47
8-14	43401	271-360	18
15-21	19230	361-720	4

Die Erhöhung des AFP-Wertes ist diagnostisch sehr relevant. Untersuchungen der ersten deutschen Lebertumorstudie konnten zeigen, dass im Falle eines über die dreifache Altersnorm erhöhten Serum-AFP (> 1000 ng/ml und $> 3x$ Altersnorm) in Kombination mit einem großen Lebertumor und dem typischen Alter von 6 Monaten bis 3 Jahren die Diagnose eines HB so wahrscheinlich ist, dass auf eine Biopsie vor Therapiebeginn verzichtet werden kann.¹⁹

Das β -HCG dagegen ist nur bei 20% der Kinder mit einem Hepatoblastom erhöht.²⁰ Unspezifisch sind pathologische Spiegel von Ferritin, LDH, CEA und Thrombopoietin sowie einer damit verbundenen Thrombozytose.²¹

In der bildgebenden Diagnostik ist der Ultraschall mit Farbdopplertechnik der erste Schritt bei Verdacht auf einen Lebertumor. Zur genaueren Artdiagnostik und Beurteilung der genauen Ausdehnung des Tumors sollte daraufhin eine Magnetresonanztomographie (MRT) mit Kontrastmittel folgen; falls keine MRT-Untersuchung möglich ist, alternativ eine Kontrastmittel-Computertomographie (KM-CT). In jedem Fall wird ein Röntgen-Thorax sowie eine Computertomographie des Thorax zum Ausschluss pulmonaler Metastasierung empfohlen.^{20 22} Nach exaktem Staging erfolgt die Stadieneinteilung.

1.2 In der Studie HB99 verwendete Stadiensysteme

1.2.1 GPOH-System (postoperatives Stadiensystem)

Stadium I: Tumor komplett reseziert (auch mikroskopisch)

Stadium II: Tumor reseziert, mikroskopischer Resttumor

- A: Mikroskopischer Rest in der Leber

- B: Extrahepatischer mikroskopischer Rest

Stadium III: Makroskopischer Resttumor und/oder Lymphknotenbefall und/oder Tumorrupturn

- A: Tumor komplett reseziert, Lymphknotenbefall und/oder Ruptur

- B: Makroskopischer Tumorrest und/oder Lymphknotenbefall und/oder Ruptur

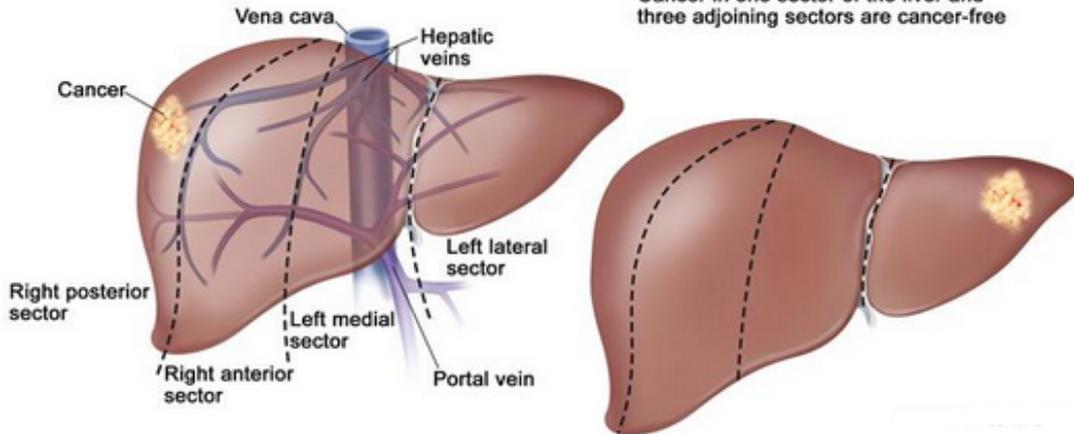
Stadium IV: Fernmetastasen ³

1.2.2 PRETEXT-Gruppensystem

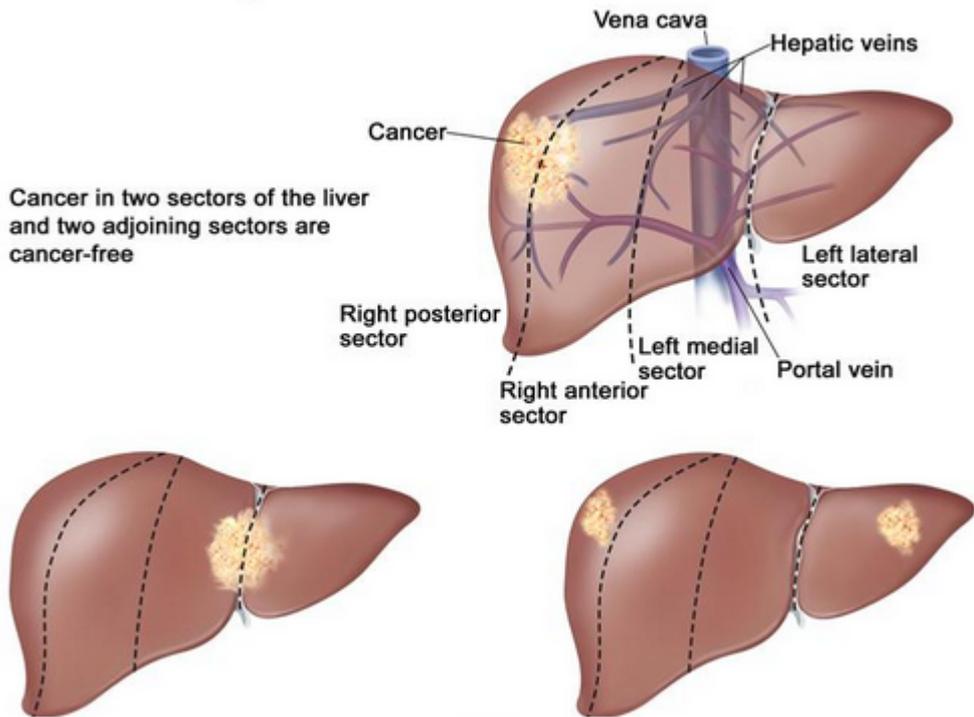
Hier erfolgt die Einteilung nach der prätherapeutischen Bildgebung, also eigenständig und nicht abhängig von dem therapeutischen oder chirurgischen Vorgehen. Es stellt neben der Tumorausdehnung über den vier chirurgischen Abschnitten der Leber die Beteiligung der V. cava oder aller drei Lebervenen (V), die Beteiligung der Pfortader oder beider Hauptäste der Pfortader (P), sowie eine extrahepatische Ausdehnung oder bereits bestehende Metastasierung (M) dar. PRETEXT 1 bedeutet, 1 Sektor ist betroffen, 3 angrenzende Sektoren sind tumorfrei. PRETEXT II bedeutet, 1 oder 2 Sektoren ist/sind betroffen, 2 angrenzende Sektoren sind tumorfrei. Nach PRETEXT III sind 2 Sektoren betroffen, 2 nicht angrenzende Sektoren sind tumorfrei, oder 3 Sektoren sind betroffen und 1 Sektor ist tumorfrei. Im Stadium PRETEXT IV sind alle 4 Sektoren betroffen. ²³

Abb. 2 PRETEXT Einteilung²⁴

Liver PRETEXT Stage 1

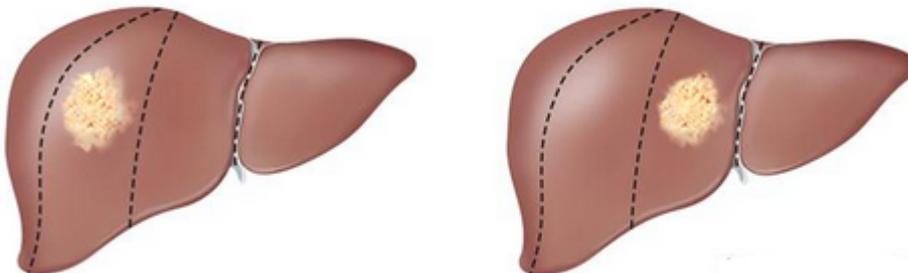


Liver PRETEXT Stage 2



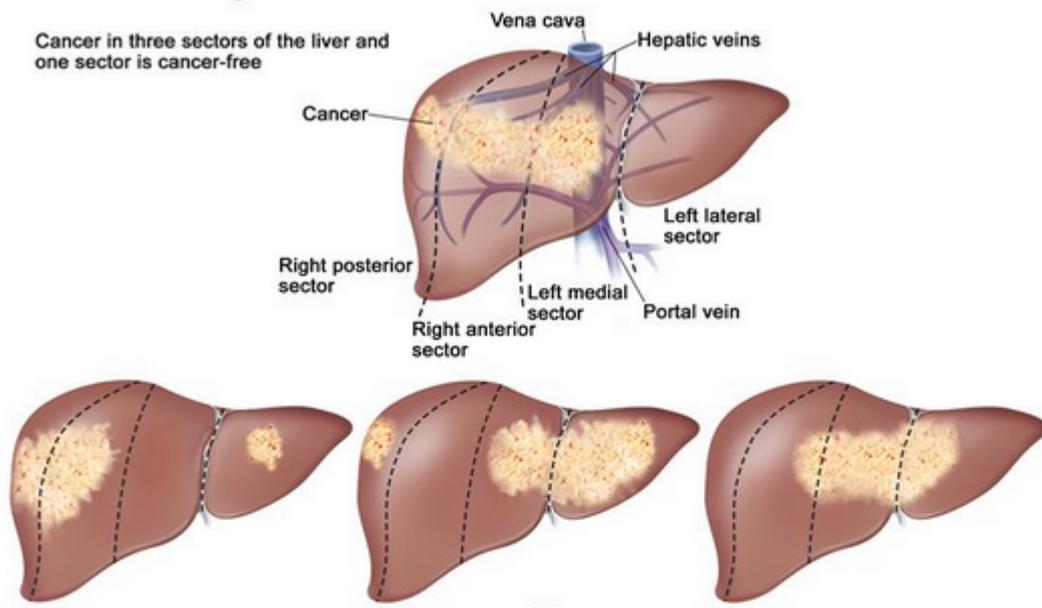
OR

Cancer in one sector of the liver and two adjoining sectors are cancer-free



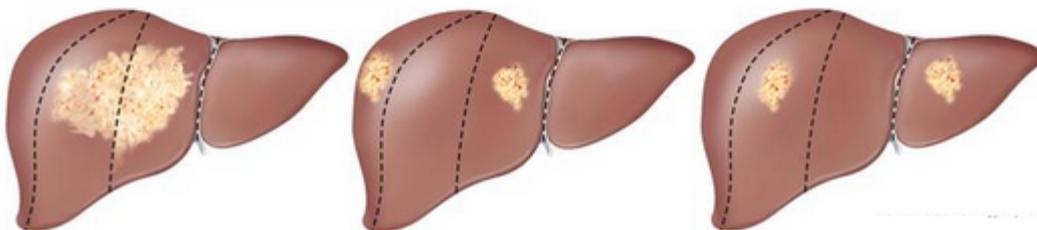
Liver PRETEXT Stage 3

Cancer in three sectors of the liver and one sector is cancer-free



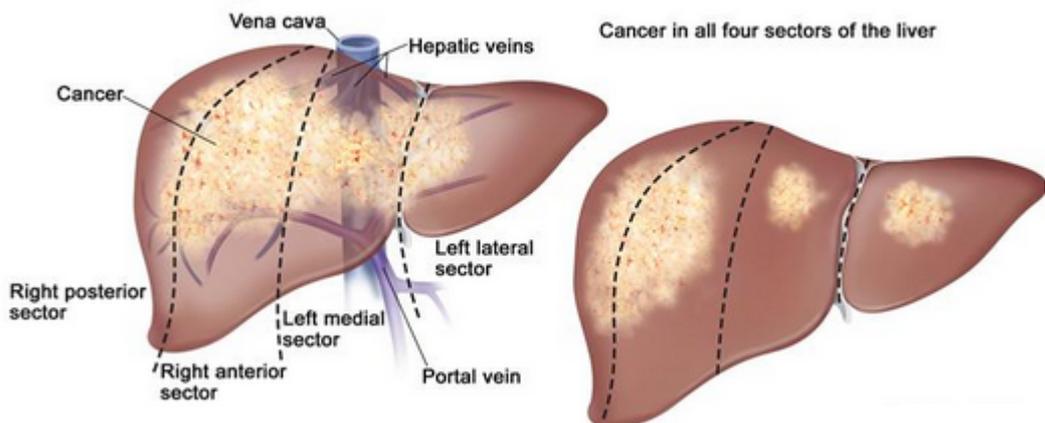
OR

Cancer in two sectors of the liver and two non-adjointing sectors are cancer-free



Liver PRETEXT Stage 4

Cancer in all four sectors of the liver



1.3 Pathologie

Hepatoblastome sind epitheliale, embryonale Tumoren von unterschiedlicher Differenzierung, die den Stadien der Leberentwicklung entsprechen.²⁴

Selten zeigen die Tumoren dabei nur einen Zelltyp, eher präsentieren sich Mischbilder aus epithelialen, mesenchymal undifferenzierten und anderen histo-

logischen Komponenten. Grundsätzlich werden 2 Typen unterschieden: das rein epitheliale und das gemischt epithelial/mesenchymale Hepatoblastom.²⁵

Die Nomenklatur der unterschiedlichen Formen war international nicht einheitlich. Ein internationales Konsensuspapier führte letztendlich 2013 zu einer einheitlichen Nomenklatur.²⁴ Hier sind die in der Studie erfassten Bezeichnungen aufgezählt; falls es zu einer Änderung der Bezeichnung kam, wurde dies ergänzt.

1.3.1 Rein epitheliales Hepatoblastom

Hier findet sich ausschließlich eine epitheliale Differenzierung, eine mesenchymale Komponente fehlt.¹ Histologisch kann die epitheliale Tumorkomponente weniger differenziert sein und die **embryonale** Leber imitieren und somit frühen Stadien der Leberentwicklung entsprechen. Hier ist das Zytoplasma im Vergleich zum Zellkern verhältnismäßig schmal und zeigt zumeist eine Basophilie. Die unregelmäßigen Zellen präsentieren sich atypisch und besitzen eine hohe Mitoseaktivität. Ein späteres Entwicklungsstadium und somit eine höhere Differenzierung stellt die rein **fetale („well-differentiated“)** Form dar. Hier findet sich ein deutlich breiteres Zytoplasma, das oft sehr hell ist. In beiden Differenzierungen sind die Zellen in großen, soliden Knoten, manchmal in Form von rosettenartigen Strukturen angeordnet. Die Zellen besitzen zentral angeordnete, runde Zellkerne. Es sind wenig Nekrosen zu finden und die Zellen besitzen eine geringe Proliferationsaktivität. Die rein fetale Form muss den gesamten Tumor betreffen und kann daher nur nach kompletter Resektion und vor Gabe der Chemotherapie diagnostiziert werden.^{24, 3}

Daneben besteht als weit weniger häufige (ca. 5% aller Hepatoblastome) Differenzierung die **kleinzellige** Form, ursprünglich als anaplastisch bezeichnet, welche ein besonders aggressives Wachstumsverhalten darstellt. Die Zellen sind hierbei nur geringfügig größer als Lymphozyten, rund bis oval mit kaum erkennbarem Zytoplasma, fein strukturiertem Chromatin und geringer Proliferationsaktivität. Sie verfügen über keine erkennbare Differenzierung und ihre epitheliale Komponente kann nur mittels Immunhistochemie bewiesen werden. In einigen der Hepatoblastomen mit kleinzelliger Differenzierung konnten außerdem morphologische Komponenten maligner rhabdoider

Tumoren identifiziert werden, wie z.B. das INI-1 Protein im Zellkern, welches angefärbt werden kann.²⁴

Weitere Differenzierungen unter den epithelialen Hepatoblastomen mit fetaler Differenzierung stellen die **cholangioplastische** und **makrotrabekuläre** Form dar, sowie die **pleomorphe** Komponente, die eher selten ist und v.a. in Proben nach verabreichter Chemotherapie zu finden.^{24, 3}

1.3.2 Gemischt epithelial/mesenchymales Hepatoblastom

In dieser Kategorie findet sich neben der epithelialen Differenzierung eine mesenchymale Komponente, welche sich in Form von Osteoidinseln, Spindelzellen, unreifem, fibrösen Gewebe und seltener als Knorpel oder Muskelzellen präsentiert. Der Anteil der mesenchymalen Komponente kann sehr wechselhaft sein, vor allem in Tumorsektaten nach vorgeschalteter Chemotherapie kann man häufig eine Zunahme beobachten. Dies ist am ehesten darauf zurückzuführen, dass epitheliale Zellen durch die Chemotherapie zerstört werden und der mesenchymale Teil dadurch im Verhältnis vermehrt erscheint.³

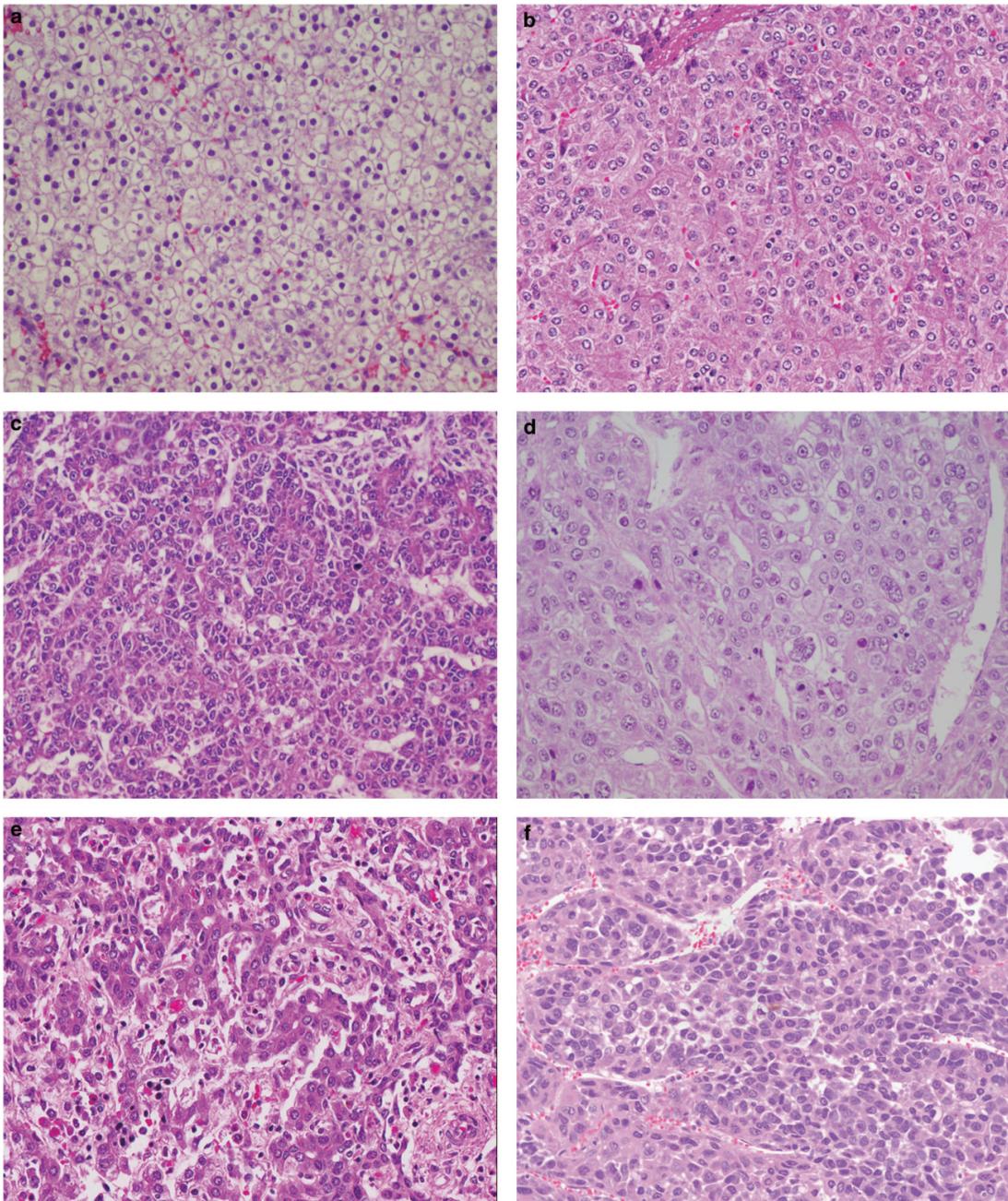
Tab. 2 Histopathologische Klassifikation Hepatoblastom^{1 3 24 26}

<i>Epithelial</i>	
Fetal	'well-differentiated': uniform (10–20µ in diameter), round nuclei, cords with minimal mitotic activity (<2 per × 10/400 microscopic fields), EMH ^a
Embryonal	'crowded' or mitotically active (>2 per × 10/400 microscopic fields); conspicuous nucleoli, less glycogen
Macrotrabecular	'pleomorphic, or poorly differentiated' moderate anisonucleosis, high N/C, nucleoli 'anaplastic' marked nuclear enlargement and pleomorphism, hyperchromasia, abnormal mitoses
Small-cell undifferentiated	10–15µ in diameter, high N/C, angulated nuclei, primitive tubules, EMH
Cholangioblastic	epithelial HB (fetal or embryonal) growing in trabeculae of >5 cells thick (between sinusoids)
	5–10µ in diameter, no architectural pattern, minimal pale amphophilic cytoplasm, round to oval nuclei with fine chromatin and inconspicuous nucleoli, +/-mitoses; +/-INI1 ^b
	bile ducts, usually at periphery of epithelial islands, can predominate
<i>Mixed</i>	
Stromal derivatives	spindle cells ('blastema'), osteoid, skeletal muscle, cartilage
Teratoid	mixed, plus primitive endoderm; neural derivatives, melanin, squamous and glandular elements

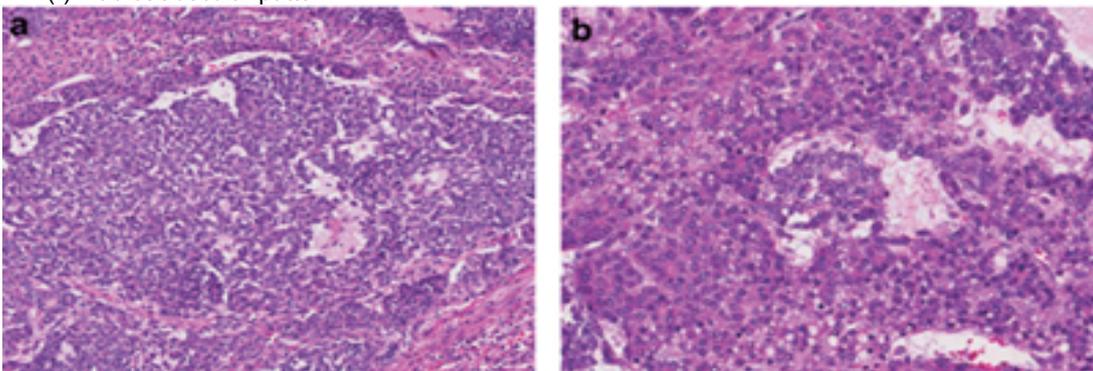
^a EMH, extramedullary hematopoiesis.

^b Pure small-cell undifferentiated needs to be differentiated from malignant rhabdoid tumors (discohesive, eccentric irregular nuclei, prominent nucleoli, abundant cytoplasmic filaments including cytokeratin and vimentin, negative nuclear INI).

