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

**Therapieoptimierungsstudie HB99:
Erfassung und Auswertung der Daten in Bezug auf die
Tumorresponse und Resektabilität des Tumors nach Stadien
adaptierter Chemotherapie in Hinblick auf das Gesamtüberleben.**

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

vorgelegt von

Anja Waschke
aus Zossen

2019

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof .Dr. Dietrich von Schweinitz

Mitberichterstatter: PD Dr. Simon Hohenester

Mitbetreuung durch die
promovierte Mitarbeiterin: Dr. B. Häberle

Dekan: Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel

Tag der mündlichen Prüfung: 21.03.2019

Inhaltsverzeichnis

| | | |
|-------|---|----|
| 1 | Einleitung..... | 6 |
| 1.1 | Klinische Grundlagen zum Hepatoblastom..... | 6 |
| 1.1.1 | Epidemiologie | 6 |
| 1.1.2 | Ätiologie..... | 7 |
| 1.1.3 | Resistenzmechanismen beim Hepatoblastom..... | 7 |
| 1.2 | Histologie..... | 8 |
| 1.2.1 | Rein epitheliale Hepatoblastom | 8 |
| 1.2.2 | Gemischt epitheliale/ mesenchymale Hepatoblastom | 9 |
| 1.3 | Diagnostik..... | 11 |
| 1.3.1 | Klinische Symptomatik..... | 11 |
| 1.3.2 | Tumorcharakteristika | 11 |
| 1.3.3 | Bildgebung..... | 11 |
| 1.3.4 | Labor | 12 |
| 1.4 | Therapeutische Vorerfahrungen..... | 13 |
| 1.4.1 | HB 89..... | 13 |
| 1.4.2 | HB 94..... | 14 |
| 1.4.3 | Children Cancer Group (CCG) und Pediatric Oncology Group (POG) Studien | 15 |
| 1.4.4 | SIOPEL 1..... | 16 |
| 1.4.5 | SIOPEL 2..... | 16 |
| 1.4.6 | SIOPEL 3..... | 17 |
| 1.4.7 | SIOPEL 4..... | 18 |
| 1.5 | Therapieschema HB 99..... | 18 |
| 1.6 | Ziele der Arbeit | 20 |
| 2 | Patienten und Methoden | 21 |
| 2.1 | Studiendesign..... | 21 |
| 2.2 | Untersuchung und Diagnose | 21 |
| 2.3 | Stadieneinteilung | 22 |
| 2.4 | Detaillierter Behandlungsplan der Standardrisikogruppe..... | 25 |
| 2.5 | Detaillierter Behandlungsplan der Hochrisikogruppe..... | 25 |
| 2.6 | Dosismodifikation und Toxizität der Chemotherapie..... | 27 |
| 2.7 | Tumorresponse | 27 |
| 2.8 | Histologische Untersuchung..... | 28 |

| | | |
|----------|--|----|
| 2.9 | Follow-up Evaluation | 28 |
| 2.10 | Datenerhebung..... | 29 |
| 2.11 | Statistische Methode | 30 |
| 3 | Ergebnisse | 31 |
| 3.1 | Patientencharakteristik der HB 99 Studie | 31 |
| 3.1.1 | Basisdaten..... | 31 |
| 3.1.2 | Anamnese | 32 |
| 3.1.2.1 | Anlass der Erfassung | 32 |
| 3.1.2.2 | Allgemeinzustand bei Diagnosestellung | 32 |
| 3.1.3 | Diagnostik..... | 33 |
| 3.1.3.1 | Labordiagnostik..... | 33 |
| 3.1.3.2 | Bildgebende Diagnostik/ Tumorcharakteristika | 33 |
| 3.1.4 | Stadieneinteilung nach GPOH und SIOPEL | 34 |
| 3.2 | Therapie | 36 |
| 3.2.1 | Therapiebeginn mit Chemotherapie vs. Primärer Resektion | 36 |
| 3.2.1.1 | Ansprechraten auf Chemotherapie (IPA) | 37 |
| 3.2.1.2 | Resektionsraten SR Hepatoblastom | 37 |
| 3.2.1.3 | Resektionsraten SR Hepatoblastom nach SIOPEL..... | 38 |
| 3.2.1.4 | Krankheitsfreies Überleben nach SIOPEL..... | 39 |
| 3.2.2 | Therapieergebnisse Hochrisikogruppe | 39 |
| 3.2.2.1 | Ansprechraten Carbo/VP16..... | 39 |
| 3.2.2.2 | Ansprechraten HD Carbo/ VP 16 | 40 |
| 3.2.2.3 | Resektionsraten HR Hepatoblastom | 41 |
| 3.2.2.4 | Resektabilität nach Carbo/VP16..... | 42 |
| 3.2.2.5 | Resektabilität nach HD Carbo/VP16 | 42 |
| 3.2.2.6 | Resektionsraten HR Hepatoblastom nach SIOPEL..... | 42 |
| 3.2.2.7 | Metastasiertes Hepatoblastom | 44 |
| 3.2.2.8 | Lebertransplantation HR Hepatoblastom nach SIOPEL..... | 46 |
| 3.2.2.9 | Krankheitsfreies Überleben nach SIOPEL | 46 |
| 3.2.2.10 | EFS und OS der SR und HR Hepatoblastom nach GPOH / SIOPEL..... | 47 |

| | | |
|----|------------------------------------|----|
| 4 | Diskussion | 50 |
| 5 | Zusammenfassung..... | 58 |
| 6 | Abkürzungsverzeichnis..... | 60 |
| 7 | Tabellenverzeichnis..... | 63 |
| 8 | Abbildungsverzeichnis..... | 64 |
| 9 | Literaturverzeichnis | 65 |
| 10 | Danksagung | 70 |
| 11 | Eidesstattliche Versicherung | 71 |

1 Einleitung

1.1 Klinische Grundlagen zum Hepatoblastom

1.1.1 Epidemiologie

Primäre Lebertumoren im Kindes- und Jugendalter sind selten. Das deutsche Kinderkrebsregister gibt die Inzidenz mit 0,5 bis 2 Fällen auf 1 Mio. Kinder an, das macht 0,3 bis 1% aller pädiatrischen Tumoren in Mitteleuropa aus.¹ Das Durchschnittsalter beträgt 24 Monate.² Es zeigten sich jedoch auch Fälle, wo der Tumor bereits bei Neugeborenen auftrat. In ca. 5% der neu diagnostizierten Hepatoblastomen sind die Kinder über vier Jahre alt.³ Jungen sind häufiger betroffen als Mädchen mit einer Präferenz von 4:1.⁴ Andere Tumorerkrankungen und damit wichtige Differentialdiagnosen des Hepatoblastoms sind das Neuroblastom, der Wilms-Tumor und das Non-Hodgkin-Lymphom.⁵ In geringerer Zahl kommen im Rahmen von Lebertumorerkrankungen im Kindesalter das hepatzelluläre Karzinom, undifferenzierte Sarkome und Keimzelltumore vor allem bei Schulkindern und Jugendlichen, vor.³

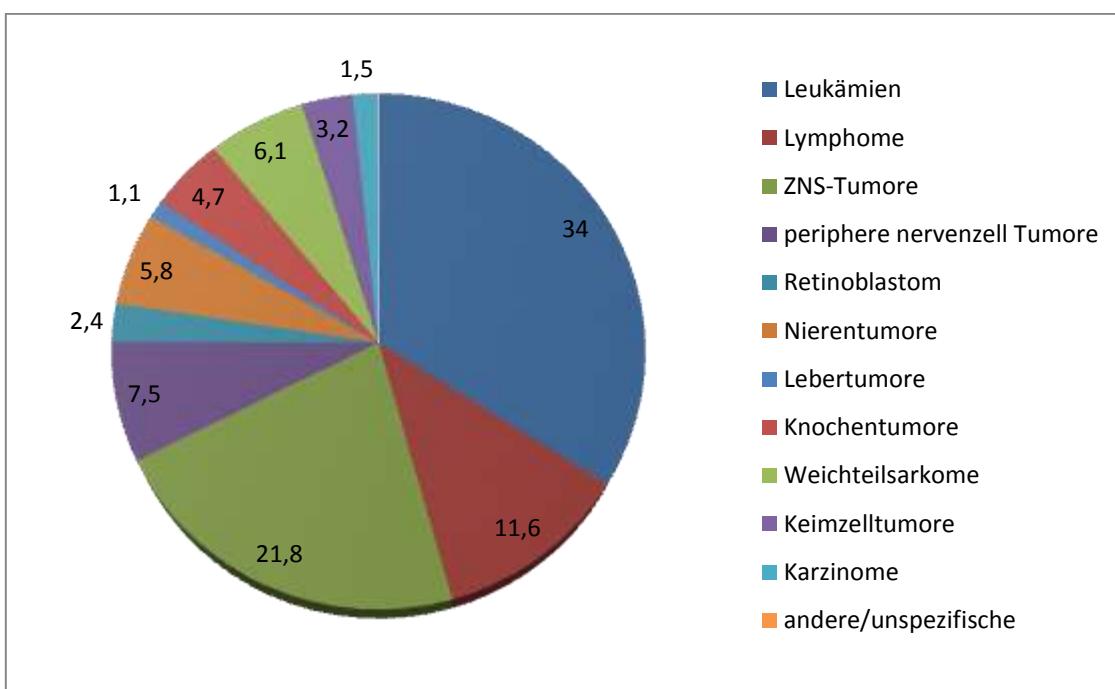


Abb.1 Anzahl der Patienten unter 15 Jahre aus der deutschen Wohnbevölkerung,
altersstandardisierte Inzidenzrate und kumulative Inzidenz (pro Mill.) nach ICCC-3-
Diagnosegruppe⁶

1.1.2 Ätiologie

Die Ätiologie des Hepatoblastoms ist weitgehend unklar.⁷ Viele molekulargenetische Studien haben gezeigt, dass die Entstehung des Hepatoblastoms ein multifaktorielles Geschehen ist.

Insbesondere auf den Chromosomen 1, 8, 20 und 22 in Hepatoblastomzellen wurden charakteristische Veränderungen gefunden.⁸ Weiterhin konnten spezifische Alterationen wie Allelverluste bei Chromosomen festgestellt werden, wodurch das gehäufte Auftreten des Hepatoblastoms bei verschiedenen Syndromen, vor allem dem Wiedemann-Beckwith-Syndrom, genetisch erklärt werden konnte.⁹

Verschiedene Untersuchungen haben gezeigt, dass für die Tumorentstehung des Hepatoblastoms ein Verlust der Heterozygotie (LOH = loss of heterozygosity) auf den Chromosomenarmen 1p und 1q sowie des Chromosomenanteils 11p15.5 nachgewiesen werden konnte.^{10,11}

Die erhöhte Inzidenz von Hepatoblastomen bei der familiären adenomatösen Polyposis führte zu Untersuchungen an sporadisch auftretenden Hepatoblastomen bezüglich Mutationen im APC-und β-Catenin Gen und zeigte eine gehäufte Veränderung in diesen Bereichen beim Hepatoblastom.¹²

Weitere mögliche Risikofaktoren, die im Zusammenhang mit der Entstehung eines Hepatoblastoms beschrieben werden, sind extreme Frühgeburtlichkeit¹³, sehr geringes Geburtsgewicht von unter 1000g¹⁴ sowie das fetale Alkoholsyndrom.¹⁵

Embryonale Stammzellen können sich in Hepatozyten wie ebenso in biliäre Epithelzellen differenzieren. Kommt es in der Embryonalentwicklung in diesem Bereich zu Fehldifferenzierungen, so kann ein Hepatoblastom entstehen.^{16,17}

Eine Erythropoese und Thrombopoese wird im Tumor selbst, aber auch extramedullär beobachtet.¹⁸

1.1.3 Resistenzmechanismen beim Hepatoblastom

In verschiedenen Studien zeigte sich, dass fortgeschrittene Hepatoblastome (Stadium III-IV) sowie rezidivierende Hepatoblastome in erhöhtem Maße eine „Multi-Drug-Resistance“ (MDR) entwickeln. Dies erkennt man unter anderem in einem Anstieg des Serum - AFP unter Chemotherapie.^{18,19}

Das Genprodukt des MDR-1 Gens, welches unter Chemotherapie vermehrt exprimiert wird, ist das p-Glykoprotein, welches unter Verbrauch von ATP Zytostatika aktiv aus der Zelle transportiert wird.²⁰⁻²⁴

Weitere Resistenzmechanismen für die Entwicklung einer „Multi-Drug-Resistance“, wie Topoisomerase II alpha (TOPO II α) und Gluthation-S-Transferase μ (GSTμ), sowie das bcl2-Gen konnten in weiteren experimentellen Studien aufgezeigt werden.^{25,26}

1.2 Histologie

In Los Angeles fand 2011 ein internationales Pathologie Symposium statt, mit dem Ziel, über die Histopathologie und die Klassifizierung von pädiatrischen Leber tumoren zu diskutieren. Dieses Symposium repräsentierte den ersten gemeinsamen Schritt, eine Klassifikation zu entwickeln, welcher zu einer gemeinsamen Behandlungssstrategie unter Einbeziehung der Tumorhistologie führt. Die Einteilung der Konsensusklassifikation wird nachfolgend erläutert.²⁷

Hepatoblastome sind epitheliale embryonale Tumore von unterschiedlicher Differenzierung, die den Stadien der Leberentwicklung entsprechen.²⁷

Meist präsentiert sich der Tumor als Mischbild aus epithelialen, mesenchymal undifferenzierten und anderen histologischen Komponenten, selten kommt nur ein Zelltyp vor.

Grundsätzlich unterscheiden wir zwei Typen: das rein epitheliale und das gemischt/mesenchymale Hepatoblastom.²⁸

1.2.1 Rein epitheliale Hepatoblastom

Beim rein epithelialen Hepatoblastom zeigt sich ausschließlich eine epitheliale Differenzierung ohne mesenchymale Anteile. Histologisch kann die epitheliale Komponente weniger differenziert sein und die **embryonale** Leber imitieren und somit frühen Stadien der Leberentwicklung entsprechen. Das Zytoplasma ist im Vergleich zum Zellkern, welcher sich gewinkelt zeigt, schmal und zeigt eine Basophilie. Die Zellen präsentieren sich unregelmäßig und weisen eine hohe Mitoserate auf. Ein späteres Entwicklungsstadium und somit eine höhere

Differenzierung stellt die rein **fetale** („well- differentiated“) Form dar (Abb. 2). Das Zytoplasma ist deutlich breiter, oft sehr hell.²⁷

In beiden Differenzierungen sind die Zellen in große, solide Knoten, manchmal rosettenartig angeordnet. Die Zellen besitzen eine geringe Proliferationsrate, Nekrosen finden sich selten.²⁷

Zeigt sich jedoch eine hohe Proliferationsrate der Zellen mit prominenten Nucleus bei der fetalnen Differenzierung, so spricht man von der „**crowded fetal**“ oder „**mitotically active fetal**“ Form (Abb. 2).²⁷

Eine weitaus weniger häufige (ca. 5% aller Hepatoblastome) Differenzierung stellt die **kleinzellige** Form dar (Abb. 3). Ursprünglich wurde sie als anaplastisch bezeichnet und zeigt ein besonders aggressives Wachstumsverhalten.²⁷

Die Zellen sind etwas größer als Lymphozyten, rund bis oval mit kaum erkennbaren Zytoplasma, fein strukturierten Chromatin und geringer Proliferationsrate. Ihre epitheliale Komponente kann nur mittels Immunhistochemie bewiesen werden, da sie über keine erkennbare Differenzierung verfügt. Kleinzellige Hepatoblastome zeigen niedrige oder normale AFP-Spiegel.²⁷

In wenigen Hepatoblastomen mit kleinzelliger Differenzierung zeigten sich morphologische Komponenten rhabdoider Tumoren, wie zum Beispiel das INI-1 Protein im Zellkern, welches angefärbt werden kann.²⁷

In einer klinischen Studie mit Hepatoblastom Patienten, welche eine kleinzellige- undifferenzierte Histologie aufwiesen, zeigten diese keine nachweisbare INI1 Kernexpression. Es ist wichtig, diese Variante zu erkennen, da diese Patienten von einer Chemotherapie profitieren, welche für maligne rhabdoider Tumoren entwickelt wurde, anstatt die Therapiestrategie des Hepatoblastoms anzuwenden.²⁹

Die cholangioplastische und makrotrabekulare Formen sind weitere Differenzierungen unter den epithelialen Hepatoblastomen mit fetaler Komponente, sowie die pleomorphe Komponente, die sehr selten und vor allem in Proben nach Chemotherapie zu finden sind.²⁷

1.2.2 Gemischt epitheliale/ mesenchymale Hepatoblastom

Bei dieser Form von Hepatoblastom findet sich neben der epithelialen Differenzierung eine mesenchymale Komponente, welche sich in Form von

Einleitung

Osteoidinseln, Spindelzellen, unreifen, fibrösen Gewebe und seltener als Knorpel oder Muskelzellen präsentieren.

Der mesenchymale Anteil kann sehr unterschiedlich aussehen und nimmt häufig nach einer Chemotherapie zu. Dies ist am ehesten begründet durch ein Zerstören der Epithelzellen durch Chemotherapie und einem dadurch im Verhältnis vermehrt erscheinenden mesenchymalen Anteil (Abb. 2).²⁷

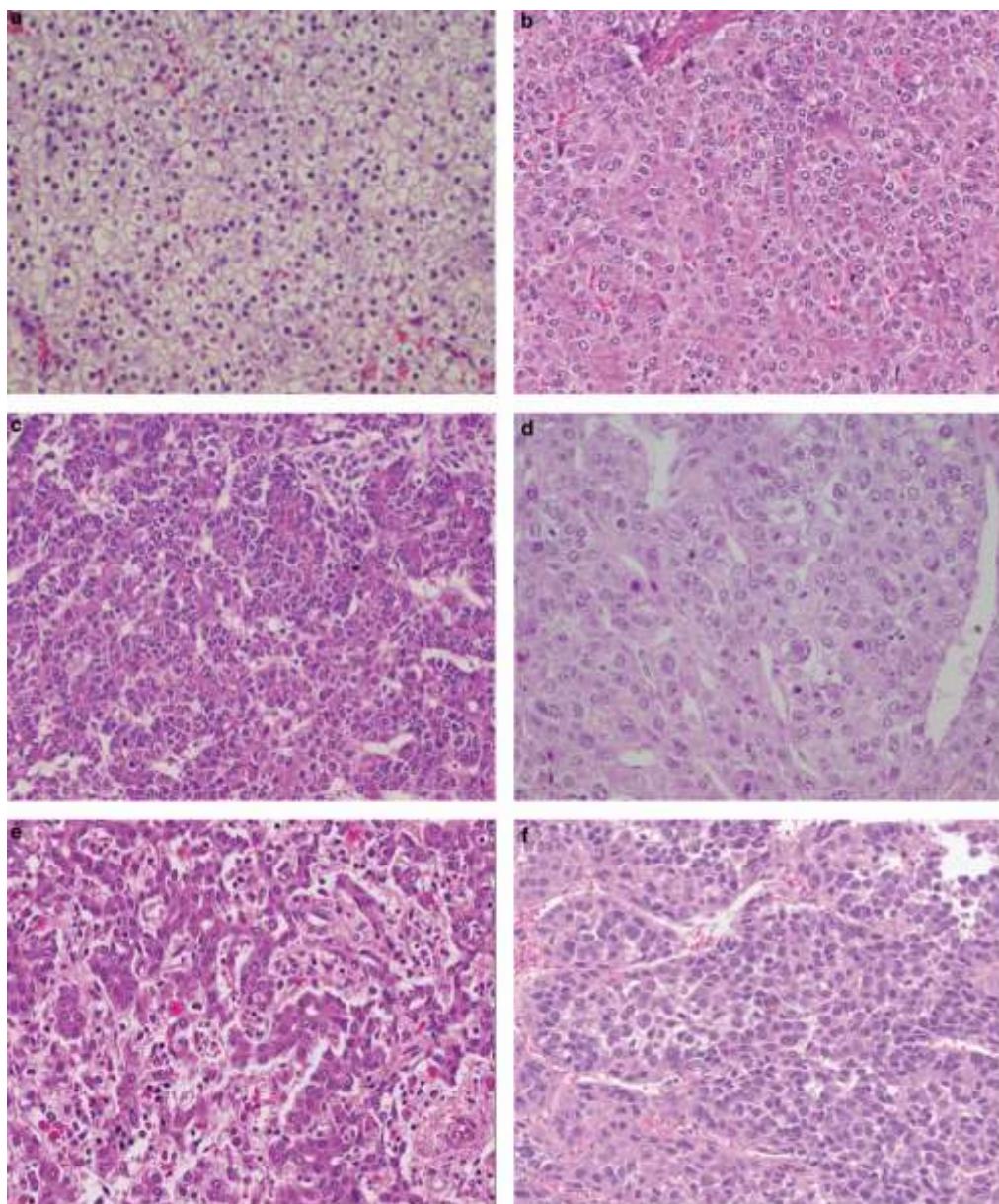


Abb. 2: Histopathologie Hepatoblastom²⁷

- (a) Well-differentiated fetal hepatoblastoma;
- (b) Crowded (mitotically active) fetal pattern;
- (c) Embryonal hepatoblastoma;
- (d) Pleomorphic hepatoblastoma
- (e) Cholangioblastic differentiation
- (f) Macrotrabecular pattern

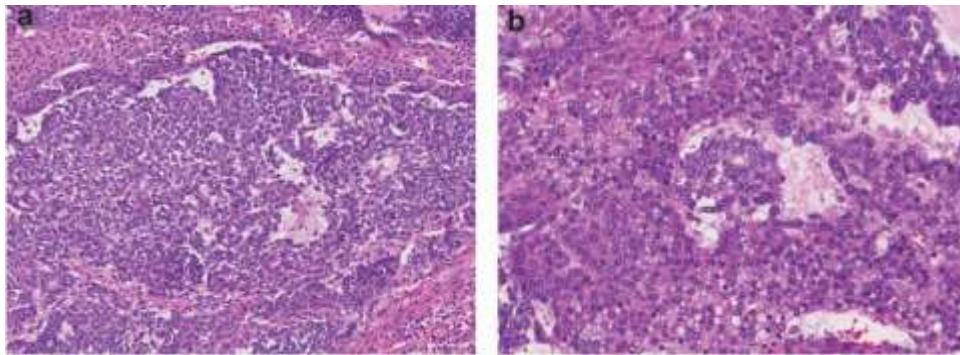


Abb. 3: Histopathologie Hepatoblastom²⁷
(a,b) Hepatoblastoma with nests of small-cell component

1.3 Diagnostik

1.3.1 Klinische Symptomatik

In vielen Fällen wird das Hepatoblastom zufällig entdeckt. Gründe dafür, dass Eltern mit Ihren Kindern den Kinderarzt aufsuchen sind ein umfangsvermehrtes Abdomen mit tastbarem Tumor von außen. Verschlüsse der Gallenwege und damit verbundenen ikterischen Hautkolloid kommen zum Diagnosezeitpunkt sehr selten vor.³⁰ Ist die Erkrankung am Fortschreiten sieht man Übelkeit und Erbrechen, Appetitlosigkeit und folglich Gewichtsverlust bei den betroffenen Kindern.³¹

Aufgrund erhöhter Werte von β HCG, welches wiederum die körpereigene Testosteron Produktion anregt, wurde in wenigen Fällen eine Pubertas praecox beschrieben.³² Hat der Tumor bereits Tochtergeschwülste gebildet, ist mit hiermit assoziierten Symptomen zu rechnen.

