

Aus der Kinderchirurgischen Klinik im
Dr. von Haunerschen Kinderspital
Ludwig-Maximilians-Universität München

Direktor: Prof. Dr. med. Dietrich von Schweinitz

**Therapie und Prognosefaktoren des Hepatoblastoms,
einem embryonalen Tumor des Kindesalters**



Habilitationsschrift zur Erlangung der Lehrbefähigung für das Fach
Kinderchirurgie an der Medizinischen Fakultät der Universität München

Vorgelegt von

Dr. med. Beate Häberle

München, April 2020

Für
Ulrich
und meine Eltern

Fachmentorat:

Prof. Dr. med. Dietrich von Schweinitz

Prof. Dr. med. Irene Schmid

Prof. Dr. med. Markus Guba

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis.....	4
1. Hintergrund und Übersicht	6
2. Ergebnisse eigener wissenschaftlicher Arbeiten	7
2.1. Hepatoblastom: Ergebnisse der kooperativen Lebertumorstudie HB99 der GPOH [8,10,11]	7
2.2. Prognosefaktoren in der Hepatoblastom Studie HB99	11
2.2.1. Lungenmetastasen als Prognosefaktor	11
2.2.2. Chirurgische Komplikationen als Prognosefaktor	12
2.3. Risikofaktoren und Risikostratifizierung in der CHIC-Datenbank.....	12
2.3.1. CHIC Prognosefaktoren	13
2.3.2. CHIC Risikostratifizierung	13
2.3.3. Alter als Prognosefaktor - Analyse der CHIC-Datenbank	14
3. Ergebnisse ausgewählter wissenschaftlicher Arbeiten aus der Kooperation mit dem kinderchirurgischen Forschungslabor der LMU München.....	16
3.1. “IGFBP3 impedes aggressive growth of pediatric liver cancer and is epigenetically silenced in vascular invasive and metastatic tumors” [21]	16
3.2. “The Genomic Landscape of Hepatoblastoma and Their Progenies with Hcc-Like Features” [6]	16
3.3. “Downregulation of SFRP1 is a protumorigenic event in hepatoblastoma and correlates with beta-catenin mutations” [22].....	17
4. Ausblick	19
4.1. LTR: Lebertumor-Register der GPOH.....	19
4.2. Validierung der Risikostratifizierung: ChiLTERN (Grant Agreement Nr. 668596)	19
4.3. Integration biologischer Daten in eine Risiko-Stratifizierung.....	20
5. Literaturverzeichnis	21
6. Verzeichnis wissenschaftlicher Publikationen:	23
6.1. Originalarbeiten als Erst- oder Letztautor.....	23

6.2. Originalarbeiten als Coautor:	24
6.3. Case reports.....	27
6.4. Reviews.....	27
6.5. Buchkapitel.....	27
7. Ausgewählte Publikationen zu Punkt 2 und 3 der Habilitationsschrift	29

1. Hintergrund und Übersicht

Embryonale Tumore entstehen durch die Entartung unreifer Zellen während der embryonalen Organentwicklung. In die Gruppe der embryonalen Tumoren gehört unter anderem das Hepatoblastom. Dieser embryonale Tumor ist sehr selten mit einer altersstandardisierten Inzidenz von 1 zu 1 Million. Das Haupterkrankungsalter liegt zwischen 6 Monaten und 3 Jahren. Die Gesamtüberlebensrate liegt aktuell bei ca. 85%.^[4]

Die Therapie der embryonalen Tumore hat sich in den letzten Jahren stark gewandelt, beginnend mit der Einführung der Chemotherapie. Die Therapie wird als multimodales Therapiekonzept durchgeführt mit neoadjuvanter, also der chirurgischen Therapie vorgeschalteten Chemotherapie und postoperativer Chemotherapie mit jeweils festgelegten Zeitfenstern und Abläufen.^[4,17] Zur Entwicklung verschiedener Therapieprotokolle wurden hauptsächlich in vier Arbeitsgruppen nationale und internationale klinische Studien durchgeführt. Mit Hilfe dieser Studien konnte die Überlebensprognose für Patienten mit einem Hepatoblastom von anfänglich um die 30% auf ca. 75-80% gesteigert werden.