Abb. 3 Histopathologie Hepatoblastom²⁴



(a) Well-differentiated fetal hepatoblastoma; **(b)** crowded (mitotically active) fetal pattern; **(c)** embryonal hepatoblastoma; **(d)** pleomorphic hepatoblastoma; **(e)** cholangioblastic differentiation; **(f)** macrotrabecular pattern



a, b) Hepatoblastoma with nests of small-cell component

1.4 Prognostisch relevante Faktoren

Die korrekte Definierung des Risikoprofils eines betroffenen Patienten führt zur Anpassung der Therapie und ist relevant für dessen Prognose. In den letzten Jahren wurden verschiedene prognostisch relevante Faktoren identifiziert und im Verlauf auch zur Stadieneinteilung und damit zur risikoadaptierten Therapie genutzt. Manche der Faktoren sind eindeutig und unstrittig. Bei anderen potentiellen Einflussgrößen ergaben verschiedene Untersuchungen weltweit unterschiedliche Ergebnisse oder, aufgrund der kleinen Zahlen bei einem derart seltenen Tumor, auch nur grenzwertig signifikante Ergebnisse.

Als prädiktive Faktoren, und somit Einfluss nehmend auf das Gesamtüberleben, wurden bislang folgende Punkte identifiziert:

1.4.1 Laborkonstellation

Ein niedriger AFP Wert (<100 ng/ml) zum Zeitpunkt der Diagnosestellung hat sich als ungünstiger Faktor bezüglich des Outcomes herausgestellt. Hierbei zeigte sich zudem, dass bei Kindern mit einem niedrigen AFP Wert eine kleinzellige Histopathologie vorliegen kann, da rein kleinzellige Hepatoblastome kein AFP exprimieren. Beschrieben wurde jedoch auch, dass Kinder mit sehr hohem Serum-AFP Werten (>1.000.000 ng/ml) eine schlechtere Prognose als diese mit mittelgradig erhöhten Werten haben.¹⁹

Desweiteren wurde ein Thrombozytenwert $\leq 500.000/\text{ml}$ mit einer höheren Risiko bzgl. des EFS (event free Survival) in Zusammenhang gebracht.^{27 28}

1.4.2 Histologie

In verschiedenen Studien hat sich gezeigt, dass eine rein fetale Differenzierung des gesamten Tumors („well differentiated“) als positiv prädiktiver Faktor zu werten ist. Bei bekannter PFH (pure fetal histology) konnte die verabreichte Chemotherapie im Vergleich zu Patienten mit anderer histologischer Differenzierung sogar reduziert werden und dennoch zu 100% ein EFS erreicht werden. Die Diagnose PFH kann nur ohne präoperative Chemotherapie und bei kompletter Untersuchung des Tumors gestellt werden.

Eine kleinzellige Differenzierung dagegen wurde in verschiedenen Studien als aggressive Wachstumsform mit einem schlechten Outcome identifiziert.²⁹ Über

alle anderen histologischen Subtypen konnte bislang keine signifikante Aussage bezüglich der Prognose getroffen werden.³⁰

1.4.3 PRETEXT

Für das PRETEXT-System, welches die Tumorausdehnung bei Diagnosestellung beschreibt, konnte eine prognostische Relevanz gezeigt werden. Dies betrifft insbesondere die Tumorausdehnung in der Leber, PRETEXT I-IV. Für die Beteiligung der großen Gefäße, Vena cava, Portalvene, ergaben die Untersuchungen bezüglich prognostischer Relevanz widersprüchliche Ergebnisse, ebenso wie für die Multifokalität des Tumorwachstums.²⁸

1.4.4 Metastasen

Hepatoblastome metastasieren vorwiegend in die Lunge. Das Vorhandensein von Fernmetastasen wird einheitlich als eindeutig ungünstiger Prognosefaktor gesehen.³¹

1.4.5 Chirurgie

Die komplette Tumorresektion ist die absolute Grundvoraussetzung um eine Heilung zu erzielen.³²

1.4.6 Alter bei Diagnosestellung

Auch könnte das Alter bei Diagnosestellung ein mögliches Kriterium sein; 2012 wurde erstmalig die Alterskategorie ≥ 60 Monate als negativer prognostischer Faktor gewertet.²⁸ Hepatoblastome, die in der Neonatalperiode auftreten, werden widersprüchlich beurteilt.³³

1.5 Rückblick Vorgängerstudien/parallel zu HB99 verlaufende Studien

1.5.1 Deutsches Kinderkrebsregister

Kinderkrebserkrankungen werden in Deutschland in enger Zusammenarbeit mit dem Kinderkrebsregister registriert, was eine nahezu vollständige Einbeziehung aller Patienten in Deutschland in eine Therapieoptimierungsstudie der GPOH ermöglicht.

Das Kinderkrebsregister in Mainz verzeichnet den Beginn seiner Tätigkeit 1980. Die Anzahl der bislang erfassten Patienten von 1980–2010 betrug 48.397 bei einer zugrundeliegenden Bevölkerung von 13,0 Millionen Kindern unter 15 Jahren. Es wurde ein Vollzähligkeitsgrad von 95% garantiert. Seit 1991 wurden erkrankte Patienten in den neuen Bundesländern miterfasst. Basierend auf der Einwilligung der Betroffenen oder ihrer Sorgeberechtigten konnten die behandelnden Ärzte die Fälle freiwillig melden. Das Kinderkrebsregister integriert auf epidemiologischer Basis klinische Daten unter enger Kooperation mit bundesweiten Therapieoptimierungsstudien.

1.5.1 Studien der GPOH

1.5.1.1 HB 89: Konzept und Ergebnis

Die erste Therapieoptimierungsstudie der GPOH zum Hepatoblastom wurde 1988 begonnen. Die Gesamtlaufzeit der Studie HB89 war von 1988-1992.

Das Protokoll schrieb eine primäre Lebertumorresektion für potentiell resektable, kleine Tumoren vor. Bei kompletter Resektion lag dann ein Stadium I, sobald ein mikroskopischer Resttumor vorhanden war, ein Stadium II vor. Stadium III/IV Tumoren (Tumoren, die nicht primär resektabel waren = Stadium III, Tumoren mit Fernmetastasierung = Stadium IV) wurden primär lediglich biopsiert. Nach einer Chemotherapie (= Kurs) mit der Kombination Ifosfamid ($0,5 \text{ g/m}^2$ Bolus und $3,0 \text{ g/m}^2$ über 72 h, Tag 1-3), Cisplatin ($20 \text{ mg/m}^2/\text{Tag}$, Tag 4-8) und Doxorubicin (60 mg/m^2 über 48 h, Tag 4-8) (Kombinationschemotherapie = IPA), um die ausgedehnten Tumore auf ein resektables Maß zu reduzieren, wurde sekundär die Resektion vorgenommen. Im Falle einer nicht ausreichenden chemotherapeutischen Tumorreduktion wurde die Therapie mit Cisplatin (90 mg/m^2 über 4h, Tag 1) und Doxorubicin

(80 mg/m² über 96 h, Tag 2-5) als Dauerinfusion (PA-cont) erweitert. Insgesamt wurden 72 Patienten laut Studienprotokoll behandelt, hierbei wurde ein tumorfreies Überleben von 77% erreicht. Die Ergebnisse sind in der folgenden Tabelle zusammengefasst.^{19 34}

Tab. 3 Ergebnisse HB 89¹⁹

Stadium	5-Jahres Überleben	Gesamtanzahl Patienten
I	100%	21
II	50%	6
III	74%	38
IV	29%	7

Stadium I: zu erwartende komplette Resektion
 Stadium II: mikroskopischer Resttumor
 Stadium III: Tumoren, die beide Leberlappen befallen
 Stadium IV: Tumoren mit Fernmetastasierung

Stadium III/IV Tumoren sprachen zu 98% auf die IPA-Therapie an, jedoch erbrachte die intensivierte Therapie mit PA-cont keinen relevanten Vorteil das OS betreffend. Zusätzlich war das Ausmaß an schweren, akuten Toxizitäten hierbei weitaus größer als bei den IPA-Kursen, wo die Toxizitäten akzeptabel waren. Ferner zeigte sich, dass ab dem 4. IPA-Kurs (= Chemotherapiezyklus) mit einer Resistenzentwicklung des Tumors zu rechnen ist. Auch wurde dokumentiert, dass die Konstellation des typischen Alters gepaart mit einem Lebertumor und erhöhtem AFP mit an Sicherheit grenzender Wahrscheinlichkeit ausreicht, um die Diagnose HB zu stellen. Somit wurde entschieden, in diesen Fällen auf die primäre bioptische Sicherung der Diagnose in Zukunft zu verzichten.^{19 34}

1.5.1.2 HB 94: Konzept und Ergebnis

Die Lebertumorstudie HB94 wurde von 1994-1998 durchgeführt.

Protokollgemäß wurde nur bei Kindern mit sicher auf einen Leberlappen begrenzte Ausdehnung des Tumors, und potentiell resektablem Tumor eine primäre Tumorresektion durchgeführt (Stadium I bei kompletter Resektion, Stadium II bei mikroskopischen Resten). Dahingegen wurde bei Patienten mit Befall beider Leberlappen oder Fernmetastasen (Stadium III/IV), wie in der

Vorgängerstudie, primär eine bioptische Sicherung durchgeführt. Postoperativ erhielten die Patienten im Tumorstadium I 2 Kurse IPA (Ifosfamid: 500 mg/m^2 an Tag 1 als Bolus, 3000 mg/m^2 über 72 h an Tag 1-3; Cisplatin $20 \text{ mg/m}^2 \times 5$ an Tag 4-8; Adriamycin 60 mg/m^2 über 48 h an Tag 9-10), Patienten im Tumorstadium II postoperativ 3 Kurse IPA. Kindern im Tumorstadium III/IV wurden nach bioptischer Sicherung 2-3 Kurse IPA verabreicht. Bei fehlendem Ansprechen oder Tumorprogress erhielten die Patienten, mit dem Ziel die Resistenzentwicklung bei prolongierter IPA-Gabe zu verhindern, statt weiteren Kursen von IPA, Carboplatin (800 mg/m^2 über 96 h an Tag 1-4) und Etoposid (= VP 16) (400 mg/m^2 über 96 h, Tag 1-4).

Neu eingeführt war in der Studie, bei Kindern im Alter von 6 Monaten bis 3 Jahren mit einem Serum-AFP $> 1000 \text{ ng/ml}$ und -AFP $>$ der 3-fachen Altersnorm sowie bei einem Tumorbefall beider Leberlappen und/oder Metastasierung, eine initiale Chemotherapie ohne primäre Laparotomie mit Biopsie durchzuführen. Diese Patienten erhielten also neoadjuvant 2-3 Kurse IPA und, nach erfolgter Tumorresektion, einen weiteren Kurs postoperativ.

Bei keinem der Patienten ohne Biopsie bei Therapiebeginn zeigte sich im weiteren Ablauf eine andere Diagnose. Insgesamt konnte der Verlauf von 71 Patienten ausgewertet werden und in die Studienergebnisse einfließen; hierbei wurde ein tumorfreies Überleben von 80% erreicht. Die Ergebnisse sind in der folgenden Tabelle zusammengefasst.³⁴

Tab. 4 Ergebnisse HB 94 ³⁴

Stadium	5-Jahres Überleben	Gesamtanzahl Patienten
I	97%	29
II	100%	3
III	77%	26
IV	23%	13

Stadium I: komplette Resektion

Stadium II: mikroskopischer Resttumor

Stadium III: Befall beider Leberlappen

Stadium IV: Fernmetastasen

Die Remissionsrate wurde also im Vergleich zu HB89 nur geringfügig verbessert. Auf Carbo/VP16 zeigten die Tumore ein gutes Ansprechen, so dass diese Chemotherapiekomination als wirksame Therapie gegen das HB angesehen wurde. Bezüglich der chirurgischen Versorgung war zu erkennen, dass bei Kindern mit einer atypisch durchgeführten Operation häufiger eine inkomplette Resektion vorlag als bei Kindern mit einer anatomischen Tumorsektion. Desweiteren zeigte sich, dass die Rate bezüglich inkompletter Resektionen in der Gruppe mit primärer Operation höher war, als die in der Gruppe mit sekundärer operativer Versorgung nach vorgeschalteter Chemotherapie. Ebenso ergab sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen der radikalen Tumorsektion und der krankheitsfreien Überlebenschance.³⁴

Die jedoch wichtigsten Änderungen bezüglich der neuen Therapieoptimierungsstudie HB 99 waren die folgenden:

- Die Möglichkeit der klinischen Diagnosestellung hat sich bestätigt: Kinder mit der typischen Konstellation eines Lebertumors sowie im Alter zwischen 6 Monaten und 3 Jahren, mit einem Serum-AFP > 1000 ng/ml und mindestens der dreifachen Altersnorm können ohne vorgeschaltete Laparotomie eine primäre chemotherapeutische Therapie erhalten.¹
- Weiterhin sollte die IPA-Therapie auf 3 Kurse beschränkt werden. Bei danach noch nicht resektablen Tumoren könnte die Wirksamkeit und Toxizität von Hochdosis Carbo/VP 16 getestet werden.¹⁹

1.5.2 Die Children Cancer Group & Pediatric Oncology Group Studien

Anfang der achtziger Jahre konnte in den USA im Rahmen der CCG-Studie 881 gezeigt werden, dass Hepatoblastome, bislang mit schlechter Prognose bei primärer Nicht-Resektabilität behaftet, mithilfe präoperativer chemotherapeutischer Behandlung zu einem deutlich besseren Outcome und somit zu höheren Überlebensraten führten. Eine weitere Steigerung des tumorfreien Überlebens konnte in den Folgestudien mittels höher dosierter chemotherapeutischer Behandlung mit Cisplatin und Doxorubicin in Form kontinuierlicher Infusionen, jedoch unter Inkaufnahme erheblicher Nebenwirkungen, erreicht werden (CCG 823F, 1986-1989). Analog dazu wurde in der Pediatric Oncology Group (POG) - Studie 8697 Cisplatin, Vincristin und 5-Fluoro-Uracil (C5V) eingesetzt.³⁵ Bezüglich des Gesamtüberlebens ergaben sich hierbei keine wesentlichen Unterschiede.³⁶ In beiden Studien zusammen wurde ein Gesamtüberleben von 71% und ein ereignisfreies Überleben von 63% erreicht. Verglichen wurden die Ergebnisse in der gemeinsamen Intergroup Hepatoma study; hierbei wurden 1989 bis 1992 die Wirksamkeit der Kombinationstherapie Cisplatin/Vincristin/Fluoro-Uracil der Zweifachtherapie Cisplatin und kontinuierliche Doxorubicin Infusion gegenübergestellt. Zwischen beiden Therapiearmen ergab sich bei unterschiedlichen Toxizitäten jedoch kein signifikanter Unterschied bzgl. des Outcomes. Im Standardrisikobereich wurden zufriedenstellende Ergebnisse erzielt; bei fortgeschrittener Erkrankung, Vorhandensein von Fernmetastasen jedoch waren die Überlebenszahlen weiterhin schlecht.³⁵

1.5.3 Die SIOPEL Studien

1.5.3.1 SIOPEL 1

Die Studie wurde von 1990 bis 1994 durchgeführt. Eine bioptische Sicherung vor der Behandlung wurde von dem Protokoll unbedingt empfohlen, danach erhielt jeder betroffene Patient dieselbe standardisierte Therapie. Die Behandlungsstrategie der SIOPEL 1 Studie sah somit für alle Patienten eine präoperative Chemotherapie mit der Kombination PLADO, aus Cisplatin (80 mg/m² über 24 h), gefolgt von Doxorubicin (60 mg/m² über 48 h) und einer daraufhin folgenden sekundären Resektion vor. Es waren präoperativ

insgesamt 4-6 Kurse PLADO vorgesehen, die Anzahl der verabreichten Kurse war jedoch abhängig von der Entscheidung der behandelnden Ärzte und vom Ansprechen des Tumors auf die Chemotherapie. Mehr als 6 Kurse sollten jedoch in keinem Falle verabreicht werden. Nach erfolgter chirurgischer Resektion wurden, bei mikro- und makroskopisch komplett entferntem Tumor, zwei weitere Kurse PLADO verabreicht. Insgesamt konnte ein Gesamtüberleben von 75% und ein ereignisfreies Überleben von 66% erreicht werden. Bezüglich dem Erkennen von Faktoren mit prognostischer Relevanz wurde unter anderem die intrahepatische Ausdehnung des Tumors, und somit die Eingliederung in das sogenannte PRETEXT System, identifiziert. In diesem Rahmen wurde erstmals ein signifikanter linearer Zusammenhang zwischen der PRETEXT Eingruppierung und dem Überleben festgestellt. Somit wurde das PRETEXT-System für Folgestudien als Möglichkeit für eine Kategorisierung vor Behandlung gesehen. In der folgenden Tabelle sind die Ergebnisse, aufgeführt nach der PRETEXT-Stadieneinteilung wie in 1.2.2, zusammengefasst.³⁷

Tab. 5 Ergebnisse SIOPEL 1 ³⁷

Stadium	5-Jahres Überleben	Total
I	100%	6
II	91%	52
III	68%	45
IV	57%	39

Nach PRETEXT:

Stadium I: Tumorbefall in nur einem Sektor

Stadium II: Tumorbefall in zwei Lebersektoren, zwei Lebersektoren sind frei

Stadium III: Tumorbefall in drei angrenzenden oder zwei nicht angrenzenden Sektoren

Stadium IV: Tumorbefall aller vier Sektoren

1.5.3.2 SIOPEL 2

Vom Oktober 1995 bis Mai 1998 wurde die zweite SIOPEL Studie, eine Pilotstudie, von der Internationalen Gesellschaft für pädiatrische Onkologie durchgeführt (SIOP). Den Ergebnissen der ersten Studie entsprechend wurde nun eine stadienadaptierte (nach PRETEXT) therapeutische Strategie beschlossen. Patienten mit höchstens 3 befallenen Lebersektoren wurden der Standardrisikogruppe zugeordnet und erhielten präoperativ 4 Kurse Cisplatin (800 mg/m² alle 14 Tage), daraufhin die operative Resektion und postoperativ zwei weitere Kurse Cisplatin. Die Hochrisiko-Patienten, mit intrahepatischer

Ausdehnung über alle 4 Lebersektoren, pulmonaler Metastasierung oder extrahepatischem Befall, wurden alle 14 Tage abwechselnd mit Carboplatin (500 mg/m²/Doxorubicin 60 mg/m²) und Cisplatin (80 mg/m²) therapiert, dann operiert und postoperativ mit zwei weiteren Kursen Carboplatin/Doxorubicin (60 mg/m²) therapiert und erhielten abschließend noch einen Kurs Cisplatin. Im Standardrisikobereich zeigte sich die Cisplatin Monotherapie effektiv, im Hochrisikobereich waren allerdings nur die Hälfte der registrierten Patienten Langzeitüberlebende.³⁸

1.5.3.3 SIOPEL 3 SR

Zwischen Juni 1998 und Dezember 2006 wurden Patienten unter 16 Jahre mit einem Standardrisiko Hepatoblastom (höchstens 3 befallene Lebersegmente und AFP > 100 ng/ml) in die Studie aufgenommen. Vor dem Hintergrund der Annahme, dass alleinig verabreichtes Cisplatin gegenüber der Kombination aus Cisplatin und Doxorubicin dieselbe Effektivität zeigen könnte, wurde allen Patienten primär ein Zyklus Cisplatin (80 mg/m²) verabreicht. Im Anschluss wurden in zwei Therapiearme randomisiert; entweder Cisplatin oder Cisplatin und Doxorubicin (30 mg/m²) in 3 weiteren präoperativen Zyklen und nach erfolgter Resektion 2 postoperative Zyklen. Letztendlich ergab sich im Overall survival (OS) kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsoptionen.³⁹

Tab. 6 Ergebnisse SIOPEL 3 SR³⁹

Outcome	Cisplatin (N=126)	Cisplatin plus Doxorubicin (N=129)	Hazard Ratio (95% CI)	P Value
Partial response — no. (% [95% CI])	114 (90.5 [84 to 95])	122 (94.6 [89 to 98])		
Stable disease — no. (%)	5 (4.0)	3 (2.3)		
Progressive disease — no. (%)	6 (4.8)	1 (0.8)		
Not documented — no. (%)	1 (0.8)	3 (2.3)		
Complete resection — no. (% [95% CI])*	120 (95.2 [90 to 98])	121 (93.8 [88 to 97])		
Relapse or disease progression — no. (%)	19 (15.1)	15 (11.6)	0.81 (0.42 to 1.54)	0.52
Death — no. (%)	7 (5.6)	8 (6.2)	1.14 (0.42 to 3.2)	0.79
Overall survival at 3 yr — % (95% CI)	95 (91 to 99)	93 (88 to 89)		
Event-free survival at 3 yr — % (95% CI)	83 (77 to 90)	85 (79 to 92)		

* The difference in the complete resection rate between the cisplatin group and the cisplatin–doxorubicin group was 1.4 (95% CI, –4.1 to 7.0).

1.5.3.4 SIOPEL 3 HR

Ziel der Studie war, durch eine neu zusammengestellte präoperative Chemotherapie das OS von Hochrisikopatienten zu steigern. Zwischen Juni 1998 und Dezember 2004 wurden somit alle Patienten unter 16 Jahren, mit einem nicht vorbehandelten Hochrisiko Hepatoblastom, definiert als Befall aller Lebersegmente, dem Vorhandensein von Fernmetastasen, Tumorinvasion in die großen Gefäße, gesichertem extrahepatischem Befall oder mit einem AFP-Wert < 100 ng/ml, eingeschlossen. Im Verlauf der Studie wurden schließlich noch Patienten mit einer initialen Tumorruptur in die Hochrisikogruppe eingeschlossen. Bei Kindern unter 6 Monaten und über 3 Jahren oder bei einem normwertigen AFP wurde der Primärtumor obligatorisch zunächst biotisch gesichert. Präoperativ wurden in einem raschen Wechsel insgesamt 7 Zyklen mit Cisplatin (80 mg/m²) und eine Kombination aus (erstmalig) Carboplatin (500 mg/m²) und Doxorubicin (60 mg/m²) verabreicht. Im Anschluss wurde die Resektion durchgeführt und postoperativ weitere 3 Zyklen (2x Carboplatin/Doxorubicin, 1x Cisplatin) infundiert. Die Ergebnisse sind in der folgenden Tabelle dargestellt.²⁷

Tab. 7 Ergebnisse SIOPEL 3 HR²⁷

High-Risk Feature	No. of Patients	Overall Response		Complete Resection				3-Year EFS (%)	3-Year OS (%)
		No.	%	PH		OLT			
PRETEXT-IV only*	49	46	94	24	49	19	39	75	77
Distant metastasis†	66	46	70	30	45	6	9	57	63
V+ or P+ or E+ only‡	24	20	83	17	71	5	21	83	92
AFP < 100 ng/mL§	12	6	50	4	33	1	8	33	33
Total	151	118	78	75	50	31	21	65	69
95% CI			71 to 85		41 to 58		14 to 28	57 to 73	62 to 77

NOTE. One patient who died as a result of biopsy complications was excluded from response rate calculation.

Abbreviations: EFS, event-free survival; OS, overall survival; PH, complete resection by partial hepatectomy ± resection of lung metastases; OLT, orthotopic liver transplantation ± resection of lung metastases; PRETEXT, Pretreatment Extension; V+, vascular invasion into three hepatic veins; P+, vascular invasion into portal vein; E+, intra-abdominal extrahepatic extension; AFP, α -fetoprotein.

