

Aus der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin
Tübingen
Abteilung Kinderchirurgie und Kinderurologie mit Poliklinik

Chirurgische Strategie bei fortgeschrittenen
Hepatoblastomen des Kindesalters
(POSTTEXT Stadium III und IV)

Inaugural-Dissertation
Zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Seher Cavdar geb. Kovar
2021

Dekan: Professor Dr. B. Pichler
1. Berichterstatter: Professor Dr. S. Warmann
2. Berichterstatter: Privatdozentin Dr. R. Ladurner

Tag der Disputation: 22.04.2021

**Meinen Eltern, meinem Mann, meinem Sohn und Geschwistern in Liebe
und Dankbarkeit**

INHALTSVERZEICHNIS

1. EINLEITUNG

1.1. Hepatoblastom - Allgemeine Anmerkungen	9
1.2. Klinisches Erscheinungsbild	11
1.3. Stadieneinteilung	11
1.4. Prognose	16
1.5. aktualisierte Stratifizierung	16
1.6. Therapieregime	19
1.6.1. Chemotherapieregime	19
1.6.1.1. Chemotherapie nach HB89, HB94 und HB99	20
1.6.1.2. Chemotherapie nach SIOPEL	21
1.6.1.3. Chemotherapie nach dem PHITT-Protokoll	23
1.6.2. Chirurgische Resektion	23
1.6.3. Klassifikation chirurgischer Komplikationen	28
1.6.4. Lebertransplantation (LTX)	29
1.7. Ziel der Arbeit	30

2. MATERIAL UND METHODIK

2.1. Patienten	31
2.2. Datenerfassung	31
2.3. Statistische Auswertung	31
2.4. Ethikvotum	32

3. ERGEBNISSE	
3.1. Patienten-assoziierte Daten	33
3.2. Tumorspezifische Daten	33
3.3. Ausdehnung bei Diagnose	34
3.4. Neoadjuvante Chemotherapie	35
3.5. Chirurgie-bezogene Daten	36
3.6. Komplikationen (Einteilung nach Dindo&Clavien)	38
3.7. Histologie	38
3.8. Adjuvante Chemotherapie	38
3.8.1. Chemotherapie-assoziierte Komplikationen	40
3.9. Tumorrezidive und klinischer Verlauf	41
3.10. Onkologisches Outcome der 31 resezierten Patienten	42
3.10.1. Fünfjahresüberleben der gesamten Population	42
3.10.2. Fünfjahresüberleben nach POSTTEXT-Stadien	43
4. DISKUSSION	44
4.1. Ausblick	52
5. ZUSAMMENFASSUNG	54
6. LITERATURVERZEICHNIS	55
7. ABBILDUNGSVERZEICHNIS	63

8. ERKLÄRUNG ZUM EIGENANTEIL 66

9. DANKSAGUNG 67

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

AFP	Alfa Fetoprotein
CARBO	Carboplatin
CR	komplette Remission
CDDP	Cisplatin
CT	Computertomographie
COG	Childrens oncology group
DOXO	Doxorubicin
HB	Hepatoblastom
EFS	eventfree survival
FAP	Familiäre Adenomatöse Polyposis
GPOH	German Pediatric Oncology Group
HCC	Hepatocelluläres Carcinom
IFO	Ifosfamid
IVC	Vena cava inferior
JPLT	Japanese study group for Pediatric Liver tumor
MRT	Magnetresonanztomographie
OS	overall survival
PD	progressive disease
PHITT	Paediatric Hepatic International Tumour Trial
POSTTEXT	Posttreatment Tumor Extension
PRETEXT	Pretreatment Tumor Extension
PR	partielle Remission
SD	stable disease
SIOPEL	international childhood liver tumors strategy group
TSE	Trisektorektomie
VP16	Etoposid
VPEFR	
“V”	Beteiligung der Vena cava oder aller drei Lebervenen oder Beides

„P“	Beteiligung der Portalvenenbifurkation, oder linker und rechter Portalvene oder beides
“E”	extrahepatischer Tumorbefall
“F”	multifokaler Lebertumor
“R”	Tumorruptur bei Diagnosestellung

1. Einleitung

1.1 Hepatoblastom - Allgemeine Anmerkungen

Nach dem Neuroblastom und dem Nephroblastom, stellen primäre Neoplasien der Leber die dritthäufigsten abdominellen soliden Tumoren des Kindesalters dar. Das Hepatoblastom (HB) ist mit 0,8-1% der häufigste maligne primäre Lebertumor des Kindesalters. Die Inzidenz in Deutschland beträgt 0,6 auf 100.000 Kinder, mit einem Altersgipfel zwischen sechs Monaten und drei Jahren. Wobei die Inzidenzrate in den letzten Jahrzehnten zunehmend ist. In der S1-Leitlinie wird postuliert, dass dies mit der zunehmenden Rate an Frühgeburtlichkeit und der höheren Überlebensrate von Säuglingen mit sehr geringem Geburtsgewicht und extremer Frühgeburtlichkeit zusammenhängt. Diese Kinder leiden im Vergleich zu Termingeborenen mit einem normalen Geburtsgewicht häufiger an einem Hepatoblastom [1]. Jungen sind im Vergleich häufiger betroffen als Mädchen. Es ist eine Assoziation von Hepatoblastomen bei Kindern mit dem Beckwith-Wiedemann-Syndrom sowie anderen Hemihypertrophien und mit der familiären Polyposis coli (FAP) beschrieben. Histopathologisch lässt sich das Hepatoblastom in 67% der Fälle in einen epithelialen und zu 21% in einen mesenchymalen Subtyp klassifizieren. Der epitheliale Subtyp enthält embryonale und fetale Anteile. Die 'Liver Tumor Strategy Group' der International Society of Pediatric Oncology (SIOPEL) hat ein Klassifikationssystem etabliert, welches heutzutage allgemein anerkannt ist. Die detaillierte Klassifikation wird in der unten angeführten Abbildung (Abbildung 1) näher dargelegt. Die Histologie des Hepatoblastoms korreliert mit der Prognose des einzelnen Patienten. Eine rein fetale Histologie hat die beste Prognose für den Patienten und kann durch alleinige chirurgische Resektion ohne Chemotherapie behandelt werden. In den COG Studien INT-0098 und P9645 zeigten die Patienten unter diesem Therapieregime ein ereignisfreies Überleben von 100%. In diese Subgruppe fallen jedoch nur sieben Prozent aller Patienten. Im Gegensatz dazu haben Patienten mit einem undifferenzierten

kleinzelligen Tumor eine sehr schlechte Prognose. Fünf Prozent der Patienten mit einem Hepatoblastom weisen eine derartige Histologie auf. Diese Patienten haben bei Diagnosestellung einen geringen Alfa-Fetoprotein-Level und zeigen ein schlechtes Ansprechen auf Chemotherapie. Drei Studien, die sich mit dem Subtyp der kleinzelligen Histologie näher befassten, wiesen kein Überleben für diese Patienten 24 Monate nach Diagnosestellung auf [2, 3, 4]. Die histologische Aufarbeitung des Tumorgewebes sollte demnach nicht vernachlässigt werden, da sie relevanten Einfluss auf die Therapiestrategie und das Überleben der Patienten hat.

Wholly epithelial type

Fetal (“purely fetal”) subtype

Embryonal/mixed fetal and embryonal subtype

Macrotrabecular subtype

Small cell undifferentiated subtype (SCUD;formerly anaplastic)

Mixed epithelial and mesenchymal type

Without teratoid features

With teratoid features

Hepatoblastoma, not otherwise specified (HBL-NOS)

Abbildung 1 modifiziert nach “ The treatment of hepatoblastoma: Its evolution and the current status as per the SIOPEL trials” Aronson DC, Czuderna P, Maibach R, Perilongo G, Morland B J Indian Assoc Pediatr Surg. 2014 Oct-Dec; 19(4): 201-207

1.2 Klinisches Erscheinungsbild

Die Kinder werden oft mit einem ausladenden Abdomen vorstellig, meistens schmerzgeplagt und mit schwerfälliger Magen-Darm-Passage. In 70% der Fälle ist das Alfa-Fetoprotein (AFP) bei Diagnosestellung erhöht. Wenn dies der Fall ist, kann das AFP als Verlaufsparemeter für das Ansprechen des Tumors auf die Therapie oder für ein Rezidivgeschehen verwendet werden. Das Hepatoblastom metastasiert vorwiegend über den Befall von Gefäßen vor allem in die Lungen. Lymphknotenbefall im Bauchraum kommt selten vor. Die Diagnosestellung gelingt in der Regel durch die Kombination von klassischem Alter bei Erkrankung, radiologischer Diagnosestellung und AFP-Level im Serum. Eine Biopsie zur Diagnosestellung ist üblicherweise nicht notwendig, kann aber im Zweifelsfall vorgenommen werden. Alle Patienten mit der Diagnose HB durchlaufen ein Staging mittels Computertomographie (CT) des Thorax, Magnetresonanztomographie (MRT) des Abdomens und eine laborchemische Bestimmung des AFP-Levels. Die Stadieneinteilung des Tumors erfolgt auf der Basis einer Schnittbild-Diagnostik, meistens mittels MRT-Untersuchung des Abdomens.

1.3 Stadieneinteilung

Das Hepatoblastom wurde zum Zeitpunkt unserer Datenerfassung auf zwei unterschiedliche Art und Weisen stratifiziert. Zum einen wurde die Stadieneinteilung nach erfolgter Operation, zum anderen bei Diagnosestellung vorgenommen.

Die ‚North American Co-operative Study Group‘ favorisierte die primäre Chirurgie und legte das Stadium des Tumors anhand des erfolgten Resektionsstatus fest. Die Patienten wurden demzufolge in vier Stadien eingeteilt. Bei kompletter Resektion ohne residuellem Tumorrest, lag ein

Stadium I vor, bei mikroskopischem Tumorrest ein Stadium II, bei makroskopischem Tumorrest ein Stadium III und bei vorliegenden Fernmetastasen ein Stadium IV vor.

Die in Europa basierte SIOPEL-Gruppe hat in den Jahren von 1990 bis 1994 eine internationale prospektive Studie (SIOPEL-1) durchgeführt, die eine neoadjuvante Chemotherapie mit verzögerter Chirurgie als Therapieregime favorisierte. Dies hatte den Hintergrund, dass bei Diagnosestellung nur 30-40% der Patienten einen resektablen Tumor aufwiesen und es schon bekannt war, dass das Hepatoblastom ein Ansprechen auf Chemotherapie zeigt. Diese Studie hat zudem eine Stadieneinteilung für den Tumor bei Diagnosestellung (Pretreatment Extend of Disease, PRETEXT) festgelegt. Die PRETEXT-Klassifikation ermöglicht eine bessere Vergleichbarkeit zwischen den Patienten untereinander, sowie zwischen verschiedenen Studienkollektiven. Diesen Kriterien ist es zu verdanken, dass vier große Studiengruppen, die SIOPEL, die ‚Childrens Oncology Group‘ (COG), die Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH) und die ‚Japanese study group for Pediatric Liver Tumors‘ (JPLT) mittlerweile nach dem PRETEXT-System einteilen.

Das PRETEXT-System teilt den Tumor nach Ausmaß des Leberbefalls in vier Stadien ein. Als Anhaltspunkt wird die Klassifikation nach Couinaud genommen, die die Leber entlang der Lebervenenengabelung und Glisson'sche Röhren vertikal und entlang der Portalvenengabelung horizontal in acht Segmente gliedert. Die einzelnen Couinaud-Segmente sind in der unteren Abbildung veranschaulicht.

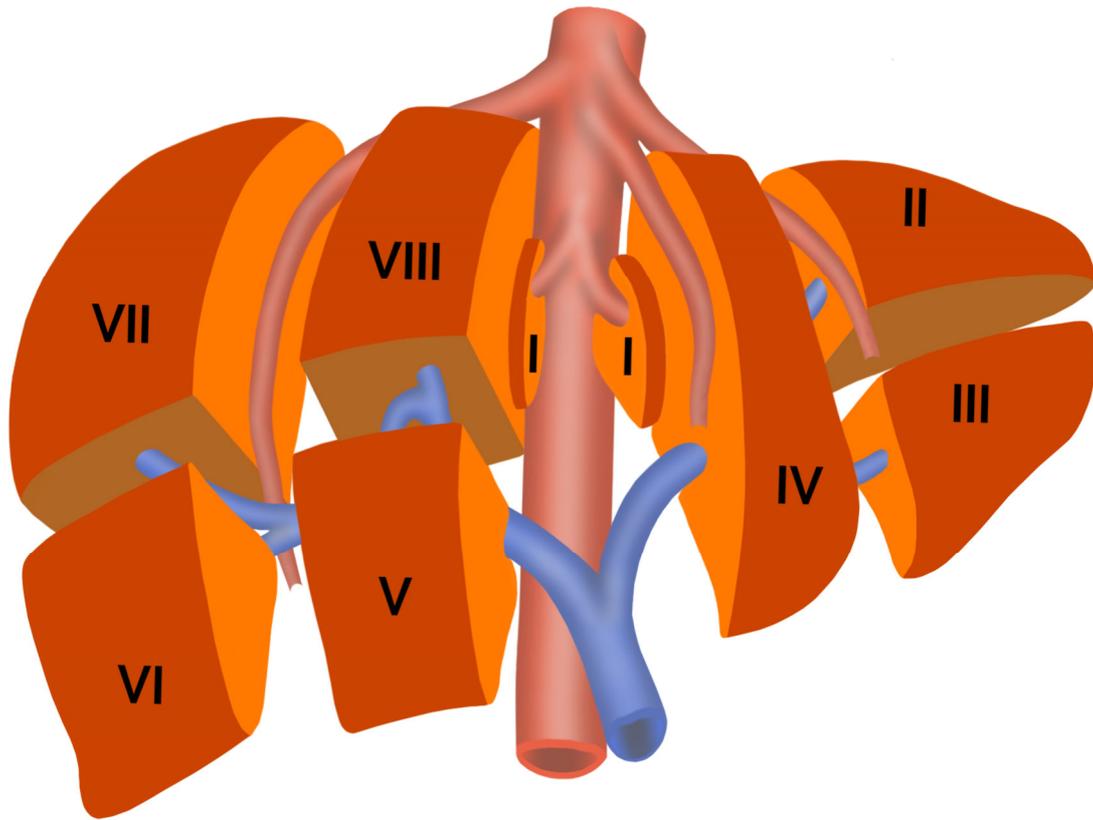


Abbildung 2 schematische Darstellung der Leberanatomie mit Untergliederung in die anatomischen Segmente nach Couinaud I bis VIII.

Diese acht Segmente werden zu vier Sektoren zusammengefasst. Couinaud-Segmente II und III entsprechen dem links-lateralen Sektor, IV dem links-medialen, V und VIII dem rechts-anterioren und VI und VII dem rechts-posterioren Sektor.

Das PRETEXT-Stadium ist demnach definiert, wie viel angrenzende Sektoren der Leber nicht mit Tumorgewebe befallen sind. Bei PRETEXT-Stadium I sind drei angrenzende Sektoren frei von Tumorbefall, wobei bei PRETEXT-Stadium-IV alle Sektoren befallen sind. Die detaillierte Stadieneinteilung ist unter Abbildung 3 vorzufinden.

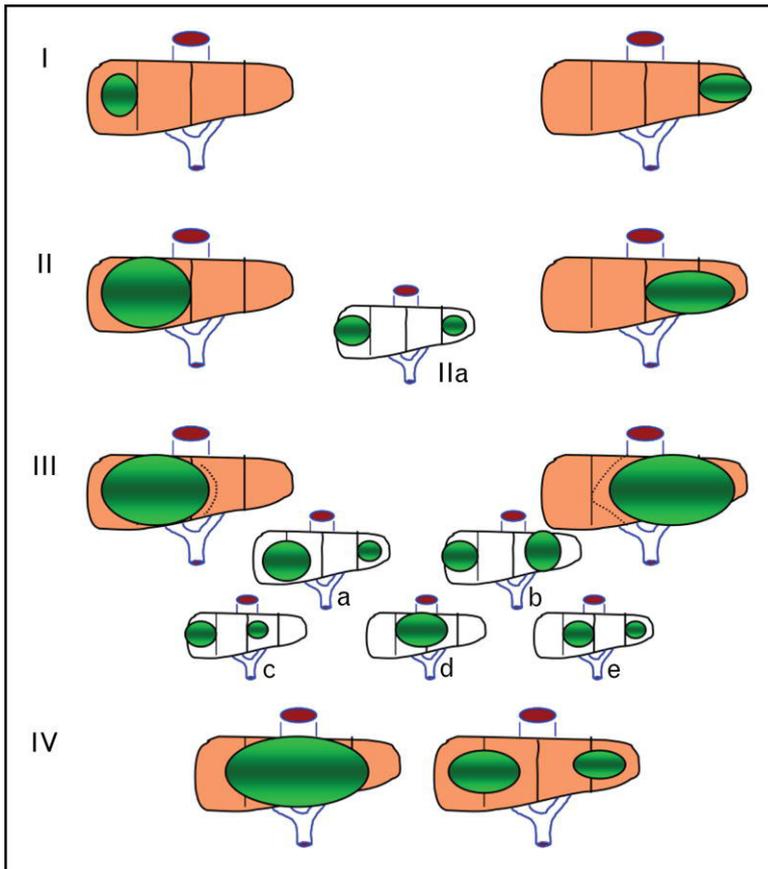


Abbildung 3

PRETEXT-Stadieneinteilung modifiziert nach "2005 PRETEXT: a revised staging system for primary malignant liver tumours of childhood developed by the SIOPEL group", Roebuck et al, *Pediatr Radiol* (2007) 37:123–132 DOI 10.1007/s00247-006-0361-5

Zusätzlich wurden Zusatzbezeichnungen verwendet, wie zum Beispiel ein ‚C‘ bei Befall des Lobus caudatus, ‚E‘ für extrahepatischen Befall z.B. des Magens oder des Zwerchfells, ‚M‘ für Fernmetastasen vor allem der Lunge, ‚V‘ für Lebervenenbefall oder Befall der Vena cava und ‚P‘ für Portalvenenbefall. In der 2017 erschienenen Veröffentlichung von Towbin et al wurde der Gefäßbefall für unter anderem den Pediatric Hepatic International Tumor Trial (PHITT) neu definiert. Die für diese Arbeit verwendete Einteilung des Gefäßbefalls nach Ausmaß in Subgruppen von V0 bis V3 oder P0 bis P3, wurde durch die Einteilung von Towbin et al ersetzt. Bei der ursprünglichen Einteilung standen ‚V0‘ für einen Tumorabstand von weniger als einen Zentimeter zum Gefäß, ‚V1‘ für direkten Kontakt des Tumors zum Gefäß, ‚V2‘ für Verdrängung oder Kompression des Gefäßes seitens des Tumors oder ‚V3‘ für Tumorinfiltration

oder Gefäßthrombus. Und analog hierzu wurde der Portalvenenbefall von P0 bis P3 klassifiziert.