In Deutschland startete die erste Studie der GPOH (Gesellschaft für pädiatrische Onkologie und Hämatologie) für Hepatoblastome 1989 (HB89), 1994 gefolgt von der Studie HB94 und dann der Studie HB99 mit einer Laufzeit von 1999 bis 2008.^[7,8,10,11,25]

Drei weitere Gruppen führten in diesem Zeitraum multizentrische Studien durch. Die SIOPEL (International Childhood Liver Tumor Strategy Group) führte die SIOPEL 1 und die SIOPEL 2 Studie sowie später die SIOPEL 3 und SIOPEL 4 Studie in Europa durch.^[20,27,28] Die japanische Arbeitsgruppe JPLT (Japanese Study Group for Pediatric Liver Tumors), heute Teil der JCCG (Japan Children's Cancer Group) führte die JPLT 1 und JPLT 2 Studie durch.^[24] In Nordamerika wurden durch die COG (Children's Oncology Group) ebenfalls mehrere kooperative Studien zur Hepatoblastombehandlung durchgeführt.^[19]

Ein wesentlicher Baustein für die Entwicklung der Studien und verschiedenen Therapiearme war auch die Entwicklung hin zu einer an das individuelle Risiko angepassten Therapie. Die Studien ermöglichten die Evaluierung mehrerer prognostisch relevanter Faktoren für das Hepatoblastom und führten zur Entwicklung verschiedener, aber dennoch sehr ähnlicher Risikostatifizierungen. Als Prognosefaktoren wurden beim Hepatoblastom insbesondere

klinische Faktoren wie z.B. Tumorage, Tumorausdehnung, Metastasierung oder Gefäßbeteiligung herangezogen.[9,14,18,26] Die Tumorausdehnung wurde mit dem sogenannten PRETEXT System definiert (PRETreatment EXTend of disease).[23] Ein Laborparameter, das Alpha Fetoprotein, zeigte sich ebenfalls prognostisch relevant.[13] Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung ist allerdings eine differenziertere Analyse der Kombination verschiedener prognostisch relevanter Faktoren äußerst komplex und nur mit internationaler Zusammenarbeit möglich. Dies war das Ziel der CHIC (Children's Hepatic tumors International Collaboration) Arbeitsgruppe. Durch die internationale Zusammenarbeit von SIOPEL, COG, GPOH und JCCG (früher JPLT) konnte die Grundlage gelegt werden für eine detaillierte Risikostratifizierung für die Behandlung des Hepatoblastoms, von welcher ich hier noch berichten werde.[3,15]

Ein molekularbiologischer Marker wird für die Therapieentscheidung beim Hepatoblastom bisher noch nicht genutzt. Diese werden sicher in Zukunft eine Rolle spielen und eine noch genauere Einteilung der Patienten entsprechend ihrem Risiko ermöglichen. Damit ist auch eine individuell angepasste Therapie mit größtmöglichem Therapieeffekt bei möglichst geringen Nebenwirkungen möglich. In Zusammenarbeit mit dem kinderchirurgischen Forschungslabor konnte durch die Analyse möglicher Faktoren im Tumorgewebe und die Kombination mit den klinischen Daten prognostisch relevante Faktoren analysiert werden. Von diesen werde ich noch detaillierter berichten.[5,21]

2. Ergebnisse eigener wissenschaftlicher Arbeiten

Der Fokus meiner Arbeit liegt auf der Evaluierung der angewandten Therapien beim Hepatoblastom, der Analyse prognostisch relevanter Faktoren und damit auch die Entwicklung einer Risikostratifizierung.