*Patients with metastasis or AFP < 100 ng/mL were excluded.

†Patients with low serum AFP were excluded.

‡Patients with PRETEXT-IV tumor or metastasis or AFP < 100 ng/mL were excluded.

§All patients with AFP < 100 ng/mL regardless of tumor extension.

Bezüglich des OS konnte für die Hochrisikopatienten im Vergleich zu Vorgängerstudien eine signifikante Steigerung erreicht werden. Die Prognose von Patienten mit einem AFP < 100 ng/ml blieb jedoch schlecht; hier wurde ein Zusammenhang der Höhe des AFP mit der histologischen Differenzierung eines kleinzelligen Hepatoblastoms postuliert. Als einzelner Risikofaktor gesehen erbrachte die kleinzellige Differenzierung ebenfalls eine schlechte Prognose, ohne dass andere markante Risikofaktoren bei den jeweiligen Patienten identifiziert werden konnten.²⁷

1.5.3.5 SIOPEL 4

Die Studie befasste sich mit der Fragestellung, ob eine Intensivierung der präoperativ verabreichten Chemotherapie die Prognose von Kindern mit einem Hochrisiko-Hepatoblastom verbessern kann und wurde als prospektive einarmige Studie durchgeführt.

Zwischen Januar 2005 und August 2009 wurden alle Patienten ≤ 18 Jahre mit einem unbehandelten Hochrisiko Hepatoblastom in die Studie eingeschlossen. Vorliegen musste somit eines der Kriterien: ein Tumorbefall aller 4 Lebersegmente (nach PRETEXT), das Vorhandensein von Fernmetastasen oder ein Tumoreinbruch in die Vena cava/alle 3 Lebervenen/Portalvene, ebenso wie eine extraheaptische intraabdominelle Ausbreitung, ein Serum AFP-Wert ≤ 100 ng/ml, oder eine Tumorruptur zum Zeitpunkt der Diagnose.

Diese Patienten wurden präoperativ mit einer intensiven und zeitlich stark komprimierten Chemotherapie (Cisplatin 80 mg/m² an Tag 1, Cisplatin 70 mg/m² im weiteren Verlauf sowie Doxorubicin 30 mg/m²) behandelt (A1-A3) Nach der anschließenden Operation wurde die Therapie fortgesetzt mit Doxorubicin 20 mg/m², Carboplatin 6x6 mg/ml pro min in 1 h an Tag 1, 22, 43. Patienten, deren Tumor nach den Zyklen A1-A3 nicht resezierbar erschien, erhielten zusätzlich präoperativ Zyklus B (Doxorubicin 25 mg/m² an Tag 1-3, 22-24 sowie Carboplatin 10x6mg/ml pro min in 1 h an Tag 1,22). Postoperativ bekam diese Patientengruppe keine Chemotherapie mehr.⁴⁰

Die Ergebnisse der Studie sind in der folgenden Tabelle zusammengefasst.

Tab. 8 Ergebnisse SIOPEL 4⁴⁰

Stage	Number of patients	Patients who responded to treatment (95% CI)	Patients who underwent complete resection (95% CI)	Event-free or progression-free survival	Overall survival
All patients with high-risk hepatoblastoma					
SIOPEL-4 High risk	62	98% (91–100)	74% (62–84)	3-year 76% (95% CI 65–87)	3-year 83% (95% CI 73–93)
SIOPEL-3 _{1,5} High risk	151	79% (71–85)	70% (62–77)	3-year 65% (95% CI 57–73)	3-year 69% (95% CI 62–77)
SIOPEL-2 ₃ High risk	58	78% (65–87)	67% (54–79)	3-year 48% (SE 13)	3-year 53% (SE 13)
Patients with distant metastases at diagnosis					
SIOPEL-4 Metastatic	39	97%	70%	3-year 77% (95% CI 63–90)	3-year 79% (95% CI 66–92)
SIOPEL-3 _{1,5} Metastatic	70	71%	..	3-year 56% (95% CI 44–68)	3-year 62% (95% CI 50–73)
SIOPEL-2 ₃ Metastatic	25	72%	60%	..	3-year 44%
SIOPEL-1 _{1,2} Metastatic	31	84%	..	5-year 28% (95% CI 12–44)	5-year 57% (95% CI 39–75)
INT-0098 ₁₀ Metastatic	40	5-year 25% (SE 7)	5-year 37% (SE 8)
POG-9345 ₁₁ Metastatic	11	..	36%	5-year 27% (SE 16)	5-year 27% (SE 16)
JPLT-2 ₁₄ Metastatic	35	5-year 21%	5-year 44%
Patients with PRETEXT-IV tumour at diagnosis					
SIOPEL-4 PRETEXT IV (no metastases) [†]	9	89%	89%	3-year 75%	3-year 88%
SIOPEL-3 _{1,5} PRETEXT IV (no metastases) [†]	49	94%	88%	3-year 75%	3-year 77%
SIOPEL-2 ₃ PRETEXT IV (no metastases) [†]	21	81%	76%	..	3-year 61%

1.6 Studienziele HB99

Als Nachfolgestudie in der GPOH wurde die Studie HB99 durchgeführt. Es handelt sich um eine nicht randomisierte prospektive Studie mit 2 Therapiearmen für Standard Risiko (SR) und Hochrisiko (HR) Hepatoblastome. Die zwei wichtigsten Fragestellungen der Studie lauteten:

1. Kann durch den Einsatz von Hochdosischemotherapie mit Carboplatin und Etoposid mit anschließender Stammzelltransplantation die Überlebenschance (Event free survival=EFS und overall free survival=OS) von Patienten mit einem Hochrisiko Hepatoblastom verbessert werden?
2. Kann bei Patienten mit einem Standardrisiko Hepatoblastom die gute Überlebenschance auch mit etwas reduzierter Therapie und damit reduzierter Toxizität und Resistenzentwicklung erhalten werden?

1.7 Ziele dieser Auswertung

In dieser Arbeit geht es um erweiterte Auswertungen der Studie HB99. Der Schwerpunkt wird nicht auf die primären Studienziele gelegt, sondern auf die folgenden zwei Hauptaspekte:

1. Allgemeine anamnestische Daten und Patientencharakteristika wurden hinsichtlich der Häufigkeiten und der prognostischen Relevanz analysiert.
2. Die Relevanz prognostischer Faktoren, die zur Stadieneinteilung und risikoadaptierten Therapien bereits genutzt wurden oder eventuell in Zukunft genutzt werden können, werden analysiert

2. Material und Methoden

In die multizentrische, prospektive Studie eingeschlossen wurden Patienten im Alter von 0-15 Jahren mit einem primären Lebertumor, die bislang keine anderweitige Behandlung erhalten hatten und über eine normale Nieren- und Leberfunktion vor Therapiebeginn verfügten. Eine schriftliche Einverständniserklärung des Patienten oder des Sorgeberechtigten musste vorliegen; diese wurden über Sinn und Inhalt der Studie sowie über die Asservierung von Gewebs- und Tumorproben aufgeklärt. Die zusammengetragenen Daten wurden pseudonymisiert elektronisch gespeichert und später statistisch ausgewertet.

Für die nun vorliegende Auswertung wurden die Daten von Patienten mit einem Hepatoblastom berücksichtigt, welche vom 01.01.1999 bis einschließlich 31.12.2008 behandelt wurden. Nicht in die Auswertung eingeschlossen wurden Patienten mit einem Follow up unter 12 Monaten nach Abschluss der Therapie. Alle Patienten, die die oben genannten Kriterien nicht erfüllten, wurden als Beobachtungspatienten miterfasst.

Zur Dokumentation aller Untersuchungsbefunde, therapeutischer Maßnahmen, Nebenwirkungen und Krankheitsverläufe wurden an die behandelnden Kliniken **Erfassungsbögen** versandt. Diese sollten vollständig ausgefüllt an die Studienleitung zurückgeschickt werden.

Hierzu gehörten:

- Der **Ersterhebungsbogen** mit Anamnese, Labordiagnostik, bildgebender Diagnostik mit Tumorlokalisierung und Ausdehnung, evtl. schon festgestellter Histologie, Informationen zu einer evtl. primären OP und die Einteilung in das GPOH- und PRETEXT-Stadium.
- Der **Operationsbogen**, der nach jeder OP ausgefüllt werden sollte, mit der genauen Dokumentation über die Art der OP, den OP-Befund und die erneute Einordnung ins POSTTEXT-System, besondere Verfahren

während der OP oder intra-, postoperative Schwierigkeiten und Auskunft über die Radikalität der OP und eine evtl. Resektion von Metastasen.

- Die **Chemotherapiebögen** für IPA, CARBO/VP16, Hochdosis CARBO/VP16 oder TOPO/DOXO: hier wurden die Anzahl der Kurse, die genaue Dosierung der Chemotherapeutika, die Laborwerte, die Tumormasse zu Beginn und Ende des Kurses und die Beurteilung der Toxizität nach dem modifizierten WHO-Toxizitäts-Score sowie Informationen zur vorgesehenen Weiterbehandlung festgehalten.
- Der **Nachkontrollbogen**: hier wurden die Anzahl der Nachuntersuchungen, der aktuelle Zustand des Patienten mit Labor- und Bilddiagnostik sowie Folgeerscheinungen und Langzeitschäden dokumentiert.

Zusätzlich wurden die behandelnden Kliniken gebeten, der Studienleitung Kopien von Arztbriefen, Operationsberichten und Histologiebefunden, sowie Berichte über die bildgebende Diagnostik vor und nach Behandlung (Chemotherapie oder Folgeoperationen) zukommen zu lassen.

Basierend auf diesen Informationen wurde eine pseudonymisierte, verschlüsselte Datenbank erstellt.

2.1 Datenerfassung

Patienten mit einem primären Lebertumor wurde durch das ISMD in Mainz erfasst. Anschließend informierte das Kinderkrebsregister bei Vorliegen des Einverständnisses der Eltern die Studienleitung in München über die Aufnahme des Patienten. Der meldenden Klinik wurde vom Kinderkrebsregister der Ersterhebungsbogen zugesandt, welchen diese ausgefüllt der Studienleitung weiterschickte.

Jedem Patienten wurde eine laufende Nummer zugeteilt und die Daten pseudonymisiert erfasst.

2.1.1 Anamnese

Hier wurde die ausführliche Anamnese des Patienten, seiner Eltern und eventuellen Geschwister verzeichnet. Besonders wurde natürlich auf

Vorerkrankungen, im speziellen auf Frühgeburtlichkeit, Chromosomenaberrationen, Syndrome wie das WBS und andere vorbestehende maligne Erkrankungen geachtet. Gleichmaßen wurden das Alter der Eltern sowie der Anlass der Erfassung und der Allgemeinzustand des Patienten bei Diagnosestellung registriert. Allgemeine Angaben zur Nationalität und dem Wohnort wurden mitbestimmt. Ebenso wurde die Art der Zuweisung des Patienten in ärztliche Behandlung registriert.

2.1.2 Labordiagnostik

Neben den üblichen Laborbestimmungen wurden im speziellen die Werte von AFP (initial und im Verlauf), β -HCG, Ferritin, LDH, NSE, Thrombozyten, Leberenzyme sowie die Virologie mit Hep. B, Hep. C, EBV, CMV, HSV, HIV und VZV erfasst.

2.1.3 Bildgebende Diagnostik

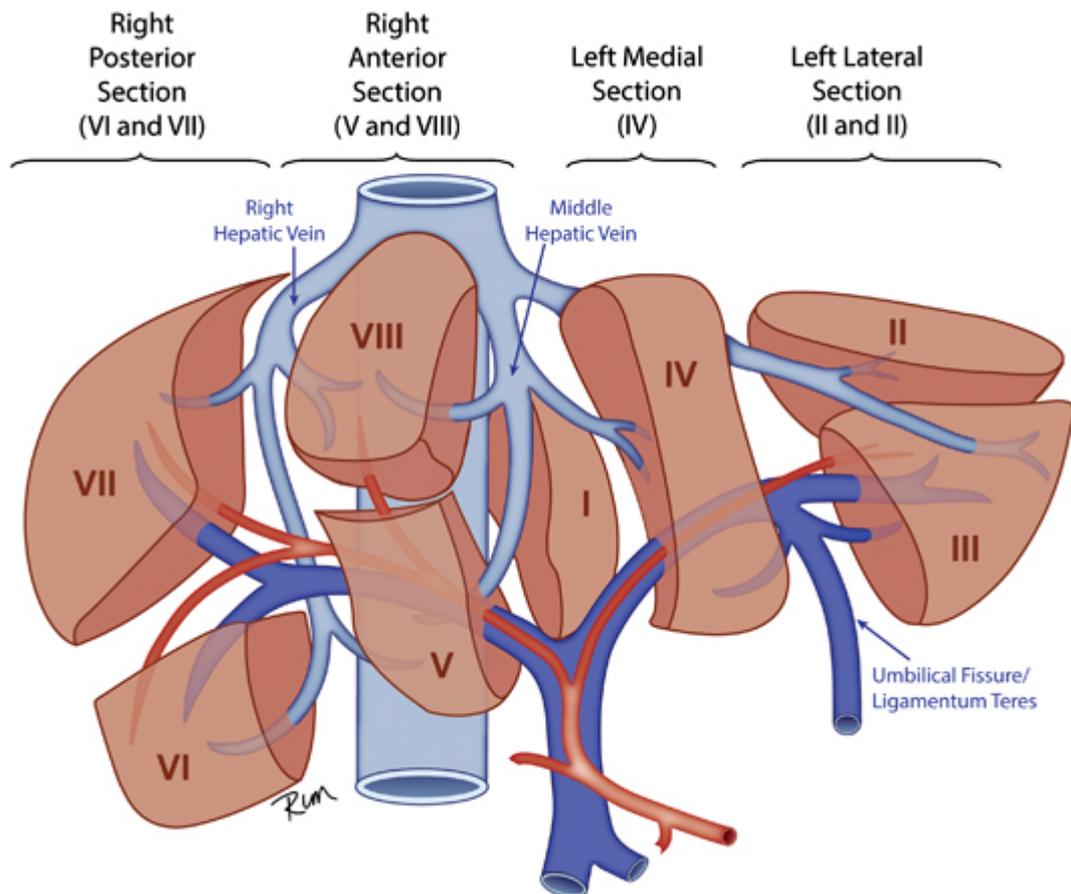
Beginnend mit einer Sonographie des Abdomens mit dreidimensionaler Vermessung des Tumors wurde im Weiteren ein MRT oder CT des Abdomens durchgeführt. Neben dem durchgeführten Röntgen Thorax, p.a. und seitlich, wurde zum Ausschluss einer pulmonaler Metastasierung außerdem eine CT Thorax angefertigt.

2.1.4 Lokalisation und Wachstumsmuster des Tumors

Basierend auf den Ergebnissen der bildgebenden Diagnostik wurde die Lokalisation und Größe des Tumors in der Leber (rechts, links, beidseitig oder multifokal) mit genauer Angabe der befallenen Lebersegmente sowie ein eventueller Mitbefall von Leberhilus und Venenstern bestimmt. Gleichmaßen wurde ein Befall der V. cava, der V. portae oder der Lebervenen, eine Invasion in die Gallenwege und ein Lymphknotenbefall, wie auch das Einwachsen des Tumors in die Umgebung oder ein anderer intraabdomineller Tumor erfasst. Im Falle vorhandener Fernmetastasen, vornehmlich in der Lunge, aber auch im ZNS, im Peritoneum, Knochen oder in den Weichteilen wurde die Lokalisation und Anzahl unter Angabe der Messmethode festgehalten. Aufgrund der

Bildgebung sollte eine Zuordnung des Tumors zu den anatomischen Lebersegmenten nach Couinaud und den SIOP-PRETEXT-Sektoren entsprechend der folgenden Abbildung gegeben sein.²⁴

Abb. 4 Lebersegmenten nach Couinaud²⁴



2.1.5 Klinische Diagnosestellung

Wie in der Einleitung bereits erwähnt, konnte die klinische Diagnosestellung eines Hepatoblastoms auch ohne histologische Sicherung erfolgen. Demnach wurden die Patienten mit einem Lebertumor im Alter zwischen 6 Monate – 3 Jahren mit einem Serum-AFP >1000 ng/ml und mindestens dem Dreifachen der Altersnorm direkt ohne vorherige Biopsie behandelt.¹⁹

2.1.6 Stadieneinteilung

Für die Stadieneinteilung und Zuteilung zu einer Risikogruppe wurden sowohl das ursprünglich rein postoperative GPOH System (siehe Kapitel 1.2.1) als

auch das PRETEXT-Gruppensystem der SIOP (siehe Kapitel 1.2.2) angewandt. Die Klassifikation erfolgte stets vor Therapiebeginn und vor Tumorresektion.

2.2 Einteilung der Patienten in Risikogruppen

2.2.1 Standard-Risiko

Sämtliche Patienten mit GPOH-Stadium I/II oder III mit rein intrahepatischem, unifokalen Tumor nach Erstdiagnostik oder Laparotomie, analog zu PRETEXT I-III ohne + V, P, E, M, wurden der Standard-Risikogruppe zugeordnet.

2.2.2 Hochrisiko

Alle Patienten im GPOH-Stadium III mit ausgedehntem, multifokalen Tumor in der Leber und/oder Invasion großer Gefäße und/oder Lymphknotenbefall, entsprechend PRETEXT-Stadium II, III, IV und/oder P und/oder E positiv und/oder V positiv wurden der Hochrisikogruppe zugeordnet. Ebenso verfuhr man mit Patienten im GPOH-Stadium IV entsprechend = PRETEXT I-IV, M positiv.

2.3 Therapie

2.3.1 Chemotherapie

Alle verabreichten Zytostatika und die zugehörigen Nebenwirkungen wurden mithilfe der Chemotherapiebögen (siehe Kapitel 2) genau dokumentiert.

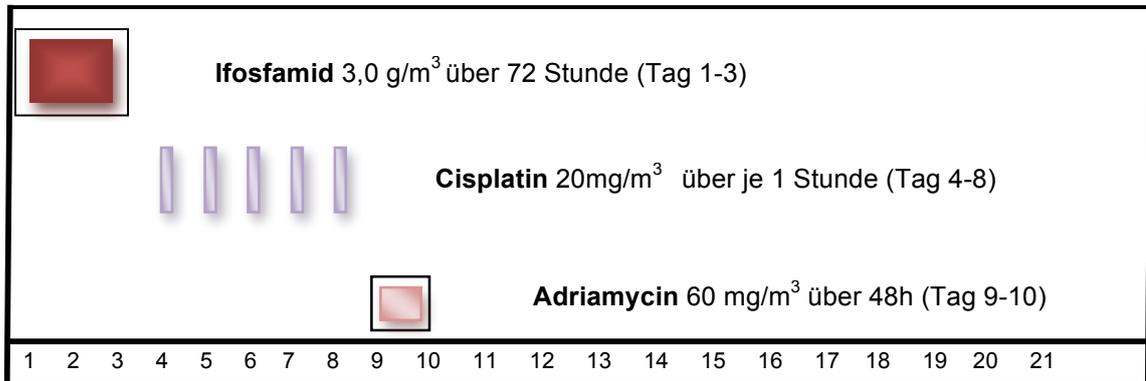
Nach jedem Block wurde die erneute Messung des AFP im Serum durchgeführt, um ein Ansprechen des Tumors auf die verabreichte Therapie erkennen zu können

Vor Beginn der Chemotherapie wurde operativ ein zentralvenöser Zugang (Port-System, Hickman-Katheter) eingebracht.

2.3.1.1 IPA-Therapie

Aus der Kombination von Ifosfamid, Cisplatin und Doxorubicin (Adriamycin) bestand die Regeltherapie für die Stadien I/II/III der Standard-Risikogruppe.

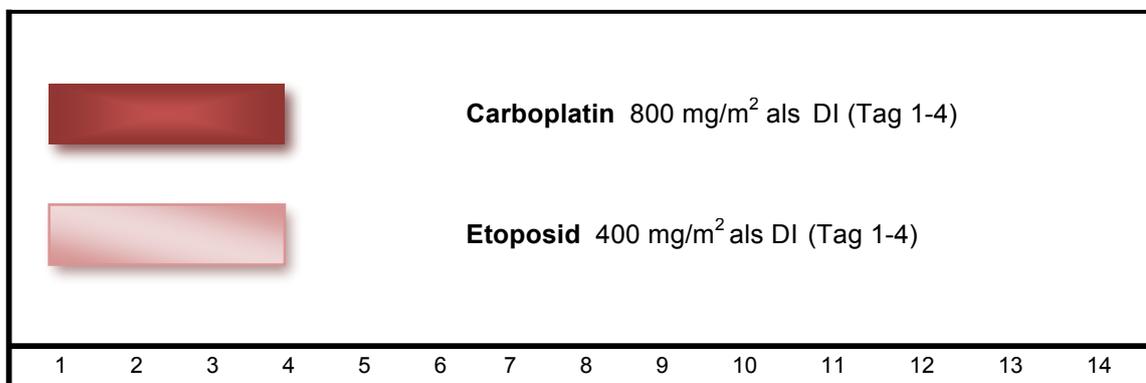
Abb. 5 IPA Therapie



2.3.1.2 CARBO/VP16

Mit der Kombination aus Carboplatin und Etoposid therapierte man primär alle Patienten der Hochrisikogruppe. Aber auch für Patienten der Standardrisikogruppe, die auf IPA kein Ansprechen zeigten, war diese Kombination im Protokoll vorgesehen.

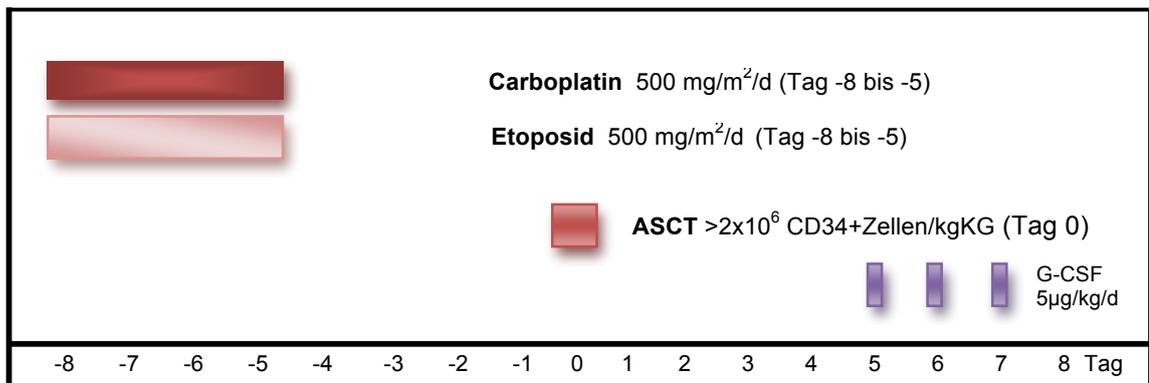
Abb. 6 CARBO/VP16 Therapie



2.3.1.3 Hochdosis CARBO/VP16 Therapie

Diese Therapie wurde bei Hochrisiko-Patienten nach Ansprechen auf die Standard-Dosis CARBO/VP16 verwendet. Davor wurden frühzeitig periphere Stammzellen für die autologe Stammzelltransplantation gesammelt. Vor Gabe der Hochdosis-Therapie mussten Leuko-, Granulo- und Thrombozytopenien sowie Leber- und Nierenfunktionsstörungen und schwerwiegende Lungen- und Herzschädigungen ausgeschlossen werden.