Nach Towbin et al spricht man nun von V positiv, wenn zum einen in der Vena cava inferior (VCI) oder einer Lebervene ein Thrombus nachweisbar ist. Oder zwei Lebervenen radiologisch durch den Tumor nicht darstellbar sind. Analog hierzu ist P positiv, wenn ein Thrombus im Pfortaderhauptstamm oder einem Hauptast der Vena porta nachweisbar ist. Oder zwei Portalvenenäste radiologisch durch den Tumor nicht darstellbar sind [5].

Die SIOPEL-1-Studie unterschied zwischen zwei Risikogruppen, der Standardrisikogruppe und der Hochrisikogruppe. In die Standardrisikogruppe fielen alle Tumore von PRETEXT I bis PRETEXT III ohne V+, P+ und M+. Diese Patienten waren grundsätzlich durch eine komplette chirurgische Resektion therapierbar. In die Hochrisikogruppe fielen alle Tumore mit einem höheren PRETEXT Stadium, d.h. PRETEXT Stadium IV, oder alle Tumore mit PRETEXT Stadium III mit erstens einem zentral sitzenden Tumor, zweitens einem Befall der großen Gefäße (Lebervenen, Vena cava oder Portalvene), drittens Metastasen bei Diagnose, viertens einer Histologie vom kleinzelligen Typ oder zuletzt einem AFP-Level von kleiner als 100µg/l [6]. Nur 30% aller Hepatoblastompatienten fallen in die Hochrisikogruppe. Das therapeutische Vorgehen wurde an der Risikostratifizierung festgemacht. Diesbezüglich hat die SIOPEL-Gruppe nach der SIOPEL-1-Studie weitere Studien zur Therapieoptimierung durchgeführt, die das Überleben der Patienten durchaus verbesserten (SIOPEL-2 bis SIOPEL-4).

Auch wenn die PRETEXT-Klassifikation zur Risikostratifizierung und Beurteilung der Resektabilität international etabliert ist, hat sie ihre Grenzen. Es ist bekannt, dass das PRETEXT-System ungefähr in 40% der Fälle das Ausmaß des Tumorbefalls überschätzt [9]. Hauptgrund hierfür ist, dass die sehr schematische Einteilung des PRETEXT-Systems in vielen Fällen die individuellen Bedingungen der Leberanatomie der Kinder nicht exakt abbildet [11]. Auch ist in diesem System die Unterscheidung, ob ein angrenzendes Leberareal vom Tumor infiltriert oder nur verdrängt wird, häufig nicht

ausreichend beurteilbar. Vor allem in Bezug auf den Gefäßbefall sind die Aussagen sehr ungenau.

1.4 Prognose

Die Prognose der Patienten die an einem Hepatoblastom leiden hängt von unterschiedlichen Faktoren ab. Wie oben angesprochen spielt die Histologie des Tumors eine wichtige Rolle. Die PRETEXT-Stadieneinteilung, der AFP-Wert und das Vorliegen eines Metastasenleidens sind weitere Faktoren die zur Einschätzung der Prognose hinzugezogen werden. Eine schlechte Prognose haben Patienten mit einem PRETEXT-Stadium IV, einer metastasierten Erkrankung, einem AFP-Level kleiner als 100 µg/l bei Diagnosestellung und einer kleinzelligen Histologie. Außerdem wird das schlechte Ansprechen auf Chemotherapie und eine fortschreitende Erkrankung trotz Chemotherapie, ein makroskopischer Tumorrest nach erfolgter chirurgischer Resektion oder ein Rezidivleiden als ungünstige Faktoren angesehen.

1.5 Aktualisierte Stratifizierung

2016 haben Meyers et al eine Auswertung der zusammengelegten Daten von über 1600 HB aus vier weltweiten Studiengruppen durchgeführt und somit die Risikostratifizierung aktualisiert. Es wurden anhand unterschiedlicher Kriterien, wie PRETEXT-Stadium, Metastasen, Alter, AFP-Wert und Kofaktoren (VPEFR) vier Risikogruppen definiert: „Very low“, „low“, „intermediate“ und „high“. Wie weiter oben schon erwähnt stehen die Abkürzungen "V" für den Befall von der Vena cava oder der Lebervenen, "P" für Portalvene. Desweiteren folgen die Abkürzungen "E" für extrahepatische, intraabdominelle Tumorausdehnung, "F" für Multifokalität und "R" für Tumorrupatur.

Die very-low-risk Gruppe und die low-risk Gruppe werden nur aufgrund ihrer Resektabilität bei Diagnosestellung unterschieden, welche durch einen internationalen Konsensus als Teil der chirurgischen Strategie für die bevorstehende kollaborative Studie "Pediatric Hepatic International Tumour Trial (PHITT)" festgelegt wurde. Für alle vier PRETEXT-Stadien wurden separate Risikostratifizierungen verwendet. Die weitere Einteilung ist in der folgenden Abbildung schematisch näher dargestellt.

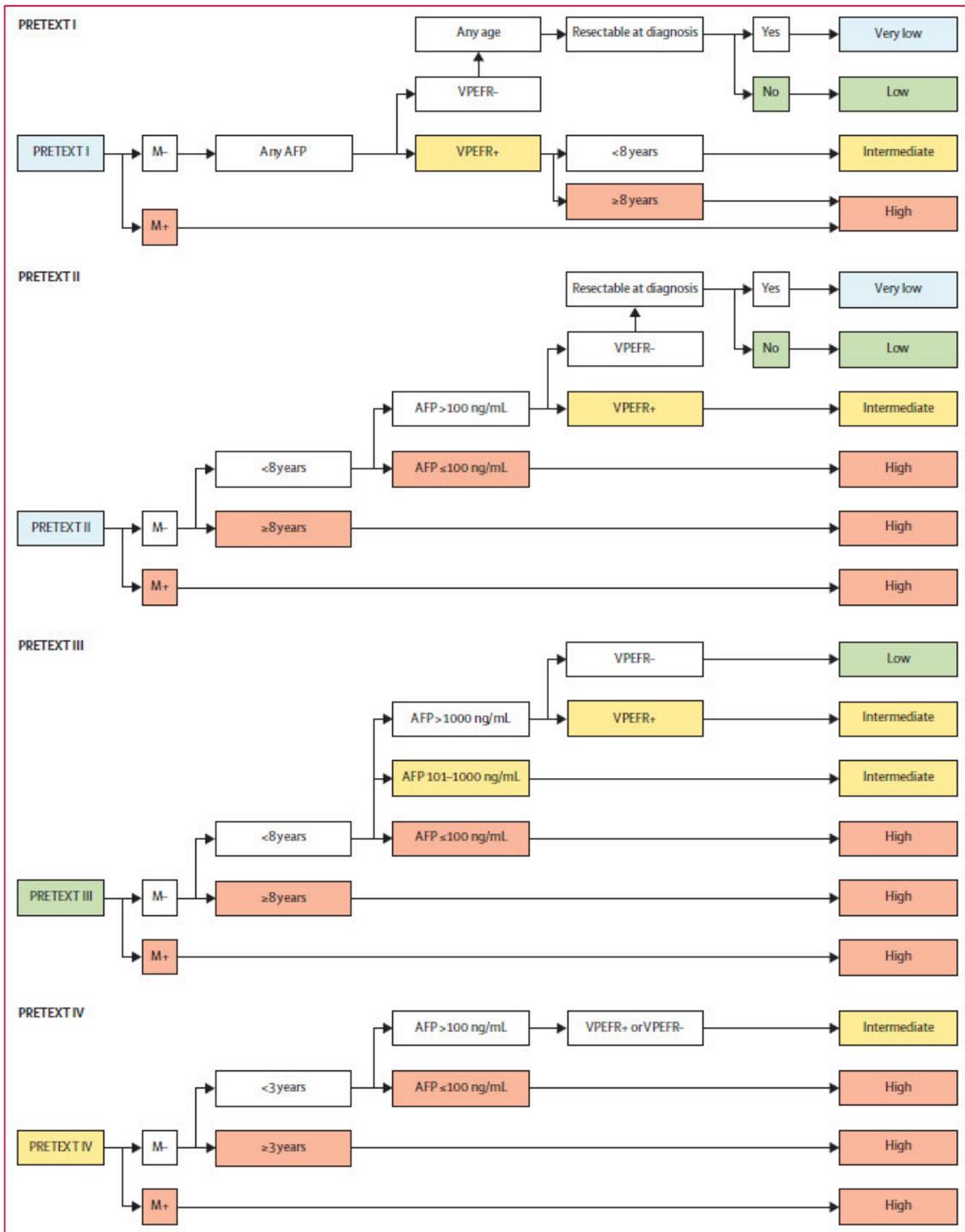


Abbildung 4 Risiko-Stratifizierung für die "Children's Hepatic tumors International Collaboration-Hepatoblastoma Stratification (CHIC-HS) modifiziert nach "Risk stratified staging in pediatric hepatoblastoma: a unified analysis from the Children's Hepatic tumors International Collaboration" Meyers et al, *Lancet Oncol* 2017;18:122-31.

1.6 Therapieregime

Bei Diagnosestellung sind nur 30 bis 40% der Tumoren primär chirurgisch resezierbar [12]. Diese Rate kann durch neoadjuvante Chemotherapie auf bis zu 85% gesteigert werden [13]. Die Kombination aus Chemotherapie, sekundärer Chirurgie und postoperativer Chemotherapie verbesserte das Ergebnis der Patienten signifikant. Bei einem ausgedehnten Tumorbefall kann eine komplette Resektion auch nach erfolgter Chemotherapie nicht erreicht werden. In solchen Fällen kann die Lebertransplantation eine Option sein.

1.6.1 Chemotherapieregime

Schon in den 80er Jahren wurde entdeckt, dass das Hepatoblastom eine Chemosensitivität aufweist. In den 90er Jahren wurden Cisplatin (CDDP) und Doxorubicin (DOXO) in das Therapieregime eingeführt und die Überlebensraten der Patienten erheblich verbessert.

Die Chemotherapie wird als erfolgreich gewertet, wenn entweder eine komplette Remission (CR), oder ein partielles Ansprechen (partial Response, PR) erzielt wird. Von einer PR spricht man, wenn entweder das Tumolvolumen im Vergleich zum Ausgangstumolvolumen um die Hälfte reduziert oder ein AFP-Abfall um die Hälfte des Ausgangswertes erreicht wird. Bei Schrumpfung des Tumolvolumens um weniger als die Hälfte des Ausgangsvolumens oder einem AFP-Abfall von weniger als 50% des AFP-Wertes bei Diagnose, liegt eine ‚stable Disease‘ (SD) vor. Bei ausbleibendem Ansprechen des Hepatoblastoms auf Chemotherapie und Volumenzunahme oder Anstieg des AFP-Wertes spricht man von einer ‚Progressive Disease‘ (PD).

Die Wirkungen der Chemotherapie beschränken sich nicht nur auf die Verkleinerung des Tumolvolumens, sondern es erfolgen auch Veränderungen der Tumoreigenschaften. Ortega et al 2000 konnten zeigen, dass der Tumor nach Chemotherapie solider und weniger blutungsanfällig wird [13]. Außerdem demarkiert sich der Tumor im Gegensatz zum restlichen gesunden

Leberparenchym deutlicher. CDDP wurde als der effektivste chemotherapeutische Wirkstoff beim Hepatoblastom verifiziert [13].

Jedoch dürfen auch relevante Nebenwirkungen der Chemotherapie nicht außer Acht gelassen werden. Es ist allseits bekannt, dass CDDP nephro-, oto- und neurotoxisch ist, wohingegen DOXO kardiotoxisch ist. Das Ifosfamid (IFO) kann neben unterschiedlichen unerwünschten Wirkungen das Risiko für ein sekundäres Malignom, zum Beispiel einer Leukämie, erhöhen. Deswegen ist es umso wichtiger ausgedehnte Untersuchungen zur Reduzierung der Chemotherapie durchzuführen. Wie in den nachfolgenden Abschnitten näher erläutert wird, konnte man sich zum Beispiel in der Standardrisikogruppe von der Applikation von DOXO verabschieden und CDDP mono etablieren.

Nun wird grob auf die Chemotherapieschemata der unterschiedlichen Studienprotokolle, anhand derer unsere Studienpatienten behandelt wurden, Bezug genommen.

1.6.1.1 Chemotherapie nach HB89, HB94 und HB99

Die in Deutschland basierte GPOH führte multizentrische randomisierte prospektive Studien (HB89, HB94 und HB99) durch, die bei fortgeschrittenem Tumorbefall (Stadien III und IV) eine neoadjuvante Chemotherapie vorsahen. In den ersten beiden Studien fanden CDDP, IFO und DOXO Anwendung. Alle Patienten mit einem Stadium III und IV erhielten zwei Zyklen Chemotherapie. Bei nicht resektablem Tumor folgten in der HB-89-Studie ein weiterer Zyklus DOXO und CDDP als Dauerinfusion, wohingegen bei der HB-94-Studie ein weiterer Block mit Carboplatin (CARBO) und Etoposid (VP-16) verabreicht wurden. Unter diesem Chemotherapieregime konnten anfangs nicht resezierbare Tumoren in hohem Maße auf einen resezierbaren Level heruntergestuft werden. Doch durch die Chemotherapie alleine konnte keine komplette Heilung erzielt werden [12]. Eine weitere Erkenntnis war, dass Hepatoblastome nach vier oder mehr Zyklen eine Chemotherapieresistenz entwickelten [14].

Die HB-99 Studie zielte darauf ab, mittels Hochdosis-Chemotherapie eine Verbesserung des Überlebens für die Hochrisikogruppe zu erreichen. Alle Hepatoblastome der Stadien I und II wurden primär reseziert und adjuvant mit zwei Zyklen CDDP, IFO und DOXO (IPA) behandelt. Stadium III-Tumoren erhielten präoperativ zwei Zyklen IPA und wurden auf ihre Resektabilität reevaluiert. Bei resektablem Befund strebte man die primäre chirurgische Resektion an und verabreichte postoperativ einen weiteren Zyklus IPA. Bei nicht resektablem Befund wurde zunächst ein weiterer Zyklus IPA verabreicht. Auf Ansprechen des Tumors auf die zusätzliche Gabe wurde die chirurgische Resektion durchgeführt und postoperativ ein weiterer Zyklus IPA verabreicht. Bei Nichtansprechen auf das IPA wurden zusätzlich zwei Zyklen CARBO und VP16 prä- und postoperativ verabreicht.

Bei nicht resektablem Tumor zog man ein Regime aus alternierender Chemotherapie mit CARBO und VP16 und anschließender Stammzelltransplantation vor. 50-60% der Hepatoblastome zeigten ein Ansprechen auf CARBO/VP16.

1.6.1.2 Chemotherapie nach SIOPEL

Die SIOPEL-Gruppe führte die erste Europa-weite prospektive Studie durch, im Rahmen derer sich ein signifikant besseres Ergebnis für Patienten mit Chemotherapie und verspäteter Chirurgie zeigte. In der SIOPEL-1-Studie wurden Cisplatin und das Platinumderivat Doxorubicin als die effektivsten zytotoxischen Wirkstoffe beim Hepatoblastom identifiziert und erzielten im Vergleich zu dem bis dahin verwendeten Regime genauso gute Ergebnisse, reduzierten aber das Nebenwirkungsspektrum deutlich. Die Standardrisikogruppe erhielt vier Zyklen präoperative Chemotherapie mit CDDP und DOXO (PLADO), gefolgt von chirurgischer Resektion und anschließend erneuter Gabe von zwei Zyklen PLADO. Im Rahmen der Folgestudien konnte für die Standardrisikogruppe auch Abstand von DOXO genommen werden, da die Ergebnisse mit Cisplatin als Monotherapie nicht schlechter waren als

PLADO [15]. Trotz der Erfolge in der Standardrisikogruppe, waren die Ergebnisse bei den Hochrisikopatienten mit Fünfjahresüberlebensraten von 28% bis 46% sehr unbefriedigend. So wurden weitere Studien zur Verbesserung durchgeführt. Die aktuellste Studienlage (SIOPEL-4-Protokoll) zum Zeitpunkt unserer Datenerfassung für das Hepatoblastom der Hochrisikogruppe sah sieben alternierende Zyklen von CDDP und DOXO präoperativ (Zyklus A) vor. Zehn Tage nach Abschluss des ersten Zyklus fand eine Reevaluation und Stadieneinteilung mittels MRT (POSTTEXT) statt. Bei nicht resektablem Befund in der POSTTEXT-Evaluation wurden weitere Zyklen DOXO und CARBO (Zyklus B) verabreicht. Die Patienten, die präoperativ nicht den Zyklus B erhielten, wurden postoperativ mit sechs Zyklen DOXO und drei Zyklen CARBO therapiert. Unter diesem Regime waren bei 79% der Patienten eine komplette Remission, ein 3-Jahres-Ereignisfreies Überleben von 76% und ein 3-Jahres-Gesamtüberleben von 83% zu erzielen.