2.1. Hepatoblastom: Ergebnisse der kooperativen Lebertumorstudie HB99 der GPOH [8,10,11]

Die Vorgängerstudien zur HB99, die beiden deutschen kooperativen Lebertumorstudien für Kinder, HB89 und HB94, führten schlussendlich zur Aufteilung der Patienten in zwei

Risikogruppen, den Standardrisiko(SR)- und den Hochrisiko(HR)-Patienten. Die SR-Patienten hatten potentiell resektable Tumore ohne weitere Risikofaktoren. HR-Hepatoblastome sind Tumore mit multifokal disseminiertem Leberbefall, Invasion großer Gefäße, extrahepatischer Ausdehnung und Metastasen oder einem AFP unter 100 ng/dl. Diese Aufteilung wurde erstmals in der HB99 für das Hepatoblastom angewendet. Die detaillierte Entwicklung hin zu Studie HB99 ist auch in der Publikation „**Treatment of hepatoblastoma in the German cooperative pediatric liver tumor studies**“ nachzulesen.[7,11,25] Die multizentrische Studie HB99 hatte als Studienziel die Therapie für die beiden Risikogruppen zu evaluieren. Bei den SR-Patienten sollte die Effizienz einer im Vergleich zur Vorstudie leicht reduzierten Therapie (weniger Ifosfamid) analysiert werden. Bei den HR-Patienten wurde eine Hochdosis Therapie mit anschließender Stammzelltransplantation durchgeführt, mit dem Ziel das Gesamtüberleben dieser HR-Gruppe zu verbessern.

Die ersten Ergebnisse erschienen in der Publikation: „**Differenzierte Therapieansätze für Standard und Hochrisiko-Hepatoblastome. Ein Zwischenbericht der multizentrischen Studie HB99 der GPOH**“.[8]

Das erwartete Gesamtüberleben für SR-Patienten betrug bisher 90%. Für HR-Patienten lag die Überlebenschance vor Beginn der Studie bei ca. 50 bis 70%. In der Hepatoblastomstudie HB99 der GPOH sollte deshalb versucht werden, mittels Hochdosis(HD)-Chemotherapie eine verstärkte Regression und damit eine verbesserte Resektabilität und Prognose bei diesen HR-Hepatoblastomen zu erreichen. Die erste Zwischenauswertung zeigte die vorläufigen Resultate dieser Strategie. Hierfür wurden die Daten von 45 Hepatoblastompatienten analysiert. Bei zehn SR-Patienten wurde ein kleiner Tumor primär komplett (Stadium I, n=8), oder mikroskopisch inkomplett (Stadium II, n=2) reseziert. Diese erhielten postoperativ zwei Kurse IPA mit Ifosfamid (3g/m²), Cisplatin (100mg/m²) und Doxorubicin (Adriamycin, 60mg/m²). 26 Patienten mit größerem, potenziell resektablem Tumor (Stadium III SR) wurden präoperativ mit zwei bis drei Kursen IPA behandelt, gefolgt von einer Resektion und einem weiteren IPA-Kurs. Neun Patienten mit einem HR-Hepatoblastom (3 x Stadium III-HR und 6 x Stadium IV) wurden primär mit zwei Kursen Carboplatin (800mg/m²) und Etoposid (400mg/m²) behandelt (CE). Bei Ansprechen des Tumors erhielten diese Patienten nach Sammlung peripherer Stammzellen einen oder zwei HD-Kurse mit