1.3.2 Tumorcharakteristika

Hepatoblastome entwickeln sich meist im rechten Leberlappen (55-60%) als große, gut vaskularisierte Tumoren. Ein beidseitiger Befall kommt in 25-30% vor; die Mehrzahl der Tumore treten unifokal auf.³³

Metastasen liegen zum Zeitpunkt der Diagnose bereits zu 20% vor. Vor allem sind diese in der Lunge lokalisiert.³⁴

1.3.3 Bildgebung

Eine zentrale Rolle in der Diagnosefindung, der Stadieneinteilung sowie für die Behandlung und Nachkontrolle der Patienten spielen die bildgebenden Verfahren.

In der Bildgebung kommt primär die Sonographie zum Einsatz, mit der sich das Hepatoblastom gut darstellen lässt und mit Farbdopplertechnik auch die Zuordnung zu den großen Gefäßen, wie auch ein etwaiger Gefäßeinbruch festgestellt werden können. Um Details zur Tumorausdehnung, insbesondere für die Stadium Festlegung sollte ein CT mit intravenösem Kontrastmittel oder ein MRT durchgeführt werden. Lungenmetastasen können gelegentlich schon im Röntgen Thorax gesehen werden, zum sicheren Ausschluss einer Metastasierung ist jedoch ein CT obligat. Nur bei Verdacht auf Hirnmetastasen oder Knochenmetastasen muss ein zerebrales CT oder MRT sowie eine Knochenszintigraphie durchgeführt werden.³⁵

1.3.4 Labor

Labordiagnostisch sieht man häufig eine erhöhte BKS und im Blutbild eine exzessive Thrombozytose.³⁶ Aufgrund des vom Tumor produzierten Thrombopoetin wird die Megakaryopoese angeregt und es kommt zur Thrombozytenerhöhung um Werte von $>800 \times 10^9/l$.³⁷ Weitere Werte die erhöht sein können, sind AFP, β -HCG, LDH, Ferritin und CEA.³⁶

Zur Abgrenzung des viel häufiger auftretenden Neuroblastoms ist es unabdingbar, Vanillinmandelsäure, Homovanillinsäure, Dopamin und die neurospezifische Enolase (NSE) zu kontrollieren.³⁸

Serum-alpha-Fetoprotein (AFP) wird von Hepatoblastomzellen gebildet. Nur 10% der Tumore (HB) ist dieser Tumormarker nicht erhöht. Des Weiteren dient er als Marker zur Verlaufs Kontrolle nach etwaiger Therapie (chirurgisch/ medikamentös).³⁹

AFP wird im Dottersack, in der fetalen Leber und im Verdauungstrakt gebildet. Es ist sehr sensitiv, jedoch nicht spezifisch für das Hepatoblastom. So sieht man erhöhte Werte in der Schwangerschaft, bei Säuglingen und bei anderen Krebserkrankungen, wie die Keimzelltumore.⁴⁰

Bei Neugeborenen ist der AFP-Wert physiologisch noch erhöht und erst innerhalb der ersten Wochen und Monate fällt dieser ab (Tab. 1). Wird ein Kind zu früh geboren, ist der AFP- Spiegel bei der Geburt höher, als bei normalem Geburtsalter.⁴¹

Des Weiteren wird AFP im Verlauf auch als indirekter Anzeiger der Therapiewirksamkeit herangezogen. Normalisierung des Wertes nach kompletter chirurgischer Resektion oder ein Abfall des AFP- Wertes nach Chemotherapie zeigen ob die Therapie erfolgreich war.⁴²

| Alter (Tage) | AFP- Wert(ng/ml) |
|-----------------|---------------------|
| 0 | 158.125 |
| 1 | 140.605 |
| 2 | 125.026 |
| 3 | 111.173 |
| 4 | 98.855 |
| 5 | 87.902 |
| 6 | 77.625 |
| 7 | 69.183 |
| 8-14 | 43.401 |
| 15-21 | 19.230 |

| Alter (Tage) | AFP- Wert(ng/ml) |
|-----------------|---------------------|
| 22-28 | 12.246 |
| 29-45 | 5.129 |
| 46-60 | 2.443 |
| 61-90 | 1.047 |
| 91-120 | 398 |
| 121-150 | 193 |
| 151-180 | 108 |
| 181-270 | 47 |
| 271-360 | 18 |
| 361-720 | 4 |

Tab. 1: Normwert AFP⁴³

1.4 Therapeutische Vorerfahrungen

Noch bis vor über 40 Jahren waren die Heilungschancen für Kinder mit primären epithelialen Lebermalignomen schlecht, sie lagen für Hepatoblastome unter 30%.³⁴

In den achtziger Jahren fand man heraus, dass inoperable Hepatoblastome durch die Anwendung von Chemotherapie auf ein operables Maß reduziert werden konnten. Darauffolgend etablierten sich weltweit multizentrische Studien mit dem Ziel, ein optimales Behandlungsschema für das Hepatoblastom zu finden. Hierdurch konnte die Prognose für Kinder mit diesem Tumor deutlich verbessert werden.²

1.4.1 HB 89

In der GPOH wurde nach einer Pilotstudie (1988) die erste Lebertumorstudie HB89 von 1989 bis 1993 durchgeführt. Die Therapiestrategie sah eine primäre Laparotomie vor.

Bei dieser wurden Tumore, welche auf einen Leberlappen beschränkt waren, primär reseziert (Stadium I/II).⁴⁴

Tumore welche ausgedehnter (Stadium III) oder metastasiert(Stadium IV) waren, wurden biopsiert und anschließend mit der Kombination Ifosfamid (0,5 g/m² als Bolus, 3,0 g/m² über 72 Std. Tag 1-3), Cisplatin (5x20 mg/m² über je 1 Std. Tag 4-8)

und Doxorubicin (60 mg/m^2 über 48 Std, Tag 9-10) behandelt, um bei einer zweiten Operation besser resezierbar zu sein.⁴⁴

Bei weiterhin ungenügendem Ansprechen und fehlender Resektabilität wurde nachgeschaltet die Chemotherapie als kontinuierliche Infusion von Cisplatin (90 mg/m^2 in 4 Std.) und Doxorubicin (80 mg/m^2 in 96 Std.) verabreicht (PA-cont Schema).⁴⁴

In dieser Studie wurden 72 Patienten mit einem Hepatoblastom gemäß dem Protokoll behandelt. Die Ergebnisse zeigten, dass ein tumorfreies Überleben von 75% erreicht werden konnte. Aber es zeigte sich auch in der Auswertung, dass der zusätzliche klinische Nutzen der PA-cont Therapie nicht größer als bei der angewandten IPA- Therapie war und es deutlich häufiger zu schweren akuten Toxizitäten (Knochenmarksdepression) kam.¹⁹

Die statistische Auswertung der Daten in der HB 89 Studie umfasste auch das Kriterium des initialen Serum-Alpha-Fetoproteinspiegels. Es zeigte sich, dass Spiegel $< 100 \text{ ng/ml}$ oder $> 1 \text{ Mio. ng/ml}$ mit einer schlechteren Prognose assoziiert waren, als solche von $100\text{-}1 \text{ Mio. ng/ml}$. Ferner zeigte die Datenauswertung eine typische Konstellation mit dreifach über die Altersnorm erhöhter AFP-Werte bei Kindern zwischen sechs Monaten und drei Jahren, bei der die Diagnosestellung „Hepatoblastom“ mit an Sicherheit grenzender Wahrscheinlichkeit gestellt werden konnte. Es erschien gerechtfertigt, bei diesen Fällen mit neoadjuvanter Chemotherapie zu beginnen, ohne vorherige biotische Sicherung.^{19,44}

1.4.2 HB 94

Die Nachfolgestudie HB 94, in welcher von 1994 bis 1998 69 Patienten mit einem Hepatoblastom registriert wurden, sollte vor allem unter der Berücksichtigung der Erkenntnisse eine Verbesserung der Therapie-Ergebnisse bei fortgeschrittenen Hepatoblastomen erzielen. Ohne vorherige Laparotomie unter Verzicht auf eine Biopsie wurden Patienten zwischen sechs Monaten und drei Jahren mit ausgedehnten (Stadium III) oder metastasierten (Stadium IV) Hepatoblastomen, welche eindeutig in der Bildgebung der Leber zuzuordnen waren und einem dreifach über die Altersnorm erhöhten Serum-Alpha-Fetoproteinspiegel primär neoadjuvante Chemotherapie verabreicht.⁴⁵

Die Standardchemotherapie blieb weiterhin die IPA- Kombination, adjuvant und neoadjuvant mit initialen Ifosfamidbolus. Die PA-cont Kombination wurde nicht mehr verwendet.⁴⁵

Stattdessen kam bei nicht resektablen Stadien III und IV Hepatoblastomen als zusätzliche Therapie die Kombination Carboplatin/Etoposid (CARBO 800 mg/m² über 96 Std., Tag 1-4/VP16 400 mg/m² über 96 Std., Tag 1-4) zum Einsatz.⁴⁵

Chirurgischerseits wurde empfohlen, starke Zurückhaltung bei primären Resektionen zu üben, dafür aber bei verzögerten Operationen nach Chemotherapie aggressiv vorzugehen.⁴⁵

Die Auswertung der Studienergebnisse HB 94 zeigt, dass die Gesamtheilungsrate bei einer Resektionsquote von 87% im Verhältnis zur Studie HB 89 kaum gesteigert werden konnte. Jedoch zeigte sich in der Auswertung, dass mit der Kombination Carbo/VP16 eine wirksame Therapie gegen Hepatoblastome im Stadium III und IV zur Verfügung steht, mit einer Remissionsrate von 76% im Stadium III und 36% im Stadium IV gegenüber 74% Stadium III und 29% Stadium IV in der HB 89 Studie.⁴⁶

1.4.3 Children Cancer Group (CCG) und Pediatric Oncology Group (POG) Studien

In der ersten großen amerikanischen Studie, CCG862 (1976-78), wurde die Medikamentenkombination Vincristin, Cyclophosphamid, Adriamycin und 5 Fluoruracil bei kindlichen Lebertumoren getestet. Sie zeigte, dass Chemotherapie durchaus beim Hepatoblastom wirksam ist.⁴⁷

In den späten Achtzigern fand in der CCG 823F (1986-1989) Studie Cisplatin und Doxorubicin (als kontinuierliche Infusion) seine Verwendung, was zu einem tumorfreien Überleben von 67% führte. Die Rate der schweren Nebenwirkungen war bei dieser Therapie jedoch hoch.⁴⁸

Parallel führte die POG ihre Studie Nr. 8697 von 1986 bis 1989 durch. Sie verwendete die Kombination Cisplatin, Vincristin und 5-FU für die Chemotherapie. Hepatoblastom Patienten im Stadium 1 und 2 zeigten eine 5-jahres überleben von über 90 %, im Stadium 3 lag das 4-jahres Gesamüberleben bei 67%. Patienten im Stadium 4 hatten eine 3-Jahres Gesamtüberleben von lediglich 12%.⁴⁹

Schließlich wurde eine gemeinsame Studie (CCG 8881/ POG 8945) von 1989 bis 1992 durchgeführt, in der diese beiden Therapieregime randomisiert miteinander verglichen wurden. Regime A beinhaltete die Gabe von Cisplatin, Vincristin und 5-

FU, das Regime B Cisplatin und die kontinuierliche Infusion von Doxorubicin. Das 5-Jahres Ereignisfreie Überleben lag für diese beiden Regimes bei 57% und 69%.⁵⁰

Für Patienten mit nicht resektablen oder metastasierten Hepatoblastom entwickelte die POG eine Behandlungssstrategie basierend auf die Intensivierung der präoperativen Chemotherapie um somit ein Tumoransprechen zu erreichen. Gestartet wurde mit Carboplatin, gefolgt von Carbo/ Vincristin und 5-FU. Bei nichtansprechen wurde hochdosiert Cisplatin und Etoposid verabreicht. Das 5-Jahres OS und EFS lag bei 57% und 48%.⁵¹

Die Studie der COG (AHEP 0731), beginnend 2009, erforscht bei Hochrisiko Hepatoblastomen die Wirksamkeit einer neuen Substanz Kombination, nämlich Irinotecan und Vincristin. Zeigt sich daraufhin ein Tumoransprechen, folgten zwei Zyklen Vincristin abwechselnd mit sechs Zyklen Cisplatin, 5-FU, Vincristin und Doxorubicin. Ein 3-Jahres EFS von 49% und ein Gesamtüberleben von 63% konnte erreicht werden.^{52,53}

1.4.4 SIOPEL 1

Die internationale Gesellschaft für pädiatrische Onkologie (SIOP) startete 1990 ihre erste Lebertumorstudie SIOPEL-1, in der alle Hepatoblastome primär mit Cisplatin (80 mg/m²) und Doxorubicin (60 mg/m²) (PLADO) behandelt wurden. In einem großen Kollektiv konnte die Wirksamkeit dieser Kombination bestätigt werden. Mit sekundärer Chirurgie wurden 69% der Tumoren komplett reseziert und die 5-Jahres-Überlebensrate lag bei 75%.⁵⁴

1.4.5 SIOPEL 2

Im Oktober 1995 startete die Pilotstudie SIOPEL-2, in der die Effektivität und Toxizität von zwei verschiedenen Chemotherapieregimen untersucht werden sollte. Ein Therapieregime für Patienten mit einem Hepatoblastom, welches auf die Leber beschränkt ist und nicht mehr als drei Lebersegmente betrifft (Standardrisiko) und ein anderes für Patienten mit einem Hepatoblastom in allen vier Lebersegmenten und /oder Lungenmetastasen oder extrahepatischer Ausdehnung (Hochrisiko).⁵⁵

Die Standardrisikogruppe wurde mit vier Kursen Cisplatin (80 mg/m² 24h) als Monotherapie für vierzehn Tage mit nachfolgender chirurgischen Resektion und postoperativer Gabe von zwei weiteren Cisplatin-Kursen behandelt. Das

progressionsfreie Überleben lag hier bei 89%. Hochrisikopatienten erhielten präoperativ eine Kombination aus drei Kursen Cisplatin (80 mg/m^2 24h) und vier Kursen Carboplatin (500 mg/m^2 1h) mit Doxorubicin (60 mg/m^2 48h) über 85 Tage. Nach Resektion des Tumors wurde in gleicher Dosierung zwei Kurse Carboplatin (500 mg/m^2 1h) mit Doxorubicin (60 mg/m^2 48h) und ein Kurs Cisplatin (80 mg/m^2 24h) verabreicht. Hier zeigte sich ein progressionsfreies Überleben von 48%.⁵⁵

1.4.6 SIOPEL 3

In der Folgestudie SIOPEL 3 wurden Standardrisikopatienten und Hochrisikopatienten getrennt mit unterschiedlichen Fragestellungen untersucht.

Patienten mit Standardrisiko Hepatoblastom wurden in einer randomisierten Studie zwischen Juni 1998 und Dezember 2006 behandelt. 126 Patienten erhielten Cisplatin (80 mg/m^2 24h) als Monotherapie gegenüber 129 Patienten, welche Cisplatin (80 mg/m^2 24h) und Doxorubicin (30 mg/m^2 24h) erhielten.⁵⁶

In der Cisplatin Monogruppe wurden präoperativ vier Zyklen Cisplatin (80 mg/m^2 24h) im vierzehntägigen Intervall verabreicht, nach erfolgreicher Resektion nochmals zwei Kurse Cisplatin (80 mg/m^2 24h). Die andere Gruppe erhielt präoperativ Cisplatin (80 mg/m^2 24h) und nachfolgend drei Kurse Cisplatin (80 mg/m^2 24h Tag1) und Doxorubicin (30 mg/m^2 24h Tag 2 und 3) im einundzwanzigstätigigen Intervall.

Postoperativ, nach erfolgter chirurgischer Resektion, wurden zwei weitere Kurse Cisplatin

(80 mg/m^2 24h Tag1) und Doxorubicin (30 mg/m^2 24h Tag 2 und 3) verabreicht.

Das Gesamtüberleben lag in der Cisplatin Monogruppe bei 95% versus 93% in der Cisplatin- Doxorubicin Gruppe, statistisch ohne Unterschied.

Insgesamt zeigte sich, dass eine Monotherapie mit Cisplatin in der Standardrisikogruppe der Kombination Cisplatin- Doxorubicin nicht unterlegen ist und weniger Toxizität aufwies.⁵⁶

In der SIOPEL 3 Studie für Hochrisikopatienten wurden ein neues präoperatives Chemotherapieregime untersucht, mit relativ dichter Abfolge der Kurse. Die Patienten erhielten präoperativ insgesamt sieben Zyklen Chemotherapie, vier Zyklen Cisplatin (80 mg/m^2 24h) und drei Zyklen Carboplatin (500 mg/m^2 1h)-Doxorubicin (60 mg/m^2 48h) in abwechselnder Reihenfolge. Postoperativ zwei Zyklen Carboplatin-Doxorubicin und ein Zyklus Cisplatin. Die Studie, welche eine Patientenzahl von 151 umfasst, wurde im Juni 1998 begonnen und beendet im

Dezember 2004. Mit diesem Therapieregime konnte ein 3-Jahres-Gesamtüberleben von 69% erreicht werden.⁵⁷

1.4.7 SIOPEL 4

Das Ziel der SIOPEL 4 Studie war es, ein wirksameres und sichereres neues Behandlungsregime mittels dosisintensivierter und zeitkomprimierter cisplatinhaltiger Chemotherapie und radikaler Chirurgie für Hochrisiko-Hepatoblastomen zu etablieren. Präoperativ wurden drei Zyklen (A1-A3) verabreicht mit wöchentlicher Gabe von Cisplatin (80 mg/m^2 24h Tag 1, dann nachfolgend 70 mg/m^2 24h) und monatlicher Gabe Doxorubicin (30 mg/m^2 24h). Patienten mit gutem Ansprechen wurden daraufhin operiert und erhielten postoperativ einen Zyklus (Zyklus C) Carboplatin ($6 \times 6 \text{ mg/ml}$ 1h Tag 1, 22 und 43) und Doxorubicin (20 mg/m^2 24h).⁵⁸

Zeigte sich der Tumor nach Gabe des Zykluses A nicht resektabel, erhielten die Patienten einen Zyklus B mit Carboplatin ($10 \times 6 \text{ mg/ml}$ 1h Tag 1 und 22) Doxorubicin (25 mg/m^2 24h) mit nachfolgender Tumorresektion ohne postoperative Chemotherapiegabe.