Abb. 7 Hochdosis CARBO/VP16 Therapie



2.3.1.4 Toxizitäten und Dosismodifikationen

Die Toxizitäten der Chemotherapie wurden entsprechend der modifizierten WHO Einteilung erfasst.

2.3.1.5 Vorgehen in der Standardrisiko-Gruppe

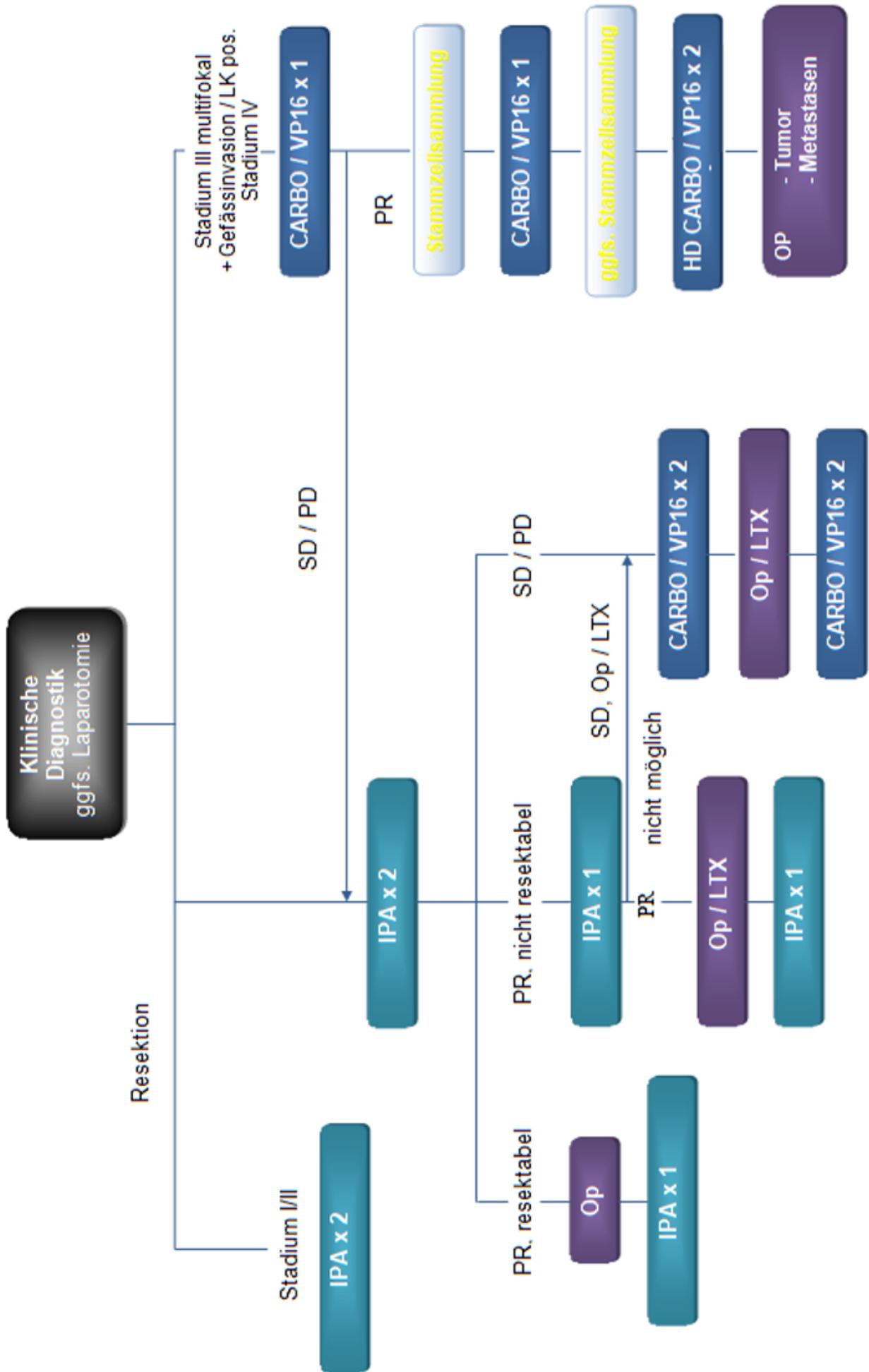
Patienten mit primär reseziertem Tumor im Stadium I/II erhielten adjuvant zwei Blöcke IPA. Patienten mit rein intrahepatischem, potentiell resektablem Tumor (Stadium III SR) wurden neoadjuvant mit zwei Kursen IPA chemotherapiert. Bei einer dann möglichen Resektion wurde postoperativ ein letzter Block IPA gegeben. Im Falle der partiellen Remission, also bei nachweisbarem Ansprechen des Tumors, aber der noch nicht möglichen Resektion, wurde ein weiterer Block IPA verabreicht. Wenn die Resektion daraufhin nicht durchführbar war, war ein Wechsel auf zwei Blöcke CARBO/VP16 vorgesehen, danach sollte, wenn möglich, operiert und daraufhin nochmals mit zwei Kursen CARBO/VP16 behandelt werden.

Dies war die empfohlene Standardtherapie; entsprechende Adaptationen wie Dosismodifikationen oder Zeitverzögerungen wurden je nach klinischem Verlauf der einzelnen Patienten notwendig und wurden entsprechend dokumentiert.

2.3.1.6 Vorgehen in der Hochrisiko-Gruppe

Patienten der Hochrisikogruppe erhielten nach Diagnosestellung umgehend einen Block CARBO/VP16. Im Falle eines Wachstumsstillstandes oder einer Progression des Tumors, also bei fehlendem Ansprechen, wurde auf die IPA-Therapie gewechselt. Bei partieller Remission (wenn ein Ansprechen des Tumors auf die verabreichte Therapie zu erkennen war), wurde eine Stammzellsammlung durchgeführt, danach ein weiterer Block CARBO/VP16 durchgeführt und anschließend ggfs. eine erneute Stammzellensammlung durchgeführt. Im Anschluss wurde die Therapie mit zwei Blöcken Hochdosis CARBO/VP16 mit Stammzelltransplantation fortgeführt und in der Folge, wenn möglich, die Resektion des Tumors vorgenommen.

Abb. 8 Therapieprotokoll HB 99



2.3.2 Chirurgie

2.3.2.1 Primäre Laparotomie

Prinzipiell waren initial durchgeführte Laparotomien bei allen Kindern mit einem primären Lebertumor zur bioptischen Sicherung angezeigt. Bei Kindern mit der typischen Konstellation konnte auf eine bioptische Sicherung der Diagnose verzichtet werden. Bei allen anderen Patienten wurde nach Labordiagnostik und Bildgebung eine offene Biopsie, ggf. an mehreren Stellen des Tumors, über eine primäre Laparotomie zur Diagnosesicherung empfohlen. Die Stanzbiopsie stellte eine Alternative dar, allerdings waren hierbei mehrere Zylinder zu entnehmen, was bei gefäßreichen Tumoren und der damit verbundenen Gefahr einer Blutung immer risikoreich ist.

Nur bei sehr kleinen, peripher liegenden Tumoren (PRETEXT I) kam ausnahmsweise eine primäre Resektion in Betracht. Hierbei musste die Gewissheit, den Tumor mit einem Sicherheitsabstand > 1 cm entfernen zu können, gegeben sein.

2.3.2.2 Tumorresektion

Bei der Tumorresektion sollte, wenn möglich, die mikroskopisch komplette (R0) Resektion erreicht werden. Empfohlen waren anatomiegerechte Resektionen wie Lobektomien oder Trisegmentresektionen. Tumorverdächtige Lymphknoten sowie Lymphknoten aus dem Bereich der Leberpforte sollten mit entfernt und histologisch aufgearbeitet werden. Ebenso wurden Biopsien am Resektionsrand empfohlen.

Bei potentiell nicht resektablen Tumoren sollte frühzeitig eine Lebertransplantation angedacht werden.

2.3.2.3 Lebertransplantation

Die Lebertransplantation konnte bei konventionell nicht resektablem Tumor notwendig werden. Ein extrahepatischer Tumor oder Fernmetastasen sind im Allgemeinen Kontraindikationen bezüglich einer Transplantation. Bei einem kompletten Rückgang von Metastasen nach Chemotherapie konnte im

Einzelfall jedoch auch in solchen Fällen eine Transplantation durchgeführt werden.

2.3.2.4 Metastasen Chirurgie

Metastasen des Hepatoblastoms treten vor allem in der Lunge auf. Bei fehlendem oder inkompletem Ansprechen auf die verabreichte Chemotherapie wurde die chirurgische Resektion der Metastasen über eine ein- oder doppelseitige Thorakotomie oder auch Sternotomie angestrebt. Auch bei Rezidiven in der Lunge oder bei Befall anderer Organe wurde, falls möglich, eine chirurgische Sanierung vorgenommen.

2.4. Remissionskriterien

Eine komplette Remission (CR) lag vor, wenn der Primärtumor komplett entfernt wurde, keine Metastasen mehr nachweisbar waren und der Tumormarker AFP im Serum Normwerte zeigte. Eine partielle Remission (PR) dagegen bezeichnete nur die Verkleinerung des Tumors und/oder den Abfall des Alpha-Fetoprotein-Wertes um mindestens 50% des Ausgangswertes.

Bei einem Abfall des AFP-Wertes um weniger als 50% sprach man von einem Tumorstillstand (SD). Wenn der Tumor wachsen, das Alpha-Fetoprotein ansteigen sollte oder Metastasen vor dem Erreichen einer Vollremission auftreten sollten, sprach man von einer Tumorprogression (PD). Das erneute Auftreten eines Tumors nach Erreichen einer kompletten Remission bezeichnete man als Rezidiv. Das Overall survival (OS) bezeichnete das Gesamtüberleben, als Zielereignis wurden alle Sterbefälle, tumorunabhängige und tumorabhängige, gewertet. Das Event free survival (EFS) bezeichnete das ereignisfreie Überleben, beides bezog sich auf den Zeitpunkt der Auswertung. Als Event wurden z.B. Rezidive, neu diagnostizierte Metastasen, Todesfälle, das Auftreten von Zweittumoren oder sonstige Schäden gewertet.

2.5 Histologie

Die entweder bei einer Biopsie oder bei der Resektionsoperation gewonnenen Tumorproben wurden von dem örtlichen Pathologen bewertet. Zusätzlich erfolgte die Referenzbeurteilung durch das Institut für Pathologie in Kiel.

Die Spezifizierung wurde entsprechend der Einteilung nach Weinberg und Finegold durchgeführt.²⁵

- Subtyp:** - epithelial oder gemischt
- Differenzierung:** - fetal
- embryonal
- kleinzellig undifferenziert
- Weitere Charakteristika:** - makrotrabekulär
- sonstige

Auch wurde die Tumorausdehnung im histologischen Befund, wie eine eventuelle Infiltration der Leberkapsel, mikroskopische und makroskopische Gefäßleinbrüche oder ein Lymphknotenbefall dokumentiert.

2.6 Nachsorge/Follow up – entsprechend dem Studienprotokoll HB99 der GPOH

Kinder mit einem malignen Lebertumor bedürfen für mindestens 5 Jahre nach Eintreten einer Remission einer Nachsorge. So wurden alle Patienten mit Hepatoblastomen nach Therapieabschluss in bestimmten Zeitabständen, zuerst monatlich, dann dreimonatlich und später halbjährlich ambulant nachuntersucht. Es wurden Kontrollen mit Leberultraschall, Röntgen-Thoraxaufnahmen, ggf. CT oder MRT und den oben benannten Laborwerten zum Ausschluss eines Tumorrezidivs durchgeführt. Außerdem waren Kontrollen des Hörvermögens, des Herzens, der Nieren und der Blutbildung im Hinblick auf Folgeerscheinungen und Langzeitschäden nach erfolgter Chemotherapie zu veranlassen.

Tab. 9 Nachkontrollbogen

Untersuchung	1. Jahr	2. Jahr	3.-5. Jahr
Leberwerte: GOT, GPT, aP, γ -GT, CHE, Q	monatlich	3-monatlich	6- monatlich
Tumormarker: AFP, ggfs. β -HCG, LDH, Ferritin	monatlich	3-monatlich	6-monatlich
Sonographie der Leber	monatlich	3-monatlich	6-monatlich
Abdomen –CT/MRT	bei fraglichem Sonographiebefund	bei fraglichem Sonographiebefund	bei fraglichem Sonographiebefund
Rö-Thorax	monatlich	3-monatlich	6-monatlich
Spiral-CT Thorax	3-monatlich	3-monatlich	6-monatlich
EKG, Echokardiographie	3-monatlich	jährlich	jährlich
Nephrologische Kontrollen: Ca, Mg, Phosphat i.S., Hst, Kreatinin, Krea-Clearance	3-monatlich	jährlich	jährlich

Die Ergebnisse wurden in den von der Studienzentrale versandten Nachsorgebögen festgehalten und zusammen mit den zugehörigen Arztbriefen zurückgeschickt und standardisiert gespeichert.³

2.7 Statistische Methoden

Alle Datenberechnungen und Diagramme wurden mit Microsoft Excel 2010 angefertigt. Die folgenden deskriptiven und induktiven Auswertungen wurden mit dem statistischen Programmpaket SPSS22.0 erstellt. Als graphische Darstellung von Überlebensdaten (OS und EFS) wurden Kaplan-Meyer Kurven angefertigt; um gleichzeitig den Effekt mehrere Einflussvariablen/der potentiellen relevanten prognostischen Faktoren zu beurteilen, ein Cox-Regressionsmodell (Ergebnisse wurden als Hazard ratio mit einem Konfidenzintervall von 95% bestimmt) gewählt.

Diese Arbeit beschäftigt sich, unter Analyse der in der Studie nach oben genannten Kriterien erfassten Daten, vor allem mit den prognostisch relevanten Faktoren. Diese, teils bereits bekannt, sollen in Zukunft für eine verbesserte, risikoadaptierte Stadieneinteilung genutzt werden.

3. Ergebnisse

3.1 Patientencharakteristik in der Studie HB 99

In der Tumoroptimierungsstudie HB 99 wurden vom 01.01.1999 – 31.12.2008 insgesamt 173 an einem Hepatoblastom erkrankte Kinder erfasst. Von diesem Patientenkollektiv wurden 142 Kinder auswertbar, die übrigen 31 wurden als Beobachtungspatienten mitgeführt. Gründe hierfür waren z.B. individuelle Vorerkrankungen, eine andere Histologie, Lost of Follow up, Behandlung noch nach anderen Protokollen, etc.

Die nun vorliegenden Auswertungen beziehen sich daher durchgehend auf die oben genannten 142 Patienten.

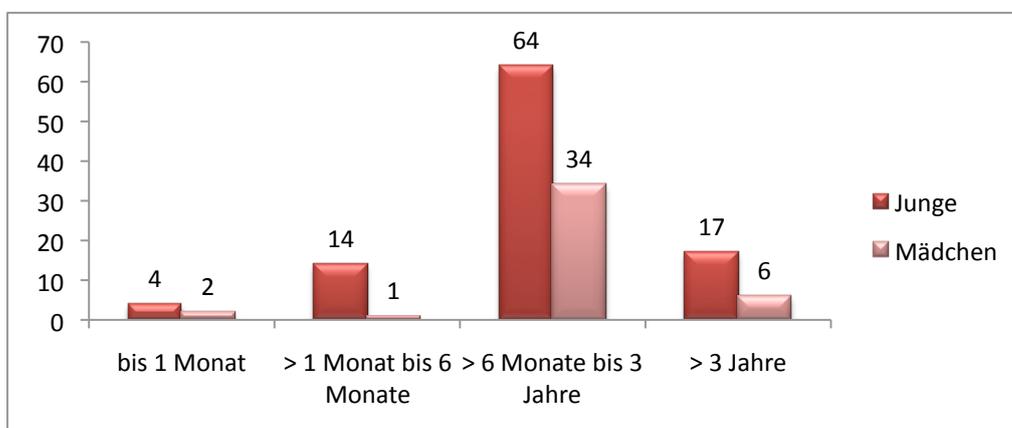
3.1.1 Basisdaten

99 der 142 Patienten waren männlich, 43 weiblich (m : w = 2,3 : 1).

70,2% der erfassten Patienten befanden sich zum Zeitpunkt der Diagnosestellung im typischen Erkrankungsalter zwischen 6 Monaten und 3 Jahren (im Mittel 16,6 Monate). Das Median lag bei 26,1 Monaten. 4 Patienten lagen mit einem Alter zwischen 5-8 Jahren etwas und 7 Patienten zwischen 9-13 Jahren deutlich außerhalb des typischen Erkrankungsalters.

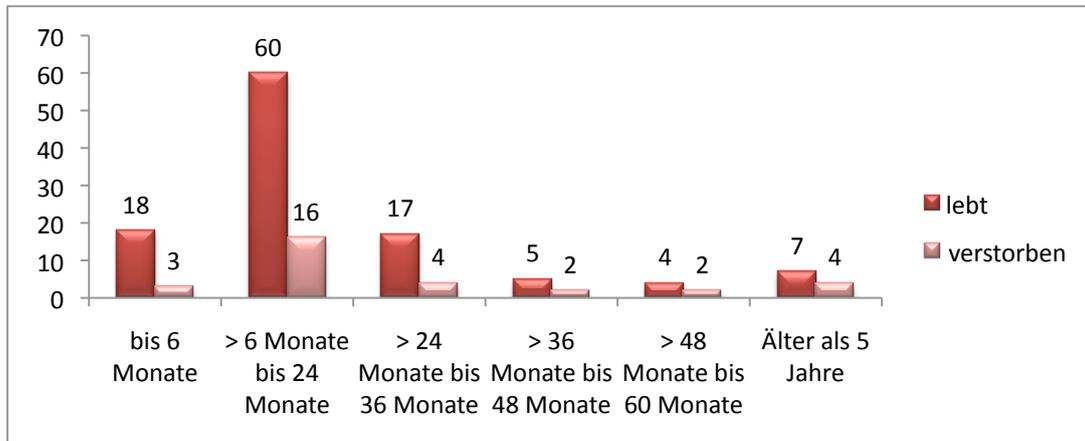
In Abb. 9 ist das Patientenkollektiv alters- und geschlechtsspezifisch erfasst.

Abb. 9 Häufigkeit nach Alter und Geschlecht



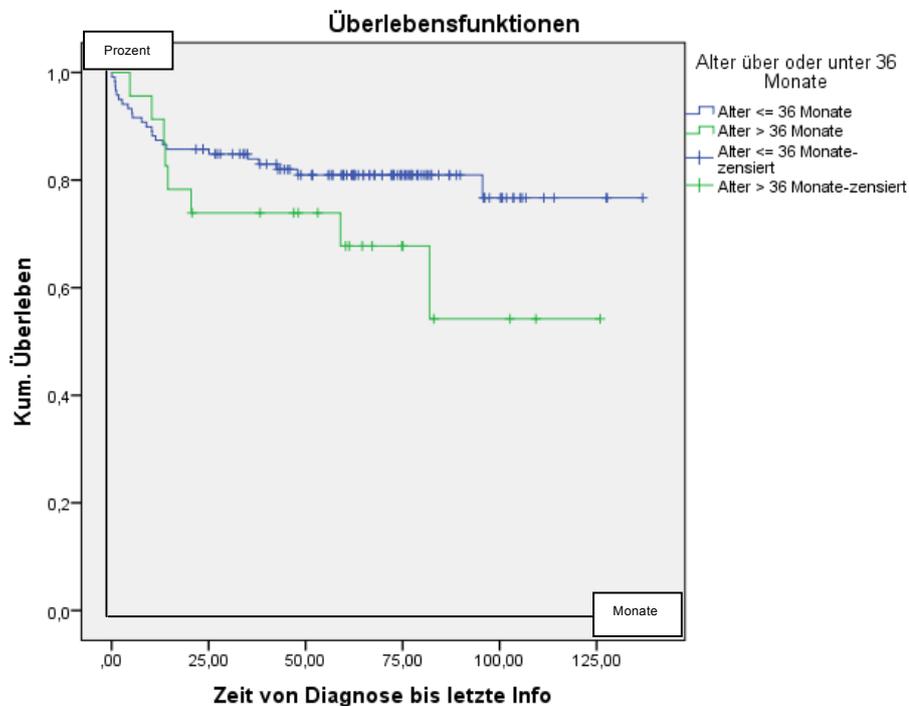
Das Gesamtüberleben in festgelegten Alterskategorien ist im folgenden Diagramm dargestellt.

Abb. 10 Anzahl der Patienten nach Alter zum Zeitpunkt der Diagnosesicherung in CR



Die Kaplan Meier Kurve zeigt die Überlebenszeiten in den Alterskategorien ≤ 36 Monate und > 36 Monate. Das 3 Jahres ereignisfreie Überleben (3 JEFS) lag in der ersten Alterskategorie bei 78%, das 3 Jahres Gesamtüberleben (3 JOS) bei 84%. In der zweiten Kategorie lag das 3 JEFS bei 65%, das 3JOS bei 74%.

Abb. 11 EFS nach Alterskategorien in Monaten



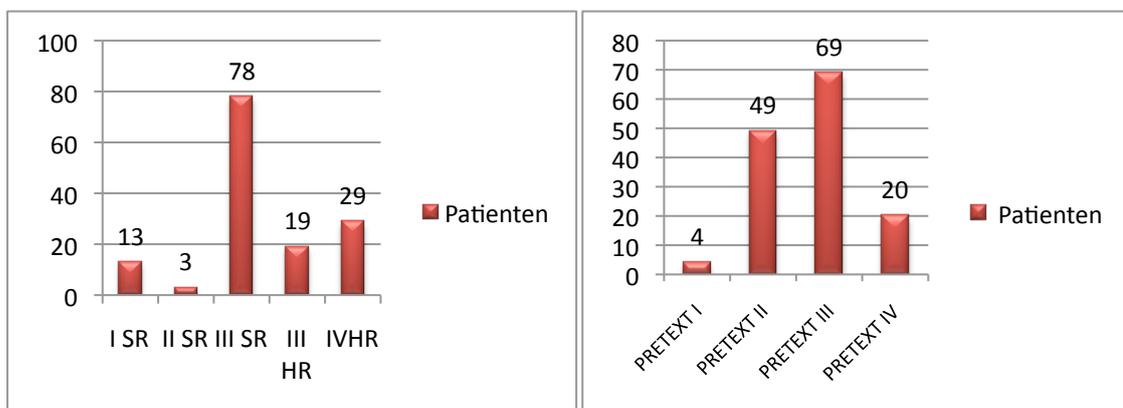
Bei sich kreuzenden Überlebenskurven wurde der Breslow Test eingesetzt. Das Testergebnis ist nicht signifikant, da der p-Wert 0,286 beträgt. Somit kann nicht

von einem statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Alterskategorien ausgegangen werden.

3.1.2 Stadieneinteilung

Nach Diagnosestellung und den Staginguntersuchungen erfolgte die Einteilung in Risikogruppen; 94 Kinder (66,1%) wurden der Standardrisikogruppe und 48 (33,8%) der Hochrisikogruppe zugeordnet. 13 Patienten (9,1%) hatten einen Tumor im Stadium I, 3 (2,1%) im Stadium II und 78 (54,9%) im Stadium III SR. Die Hochrisikogruppe setzte sich aus 19 Patienten (13,3%) im Stadium III und aus 29 (20,4%) im Stadium IV zusammen.