Carboplatin (2000mg/m²) und Etoposid (2000mg/m²) und der Tumor sowie verbliebene Metastasen wurden, wenn möglich, reseziert. Die Zwischenauswertung zeigte 40/45 (89%) aller Hepatoblastom-Patienten in Remission. 34/36 (94%) der SR-Patienten (Stadium I–III SR) waren tumorfrei, zwei therapiebedingte Todesfälle wurden registriert. 6 von 9 (67%) HR-Patienten waren tumorfrei, ein Patient lebte mit Tumor und zwei waren verstorben. 6/9 HR-Hepatoblastomen zeigten ein gutes Ansprechen auf CE, davon sind fünf in Remission. 3/9 HR-Hepatoblastomen waren Non-Responder, davon konnte ein Patient durch eine Lebertransplantation geheilt werden. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass mit der reduzierten konventionellen, Cisplatin und Doxorubicin enthaltenden Chemotherapie sowie einer radikalen Resektion beim SR Hepatoblastom eine Heilungsrate von über 90% erreicht werden konnte. Zusätzlich konnte gezeigt werden, daß 50–60% aller Hepatoblastome primär auf eine Therapie mit Carboplatin und Etoposid ansprechen. Bei diesen war eine HD-Therapie hochgradig wirksam und ermöglichte dann auch bei fortgeschrittenen und metastasierten Tumoren in der Mehrzahl eine Remission.

In „***Treatment of hepatoblastoma in the German cooperative pediatric liver tumor studies***“ konnten 2010 Ergebnisse nach Abschluss der Studie, jedoch mit noch relativ kurzer Nachbeobachtung, publiziert werden. Von daher sind diese Ergebnisse ebenfalls als vorläufig zu werten.[11]

Das Gesamtüberleben in den deutschen Multicenterstudien lag in der Studie HB89 bei 75%, in der Studie HB94 bei 77% und in der Studie HB99 bei 89%. Die Laufzeit der Studie HB99 erstreckte sich von 1999 bis 2008. Das Gesamtüberleben der Patienten mit SR-Hepatoblastom war mit 94% trotz leicht reduzierter Therapie unverändert gut. Der Fokus dieser Auswertung lag auf den HR-Patienten: Es konnten insgesamt 45 HR-Patienten eingeschlossen werden, das Gesamtüberleben lag bei 62%. Als negative Prognosefaktoren zeigte sich ein niedriges Serum-AFP sowie Lungenmetastasen. Zusammenfassend konnte durch die HD-Therapie keine signifikante Verbesserung im Gesamtüberleben erzielt werden im Vergleich zur Behandlung in den Vorstudien oder im internationalen Vergleich mit der SIOPEL 3-HR Studie.[28]

Die Auswertung der Langzeitergebnisse der GPOH Studie HB99 wurden in "**High dose chemotherapy with autologous stem cell transplantation in hepatoblastoma does not improve outcome. Results of the GPOH study HB99.**" veröffentlicht.[10]

Der Hintergrund und die durchgeführte Therapie der Studie wurde bereits oben beschrieben. Diese Analyse ermöglichte eine Langzeitauswertung mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von 7,4 Jahren.

Eine Analyse nach „intention to treat“, also entsprechend dem geplanten Therapiearm, beinhaltete Resektionsrate, AFP Abfall, ereignisfreies Überleben (EFS) und Gesamtüberleben (OS). Die mit HD Therapie behandelten Patienten wurden zusätzlich nach „as treated“ ausgewertet, also nur bezogen auf die Patienten, die tatsächlich eine HD Therapie erhalten haben. Die Ergebnisse wurden mit historischen/bereits publizierten Daten verglichen.

Von insgesamt 142 Patienten mit Hepatoblastom war das 3-J-OS und das 5-J OS der 85 SR-Patienten $94\% \pm 2.6$, das 3-J EFS lag bei $91\% \pm 3.2$. Das 3-J OS der 57 HR-Patienten betrug $65\% \pm 6.3$, das 5-J OS war $58\% \pm 6.6$. Das 3-J EFS der HR-Patienten lag bei $51\% \pm 6.6$ und das 5-J EFS bei $49\% \pm 6.6$. (Tabelle 4 aus DOI: [10.1055/a-1014-3250](https://doi.org/10.1055/a-1014-3250))[10]