Am Ende der Therapie waren 49 der 62 Patienten, das entspricht 79 %, in kompletter Remission. Die drei-Jahres-Überlebensrate lag bei 83%.⁵⁸

1.5 Therapieschema HB 99

Aus den Erkenntnissen der bisherigen GPOH Studien wurde das Studienkonzept HB 99 erstellt.

Im Rahmen der Erstdiagnostik wurde im Konzept der Hepatoblastomstudie HB 99 (1999-2008) jeder Patient eingeteilt in einer Standardrisiko- oder Hochrisikogruppe. Zeigt sich ein rein intrahepatischer Lebertumor, mit weniger als vier betroffenen chirurgischen Lebersektoren ohne Metastasen, so wurde dieser der Standardrisikogruppe zugewiesen (Stadium I-III SR). Zur Hochrisikogruppe gehören alle Patienten im GPOH-Stadium III HR mit ausgedehntem oder multifokal disseminiertem Tumor in der Leber und/oder Gefäßbeteiligung und/oder Lymphknotenbefall, entsprechend PRETEXT-Stadium II, III mit einem der Konstellationen P (Invasion Pfortader), E (Invasion extrahepatischer Strukturen) oder V (Invasion der V. cava)⁵⁹ sowie PRETEXT IV Tumoren. Ebenso gehörten in die

Einleitung

Hochrisikogruppe Patienten mit GPOH-Stadium IV gleich PRETEXT I-IV, M (Fernmetastasen) positiv.⁵⁹

In der aktuellen Studie HB 99 wird angestrebt, auch ohne initialen Ifosfamidbolus wie in der Vorgängerstudie HB 94 verabreicht, für lokale Hepatoblastome gute Ergebnisse im Gesamtüberleben weiterhin zu erzielen.⁵⁹

Mit dem neuen Ansatz der Hochdosistherapie mit Carboplatin und Etoposid als neoadjuvante Chemotherapie soll eine bessere Resektabilität für ausgedehnte Tumore erreicht werden.⁵⁹

Chirurgisch sieht man eine primäre Resektion nur in Ausnahmefällen bei Kindern mit peripher in der Leber liegenden Hepatoblastomen vor. Bei fortgeschrittenen Hepatoblastomen sollen nach Ansprechen auf Chemotherapie auch aggressive Operationsverfahren wie Leberresektion unter Kreislaufarrest mit Herz-Lungenmaschine, eine Lebertransplantation sowie auch die Resektion von Fernmetastasen durchgeführt werden, um möglichst eine komplette Resektion des Tumors zu erreichen.⁵⁹

1.6 Ziele der Arbeit

Das Ziel dieser Arbeit ist die Datenerfassung der Studie HB 99 und die Auswertung der Daten in Bezug auf das Tumoransprechen, sowie der Resektabilität des Tumors nach Chemotherapiegabe jeweils entsprechend der Risikogruppe. Die Auswertung erfolgt in Hinblick auf die Vergleichbarkeit der Ergebnisse nach der GPOH und der SIOPEL Stadieneinteilung.

Weiterhin wurden Daten bezüglich der Häufigkeit durchgeföhrter Lebertransplantationen sowie Untersuchungen speziell für das metastasierte Hepatoblastom in Hinblick auf die Ansprechraten der Hochdosistherapie durchgeführt.

2 Patienten und Methoden

2.1 Studiendesign⁶⁰

In der dritten klinischen prospektiven multizentrischen Kinder-Lebertumorstudie der GPOH HB 99 wurden Patienten mit einem Hepatoblastom von Januar 1999 bis Dezember 2008 behandelt. Das Studienprotokoll wurde von dem Ethikkomitee der Medizinischen Fakultät der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn sowie vom Vorstand der deutschen Gesellschaft für Onkologie und Hämatologie genehmigt. Die Einverständniserklärung zur Behandlung gemäß dem Protokoll HB 99, der Registrierung und Auswertung der Patientendaten und die Verwendung von Material für weitergehende Forschung lag für alle Patienten vor.

Einschlusskriterien für die Studie waren Patienten bis zum 20. Lebensjahr mit einem Hepatoblastom, welche noch keiner Therapie unterlagen und eine normale Nieren- und Herzfunktion aufwiesen.

Aufgrund der Resultate in der Vorgängerstudie HB 94 wurde eine Teilung in zwei Risikogruppen vorgenommen, eine Standardrisikogruppe(SR) sowie eine Hochrisikogruppe(HR).

In die Hochrisikogruppe wurden alle Patienten mit nicht resektablem Tumor, multifokalem Tumor, Gefäßinvasion, extrahepatischem Tumor und Fernmetastasen eingeteilt.

Zur Standardrisikogruppe zählen Patienten mit einem potenziell resektablem Tumor nach Chemotherapie.

Die chirurgische Strategie sah die primäre Resektion nur bei sehr kleinen, auf die Leber beschränkten Tumoren vor. Alle anderen Patienten erhielten eine neoadjuvante Chemotherapie. Patienten, die die klinischen Kriterien für ein Hepatoblastom nicht erfüllten (Alter sechs Monate bis drei Jahre und Serum-Alpha-Fetoprotein > 1000 ng/ml und mindestens das Dreifache der Altersnorm⁴³) erhielten zur Diagnosesicherheit eine Biopsie.⁴⁶

2.2 Untersuchung und Diagnose

Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung wurden Informationen über die körperliche Untersuchung gesammelt, darunter demographische Details, Leber- und Nierenfunktion anhand von Laborwerten sowie die Serum-Alpha-Fetoprotein

Konzentration. Zur Einschätzung des Tumorausmaßes vor Behandlungsbeginn wurde eine Ultraschalluntersuchung des Abdomens, Computertomographie oder Magnetresonanztomographie des Abdomens durchgeführt. Lokalisationen etwaiger Fernmetastasen wurden anhand eines Röntgen Thoraxes und einer Computertomographie des Thorax beurteilt.

2.3 Stadieneinteilung

In dieser Studie wurden erstmals zwei Tumor-Staging-Systeme parallel erfasst. Zum einen erfolgte die Therapieplanung nach einer abgewandelten ehemals nur postoperativen Stadieneinteilung I-III und IV für Fernmetastasen gemäß GPOH (Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie) und COG (Children Oncology Group USA), welche in den Studien HB 89 und 94 bereits benutzt wurden (Abb. 4). Parallel dazu wurde das Pretext-Gruppensystem der SIOP mit entsprechenden Kofaktoren (Abb. 5) erfasst zur internationalen Vergleichbarkeit aller Patienten.

| | |
|--------------|--|
| 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 Tumorrhuptur A: Tumor komplett reseziert, Lymphknotenbefall und/ oder Ruptur B: Makroskopischer Tumorrest und/ oder Lymphknotenbefall und/ oder Ruptur |
| Stadium IV: | Fernmetastasen |

Abb. 4 Postoperative Stagingsystem der COG und GPOH³⁶

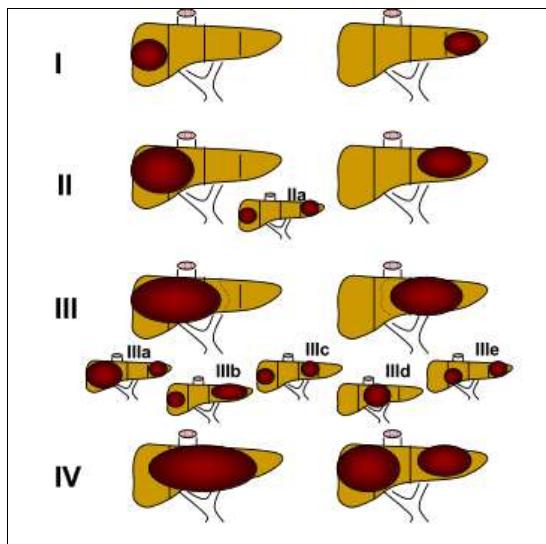


Abb. 5: PRETEXT-Stadieneinteilung (= pretreatment of disease)⁵⁹

V= Invasion V.cava oder alle drei Lebervenen, P= Invasion Pfortader oder beide Pfortaderäste
E= extrahepatischer Tumor, M= Fernmetastasen

Aufgrund der Einteilung in zwei Risikogruppen, Standardrisiko- und Hochrisikogruppe, ergab sich, dass die Original Stadium III Patienten unterteilt wurden in Stadium III SR und Stadium III HR. Die Zuordnung zur Standardrisikogruppe erfolgte für alle Patienten mit einem Stadium I oder II sowie im Stadium III mit rein intrahepatischem, unifokalem Tumor. Die Patienten im Stadium III mit ausgedehntem, multifokalem Tumor in der Leber und/oder Invasion großer Gefäße und/oder Lymphknotenbefall, oder Patienten mit Fernmetastasen (= Stadium IV) wurden der Hochrisikogruppe zugeteilt.

Die PRETEXT-Gruppierung (Abb. 5) erlaubt eine Eingruppierung vor Behandlungsbeginn je nach der Größe und Lokalisation des Tumors und umfasst die Registrierung von Metastasen (M+), extrahepatischen Tumoren (E+) und Gefäßen mit Einbeziehung der großen Gefäße (V. cava oder Lebervene (V+) und V. portae (P+)). Die Hochrisikokriterien im PRETEXT Staging System sind folgende: PRETEXT IV, V+, P+, E+, M+ und Patienten mit einem AFP-Wert unter 100 ng/ml.

Die Einteilung im PRETEXT-System erfolgte nach Bildgebung initial bei Diagnosestellung, nach Chemotherapie und vor Resektion.

Eine Zuordnung des Tumors zu den anatomischen Lebersegmenten erfolgt nach Couinaud anhand der durchgeführten Bildgebung (Abb. 6).

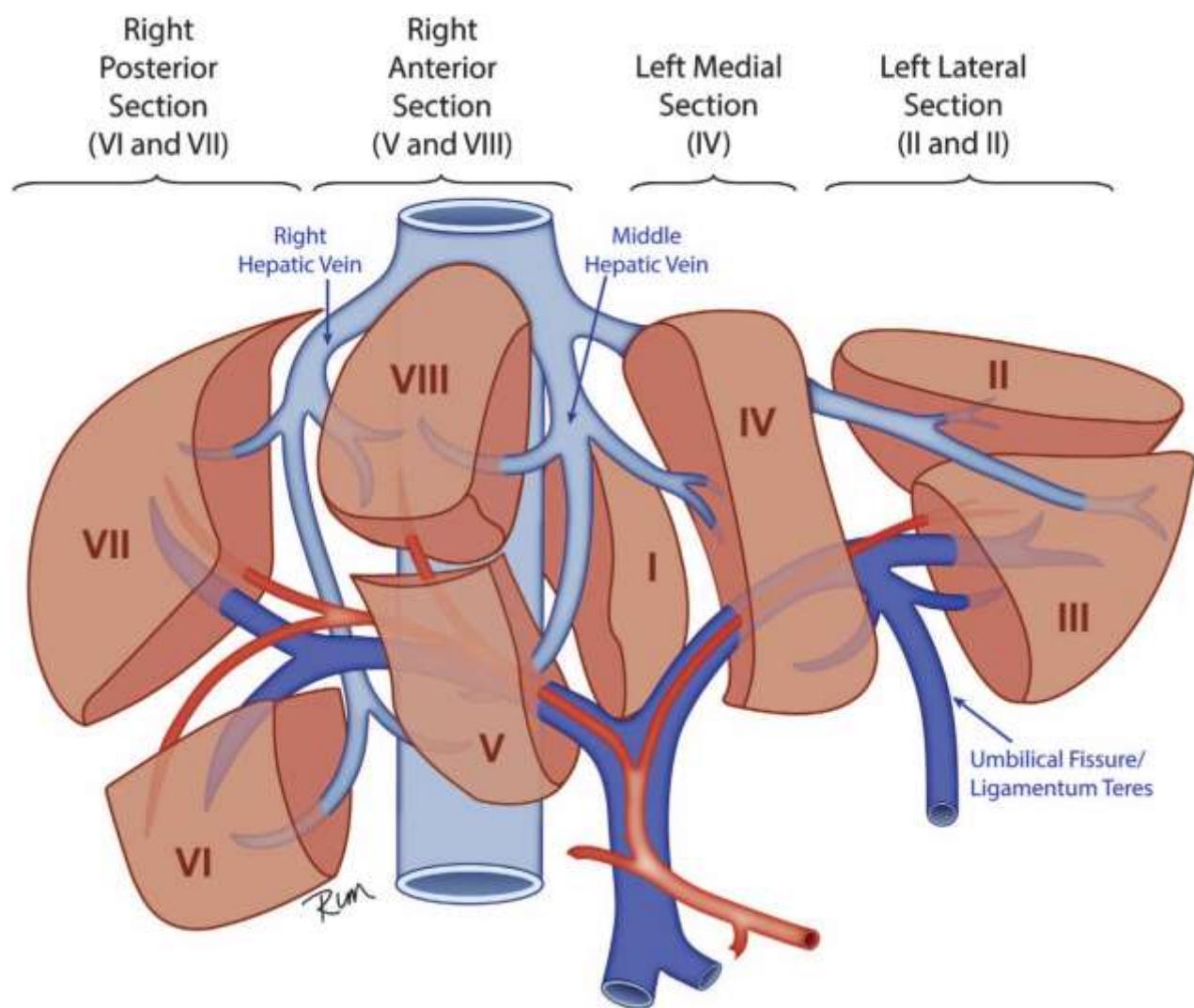


Abb. 6: Anatomische Aufteilung der Leber in acht Segmente (I-VIII) nach Couinaud²⁷

2.4 Detaillierter Behandlungsplan der Standardrisikogruppe

Die IPA-Therapie mit Ifosfamid, Cisplatin und Doxorubicin (Adriamycin) ist die Standardtherapie für Hepatoblastome der Stadien I/II und III-Standardrisiko.

Angewendet wurde sie als neoadjuvante Therapie bei nicht primär resektablen Tumoren mit zwei Kursen. Wurde nach der zweimaligen Gabe noch keine Resektabilität erreicht, wird ein dritter präoperativer IPA-Kurs verabreicht. Adjuvant nach primärer Resektion (Stadium I/II) wurden zwei Kurse der IPA-Therapie gegeben. Nach verzögerter Resektion (Stadium III) nur ein Kurs.

Die Durchführung der IPA Therapie wurde wie folgt durchgeführt (Abb. 7):

- Ifosfamid 1g/m²/24h über 72h als Dauerinfusion(Gesamtdosis 3g/m²) mit Uromitexan in gleicher Dosis Tag 1-3.
- Tag 4-8 Cisplatin einmal täglich 20 mg/m² als 1-Stundeninfusion mit 0,9% NaCl(Gesamtdosis 100mg/m²).
- Doxorubicin wird am Tag 9 und 10 mit 60 mg/m² als Dauerinfusion über 48h über ZVK.

IPA-Schema

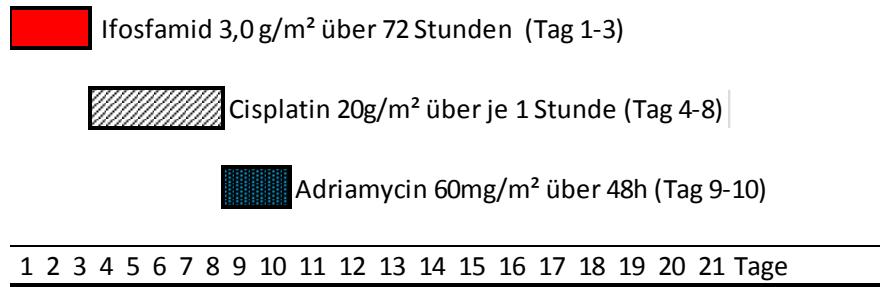


Abb. 7: IPA-Schema⁶⁰

2.5 Detaillierter Behandlungsplan der Hochrisikogruppe

Alle Hochrisikopatienten wurden primär mit CARBO/VP16 behandelt (Abb. 8). Bereits nach dem ersten Kurs wurde das Ansprechen anhand des Serum-Alpha-Fetoproteinspiegels sowie einer durchgeföhrten Bildgebung mittels Sonographie, MRT und Thorax-CT evaluiert. Zeigte sich hier eine partielle Response, so wurde mit der Sammlung peripherer Stammzellen begonnen und danach der zweite Kurs CARBO/VP16 angeschlossen. Nach erneuter Stammzellsammlung folgt danach die Hochdosistherapie.

Patienten und Methoden

Bei fehlendem Ansprechen nach zwei Kursen CARBO/VP16 wurde auf die IPA-Therapie gewechselt.

Die CARBO/VP16 Therapie dauerte insgesamt vier Tage. Dabei wurde Carboplatin mit einer Gesamtdosis von $800\text{mg}/\text{m}^2$ als Dauerinfusion über 96h verabreicht. Dies entsprach $200\text{mg}/\text{m}^2/24\text{h}$ (Tag 1-4).

Parallel zur Carboplatin-Therapie wurde Etoposid mit einer Gesamtdosis von $400\text{mg}/\text{m}^2$ als Dauerinfusion über 96h, das heißt $100\text{mg}/\text{m}^2/24\text{h}$ verabreicht.

CARBO/VP16-Schema

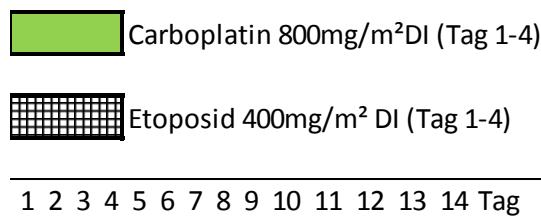


Abb. 8: CARBO/VP16-Schema⁶⁰

Bei der Hochdosistherapie (Abb. 9) war die Dosierung von Carboplatin $500\text{ mg}/\text{m}^2/\text{d}$ als Dauerinfusion über 96h (Tag -8 bis -5). Parallel dazu erfolgte von Tag -8 bis -5 die Gabe von Etoposid mit $500\text{ mg}/\text{m}^2/\text{d}$ ebenfalls als Dauerinfusion über 96h.

Gleichzeitig wurde ein- bis dreimal täglich ein 5-HT3-Antagonist am Tag -8 bis -3 verabreicht. Dann ab Tag 0 erfolgt die Stammzelltransfusion.

Dazu wurden $\geq 2 \times 10^6 \text{CD34+Zellen/kg KG}$ infundiert. Ab Tag +5 wurde ein Granulozyten-Kolonie stimulierender Faktor, kurz G-CSF, mit einer Dosierung von $5\mu\text{g}/\text{kg}/\text{die}$ subkutan bis zu einem Leukozytenwert $> 1.000/\mu\text{l}$ über drei Tage verabreicht.

Schema der Hochdosis-CARBO/VP16-Therapie

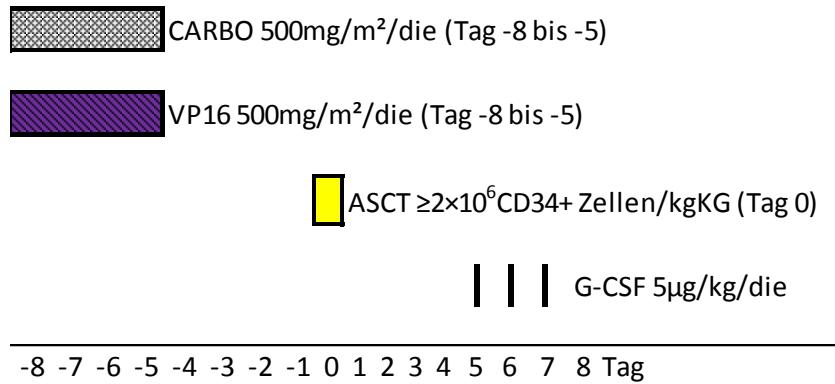


Abb. 9: Hochdosis-CARBO/VP16-Schema⁶⁰

2.6 Dosismodifikation und Toxizität der Chemotherapie

Die Toxizität wurde nach jeder Chemotherapie nach den Toxizitätskriterien der Weltgesundheitsorganisation bewertet.

Die kardiale Funktion wurde anhand von Elektrokardiogramm und Echokardiogramm, die Leberfunktion mittels Bestimmung von Aspartat-Aminotransferase, Alanin Aminotransferase, Cholinesterase, Alkalische Phosphatase und γ-Glucuronosyltransferase und die Nierenfunktion mit Bestimmung von Kreatinin, Harnstoff, Serum-Elektrolyte und der Kreatinin-Clearance beurteilt. Ein Hörtest wurde bei allen Kindern durchgeführt.