Abb. 12 Stadieneinteilung nach Risikogruppen



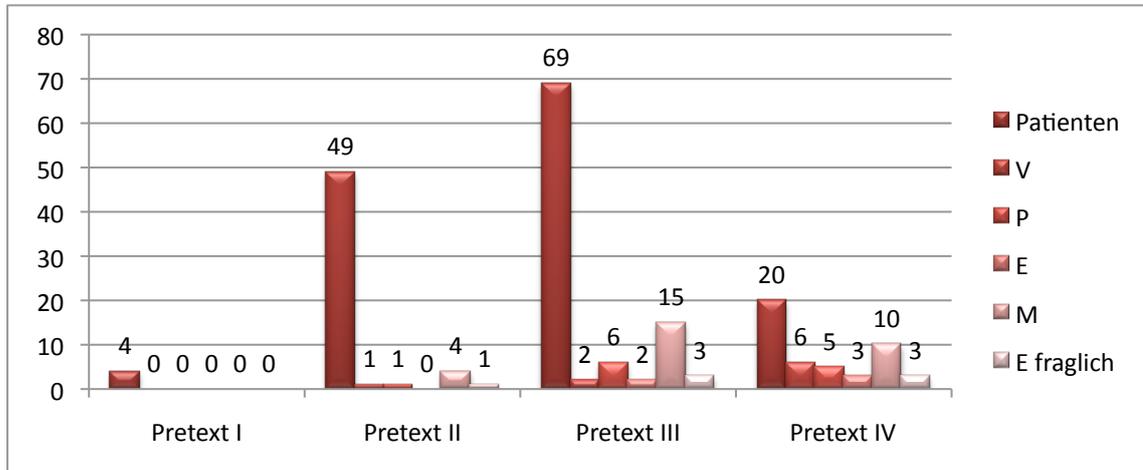
Stadieneinteilung siehe Kapitel 2.2

Parallel dazu die Einordnung nach PRETEXT: hier wurden 4 Kinder zu PRETEXT I (2,8%), 49 zu PRETEXT II (34,5%), 69 zu PRETEXT III (48,5%) und 20 zu PRETEXT IV (14%) gruppiert.

In PRETEXT II war bei einem Kind zum Zeitpunkt der Diagnosestellung eine Invasion in die Vena cava sowie bei einem Kind ein Einbruch in die Pfortader vorhanden; zudem lag bei vier Kindern eine Fernmetastasierung vor, bei einem weiteren ein extrahepatischer Tumor. In PRETEXT III lag bei zwei Kindern ein Einbruch in die V. cava, bei sechs Kindern in die Pfortader vor; zusätzlich wurde bei 15 Kindern eine Fernmetastasierung und bei zwei Kindern ein extrahepatischer Tumor (sowie bei drei Kindern fraglich) festgestellt. Bei den PRETEXT IV Tumoren war bei sechs Kindern die V. cava und bei fünf Kindern die Pfortader betroffen. Ein extrahepatischer Tumor war bei drei Kindern

(zusätzlich bei drei Kindern fraglich), Fernmetastasen bei zehn Kindern vorhanden.

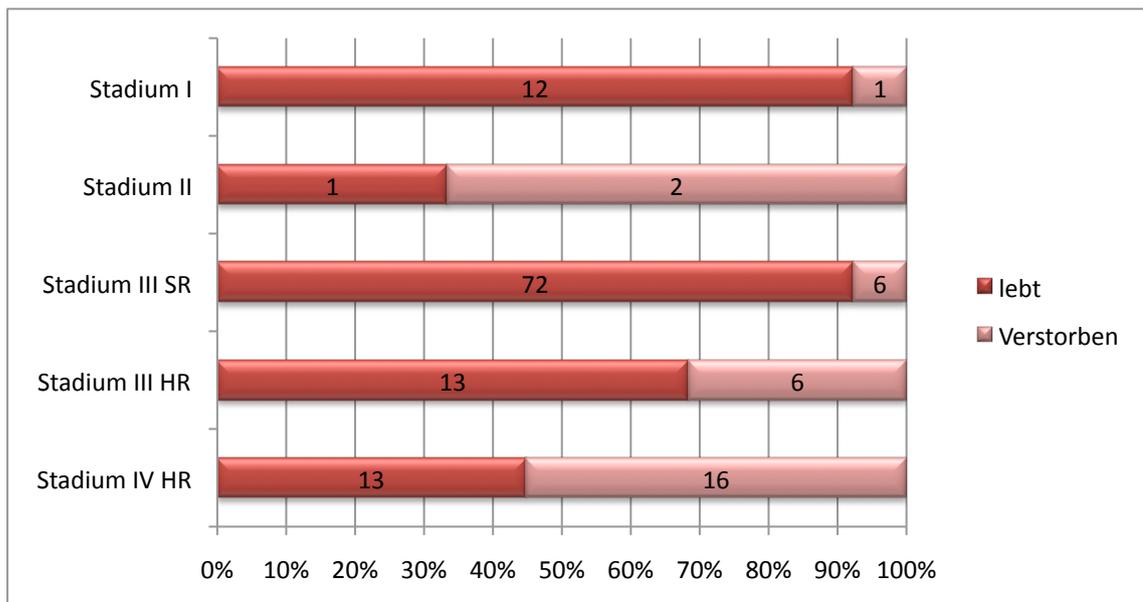
Abb. 13 Stadieneinteilung nach PRETEXT mit VPEM



Patienten: Anzahl aller Patienten dieser Zuordnung
 V: Invasion V. cava
 P: Invasion Pfortader
 E: extrahepatischer Tumor
 M: Fernmetastasierung
 E fraglich: fraglicher extrahepatischer Tumor

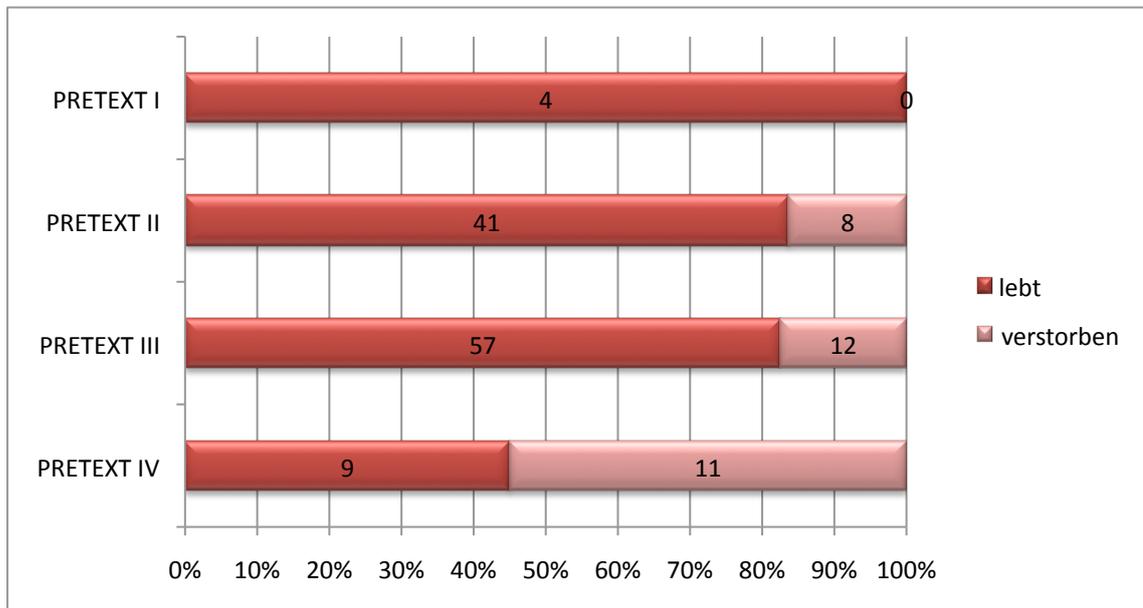
Bezüglich des Überlebens nach Stadieneinteilung zeigte sich folgendes Ergebnis:

Abb. 14 Überleben nach Risikogruppen



Parallel dazu das Überleben nach der PRETEXT-Einteilung:

Abb. 15 Überleben nach PRETEXT

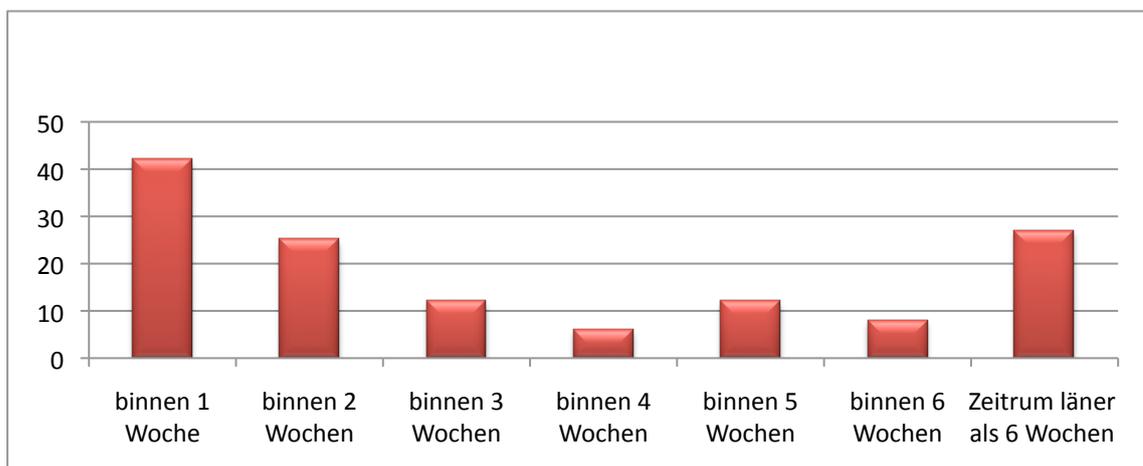


3.1.3 Anamnese

3.1.3.1 Zeitabschnitte Symptome/Diagnosestellung

Der Zeitraum zwischen Symptombeginn und endgültiger Diagnosestellung ist in der folgenden Abb. 16 dargestellt. Insgesamt konnten hier 132 Patienten ausgewertet werden (bei sechs Kindern bestand keine Symptomatik und vier Mal lag keine Angabe diesbezüglich vor).

Abb. 16 Zeitraum zwischen Symptombeginn und Diagnosestellung

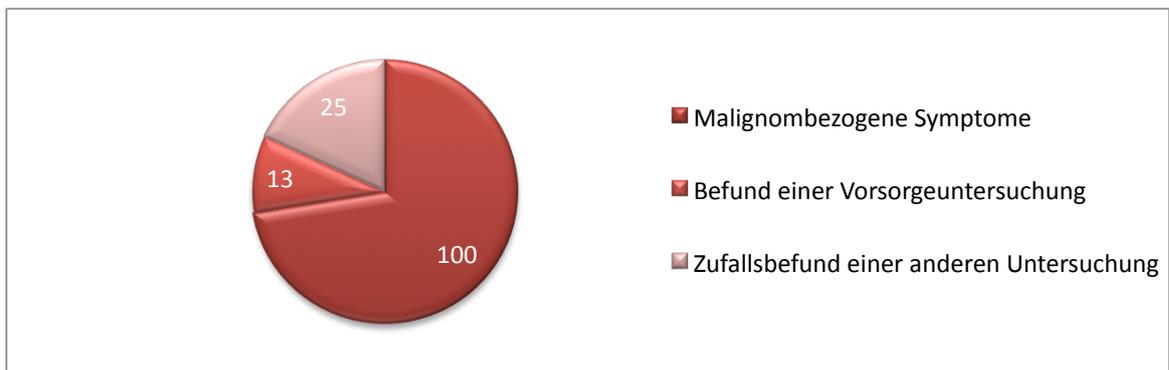


Der Zeitraum zwischen stationärer Aufnahme und definitiver Diagnosestellung betrug im Mittel nur noch vier Tage (bei 126 ausgewerteten Patienten).

3.1.3.2 Anlass der Erfassung

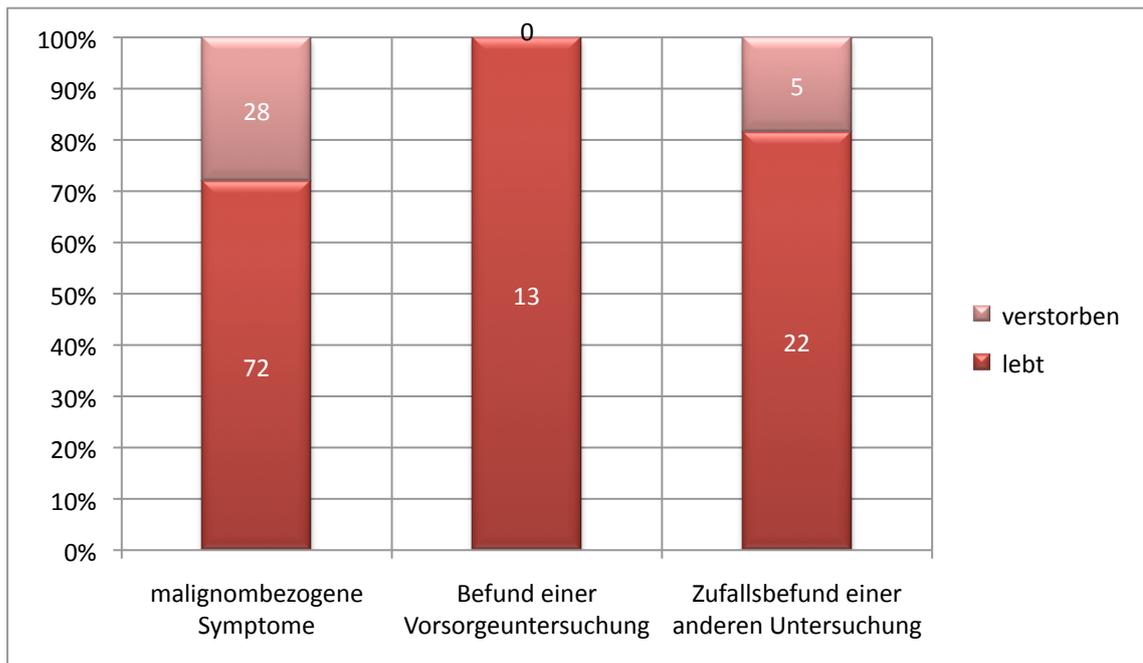
Der Anlass der Erfassung bestand in 100 Fällen aus malignombezogenen Symptomen, 13x wurde der Tumor im Rahmen der Vorsorgeuntersuchungen und 25x als Zufallsbefund bei anderweitigen Untersuchungen entdeckt. Bei vier Patienten lagen hierüber keine Informationen vor.

Abb. 17 Anlass der Erfassung



Zu einem großen Prozentsatz führten also malignombezogene Symptome zum Arztbesuch; Vorsorgeuntersuchungen im Rahmen der U-Reihe oder eine zufällige Diagnosestellung in Folge einer anderen Untersuchung waren weniger häufig der Grund für die Diagnose des Lebertumors und somit der Erfassung des Patienten in der Studie. Kinder mit bereits vorhandenen, malignombezogenen Symptomen hatten ein schlechteres Outcome als solche, deren Erkrankung zufällig im Rahmen einer Vorsorgeuntersuchung festgestellt wurde (siehe Abb. 18).

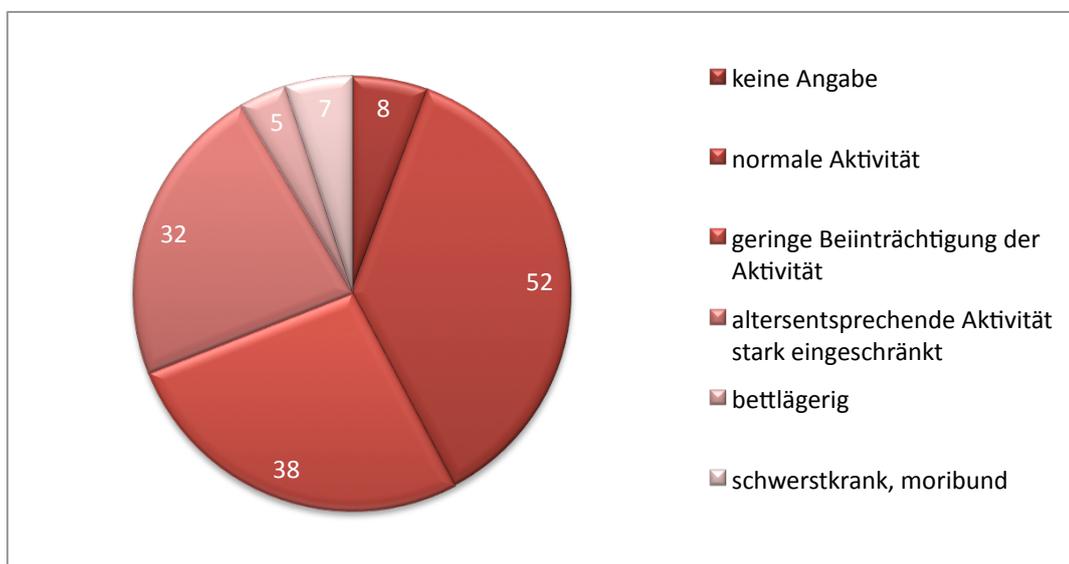
Abb. 18 Outcome nach Anlass der Erfassung



3.1.3.3 Allgemeinzustand bei Diagnosestellung

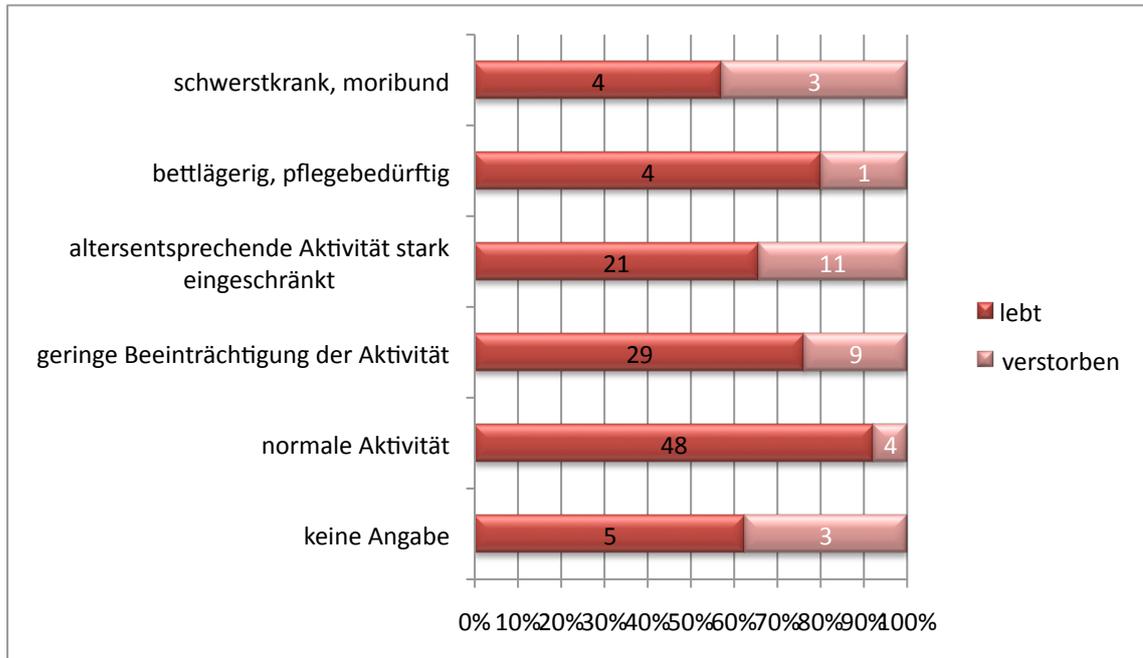
Bei Diagnosestellung befanden sich 52 Kinder (36,6%) in einem normalen, guten Zustand, bei 38 (26,8%) war eine geringe Beeinträchtigung der Aktivität zu verzeichnen. 32 (22,5%) Kinder waren in ihrer altersentsprechenden Aktivität stark eingeschränkt, fünf (3,5%) waren bettlägerig und pflegebedürftig, sieben Kinder (4,9%) waren schwerstkrank und bedurften einer Intensivbehandlung (keine Angabe bei acht Patienten, 5,6%).

Abb. 19 Allgemeinzustand bei Diagnosestellung



Die folgende Abbildung stellt das Gesamtüberleben nach dem initialen Zustand der Patienten dar.

Abb. 20 Überleben nach Allgemeinzustand bei Diagnosestellung



3.1.3.4 Patienten mit Vorerkrankungen

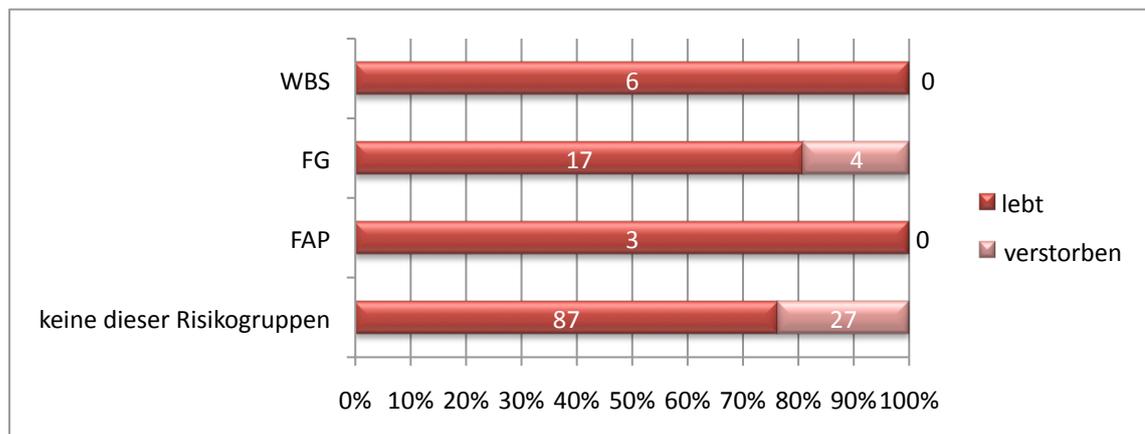
Bereits in der Einleitung wurden verschiedene Risikofaktoren, an einem Hepatoblastom zu erkranken, erwähnt. In dem oben beschriebenen Ersterhebungsbogen wurde daher besonderen Wert auf vorbekannte Erkrankungen, im speziellen auf das **Wiedemann-Beckwith-Syndrom**, **Hemihypertrophien**, **Frühgeburtlichkeit** und auf die erbliche Darmkrebserkrankung **Familiäre Adenomatöse Polyposis** gelegt.

In der HB 99 Studie war bei dem auswertbaren Kollektiv von 142 Patienten bei **sechs Kindern** ein **Wiedemann-Beckwith-Syndrom** vorbeschrieben, **bei zwei** eine klinisch auffällige **Hemihypertrophie**. **Drei** Patienten waren vorbefundlich Genträger für die **Familiäre Adenomatöse Polyposis** (bei einem Kind davon gab es eine familiäre Vorbelastung mit FAP bei Mutter und Großmutter), bei drei weiteren bestand eine familiäre Vorbelastung mit dieser Erkrankung.