Die unten aufgeführte Tabelle, zeigt die Verbesserung der Chemotherapie für die Hochrisikogruppe in den SIOPEL Studien.

	SIOPEL 1	SIOPEL 2	SIOPEL 3	SIOPEL 4
Response rate	78%	76%	77.5%	97%
R0 resection rate	58%	66%	69%	87%
EFS 3 years	45%	47%	65%	80%
OS 3 years	57%	52%	73%	82%
EFS metastatic	28%	44%	56%	80%
EFS PRETEXT 4	46%	61%	68%	81%

Abbildung 5 EFS, event-free survival; OS, overall survival; Pretext, pre-treatment extent of tumor; SIOPEL, international childhood liver tumors strategy group. Modifiziert nach "Hepatoblastoma state of the art: pathology, genetics, risk stratification, and chemotherapy" Czauderna P, et al *Opin Pediatr* 2014, 26:19–28

Trotz der Erfolge der Chemotherapie, ist die komplette chirurgische Resektion des Hepatoblastoms und der Tumormetastasen der wichtigste prognostische Faktor für das Überleben in der Behandlung des kindlichen Lebertumors.

1.6.1.3 Chemotherapie nach dem PHITT-Protokoll

Seit August 2017 nehmen die drei Studiengruppen SIOPEL, COG und JPLT am PHITT-Protokoll teil. Hiermit werden in Zukunft alle Studiengruppen ihre Patienten nach gleichem Schema therapieren und die Unterschiede werden aus der Welt geschaffen werden. Das PHITT-Protokoll gliedert die Patienten je nach Tumorstadium in verschiedene Arme. Hiernach findet die jeweilige Therapie statt. Das PHITT-Protokoll näher zu beschreiben ist für diese Arbeit irrelevant, da zum Zeitpunkt dieser Doktorarbeit die Patienten nach den oben aufgeführten Therapieprotokollen behandelt wurde.

1.6.2 Chirurgische Resektion

Die chirurgische Resektion ist einer der ausschlaggebenden prognostischen Faktoren für das ereignisfreie Überleben und Gesamtüberleben der Hepatoblastompatienten. Sie sollte unter Beachtung der Grundprinzipien der Leberchirurgie unter Einhaltung der anatomischen Lebergrenzen erfolgen. Dieser Erkenntnis liegen die Ergebnisse der HB89 und HB94 Studien zugrunde, die zeigten, dass Patienten mit atypischer, nicht-anatomischer Resektion oder Wedge-Resektionen postoperativ Tumorresiduen aufzeigten und eine schlechtere Prognose aufwiesen als Patienten, die anatomisch reseziert wurden [16].

Die Frage des mikroskopischen Tumorrestes wird zwischen den verschiedenen Studien kontrovers diskutiert [17]. Unstrittig ist jedoch, dass das chirurgische Ziel die mikroskopisch komplette Resektion (R0) ist.

Zur Evaluation der Resektabilität und Risikostratifizierung des Tumors werden die Möglichkeiten der radiologischen Diagnostik genutzt. Die schnittbildgebende Diagnostik, wie die Computertomographie und Magnetresonanztomographie, ermöglichen neben zusätzlichem Informationsgewinn mittels Kontrastmittelgabe,

z.B. auch virtuelle Verfahren im Rahmen der OP Planung (z. B. MEVIS-Rekonstruktionen) einzusetzen. Hiermit sind die Möglichkeiten der Darstellung der Risikoabstände zwischen Tumor und Gefäßen, eine virtuelle Resektionsplanung und eine individualisierte Darstellung der Leberanatomie gegeben. Neben einer genauen Darstellung der Leberanatomie kann durch Volumetrie eine Aussage über die verbleibende restliche Leberfunktion bei geplanten erweiterten Resektionen getroffen werden. So kann man im Voraus einer eventuell drohenden akuten Leberinsuffizienz vorbeugen, und im Falle einer zu erwartenden ungenügenden Restfunktion eine primäre Transplantation in die Überlegungen einbeziehen.

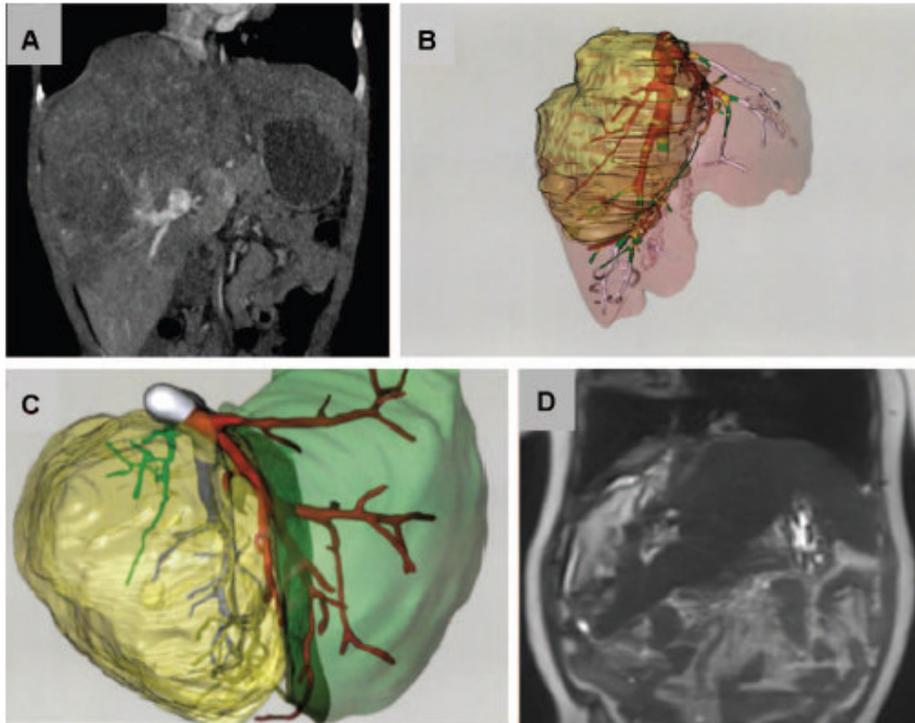


Abbildung 6:

20 Monate altes Mädchen mit einem POST-TEXT-III-HB. Die Patientin erhielt eine dosisadaptierte Carboplatin-Monotherapie aufgrund einer schwerwiegenden Niereninsuffizienz. A, CT-Kontrastmitteluntersuchung nach zwei Zyklen Chemotherapie. B, Virtuelle Rekonstruktion basierend auf CT-Bildgebung (MEVIS), die die Leber mit Tumorbefall darstellt und eine Risikoanalyse der Lebervenen darstellt (grün entspricht 5- 10mm Abstand vom Tumor, gelb 2-5mm und rot <2mm). C, eine detailliertere Darstellung der Lebervenen mit simulierter Resektionslinie. D, postoperative MRT-Untersuchung nach erweiterter Rechtsresektion. Die Histologie ergab ein gemischtes (epithelial/mesenchymal) HB, mit vitalen Tumorzellen. Nach chirurgischer Resektion erhielt das Mädchen eine dosisadaptierte Chemotherapie mit Cisplatin/Doxorubin. Dennoch tauchten im Verlauf zwei pulmonale Metastasen auf, die chirurgisch reseziert wurden. Das Mädchen erhält aktuell Chemotherapie für ein erneutes pulmonales Rezidiv (follow-up 9 Monate)

Diese Abbildung wurde schon veröffentlicht in „POST-TEXT III and IV Hepatoblastoma: Extended Hepatic Resection Avoids Liver Transplantation in Selected Cases“. Ann Surg. 2017 Aug;266(2): 318-323.doi: 10.1097/ SLA. 0000000000001936. Fuchs J, Cavdar S, Blumenstock G, Ebinger M, Schäfer JF, Sipos B, Warmann SW.[18]

In den letzten Jahrzehnten konnten die Ergebnisse der chirurgischen Resektion mit unterschiedlichen Manövern verbessert werden. Auf einige Fortschritte soll näher eingegangen werden. Ein banales, aber in Notfällen lebensrettendes Manöver ist das Pringle-Manöver. Hier wird am Anfang des Eingriffes die Leberpforte frei präpariert, mit einem Gefäßloop umschlungen und eine Drossel angelegt. Außerdem werden auch Drossel um die infrahepatische VCI und suprahepatische VCI angelegt, wodurch im Bedarfsfall eine komplette vaskuläre

Extraktion der Leber ermöglicht wird. Ausklemmen hat hierbei bei Beachtung der wesentlichen Aspekte der Leberchirurgie keine negativen Auswirkungen auf die postoperative Leberfunktion [19]. Während der Parenchymphase kann somit die Blutversorgung der Leber für eine bestimmte Zeit unterbrochen und einem großen Blutverlust des Patienten vorgebeugt werden. Als Parenchymphase, wird der Abschnitt der Leberresektion bezeichnet, in der das Lebergewebe zwischen Tumorbefallenem Anteil und verbleibendem Restgewebe durchtrennt wird. Neben der Durchtrennung des Lebergewebes ist es in dieser Phase essentiell die intrahepatischen Blutadern zu versorgen bzw. zu erhaltende Gefäße und Gallewege zu schonen. Die Arbeit der Chirurgen und des Chirurgen insbesondere beim Realisieren der Parenchymphase kann mit Hilfe unterschiedlicher Geräte durchgeführt werden. Geräte wie Ligasure (Covidien, Mansfield, MA), Hydro-Jet (ERBE, Tübingen, Deutschland), Argon oder Infrarot Beam Coagulator und der CUSA finden heutzutage Einsatz in der Leberchirurgie. Der CUSA (Cavitation ultrasonic surgical aspirator) zum Beispiel ist ein Ultraschall-Skalpell, das gleichzeitig koaguliert, schneidet und das Parenchym mit Wasser spült. All diese Geräte sollen der Reduktion des Blutverlustes dienen. Der jeweilige Einsatz hängt von individuellen Umständen der Leberanatomie sowie von den Vorzügen der Operateure ab.

Zusätzliche Genauigkeit in Bezug auf die Tumorfreiheit der Resektionsränder kann durch die intraoperative Ultraschalldiagnostik (IOUS, intraoperative ultrasound) erreicht werden. Felsted et al. zeigten in bis zu 21% ihres Patientenkollektivs diskordante Befunde zwischen der präoperativ durchgeführten MRT-Diagnostik und den intraoperativ mittels Ultraschalldiagnostik vorgefundenen Befunden. In drei Fällen wurde die Operationsstrategie geändert [20]. Die intraoperative Ultraschalldiagnostik ist somit ein durchaus lohnenswertes Werkzeug zur präzisen Durchführung der Leberresektion.

Alle Patienten mit einem Hepatoblastom sollten daher in einem Zentrum mit erfahrenen Leberchirurgen behandelt werden, die über eine ausreichende chirurgische Expertise verfügen.

Die SIOPEL-Gruppe legte bisher die chirurgische Strategie nach dem PRETEXT-Stadium fest, d.h. vor Chemotherapie. Die jeweilige chirurgische Strategie beachtete dabei Veränderungen am Tumor durch Chemotherapie nur bedingt. Wohingegen das chirurgische Vorgehen bei der GPOH nach Chemotherapie festgelegt wurde (POSTTEXT). Deswegen wurden in der GPOH weniger LTX durchgeführt als bei der SIOPEL.

In Bezug auf die Chirurgie des metastasierten Tumorleidens gibt es noch kein international etabliertes Vorgehen. 20% der Patienten weisen bei Diagnosestellung Lungenmetastasen auf. Für Lungenrundherde, die in der nach neoadjuvanter Chemotherapie durchgeführten CT-Diagnostik noch nachzuweisen sind, wird die Empfehlung zur chirurgischen Resektion ausgesprochen. Studien zeigten, dass nach erfolgter chirurgischer Resektion der Hepatozyten stimulierende Wachstumsfaktor (HGF) ausgeschüttet wird. Dieser stimuliert das Wachstum, die Invasion, die Motilität, die Differenzierung und die Angiogenese der Hepatozyten. Außerdem ist bekannt, dass Patienten mit einem Hepatoblastom erhöhte Serum HGF Werte haben, die nach chirurgischer Resektion zusätzlich noch ansteigen. Hepatoblastomzellen reagieren auf das HGF mit Migration, Invasion und verlängertem Überleben [21]. Außerdem konnten Grotegut et al. zeigen, dass das HGF Hepatoblastomzellen vor Chemotherapie-induzierter Apoptose schützt. Die oben genannten Punkte würden die einzeitige Resektion des Primärtumors und der Metastasen unterstützen.

Trotz dieser Erkenntnisse präferieren manche Chirurginnen und Chirurgen ein zweizeitiges Vorgehen mit Resektion der Lungenmetastasen nach erfolgter primärer Chirurgie der Haupttumormanifestation [22]. Andere bevorzugen die primäre Resektion der Lungenmetastasen gefolgt von der großen Leberchirurgie. Sie erhoffen sich dadurch die Wachstumsstimulation und Tumorzellproliferation, die durch das HGF getriggert werden, zu vermeiden [23]. Eine dritte Gruppe wiederum favorisiert das einzeitige Vorgehen mit simultaner großer Leberchirurgie und Metastasenresektion [24]. Urla et al. beobachteten in Ihrem Patientenkollektiv, die alle einen simultan durchgeführten Zweihöhleneingriff erhalten haben, ein hervorragendes Gesamtüberleben von

83%. Alle Patienten gehörten der Hochrisikogruppe an. Normalerweise haben Patienten der Hochrisikogruppe eine Gesamtüberlebensrate von 50 bis 60%. Zu diesen guten Ergebnissen tragen unter anderem die radikale Tumorresektion und das frühzeitige Fortführen der Chemotherapie bei.

1.6.3 Klassifikation chirurgischer Komplikationen

Bei der Graduierung der aufgetretenen chirurgischen Komplikationen wurde in der vorliegenden Arbeit die Klassifikation nach Dindo und Clavien verwendet. Die Arbeitsgruppe von Dindo und Clavien haben einen Konsensus zur Definition und Einteilung von postoperativen Komplikationen festgelegt. Mit der unten tabellarisch aufgelisteten Einteilung erreicht man eine Vereinheitlichung der Komplikationen Fächer- und Zentrenübergreifend.

Grade	Definition
Grad I	sämtliche Abweichung von normalem postoperativem Verlauf, ohne Notwendigkeit von Arzneimittel, chirurgischer, endoskopischer oder radiologischer Intervention Erlaubte Therapieregimes: Antiemetika, Antiphlogistika Analgetika, Diuretika, Elektrolytsubstitution und Physiotherapie
Grad II	Der Gebrauch von Arzneimittel außerhalb der bei Grad I aufgeführten
Grad III	Notwendigkeit von chirurgischer, endoskopischer oder radiologischer Intervention
Grad IIIa	Intervention nicht in Allgemeinanästhesie
Grad IIIb	Intervention in Allgemeinanästhesie
Grad IV	lebensbedrohliche Komplikationen (inkl. ZNS-Komplikationen), Notwendigkeit von Intensivtherapie
Grad IVa	Dysfunktion eines Organsystems (inkl. Dialyse)

Grad IVb	Multiorganversagen
Grad V	Tod
Suffix „d“	lang anhaltende Schäden über die Entlassung hinaus

Abbildung 7 Einteilung der postoperativ auftretenden Komplikationen modifiziert nach „Classification of Surgical Complications A New Proposal With Evaluation in a Cohort of 6336 Patients and Results of a Survey“ Dindo D, Demartines N, Clavien PA, *Ann Surg* 2004;240: 205–213

1.6.4 Lebertransplantation (LTX)

SIOPEL empfahl zum Zeitpunkt unserer Studie eine LTX bei primär nicht resezierbaren HB, in der Regel PRETEXT III und IV. Vorausgesetzt wurde eine Response zur Chemotherapie und kein Vorliegen von Fernmetastasen. Sollten Fernmetastasen vorliegen, konnte eine Resektion der Metastasen und anschließend eine LTX in Erwägung gezogen werden. Wie oben auch schon erwähnt, wurde die chirurgische Strategie vor durchgeführter Chemotherapie empfohlen und keine Rücksicht auf den Nach-Chemotherapie-Zustand (POSTTEXT) genommen. Hierbei unterschieden sich SIOPEL und GPOH. Die GPOH legte die chirurgische Strategie nach Chemotherapie fest. Daher war traditionell nach HB-Schema die LTX-Rate geringer als bei SIOPEL. In der PHITT-Studie sind die Unterschiede nun ausgeglichen.

Retrospektiv betrachtet liegen das Langzeitüberleben und das ereignisfreie Überleben für die Patienten nach primärer LTX bei 85 und 82% [27]. In den SIOPEL-3 und -4 Studien wurde eine 3-Jahresüberlebensrate von 75% eruiert [28].

Die Ergebnisse für eine Rescue-LTX sind jedoch viel schlechter. Schnater et al 2002 zeigten, dass eine Rescue-LTX im Vergleich zur primären LTX mit einer Gesamtüberlebensrate von nur 30% nicht den erhofften Therapieerfolg bietet [11]. Unter einer Rescue-LTX versteht man die LTX, die nach partieller Resektion, bei zurückgebliebenem makroskopischem Tumorrest, oder bei einem intrahepatischen Rezidiv durchgeführt wird. Um einer Rescue-LTX

vorzubeugen, sieht es die SIOPEL-Gruppe für gerechtfertigt HBs in höheren Stadien primär zu transplantieren und die Risiken, die eine Transplantation mit sich bringt in Kauf zu nehmen. Diese sind unter anderem die Immunsuppression mit ihren Auswirkungen auf die kindliche Entwicklung. Nicht zu vernachlässigen ist auch die ungeklärte Problematik der sekundären Malignome nach einer Transplantation. Weitere Aspekte sind jedoch zum einen die Knappheit der Organe und der daraus resultierenden Zunahme der Lebendspende mit den nicht unerheblichen Risiken für den Spender. Zum anderen sind auch volkswirtschaftliche Aspekte zu bedenken. Eine Transplantation verursacht bis zu zehnmal mehr Kosten verglichen mit einer Resektion.