Das Ansprechen auf die Chemotherapie, definiert durch einen Abfall des initialen AFP $\geq 50\%$ des Ausgangswertes nach zwei Blöcken Chemotherapie, konnte bei der Cisplatin-enthaltenden Kombination IPA bei allen entsprechend behandelten Tumoren beobachtet werden. Ein AFP-Abfall $\geq 50\%$ war nach zwei Blöcken CE bei $> 90\%$ der Patienten erreicht worden. 12/18 (67%) der mit HD behandelten Patienten zeigten eine AFP-Abfall nach dem ersten Block (as treated). (Tabelle 2 aus DOI: [10.1055/a-1014-3250](https://doi.org/10.1055/a-1014-3250))[10] Eine

Tumorresektion konnte bei 93% der Patienten durchgeführt werden, 10 % erhielten eine Lebertransplantation. 14 von 122 Patienten, die Remission erreichten, entwickelten ein Rezidiv; davon 13 innerhalb der ersten zwei Jahre nach Therapieende. Die mittlere Nachbeobachtungszeit lag bei 7,4 Jahren. Späte Todesfälle traten bei vier Patienten auf. Die Ursache hierfür waren ein spätes Rezidiv, ein Zweitmalignom, eine bei einem Patienten aufgetretene PTLD (Post-Transplant Lymphoproliferative Disorder) nach Lebertransplantation sowie einer Transplantats-Abstoßung nach Lebertransplantation.

Zusammenfassend kann man aus der Studie HB99 folgende Schlussfolgerung ziehen:

Mit der HD-Chemotherapie konnte das Gesamtüberleben der Patienten mit HR-Hepatoblastom nicht verbessert werden, verglichen mit zeitgleichen oder neueren Studien.

Die Therapie für SR-Patienten konnte reduziert werden, ohne die guten Ergebnisse früherer Studien zu verändern. Das Ansprechen des Tumors auf CE war gut, daher kann CE für Rezidiv-Patienten erwogen werden.

2.2. Prognosefaktoren in der Hepatoblastom Studie HB99

Ein wesentlicher Punkt für die Planung weiterer Therapiestudien ist eine entsprechende Einteilung der Patienten anhand ihres individuellen Risikos. Prognosefaktoren bei Diagnosestellung, aber auch im Verlauf sind relevant für die individuell angepasste Therapie. Ungünstige Prognosefaktoren die noch innerhalb der Hochrisikogruppe eine deutlich schlechtere Prognose aufwiesen, waren in unseren Daten der Studie HB99 insbesondere Fernmetastasen. Zusätzlich konnte gezeigt werden, dass Patienten mit chirurgischen Komplikationen im Rahmen der Tumorresektion eine schlechtere Prognose hatten.

2.2.1. Lungenmetastasen als Prognosefaktor

In ***"High dose chemotherapy with autologous stem cell transplantation in hepatoblastoma does not improve outcome. Results of the GPOH study HB99."***

wurde die Therapie und Prognose der Patienten mit Metastasen bei Hepatoblastom detailliert analysiert.[10]

29 Patienten hatten Lungenmetastasen bei Diagnosestellung. Bei 8/29 (28%) konnten die Metastasen allein durch Chemotherapie behandelt werden. drei dieser Patienten verstarben aufgrund eines Rezidivs (nicht Lunge) oder anderer therapieassoziierter Faktoren. Bei 14/29 Patienten wurden Residuen der Lungenmetastasen nach Chemotherapie chirurgisch entfernt. zehn dieser Patienten erreichten eine vollständige Remission, wobei zwei dann ein Rezidiv erlitten. 7/29 verstarben am Tumorprogress. Das 3-J OS war $48\% \pm 9\%$ (Tabelle 4 aus DOI: [10.1055/a-1014-3250](https://doi.org/10.1055/a-1014-3250))[10], welches sich deutlich schlechter im Vergleich zur gesamten HR Gruppe mit einem 3-J OS von $65\% \pm 6,3\%$ zeigte. Die mittlere Nachbeobachtungszeit lag bei 7,2 Jahren.