21 Kinder des Patientenkollektives waren **Frühgeborene**, sieben davon extrem Frühgeborene (< 28 + 0 SSW). Ein Kind davon wurde in der 32. SSW frühzeitig bei intrauterinem Tumorwachstum entbunden. Drei dieser Frühgeborenen

kamen zusätzlich mit Herzfehlern auf die Welt, eines aus dieser Gruppe hatte zusätzlich ein WBS, eines war FAP-Genträger. Bei einem weiteren Kind aus der Frühgeborenenengruppe wurde außerdem eine Chromosomenaberration diagnostiziert. Bei zwei weiteren Kindern mit normaler Schwangerschaftsdauer waren ebenfalls Herzfehler vorbekannt. Bei einem Kind bestand das Ulrich-Turner-Syndrom. Bei vier Kindern war ein Faktor V–Leiden, bei einem Kind war das v. Willebrand-Jürgens-Syndrom vorbeschrieben, bei einem weiteren eine MTHFR-Mutation. Bei insgesamt drei Patienten war eine muskuläre Hypotonie bzw. psychomotorische Entwicklungsverzögerung auffällig. Sechs der Kinder waren Mehrlinge, zwei davon eineiig; jedoch waren in keinem Fall Geschwisterkinder an einem Hepatoblastom erkrankt. In den Familien von insgesamt 59 Kindern waren verschiedene maligne Erkrankungen vorbeschrieben, in keinem Fall jedoch eine Lebertumorerkrankung. Das Überleben der Risikopatienten (bzgl. des Auftretens eines Hepatoblastoms) im Vergleich zu Patienten ohne Vorerkrankung (keine dieser Gruppen) ist in der folgenden Übersicht dargestellt. Ein Unterschied bzgl. des Gesamtüberlebens konnte nicht festgestellt werden.

Abb. 21 Überleben in den Risikogruppen



WBS: Wiedemann-Beckwith-Syndrom
 FG: Frühgeborenes
 FAP: Familiäre adenomatöse Polyposis

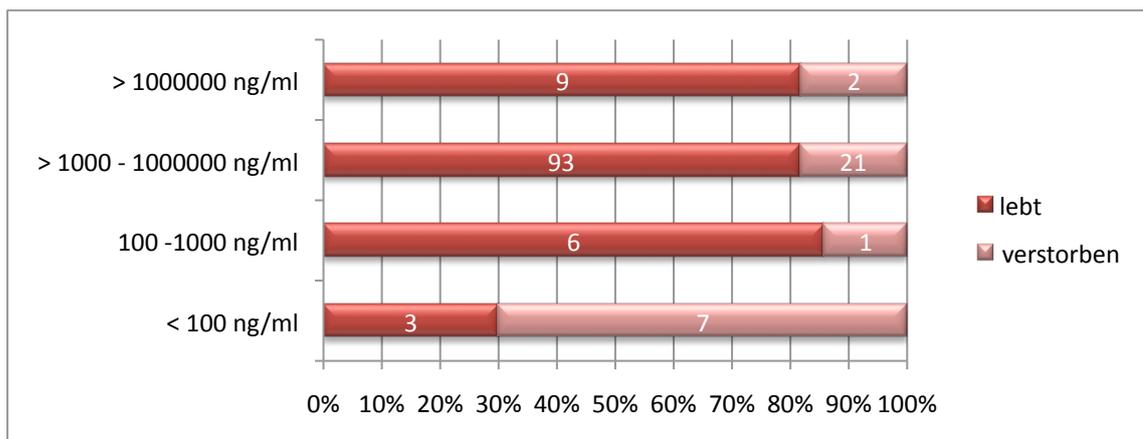
3.1.4 Diagnostik

3.1.4.1 Labordiagnostik

AFP

Unter Berücksichtigung der Normwerte der jeweiligen Altersstufe wurde bei jedem Kind der Tumormarker AFP bestimmt. Der AFP-Wert der Erstdiagnostik ist in Abhängigkeit vom OS in Abb. 21 dargestellt.

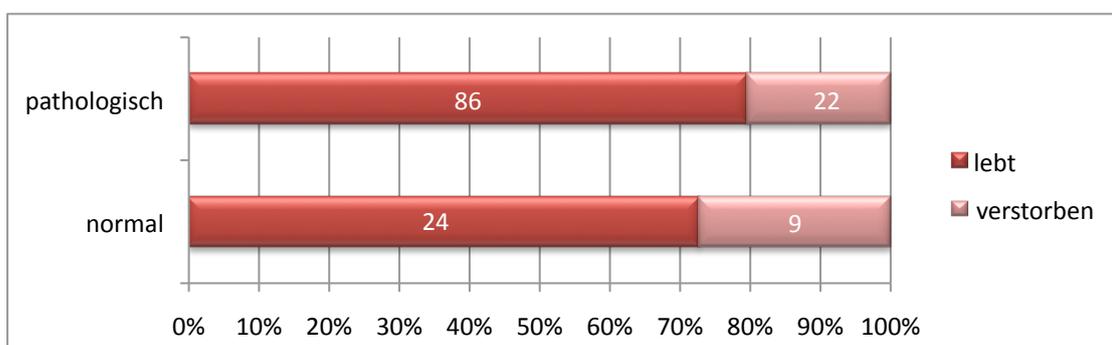
Abb. 22 Überleben nach AFP (ng/ml) Kategorien



Thrombozyten

Bei 108 Kindern (76%) wurden pathologische Thrombozytenzahlen gemessen, 22 davon verstarben. 33 Kinder (23,2%) hatten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung normale Thrombozytenwerte, neun davon verstarben. In einem Fall lag zum Zeitpunkt der Auswertung noch keine Information hierüber vor. In der folgenden Abbildung zeigt sich, dass der Wert der Thrombozyten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung keinen Einfluss auf das Outcome hat.

Abb. 23 Überleben nach Thrombozytenzahlen



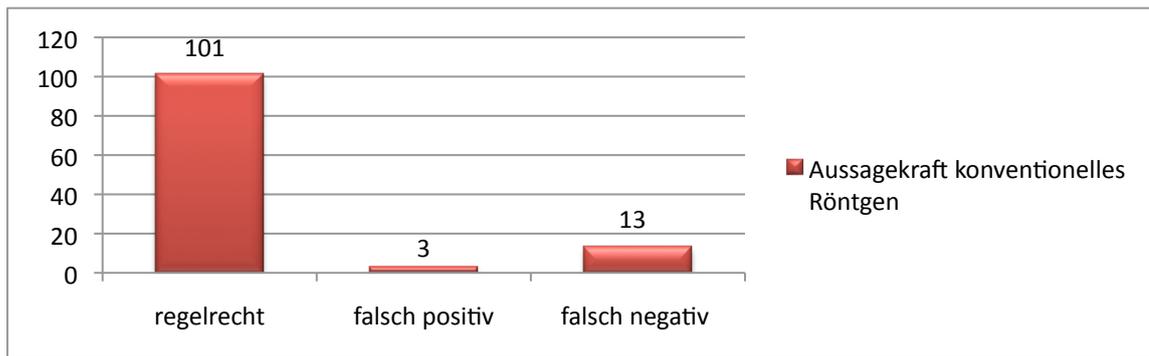
Das β -HCG war in 12 Fällen pathologisch (8,4%), bei 106 Kindern im Normbereich (67,3%). In sechs Fällen lagen keine Angaben zu dem Wert vor, bei 18 Kindern wurde der Wert von der behandelnden Klinik nicht mitbestimmt.

3.1.4.2 Bildgebende Diagnostik

In der Erstdiagnostik konnte bei allen Kindern in einer Sonographie der Tumor dargestellt werden. Daraufhin fand in 108 Fällen (76%) ein MRT des Abdomens mit Darstellung des Lebertumors statt (4x keine Angabe, ob ein MRT durchgeführt wurde); bei 30 Kindern (21%) wurde keine MRT Untersuchung durchgeführt, sondern stattdessen eine CT des Abdomens (davon bei zwei der Kinder, bei denen keine Angabe bezüglich eines MRT-Befundes vorlag). 28 Kinder (19,7%) haben sowohl ein MRT als auch CT erhalten haben. 30 Kinder (21%) erhielten nur ein CT und 78 Kinder (55%) nur ein MRT.

Im standardmäßig veranschlagten Röntgen Thorax wurden in 24 Fällen (17%) ein pathologischer Befund erhoben und 19x (13,3%) der Verdacht auf Lungenmetastasen gestellt, (5x wurden andere radiologische Auffälligkeiten (1x Zwerchfellhochstand, 1x Weichteilverschattung subdiaphragmal, 1x hypoplastisches Linksherz, 1x BPD, 1x zentrale Zeichnungsvermehrung) erhoben, bei 101 Kindern (71,1%) ergab sich ein Normalbefund. Eine CT Thorax wurde bei 126 Kindern (89,4%) durchgeführt, bei insgesamt 93 Kindern (65,5%) ergab sich kein Anhalt für pulmonale Metastasen, in 31 Fällen (21,8%) wurde der Verdacht auf pulmonale Filiae geäußert (2x andere Pathologien: 1x pneumonische Infiltrate, 1x Mantelpneumothorax). Bei 12 Kindern, die nach einem unauffälligen Röntgen Thorax eine CT Thorax erhalten haben, wurden nun ein maligner Lungenbefund gesehen, bei einem war im Röntgen Thorax eine Pneumonie nicht nachweisbar gewesen. Im Falle von 3 Kindern, bei denen im Röntgen der V.a. eine pulmonale Metastasierung gestellt wurde, konnte dies in der CT Thorax nicht verifiziert werden. Bei 10 Kindern wurde ohne vorheriges Röntgen Thorax direkt eine CT durchgeführt, davon 2x mit pathologischem Ergebnis. In einem Fall wurde nach unauffälligem Röntgen Thorax ein MRT des Thorax mit dem Befund einer pulmonalen Metastasierung durchgeführt.

Abb. 24 Aussagekraft konventionelles Röntgen

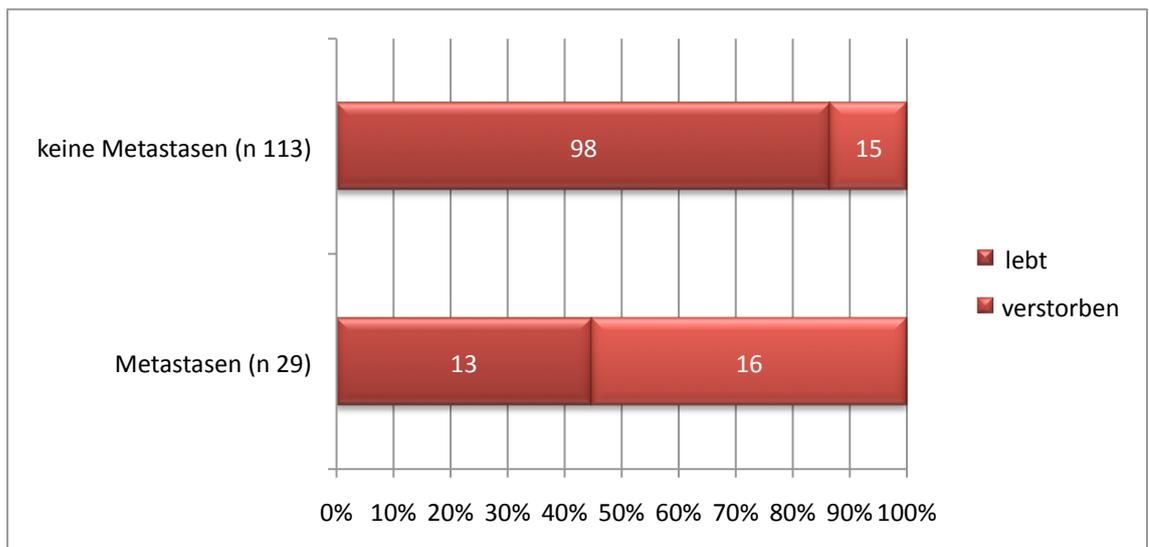


Regelrecht: Röntgen ergibt gleichwertiges Ergebnis zu CT Diagnostik
 Falsch positiv: im Röntgen gestellter V.a. Metastasierung ist im CT nicht verifizierbar
 Falsch negativ: im Röntgen unauffälliger Befund, im CT nachzuweisender pathologischer Befund

Eine szintigraphische Untersuchung wurde in 13 Fällen durchgeführt, (120 x nicht durchgeführt, 9x keine Angabe), in keinem Fall jedoch eine ossäre Metastasierung diagnostiziert. Ein PET wurde bei 5 Kindern durchgeführt und zeigte neben dem Leberbefund keine weiteren Pathologien. (121x nicht durchgeführt, 16x keine Angabe).

Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung lag bei 29 Kindern (20,4%) eine Metastasierung vor (3x fraglich), in 28 Fällen war die Metastasierung pulmonal (1x vorhandene Metastase, jedoch keine Angabe der Lokalisation). Das Gesamtüberleben der betroffenen Kinder im Vergleich zu der Gruppe ohne Fernmetastasierung zum Zeitpunkt der Diagnosestellung zeigt das folgende Diagramm.

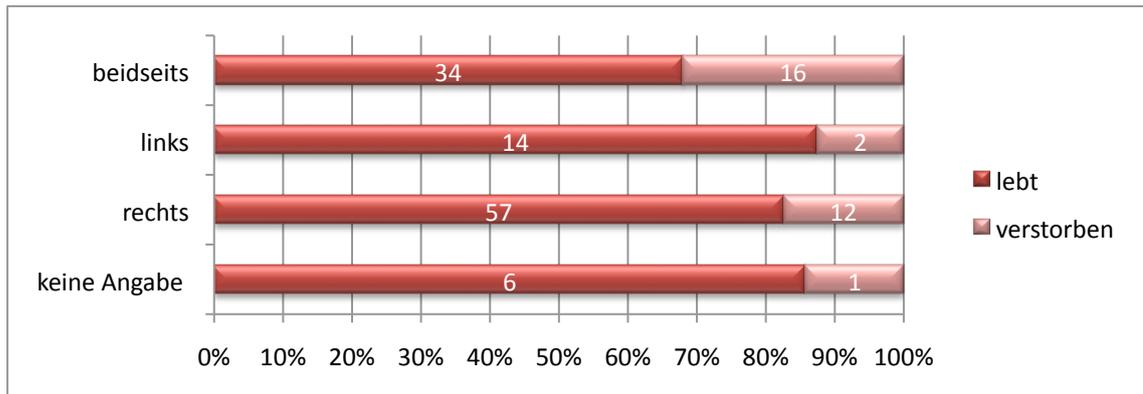
Abb. 25 OS nach Vorhandensein von Metastasen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung



3.2 Lokalisation und Wachstumsmuster des Tumors

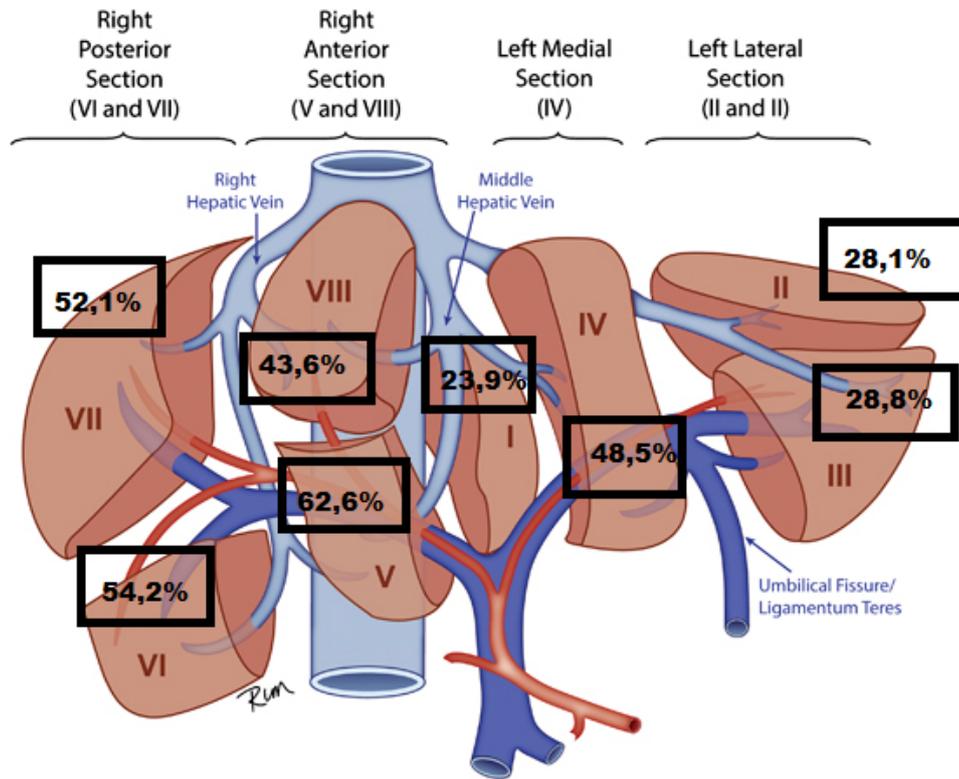
Von 142 Patienten war bei 69 Kindern der rechte Leberlappen befallen (48,5%). Bei 16 Kindern lag der Tumor im linken Leberlappen (11,2%), bei 50 Patienten waren beide Leberlappen (35,2%) befallen (7x keine Angabe). Das Gesamtüberleben nach Lokalisation des Lebertumors ist in folgender Tabelle dargestellt.

Abb. 26 Überlebenschancen nach Lokalisation in der Leber



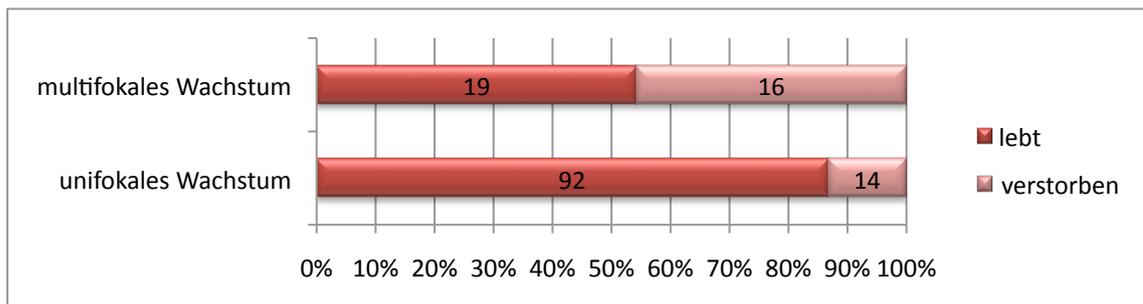
Lebersegment I (nach Couinaud) war bei 34 Kindern (23,9%), Lebersegment II bei 40 (28,1%) Kindern, Lebersegment III bei 41 Kindern (28,8%), Lebersegment IV bei 69 Kindern (48,5%), Lebersegment V bei 89 Kindern (62,6%), Lebersegment VI bei 77 Kindern (54,2%), Lebersegment VII bei 62 Kindern (43,6%), Lebersegment VIII bei 74 Kindern (52,1%) befallen. Die Angaben zu den einzelnen Lebersegmenten lagen bei 122 Patienten vor, insgesamt zudem ein fraglicher Befall einzelner Segmente in neun Fällen.

Abb. 27 Leberbefall nach Couinaud²⁴



Bei 106 Kindern (74,6%) war der Tumor hierbei unifokal, bei 35 Kindern (24,6%) dagegen multifokal gewachsen (keine Angabe bei einem Kind). Folgende Abbildung zeigt das Überleben nach Multifokalität versus Unifokalität.

Abb. 28 Überleben nach Wachstumsmuster



3.3. Therapie

3.3.1 Chemotherapie

Auf die verabreichte Chemotherapie und die aufgetretenen Nebenwirkungen/Toxizitäten wird in dieser Arbeit nicht eingegangen. Dies ist Thema einer anderen Dissertation.

3.3.2 Chirurgische Therapie

Die chirurgischen Eingriffe wurden in insgesamt 42 verschiedenen Kliniken durchgeführt. Sechs dieser Kliniken führten über fünf Leberresektionen im Rahmen einer Hepatoblastomerkrankung durch.

Eine primäre Biopsie wurde bei 41 Kindern durchgeführt, Grund hierfür war meist eine unklare klinische Diagnose, d.h. aufgrund der klinischen Diagnosekriterien konnte nicht sicher auf ein Hepatoblastom geschlossen werden. Bei 28 Kindern wurde hier der Weg einer offenen Biopsie gewählt, bei sieben Kindern wurde eine Stanzbiopsie durchgeführt (keine Daten bei sechs Patienten).

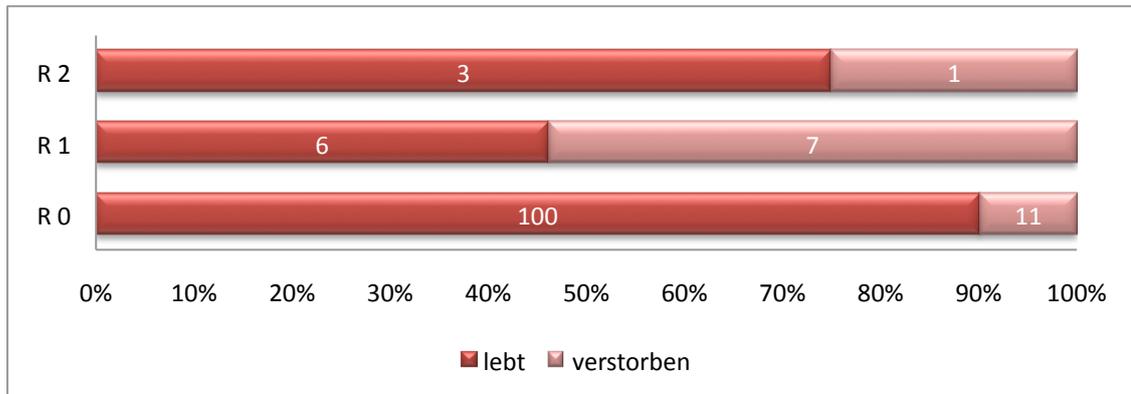
Insgesamt wurde eine Tumorresektion bei 131 Patienten durchgeführt, eine primäre Resektion ohne neoadjuvante Chemotherapie wurde bei 15 Kindern vorgenommen (Anlass hierfür war in einem Fall eine Tumorrupitur), hier wurde im Anschluss eine adjuvante Chemotherapie verabreicht.

11 Kinder wurden nicht operiert (bei infauster Prognose oder schweren Nebenerkrankungen), all diese Patienten sind verstorben.

Eine komplette Resektion (R0) des Tumors wurde insgesamt, Nachresektionen eingeschlossen, in 111 Fällen (78,1%) erreicht; in 13 Fällen konnte eine R1 Resektion (9,2%), 4x nur eine R2 Situation (2,8%) hergestellt werden (Auswertung hier bei 128 Kindern). Hinzuzufügen ist, dass von den 13 R1 Resektionen 3 Kinder primär ohne vorgeschaltete Chemotherapie operiert wurden und 10 Kinder nach initialer Chemotherapie. Bei bekanntem positiv-prädiktivem Faktor der R0-Resektion zeigt die folgende Tabelle erneut den

Zusammenhang zwischen einer radikalen Tumorresektion und der krankheitsfreien Überlebenswahrscheinlichkeit.

Abb. 29 OS nach OP-Radikalität



R2: Makroskopischer Resttumor
 R1: Tumor makroskopisch entfernt, mikroskopisch noch Rest
 R0: Tumor makroskopisch und mikroskopisch vollständig entfernt

Bei den vier Patienten mit einer nach der initialen Operation bestehenden R2 Situation wurden im weiteren zwei dieser Kinder lebertransplantiert (eines davon nach erfolgreicher Fernmetastasenoperation) und waren zum Zeitpunkt der Auswertung in Remission; ein Kind verstarb nach einer weiteren (atypischen) Nachresektion, ein Kind ist nach einem individuellen Therapieverlauf mit postoperativer Chemotherapie (Stadium III SR; primäre Biopsie, präoperativ 2 Zyklen IPA, Operation, postoperativ 2 Zyklen IPA) bislang ebenfalls in Remission.