Bei Säuglingen unter einem Jahr erfolgt die Dosierung nach Körpergewicht.

Eine Dosismodifikation erfolgte bei relevanter Leukopenie und Thrombozytopenie oder einer Abnahme der Kreatinin Clearance um 30% vom vorherigen Wert.

Zeigten sich medikamentöse Komplikationen, wie zum Beispiel ein Hörverlust unter Cisplatin oder eine manifeste Herzinsuffizienz unter Doxorubicin, wurde Rücksprache mit der Studienleitung gehalten und über Fortbestehen in geringer Dosierung beziehungsweise Abbruch der Therapie entschieden.

2.7 Tumorresponse

Zur Evaluation des Ansprechens nach Chemotherapie wurden die laborchemischen Werte für Alpha-Fetoprotein und die Bildgebung (Ultraschall des Abdomen, ein CT-Abdomen und/ oder MRT sowie ein Thorax CT) nach zwei Zyklen Chemotherapie herangezogen.

Folgende Definitionen wurden verwendet:

- Komplette Remission (CR) ist das vollständige Verschwinden des Tumors und gegebenenfalls Metastasen, durch Chemotherapie und Operation, nachgewiesen durch normalisiertes AFP und Bildgebung.
- Gute partielle Remission (GPR) ist die Verkleinerung des Tumorvolumens ($\text{Länge} \times \text{Breite} \times \text{Tiefe (cm)} \times 0,5$) und/ oder Abfall des AFP um mindestens 1 log des Ausgangswertes pro Zyklus
- Partielle Remission(PR) ist die Verkleinerung des Tumorvolumens ($\text{Länge} \times \text{Breite} \times \text{Tiefe (cm)} \times 0,5$) und/ oder Abfall des AFP um mindestens 50% des Ausgangswertes pro Zyklus.
- Tumorstillstand(SD) ist definiert als die Verkleinerung des Tumors und/ oder Abfall des AFP um weniger als 50%.
- Tumorprogression ist das Wachstum des Tumors und/ oder Anstieg des AFP und/ oder Auftreten von Metastasen vor Erreichen einer Vollremission.
- Ein erneutes Auftreten des Tumors nach Erreichen einer kompletten Remission bezeichnet das Rezidiv.

2.8 Histologische Untersuchung

Alle bei einer Biopsie und/ oder Resektion erhaltenen Materialien, so fordert es das Studienprotokoll, wurden zur Begutachtung zum lokalen Pathologen und zur Referenzbegutachtung in das Institut für Pathologie der Universität Kiel verschickt. Es erfolgte die histologische Klassifizierung nach Ishak und Glunz in rein epitheliale Hepatoblastome aus fetalen und embryonalen Zellen von gemischten Hepatoblastomen.

2.9 Follow-up Evaluation

Bei allen Kindern wurden nach Abschluss der Behandlung regelmäßige Nachkontrollen durchgeführt. Im ersten Jahr wurden monatlich AFP, Leberwerte, Ultraschall der Leber und Röntgen-Thorax, im zweiten Jahr 3-monatlich und im dritten bis fünften Jahr 6-monatlich bestimmt.

Echokardiogramm, Echokardiographie und nephrologische Kontrollen wurden im ersten Jahr 3-monatlich und ab den zweiten bis fünften Jahr jährlich durchgeführt. Hörprüfungen erfolgten jährlich. Die wichtigste Nachsorge ist die Bildgebung.

2.10 Datenerhebung

Die Erfassung des Patienten mit einem primären Lebertumor erfolgte schriftlich mittels eines Meldebogens an das Institut für Medizinische Statistik und Dokumentation der Universität Mainz (IMSD). Anschließend wurde die Studienleitung München über die Aufnahme des Patienten bei Vorlage des Einverständnisses der Sorgeberechtigten durch das Kinderkrebsregister informiert.

Dem Patienten wurde eine laufende Nummer zugewiesen und die Daten pseudonymisiert erfasst.

Die Datenerfassung erfolgte dann durch die behandelnde Klinik auf entsprechenden Dokumentationsbögen.

Der Ersterhebungsbogen⁶⁰ umfasst die Daten mit Anamnese, Labordiagnostik, bildgebender Diagnostik mit Tumorkontrolle und Ausdehnung mit Einteilung in das GPOH- und PRETEXT-Stadium sowie Informationen zu einer primären Operation mit bereits festgelegter histologischer Klassifizierung.

Ein Operationsbogen⁶⁰ war für die Dokumentation jeder OP mit der genauen Dokumentation über die Operationsart, den Operationsbefund mit Einordnung ins POSTTEXT-System, besondere Operationsverfahren oder intra- und postoperative Schwierigkeiten, die Auskunft über die OP-Radikalität sowie einer evtl. Resektion von Metastasen.

Die Chemotherapiebögen⁶⁰ für die jeweils verabreichte Chemotherapie, d.h. für die IPA-Therapie, CARBO/VP16-Standard-Dosis, Hochdosis CARBO/VP16 oder TOPO/DOXO, beinhalteten die Dokumentationen von Soll-Dosen und verabreichter Therapie, Laborwerten vor und nach dem Chemotherapieblock und die Beurteilung der Toxizität nach dem modifizierten WHO-Toxizitäts-Score sowie Informationen zur vorgesehenen Weiterbehandlung.

Im Nachkontrollbogen⁶⁰ wurden die Anzahl der Nachuntersuchungen, des aktuellen gesundheitlichen Zustands des Patienten mit Labor- und Bilddiagnostik sowie Folge und/oder Langzeitschäden dokumentiert.

Weiterhin wurde in schriftlicher Form oder telefonisch nach Arztbriefen, Operationsberichten und Histologie Befunden von den jeweilig behandelnden Kliniken erfragt.

Alle Daten, welche über die Erfassungsbögen vorlagen, wurden in die pseudonymisierte, verschlüsselte Datenbank eingegeben. Bezüglich der Nachuntersuchungen wurden in halbjährigen Abständen der Fragebogen

(Nachkontrollbogen) versendet, um so den jeweiligen Status des Patienten dokumentieren zu können.

Eine Aktualisierung der bestehenden Datenbank wurde stetig durchgeführt.

In Hinblick auf die statistische Datenauswertung wurde im Besonderen auf eine lückenlose Dokumentation der durchgeföhrten Chemotherapie, der OP-Radikalität sowie auf die Nachuntersuchungen Wert gelegt, um so ausreichende Resultate, die sich auf die Ansprechraten der IPA Chemotherapie und der Hochdosis Carbo/ VP16 Chemotherapie, der chirurgischen Resektionsrate, die Gesamtüberlebensrate, das ereignisfreie Überleben sowie das krankheitsfreie Überleben beziehen, zu erhalten.

2.11 Statistische Methode

Die Datenberechnungen und Diagramme wurden mit Microsoft Excel 2010 angefertigt. Die statistische Auswertung erfolgte mit dem Programm SPSS 22.0. Die Kaplan-Meier-Methode wurde verwendet, um die Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeiten und die ereignisfreien Überlebenswahrscheinlichkeiten in der Standard- und Hochrisikogruppe zu schätzen und mittels log-rank Test zu vergleichen. Die Auswertung erfolgte in Zusammenarbeit mit dem Institut für medizinische Informationsverarbeitung Biometrie und Epidemiologie.

3 Ergebnisse

3.1 Patientencharakteristik der HB 99 Studie

3.1.1 Basisdaten

Im Zeitraum vom 01.01.1999 bis zum 31.12.2008 wurden insgesamt 173 Kinder, welche an einem Hepatoblastom erkrankt waren, in der Studie HB 99 erfasst.

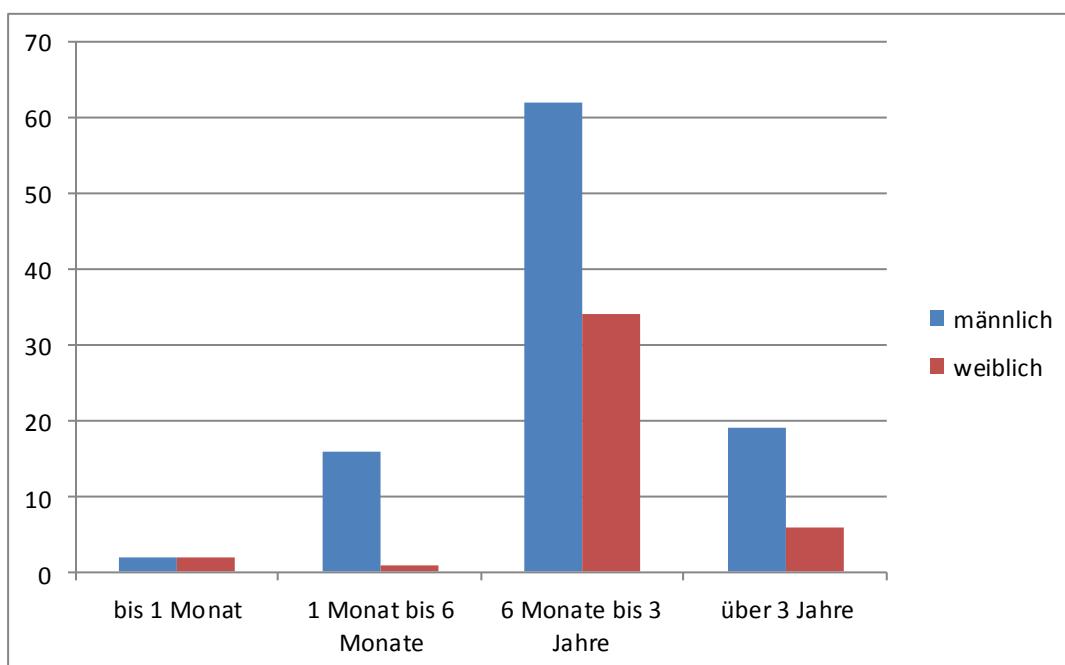
Von diesen Patienten waren 142 auswertbar, die übrigen 31 Patienten wurden als Beobachtungspatienten geführt. Beobachtungspatienten sind Patienten, welche einem anderen Behandlungskonzept unterlagen.

Die vorliegende Auswertung bezieht sich durchgehend auf die 142 Studienpatienten.

99 der 142 Patienten waren männlich (70%), 43 weiblich (30%).

Im typischen Erkrankungsalter von sechs Monaten bis drei Jahren befanden sich zum Zeitpunkt der Diagnosestellung 96 (68%) Patienten (62 männlich, 34 weiblich), im Mittel lag das Erkrankungsalter bei 26 Monaten, der Median lag bei 16 Monaten.

17 (12%) Patienten erkrankten im Alter zwischen einem und sechs Monaten, jünger als ein Monat waren vier (3%) Patienten und älter als drei Jahre 25 (17%) Patienten zum Zeitpunkt der Erkrankung (Tab. 2).



Tab. 2: Alters-und Geschlechtsverteilung HB 99

Ergebnisse

Frühgeborene waren 21 (14,8%) Kinder, 81 (57%) Kinder wurden nach der 37. SSW geboren und zu 40 (28,2%) Kindern fehlen dazu die Angaben.

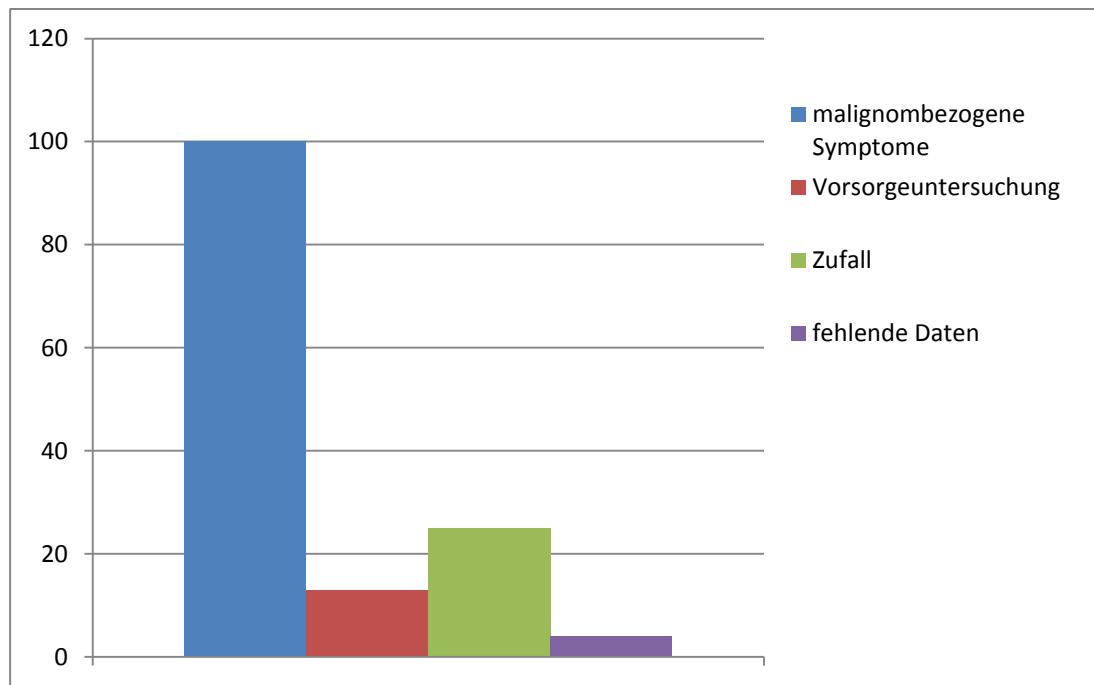
In drei (2,1%) Fällen traten das Hepatoblastom bei Patienten mit familiärer Adenomatosis Polyposis (FAP) auf, sechsmal (4,2%) im Rahmen eines Wiedemann-Beckwith-Syndroms und bei zwei (1,4%) Kindern mit Hemihypertrophie.

3.1.2 Anamnese

3.1.2.1 Anlass der Erfassung

Anlass der Erfassung war bei 100 (70,4%) Patienten malignombezogene Symptome. 13 (9,2%) Kinder fielen im Rahmen der Vorsorgeuntersuchungen auf und bei 25 (17,6%) wurde die Erkrankung durch Zufall entdeckt (Tab. 3).

Zu vier (2,8%) Patienten fehlen die Angaben.



Tab. 3: Anlass der Erfassung HB 99

3.1.2.2 Allgemeinzustand bei Diagnosestellung

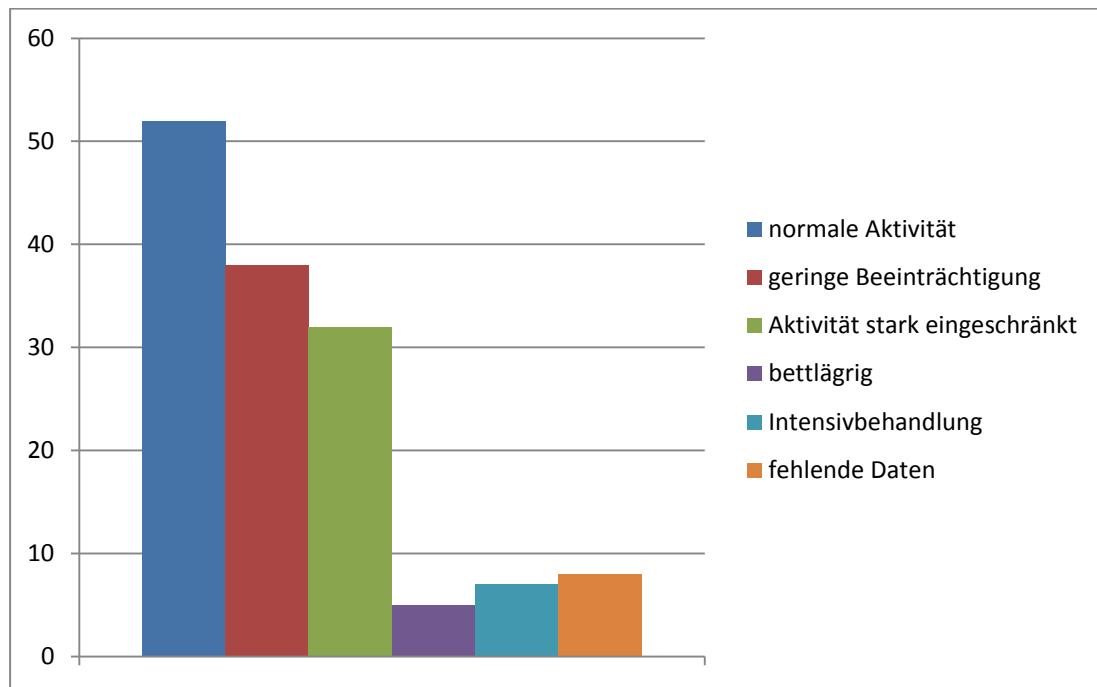
Bei Diagnosestellung (Tab. 4) zeigten 52 (36,6%) der Kinder eine normale Aktivität, 38 (26,8%) waren bereits geringfügig beeinträchtigt.

In ihrer Aktivität stark eingeschränkt waren 32 (22,5%) und bereits bettlägerig fünf (3,5%) der Patienten.

Ergebnisse

Eine intensiv medizinische Behandlung war bei sieben (4,9%) Patienten nötig.

Zu acht Patienten fehlen hierzu die Angaben.



Tab. 4: Allgemeinzustand des Patienten bei Diagnosestellung HB 99

3.1.3 Diagnostik

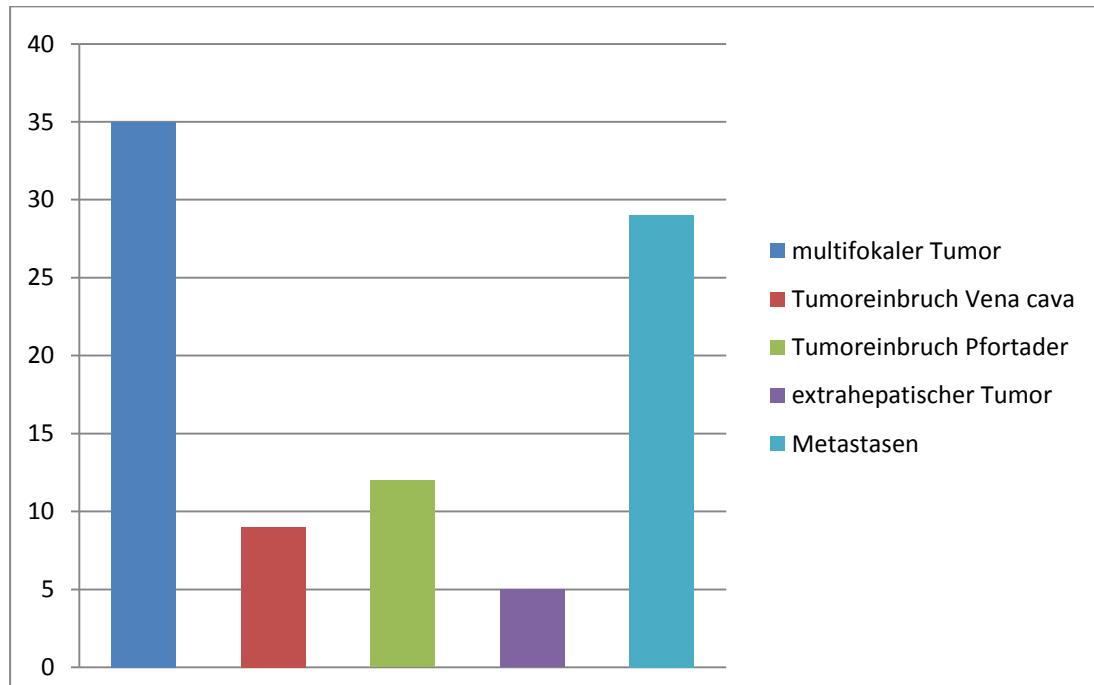
3.1.3.1 Labordiagnostik

Laborchemisch zeigte sich ein AFP-Wert unter 100 bei zehn (7%) der Patienten, über 100 bei 132 (93%) Patienten. Pathologische Thrombozyten Werte bei Aufnahme hatten 108 (76,1%) von 141 Patienten. Zu einem Patienten fehlen diesbezüglich die genauen Angaben. Erhöhte Transaminasen (GOT, GPT) sowie GGT zeigten sich bei 76 (53,5%) Patienten im Blut. 64 (45,1%) lagen mit den Werten im Normbereich und zu zwei Patienten (1,4%) fehlen die Laborwerte.

3.1.3.2 Bildgebende Diagnostik/ Tumorcharakteristika

Bei Diagnosestellung zeigte sich in der Bildgebung bei 35 (24,6%) der Patienten ein multifokaler Tumor. Des Weiteren zeigten neun (6,3%) einen Tumoreinbruch in die Vena cava, sowie zwölf (8,5%) Patienten in die Pfortader. Bei fünf (3,5%) Patienten konnte eine extrahepatische Tumorausbreitung eindeutig, bei sieben (4,9%) blieb eine extrahepatische Tumorlokalisierung fraglich.