In jüngerer Zeit sind Analysen von Resektionen bei eigentlich zur LTX vorgesehenen Patienten durchgeführt worden, die vergleichbare Ergebnisse liefern. Jedoch ist es wichtig diese Analysen in größeren Kollektiven mit längerem Follow-up abzuklären.

1.7 Ziel der Arbeit

Das Ziel der Arbeit ist die Untersuchung der Ergebnisse von chirurgischen Resektionsverfahren bei Kindern mit fortgeschrittenen HB (PRETEXT III und IV) für die nach SIOPEL-Protokoll eigentlich eine primäre LTX vorgesehen wäre.

2. Material und Methodik

Dieses Patientenkollektiv wurde zum Teil schon veröffentlicht in „POST-TEXT III and IV Hepatoblastoma: Extended Hepatic Resection Avoids Liver Transplantation in Selected Cases. Ann Surg. 2017 Aug;266(2): 318-323.doi: 10.1097/ SLA. 0000000000001936. Fuchs J, Cavdar S, Blumenstock G, Ebinger M, Schäfer JF, Sipos B, Warmann SW.“[18]

2.1. Patienten

Eingeschlossen in die vorliegende Arbeit wurden alle Patienten mit HB, die nach Chemotherapie ein Stadium POSTTEXT III oder IV hatten und die zwischen 1992 und 2013 unter der Verantwortung des derzeitigen ärztlichen Direktors der Abteilung für Kinderchirurgie und -urologie der Universitätskinderklinik Tübingen operiert wurden. In der retrospektiven Analyse wurden Patientencharakteristika evaluiert genauso wie Tumorcharakteristika, Therapiedaten, chirurgische Daten sowie Komplikationen und Onkologisches Outcome.

2.2. Datenerfassung

Die Datenerfassung erfolgte retrospektiv anhand OP-Bücher, Patientenakten und Studienakten.

2.3. Statistische Auswertung

Die Datenanalyse wurde mit dem statistischen Software-Paket JMP 11.2 durchgeführt (SAS Institute, Cary, NC). Kategorische Daten werden als Werte und Prozentsätze präsentiert und abhängige kontinuierliche Daten sind zusammengefasst mit dem Median und dem Range. Die Überlebensanalyse wurde mit der Kaplan-Meyer-Methode durchgeführt. Die Überlebensdaten werden in Kaplan-Meyer-Kurven dargestellt und die Schätzungen sowohl für

das 5-jährige Ereignis-freie Überleben (EFS) als auch für das Gesamtüberleben (OS) werden mit 95%-Konfidenzintervallen (CIs) angegeben.

2.4. Ethikvotum

Die vorliegende Arbeit wurde nach Zustimmung der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät (Nr. 741/2015b02 und 138/2019b02) durchgeführt.

3. Ergebnisse

Die unten aufgeführten Ergebnisse wurden zum Teil schon veröffentlicht in „POST-TEXT III and IV Hepatoblastoma: Extended Hepatic Resection Avoids Liver Transplantation in Selected Cases. Ann Surg. 2017 Aug;266(2): 318-323.doi: 10.1097/ SLA. 0000000000001936. Fuchs J, Cavdar S, Blumenstock G, Ebinger M, Schäfer JF, Sipos B, Warmann SW.“[18]

3.1. Patienten-assoziierte Daten

Wir analysierten 33 Patienten mit Stadium POSTTEXT III und IV, die wir zwischen den Jahren 1992 und 2013 behandelten. Die Geschlechterverteilung zwischen Mädchen und Jungen lag bei 14/33 zu 19/33. Das mediane Alter bei Diagnosestellung betrug 22 Monate (Range 0,2 bis 92 Monate) und das mediane Gewicht 11,4kg (Range 3 bis 17,3kg). Alle Patienten außer von zweien erhielten eine neoadjuvante und adjuvante Chemotherapie auf die weiter unten näher eingegangen wird. Das mediane Follow-up unseres Kollektivs betrug 28,5 Monate (Range 4 bis 188 Monate).

3.2. Tumorspezifische Daten

21 Patienten wiesen ein POSTTEXT III und zwölf Patienten ein POSTTEXT IV auf. Die Tumore hatten ein medianes Volumen von 255 ml (Range 103-900 ml) bei Diagnosestellung. Das mediane Tumolvolumen zum Zeitpunkt der OP hingegen betrug 137,5ml (Range 11 bis 567 ml). Entsprechend verhielt sich auch der AFP-Wert. Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung lag er im Medianen bei 186229 µg/l (Range 1149-1299925 µg/l), wohingegen er sich zum Zeitpunkt der OP nur noch bei 146,5 µg/l befand (Range 5-33448 µg/l). Gefäßaffektionen lagen bei 42,42% der Patienten vor. Bei sieben Patienten waren die Lebervenen oder die Vena cava inferior (VCI), bei vier Patienten die Portalvene (PV) und bei drei Patienten waren sowohl die PV als auch die VCI befallen.

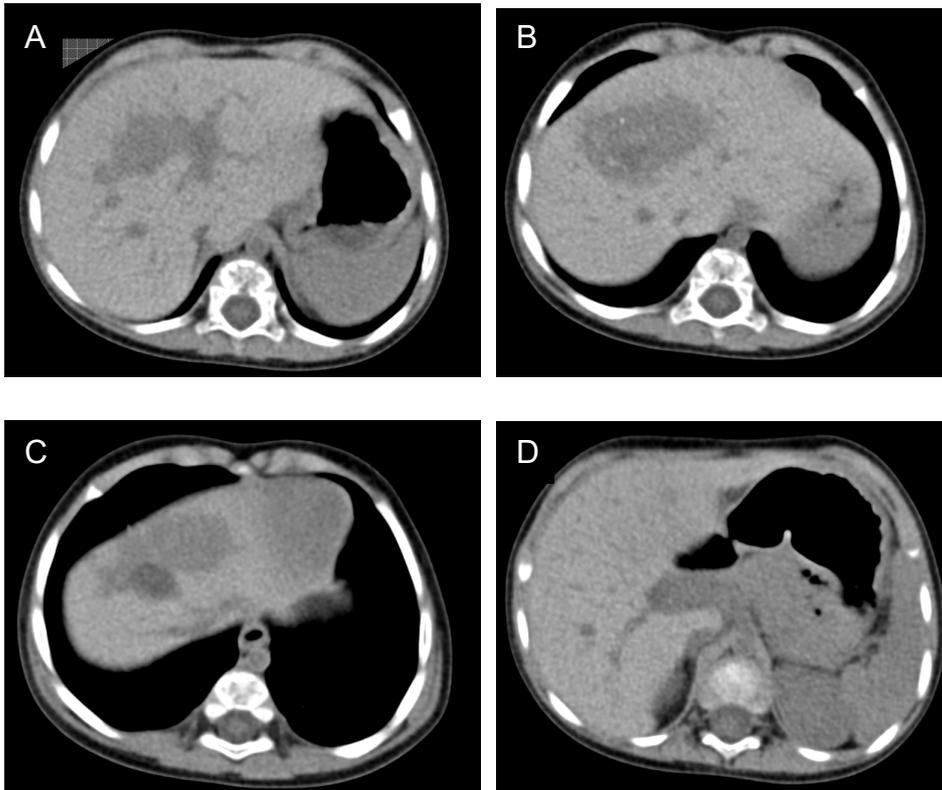


Abbildung 8 CT-Bildgebung bei Diagnosestellung eines PRETEXT III-HB mit multifokalen Herden bei einem 6 Monate alten Jungen. A,B, C größter zentral sitzender Tumor. D, weiterer Herd in Segment II. Diese Abbildung wurde schon veröffentlicht in „POST-TEXT III and IV Hepatoblastoma: Extended Hepatic Resection Avoids Liver Transplantation in Selected Cases. Ann Surg. 2017 Aug;266(2): 318-323.doi: 10.1097/ SLA. 0000000000001936. Fuchs J, Cavdar S, Blumenstock G, Ebinger M, Schäfer JF, Sipos B, Warmann SW.“[18]

3.3. Ausdehnung bei Diagnose

Zwei Patienten fielen im Rahmen des Stagings mit vergrößerten Lymphknoten auf. Bei einem Patienten wiesen periportale Lymphknoten und bei einem weiteren pulmonale Lymphknoten einen Tumorbefall auf.

Bei 18 von 33 (54,55%) Patienten lag eine multifokale Tumorausdehnung vor. Dreizehn von 33 (39,39%) Patienten litten bei Diagnose unter einem metastasierten Tumorleiden. Die Metastasen waren alle in der Lunge lokalisiert. Acht der dreizehn Patienten erhielten einen simultanen Zweihöhleneingriff mit Tumorresektion und Entfernung der pulmonalen Metastasen in einer Narkose. Sechs dieser Patienten wiesen intraoperativ palpable Metastasen auf,

wohingegen zwei keinen Befund mehr aufwiesen. Bei vier Patienten waren nach der Chemotherapie in der Computertomographie keine Metastasen mehr nachweisbar, sodass von einer Heilung diesbezüglich auszugehen war.

3.4. Neoadjuvante Chemotherapie

31 von 33 Patienten erhielten entsprechend der oben angesprochenen Regime (HB-89, HB-94, HB-99, SIOPEL) präoperative Chemotherapie. Bei zwei der Patienten wurde aufgrund des zu jungen Patientenalters von einigen Lebenstagen, des geringen Körpergewichtes von 3200 und 3000 Gramm bei Diagnosestellung, und der bei einer der beiden Patienten zusätzlich vorliegenden günstigen Histologie des differenziert fetalen Subtyps, auf eine neoadjuvante Chemotherapie verzichtet.

26 der 31 Patienten (83,87%), die eine Chemotherapie erhielten, zeigten PR, zwei (6,45%) von 31 Patienten zeigten SD und ein Patient zeigte PD. Die Daten zu zwei der Patienten waren uns nicht zugänglich, da die Chemotherapie im Ausland stattgefunden hat.

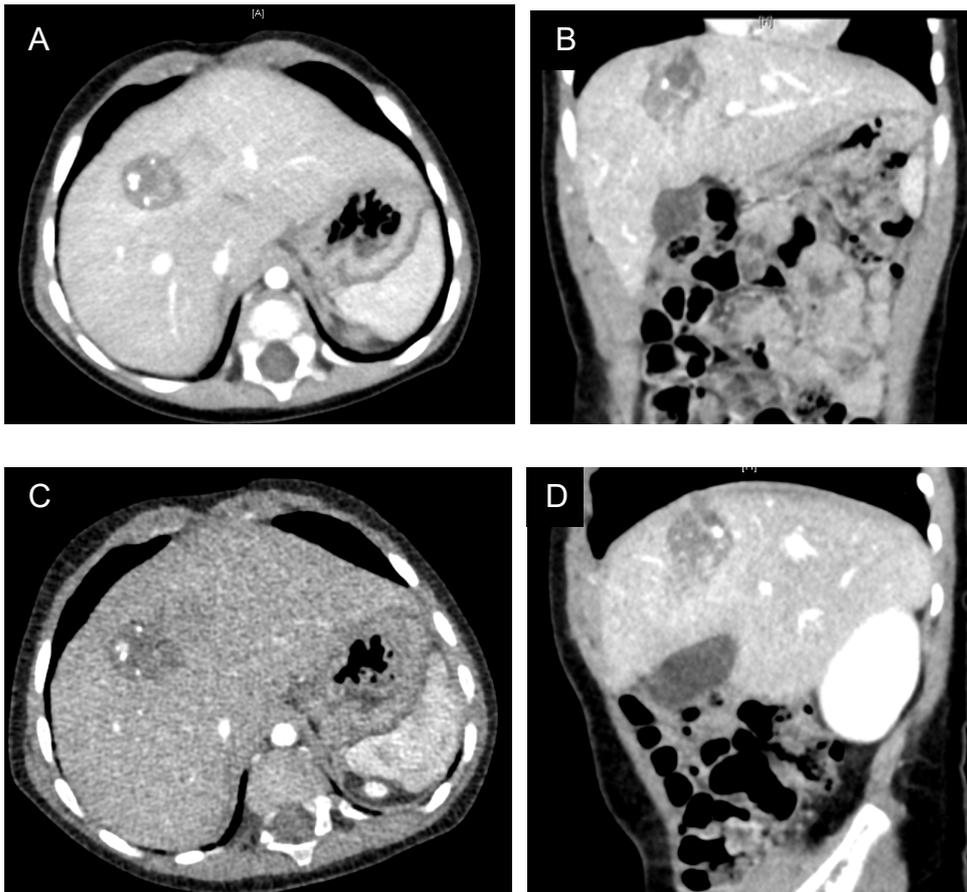


Abbildung 9 CT-Bildgebung nach neoadjuvanter Chemotherapie desselben männlichen Patienten. A,C Tumorherd in der coronaren Ebene in T1- und T2-Wichtung. B, Tumorherd in der frontalen Ebene. D, Tumorherd in sagittaler Ebene.

Diese Abbildung wurde schon veröffentlicht in „POST-TEXT III and IV Hepatoblastoma: Extended Hepatic Resection Avoids Liver Transplantation in Selected Cases. Ann Surg. 2017 Aug;266(2): 318-323.doi: 10.1097/ SLA. 0000000000001936. Fuchs J, Cavdar S, Blumenstock G, Ebinger M, Schäfer JF, Sipos B, Warmann SW.“[18]

3.5. Chirurgie-bezogene Daten

31 unserer 33 (93,94%) Patienten erhielten eine primäre Resektion, wohingegen zwei Patienten (6,06%) einer Hepatektomie und primärer Lebertransplantation (LTX) unterzogen wurden.

Acht Patienten erhielten eine Hemihepatektomie rechts, wobei bei sechs dieser Patienten die Lebersegmente V bis VIII reseziert wurden. Bei einem Patienten wurde zusätzlich noch das Segment I reseziert, wohingegen bei einem Patienten Segment VIII komplett und V zum Teil erhalten werden konnte.

Zwei Patienten erhielten eine Hemihepatektomie links. Bei einem Patienten wurden Segmente I bis III reseziert und bei dem anderen nur II und III.

Eine Trisektorektomie (TSE) wurde bei insgesamt 21 Patienten durchgeführt, wobei bei sechsen eine linksseitige und bei 15 eine rechtsseitige TSE durchgeführt wurde. Je nach Tumorbefall wurde eine individualisierte Resektion der Segmente durchgeführt.

In der Gruppe der linksseitigen TSE's fanden jeweils Resektionen der Segmente II bis VI, II bis V und VIII, I bis V, I bis V und VIII, II bis IV und VIII und zu guter Letzt I bis V statt.

Die Segmente, die bei einer erweiterten Rechtsresektion entfernt wurden, sind entsprechend auch vielfältig. Zehn Patienten erhielten eine Resektion der Segmente IV bis VIII, bei dreien wurde zusätzlich Segment I mitreseziert. Ein Patient erhielt eine Resektion der Segmente IV, V und VIII und ein Patient der Segmente IVa bis VIII und ein Teil des III. Segments aufgrund von intraoperativer Demarkierung.

Das mediane Alter zum Operationszeitpunkt lag bei 23 Monaten (Range 0,3-94 Monate). Intraoperativ wurden im Medianen 350 ml Fremdblut (Range 150 bis 1800 ml) und 400 ml FFP (Range 200 bis 800 ml) verabreicht. Die mediane OP-Zeit betrug 4h 10min (Range 1h 30min bis 10h 46min). Neun Patienten sind auf der Intensivstation direkt postoperativ extubiert und am ersten postoperativen Tag auf die kinderchirurgische Normalstation verlegt worden. Die restlichen Patienten sind im Medianen 15 h 30min nachbeatmet worden (Range 3h 35min bis 22 Tage) und hatten einen Intensivaufenthalt im Medianen von vier Tagen (Range 2 bis 32 Tage).

Im Medianen befanden sich die Patienten unseren Kollektivs 20 Tage (Range 7 bis 45 Tage) in stationärer Behandlung.