Bei vier Kindern fand als primärer operativer Eingriff eine Lebertransplantation statt (in 2 Fällen nach 3 vorgeschalteten Chemotherapiezyklen, in 1 Fall nach 4 und in einem Fall nach 6 vorgeschalteten Chemotherapiezyklen), bei allen besteht bislang ein ereignisfreies Gesamtüberleben. Im Rahmen einer rescue OP wurden sechs Kinder im Verlauf lebertransplantiert (1x bei Leberversagen, 1 x bei prätherapeutischer Tumorrupitur, 1x bei persistierender Gallenleckage; alle drei Kinder befinden sich bislang in Remission. Die anderen drei Kinder wurden im Rahmen einer second look Operation bei Tumorprogress transplantiert, von diesen sind zwei Kinder im Verlauf verstorben. Bei insgesamt 10x erfolgten Transplantationen wurde in vier Fällen eine Leberteilspende der Eltern verwendet; von zehn transplantierten Patienten waren bis zum Zeitpunkt der Auswertung acht Kinder in Remission, zwei waren im Rahmen eines Tumorprogresses verstorben (davon einer nach

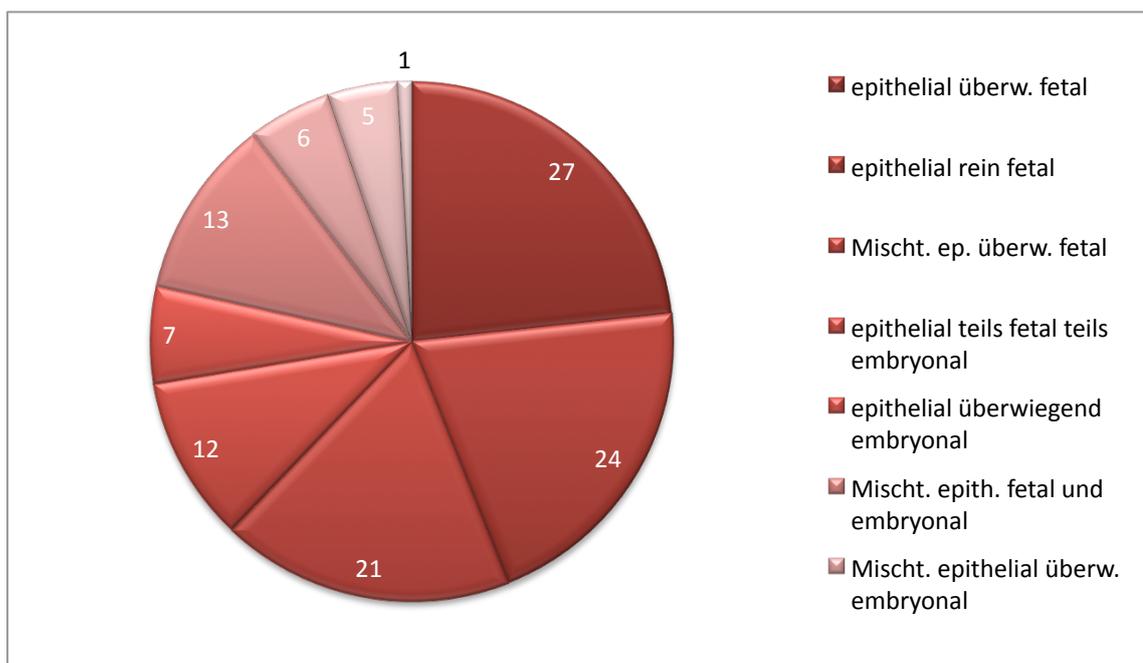
Lebendteilspende der Mutter). Bei 16/29 Patienten wurde eine Lungenmetastasen-Operation durchgeführt

3.4 Histologie

In der histologischen Untersuchung ergab sich bei 21 Kindern der Mischtyp epithelial überwiegend fetal, bei sechs Kindern der Mischtyp epithelial überwiegend embryonal. Der Mischtyp epithelial fetal und embryonal wurde 13x beschrieben. In 24 Fällen zeigte sich histologisch das Bild eines epithelialen Typs mit rein fetaler Differenzierung, in 27 Fällen das Bild eines epithelialen Typs mit überwiegend fetaler und in sieben Fällen das Bild eines epithelialen Typs mit überwiegend embryonaler Differenzierung. Bei 12 Kindern ergab sich ein epithelialer Typ mit teils fetaler, teils embryonaler Differenzierung.

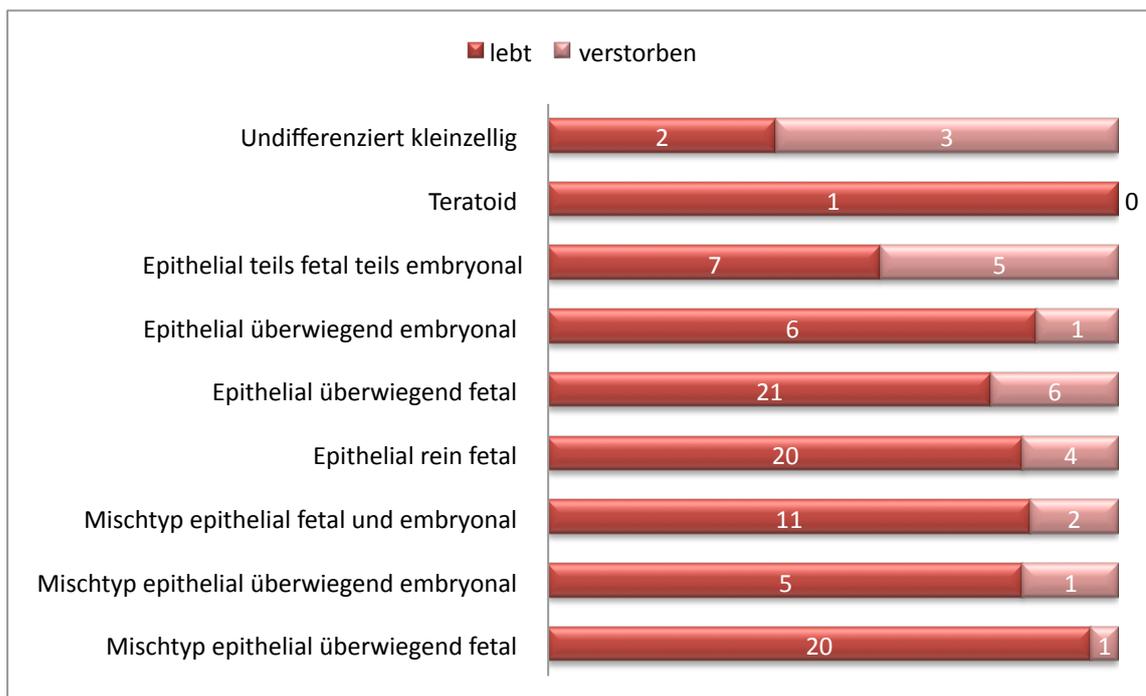
Ein **undifferenziert kleinzelliges Hepatoblastom wurde in fünf Fällen** und 1x ein teratoid differenziertes Hepatoblastom gesehen. 17x konnte keine genaue Klassifizierung durchgeführt werden. Bei insgesamt neun Kindern existierte keine Tumorhistologie, entweder, weil keine Angabe vorlag oder weil keine Biopsie/OP durchgeführt wurde. Die vorliegenden Auswertungen beziehen sich somit auf insgesamt 116 Patienten.

Abb. 30 Histologie



Bereits bekannt war die prognostische Aussagekraft der histologischen Differenzierung, schlecht bzgl. der kleinzelligen, gut bzgl. einer rein fetalen Differenzierung. Die Differenzierung rein fetal zeigte sich bei insgesamt 24 Kindern 6x bei Therapiebeginn mit einer Operation und 18x nach neoadjuvanter Chemotherapie. Bei insgesamt diesbezüglich vorliegenden Informationen über 116 Kinder ergab sich in der Hb-99 Studie folgendes Ergebnis.

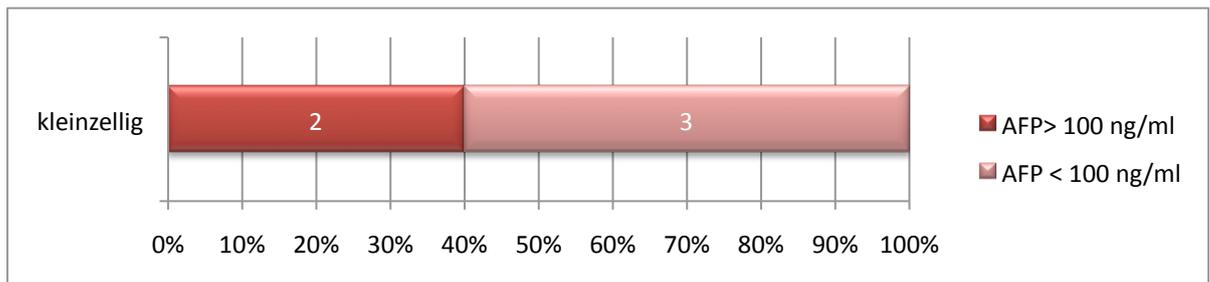
Abb. 31 Überleben nach Histologie



Ein Zusammenhang bezüglich des Alters der Patienten und der Tumorhistologie ergab sich nicht.

Betrachtet man nun die AFP-Werte bei den Patienten der Gruppe mit einem kleinzelligen, undifferenzierten Hepatoblastom, fällt auf, dass drei von fünf Kindern (60%) einen initialen AFP-Wert < 100 ng/ml aufweisen.

Abb. 32 Korrelation AFP Wert mit Histologie



AFP: Alpha Fetoprotein

3.5 Univariatanalyse potentiell prognostisch relevanter Faktoren

Das 3 Jahre Gesamtüberleben (3 JOS) in der HB99 lag bei 82%, das 3 Jahre ereignisfreie Überleben (3 JEFS) bei 76%. Die Risikogruppierung anhand der vorbeschriebenen Risikofaktoren ergab die zwei Risikogruppen, wobei die SR Hepatoblastome ein 3 JOS von 94% und ein EFS von 88% zeigten, die HR Hepatoblastome ein 3 JOS von 65% und ein EFS von 53%. In der folgenden Univariatanalyse wurden Faktoren untersucht, die wie bereits in 1.4 aufgeführt, schon zuvor als unstrittig prognostisch relevant beschrieben wurden. Zusätzlich wurden auch Faktoren analysiert, die kontrovers diskutiert werden und in den Überlebensezahlen einen Hinweis auf einen möglichen Einfluss auf die Prognose zeigten. Auf eine Analyse bzgl. der histologischen Subgruppe „kleinzellig“ wurde bei der sehr geringen Fallzahl von insgesamt nur fünf Kindern verzichtet.

Tab. 10 Korrelation potentieller prognostischer Faktoren mit EFS

	p	Exp(B)	95,0% Konfidenzintervall für Exp(B)	
			Untere	Obere
AFP < 100 ng/ml	0,000	5,345	2,321	12,309
AFP ≥ 1.2 Mio ng/ml	0,402	0,428	0,059	3,121
PRETEXT IV	0,000	4,13	2,064	8,265
Metastasen	0,000	5,136	2,67	9,878
Einbruch Vena cava/V.porta/Lebervenen	0,000	7,34	3,288	16,386
Multifokaler Befall	0,000	3,309	1,716	6,38
R0	0,000	9,547	4,94	18,45
Leberbefall beidseits	0,014	2,27	1,178	4,373
Alter > 36 Monate	0,168	1,696	0,8	3,595

Es zeigte sich, dass folgende Faktoren mit einer schlechten Prognose verbunden sind: ein AFP Wert < 100 ng/ml, der Befall aller vier Lebersektoren (PREXT IV), das Vorhandensein von Fernmetastasen, ein multifokaler Befall, der Einbruch in die Vena cava/V.porta/Lebervenen und ein beidseitiger Leberbefall (mit jeweils hochsignifikanten Werten). Eine komplette Resektion des Tumorgewebes (R0 Resektion) war wie in Vorgängerstudien mit einer günstigen Prognose verbunden. Das Alter > 36 Monate zum Zeitpunkt der Diagnosestellung und ein initialer AFP-Wert > 1,2 Mio ng/ml dagegen waren nicht als prognostisch relevante Faktoren zu werten.

4. Diskussion

In der Auswertung der gesammelten Daten zeigten sich zunächst eine mit den relevanten Vorgängerstudien vergleichbare Überlebensraten; das 3 JOS in der HB 99 lag bei 82%, in der SIOPEL SR bei 94%, in der SIOPEL HR bei 65%, in der HB 94 bei 77%. Das 3JEFS in der HB 99 lag bei 76%, in der SIOPEL SR bei 88%, in der SIOPEL HR bei 53%, in der HB 94 bei 77%.

Erneut war auch die bekannte, typische Altersverteilung zu bemerken; 69% der erfassten Patienten befanden sich zum Zeitpunkt der Diagnosestellung im Alter zwischen sechs Monaten und drei Jahren. Die Geschlechterverteilung ergab mit Jungen/Mädchen = 2,3/1 (64,5%) ein im Vergleich zu Vorgängerstudien erhöhte Erkrankungsrate für das männliche Geschlecht (SIOPEL 2 54%, SIOPEL 1 63%, SIOPEL 3 SR 60,7%, SIOPEL 3 HR 59,6%, SIOPEL IV 63%).^{37 38 39 41}

Festgestellt wurde des Weiteren ein im Mittel 36 Tage bestehender Zeitraum zwischen Symptombeginn und stationärer Aufnahme. Diese relativ lange Dauer ist sicherlich den, bereits geschildert, meist unspezifischen Symptomen zu zuordnen. Bis zur definitiven Diagnosestellung vergingen jedoch im Mittel nur noch 4 Tage.

Erstmals dokumentiert wurde, dass zu einem großen Prozentsatz malignombezogene Symptome zum Arztbesuch führten. Bei der Betrachtung des Outcomes der Patienten hinsichtlich des Anlasses der Erfassung zeigte

sich zudem, dass diese Patientengruppe ein schlechteres Outcome hat als diese ohne bestehende Symptomatik. Ebenso spielte der Allgemeinzustand der Kinder bei Diagnosestellung eine Rolle; 75% der initial bereits schwer kranken Kinder verstarben im Verlauf. Signifikant sind diese Beobachtungen aufgrund der niedrigen Zahlen jedoch nicht.

Bezüglich der genannten Risikogruppen bei Vorerkrankungen, WBS, HHT, FG, zeigte sich in dieser Studie, das Gesamtüberleben betreffend, kein Nachteil im Vergleich mit dem übrigen Patientenkollektiv.

Bereits publiziert ist die Empfehlung in 3-4 monatigen Abständen bis zur Vollendung des achten Lebensjahres Ultraschallkontrollen des Abdomens bei Kindern mit WBS und/oder HHT durchzuführen. Der zeitliche Abstand beruht auf der Gegebenheit, dass, wie in der Einleitung erwähnt, für Kinder mit diesen Erkrankungen auch ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Wilms Tumoren besteht und diese ein rasch fortschreitendes Wachstum aufzeigen. Zudem wird in dreimonatigen Abständen bis zur Vollendung des vierten Lebensjahres eine Kontrolle des AFP-Wertes vorgeschlagen. Hierzu bestehen schon verschiedene Protokolle mit der Zielsetzung die Morbidität und Mortalität bei Kindern mit diesen Grunderkrankungen zu reduzieren.^{42 43}

Im vorliegenden Patientenkollektiv waren 11/13 Kindern bei denen der Tumor i.R. einer Vorsorgeuntersuchung aufgefallen ist, in den bezeichneten Risikogruppen. Die Annahme, dass bei bekannten Vorerkrankungen engmaschigere Vorstellungen beim Kinderarzt erfolgten und die Tumorerkrankung daher früher aufgefallen war, erscheint plausibel.

Bezüglich der prognostischen Relevanz einzelner Faktoren wurden bereits bekannte Einflussvariablen, als ein AFP Wert < 100 oder > 1000000 ng/ml, die radikale Resektion des Tumors R0 sowie die Lokalisation (rechts vs. links) des Tumors in der Leber, eine Fernmetastasierung, das Stadium PRETEXT IV, die histologische Differenzierung kleinzellig und das Alter der Kinder bei Diagnosestellung untersucht.

Ein sehr niedriges AFP zum Zeitpunkt der Diagnosestellung ist bereits in verschiedenen Studien als signifikanter ungünstiger prognostischer Faktor

bezüglich des Outcomes identifiziert worden.³¹ Wie erwartet, zeigte auch in dieser Auswertung ein initialer AFP Wert ≤ 100 ng/ml einen hochsignifikanten Wert bzgl. des Gesamtüberlebens (7/10 Patienten mit einem initialen AFP Wert ≤ 100 ng/ml verstarben im Verlauf) und ist somit erneut als negativ prognostischer Faktor identifiziert worden. Bereits unter 1.1.5.1 wurde erwähnt, dass auch ein AFP-Wert > 1000000 ng/ml als signifikant ungünstiger Faktor diskutiert wurde. D. v. Schweinitz et al. beschrieben 1994 in der Zeitschrift „Klinische Pädiatrie“ anhand der Ergebnisse der HB89 Studie eine signifikant schlechtere Prognose für Patienten mit derart hohen AFP-Wert ($p = 0,0014$).¹⁹ Damals lagen Daten von 6 Kindern vor. Bei dem vorliegenden Patientenkollektiv von 9 Kindern konnte ein initialer AFP Wert $\geq 1,2$ Mio ng/ml dagegen nicht als eine solche Einflussgröße erkannt werden ($p = 0,402$). Aufgrund der höheren Patientenzahl in der HB99 scheint das aktuelle Ergebnis sicherer zu sein; eine endgültige statistische Aussagekraft ist allerdings schwierig zu treffen.

Insgesamt ist hinzuzufügen, dass die bestimmten AFP-Werte abhängig von den verschiedenen bearbeitenden Laboren sind; so bestehen unterschiedliche Maximalwerte bei zu geringer Verdünnung. Falsch niedrige Werte könnten so produziert worden sein. Relevant für zukünftige Studien ist somit eine einheitliche laborchemische Bestimmung mit exakter Bestimmung der teilweise sehr hohen Werte.

Als negativer prädiktiver Faktor wurde in verschiedenen Studien die kleinzellige Variante einer histologischen Differenzierung des Hepatoblastoms identifiziert.⁴⁴ In dieser Auswertung verstarben 3/5 der betroffenen Patienten (60%). Um eine prognostische Relevanz dieser histologischen Differenzierung zu beweisen, war das vorliegende Patientenkollektiv mit nur 5 Patienten jedoch zu klein.

Bereits früher berichtet, und auch in unserer Auswertung zu sehen ist, dass es eine Assoziation der AFP Kategorie <100 ng/ml mit der histologischen Differenzierung eines kleinzelligen Hepatoblastoms gibt, welches ebenfalls als negativ prädiktiver Faktor zu werten ist. Dies hat bereits in einigen Studien Eingang in die risikoadaptierte Therapiestratifizierung gefunden.⁴¹ Hier ist

jedoch hinzuzufügen, dass von Hepatoblastomen mit abweichender Histologie als der kleinzelligen Differenzierung mit einem AFP <100 ng/ml berichtet wurde.²⁷

Zudem ist bereits von D. López-Terrada et al. 2013 in der Zeitschrift „Modern Pathology“ berichtet worden, dass einige kleinzellige Hepatoblastome morphologische, biologische und immunhistochemische Merkmale maligner rhabdoider Keimzelltumoren aufweisen. Postuliert werden könnte, dass die, bislang als kleinzellige Hepatoblastome identifizierten Tumore, eigentlich rhabdoiden Leberkeimzelltumoren entsprechen und somit mit chemotherapeutische Strategien behandelt werden sollten, die für diese Tumoren entworfen wurden.

Bezüglich der Histologie als prädiktiver Faktor muss noch berichtet werden, dass die Differenzierung „pure fetal histology“ (entspricht der Histologie rein fetal, ausschließlich nach primärer Resektion, welches in diesem Sinne in der vorliegenden Auswertung nicht berücksichtigt wurde) als prognostisch sehr günstig eingestuft wurde. Es ist bekannt, dass eine komplette Resektion dieses Subtypes zu einer Remission führt; Patienten mit dieser Differenzierung benötigen entsprechend der COG Erfahrung keine postoperative Therapie.⁴⁵ Diese Erfahrung muss in Folgestudien mit einbezogen werden. Für alle anderen histologischen Subtypen, neben der kleinzelligen Differenzierung, gibt es widersprüchliche Angaben bezüglich einer prognostischen Aussagekraft. In dieser Studie, wie auch in der HB89³¹, scheint die Differenzierung des Mischtypes eine geringe Tendenz für ein besseres Outcome zu zeigen. Dagegen wurde dies in anderen Veröffentlichungen jedoch als nicht relevant diskutiert.³⁰ Als signifikant auf das Gesamtüberleben einflussnehmend konnte, wie schon in Vorgängerstudien außer der kleinzelligen histologischen Subgruppe, keine andere Histologie identifiziert werden²⁹. Des Weiteren wurde keine Korrelation zwischen dem Alter der Patienten und der histologischen Differenzierung festgestellt.

Auch eine Eingruppierung in PRETEXT IV (Befall aller vier Lebersektoren) war bereits wiederholt und mehrfach als nachteiliger Faktor beschrieben worden.²⁸ So konnte auch in der vorliegenden Studie in der Univariateanalyse ein

signifikanter Zusammenhang bzgl. des Gesamtüberlebens nachgewiesen werden. Patienten mit dieser Ausgangssituation haben erwartungsgemäß ein schlechteres Outcome.

Ebenso ist eine vorhandene Fernmetastasierung zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bereits früher als negativ prädiktiver Faktor definiert worden.³¹ Auch die vorliegende Auswertung zeigt unstrittig, dass Fernmetastasen das Outcome ungünstig beeinflussen.

Die R0 Resektion indessen ergab einen deutlichen Überlebensvorteil im Vergleich zu einer R1- oder R2-Resektion. Erneut zeigte sich, dass ein vollständig resezierter Tumor langfristig die Überlebenschance steigert, was nochmals die Wichtigkeit der chirurgischen Therapie betont.³² Inkomplett resezierte Tumoren bergen eine höhere Gefahr von Lokalrezidiven.³⁴

Eine Rescue LTX nach R2 Resektion in Kombination mit individueller Therapie führte zum Überleben von einzelnen Kindern trotz der primär ungünstigen R2 Situation.

R. Maibach et al. wiesen einen Zusammenhang zwischen einem Alter über fünf Jahren und einem erhöhten Risiko bzgl. des EFS nach. Parallel wurde in einer japanischen Studie eine Assoziation zwischen einem jüngeren Alter und besserem Outcome festgestellt.⁴⁶ In Abb. 12 scheint ebenfalls ab einem Alter von 35 Monaten die Überlebenswahrscheinlichkeit abzunehmen - der p-Wert mit 0,125 im Breslow Test jedoch nicht signifikant - in Betrachtung der vorliegenden Univariateanalyse konnte jedoch kein Unterschied in den festgelegten Alterskategorien aufgezeigt werden.