Metastasen wiesen 29 (20,4%) der Patienten auf (Tab. 5).



Tab. 5: Tumorausbreitung bei Diagnosestellung HB 99 (Anzahl der Patienten)

3.1.4 Stadieneinteilung nach GPOH und SIOPEL

Zugeteilt wurden der SR-Gruppe 94 (66%) Patienten und 48 (34%) Patienten der HR-Gruppe nach GPOH (Tab. 6).

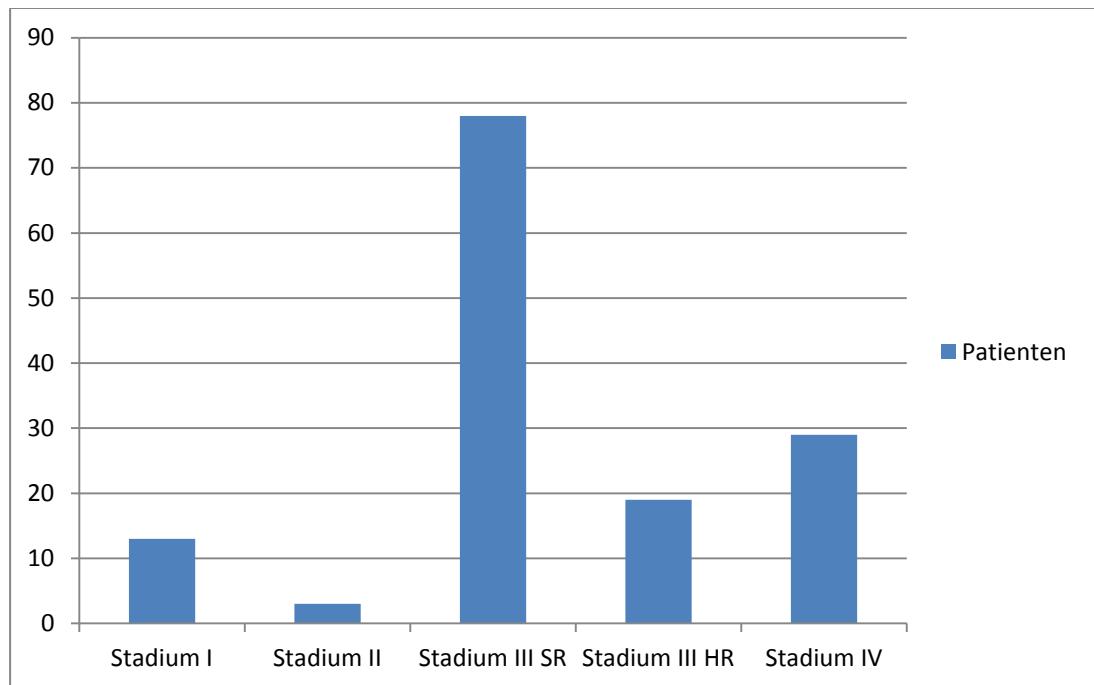
13 (14%) Patienten hatten einen Tumor im Stadium I, drei (3%) im Stadium II und 78 der Patienten (83%) im Stadium III SR. Die Hochrisikogruppe bestand aus 19 (40%) Patienten im Stadium III HR und 29 (60%) im Stadium IV. Die weitere Auswertung erfolgt wenn nicht anders gekennzeichnet nach dieser Risikostratifizierung. Für entsprechende Vergleichbarkeit wurden einzelne Auswertungen doppelt durchgeführt. Hierbei wird die Auswertung nach PRETEXT System und entsprechend der Risikogruppen in der SIOPEL 3 Studie mit Auswertung nach SIOPEL gekennzeichnet.

Wie sich nachfolgend darstellt, zeigt sich in der SIOPEL Gruppe eine andere Patientenaufteilung.

Grund der unterschiedlichen Zahlen in der Auswertung der Daten ist, dass Patienten nach GPOH Einteilung zur SR Gruppe gezählt wurden, aber in der SIOP Pretext Gruppe von der Tumorausbreitung bereits zur Hochrisikogruppe gezählt werden mussten.

Ergebnisse

Zehn Patienten, davon sieben Stadium III SR, ein Patient Stadium I und zwei Patienten Stadium II nach GPOH sind laut PRETEXT der Hochrisikogruppe zuzuordnen gewesen. Diese zehn Patienten zeigten entweder AFP-Werte unter 100 U/l, eine Gefäßinvasion oder eine Tumormultifokalität.



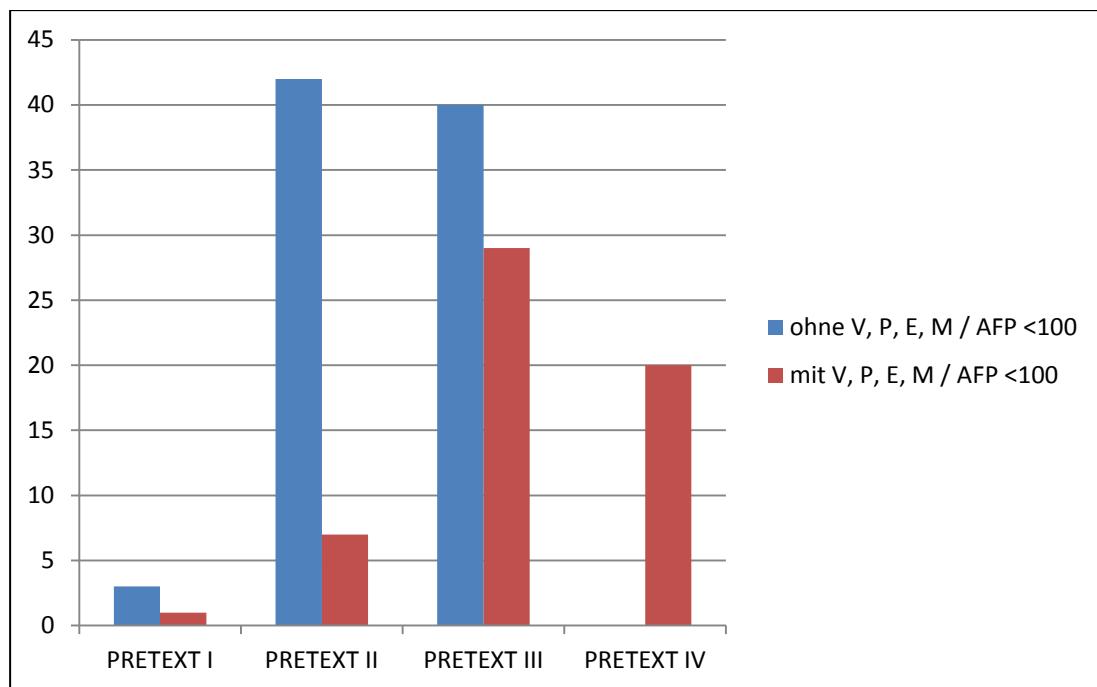
Tab.6 : GPOH Stadieneinteilung HB 99

In der Risikostratifizierung nach SIOPEL wurden 85 (60%) der Patienten zur SR-Gruppe und 57 (40%) zur HR-Gruppe gerechnet (Tab. 7).

Drei (3,5%) Patienten wurden der Gruppe I, 42 (49,4%) Patienten der Gruppe II und 40 (47,1%) Patienten der Gruppe III nach PRETEXT-Gruppierung zugeordnet. Keiner der Patienten zeigte eine Gefäßbeteiligung, extrahepatischen Tumor oder Fernmetastasen (SR-Patienten).

Eine Gefäßinvasion, extrahepatische Tumorausbreitung und/ oder Metastasen (V, P, E, M) und einen AFP-Wert <100 bei PRETEXT Gruppe I-III hatten 37 (65%) Patienten (HR-Patienten). Ein diffus in der Leber verteilten Tumor und somit PRETEXT Gruppe IV (HR-Patienten) hatten 20 (35%) Patienten.

Ergebnisse



Tab. 7: Stadieneinteilung nach SIOPEL mit V,P,E,M HB99

3.2 Therapie

3.2.1 Therapiebeginn mit Chemotherapie vs. Primärer Resektion

Von den 142 Studienpatienten erhielten 41 (28,9%) eine Biopsie.

121(85,2%) Patienten begannen die Therapie mit Chemotherapie, eine primäre Tumorresektion wurde bei 21 (14,8%) der Studienpatienten durchgeführt.

3.2.2 Therapieergebnisse Standardrisikogruppe

Wie bereits oben erwähnt, wurden 94 Kinder mit einem Hepatoblastom in der Standardrisikogruppe nach GPOH geführt. 78 (83%) Patienten begannen die Therapie mit Chemotherapie, 16 (17%) der Kinder erhielten primär eine Operation.

In die Auswertung bezüglich Ansprechen auf Chemotherapie gehen 67 Kinder ein, davon erhielten 49 von 67 (73%) präoperativ zwei Zyklen IPA und 18 von 67 (27%) erhielten drei IPA-Zyklen präoperativ.

3.2.1.1 Ansprechrate auf Chemotherapie (IPA)

Für die Beurteilung der Therapieresponse auf IPA (Cisplatin, Ifosfamid, Doxorubicin) lagen die Angaben zu 61 von 67 Kindern vor. Bei elf Kindern wurde die Therapie modifiziert und daher für diese Auswertung nicht herangezogen.

Bezüglich der Ansprechrate auf die gegebene Chemotherapie mit IPA konnten folgende Resultate erzielt werden (Tab. 8):

26/ 61 Patienten zeigten eine GPR sowie 31/ 61 eine PR. Somit lag das Ansprechen auf die IPA Therapie bei 93%. Bei vier Patienten kam es zu einem AFP- Abfall um weniger als 50% beziehungsweise zu einer Tumorprogression.

| | | |
|---------------------------|-------|-----|
| GPR (AFP < 1log/ Zyklus) | 26/61 | 93% |
| PR (AFP < 50%/ Zyklus) | 31/61 | |
| SD/ PD | 4/ 61 | |
| Keine Daten | 6 | |

Tab. 8: Response präoperativ IPA-Therapie SR- Hepatoblastom

3.2.1.2 Resektionsrate SR Hepatoblastom

In der Standardrisikogruppe erhielten 16 Patienten eine primäre Resektion. Von diesen 16 Patienten wurden 13 Patienten R0 und drei Patienten R1 reseziert. 78 Patienten erhielten eine Tumorresektion nach vorausgegangener Chemotherapie. Davon wurden 70 Patienten R0 und vier Patienten R1 reseziert. Zwei Patienten erhielten keine Operation und sind verstorben. Zu ebenfalls zwei Patienten fehlten die Daten zur Auswertung (Tab. 9).

Insgesamt zeigt sich eine Resektionsrate mit mikroskopisch kompletter Resektion in der Standardrisikogruppe von 88%. Eine Tumorresektion mit vereinzelt mikroskopischen Resten konnte in 7% erreicht werden.

Ergebnisse

| | Insgesamt | R0 | R1 | R2 | Keine OP | Keine Daten |
|------------------------------|-----------|-------------|-----------|----|----------|-------------|
| Primäre Resektion | 16 | 13 | 3 | - | - | - |
| Resektion nach Chemotherapie | 78 | 70 | 4 | - | 2 | 2 |
| Summe | 94 | 83 (88%) | 7 (7%) | - | 2 | 2 |

Tab. 9: Resektabilität SR Hepatoblastom

3.2.1.3 Resektionsrate SR Hepatoblastom nach SIOPEL

Nach der PRETEXT Eingruppierung durch die Studienzentrale erhielten wir für die Resektabilität in der Standardrisikogruppe folgende Zahlen (Tab. 10). 45 Patienten wurden eingestuft nach PRETEXT I und II, davon erhielten 42 (93%) Patienten eine R0 Resektion und zwei Patienten wurden R1 reseziert. Ein Patient erhielt keine Operation, da er chemotherapiebedingt an einer Sepsis verstarb.

Nach PRETEXT III wurden 40 Patienten eingestuft, wovon 35 (95%) Patienten R0 und zwei Patienten R1 – reseziert wurden. Ein Patient erhielt keine Operation, da er aufgrund eines Nierenversagens bei vorbestehender Funktionsstörung verstarb und zu zwei Studienpatienten fehlten die Daten zur Auswertung.

Zwei Patienten erhielten eine Lebertransplantation nach vorausgegangener Tumorresektion. Ein Patient aufgrund einer ausgeprägten Leberfunktionsstörung, der andere Patient wies am Ductus choledochus eine persistierende Leckage auf.

| PRETEXT | Insgesamt | R0 | R1 | R2 | Keine OP | Keine Daten |
|---------|-----------|-------------|----|----|----------|-------------|
| I, II | 45 | 42 | 2 | - | 1 | - |
| III | 40 | 35 | 2 | - | 1 | - |
| Summe | 85 | 77 (91%) | 4 | - | 2 | 2 |

Tab. 10: Resektabilität SR Hepatoblastom nach SIOPEL

3.2.1.4 Krankheitsfreies Überleben nach SIOPEL

Das krankheitsfreie Überleben in der Standardrisikogruppe nach SIOPEL liegt bei 92%. Die Details sind in der Tab. 11 aufgelistet.

| PRETEXT | Insgesamt | NED | DOD |
|---------|-----------|-------------|-----|
| I | 3 | 3 | - |
| II | 42 | 36 | 6 |
| III | 40 | 39 | 1 |
| Summe | 85 | 78 (92%) | 7 |

Tab.11: Krankheitsfreie Überleben SR Hepatoblastom nach SIOPEL

3.2.2 Therapieergebnisse Hochrisikogruppe

3.2.2.1 Ansprechraten Carbo/VP16

In der Hochrisikogruppe wurde das Ansprechen auf die Chemotherapie an Patienten gemäß der GPOH Stadieneinteilung ausgewertet. Insgesamt wurden in dieser Gruppe 48 Patienten geführt. Davon wurde bei zwei Patienten eine primäre Operation durchgeführt. Ein Patient erhielt aufgrund einer unklaren Biopsie die Operation und der andere Patient wurde einer palliativen R2 Resektion unterzogen mit späterer Lebertransplantation.

Dementsprechend begannen 46 (95,8%) Patienten ihre Behandlung mit Chemotherapie.

Für die Auswertung des Ansprechens auf Chemotherapie wurden ausschließlich die Patienten herangezogen, die Carboplatin und Etoposid (Carbo/VP16) auch tatsächlich erhalten hatten, im Sinne einer „as treated“ Auswertung. Patienten, die aus unterschiedlichen Gründen andere Substanzen oder eine IPA Therapie erhalten hatten, wurden von dieser Auswertung ausgeschlossen, im vorliegenden Falle betraf es vier Patienten.

Bei den 42 Patienten zeigte sich, dass nur bei 15 (35%) Patienten eine Einhaltung der zeitlichen Chemotherapie Abfolge, inklusive Hochdosischemotherapie, gemäß Protokoll möglich war. Komplikationen auf Carboplatin und Etoposid oder fehlendes Tumoransprechen nach zwei Blöcken Carboplatin und Etoposid, sowie das

Ergebnisse

Zwischenschalten eines IPA Blockes aus organisatorischen Gründen waren die häufigsten Modifikationsgründe. In die Auswertung gehen alle Daten der Patienten ein, die präoperativ Carbo/VP16, IPA und / oder nicht Hochdosischemotherapie erhalten haben.

Die Ansprechraten wurde einmal für Carbo/ VP16 sowie für die HD Carbo/VP16 untersucht.

Zu sieben Patienten fehlen bezüglich der Ansprechraten die genauen Daten. In der Gruppe der Patienten mit Gabe von Carbo/VP16 gehen 35 Patienten in die Auswertung ein. Vier (11,4%) von 35 Patienten zeigten eine GPR, eine PR zeigte sich bei 21(60%) von 35 Patienten. Somit liegt die Ansprechrat von Carbo/VP16 bei 71% (Tab. 12).

Nach Gabe von Carbo/VP16 mit jeweils unterschiedlicher Anzahl von Chemotherapieblöcke (ein bis zwei) zeigten fünf Patienten einen Tumorstillstand, bei weiteren fünf Patienten zeigte sich sogar eine Zunahme des Tumors und/oder des AFP- Wertes.

| | | |
|------------------------------|-------|-----|
| GPR (AFP < 1log/ Zyklus) | 4/35 | 71% |
| PR (AFP < 50%/ Zyklus) | 21/35 | |
| SD/ PD | 10/35 | |
| Keine Daten | 7 | |

Tab. 12: Ansprechraten Carbo/VP16

3.2.2.2 Ansprechraten HD Carbo/ VP 16

Eine Ansprechrat auf die Hochdosis Carbo/VP16 Therapie liegt laut Auswertung bei 81% (Tab.13). Eingegangen in die Auswertung sind 16 Patienten, wobei drei eine GPR und zehn Patienten eine PR gezeigt haben. Auch hier lagen bei neun Patienten keine Daten vor. Von den zehn Patienten, welche sich in partieller Remission befanden verstarben vier am Tumorprogress. Zwei von drei Patienten zeigten nach Chemotherapie ein weiteres Tumorwachstum, der dritte Patient wies ein AFP Abfall von weniger als 50% auf. Von diesen drei Patienten verstarb einer am

Ergebnisse

Tumorprogress, die anderen zwei Patienten konnten trotz allem R0 reseziert werden und befinden sich in Remission.

| | | | |
|------------------------------|-------|-----|--|
| GPR (AFP < 1log/ Zyklus) | 3/16 | 81% | |
| PR (AFP < 50%/ Zyklus) | 10/16 | | |
| SD/ PD | 3/16 | | |
| Keine Daten | 9 | | |

Tab. 13: Ansprechrate HD Carbo/VP16

3.2.2.3 Resektionsrate HR Hepatoblastom

Die gesamte Resektabilität (Tab. 14) lag in der HR-Gruppe bei 81%. Wie bereits oben beschrieben flossen in die Auswertung die Patienten ein, welche Carbo/VP16 mit oder ohne Hochdosistherapie und IPA erhalten haben. Alle anderen wurden nicht berücksichtigt. Demzufolge begannen 42 Patienten ihre Therapie mit Chemotherapie. Reseziert wurden nach neoadjuvanter Chemotherapie 34 Patienten, acht Patienten konnten nicht reseziert werden und verstarben im weiteren Verlauf. Eine R0 Resektion konnte bei 28 Patienten, eine R1 Resektion bei sechs Patienten erreicht werden. Sechs Patienten erlitten ein Rezidiv nach R0 Resektion und verstarben. Fünf der sechs Patienten, welche eine R1 Situation postoperativ aufwiesen verstarben im weiteren Verlauf, vier am Tumorprogress und ein Patient am ehesten therapiebedingt.

| | Insgesamt | R0 | R1 | DOD |
|-----------|--------------|----|----|-------|
| Resektion | 34 (81%) | 28 | 6 | 11/34 |
| Keine OP | 8 (19%) | | | 8/8 |
| Summe | 42 (100%) | 28 | 6 | 19/42 |

Tab.14 Resektabilität HR Hepatoblastom

3.2.2.4 Resektabilität nach Carbo/VP16

Ohne Hochdosischemotherapie, nur mit Carbo/VP16 (drei Patienten präoperativ) oder in Kombination (IPA, PA), konnten zehn Patienten reseziert werden. Acht Patienten erhielten eine R0 Resektion, davon verstarb jedoch ein Patient aufgrund eines Rezidivs. Zwei Patienten erhielt eine R1 Resektion, diese verstarben ebenfalls (Tab. 15).

3.2.2.5 Resektabilität nach HD Carbo/VP16

Von den 24 Patienten, welche mit HD Carbo/VP16 behandelt wurden, konnten 21 Patienten reseziert werden. Von den 21 Patienten erhielten 17 eine R0 Resektion, davon verstarben im Verlauf vier Patienten am Tumorrezidiv. Vier Patienten wurden R1 reseziert, drei verstarben am Tumorprogress, ein Patient befindet sich in Remission.

Drei Patienten erhielten keine OP, alle drei Patienten verstarben (Tab. 15).

| | R0 | R1 | Keine OP | DOD |
|-----------------------------------|----------------|------|----------|-------|
| Resektion nach Carbo/VP16 ohne HD | 8/10 (80%) | 2/10 | 5 | 8/15 |
| Resektion nach HD Carbo/VP16 | 17/21 (81%) | 4/21 | 3 | 10/24 |

Tab. 15: Resektabilität Carbo VP16 mit/ ohne HD

3.2.2.6 Resektionsrate HR Hepatoblastom nach SIOPEL

Nach SIOPEL wurden in der Hochrisikogruppe insgesamt 37 Patienten nach PRETEXT I/II/ III VPEM+ eingestuft. Das sind 65% der Gesamtpatientenzahl in dieser Gruppe. Aufgrund der unterschiedlichen Einstufungen sind in den Ergebnissen nach SIOPEL Patienten inbegriffen, welche sich nach GPOH im Stadium III SR befanden und dementsprechend eine IPA-Therapie erhielten.