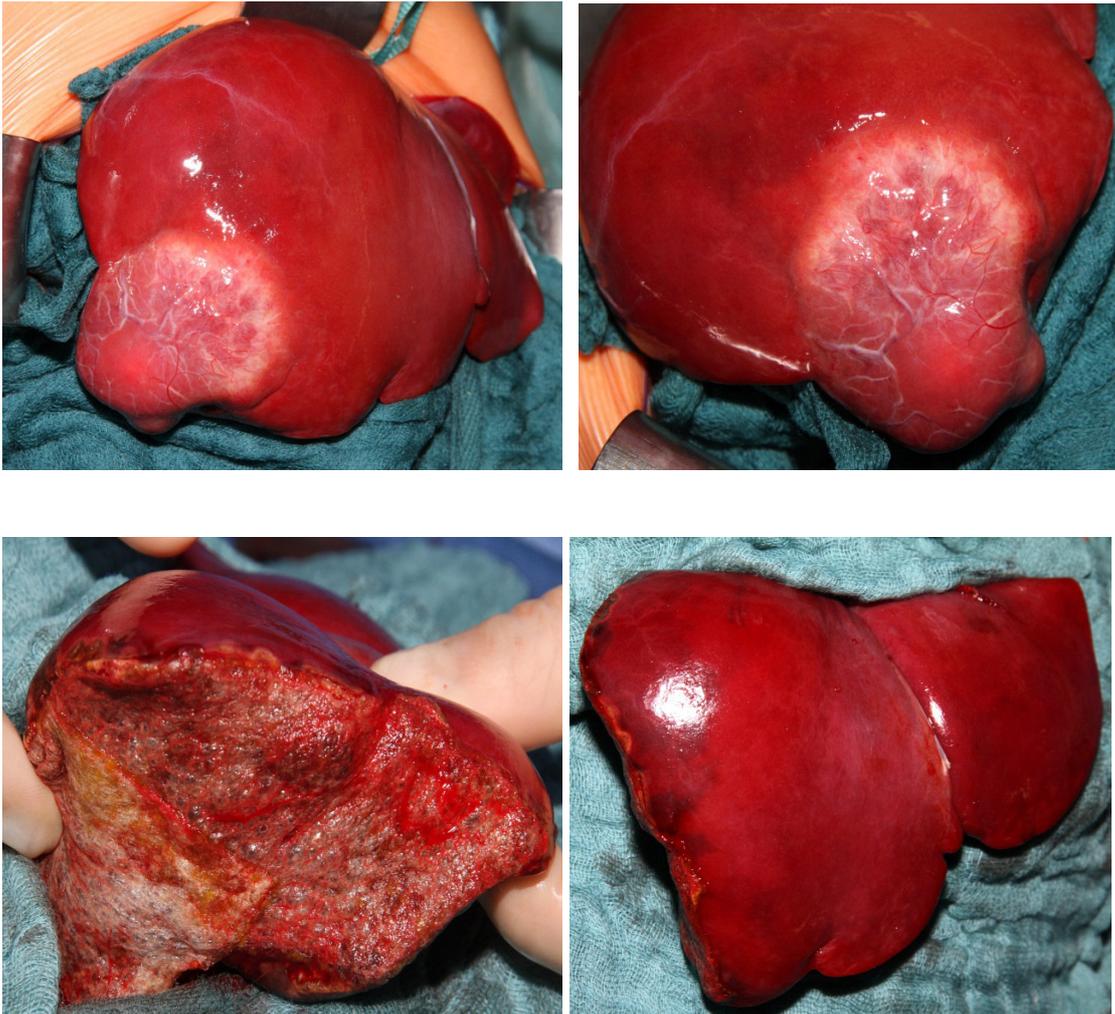


Abbildung 10 Intraoperative Bildgebung der Leber mit Tumorbefall eines 12-Monate alten Jungen mit einem POSTTEXT III-HB.

Diese Abbildung wurde schon veröffentlicht in „POST-TEXT III and IV Hepatoblastoma: Extended Hepatic Resection Avoids Liver Transplantation in Selected Cases. Ann Surg. 2017 Aug;266(2): 318-323.doi: 10.1097/ SLA. 0000000000001936. Fuchs J, Cavdar S, Blumenstock G, Ebinger M, Schäfer JF, Sipos B, Warmann SW.“[18]

3.6. Komplikationen (Einteilung nach Dindo&Clavien)

Zehn von 33 Patienten hatten postoperativ interventionsbedürftige Komplikationen nach Dindo und Clavien Grad IIIb. Fünf der Patienten entwickelten eine Galleleckage, wobei zwei mittels ERCP und Stentanlage zu managen waren. Ein Patient musste eine Relaparotomie erhalten und ein weiterer wurde unter Ultraschallkontrolle drainiert.

Eine Patientin entwickelte Nekrosen der großen Gallengänge, sodass eine sekundäre Hepatektomie und LTX durchgeführt wurde. Die initiale Operation dieser Patientin fand nicht in unserem Hause statt.

Drei Patienten entwickelten vaskuläre Komplikationen, die mit einer erneuten Laparotomie und Revision der Gefäßanastomose behandelt wurden. Eine Patientin entwickelte postoperativ ein Serom, das drainiert wurde. Postoperative Gaben von Erythrozytenkonzentraten oder anderen Blutbestandteilen wurde in diesem Zusammenhang nicht als Komplikation gewertet, da in der Leberchirurgie mit der Gabe von Blutprodukten durchaus zu rechnen ist und dies keine Seltenheit darstellt.

3.7. Histologie

Die histologische Aufarbeitung zeigte, dass bei 26 unserer Patienten ein epithelialer gemischt fetal/embryonaler Subtyp vorlag, wobei einer dieser 26 eine HCC-Komponente aufwies. Ein Patient wies einen fetalen und ein Patient einen kleinzelligen Subtyp auf. Alle Patienten erhielten eine R0-Resektion und die Resektionsränder der Präparate waren komplett tumorfrei. Bei drei Patienten zeigte die histologische Aufarbeitung einen komplett avitalen residuellen Tumor. Die restlichen Tumoren zeigten eine mediane Vitalität von 40% (Range 1- 75%).

3.8. adjuvante Chemotherapie

31 unserer 33 Patienten erhielten postoperativ chemotherapeutische Mittel nach den oben näher aufgeführten Chemotherapieregimes (HB-89, HB-94, HB-99 und SIOPEL). Ein Patient erhielt aufgrund hoher Enzymwerte und der andere auf Ablehnung seitens der Eltern keine Chemotherapie.

3.8.1. Chemotherapie-assoziierte Komplikationen

Insgesamt litten sieben Patienten unter Chemotherapie-Assoziierten Nebenwirkungen. Bei sechs der Patienten entstanden Nebenwirkungen verursacht durch Cisplatin. Vier der sechs Patienten erlitten einen Hörverlust im Hochtonbereich. Ein Patient entwickelte eine akute Niereninsuffizienz und ein weiterer anhaltende Tachykardien.

Ein Patient starb in Aplasie im Rahmen des zweiten adjuvanten Chemotherapiezyklus.

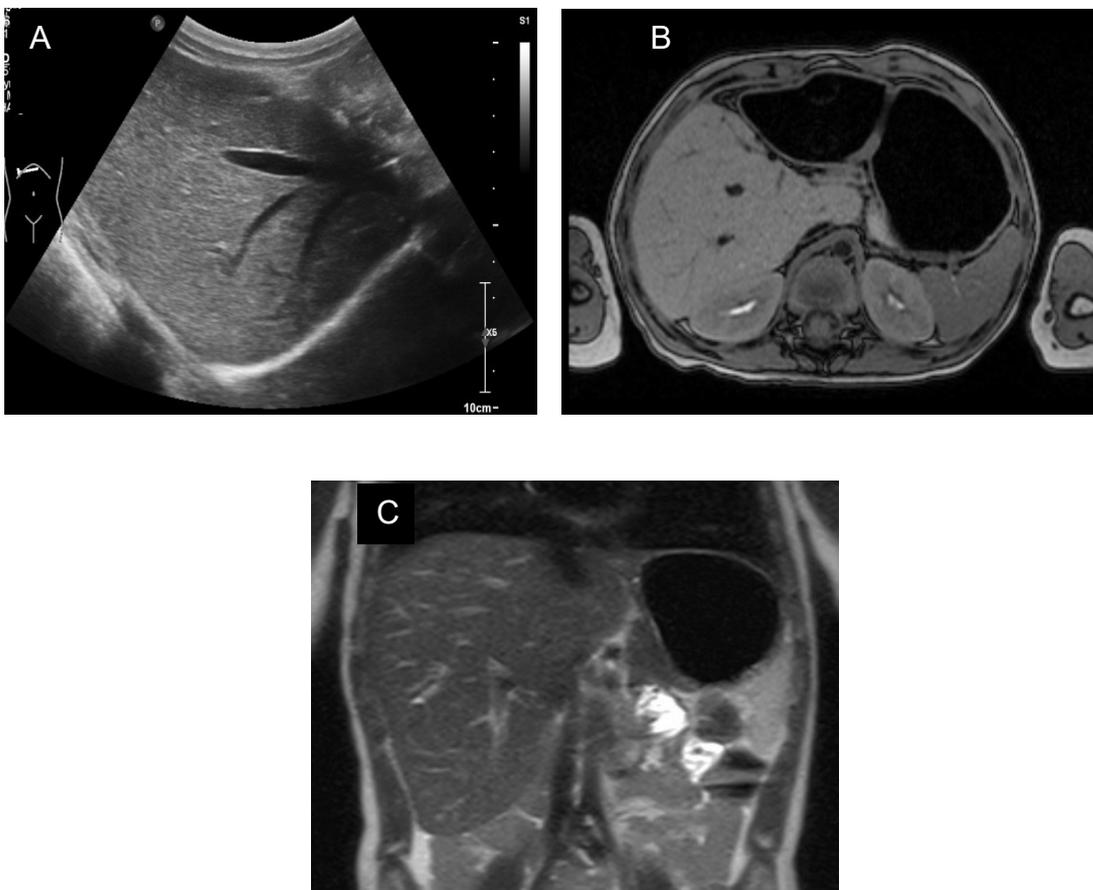


Abbildung 11 Postoperatives Imaging nach erweiterter Linksresektion des inzwischen 12 Monate alten Jungen. A, sonographische Darstellung der Leber ohne Nachweis eines Tumorrezidivs. B, coronare Schnittenebene der MRT-Untersuchung der Leber, ohne Nachweis eines Rezidivs. C, frontale Schnittenebene der MRT-Untersuchung.

Diese Abbildung wurde schon veröffentlicht in „POST-TEXT III and IV Hepatoblastoma: Extended Hepatic Resection Avoids Liver Transplantation in Selected Cases. Ann Surg. 2017 Aug;266(2): 318-323.doi: 10.1097/ SLA. 0000000000001936. Fuchs J, Cavdar S, Blumenstock G, Ebinger M, Schäfer JF, Sipos B, Warmann SW.“[18]

3.9. Tumorrezidive und klinischer Verlauf

Neun der 33 (27,27%) Patienten entwickelten ein Tumorrezidiv. Der mediane AFP-Wert bei Diagnose des Rezidivs lag bei 701 µg/l, (Range ausgehend von normalen AFP-Werten bis 90.000 µg/l). Fünf dieser Patienten starben aufgrund der Rezidiverkrankung. Vier Patienten entwickelten solitäre Lungemetastasen. Zwei von diesen wurden nur chemotherapeutisch behandelt und waren im Follow-up von 3 Monaten und 13 Jahren nach Auftreten des Rezidivs ereignisfrei. Bei einem von den vier Patienten wurde das Rezidiv chirurgisch entfernt. Dieser zeigte auch kein erneutes Rezidiv im follow-up von 3 Jahren. Der letzte Patient, der ein Rezidivleiden hatte, hatte bei der histologischen Aufarbeitung des Primärtumors eine gemischte Histologie von Hepatoblastomanteilen mit Komponenten von einem Hepatozellulären Karzinom (HCC). Die histologische Aufarbeitung der Lungenmetastasen zeigte die Histologie eines HCC. Somit war die Prognose für den Patienten schlechter. Obwohl er sowohl Chemotherapie als auch Metastasenresektion erhielt, war der Ausgang drei Monate nach Auftreten des Rezidivs tödlich.

Zwei Patienten litten an Hirnmetastasen und Lungenmetastasen und erhielten beide sowohl Chemotherapie, als auch Metastasenchirurgie. Der Patient mit den Hirnmetastasen wurde zusätzlich einer Strahlentherapie unterzogen, wobei die andere zwei haploidente Stammzelltransplantationen erhielt. Beide Patienten starben aufgrund der Rezidiverkrankung innerhalb der folgenden zwei Jahre.

Zwei Patienten entwickelten gleichzeitig Lokalrezidive und Lungenmetastasen. Einer erhielt keine Therapie auf Ablehnung der Eltern und verstarb innerhalb des ersten Jahres nach Auftreten des Rezidivs. Der andere erhielt sowohl Chemotherapie als auch Resektion der Metastasen und verstarb im zweiten Jahr nach Auftreten des Rezidivs. Die letzte Patientin, die eine Rezidiverkrankung erlitt, hatte Metastasen an der Bauchwand und im Verlauf Lungenmetastasen. Sie erhielt Chemotherapie und Metastasenchirurgie und zeigte im Follow-up normale AFP Werte.

3.10. Onkologisches Outcome der 31 resezierten Patienten

Zur besseren Vergleichbarkeit mit der in der Literatur angegebenen Daten zu primären LTX, wurden unsere Patienten, die eine primäre LTX erhalten haben, rausgenommen und nur die 31 resezierten analysiert worden.

3.10.1. Fünfjahresüberleben der gesamten Population

Die Fünfjahresüberlebensrate für die gesamte Studiengruppe beträgt 76,64%, mit einem medianen Überleben von 8,6 Jahren (102,95 Monaten). Das Fünfjahres Ereignisfreie Überleben für unser Patientenkollektiv beträgt 73,62%, mit einem medianen ereignisfreien Intervall von 10,2 Jahren (122,12 Monaten) (Range 13,08- 133,22 Monate).

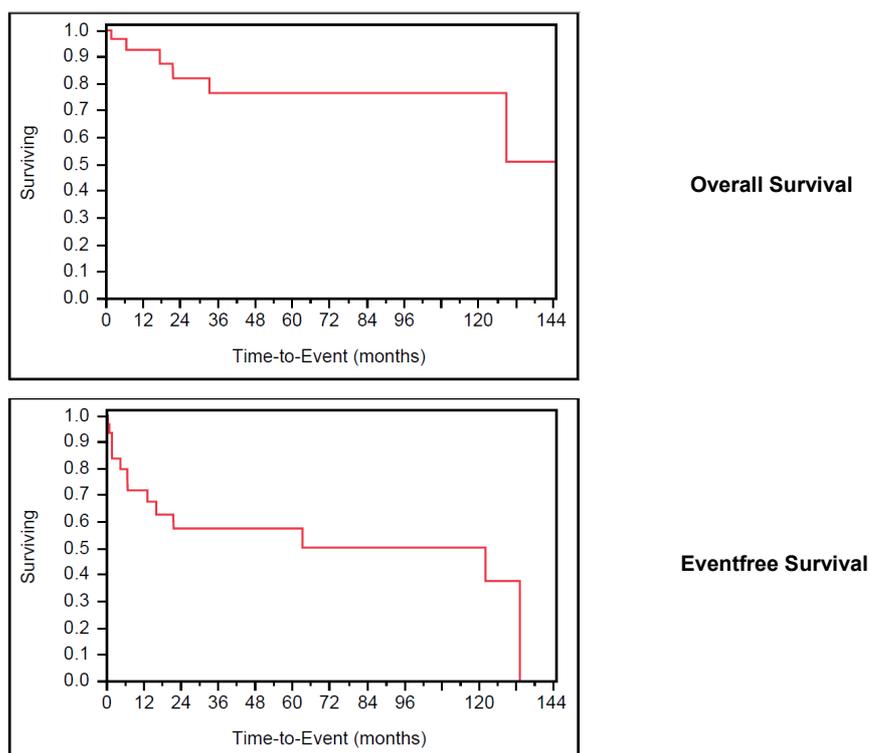


Abbildung 12 Kaplan-Meier-Kurven für event-free survival (EFS) und overall survival (OS) für das gesamte Kollektiv. 5-Y-EFS lag bei 62.2% (95% CI, 43–82); 5-Y-OS lag bei 80.7% (95% CI, 64–98).

Diese Abbildung wurde schon veröffentlicht in „POST-TEXT III and IV Hepatoblastoma: Extended Hepatic Resection Avoids Liver Transplantation in Selected Cases. Ann Surg. 2017 Aug;266(2): 318-323.doi: 10.1097/ SLA. 0000000000001936. Fuchs J, Cavdar S, Blumenstock G, Ebinger M, Schäfer JF, Sipos B, Warmann SW.“[18]

3.10.2. Fünfjahresüberleben nach POSTTEXT-Stadien

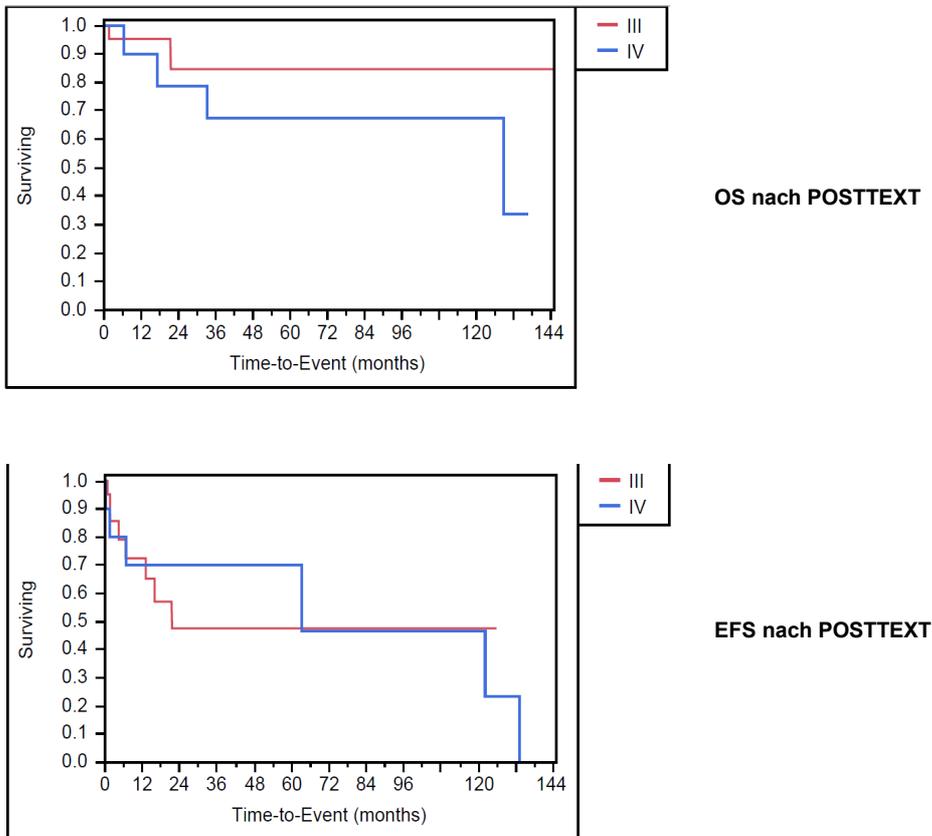


Abbildung 13 Kaplan-Meier-Kurven für OS und EFS aufgegliedert nach POSTTEXT III und POSTTEXT IV. 5-Y-EFS für POSTTEXT III und IV lagen bei 47,6%. 5-Y-OS für POSTTEXT III bei 84,66% und für POSTTEXT IV bei 67,5%.