2.2.2. Chirurgische Komplikationen als Prognosefaktor

Ein weiterer, bisher so nicht beschriebener, prognostisch relevanter Faktor sind Komplikationen aufgrund der Tumorresektion. Die Analyse ist in ***"Impact of Postoperative Complications on Overall Survival of Patients with Hepatoblastoma."*** publiziert.[1]

Führen diese Komplikationen zu einer Zeitverzögerung mit Beginn der postoperativen Chemotherapie nach mehr als 21 Tagen, ist die Prognose für diese Patienten signifikant schlechter. Dies konnte bei einer Analyse von 126 Patienten aus der HB99 dargestellt werden. Postoperative Komplikationen wie Galleleckage (n=9), Cholestase (n=5), Störung der Leberperfusion (n=5), akutes Leberversagen (n=2), Gerinnungsstörung (n=2), Zwerchfellparese (n=1) oder Bridenileus (n=2) traten bei insgesamt 26 (21%) Patienten auf, gehäuft bei Patienten der Hochrisikogruppe (26% versus 17%). Patienten mit Gefäßinvasion zeigten eine deutlich erhöhte Rate an Komplikationen (54% versus 17%). Aus diesem Grund wurden die weiteren Analysen nur in der HR-Gruppe durchgeführt. Das Gesamtüberleben (OS) war bei diesen Patienten mit 50% deutlich schlechter im Vergleich zu Patienten ohne Komplikationen (75%). (Abbildung 2 aus DOI: [10.1002/pbc.25240](https://doi.org/10.1002/pbc.25240))[1] Postoperative Komplikationen konnten auch als unabhängiger ungünstiger Prognosefaktor in einer multivariaten Analyse bestätigt werden (HR 3.1, P<0.04). Die Operationsplanung sollte daher gerade bei Patienten mit Gefäßinvasion sorgfältig durchgeführt und die Operation an entsprechend erfahrenen Zentren ausgeführt werden.

2.3. Risikofaktoren und Risikostratifizierung in der CHIC-Datenbank

Multizentrische Studien für das Hepatoblastom wurden in den letzten Jahren durch vier Studiengruppen durchgeführt: SIOPEL, COG, GPOH, J JCCG. Die Stadien-Systeme der Gruppen waren unterschiedlich, was einen Vergleich fast unmöglich machte. Ein internationaler Zusammenschluss dieser Gruppen bildete dann die „Children’s Hepatic tumor International Collaboration“ (CHIC). Die CHIC Gruppe setzte sich zum Ziel, durch die Erstellung einer gemeinsamen Datenbank mehr über das Hepatoblastom, insbesondere prognostische Kriterien zu erfahren. Diese Kooperation ermöglichte es, bei einem sehr seltenen Tumor Informationen von 1605 Patienten mit Hepatoblastom zusammenzutragen. Dafür wurden

nach Variablenabgleich und Abgleich der Codierung und Definitionen die Daten von insgesamt acht multizentrischen Studien aus den Jahren 1998 bis 2008 in eine gemeinsame Datenbank übertragen und dann analysiert.[3]

2.3.1. CHIC Prognosefaktoren

“The Children's Hepatic tumors International Collaboration (CHIC): Novel global rare tumor database yields new prognostic factors in hepatoblastoma and becomes a research model” [3]

Die erste Analyse beinhaltete folgende eindeutige Risikofaktoren und bisher nicht signifikante, fraglich prognostisch relevante Risikofaktoren: Alter, Tumorausdehnung (PRETEXT), Metastasen, Gefäßbeteiligung, Geschlecht, Frühgeburtlichkeit, Vorerkrankungen wie Beckwith-Wiedemann-Syndrom, extrahepatischer Tumor, multifokaler Tumor, Tumorrupatur und Serum-AFP.