Die Therapie mit Chemotherapie begannen 33/37 Patienten. Drei Patienten erhielten primär eine Tumorresektion, da sie nach GPOH in die SR-Gruppe eingeteilt worden waren. Von diesen drei Patienten verstarb einer am Frührezidiv. Ein Patient erhielt eine Biopsie; beim Versuch der Resektion kam es aufgrund des schlechten Allgemeinzustandes intraoperativ zur Reanimation. Dieser Patient verstarb.

Ergebnisse

Von den 33 Patienten mit primärer Chemotherapie erreichten drei Patienten nicht die Resektabilität und verstarben am Tumorprogress. 24/ 30 Patienten (80%) wurden R0 reseziert, vier Patienten (13%) wiesen einen mikroskopischen Rest am Resektionsrand auf. Zwei Patienten (7%) wurden R2 reseziert, dies betraf Patienten, die nach GPOH in die SR-Gruppe eingeteilt worden waren.

Einen PRETEXT IV Tumor hatten 20 (35%) Patienten, ein Patient erhielt eine Chemotherapie, welche nicht Carboplatin/VP16 enthielt. 19 Patienten erhielten Carbo/VP16 mit oder ohne Hochdosistherapie in Kombination mit anderen Chemotherapeutika. Davon wurden sechs nicht operiert. Diese Patienten verstarben ausnahmslos.

Von den übrigen 13 Patienten wurden neun (69 %) R0 reseziert, sowie drei (23 %) Patienten R1.

Ein Patient erhielt eine primäre palliative R2 Resektion. Die Patienten mit histologischer R1 Resektion verstarben im weiteren Verlauf am Tumorprogress. Drei Patienten nach kompletter Resektion verstarben, zwei an einem Rezidiv und einer therapiebedingt aufgrund einer intravasalen Koagulopathie. Der Patient mit der primär palliativen R2 Resektion erhielt nachfolgend Chemotherapie und wurde lebertransplantiert und befindet sich in Remission.

Zusammenfassend konnte in der Hochrisikogruppe nach SIOPEL eine Resektionsrate von 63% erreicht werden (Tab. 16).

| | Insgesamt | R0 | R1 | R2 | keine OP | Keine Daten |
|----------------------|-----------|-------------|----|----|----------|-------------|
| PRETEXT II/III VPEM+ | 33 | 24 (80%) | 4 | 2 | 3 | - |
| PRETEXT IV | 19 | 9 (69%) | 3 | 1 | 6 | - |
| Summe | 52 | 33 (63%) | 7 | 3 | 9 | - |

Tab. 16 Resektabilität HR Hepatoblastom nach SIOPEL

3.2.2.7 Metastasiertes Hepatoblastom

Nachfolgend wird tabellarisch (Tab. 17) die Ansprechraten auf Carbo/ VP16 und HD Carbo/VP16 bei Patienten, welche ein metastasiertes Hepatoblastom aufweisen, dargestellt. 29 Patienten zeigten zum Diagnosezeitpunkt eine Metastasierung. Von diesen Patienten verstarben 16 (55%) im weiteren Verlauf. Die Ansprechraten beträgt 55%.

| | | | |
|------------------------------|-------|-----|--|
| GPR (AFP < 1log/ Zyklus) | 2/29 | 55% | |
| PR (AFP < 50%/ Zyklus) | 14/29 | | |
| SD/ PD | 8/16 | | |
| Keine Daten | 5 | | |

Tab. 17 Ansprechraten Carbo/VP16 bei metastasierten HB

Von den 29 Patienten erhielten neun Patienten keine Hochdosischemotherapie. Davon verstarben acht Patienten am Tumor. Zu sieben Patienten fehlen die Daten, sodass 13 Patienten in die Auswertung eingehen. 84% der Patienten zeigten ein Ansprechen auf die HD Therapie mit Carbo/VP16 (Tab. 18).

| | | | |
|------------------------------|------|-----|--|
| GPR (AFP < 1log/ Zyklus) | 3/13 | 84% | |
| PR (AFP < 50%/ Zyklus) | 8/13 | | |
| SD/ PD | 2/13 | | |
| Keine Daten | 7 | | |

Tab. 18 Ansprechraten HD Carbo/VP16 bei metastasierten HB

Ergebnisse

Wie oben bereits erwähnt, lag bei 29 Patienten zum Diagnosezeitpunkt bereits eine Metastasierung vor. Von den 29 Patienten, welche Carbo VP16 und/ oder HD Carbo/ VP16 erhielten wurden insgesamt 21 Patienten reseziert. 14 Patienten von den 21 erhielten eine Metastasen-OP, davon überlebten neun Patienten. Sieben Patienten wurden nicht an den Lungenmetastasen operiert, drei verstarben am Progress ihres Tumorleidens. Bei vier Patienten waren nach Chemotherapie die Lungenmetastasen nicht mehr nachweisbar.

Sieben / 29 Patienten erhielten keine Operation, weder Tumorresektion noch eine Entfernung der Metastasen. Diese sieben Patienten verstarben alle am Tumorprogress. Bei einem Patienten zeigte sich histologisch eine anaplastische Differenzierung mit rhabdoiden Anteilen. Dieser Patient erhielt anfänglich Carbo/VP16 mit nachfolgender Gabe von IPA/Vincristin. Aufgrund des vorliegenden Progresses der Lungenfiliae und der Regression des Lebertumors wurde eine Metastasen-OP durchgeführt, ohne Erfolg, der Patient verstarb am Progress seines Tumorleidens (Tab.19).

Insgesamt zeigt sich, dass von den 29 Patienten mit einem metastasierten Hepatoblastom 13 (44%) Patienten überlebten.

| | Insgesamt | TU-Operation | Keine TU-Operation |
|---------------------|-----------|--------------|--------------------|
| | 29 | 21 | 8 |
| Metastasen-OP | 15 | 14 | 1 |
| Keine Metastasen-OP | 14 | 7 | 7 |

Tab. 19: Tumorresektion und Metastasen Resektion beim metastasierten Hepatoblastom

Ergebnisse

3.2.2.8 Lebertransplantation HR Hepatoblastom nach SIOPEL

Eine Lebertransplantation wurde in der Hochrisikogruppe insgesamt neunmal durchgeführt (Tab. 20). Dabei erfolgte eine primäre LTX in fünf Fällen. Keiner der fünf Patienten wies eine Metastasierung auf.

Eine sogenannte „rescue“ LTX, also nach unzureichender erster Operation, wurde bei vier Patienten durchgeführt. Ein Patient davon wies ein metastasiertes Hepatoblastom auf, eine Resektion der Metastasen erfolgte nicht, er verstarb am Tumorprogress. Insgesamt verstarben zwei Patienten nach „rescue“ LTX.

| | Insgesamt | Primäre LTX | Rescue LTX |
|----------------------|-----------|-------------|-------------------|
| PRETEXT II/III VPEM+ | 2 | | 2 (1 DOD) (1 NED) |
| PRETEXT IV | 7 | 5 (5 NED) | 2 (1 DOD) (1 NED) |
| Summe | 9 | 5 | 4 |

Tab. 20 Lebertransplantation HR Hepatoblastom nach SIOPEL

3.2.2.9 Krankheitsfreie Überleben nach SIOPEL

Bezüglich des krankheitsfreien Überlebens in der Hochrisikogruppe nach SIOPEL konnten folgende Ergebnisse erzielt werden (Tab. 21):

| | Insgesamt | NED | DOD |
|----------------------|-----------|-------------|-----|
| PRETEXT II/III VPEM+ | 37 | 24 (65%) | 13 |
| PRETEXT IV | 20 | 9 (45%) | 11 |
| Summe | 57 | 33 (58%) | 24 |

Tab. 21 Krankheitsfreies Überleben HR Hepatoblastom nach SIOPEL

Es zeigte sich ein krankheitsfreies Überleben der Patienten in dieser Gruppe von 58 %.

3.2.2.10 EFS und OS der SR und HR Hepatoblastom nach GPOH / SIOPEL

Für die SR Patienten in der SIOPEL Risikogruppe liegt das 3-Jahre ereignisfreie Überleben bei 92%, für die HR Patienten liegt es bei 53%. In der GPOH Risikogruppe zeigte sich für die Standardrisiko- Patienten ein 3-Jahres ereignisfreies Leben(EFS) von 90%, für die Hochrisikogruppe von 48%. Das 3-Jahres- Gesamtüberleben(OS) beträgt in der SIOPEL Risikogruppe 94% für die Standardrisiko- Patienten und 63% in der Hochrisikogruppe. Ein ähnliches Ergebnis liegt in der GPOH Risikogruppe vor: 93% 3-Jahres- Gesamtüberleben für die Standardrisikopatienten und 56% in der Hochrisikogruppe.

Nachfolgend (Abb. 10-13) die dazugehörigen Kaplan-Maier Kurven mit einem P-Wert <0,0005 im log rank Test und somit bestätigt sich der signifikante Unterschied zwischen der Standardrisiko- und der Hochrisikogruppe in Bezug auf das ereignisfreie- und Gesamtüberleben.

Ergebnisse

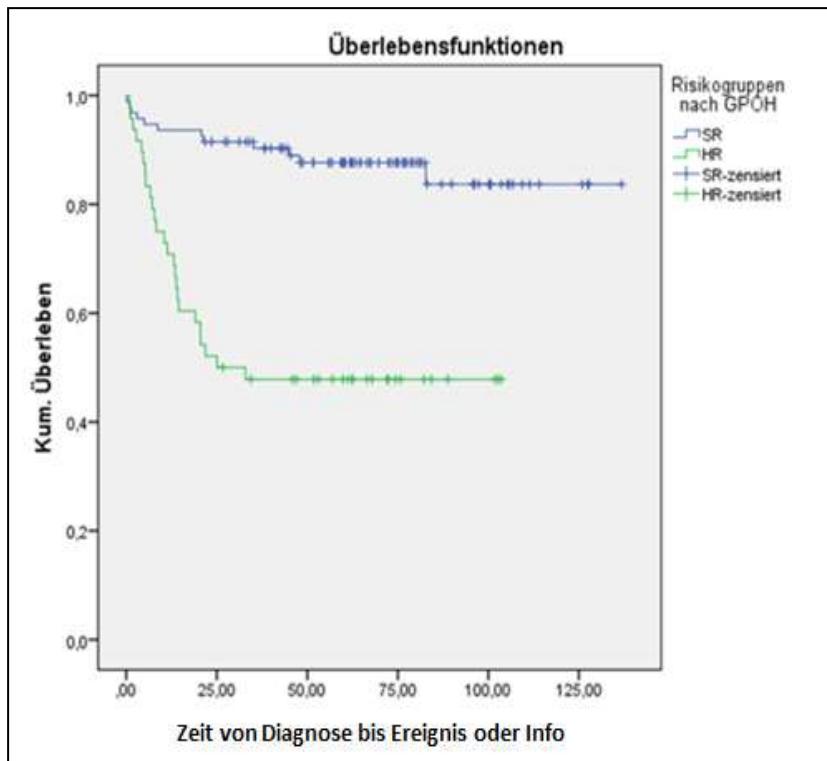


Abb. 10: Event-free Survival GPOH Risikogruppen

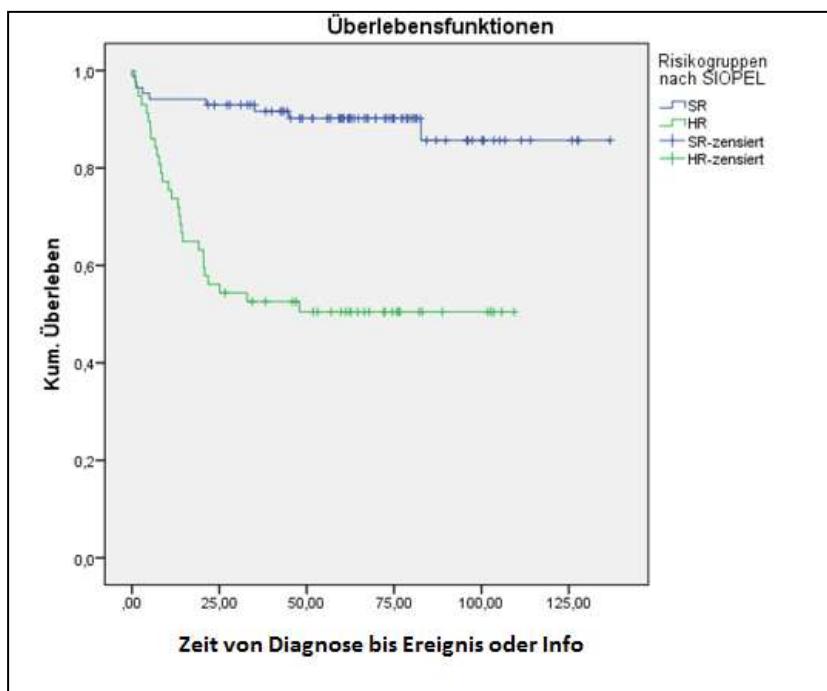


Abb. 11: Event-free survival SIOPEL Risikogruppe

Ergebnisse

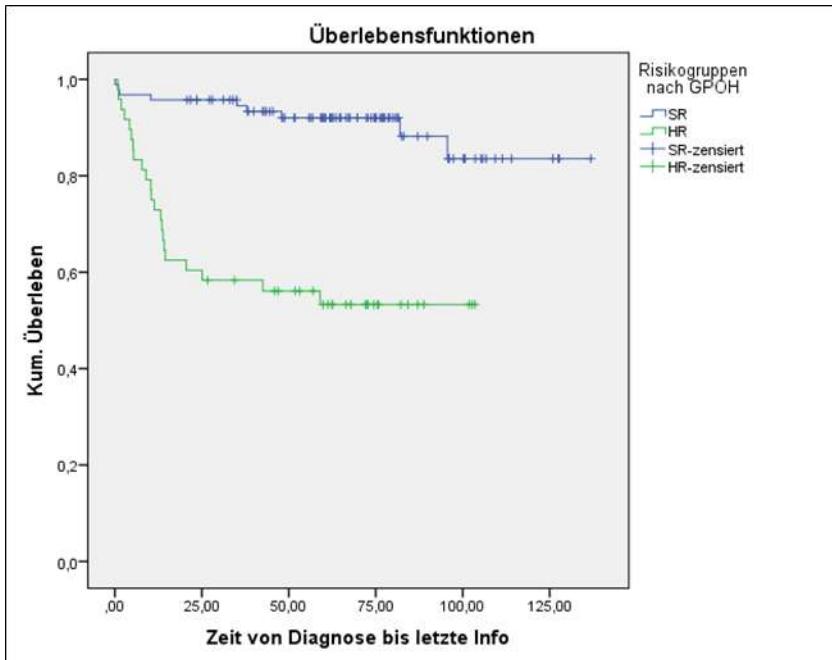


Abb. 12: Overall Survival GPOH Risikogruppe

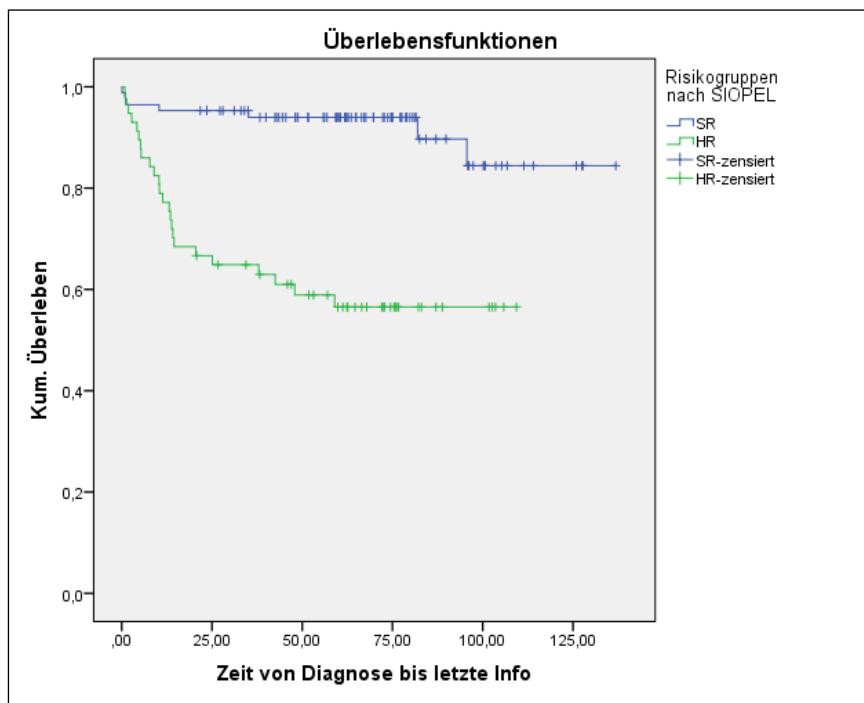


Abb. 13: Overall Survival SIOPEL Risikogruppe

4 Diskussion

Das Hepatoblastom ist der häufigste maligne Lebertumor und tritt vor allem im frühen Kindesalter von 6 Monaten bis 3 Jahren mit einem Anteil von 1% aller pädiatrischen Tumorerkrankungen auf.⁶¹

Die Grundlagenforschung zum Hepatoblastom konnte in den letzten Jahren Teile der Pathogenese des Hepatoblastoms zunehmend identifizieren und Methoden etablieren, die eine suffiziente Diagnostik ermöglichen. Eine beeindruckende Verbesserung der Prognose für das Hepatoblastom hat sich über die beiden letzten Jahrzehnte gezeigt.

Dies ist vor allem auf die Etablierung kombinierter Therapieschemata im Rahmen von Studienprotokollen (COG, GPOH, SIOPEL) aus neoadjuvanter bzw. adjuvanter Chemotherapie und verbesserten chirurgischen Techniken zurückzuführen⁶². So zeigte sich noch vor 40 Jahren eine stadienunabhängige Fünf-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit für Kinder mit einem Hepatoblastom von 35%³⁴, heutzutage hat sich diese auf über 75% verbessert.

Jedoch ist der Therapieerfolg stark abhängig vom jeweiligen Tumorstadium. Zeigten sich in den lokalisierten, gut resektablen Stadien I-III des Hepatoblastoms gute Ergebnisse in der Behandlung, so sind nach wie vor die ausgedehnten und metastasierten Hepatoblastome mit einer schlechteren Prognose verknüpft und benötigen intensive Therapie.⁶³

In der HB 99 Studie wurden im Gegensatz zur Vorgängerstudie der GPOH die Patienten je nach Tumorausbreitung in zwei Risikogruppen unterteilt. Zusätzlich wurde zur Vergleichbarkeit der Ergebnisse mit anderen internationalen Studien (SIOPEL) das PRETEXT-System angewandt. Bisher war ein Vergleich mit anderen Studien kaum möglich, da die Patienten jeweils mit einem anderen Stadiensystem erfasst wurden.

Vor Beginn der Therapie wurde eine bildgebende Diagnostik durchgeführt und anhand dessen, entsprechend der Tumorausdehnung, alle Patienten im PRETEXT-System eingeteilt. Dies geschah unabhängig vom chirurgischen Vorgehen.⁴⁷

Dass das PRETEXT-System eine prognostische Relevanz hat, wurde bereits gezeigt.⁶⁴

Diskussion

Ziel dieser Studie war es, durch eine Risikostratifizierung (Einteilung der Patienten in Standard- und Hochrisikopatienten) und Einteilung ins PRETEXT-System sowie durch die Gabe von zwei Chemotherapieregimes, nämlich eines für Patienten mit einem Hepatoblastom, welches nicht mehr als drei Lebersegmente infiltriert (SR) und eines für die Patienten mit Ausbreitung des Tumors in allen vier Sektoren und/oder mit Lungenmetastasen oder intra-abdomineller extra hepatischer Ausdehnung oder Gefäßbeteiligung (HR), das Gesamtüberleben zu verbessern.

Die Ergebnisse, die in der Standardrisikogruppe erzielt worden, sind gut. Bei einer Ansprechrate auf IPA von 93% konnten 91% reseziert werden. In der HB 94 Studie war das tumorfreie Überleben für Stadium I und II Patienten zusammen 96% und für Stadium III Patienten 76%.⁶⁵

Auch ohne initialen Bolus von Ifosfamid in der Standardrisikogruppe sind die Ergebnisse in der Studie HB99 gleich gut.

Das 3-Jahre ereignisfreie Leben betrug in der Standardrisikogruppe 92% und das 3-Jahres Gesamtüberleben lag bei 93%.