Diese Abbildung wurde schon veröffentlicht in „POST-TEXT III and IV Hepatoblastoma: Extended Hepatic Resection Avoids Liver Transplantation in Selected Cases. Ann Surg. 2017 Aug;266(2): 318-323.doi: 10.1097/ SLA. 0000000000001936. Fuchs J, Cavdar S, Blumenstock G, Ebinger M, Schäfer JF, Sipos B, Warmann SW.“[18]

4. DISKUSSION

Die Überlebensrate für Patienten mit einem Hepatoblastom wurde über die letzten Jahrzehnte auf Werte bis zu 80 bis 90% verbessert, was im Vergleich zu den frühen 80er Jahren eine Verdopplung bedeutet. Eines der ausschlaggebenden prognostischen Faktoren für das Langzeitüberleben der Patienten ist neben dem Nichtvorhandensein von Metastasen [29], die komplette chirurgische Resektion des Tumors [16]. Bei Diagnosestellung sind jedoch nur 30-40% der Tumoren primär resezierbar. Mit Cisplatin-basierter Chemotherapie kann diese Anzahl erheblich gesteigert werden. So ist es auch der Kombination von neoadjuvanter Chemotherapie und radikaler Chirurgie zu verdanken, dass für Patienten mit einem Hepatoblastom solch gute Gesamtüberlebensraten erreicht werden.

Aus dem Gesamtkollektiv der Patienten müssen jedoch diejenigen der Hochrisikogruppe gesondert betrachtet werden. Diese Patienten haben leider keine vergleichbar guten Ergebnisse, wie die Patienten der Standardrisikogruppe. Alle Patienten, die bei Diagnosestellung ein PRETEXT-Stadium IV, eine Fernmetastasierung, einen Befall der Vena cava inferior oder der Vena portae, einen extrahepatischen Tumorbefall, einen AFP-Level von kleiner als 100/ μ l oder eine Histologie vom kleinzelligen Subtyp aufweisen, werden in die Hochrisikogruppe eingestuft.

Definitionsgemäß ist ein Tumor bei Befall aller vier Sektoren (PRETEXT IV), bei ausgeprägter Multifokalität oder bei zentral lokalisiertem Tumor mit Infiltration der großen Gefäße (PRETEXT III +V/ +P) nicht resezierbar. Mit Verbesserung des chemotherapeutischen Regimes und den Fortschritten der chirurgischen Strategie konnte auch in dieser Gruppe das Outcome deutlich verbessert werden. Im Rahmen der SIOPEL-Studien wurde das chemotherapeutische Regime optimiert, sodass eine Verbesserung des Dreijahres-Gesamtüberlebens von 57% auf 73% erzielt wurde. Es ist nicht von der Hand zu weisen, dass auch der Fortschritt der chirurgischen Möglichkeiten zu einem erheblichen Anteil zu dieser Verbesserung beiträgt.

Das Langzeitüberleben der Patienten, die an einem nicht resezierbaren Hepatoblastom leiden, beträgt nach primärer Lebertransplantation etwa 80%. 30% aller Hepatoblastompatienten fallen potentiell in diese Gruppe. Nach Empfehlung der SIOP Gruppe sollten alle Patienten, die in der PRETEXT-Klassifikation in die Gruppe der nicht resektablen Tumoren fallen, eine Transplantation erhalten. Diese Empfehlung galt zum Zeitpunkt unserer Datenerfassung.

Es gibt zwei harte Argumente, mit der die Empfehlung gerechtfertigt wird. Zum einen untersuchte man die Hepatektomie-Präparate histologisch auf mikroskopische Tumorreste. In der Tat wurden in den Arealen, die nach Chemotherapie radiologisch frei von Tumor waren, mikroskopische Tumorreste nachgewiesen. Zum anderen sind die Ergebnisse der primären Lebertransplantation mit 85 und 82% Langzeit- und ereignisfreiem Überleben im Vergleich zur Rescue-Lebertransplantation von ca. 30% Langzeitüberleben hervorragend. Um das Risiko einer möglichen Rescue-Lebertransplantation bei inkompletter Resektion zu minimieren, sieht die SIOP-Gruppe es gerechtfertigt trotz aller Risiken einer Lebertransplantation dieses Verfahren durchzuführen. Diesem ist entgegenzusetzen, dass alle Patienten, die primär in unserer Klinik eine erweiterte chirurgische Resektion erhalten haben, keine Rescue-Lebertransplantation gebraucht haben. Die einzige Patientin, die in unserem Patientenkollektiv eine sekundäre Lebertransplantation erhielt, wurde primär auswärts mittels einer Hemihepatektomie reseziert. Jedoch ist auch diese Patientin fünf Jahre nach Diagnosestellung am Leben und ereignisfrei.

In Bezug auf das letztere ist zu sagen, dass nicht bewiesen ist, dass bei Vorliegen von einem mikroskopischen Tumorrest zwangsläufig ein Lokalrezidiv auftreten muss. Bei gutem Ansprechen des Hepatoblastoms auf Chemotherapie kann in Betracht gezogen werden, dass solche Tumorreste im Rahmen der adjuvanten Chemotherapie avital sind. Einige Studien unter anderem von Schweinitz et al 1997 konnten darlegen, dass mikroskopische Tumorreste keine negative Auswirkung auf das Überleben der Patienten haben [12]. Eine mögliche Begründung hierfür ist, dass ein mikroskopischer Tumornachweis am Resektionspräparat nicht zwangsläufig gleichbedeutend mit

einem mikroskopischen Tumornachweis am Resektionsrand des Remnants ist, da intraoperativ keine Biopsien entnommen wurden [17].

In unserem Patientenkollektiv hatten drei von 33 Patienten ein Lokalrezidiv. Eine Patientin hatte initial auswärts eine Hemihepatektomie erhalten und wurde bei Auftreten des Lokalrezidivs in unserer Klinik hepatektomiert und einer Rescue-Lebertransplantation unterzogen. Fünf Jahre nach Diagnosestellung war sie ereignisfrei mit einem AFP-Wert von 3 µg/l. Die anderen zwei Patienten wurden 1997 und 1998 operativ versorgt. Beide erhielten eine Trisektorektomie, wobei einer von ihnen aufgrund von Infiltration der Vena cava inferior an der Herz-Lungen-Maschine operiert wurde. Beide Patienten wurden ohne makroskopischen oder mikroskopischen Tumorrest R0-reseziert. Ein Patient erhielt adjuvant zwei Blöcke Carboplatin und Etoposid, der andere ein Block IPA. Der erste entwickelte zehn Monate und der andere acht Monate nach Diagnosestellung ein Lokalrezidiv. Die Resektionsränder bei diesen Patienten waren frei von Tumorzellen mit einem Margin von mindestens 6mm. Das einzige, was man an der Therapie dieser Patienten aussetzen kann, ist das chemotherapeutische Vorgehen. Dieses entsprach durchaus den zu jener Zeit ausgesprochenen Empfehlungen der HB94 Studie. Doch heute weiß man, dass die kombinierte intensivierete Therapie mit Cisplatin und Doxorubicin zu einem deutlich besseren ereignisfreien Überleben führt. So könnte man diskutieren, dass bei optimalem chemotherapeutischem Regime nach den heutigen Standards, diese Patienten ein zumindest längeres ereignisfreies Überleben gehabt, wenn nicht sogar kein Lokalrezidiv erlitten hätten.

An dieser Stelle kann argumentiert werden, dass Patienten mit einer primären Resektion eine radikalere Chemotherapie brauchen und dementsprechend einem höheren Risiko für chemotherapieassoziierte Komplikationen ausgesetzt sind. In unserem Kollektiv erlitten sieben Patienten derartige Komplikationen, wobei sechs von ihnen Cisplatin assoziiert waren. Von den sechs Cisplatin assoziierten Komplikationen handelte es sich bei vieren um Hörverlust im Hochtonbereich. Hierzu haben Brock et al 2018 eine neue Studie veröffentlicht, die zeigt, dass durch Addition von Natrium-Thiosulfat (STS) zur Cisplatin-Therapie dem Hörverlust vorgebeugt werden kann [31].

Die chirurgische Therapie des nicht resezierbaren Hepatoblastoms ist durchaus eine Herausforderung. Wie oben schon erwähnt wird, empfahl die SIOPEL-Gruppe bisher grundsätzlich eine primäre Lebertransplantation anstatt einer erweiterten chirurgischen Resektion. Meyers et al. argumentieren gegen die Durchführung einer erweiterten Resektion mit dem erhöhten operativen Risiko für vaskuläre und allgemeine Komplikationen. Wobei keine genauen Angaben zur Häufigkeit und zum Ausmaß der Komplikationen gemacht werden [23].

In unserem Patientenkollektiv beobachten wir, dass neun postoperativ interventionsbedürftige Komplikationen aufgetreten sind, die nach der Dindo&Clavien Klassifikation als Grad IIIb eingestuft wurden. Alle wurden mit einem Eingriff in Allgemeinanästhesie versorgt und benötigten keinen weiteren Eingriff. Bei vier von neun Patienten wurde eine Relaparotomie durchgeführt. Bei drei dieser vier Patienten wurde die Gefäßanastomose aufgrund von geringen Flussignalen in der postoperativen Dopplersonographie revidiert. Die letzte von vier Patienten hatte eine Galleleckage, die offenchirurgisch versorgt wurde. Die restlichen fünf Patienten wurden interventionell radiologisch in Allgemeinanästhesie versorgt und benötigten keine chirurgische Intervention. Die aufgetretenen chirurgischen Komplikationen in unserem Patientenkollektiv konnten zum einen mit nur einer Allgemeinanästhesie beseitigt werden und zum anderen benötigte nicht jede Komplikation eine sofortige Relaparotomie mit ihren erhöhten Komplikationsrisiken. Durch den Fortschritt der interventionellen Radiologie können eine Reihe von Komplikationen mit geringeren Risiken versorgt werden. Auch in Bezug hierauf ist es wichtig, dass die Kinder in einem Zentrum mit entsprechender Expertise behandelt werden.

Mit den heute vorhandenen Erfahrungen und Mitteln sollten aus unserer Sicht Patienten nicht voreilig als inoperabel eingestuft werden. Eine entsprechende Einschätzung sollte in einem Panel aus Radiologen und pädiatrischen Chirurgen nach entsprechender Evaluation erfolgen. Die empfohlene Therapie der primären Lebertransplantation bringt viele Risiken mit sich. Unter anderem eine relevante perioperative Morbidität und Mortalität; in nicht zu unterschätzendem Maße auch für die Spender der heutzutage in der Regel durchgeführten Lebendspende. Für Patienten mit der Diagnose eines

Malignoms ist sie höher als für Patienten, die aufgrund benigner Erkrankungen, wie zum Beispiel einer Autoimmunhepatitis, eine Lebertransplantation erhalten. Des Weiteren ist das postoperative Komplikationsrisiko für Transplantationen bei diesem Tumorausmaß durchaus erhöht. Vor allem für Tumoren mit Infiltration der großen Gefäße ist ein erhöhtes Abstoßungsrisiko von 50 bis 70% bei Gebrauch von Gefäßinterponaten von dem Fremdspender beschrieben [32]. Nicht weniger relevant ist die Tatsache, dass diese Kinder lebenslang immunsuppressive Therapie erhalten müssen. Es ist allseits bekannt, dass die Immunsuppression ein erhebliches Nebenwirkungsspektrum und ein erhöhtes Risiko für Zweitmalignome in sich birgt. Vor allem in Bezug auf Kinder sollte nicht leichtfertig über das Nebenwirkungsspektrum hinweggesehen werden. Verursacht werden können unter anderem Nierenschäden, metabolische und kardiovaskuläre Erkrankungen. Nach Lebertransplantation für das Hepatoblastom verglichen mit Lebertransplantationen aus anderen Grunderkrankungen entwickeln Patienten häufiger eine chronische Niereninsuffizienz [34]. Eine Erkrankung an Diabetes mellitus oder arteriellem Hypertonus, die vor allem durch das Cortison verursacht werden können, bedeutet eine zusätzliche lebenslange medikamentöse Belastung für diese Kinder.

Ein Entwöhnen von der Immunsuppression wäre eine zu eruiierende Option, um diesen Nebenwirkungen vorzubeugen. Daten aus der Erwachsenenmedizin beschreiben jedoch, dass bei nur 20% der Patienten ein Herausschleichen der immunsuppressiven Therapie möglich war [35]. Jedoch ist dies wiederum mit einem hohen Risiko für eine Abstoßungsreaktion verbunden. Möglicherweise bietet der neue Ansatz der haploidenten Stammzelltransplantation und konsekutiver LTX von gleichem Spender diesbezüglich einen Ausblick auf Reduktion der Immunsuppression [36].

In der Studie von Matthew et al. wurde das abstoßungsfreie Intervall für primäre Lebertransplantation bei Kindern mit der Diagnose eines Hepatoblastoms zwölf und 24 Monate nach Transplantation untersucht. 83% der Patienten hatten zwölf Monate nach Transplantation und 62,5% 24 Monate nach Transplantation keine Abstoßungsreaktion. Im Vergleich hatten Kinder, die aufgrund einer

anderen Diagnose eine Lebertransplantation erhalten haben, ein abstoßungsfreies Intervall von 36% und 36%. Die Studie schlussfolgerte, dass das Hepatoblastom tendenziell weniger zur Abstoßung neigt als andere Erkrankungen der Leber. Dies könnte mit der kombiniert durchgeführten neoadjuvanten und adjuvanten Chemotherapie zusammenhängen. Das ereignisfreie Intervall in unserem Patientenkollektiv lag nach einem Jahr bei 72% und nach zwei Jahren bei 57%. Kurzfristig gesehen haben unsere Patienten verglichen mit der Literatur ein schlechteres ereignisfreies Überleben. Kritisch gesehen werden muss jedoch wie oben erwähnt, dass die Studie nur auf zwei Jahre ausgelegt war und keine Langzeitergebnisse liefert. Ebenso ist nicht beschrieben, wie die Therapie und die Ergebnisse der Patienten nach der Abstoßung waren. Zudem ist das Gesamtüberleben ohne signifikanten Unterschied.

Die Datenlage für Erwachsene zur Abstoßung nach Lebertransplantation mit der heutzutage verwendeten immunsuppressiven Therapie, bestehend aus Steroiden, Calcineurin-Inhibitoren, Mycophenolat mofetil und mTOR-Inhibitoren (Everolimus) etc. zeigt, dass die akute Abstoßungsreaktion auf zehn bis 40% und die chronische auf 5% reduziert wurde.

In der Literatur gibt es Langzeitergebnisse in Bezug auf das ereignisfreie Überleben aus der Datenbank der „Children’s Hepatic Tumor International Collaboration (CHIC)“. Sie präsentiert ein ereignisfreies Überleben von 44% nach fünf Jahren. Unsere Patienten haben ein Fünfjahres-Ereignisfreies Überleben (5Y-EFS) von 57%. Die CHIC Daten beschränkten sich jedoch nur auf PRETEXT IV Tumoren, wobei in unserem Patientenkollektiv auch PRETEXT III Tumoren miterfasst sind. Aus diesem Grund haben wir das 5Y-EFS nur für die Patienten mit einem PRETEXT IV Tumor bestimmt, das im Vergleich zum Gesamtkollektiv mit 70% sogar besser ist. Somit schneiden sowohl unser Gesamt-Patientenkollektiv mit dreizehn Prozentpunkten, als auch die Patienten mit PRETEXT IV Tumoren mit 26 Prozentpunkten besser ab, als die Vergleichsgruppe aus der Literatur.

Zusammenfassend ist zu sagen, dass im ereignisfreien Überleben kurzfristig gesehen unsere Patienten ein schlechteres Outcome haben, doch langfristig

betrachtet haben sie weniger Ereignisse und ein mindestens ähnliches Gesamtüberleben als Patienten nach einer Lebertransplantation.

Das Gesamtüberleben der Patienten nach Lebertransplantation weltweit liegt laut den Daten der UNOS Datenbank bei 79% nach einem Jahr, 69% nach fünf Jahren und 66% nach zehn Jahren. Wohingegen nach der SIOPEL-1 Studie die Fünfjahresüberlebensrate bei 75% und die Zehnjahresüberlebensrate bei 66% liegt. Kosola et al. untersuchten Patienten, die aufgrund eines Hepatoblastoms oder eines Hepatozellulären Carcinoms transplantiert wurden im Medianen zehn Jahre nach Lebertransplantation. Die Gesamtüberlebensraten lagen bei 100%, 80% und 67%, ein, fünf und zehn Jahre nach Transplantation. Sie machten jedoch keine Angaben zum abstoßungsfreien Intervall und ereignisfreiem Überleben.