Der Befall aller vier Lebersektoren ist bereits als unstrittiger Faktor mit ungünstiger prognostischer Aussagekraft definiert.²⁸ Betrachtet man isoliert den rechts-, links-, oder beidseitigen Befall, ergibt sich in der vorliegenden Auswertung ein schlechteres Outcome bezüglich eines beidseitigen Befalles, entsprechend einem PRETEXT III oder PRETEXT IV Tumor. Auch in der vorliegenden Univariateanalyse ergibt sich diesbezüglich ein statistisch signifikantes Ergebnis für eine ungünstige Prognose bei einem Tumorbefall beider Leberlappen.

Ein multifokaler Befall, in Vorgängerstudien bereits als prognostischer Faktor aufgeführt, zeigte auch in unserer Univariateanalyse hochsignifikant das erwartete ungünstige Ergebnis.²⁸

Ebenso ergibt sich eine signifikant schlechtere Prognose bei Invasion der V. cava. In unserer Studie zeigt die rein makroskopische Tumorinvasion in die V. cava eine signifikant ungünstige Prognose. Durch die unterschiedlichen Definitionen „Gefäßbefall“ (von intrahepatischem makroskopischem bis mikroskopischem Befall oder auch nur Invasion der großen Gefäße) ist jedoch ein Vergleich mit aktueller Literatur stark erschwert.

Die Stadieneinteilung und die dadurch festgelegte Therapie erfolgte wie berichtet (siehe 2.2), vornehmlich nach dem Tumorbefall in der Leber. Wie schon von R. Maibach et al. im European Journal of Cancer 2012 vorgeschlagen, könnte für zukünftige klinische Studien eine neue, an nachgewiesene Risikofaktoren adaptierte, Stadieneinteilung in Betracht gezogen werden. In den letzten SIOPEL Studien sowie auch in der aktuellen Hepatoblastomstudie der COG wurden bereits erweiterte Kriterien zur Risikostratifizierung genutzt.^{40 41}

Aus unserer Sicht sollte somit das Vorhandensein eines AFP Wertes ≤ 100 ng/ml zum Zeitpunkt der Diagnosestellung, das PRETEXT System, die makroskopische Invasion der V. cava, die Multifokalität, das Vorhandensein von Metastasen und im Verlauf die histologische Differenzierung in die weitere Therapieplanung mit einbezogen werden.

Zudem sollten die teilweise hier aufgeführten potentiellen Einflussvariablen, wie das Alter und der Allgemeinzustand der Kinder bei Diagnosestellung, ein AFP Wert $\geq 1,2$ Mio ng/ml, der Nachweis einer Tumordinfiltration in anderen Gefäßen als der V. cava, der V. portae, und z.B. auch der Therapieverlauf von Kindern mit R1 Resektion nach neoadjuvanter Chemotherapie in zukünftigen Studien für eine individuelle Risikoeinstufung genau erfasst und analysiert werden.

Ein Ausblick auf die Planung zukünftiger klinischer Studien gibt die “Children's Hepatic tumor International Collaboration (CHIC)” Initiative. Die vier wichtigsten Studiengruppen, die sich der Forschung von Hepatoblastomen widmen, die HB, die SIOPEL, die COG, die GPOH und die Japanese Study for Pediatric Liver

Tumors (JPLT) haben aus den Ergebnissen ihrer individuellen Therapiestudien zwischen 1989 und 2008 eine gemeinsame Datenbank erstellt. So konnten die Daten von insgesamt 1605 Patienten erfasst werden; diese Zahlen sind nun ausreichend, um eine statistische Aussagekraft auch bei einem derart seltenen Tumor mit kleinen Subgruppen zu erreichen. Weiterhin können prognostische Faktoren eindeutiger identifiziert und so ein einheitliches Risikostratifizierungssystem entwickelt werden.⁴⁷

Tabellenverzeichnis

Tab. 1 Normwerte AFP ¹⁸	4
Tab. 2 Histopathologische Klassifikation Hepatoblastom ²⁴	10
Tab. 3 Ergebnisse HB 89 ¹⁹	15
Tab. 4 Ergebnisse HB 94 ³⁴	17
Tab. 5 Ergebnisse SIOPEL 1 ³⁷	19
Tab. 6 Ergebnisse SIOPEL 3 SR ³⁹	20
Tab. 7 Ergebnisse SIOPEL 3 HR ²⁷	21
Tab. 8 Ergebnisse SIOPEL 4 ⁴⁰	22
Tab. 9 Nachkontrollbogen; nach Studienprotokoll HB99 der GPOH.....	36
Tab. 10 Korrelation potentieller prognostischer Faktoren mit EFS.....	55

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1 Anzahl der gemeldeten Patienten unter 15 Jahren aus der deutschen Wohnbevölkerung mit soliden Tumoren in % (1980-2010) ⁷	2
Abb. 2 PRETEXT Einteilung ²⁴	7
Abb. 3 Histopathologie Hepatoblastom ²⁴	11
Abb. 4 Lebersegmenten nach Couinaud ²⁴	27
Abb. 5 IPA Therapie; nach Studienprotokoll HB99 der GPOH.....	29
Abb. 6 CARBO/VP16 Therapie; nach Studienprotokoll HB99 der GPOH.....	29
Abb. 7 Hochdosis CARBO/VP16 Therapie; nach Studienprotokoll HB99 der GPOH.....	30
Abb. 8 Therapieprotokoll HB 99; nach Studienprotokoll HB99 der GPOH.....	32
Abb. 9 Häufigkeit nach Alter und Geschlecht.....	37
Abb. 10 Anzahl der Patienten nach Alter zum Zeitpunkt der Diagnosesicherung in CR	38
Abb. 11 EFS nach Alterskategorien in Monaten	38
Abb. 12 Stadieneinteilung nach Risikogruppen.....	39
Abb. 13 Stadieneinteilung nach PRETEXT mit VPEM	40
Abb. 14 Überleben nach Risikogruppen.....	40
Abb. 15 Überleben nach PRETEXT	41
Abb. 16 Zeitraum zwischen Symptombeginn und Diagnosestellung	41
Abb. 17 Anlass der Erfassung.....	42
Abb. 18 Outcome nach Anlass der Erfassung	43
Abb. 19 Allgemeinzustand bei Diagnosestellung	43
Abb. 20 Überleben nach Allgemeinzustand bei Diagnosestellung.....	44
Abb. 21 Überleben in den Risikogruppen.....	45
Abb. 22 Überleben nach AFP (ng/ml) Kategorien	46
Abb. 23 Überleben nach Thrombozytenzahlen.....	46
Abb. 24 Aussagekraft konventionelles Röntgen.....	48
Abb. 25 OS nach Vorhandensein von Metastasen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung.....	48
Abb. 26 Überlebenswahrscheinlichkeit nach Lokalisation in der Leber	49
Abb. 27 Leberbefall nach Couinaud	50
Abb. 28 Überleben nach Wachstumsmuster	50
Abb. 29 OS nach OP-Radikalität.....	52
Abb. 30 Histologie	53
Abb. 31 Überleben nach Histologie.....	54
Abb. 32 Korrelation AFP Wert mit Histologie	55

Abkürzungsverzeichnis

AFP:	Alpha-Feto-Protein
aP:	alkalische Phosphatase
ASCT:	Autologe Stammzelltransplantation
BKS:	Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit
BMI:	Body Mass Index
BPD:	Bronchopulmonale Dysplasie
C5V:	5-Fluoro-Uracil
Ca:	Calcium
CARBO/VP16:	Kombination aus Carboplatin und Etoposid
CCG:	Children Cancer Group:
CEA:	Carcino-Embryonale Antigen
CHE:	Cholinesterase
CMV:	Cytomegalievirus
CR:	Komplette Remission
CRP:	C-reaktives Protein
CT:	Computertomographie
E:	Extrahepatischer Tumor
EBV:	Ebstein Barr Virus
EFS:	Event-free-survival
EKG:	Elektrokardiogramm
et al:	et altera
FAP:	Familiäre Polyposis coli
FNH:	fokale noduläre Hyperplasie
GOT, GPT:	Transaminasen
GPOH:	Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie
HB 99:	Protokoll zur kooperativen Therapieoptimierungsprüfung der Behandlung von malignen Lebertumoren des Kindesalters
HB:	Hepatoblastom
HD CARBO/VP16:	Hochdosis Kombination aus Carboplatin und Etoposid
Hep. B/C:	Hepatitis B/C
HHT:	Hemihypertrophie
HIV:	Humanes Immundefizienz-Virus
HR:	Hochrisiko
Hst:	Harnstoff
HSV:	Herpes simplex Virus
IPA:	Kombination aus Ifosfamid, Cisplatin und Doxorubicin
JPLT:	Japanese Study for Pediatric Liver Tumors
Kurs:	Chemotherapiezyklus
LDH:	Lactatdehydrogenase

LTX:	Lungentransplantation
M:	Metastasen
Mg:	Magnesium
MRT:	Magnetresonanztomographie
MTHFR-Mutation:	Defekt der Methylen-Tetrahydrofolat-Reduktase
NSE:	Neuronenspezifische Enolase
OS:	Overall survival/Gesamtüberleben
P:	Pfortader
PA-cont:	Cisplatin und Doxorubicin als Dauerinfusion
PD:	Tumorprogress
PET:	Positronen-Emissions-Tomographie
PFS:	Pure fetal histology/rein fetale Differenzierung
PHITT:	Pediatric Hepatic Malignancy International Therapeutic Trial
PLADO:	Kombination aus Cisplatin und Doxorubicin
POG:	Pediatric Oncology Group
POSTTEXT:	Post Treatment Extent of Disease
PR:	Partielle Remission
PRETEXT:	Pre Treatment Extent of Disease
p-Wert:	Signifikanz
Q:	Quick
R2:	Makroskopischer Resttumor
R1:	Tumor makroskopisch entfernt, mikroskopisch noch Rest
R0:	Tumor makroskopisch und mikroskopisch vollständig entfernt
SD:	Tumorstillstand
SIOPEL:	Vormals Société Internationale d'Oncologie Pédiatrique – Epithelial Liver Tumour Study Group, inzwischen International Childhood Liver Tumors Strategy Group
SR:	Standardrisiko
β-HCG:	β-humane Choriongonadotropin
TOPO/DOXO:	Kombination aus Etoposid und Doxorubicin:
V:	Vena cava
VZV:	Varizella Zoster Virus
WBS:	Wiedemann-Beckwith-Syndrom
γ-GT:	γ-Glutamyltransferase
ZNS:	Zentrales Nervensystem
3 JEFS:	3 Jahres event free survival/ereignisfreies Überleben
5 JEFS:	5 Jahres event free survival/ ereignisfreies Überleben
3 JOS:	3 Jahres overall survival/Gesamtüberleben
5 JOS:	5 Jahres overall survival Gesamtüberleben

Literaturverzeichnis

- ¹ D.v. Schweinitz, B. Ure. Kinderchirurgie: Viszerale und allgemeine Chirurgie des Kindesalters. In: Tumoren der Leber, des Pankreas und des Gastrointestinaltraktes. Heidelberg: Springer Verlag; 2009. S. 571.
- ² C. E. Herzog, R. J. Andrassy, F. Eftekhari. Childhood Cancers: Hepatoblastoma. *The Oncologist*. 2000; 5: 445-453
- ³ H. Gadner, G. Gaedicke, C. Niemeyer, J. Ritter. Pädiatrische Hämatologie und Onkologie. In: Allgemeine pädiatrische Onkologie: Diagnostik. Heidelberg: Springer Verlag; 2006. S. 504 ff.
- ⁴ D. Schmidt, D. Harms et al. Primary malignant hepatic tumours in childhood. *Virchows Arch A*. 1985; 407: 387-405.
- ⁵ D. Roebuck, G. Perilongo. Hepatoblastoma, an oncological review. *Pediatric Radiology*. 2006; 36: 183-186
- ⁶ Abdel-Latif, Eich. Diagnostische Aspekte des Hepatoblastoms. *Schweiz Med Forum*. 2002; 49: 1180-1182
- ⁷ Deutsches Kinderkrebsregister. Jahresbericht 2011 [Internet]. 09/2012 [aufgerufen am 05.07.2013]. URL: <http://www.kinderkrebsregister.de/dkk/veroeffentlichungen/jahresbericht/jahresbericht-2011.html>
- ⁸ H. Schneid, M.P. Vazquez, C. Vacher, M. Gourmelen, S. Cabrol, Y. Le Bouc. The Beckwith-Wiedemann Syndrome Phenotype and the Risk of Cancer. *Medical and Pediatric Oncology* 1997 June; 28(6): 411-415
- ⁹ H.E. Hoyme, L.H. Seaver, K.L. Jones, F. Procopio, W. Crooks, M. Feingold. Isolated hemihyperplasia (IHH) (hemihypertrophy): report of a prospective multicentre study of the incidence of neoplasia and review. *American Journal of Medical Genetics* 1998; 79(4): 274-8
- ¹⁰ S. Aretz, A. Koch, S. Uhlhaas, W. Friedl, P. Propping, D. v. Schweinitz et al. Should children at risk for familial adenomatous polyposis be screened for hepatoblastoma and children with apparently sporadic hepatoblastoma be screened for APC germline mutations? *Pediatric Blood Cancer*. 2006; 47: 811-818
- ¹¹ S. Kapfer, M. Petruzzi, M. Caty. Hepatoblastoma in low birth weight infants: an institutional review. *Pediatr Surg Int*. 2004; 20: 753–756

-
- ¹² J. Buckley, H. Sather, K. Ruccione, P. Rogers, J. Haas, B. Henderson et al. A case-control study of risk factors for hepatoblastoma. A report from the Children's Cancer Study Group. *Cancer*. 1989; 64: 1169-1176
- ¹³ T. Sorahan, RJ Lancashire. Parental cigarette smoking and childhood risks of hepatoblastoma: OSCC data. *Br J Cancer*. 2004; 90: 1016-1018
- ¹⁴ C. C. McLaughlin, M. S. Baptiste, M. Schymura, P. Nasca, M. Zdeb. Maternal and Infant Birth Characteristics and Hepatoblastoma. *Am. J. Epidemiol.* 2006; 163: 818-828
- ¹⁵ H. Bode, W. Schiman, B. Swai, U. Bode. Sexual precocity associated with an abdominal tumor in an African boy. *Journal of pediatric endocrinology & metabolism*. 2008; 21(3): 275-277
- ¹⁶ D. v. Schweinitz. Das kindliche Hepatoblastom. *Kinder und Jugendmedizin*. 2003: 221-226
- ¹⁷ G. Calaminus, U. Göbel, S. Koch, P. Schmidt, D. Schneider. *Journal Onkologie. Zeitschrift online - Ausgabe 08-04, Keimzelltumoren bei Kindern und Jugendlichen*. [Internet]. [aufgerufen am 05.05.2013]. URL: <http://www.journalonko.de/aktuellview.php?id=1050>
- ¹⁸ G. Calaminus, D. Vesterling-Hörner, J. Bökkerink, H. Gadner, G. Günther et al. Die prognostische Bedeutung des Serum α_1 -Fetoproteins (AFP) bei Kindern und Jugendlichen mit malignen extrakraniellen nichttestikulären Keimzelltumoren. *Klinische Pädiatrie*. 1991; 203 (4): 246-250
- ¹⁹ D. v. Schweinitz, D. Bürger, U. Bode, P. Weinel, R. Erttmann, H. Hecker et al. Ergebnisse der Studie HB89 bei der Behandlung maligner epithelialer Lebertumoren des Kindesalters und Konzept eines neuen Protokolls HB-94. *Klin. Pädiatrie*. 1994; 206: 282-288
- ²⁰ D. v. Schweinitz, AWMF online, Leitlinie der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie, Hepatoblastom. [Internet]. Zuletzt aktualisiert 12/2010 [aufgerufen am 09.11.2013]. URL: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/025-011l_S1_Hepatoblastom.pdf
- ²¹ E. Komura, T. Matsumura, T. Kato, T. Tahara, Y. Tsunoda, T. Sawada et al. Thrombopoietin in patients with hepatoblastoma. *Stem cells*. 1998; 16: 329-333.
- ²² P. Czauderna, G. Perilongo. Hepatoblastoma. [Internet]. [aufgerufen am 18.11.2014]. URL: <https://www.orpha.net/data/patho/GB/uk-Hepatoblastoma.pdf>
- ²³ D. Roebuck, Ø. Olsen, D. Pariente. Radiological staging in children with hepatoblastoma. *Pediatr Radiol*. 2006; 36 (3): 176-182
- ²⁴ D. Lopez-Terrada, R. Alaggio, M.T. de Dávila, P. Czauderna, E. Hiyama, H. Katzenstein et al. Towards an international pediatric liver tumor consensus

classification: proceeding of the Los Angeles COG liver tumor symposium. *Modern Pathology*. 2014; 27 (3): 472-491

²⁵ A. Weinberg, M. Finegold. Primary Hepatic Tumours of Childhood. *Human Pathology*. 1983; 14 (6): 512-537

²⁶ B. Rodeck, K.-P.Zimmer. *Pädiatrische Gastroenterologie, Hepatologie und Ernährung*. Heidelberg: Springer Medizin Verlag; 2008. S. 445 ff.

²⁷ M. Ioris, L. Brugieres, A. Zimmermann, J. Keeling, P. Brock, R. Maibach et al. Hepatoblastoma with a low serum alpha-fetoprotein level at diagnosis: The SIOPEL group experience. *Eur J Cancer*. 2008; 44(4): 545-550

²⁸ R. Maibach, D. Roebuck, L. Brugieres, M. Capra, P. Brock, P. Dall'igna et al. Prognostic stratification for children with hepatoblastoma: The SIOPEL experience. *European Journal of cancer* 2012; 48 (10): 1543-1549

²⁹ J. Haas, J. Feusner, M. Finegold. Small cell undifferentiated histology in hepatoblastoma may be unfavorable. *Cancer* 2001; 92: 3130-3134

³⁰ D. v. Schweinitz, P. Wischmeyer, I. Leuschner, D. Schmidt, C. Wittekind, D. Harms et al. Clinico-pathological Criteria with prognostic Relevance in Hepatoblastoma. *European Journal of Cancer*. 1994; 30 (8): 1052-1058

³¹ D. v. Schweinitz, H. Hecker, G. Schmidt, D. Harms. Prognostic factors and staging systems in childhood Hepatoblastoma. *Int. J. Cancer* 1997; 74, 593-599

³² J. Fuchs, J. Rydzynski, D. v. Schweinitz, U. Bode, H. Hecker, P. Weinel et al. Pretreatment prognostic factors and treatment results in children with hepatoblastoma. A report from the German Cooperative Pediatric Liver Tumor study HB 94. *Cancer*. 2002; 95(1): 172-182

³³ D. v. Schweinitz. Neonatal liver tumours. *Seminars in Neonatology*. 2003; 8: 403-410

³⁴ J. Fuchs, J. Rydzynski, H. Hecker, H. Mildenerger, D. Bürger, D. Harms et al. The Influence of Preoperative Chemotherapy and Surgical Technique in the Treatment of Hepatoblastoma - A Report from the German Cooperative Liver Tumour Studies HB 89 and HB 94. *European Journal of Pediatric Surgery*. 2002; 12: 255-260

³⁵ J. A. Ortega, E. Douglass, J. Feusner, M. Reynolds, J. Quinn, M. Finegold et al. Randomized Comparison of Cisplatin / Vincristin / Fluoruracil and Cisplatin / Continuous infusion Doxorubicin for Treatment of Pediatric Hepatoblastoma: A Report from the Childrens Cancer Group and the Pediatric Oncology Group. *Journal of Clinical Oncology*. 2000; 18 (14): 2665-2675

³⁶ R. Meyers, J. Rowland, M. Krailo, C. Zhengjia, H. Katzenstein, M. Malogolowkin. Predictive Power of Pretreatment Prognostic Factors in Children With Hepatoblastoma: A Report from the Childrens Oncology Group. *Peditatric Blood Cancer* 2009; 53: 1016-1022

-
- ³⁷ J. Brown, G. Perilongo, E. Shafford, J. Keeling, J. Pritchard, P. Brock et al. Pretreatment factors for children with hepatoblastoma – results from the International Society of Paediatric Oncology (SIOP) Study SIOPEL 1. *European Journal of Cancer*. 2000; 36: 1418-1425
- ³⁸ G. Perilongo, E. Shafford, R. Maibach, D. Aronson et al. Risk-adapted treatment for childhood hepatoblastoma: final report of the second study of the International Society of Pediatric Oncology – SIOPEL 2. *European Journal of Cancer* 2004; 40: 411-421
- ³⁹ G. Perilongo, R. Maibach, E. Shafford, L. Brugières, P. Brock, B. Morland et al. Cisplatin versus Cisplatin plus Doxorubicin for Standard-Risk Hepatoblastoma. *The New England Journal of Medicine*. 2009; 361:1662-1670
- ⁴⁰ J. Zsiros, L. Brugières, P. Brock, D. Roebuck, R. Maibach, A. Zimmermann et al. Dose-dense cisplatin-based chemotherapy and surgery for children with high-risk hepatoblastoma (SIOPEL-4): a prospective, single-arm, feasibility study. *Lancet Oncology*. 2013; 14: 834-842
- ⁴¹ J. Zsiros, R. Maibach, E. Shafford et al. Successful Treatment of Childhood High-Risk Hepatoblastoma With Dose-Intensive Multiagent Chemotherapy and Surgery: Final Results of the SIOPEL 3 HR Study. *Journal of Clinical Oncology* 2010; 28: 2584-2590
- ⁴² T.Y. Tani, D.J. Amor. Tumour surveillance in Beckwith-Wiedemann syndrome and hemihyperplasia: A critical review of the evidence and suggested guidelines for local practice. *Journal of Paediatrics and Child Health* 2006; 42: 486-490
- ⁴³ A.W. Craft. Growth rate of Wilms' Tumour. *Lancet* 1999; 354: 1127
- ⁴⁴ A.D. Trobaugh-Lotrario, G. Tomlinson, M. Finegold, L. Gore, J. Feusner. Small cell undifferentiated variant of hepatoblastoma: adverse clinical and molecular features similar to rhabdoid tumors. *Pediatric Blood Cancer* 2009; 52(3): 328-334
- ⁴⁵ M. H. Malogolowkin, H. Katzenstein, R. Meyers, M. Krailo, J. Roland, J. Haas et al. Complete surgical Resection is curative for children with Hepatoblastoma with pure fetal Histology: A report from the Childrens Oncology Group. *Journal of Clinical Oncology*. 2011; 29: 3301-3306
- ⁴⁶ Y. Hata. The clinical features and prognosis of hepatoblastoma: follow-up studies done on pediatric tumor enrolled in the Japanese pediatric tumor registry between 1971 and 1980. *Jpn. J. Surg.* 1990; 20 (5): 498-502
- ⁴⁷ P. Czauderna, B. Haeberle, E. Hiyama et al. The Children's Hepatic tumor International Collaboration (CHIC): novel global rare tumors database yields new prognostic factors in hepatoblastoma and becomes a research model. *European Journal of cancer* 2016; 52: 92–101

Danksagung

Mein Dank gilt meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. D. v. Schweinitz für die Möglichkeit der Erstellung einer Dissertation in seiner Abteilung.

Weiterhin möchte ich mich sehr bei meiner Betreuerin Frau Dr. B. Häberle für all die Hilfe, ihre Kompetenz, ihr umfassendes Wissen und ihre Geduld bedanken.

Danke an Anja!
Danke an Vroni und Leo!

In ganz besonderem Maße danke ich meinen Eltern, die mir und meinen Geschwistern immer alles ermöglichten.