Die Ansprechrate von über 90% konnte auch in anderen Studien der SIOPEL-Gruppe erreicht werden und zeigt, was für eine herausragende Stellung Cisplatin in der Behandlung des Hepatoblastoms einnimmt. So konnte in der SIOPEL II Studie eine Resektionsrate von 97% und in der SIOPEL 3 SR Studie eine Resektionsrate von 99% (Cisplatin mono) / 95% (Cisplatin+ Doxorubicin) erzielt werden.^{55,56}

In der SIOPEL III SR Studie wurde Cisplatin u.a. als Monotherapie mit 6 Zyklen eingesetzt und erzielte ähnliche Ergebnisse (OS 95%) gegenüber der Therapiekombination aus Cisplatin und Doxorubicin (OS 93%). Es wurde somit gezeigt, dass Cisplatin allein nicht schlechter ist, als die Kombination Cisplatin und Doxorubicin, und vergleichend gilt das auch für die Kombination Ifosfamid, Cisplatin und Doxorubicin, welche in der HB 99 Studie verwendet wurde. Cisplatin allein hat eine geringere kardiologische Toxizität als in Kombination mit Doxorubicin.⁵⁶

Jedoch ist die Gesamtdosis von Cisplatin in der Monotherapie höher als in der Kombination mit Ifosfamid und Doxorubicin, welche in der HB 99 Studie verwendet wurde, und kann somit mit einem erhöhten Risiko der dauerhaften Schädigung des Gehörs einhergehen.

Diskussion

Die Ergebnisse dieser Studien im Vergleich lassen diskutieren, ob bei Standardrisikopatienten auf Ifosfamid verzichtet werden kann. Des Weiteren ob Cisplatin, wenn als Monotherapie angewendet, in seiner Dosierung weiter reduziert werden kann bei gleichbleibend guter Ansprechraten.

Zahlreiche internationale Studien in der Vergangenheit zeigten, dass das Outcome für Hochrisikopatienten mit multifokal disseminiertem Befall, Invasion großer Gefäße, extrahepatischer Ausdehnung und Metastasen deutlich schlechter ist als in der Standardrisikogruppe.

Die in der HB 99 verabreichte Chemotherapie mit Carbo/VP16 wurde bereits in anderen Studien, z.B. der Phase-II-Studie der POG, in Kombination mit Vincristin und 5-Floururacil eingesetzt. Dort lag die Response bei 55%.⁵¹ Es sollte nun durch die zusätzliche Verabreichung einer Hochdosistherapie die Regression des Tumors verbessert werden. Ziel dieser Studie HB99 war es dies zu überprüfen.

Bei der Auswertung der Daten zeigte sich, dass die Ansprechraten auf Carboplatin und Etoposid in der HB 99 Studie bei 71% lag und eine Resektabilität von 81% in der Hochrisikogruppe erreicht werden konnte. Diese Ergebnisse sind meines Erachtens nicht schlecht, jedoch umfassen die Daten auch die Patienten, die modifizierte Chemotherapieblöcke, z.B. mit cisplatinhaltiger (IPA) Chemotherapie erhalten haben. Lediglich 15 Patienten erhielten entweder nur Carbo/VP16 oder in Kombination mit der Hochdosistherapie, hier zeigte sich ein Ansprechen auf Carbo/VP16 mit 86% (13 Patienten) und 66% (10 Patienten) auf die Hochdosistherapie.

Zehn Patienten ohne Hochdosischemotherapie konnten reseziert werden. 80% von den Patienten wurden R0 reseziert. Bei zwei Patienten zeigte sich eine R1 Situation postoperativ. Diese Patienten verstarben am Tumorprogress. Mit Hochdosistherapie Carbo/VP16 konnte eine komplette Resektion in 81% verzeichnet werden. Vier Patienten erhielten eine R1 Resektion, von diesen Patienten befindet sich lediglich ein Patient in Remission. Nach SIOPEL zeigten sich nach präoperativer Chemotherapie im Stadium I/II/III VPEM+ nach erfolgter OP vier Patienten mit einer R1 und zwei Patienten in R2 Resektion. 50% der Patienten verstarben jeweils im weiteren Verlauf. Auch im Stadium IV zeigen die Ergebnisse der Patienten mit unvollständiger Resektion einen ähnlichen Verlauf.

Diskussion

Die Rolle der mikroskopischen Resttumore wurde in den letzten Jahren kontrovers diskutiert. Verschiedene Beobachtungen zeigen, dass nach Chemotherapie mikroskopisches Resttumorgewebe am Resektionsrand hinein keinen wesentlichen Einfluss auf das Überleben hat.⁶⁶

In dieser Studie können die Beobachtungen nicht geteilt werden, da gerade bei den fortgeschrittenen Hepatoblastomen nach neoadjuvanter Chemotherapie und anschließender Resektion sich bei neun Patienten eine R1 Situation zeigte. In der Auswertung zeigt sich, dass unter den neun Patienten drei waren die ein metastasiertes HB aufwiesen. Von diesen drei Patienten verstarb einer therapiebedingt. Ob der zweite Patient an seinem lokalen Tumorprogress oder den Lungenmetastasen verstarb bleibt unklar. Jedoch von den restlichen vier Patienten verstarben zwei am lokalen Tumorprogress und zwei Patienten an einem Rezidiv.

Von diesen neun Patienten verstarben am Tumorprogress sechs, d.h. 33% der Patienten mit mikroskopischem Resttumorgewebe überlebten.

Daraus ist zu schließen, dass die R0 Resektion als prognostisch günstiger Faktor gilt und zeigt einem deutlichen Überlebensvorteil gegenüber R1 und R2 Resektionen. Langfristig gesehen steigt also ein vollständig resezierter Tumor die Überlebenschance.⁶⁰

Die vorliegenden Daten aus der HB 99 Studie bestätigen dies, und zeigen, welche große Rolle die chirurgische Therapie bei der Heilung dieser Erkrankung einnimmt.

Eine komplette Resektion in der Hochrisikogruppe konnte mit 63% nach SIOPEL erreicht werden. Die komplette Tumorresektion in der SIOPEL III Studie für HR-Patienten wurde mit 76,2 % angegeben. Darunter fielen knapp 21% auf eine durchgeführte Lebertransplantation.⁵⁷ In der HB 99 Studie waren es lediglich 19% und nur fünf primär geplante Transplantationen.

Betrachtet man die Ergebnisse der Auswertung der Hochrisiko Patienten bezüglich dem EFS und OS, dann sind diese nicht zufrieden stellend. Beim Vergleichen der Daten mit anderen internationalen Studien (SIOPEL 3 HR Studie sowie der SIOPEL 4 Studie) sind die Ansprechraten in der SIOPEL 3 HR ähnlich denen unserer. Hier konnte eine Ansprechrate von 78,7% erreicht werden. Insgesamt zeigt sich in der SIOPEL 3 HR Studie ein 3-Jahres EFS von 65% vs. 53% HB 99 und ein 3-Jahres OS von 69% vs. 63% HB 99.⁵⁷ In der SIOPEL 4 Studien konnten mit einer

Diskussion

dosisintensivierten auf Cisplatin basierender Chemotherapie ein 3-Jahres EFS von 76% sowie ein 3-Jahres OS von 83% erreicht werden.⁵⁸ 98% der Patienten nach präoperativer Chemotherapie befanden sich in partieller Remission, damit wurden besserer Ergebnisse erzielt als in der HB 99 Studie.

Daraus lässt sich schließen, dass Carbo/VP 16 durchaus einen Effekt auf das Hepatoblastom zeigt, aber in Bezug auf das Gesamtüberleben dem Cisplatin unterlegen ist. Es ist durchaus denkbar, dass Carboplatin in Rezidivtherapien, oder wie in der SIOPEL 4 Studie gesehen, in Kombination mit Cisplatin/Doxorubicin zum Einsatz kommen kann bei der Bekämpfung des Hepatoblastoms, jedoch nicht in der primären Therapie. Problematisch waren auch die vielen zeitlichen Abweichungen vom Protokoll, bedingt durch die hohe Toxizität der HD Therapie. Dies führte zu Zeitverzögerungen in der Therapie.

Eine weitere mögliche Ursache in Hinblick auf das niedrige Gesamtüberleben könnte sein, dass in der HB 99 Studie, wie auch in den Vorgängerstudien der GPOH, die Anzahl der Lebertransplantationen mit insgesamt neun sehr niedrig ist. Ganz im Gegensatz, wie oben bereits erwähnt, zu der SIOPEL Gruppe (SIOPEL 4 Studie wurden 16 (26%) Patienten transplantiert, in der SIOPEL 3 HR Studie 31 (21,6%) Patienten).^{57,58}

Gerade die Patienten, bei denen nach der Behandlung mit Chemotherapie der Tumor als nicht resektable erscheint, profitieren von der Lebertransplantation, welches eine kurative Behandlungsoption darstellt (3-Jahres EFS und OS von allen Patienten welche in der SIOPEL 3 HR-Studie einer Lebertransplantation erhielten 74% bzw. 75%).⁵⁷ Deshalb ist es wichtig, eben bei potentiell nicht resektablen Tumoren von Beginn an die Lebertransplantation einzuplanen.

Es hat sich ebenfalls gezeigt, dass eine primär durchgeführte Lebertransplantation eine bessere Prognose darstellt, als eine notfallmäßig durchgeführte LTX.⁶⁷ Dies bestätigt sich auch bei uns. Denn von den fünf Patienten, welche in der HB 99 Studie eine primäre LTX erhielten, überlebten vier. In den vier notfallmäßig durchgeführten Lebertransplantationen verstarben 50% (zwei von vier Patienten), was die Aussage unterstützt.

Diskussion

Wie bekannt ist, haben gerade die metastasierten Hepatoblastome eine schlechte Prognose. In der Auswertung wurden diese kleine Gruppe an Patienten der HB 99 Studie gesondert untersucht.

Das Ansprechen des Tumors auf die Hochdosischemotherapie Carbo/ VP16 beim metastasierten Hepatoblastom konnte bei kleiner Patientenanzahl von 13 mit 84% erreicht werden. Von den elf Patienten die ein Ansprechen auf die Hochdosischemotherapie zeigten, mussten sich drei (27%) Patienten keiner Metastasektomie unterziehen, da die Knoten nicht mehr nachweisbar waren. Diese Patienten leben.

Schaut man sich in der Auswertung alle Patienten mit einem metastasierten Hepatoblastom an, zeigt sich ein Überleben von 44%. Aus diesen Ergebnissen kann man schlussfolgernd ziehen, dass die Hochdosistherapie Carbo/VP16 nachweislich einen Effekt auf das Überleben des Patienten zeigt. Auch wenn sie im Vergleich mit anderen Studien (SIOPEL 4) in Zukunft eine doch untergeordnete Rolle spielen wird.

Die COG- Studie AHEP0731 erforschte die Effizienz neuer Substanzen, die Kombination von Vincristin (V) und Irinotecan (I) initial gefolgt von einer Kombination aus C5VD, bezüglich des Überlebens von Hochrisiko-Patienten. Eingeschlossen wurden in dieser Studie Patienten mit einer Metastasierung bei Diagnosestellung oder ein AFP-Wert <100 ng/ml. Die 3-Jahres EFS lag hier bei 49% und 62% des 3-Jahres überleben. Es hat sich gezeigt, dass die Kombination aus Vincristin und Irinotecan eine Aktivität gegenüber dem HR-HB zeigt, aber auch nicht den erwarteten Durchbruch brachte.⁵²

Vergleichend mit der SIOPEL 4 HR Studie⁵⁸, welche mit Ihrem dosisintensivierten cisplatinhaltiger Chemotherapieregime HR Patienten behandelten, sind deren Ergebnisse (Patienten mit metastasierten Hepatoblastom bei Diagnosestellung) in der Ansprechrate mit 97% deutlich besser. 25 Patienten von 39 (64%) benötigten keine chirurgische Metastasen Entfernung und befinden sich in kompletter Remission. Auch die komplettte Resektionsrate von 70%, wie sie in der SIOPEL 4 erreicht wurde, liegt mit 62% in der HB 99 Studie darunter.

Das Therapieschema der SIOPEL-4 Studie zeigt in den erzielten Ergebnissen, dass hier ein hocheffektives Chemotherapieregime gegenüber einem pulmonal

metastasierten Hepatoblastom vorliegt und zu einer deutlichen Verbesserung des Überlebens dieser Patientengruppe beiträgt.

Die Frage ob ein metastasiertes Hepatoblastom eine Kontraindikation für eine Lebertransplantation darstellt wurde in der Vergangenheit häufig diskutiert. In der SIOPEL 4 Studie wurden sieben Patienten welche ein metastasiertes Hepatoblastom aufwiesen lebertransplantiert. Sechs der Patienten hatten nachweislich nach neoadjuvanter Chemotherapie keine pulmonalen Metastasen mehr, der andere Patient erhielt eine Metastasektomie. Keiner der sieben Patienten hatte ein pulmonales Rezidiv.⁵⁸

Die Präsenz von Lungenmetastasen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung erscheint als keine Kontraindikation für eine Lebertransplantation, sofern eine wirksame Chemotherapie präoperativ verabreicht wird. Definitive Zahlen zum Beweis dieser These gibt es nicht.

Schlussfolgernd aus den Ergebnissen der HB 99 Studie ist die Therapie mit Carbo/VP16 nicht als primäre Therapie einsetzbar, da andere Studien, die hier zum Vergleich herangezogen wurden, in ihrem Behandlungsregime überlegen sind. In Hinblick auf die Zahlen der Patienten, die wirklich Hochdosischemotherapie erhalten haben, wäre diese für die Rezidivtherapien durchaus überlegenswert.

Für die Zukunft sollte beachtet werden, dass eine gute Risikostratifizierung notwendig ist, um die cisplatinhaltige Therapie effizient und möglichst wenig einsetzen zu müssen. Carbo/VP16 wird nicht in der primären Therapie eingesetzt, jedoch als Rezidivtherapie erscheint sie mir durchaus sinnvoll. Die kompletten Resektionsraten sollten durch aggressive Chirurgie hoch gehalten, und Lebertransplantationen frühzeitig eingeplant werden.

Ziel sollte in der Behandlung des Hepatoblastoms sein, einen global einheitlichen Weg zu gehen bezüglich Diagnostik, Einteilung und Therapie. Deshalb ist es meiner Meinung wichtig, dass dies durchaus zentralisiert erfolgt. Durch einheitliche Klassifizierungssysteme kann eine Entwicklung von risikoadaptierter Therapieverfahren entstehen. Das heißt, zentralisierte Risikostratifizierung mit Referenzradiologie und Histologie um eine einheitliche Vorgehensweise zur Krankheitsheilung und internationaler Vergleichbarkeit zu erzielen.

Diskussion

Zum Beispiel zeigte sich in der Studie HB 99, dass lediglich 63% der Fälle die Histologie durch einen Referenzpathologen begutachtet wurde. Gerade bezüglich der Klassifikation der „small cell undifferentiated“ Hepatoblastom (SCU-HB) ist dies besonders wichtig um die Fälle zu filtern idem sich, immunhistologisch negative Form vom INI1, ein rhabdoider Tumor verbirgt. Diese Untersuchung wurde in der HB 99 Studie nicht durchgeführt. Die Therapie der Kinder mit diesem Tumor wäre dann eine andere gewesen. Diese Erfahrungen sollten in den neuen Therapieoptimierungsstudien einfließen.

Ein bedeutender Schritt in diese Richtung wird aktuell durch einen internationalen Forschungsverbundes (CHIC) gegangen. Es wird sich zeigen ob sich in Zukunft durch ein internationales Stratifizierungssystem das Überleben der Patienten mit einem Hepatoblastom dadurch noch weiter verbessern lässt.⁶⁸

5 Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurden die Daten der Studie HB 99 erfasst und die Ergebnisse in Bezug auf das Tumoransprechen sowie die Resektabilität des Tumors nach Chemotherapie in Hinblick auf das Gesamtüberleben untersucht.

Im Rahmen der klinischen prospektiven multizentrischen Studie wurden in dem Zeitraum von 1999 bis 2008 insgesamt 173 Kinder erfasst, davon konnte von 142 Studienpatienten die jeweiligen Daten ausgewertet werden.

Im Konzept der Hepatoblastomstudie HB 99 wurde jeder Patient entsprechend der Erstdiagnostik einer Standardrisiko-oder Hochrisikogruppe zugeteilt. Die jeweilige Stadieneinteilung erfolgte erstmals mittels zweier Tumor-Staging Systeme parallel, zum einen denen der GPOH zum anderen das Pretext-System der SIOP zur internationalen Vergleichbarkeit aller Patienten. Nach GPOH wurden 94 Patienten der Standardgruppe und 48 Patienten der Hochrisikogruppe und nach SIOPEL 85 Patienten der Standardrisikogruppe und 57 Patienten der Hochrisikogruppe zugeteilt.

Der Behandlungsplan der Standardrisikogruppe sieht eine Gabe von Ifosfamid, Cisplatin und Doxorubicin (IPA) vor. In der Hochrisikogruppe wurde eine Therapie mit Carbo/VP16 mit anschließender Hochdosistherapie (HD Carbo/VP16) verabreicht.

Im Ergebnis konnte ein Therapieresponse von 93% erreicht werden sowie eine Resektabilität von 88% in der Standardrisikogruppe. In der Hochrisikogruppe wurde zum einen das Ansprechen der Therapie sowie die Resektabilität für Carbo/VP16 und dann gesondert die Patienten welche die Hochdosistherapie erhielten untersucht. Das Ansprechen lag mit 71% auf Carbo/VP16 sowie von 81% auf die Hochdosischemotherapie. Eine Resektabilität konnte in der Hochrisikogruppe in 63% der Fälle erreicht werden.

Das 3-Jahres-Gesamtüberleben beträgt in der SIOPEL Risikogruppe 94% für die Standardrisikopatienten und 63% in der Hochrisikogruppe. Des Weiteren wurde eine kleine Patientenkohorte welche bei Diagnosestellung Metastasen aufwies explizit untersucht. Hier zeigte sich ein Überleben von 44%.

Zusammenfassung

Insgesamt ist anhand der Daten festzustellen, dass mit dem Therapieregime (IPA) in der Standardrisikogruppe gute Ergebnisse erzielt werden konnten, welche mit anderen internationalen Studien vergleichbar sind. Die Zahlen bezüglich des Gesamtüberlebens in der Hochrisikogruppe liegen deutlich unter den Erwartungen und zeigen auf, das Carboplatin und Etoposid in der Therapie des fortgeschrittenen Hepatoblastom eine untergeordnete Rolle spielen werden und Ihren Einsatz eher in der Rezidivtherapie finden.