In unserem Patientenkollektiv von 31 Patienten, die alle der Hochrisikogruppe angehören, haben wir ein Gesamtüberleben von 93% nach zwölf Monaten und 80% nach 24 Monaten. Die Fünf- und Zehnjahresüberlebensrate unseres Patientenkollektivs liegt bei 77% und 77% und somit besser als die Ergebnisse sowohl der UNOS Datenbank, als auch der SIOPEL-1-Studie. Das Langzeitüberleben unserer Patienten liegt zum Teil mit zehn Prozentpunkten über dem der Patienten, die primär eine Lebertransplantation erhalten haben. Diese Erfolge hängen womöglich mit der chirurgischen Expertise und dem Vorhandensein der diagnostischen und operativen Möglichkeiten zusammen. An dieser Stelle kann man die Wichtigkeit der Behandlung dieser Patienten in geeigneten Zentren nur erneut betonen.

Die Durchführbarkeit auch bei Vorliegen von metastasiertem Tumorleiden ist ein weiterer Vorteil der erweiterten chirurgischen Resektion im Vergleich zur Transplantation. Lungenmetastasen sind in der Hochrisiko-Gruppe keine Seltenheit. Definitionsgemäß sind sie zwar nur eine relative Kontraindikation für eine Transplantation, aber im Falle eines ungenügenden Ansprechens auf Chemotherapie oder bei ausgedehntem Lungenbefund, ist die Lebertransplantation aufgrund der postoperativ erforderlichen Immunsuppression kontraindiziert [37].

Bei vorliegenden pulmonalen Rundherden ist im Rahmen der erweiterten Resektion sowohl ein zweizeitiges Vorgehen, als auch ein Zweihöhleneingriff mit simultaner Leberresektion und Resektion pulmonaler Metastasen durchführbar. Beim zweizeitigen Vorgehen kann entweder zuerst die Metastasenresektion und im Anschluss die große Leberchirurgie durchgeführt werden [22] oder anders herum zuerst die große Leberchirurgie und im Anschluss die Metastasenresektion [21]. Dieses Vorgehen hat im Vergleich zum simultan durchgeführten Zweihöhleneingriff einige Nachteile. Zum einen kann beim zweizeitigen Vorgehen die adjuvante Chemotherapie nur verzögert verabreicht werden, wodurch das Zeitintervall zwischen der neoadjuvanten und adjuvanten Chemotherapie deutlich länger wird. Es ist bekannt, dass nach erfolgter chirurgischer Resektion der Serum HGF Wert bei Hepatoblastompatienten erhöht ist und Migration, Invasion und ein verlängertes Überleben der Tumorzellen bedingt. Eine zusätzliche ungünstige Auswirkung des HGF auf das Hepatoblastom ist, dass sie die Tumorzellen vor der Chemotherapie-induzierten Apoptose schützt. All diese Vorgänge können sich bei verzögert fortgesetzter adjuvanter Chemotherapie in der Hochrisikogruppe stärker entfalten [24]. Aus diesen Gründen ziehen Urla et al. ein einzeitiges Vorgehen mittels Zweihöhleneingriff vor. Durch das simultane Vorgehen können all die oben genannten ungünstigen Auswirkungen des HGF auf die Hepatoblastomzellen umgangen werden. Der simultan durchgeführte Zweihöhleneingriff weist bei Versorgung in einem entsprechenden Zentrum keine erhöhte perioperative Morbidität und Mortalität auf und erweist sich als eine bessere Therapieoption, als die zweizeitige Chirurgie des metastasierten Hepatoblastoms.

Acht unserer Patienten erhielten einen Zweihöhleneingriff bei Lungenherden, die nach neoadjuvanter Chemotherapie in der CT-Bildgebung weiterhin metastasenverdächtig waren. Bei sechs dieser Patienten lagen intraoperativ tastbare Befunde vor, wobei bei Zweien keine palpablen Rundherde mehr vorzufinden waren und die initialen Rundherde als narbige Veränderungen zu deuten waren. Unsere Patienten zeigten auch keine erhöhte perioperative Morbidität und Mortalität. Zwei der acht Patienten verstarben: eine Patientin

nach dem ersten adjuvanten Chemotherapiezyklus in Aplasie wobei der andere Patient aufgrund von multiplem Rezidivgeschehen 36 Monate nach Diagnosestellung. 75% sind im Follow-up am Leben und ereignisfrei. Auch aus unseren Daten ergibt sich somit eine Rechtfertigung für die Durchführung eines simultanen Zweihöhleneingriffes und nicht verzögerter adjuvanter Chemotherapie.

Wir untersuchten Daten von Patienten über einen Beobachtungszeitraum von 21 Jahren. Dies bedeutet eine gewisse Einschränkung der Interpretierbarkeit wegen der unterschiedlichen Therapieregime. Nichtsdestotrotz verbesserte sich das Outcome der Patienten über die Jahre hinweg deutlich. Drei unserer sechs ältesten Patienten, die in der HB 94 Studie mit eingeschlossen waren, verstarben. Wohingegen aus dem restlichen Kollektiv im Gesamten nur drei weitere Patienten verstarben. Wie oben beschrieben, wurde im Rahmen der SIOPEL-Studien eine Verbesserung des dreijährigen Gesamtüberlebens in der Hochrisikogruppe von 57% auf 73% erzielt. Diese Verbesserungen sind sowohl der Optimierungen des chemotherapeutischen Regimes, als auch den Fortschritten in der chirurgischen Vorgehensweise zu verdanken. Die Anwendung von Lebertransplantationen bei „inoperablen“ Tumoren, die verbesserten technischen Möglichkeiten und die chirurgische Expertise durch Behandlung der Kinder in einem spezialisierten Zentrum, trugen ebenfalls zu diesen Ergebnissen bei.

4.1. Ausblick

In unserer Arbeit konnten wir zeigen, dass Patienten der Hochrisikogruppe, die eine erweiterte chirurgische Resektion erhalten haben, keine schlechteren wenn nicht sogar deutlich bessere Ergebnisse als primär transplantierte Patienten haben. Durch diesen Therapieansatz bleiben sie vom erheblichen Nebenwirkungsspektrum der immunsuppressiven Medikamente verschont. Für den weiteren Fortschritt der Therapie der Hochrisikogruppe ist es

wünschenswert, dass die erweiterte Leberresektion, als mögliche Therapieoption in Erwägung gezogen wird.

Eine prospektive randomisierte multizentrische Studie, die die erweiterte Resektion mit der primären Lebertransplantation vergleicht, ist wünschenswert. Limitierende Faktoren sind jedoch, dass das Hepatoblastom insgesamt eine sehr seltene Erkrankung des Kindesalters ist und dazu nur 30% der betroffenen Patienten in die Hochrisikogruppe eingestuft werden.

Im aktuell fertiggestellten und globalen Behandlungsprotokoll für kindliche Lebertumoren „PHITT“ ist eine entsprechende Fragestellung integriert. Gefördert durch Gelder der Europäischen Union werden alternative diagnostische Methoden evaluiert, die zur Entscheidungsfindung, LTX versus Resektion bei betroffenen Patienten beitragen sollen. Diese Studie wird unter der Verantwortung unserer Arbeitsgruppe in der Abteilung für Kinderchirurgie und –urologie, der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin Tübingen durchgeführt (CHILTERN Projekt, Work Package 5, im Rahmen des EU Horizon 2020 Research and Innovation Programs Grand Agreement No. 668596).

5. ZUSAMMENFASSUNG

Die komplette chirurgische Resektion des Tumors ist einer der besten prognostischen Faktoren in der Therapie des Hepatoblastoms. Die erweiterte chirurgische Resektion des „inoperablen“ PRETEXT III und IV Tumors, ist unserer Meinung nach eine alternative Therapieoption zur primären Lebertransplantation. Die Kinder, die in einem geeigneten Zentrum dieser Therapie unterzogen wurden, haben ein gutes ereignisfreies Überleben und Gesamtüberleben. Verglichen haben wir unser Patientenkollektiv mit den in der Literatur vorliegenden Daten zur Hochrisikogruppe, die primär eine Lebertransplantation erhalten haben. Unsere Ergebnisse sind im Gesamtüberleben und im langfristigen ereignisfreien Überleben deutlich besser als die der Vergleichsgruppe. Nur im kurzfristigen ereignisfreien Überleben über zwei Jahre betrachtet hat unser Patientenkollektiv ein schlechteres Outcome.

Die Komplikationsraten unseres Patientenkollektivs sind verglichen mit den Komplikationsraten aller Hepatoblastompatienten nicht exorbitant hoch. Wobei kein direkter Vergleich zu den Komplikationsraten der Patienten nach Lebertransplantation gemacht werden kann, da hierzu keine exakten Daten vorliegen.

Alles in allem sehen wir es nicht mehr für gerechtfertigt alle nach PRETEXT-Klassifikation als inoperabel eingestuft Tumore sofort zu transplantieren. Die zwei wichtigsten Argumente für eine Transplantation können unserer Meinung nach widerlegt werden. Zum einen hat ein mikroskopischer Tumorrest neueren Studien zufolge keinen Einfluss auf das Gesamtüberleben und zum anderen hat keiner unserer Patienten, die primär in unserem Haus erweitert reseziert wurden eine Rescue-Lebertransplantation gebraucht.

Somit ist die erweiterte chirurgische Resektion durchaus eine alternative Therapieoption, die den Patienten eine lebenslange immunsuppressive Therapie mit Ihren Nebenwirkungen und Beeinträchtigungen des Alltages erspart und ein besseres Gesamt- und ereignisfreies Überleben ermöglicht.

6. LITERATUR

1. S1-Leitlinie 025/011: Hepatoblastom aktueller Stand: 06/2016
http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/025-011l_S1_Hepatoblastom_2016-06.pdf
2. Kasai M, Watanabe I.
Histologic classification of liver-cell carcinoma in infancy and childhood and its clinical evaluation. A study of 70 cases collected in Japan.
Cancer 1970; 25:551–563.
3. Haas JE, Feusner J, Finegold MJ.
Small cell undifferentiated histology in hepatoblastoma may be unfavorable. *Cancer* 2001; 92:3130–3134.
4. Trobaugh-Lotrario AD, Tomlinson GE, Finegold MJ, et al.
Small cell undifferentiated variant of hepatoblastoma: adverse clinical and molecular features similar to rhabdoid tumors.
Pediatr Blood Cancer 2009; 52:328– 334.
5. Towbin AJ, Meyers RL, Woodley H, Miyazaki O, Weldon CB, Morland B, Hiyama E, Czauderna P, Roebuck DJ, Tiao GM
2017 PRETEXT: radiologic staging system for primary hepatic malignancies of childhood revised for the Paediatric Hepatic International Tumour Trial (PHITT)
Pediatr Radiol. 2018 Apr;48(4):536-554. doi: 10.1007/s00247-018-4078-z. Epub 2018 Feb 9.
6. Czauderna P, Lopez-Terrada D, Hiyama E, HÄberle B, Malogolowkin MH, Meyers RL
Hepatoblastoma state of the art: pathology, genetics, risk stratification, and chemotherapy
Curr Opin Pediatr 2014, 26:19–28
7. Meyers RL, Tiao G, de Ville de Goyet J, Superina R, Aronson DC:
Hepatoblastoma state of the art: pre-treatment extent of disease, surgical resection guidelines and the role of liver transplantation
Curr Opin Pediatr 2014, 26:29–36
8. Meyers RL, Maibach R, Hiyama E, Haberle B, Krailo M, Rangaswami A, Aronson DC, Malogolowkin MH, Perilongo G, von Schweinitz D, Ansari M, Lopez-Terrada D, Tanaka Y, Alaggio R, Leuschner I, Hishiki T, Schmid I, Watanabe K, Yoshimura K, Feng Y, Rinaldi E, Saraceno D, Derosa M, Czauderna P:
Risk-stratified staging in paediatric hepatoblastoma: a unified analysis from the Children’s Hepatic tumors International Collaboration
Lancet Oncol 2017; 18: 122–31

9. Aronson DC, Czauderna P, Maibach R, Perilongo G, Morland B:
The treatment of hepatoblastoma: Its evolution and the current status as per the SIOPEL trials
J Indian Assoc Pediatr Surg. 2014 Oct;19(4):201-7. doi: 10.4103/0971-9261.142001.
10. Lautz TB, Ben-Ami T, Tantemsapya N, Gosiengfiao Y, Superina RA:
Successful Nontransplant Resection of POST-TEXT III and IV Hepatoblastoma
Cancer 2011;117:1976–83.
11. Schnater JM, Aronson DC, Plaschkes J, Perilongo G, Brown J, Otte JB, Brugieres L, Czauderna P, MacKinlay G, Vos A:
Surgical view of the treatment of patients with hepatoblastoma Results from the First Prospective Trial of the International Society of Pediatric Oncology Liver Tumor Study Group (SIOPEL-1)
Cancer February 15, 2002 / Volume 94 / Number 4
12. von Schweinitz D, Hecker H, Schmidt-von-Arndt G, Harms D.:
Prognostic factors and staging systems in childhood hepatoblastoma.
Int. J. Cancer (Pred. Oncol.): 74, 593–599 (1997)
13. Ortega JA, Douglass EC, Feusner JH, Reynolds M, Quinn JJ, Finegold MJ
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: 2665–2675.
14. Von Schweinitz D, Faundez A, and Teichmann B:
Hepatocyte growth-factor-scatter factor can stimulate postoperative tumor cell proliferation in childhood hepatoblastoma.
Int J Cancer 2000. 85(2): p. 151-159.
15. Perilongo G, Maibach R, Shafford E, Brugieres L, Brock P, Morland B, de Camargo B, Zsiros J, Roebuck D, Zimmermann A, Aronson D, Childs M, Widing E, Laithier V, Plaschkes J, Pritchard J, Scopinaro M, MacKinlay G, Czauderna P
Cisplatin versus cisplatin plus doxorubicin for standard risk hepatoblastoma.
N Engl J Med 2009; 361:1662–1670.
16. Fuchs J, Rydzinski J, Hecker H, Mildenerger H, Bürger D, Harms D, Schweinitz D.v.:
The influence of preoperative chemotherapy and the surgical technique in the treatment of hepatoblastoma- A report from the German Liver Tumour Studies HB89 and HB94

Eur J Pediatric Surg 2002; 12: 255-261

17. Aronson DC, Weeda VB, Maibach R, Czauderna P, Dall'Igna P, de Ville de Goyet J, Branchereau S, Perilongo G, Brock P, Zsiros J, Semerato M, Chardot C, Wildhaber B, Morland B, Brugières L for the Childhood Liver Tumour Strategy Group (SIOPEL)
Microscopically positive resection margin after hepatoblastoma resection: what is the impact on prognosis? Childhood Liver Tumours Strategy Group (SIOPEL) report
Eur J of Cancer 106 (2019) 126-132
18. Fuchs J, Cavdar S, Blumenstock G, Ebinger M, Schäfer JF, Sipos B, Warmann SW.
POST-TEXT III and IV Hepatoblastoma: Extended Hepatic Resection Avoids Liver Transplantation in Selected Cases.
Ann Surg. 2017 Aug;266(2): 318-323.doi: 10.1097/ SLA.0000000000001936.
19. Szavay PO, Luithle T, Warmann SW, Heinz Geerlingsc, Ure BM, Fuchs J:
Impact of pedicle clamping in pediatric liver resection
Surgical Oncology (2008) 17, 17–22
20. Felsted AE, Shi Y, Masand PM, Nuchtern JG, Goss JA, Vasudevan SA:
Intraoperative ultrasound for liver tumor resection in children
Journal of Surgical Research (2015) 1-6
21. Kappler R, von Schweinitz D. Molecular aspects of hepatoblastoma.
In: Zimmermann A, Perilongo G, von Schweinitz D, eds. Pediatric Liver Tumors. Heidelberg, Germany: Springer; 2011.
22. Hacker FM, von Schweinitz D, Gambazzi F.:
The relevance of surgical therapy for bilateral and/or multiple pulmonary metastases in children.
Eur J Pediatr Surg. 2007 Apr;17(2):84-9
23. Meyers RL, Czauderna P, Otte J-B:
REVIEW Surgical Treatment of Hepatoblastoma
Pediatr Blood Cancer 2012;59:800–808
24. Urla IC, Seitz G, Schäfer JF, Fuchs J:
Simultaneous resection of solid pediatric tumors and lung metastases in children
Annals of Surgery Volume 262, Number 1, July 2015
25. Otte JB, de Ville de Goyet J, Reding R.:
Liver transplantation for hepatoblastoma: Indications and contraindications in the modern era

Pediatr Transplantation 2005; 9: 557–565

26. Otte JB, Pritchard J, Aronson DC, Brown J, Czauderna P, Maibach R, Perilongo G, Shafford E, Plaschkes J:
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;42:74–83
27. Zsiros J, Maibach R, Shafford E, Brugieres L, Brock P, Czauderna P, Roebuck D, Childs M, Zimmermann A, Laithier V, Otte J-B, de Camargo B, MacKinlay G, Scopinaro M, Aronson DC, Plaschkes J, Perilongo G:
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 May 20;28(15):2584-90. doi: 10.1200/JCO.2009.22.4857. Epub 2010 Apr 20.
28. Zsiros J, Brugieres L, Brock P, Roebuck D, Maibach R, Zimmermann A, Childs M, Pariente D, Laithier V, Otte JB, Branchereau S, Aronson D, Rangaswami A, Ronghe M, Casanova M, Sullivan M, Morland B, Czauderna P, Perilongo G: Dose-dense cisplatin-based chemotherapy and surgery for children with high-risk hepatoblastoma (SIOPEL-4): a prospective, single-arm, feasibility study for the International Childhood Liver Tumours Strategy Group (SIOPEL)* *Lancet Oncol* 2013; 14: 834–42
29. Tannuri ACA, Cristofani LM, Plaza Teixeira RA, Filho VO, Tannuri U:
New concepts and outcomes for children with hepatoblastoma based on the experience of a tertiary center over the last 21 years.
Clinics 2015;70(6):387-392
30. Davies JQ, de la Hall PM, Kaschula RO, Sinclair-Smith CC, Hartley P, Rode H, et al.:
Hepatoblastoma--evolution of management and outcome and significance of histology of the resected tumor. A 31-year experience with 40 cases.
J Pediatr Surg 2004 Sep; 39(9):1321-7.
31. Brock PR, Maibach R, Childs M, Rajput K, Roebuck D, Sullivan MJ, Laithier V, Ronghe M, Dall'Igna P, Hiyama E, Brichard B, Skeen J, Mateos ME, Capra M, Rangaswami AA, Ansari M, Rechnitzer C, Veal GJ, Covezzoli A, Brugières L, Perilongo G, Czauderna P, Morland B, Neuwelt EA
Sodium Thiosulfate for Protection from Cisplatin-Induced Hearing Loss.
N Eng J Med. 2018 Jun 21;378(25):2376-2385. doi: 10.1056/NEJMoa1801109.