6 Abkürzungsverzeichnis

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|---|
| % | Prozent |
| µg | Mikrogramm |
| µl | Mikroliter |
| a.e. | am ehesten |
| ABC-Transporter | ATP-binding cassette-transporter |
| AFP | Alpha Fetoprotein |
| APC | Adenomatöse Polyposis coli |
| ATP | Adenosintriphosphat |
| Bcl2 | B-zell-Lymphom 2 |
| BWS | Beckwith-Wiedemann- Syndrom |
| Carbo/ VP16 | Carboplatin und Etoposid |
| CCG | Children Cancer Group |
| COG | Childrens Oncology Group |
| CR | Komplette Remission |
| CT | Computertomographie |
| C5D | Cisplatin/ 5 Fluoruracil/ Doxorubicin |
| d/die | Tag |
| DI | Dauerinfusion |
| d.h. | das heißt |
| DOD | Death of Disease (Tod durch Krankheit) |
| E | Extrahepatischer Tumor |
| EFS | Event-free-Survival (Ereignisfreies Überleben) |
| evtl. | eventuell |
| FAP | familiäre adenomatöse Polyposis |
| g | Gramm |
| G-CSF | Granulozyten-kolonie stimulierender Faktor |
| GGT | γ-Glutamyltransferase |
| GOT | Glutamat-Oxalacetat-Transaminase |
| GPOH | Gesellschaft für pädiatrische Onkologie und Hämatologie |
| GPR | Good partielle Remission |
| GPT | Glutamat-Pyruvat-Transaminase |

Abkürzungsverzeichnis

| | |
|----------------|--|
| GST μ | Gluthation-S-Transferase μ |
| h | Stunde |
| HB | Hepatoblastom |
| HD | Hochdosis |
| HGF | Hepatocyte-growth-factor |
| HR | Hochrisiko |
| Hz | Hertz |
| IGF 2 | Insulin-like growth factor |
| IL1 β | Interleukin 1 β |
| IL6 | Interleukin 6 |
| IPA | Ifosfamid- Cisplatin- Doxorubicin |
| I | Irinotecan |
| JPLD | Japanese Study for Pediatric Liver Tumors |
| kg | Kilogramm |
| KG | Körpergewicht |
| KOF | Körperoberfläche |
| LDH | Laktatdehydrogenase |
| LOH | Loss of heterocygosity |
| LTX | Lebertransplantation |
| M | Fernmetastasen |
| m ² | Quadratmeter |
| MDR | Multi-Drug-Resistance |
| mg | Milligramm |
| min | Minute |
| mRNA | Messenger RNA |
| MRT | Magnetresonanztomographie |
| NED | No evidence of disease (kein Nachweis der Krankheit) |
| ng/ml | Nanogramm/ Milliliter |
| NSE | Neurospezifische Enolase |
| OP | Operation |
| OS | Overall survival (Überlebenszeit) |
| P | Invasion Pfortader |
| PA | Cisplatin, Doxorubicin |
| PA-cont | Cisplatin und Adriamycin |

Abkürzungsverzeichnis

| | |
|--------------|---|
| PD | Tumorprogress |
| PLADO | Cisplatin und Doxorubicin |
| POG | Pediatric Oncology Group |
| PR | partielle Remission |
| PSC 833 | P-glycoprotein inhibition using Valsparad |
| R0-Resektion | Entfernung im Gesunden |
| R1-Resektion | Mikroskopische Tumoranteile bleiben erhalten |
| R2-Resektion | Makroskopische Tumoranteile bleiben erhalten |
| RNA | Ribonukleinsäure |
| SCU-HB | Small cell undifferentiated Hepatoblastom |
| SD | Tumorstillstand |
| SIOP | International Society of Paediatric Oncology |
| SIOPEL | Vormals Société Internationale d'Oncologie Pédiatrique-Epithelial Liver Tumor Study Group, inzwischen International Childhood Liver Tumors Strategy Group |
| siRNA | Small interfering RNA |
| SR | Standardrisiko |
| β HCG | β-human Choriogonadotropin |
| SSW | Schwangerschaftswoche |
| TOPO II α | Topoisomerase II α |
| USA | United States of Amerika |
| V | Invasion V. cava oder alle drei Lebervenen |
| ZNS | Zentrales Nervensystem |

7 Tabellenverzeichnis

- Tab.1: Normwert AFP
- Tab.2: Alters-und Geschlechtsverteilung HB 99
- Tab.3: Anlass der Erfassung HB 99
- Tab.4: Allgemeinzustand des Patienten bei Diagnosestellung HB 99
- Tab.5: Tumorausbreitung bei Diagnosestellung HB 99 (Anzahl der Patienten)
- Tab.6: GPOH Stadieneinteilung HB99
- Tab.7: Stadieneinteilung SIOPEL mit VPEM HB99
- Tab.8: Response präoperativ IPA-Therapie SR- Hepatoblastom
- Tab.9: Resektabilität SR Hepatoblastom
- Tab.10: Resektabilität SR Hepatoblastom nach SIOPEL
- Tab.11: Krankheitsfreie Überleben SR Hepatoblastom nach SIOPEL
- Tab.12: Ansprechraten Carbo/VP16
- Tab.13: Ansprechraten HD Carbo/VP16
- Tab.14: Resektabilität HR Hepatoblastom
- Tab.15: Resektabilität Carbo VP16 mit/ ohne HD
- Tab.16: Resektabilität HR Hepatoblastom SIOPEL
- Tab.17: Ansprechraten Carbo/VP16 bei metastasierten HB nach SIOPEL
- Tab.18: Ansprechraten HD Carbo/VP16 bei metastasierten HB nach SIOPEL
- Tab.19: Tumorresektion und Metastasen Resektion beim metastasierten Hepatoblastom
- Tab.20: Lebertransplantation HR Hepatoblastom nach SIOPEL
- Tab.21: Krankheitsfreies Überleben HR Hepatoblastom nach SIOPEL

8 Abbildungsverzeichnis

- Abb.1: Anzahl der Patienten unter 15 Jahre aus der deutschen Wohnbevölkerung, altersstandardisierte Inzidenzrate und kumulative Inzidenz (pro Mill.) nach ICCC-3-Diagnosegruppe (1980-2015)
- Abb.2: Histopathologie Hepatoblastom
(a) Well-differentiated fetal hepatoblastoma;
(b) crowded (mitotically active) fetal pattern;
(c) embryonal hepatoblastoma;
(d) pleomorphic hepatoblastoma
(e) cholangioclastic differentiation
(f) macrotrabecular pattern
- Abb.3: Histopathologie Hepatoblastom
(a, b) Hepatoblastoma with nests of small-cell component
- Abb.4: Postoperative Stagingsystem der COG und GPOH
- Abb.5: PRETEXT-Stadieneinteilung (= pretreatment of disease)
- Abb.6: Anatomische Aufteilung der Leber in acht Segmente (I-VIII) nach Couinaud
- Abb.7: IPA-Schema
- Abb.8: CARBO/VP16-Schema
- Abb.9: Hochdosis CARBO/VP16-Schema
- Abb.10: Event-free Survival GPOH Risikogruppen
- Abb.11: Event-free survival SIOPEL Risikogruppe
- Abb.12: Overall Survival GPOH Risikogruppe
- Abb.13: Overall Survival SIOPEL Risikogruppe

9 Literaturverzeichnis

1. Dobke J, von Schweinitz D. Register für Lebertumoren bei Kindern und Jugendlichen. erstellt am: 14.02.2011; https://www.kinderkrebsinfo.de/fachinformationen/studienportal/pohkinderkrebsinfotherapiestudien/lebertumorregister/index_ger.html. Accessed aufgerufen 09.10.2017.
2. Shafford EA, Pritchard J. Hepatoblastoma--a bit of a success story? *Eur J Cancer*. 1994;30A(8):1050-1051.
3. Litten JB, Tomlinson GE. Liver tumors in children. *Oncologist*. 2008;13(7):812-820.
4. Mann JR, Kasthuri N, Raafat F, et al. Malignant hepatic tumours in children: incidence, clinical features and aetiology. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 1990;4(3):276-289.
5. Abdel-Latif A, Eich G. Diagnostische Aspekte des Hepatoblastoms. *Swiss Med Forum*. 2002;49:1180-1182.
6. Kaatsch P, Grabow D, Spix C. *German Childhood Cancer Registry-Annual Report 2016 (1980-2015) Institute of Medical Biostatistics, Epidemiology and Informatics (IMBEI) at the University Medical Center of the Johannes Gutenberg University Mainz* 2016.
7. McLaughlin CC, Baptiste MS, Schymura MJ, Nasca PC, Zdeb MS. Maternal and infant birth characteristics and hepatoblastoma. *Am J Epidemiol*. 2006;163(9):818-828.
8. Parada LA, Limon J, Iliszko M, et al. Cytogenetics of hepatoblastoma: further characterization of 1q rearrangements by fluorescence in situ hybridization: an international collaborative study. *Med Pediatr Oncol*. 2000;34(3):165-170.
9. Steenman M, Westerveld A, Mannens M. Genetics of Beckwith-Wiedemann syndrome-associated tumors: common genetic pathways. *Genes Chromosomes Cancer*. 2000;28(1):1-13.
10. Albrecht S, von Schweinitz D, Waha A, Kraus JA, von Deimling A, Pietsch T. Loss of maternal alleles on chromosome arm 11p in hepatoblastoma. *Cancer Res*. 1994;54(19):5041-5044.
11. Kraus JA, Albrecht S, Wiestler OD, von Schweinitz D, Pietsch T. Loss of heterozygosity on chromosome 1 in human hepatoblastoma. *Int J Cancer*. 1996;67(4):467-471.
12. Jeng YM, Wu MZ, Mao TL, Chang MH, Hsu HC. Somatic mutations of beta-catenin play a crucial role in the tumorigenesis of sporadic hepatoblastoma. *Cancer Lett*. 2000;152(1):45-51.
13. Kapfer SA, Petruzzi MJ, Caty MG. Hepatoblastoma in low birth weight infants: an institutional review. *Pediatr Surg Int*. 2004;20(10):753-756.
14. Feusner J, Buckley J, Robison L, Ross J, Van Tornout J. Prematurity and hepatoblastoma: more than just an association? *J Pediatr*. 1998;133(4):585-586.
15. Khan A, Bader JL, Hoy GR, Sinks LF. Hepatoblastoma in child with fetal alcohol syndrome. *Lancet*. 1979;1(8131):1403-1404.
16. Ruck P, Xiao JC. Stem-like cells in hepatoblastoma. *Med Pediatr Oncol*. 2002;39(5):504-507.

17. Vessey CJ, de la Hall PM. Hepatic stem cells: a review. *Pathology*. 2001;33(2):130-141.
18. von Schweinitz D, Hecker H, Harms D, et al. Complete resection before development of drug resistance is essential for survival from advanced hepatoblastoma--a report from the German Cooperative Pediatric Liver Tumor Study HB-89. *J Pediatr Surg*. 1995;30(6):845-852.
19. von Schweinitz D, Byrd DJ, Hecker H, et al. Efficiency and toxicity of ifosfamide, cisplatin and doxorubicin in the treatment of childhood hepatoblastoma. Study Committee of the Cooperative Paediatric Liver Tumour Study HB89 of the German Society for Paediatric Oncology and Haematology. *Eur J Cancer*. 1997;33(8):1243-1249.
20. Bader P, Fuchs J, Wenderoth M, von Schweinitz D, Niethammer D, Beck JF. Altered expression of resistance associated genes in hepatoblastoma xenografts incorporated into mice following treatment with adriamycin or cisplatin. *Anticancer Res*. 1998;18(4C):3127-3132.
21. Warmann S, Hunger M, Teichmann B, Flemming P, Gratz KF, Fuchs J. The role of the MDR1 gene in the development of multidrug resistance in human hepatoblastoma: clinical course and in vivo model. *Cancer*. 2002;95(8):1795-1801.
22. Warmann S, Gohring G, Teichmann B, Geerlings H, Fuchs J. MDR1 modulators improve the chemotherapy response of human hepatoblastoma to doxorubicin in vitro. *J Pediatr Surg*. 2002;37(11):1579-1584.
23. Warmann S, Gohring G, Teichmann B, Geerlings H, Pietsch T, Fuchs J. P-glycoprotein modulation improves in vitro chemosensitivity in malignant pediatric liver tumors. *Anticancer Res*. 2003;23(6C):4607-4611.
24. Warmann SW, Heitmann H, Teichmann B, et al. Effects of P-glycoprotein modulation on the chemotherapy of xenotransplanted human hepatoblastoma. *Pediatr Hematol Oncol*. 2005;22(5):373-386.
25. Warmann SW, Fuchs J. Drug resistance in hepatoblastoma. *Curr Pharm Biotechnol*. 2007;8(2):93-97.
26. Luo D, Cheng SC, Xie Y. Expression of Bcl-2 family proteins during chemotherapeutic agents-induced apoptosis in the hepatoblastoma HepG2 cell line. *Br J Biomed Sci*. 1999;56(2):114-122.
27. Lopez-Terrada D, Alaggio R, de Davila MT, et al. Towards an international pediatric liver tumor consensus classification: proceedings of the Los Angeles COG liver tumors symposium. *Mod Pathol*. 2014;27(3):472-491.
28. Weinberg AG, Finegold MJ. Primary hepatic tumors of childhood. *Hum Pathol*. 1983;14(6):512-537.
29. Trobaugh-Lotrario AD, Tomlinson GE, Finegold MJ, Gore L, Feusner JH. Small cell undifferentiated variant of hepatoblastoma: adverse clinical and molecular features similar to rhabdoid tumors. *Pediatr Blood Cancer*. 2009;52(3):328-334.
30. Exelby PR, Filler RM, Grosfeld JL. Liver tumors in children in the particular reference to hepatoblastoma and hepatocellular carcinoma: American Academy of Pediatrics Surgical Section Survey--1974. *J Pediatr Surg*. 1975;10(3):329-337.
31. Schmidt A, Schmidt P, Haas RJ, Hecker WC. [Primary liver tumors in childhood: an analysis of 19 cases]. *Langenbecks Arch Chir*. 1988;373(3):159-165.

32. Komura E, Matsumura T, Kato T, Tahara T, Tsunoda Y, Sawada T. Thrombopoietin in patients with hepatoblastoma. *Stem Cells*. 1998;16(5):329-333.
33. Schmidt D, Harms D, Lang W. Primary malignant hepatic tumours in childhood. *Virchows Arch A Pathol Histopathol*. 1985;407(4):387-405.
34. Roebuck DJ, Perilongo G. Hepatoblastoma: an oncological review. *Pediatr Radiol*. 2006;36(3):183-186.
35. Tomlinson GE, J. FM. *Tumors of the liver*. 4.ed ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2002.
36. von Schweinitz D. Das kindliche Hepatoblastom. *Kinder und Jugendmedizin*. 2003;3: Heft 6:221-226.
37. Shafford EA, Pritchard J. Extreme thrombocytosis as a diagnostic clue to hepatoblastoma. *Arch Dis Child*. 1993;69(1):171.
38. von Schweinitz D. Neonatal liver tumours. *Semin Neonatol*. 2003;8(5):403-410.
39. von Schweinitz D, Burger D, Mildenberger H. Is laparatomy the first step in treatment of childhood liver tumors?--The experience from the German Cooperative Pediatric Liver Tumor Study HB-89. *Eur J Pediatr Surg*. 1994;4(2):82-86.
40. Malati T. Clinical relevance of AFP, its molecular variants and HCG in hepatoblastoma and childhood germ cell tumors. *Clin Biochem*. 2014;47(9):734.
41. Ruoslahti E, Seppala M. alpha-Fetoprotein in cancer and fetal development. *Adv Cancer Res*. 1979;29:275-346.
42. Koh KN, Park M, Kim BE, et al. Prognostic implications of serum alpha-fetoprotein response during treatment of hepatoblastoma. *Pediatr Blood Cancer*. 2011;57(4):554-560.
43. Calaminus G, Vesterling-Horner D, Bokkerink JP, et al. [The prognostic significance of serum alpha 1-fetoprotein in children and adolescents with malignant extracranial non-testicular germ cell tumors]. *Klin Padiatr*. 1991;203(4):246-250.
44. von Schweinitz D, Burger D, Bode U, et al. [Results of the HB-89 Study in treatment of malignant epithelial liver tumors in childhood and concept of a new HB-94 protocol]. *Klin Padiatr*. 1994;206(4):282-288.
45. Fuchs J, Rydzynski J, Hecker H, 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. *Eur J Pediatr Surg*. 2002;12(4):255-261.
46. Haeberle B, von Schweinitz D. Treatment of hepatoblastoma in the German cooperative pediatric liver tumor studies. *Front Biosci (Elite Ed)*. 2012;4:493-498.
47. Evans AE, Land VJ, Newton WA, Randolph JG, Sather HN, Tefft M. Combination chemotherapy (vincristine, adriamycin, cyclophosphamide, and 5-fluorouracil) in the treatment of children with malignant hepatoma. *Cancer*. 1982;50(5):821-826.
48. Ortega JA, Kralio MD, Haas JE, et al. Effective treatment of unresectable or metastatic hepatoblastoma with cisplatin and continuous infusion doxorubicin chemotherapy: a report from the Childrens Cancer Study Group. *J Clin Oncol*. 1991;9(12):2167-2176.

49. Douglass EC, Reynolds M, Finegold M, Cantor AB, Glicksman A. Cisplatin, vincristine, and fluorouracil therapy for hepatoblastoma: a Pediatric Oncology Group study. *J Clin Oncol.* 1993;11(1):96-99.
50. Ortega JA, Douglass EC, Feusner JH, et al. Randomized comparison of cisplatin/vincristine/fluorouracil and cisplatin/continuous infusion doxorubicin for treatment of pediatric hepatoblastoma: A report from the Children's Cancer Group and the Pediatric Oncology Group. *J Clin Oncol.* 2000;18(14):2665-2675.
51. Katzenstein HM, London WB, Douglass EC, et al. Treatment of unresectable and metastatic hepatoblastoma: a pediatric oncology group phase II study. *J Clin Oncol.* 2002;20(16):3438-3444.
52. Katzenstein HM, Furman WL, Malogolowkin MH, et al. Upfront window vincristine/irinotecan treatment of high-risk hepatoblastoma: A report from the Children's Oncology Group AHEP0731 study committee. *Cancer.* 2017;123(12):2360-2367.
53. O'Neill AF, Towbin AJ, Kralo MD, et al. Characterization of Pulmonary Metastases in Children With Hepatoblastoma Treated on Children's Oncology Group Protocol AHEP0731 (The Treatment of Children With All Stages of Hepatoblastoma): A Report From the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol.* 2017;35(30):3465-3473.
54. Pritchard J, Brown J, Shafford E, et al. Cisplatin, doxorubicin, and delayed surgery for childhood hepatoblastoma: a successful approach--results of the first prospective study of the International Society of Pediatric Oncology. *J Clin Oncol.* 2000;18(22):3819-3828.
55. Perilongo G, Shafford E, Maibach R, et al. Risk-adapted treatment for childhood hepatoblastoma. final report of the second study of the International Society of Paediatric Oncology--SIOPEL 2. *Eur J Cancer.* 2004;40(3):411-421.
56. Perilongo G, Maibach R, Shafford E, et al. Cisplatin versus cisplatin plus doxorubicin for standard-risk hepatoblastoma. *N Engl J Med.* 2009;361(17):1662-1670.
57. Zsiros J, Maibach R, Shafford E, et al. Successful treatment of childhood high-risk hepatoblastoma with dose-intensive multiagent chemotherapy and surgery: final results of the SIOPEL-3HR study. *J Clin Oncol.* 2010;28(15):2584-2590.
58. Zsiros J, Brugieres L, Brock P, et al. Dose-dense cisplatin-based chemotherapy and surgery for children with high-risk hepatoblastoma (SIOPEL-4): a prospective, single-arm, feasibility study. *Lancet Oncol.* 2013;14(9):834-842.
59. Haberle B, Bode U, von Schweinitz D. [Differentiated treatment protocols for high- and standard-risk hepatoblastoma--an interim report of the German Liver Tumor Study HB99]. *Klin Padiatr.* 2003;215(3):159-165.
60. Hämatologie GfPOU. Protokoll HB 99
Protokoll zur kooperativen Therapieoptimierungsprüfung der Behandlung von malignen Lebertumoren des Kindesalters. 1999:1-43.
61. Herzog CE, Andrassy RJ, Eftekhari F. Childhood cancers: hepatoblastoma. *Oncologist.* 2000;5(6):445-453.
62. von Schweinitz D, Becker K. S1-Leitlinie 025/011: Hepatoblastom. [025-011/_S1_Hepatoblastom_2016-06.pdf]. 2016;
<http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/025-011.html>.

63. Trobaugh-Lotrario AD, Katzenstein HM. Chemotherapeutic approaches for newly diagnosed hepatoblastoma: past, present, and future strategies. *Pediatr Blood Cancer*. 2012;59(5):809-812.
64. Brown J, Perilongo G, Shafford E, et al. Pretreatment prognostic factors for children with hepatoblastoma-- results from the International Society of Paediatric Oncology (SIOP) study SIOPEL 1. *Eur J Cancer*. 2000;36(11):1418-1425.
65. Fuchs J, Rydzynski J, Von Schweinitz D, 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.
66. von Schweinitz D. Hepatoblastoma: recent developments in research and treatment. *Semin Pediatr Surg*. 2012;21(1):21-30.
67. Otte JB, Pritchard J, Aronson DC, et al. Liver transplantation for hepatoblastoma: results from the International Society of Pediatric Oncology (SIOP) study SIOPEL-1 and review of the world experience. *Pediatr Blood Cancer*. 2004;42(1):74-83.
68. Meyers RL, Maibach R, Hiyama E, et al. Risk-stratified staging in paediatric hepatoblastoma: a unified analysis from the Children's Hepatic tumors International Collaboration. *Lancet Oncol*. 2017;18(1):122-131.

10 Danksagung

Herrn Prof. Dr. med. D. von Schweinitz danke ich für die Überlassung des Themas.

Frau Dr. med. B. Häberle danke ich für Ihre ausgezeichnete Betreuung und Unterstützung, wodurch die Erstellung der Dissertation erst ermöglicht wurde.

Besonders herzlichen Dank geht an Constanze Siebeck (aka. „die Alte“), die mich während des Studiums sowie bei der Erarbeitung meiner Dissertation begleitend unterstützt und motiviert hat.

Meiner Mutter, Angelika Waschke danke ich für die Unterstützung während des Studiums sowie für die unzähligen Male an Korrektur Lesungen der Arbeit.

Zu guter Letzt möchte ich meinem Partner Michael Fuchs meinen großen Dank aussprechen für die Geduld und Unterstützung während der Bearbeitung der Dissertation.

11 Eidesstattliche Versicherung

Ich, Anja Waschke, erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

Therapieoptimierungsstudie HB99: Erfassung und Auswertung der Daten in Bezug auf die Tumorresponse und Resektabilität des Tumors nach Stadien adaptierter Chemotherapie in Hinblick auf das Gesamtüberleben.

selbstständig 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.

Buxtehude, 27.06.2018

Ort, Datum

Anja Waschke

Unterschrift Doktorandin / Doktorand