32. Meyers RL, Tiao GM, Dunn SP, Langham MR:
Liver transplantation in the management of unresectable hepatoblastoma in children
Front Biosci (Elite Ed). 2012 Jan 1;4:1293-302.
33. Mejia A, Langnas AN, Shaw BW, Torres C, Sudan DL, et al:
Living and deceased donor liver transplant for unresectable hepatoblastoma at a single center.
Clin Transplant 2005: 19: 721–725 DOI: 10.1111/j.1399-0012.2005.00410.x
34. Lee WS, Grundy R, Milford DV, Taylor CM, de Ville de Goyet J, McKiernan PJ, Beath SV, Kelly DA:
Renal function following Liver Transplantation for unresectable Hepatoblastoma
Pediatr Transplantation 2003: 7: 270–276
35. Adams DH, Sanchez-Fueyo A, Samuel D:
From immunosuppression to tolerance
Journal of Hepatology 2015 vol. 62 j S170–S185
36. Hartleif S, Lang P, Handgretinger R, Feuchtinger T, Fuchs J, Königsrainer A, Nadalin S, Sturm E:
Outcomes of pediatric identical living-donor liver and hematopoietic stem cell transplantation
Pediatr Transplantation 2016: 20: 888–897
37. Squires RH, Ng V, Romero R, Ekong U, Hardikar W, Emre S, Mazariegos GV: Evaluation of the Pediatric Patient for Liver Transplantation
Hepatology, Vol. 60, No. 1, 2014
38. Tatsuro T, Osamu K, Shigehisa F, Taizo F, Tomoko I, Ryota S, Yoshiaki K, Yuhki K, Aiko S, Toshiro H, Kenichi K, Yoshinao O, Tomoro H, Hajime H, Eiso H, Tomoaki T:
Surgical strategies for unresectable hepatoblastomas,
Journal of Pediatric Surgery 2012 47, 2194–2198
39. Malek MM, Shah SR, Atri P, Paredes JL, DiCicco LA, Sindhi R, Soltys KA, Mazariegos GV, Kane TD:
Review of outcomes of primary liver cancers in children: Our institutional experience with resection and transplantation
Journal of Surgery. 2010. Volume 148, Number 4
40. Suita BS, Tajiri T, Takamatsu H, Mizote H, Nagasaki A, Inomata Y, Hara T, Okamura J, Miyazaki S, Kawakami K, Eguchi H, Tsuneyoshi M:

- Improved Survival Outcome for Hepatoblastoma Based on an Optimal Chemotherapeutic Regimen—A Report from the Study Group for Pediatric Solid Malignant Tumors in the Kyushu Area
Journal of Pediatric Surgery, Vol 39, No 2 (February), 2004: pp 195-198
41. Kosola S, Lauronen J, Sairanen H, Heikinheimo M, Jalanko H, Pakarinen M.: High survival rates after liver transplantation for hepatoblastoma and hepatocellular carcinoma
Pediatr Transplantation 2010; 14: 646–650
42. Wanaguru D, Shun A, Price N, Karpelowsky J:
Outcomes of pulmonary metastases in hepatoblastoma —is the prognosis always poor?
Journal of Pediatric Surgery (2013) 48, 2474–2478
43. Fuchs J, Seitz G, Handgretinger R, Schäfer J, Warmann SW:
Surgical treatment of lung metastases in patients with embryonal pediatric solid tumors: an update
Seminars in Pediatric Surgery (2012) 21, 79-87
44. Gómez FM, Patel PA, Stuart S, Roebuck DJ:
Systematic review of ablation techniques for the treatment of malignant or aggressive benign lesions in children
Pediatr Radiol DOI 2014 Oct;44(10):1281-9. doi: 10.1007/s00247-014-3001-5. Epub 2014 May 13
45. Dindo D, Demartines N, Clavien PA:
Classification of Surgical Complications, A New Proposal With Evaluation in a Cohort of 6336 Patients and Results of a Survey
Ann Surg 2004;240: 205–213
46. Khaderi S, Guiteau J, Cotton RT, O'Mahony C, Rana A, Goss JA:
Role of liver transplantation in the management of hepatoblastoma in the pediatric population
World J Transplant 2014 December 24; 4(4): 294-298
47. Kosola S, Lauronen J, Sairanen H, Heikinheimo M, Jalanko H, Pakarinen M.: High survival rates after liver transplantation for hepatoblastoma and hepatocellular carcinoma
Pediatr Transplantation 2010; 14: 646–650
48. Becker K, Furch C, Schmid I, von Schweinitz D, Häberle B:
Impact of Postoperative Complications on Overall Survival of Patients With Hepatoblastoma
Pediatr Blood Cancer 2015;62:24–28
49. Strasberg SM and Phillips C:

Use and Dissemination of the Brisbane 2000 Nomenclature of Liver Anatomy and Resections
Ann Surg 2013;257: 377–382

50. Venkatramani R, Stein J.E, Sapra A, Genyk Y, Jhaveri V, Malogolowkin M, Mascarenhas L:
Effect of neoadjuvant chemotherapy on resectability of stage III and IV hepatoblastoma
BJS 2015; 102: 108–113
51. Häberle 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 May-Jun;215(3):159-65.
52. Chen B, Chen J, Luo Q, Guo C:
Effective Strategy of the Combination of the high-Intensity focused ultrasound and transarterial chemoembolization for improving outcome of unresectable and metastatic hepatoblastoma: a retrospective cohort study
Translational Oncology Vol. 7, No. 6, 2014
53. Souzaki R, Kinoshita Y, Ieiri S, Hayashida M, Koga Y, Shirabe K, Hara T, Maehara T, Hashizume m, Taguchi T:
Three-dimensional liver model based on preoperative CT images as a tool to assist in surgical planning for hepatoblastoma in a child
Pediatr Surg Int 2015 Jun;31(6):593-6. doi: 10.1007/s00383-015-3709-9. Epub 2015 Apr 18
54. Karnak I, Emin Senocak M, Cahit T:
Pulmonary metastases in children: an analysis of surgical spectrum.
Eur J Pediatr Surg 2002. 12(3): p. 151-158.
55. Suh MY, Wang K, Gutweiler JR, Misra MV, Krawczuk LE, Jenkins RL, Lillehei CW, Jonas MM, Kim HB:
Safety of minimal immunosuppression in liver transplantation for hepatoblastoma
Journal of Pediatric Surgery (2008) 43, 1148–1152
56. Provenzi M, Saettini F, Conter V, Giraldi E, Foglia C, Cavalleri L, Colledan M, D'Antiga L, Perilongo G, Da Dalt L:
Is there a role for high dose chemotherapy and blood stem cell rescue in childhood hepatoblastoma presenting with lung metastases? A case report and literature review
Italian Journal of Pediatrics 2013, 39:65

57. Warmann SW, Nourkami N, Frühwald M, Leuschner I, Schenk J-P,
Fuchs J,
Graf N:
Primary Lung Metastases in Pediatric Malignant Non- Wilms Renal
Tumors: Data from SIOP 93-01/GPOH and SIOP 2001/GPOH
Klin Padiatr 2012; 224: 148–152

7. ABBILDUNGSVERZEICHNIS

- Abbildung 1 modifiziert nach “ The treatment of hepatoblastoma: Its evolution and the current status as per the SIOPEL trials”
Aronson DC, Czauderna P, Maibach R, Perilongo G, Morland B
J Indian Assoc Pediatr Surg. 2014 Oct-Dec; 19(4): 201-207
- Abbildung 2 schematische Darstellung der Leberanatomie mit Untergliederung in die anatomischen Segmente nach Couinaud I bis VIII.
- Abbildung 3 PRETEXT-Stadienteilung modifiziert nach “2005 PRETEXT: a revised staging system for primary malignant liver tumours of childhood developed by the SIOPEL group”, Roebuck et al, Pediatr Radiol (2007) 37:123–132 DOI 10.1007/s00247-006-0361-5
- Abbildung 4 Risiko-Stratifizierung für die "Children's Hepatic tumors International Collaboration-Hepatoblastoma Stratification (CHIC-HS) modifiziert nach "Risk stratified staging in pediatric hepatoblastoma: a unified analysis from the Children's Hepatic tumors International Collaboration" Meyers et al, Lancet Oncol 2017;18:122-31.
- Abbildung 5 EFS, event-free survival; OS, overall survival; Pretext, pre-treatment extent of tumor; SIOPEL, international childhood liver tumors strategy group. Modifiziert nach “Hepatoblastoma state of the art: pathology, genetics, risk stratification, and chemotherapy” Czauderna P, et al Opin Pediatr 2014, 26:19–28
- Abbildung 6 Diese Abbildung wurde schon veröffentlicht in „POST-TEXT III and IV Hepatoblastoma: Extended Hepatic Resection Avoids Liver Transplantation in Selected Cases“. Ann Surg. 2017 Aug;266(2): 318-323.doi: 10.1097/SLA.0000000000001936. Fuchs J, Cavdar S, Blumenstock G, Ebinger M, Schäfer JF, Sipos B, Warmann SW.[18]
- Abbildung 7 Einteilung der postoperativ auftretenden Komplikationen modifiziert nach „Classification of Surgical Complications A New Proposal With Evaluation in a Cohort of 6336 Patients and Results of a Survey” Dindo D, Demartines N, Clavien PA, Ann Surg 2004;240: 205–213
- Abbildung 8 CT-Bildgebung bei Diagnosestellung eines PRETEXT III-HB mit multifokalen Herden bei einem 6 Monate alten Jungen. A,B, C größter zentral sitzender Tumor. D, weiterer Herd in

Segment II. Diese Abbildung wurde schon veröffentlicht in „POST-TEXT III and IV Hepatoblastoma: Extended Hepatic Resection Avoids Liver Transplantation in Selected Cases. Ann Surg. 2017 Aug;266(2): 318-323.doi: 10.1097/ SLA.0000000000001936. Fuchs J, Cavdar S, Blumenstock G, Ebinger M, Schäfer JF, Sipos B, Warmann SW.“[18]

Abbildung 9 CT-Bildgebung nach neoadjuvanter Chemotherapie desselben männlichen Patienten. A,C Tumorherd in der coronaren Ebene in T1- und T2-Wichtung. B, Tumorherd in der frontalen Ebene. D, Tumorherd in sagittaler Ebene.

Diese Abbildung wurde schon veröffentlicht in „POST-TEXT III and IV Hepatoblastoma: Extended Hepatic Resection Avoids Liver Transplantation in Selected Cases. Ann Surg. 2017 Aug;266(2): 318-323.doi: 10.1097/ SLA.0000000000001936. Fuchs J, Cavdar S, Blumenstock G, Ebinger M, Schäfer JF, Sipos B, Warmann SW.“[18]

Abbildung 10 Intraoperative Bildgebung der Leber mit Tumorbefall eines 12-Monate alten Jungen mit einem POSTTEXT III-HB.

Diese Abbildung wurde schon veröffentlicht in „POST-TEXT III and IV Hepatoblastoma: Extended Hepatic Resection Avoids Liver Transplantation in Selected Cases. Ann Surg. 2017 Aug;266(2): 318-323.doi: 10.1097/ SLA.0000000000001936. Fuchs J, Cavdar S, Blumenstock G, Ebinger M, Schäfer JF, Sipos B, Warmann SW.“[18]

Abbildung 11 Postoperatives Imaging nach erweiterter Linksresektion des inzwischen 12 Monate alten Jungen. A, sonographische Darstellung der Leber ohne Nachweis eines Tumorrezidivs. B, coronare Schnittebene der MRT-Untersuchung der Leber, ohne Nachweis eines Rezidivs. C, frontale Schnittebene der MRT-Untersuchung.

Diese Abbildung wurde schon veröffentlicht in „POST-TEXT III and IV Hepatoblastoma: Extended Hepatic Resection Avoids Liver Transplantation in Selected Cases. Ann Surg. 2017 Aug;266(2): 318-323.doi: 10.1097/ SLA.0000000000001936. Fuchs J, Cavdar S, Blumenstock G, Ebinger M, Schäfer JF, Sipos B, Warmann SW.“[18]

Abbildung 12 Kaplan-Meier-Kurven für event-free survival (EFS) und overall survival (OS) für das gesamte Kollektiv. 5-Y-EFS lag bei 62.2% (95% CI, 43–82); 5-Y-OS lag bei 80.7% (95% CI, 64–98).

Diese Abbildung wurde schon veröffentlicht in „POST-TEXT III and IV Hepatoblastoma: Extended Hepatic Resection Avoids Liver Transplantation in Selected Cases. Ann Surg. 2017 Aug;266(2): 318-323.doi: 10.1097/ SLA.

0000000000001936. Fuchs J, Cavdar S, Blumenstock G, Ebinger M, Schäfer JF, Sipos B, Warmann SW.“[18]

Abbildung 13

Kaplan-Meyer-Kurven für OS und EFS aufgegliedert nach POSTTEXT III und POSTTEXT IV. 5-Y-EFS für POSTTEXT III und IV lagen bei 47,6%. 5-Y-OS für POSTTEXT III bei 84,66% und für POSTTEXT IV bei 67,5%.

Diese Abbildung wurde schon veröffentlicht in „POST-TEXT III and IV Hepatoblastoma: Extended Hepatic Resection Avoids Liver Transplantation in Selected Cases. Ann Surg. 2017 Aug;266(2): 318-323.doi: 10.1097/SLA.0000000000001936. Fuchs J, Cavdar S, Blumenstock G, Ebinger M, Schäfer JF, Sipos B, Warmann SW.“[18]

8. Erklärung zum Eigenanteil der Dissertationsschrift

Die Arbeit wurde in der Universitätskinderklinik Abteilung für Kinderchirurgie und –urologie unter der Betreuung von Prof. Dr. med. Steven Warmann durchgeführt.

Die Konzeption der Studie erfolgte in Zusammenarbeit mit Prof. Dr. med. Jörg Fuchs, Chefarzt der Abteilung für Kinderchirurgie und –urologie und meinem Doktorvater Prof. Dr. med. Steven Warmann Oberarzt der Abteilung für Kinderchirurgie und –urologie.

Das Patientenkollektiv und die Patientendaten wurden von Prof. Dr. med. Jörg Fuchs, Chefarzt der Abteilung für Kinderchirurgie und –urologie bereitgestellt und die onkologischen Daten wurden von Dr. med. Ebinger Oberarzt der Abteilung pädiatrische Hämato-/ Onkologie ergänzt.

Die radiologischen Bildunterlagen wurden von Prof. Dr. med. Jürgen F. Schäfer Leiter der Abteilung für Kinderradiologie ausgewertet und mit seiner Unterstützung zusammengestellt

Die histologische Aufarbeitung des Tumorgewebes erfolgte durch Herrn Vita Prof. Dr. med. Bence Sipos damaliger Oberarzt im Institut für Pathologie und Neuropathologie, Abteilung Allgemeine und Molekulare Pathologie und Pathologische Anatomie.

Die statistische Auswertung erfolgte durch Herrn Dr. med. Blumenstock stellvertretender Leiter des Instituts für klinische Epidemiologie und angewandte Biometrie.

Die retrospektive Datenanalyse erfolgte von mir eigenständig. Ich versichere, das Manuskript selbständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Teile der Ergebnisse dieser Arbeit wurden schon in „POST-TEXT III and IV Hepatoblastoma: Extended Hepatic Resection Avoids Liver Transplantation in Selected Cases. *Ann Surg.* 2017 Aug;266(2): 318-323.doi: 10.1097/ SLA.0000000000001936. Fuchs J, Cavdar S, Blumenstock G, Ebinger M, Schäfer JF, Sipos B, Warmann SW.“ veröffentlicht.

Tübingen, den

9. DANKSAGUNG

Auf dem Weg zu einem erfolgreichen Abschluss dieser Arbeit haben mich viele Menschen begleitet und unterstützt. Jeder einzelne von Ihnen hat seinen Beitrag zum Erfolg dieser Arbeit geleistet. Dafür möchte ich an dieser Stelle allen meinen herzlichsten Dank aussprechen.

Herrn Professor Dr. med. J. Fuchs für die Aufnahme in seine Abteilung der Kinderchirurgie am Universitätsklinikum Tübingen und für die stetige Unterstützung.

Ein weiterer Dank gilt Herrn Professor Dr. med. S. Warmann für die Vergabe der Doktorarbeit, für sein Interesse, sein Engagement, seine Unterstützung, die ermutigenden Worte und seine hervorragende Betreuung.

Meiner Familie, Verwandten und Freunden danke ich für Ihren Zuspruch und Anteilnahme an großen und kleinen Problemen des Doktorandenalltags. Mein besonderer Dank gilt meinen Eltern, die mir mein Studium ermöglicht haben und mich stets in allen Situationen unterstützt, motiviert und ermutigt haben.

Danken möchte ich meinem Mann für all seine verständnisvollen, motivierenden und aufbauenden Worte und für seine Geduld und Stärkung in dieser Lebensphase.

Nicht zuletzt möchte ich meinem Sohn danken, der durch sein Dasein Motivation genug ist.

Vielen Dank!