Die Auswertung ergab in einer univariaten Analyse signifikante Prognosefaktoren: höheres Alter, PRETEXT Gruppen, multifokaler Tumor, extrahepatischer Tumor, Gefäßbeteiligung, niedriges Serum-AFP und Metastasen. Andere Faktoren wie Geschlecht, Vorerkrankungen oder Frühgeburtlichkeit zeigten keine signifikant schlechtere Prognose. Somit konnten bekannte Prognosefaktoren bestätigt und andere, bisher unsichere oder unbekannte Faktoren, die prognostische relevant waren, evaluiert werden. Die Details sind in der Tabelle 4 aus DOI: [10.1016/j.ejca.2015.09.023](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2015.09.023) angegeben.[3]

2.3.2. CHIC Risikostratifizierung

Risk stratified staging in pediatric hepatoblastoma: unified analysis from the Children's Hepatic tumor International Collaboration (CHIC) [15]

Der nächste Schritt war die Entwicklung einer komplexen aus klinischen Kriterien bei Diagnosestellung erstellten Risikostratifizierung, eingegliedert in verschiedene Therapiegruppen. Die bei Diagnosestellung als prognostisch relevant eingestuft Parameter wurden anhand prognostischer und therapeutischer Kriterien in fünf Grundkategorien

eingeteilt: PRETEXT I/II, PRETEXT III, PRETEXT IV, M+, AFP ≤ 100ng/ml. In jeder dieser Kategorien wurde mittels „Backward elimination“ die Relevanz der übrigen prognostischen Faktoren analysiert. In einem Ausschlussverfahren werden hierbei für jede der fünf Grundkategorien die wesentlichen Risikofaktoren ermittelt. Folgende Risikofaktoren wurden in diesem Verfahren berücksichtigt: Alter 0-1 J, 2-3 J, 4-7 J, ≥8 Jahre, AFP ≤ 100 ng/ml, 101-1000 ng/ml, >1000 ng/ml, PRETEXT System mit Zusatzfaktoren wie Metastasen (M+), extrahepatischer Tumor (E+), Beteiligung der V. cava (V+), Beteiligung der V. portae (P+), multifokaler Tumor (F+) und präoperative Tumorruptur (R+).

In Zusammenschau der unterschiedlichen Prognosen der Subgruppen mit Einschluss therapeutischer Aspekte wurde ein risikoadaptiertes Stadien-System entwickelt und in Entscheidungsbäumen dargestellt. (Abbildung 2 aus DOI: [10.1016/S1470-2045\(16\)30598-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30598-8))[15] Zusammenfassend konnte die internationale Arbeitsgruppe CHIC eine neue internationale Risikostratifizierung für das kindliche Hepatoblastom erstellen, welche auf der aktuell weltweit größten Datenbank für Hepatoblastome basiert. Dies konnte nur durch die Zusammenarbeit der vier Gruppen SIOPEL, JPLT, GPOH und COG erreicht werden und eröffnet die Möglichkeit weiterer kooperativer Projekte.

Die Risikostratifizierung wird aktuell angewandt in der internationalen Lebertumorstudie PHITT (Paediatric Hepatic International Tumour Trial), mit Zentren in Japan, Europa, Nordamerika und weltweit weiteren einzelnen Zentren. Der europäische Anteil der Studie wird über ein Horizon 2020 Projekt, das ChiLTERN Projekt, gefördert (Grant Agreement Nr. 668596).

2.3.3. Alter als Prognosefaktor - Analyse der CHIC-Datenbank

Die bereits oben beschriebene Lebertumordatenbank der CHIC-Gruppe zeigte diverse Prognosefaktoren für das Hepatoblastom. Ein sehr wesentlicher Faktor zur Beurteilung des individuellen Risikos war das Alter der Patienten bei Diagnosestellung. Bereits zuvor war in einzelnen Studien das Alter als Risikofaktor beschrieben worden, allerdings konnte auf Grund der niedrigen Patientenzahlen oft nur eine Eingruppierung in zwei bis maximal drei Gruppen erfolgen.[13,16] Die CHIC-Datenbank ermöglichte jetzt die Analyse des Alters als Prognosefaktor im Detail. Unsere Analyse zeigt einen nahezu linearen Anstieg des Risikos mit

zunehmendem Alter bei Diagnosestellung ab dem 1. Lebensjahr. (Abbildung 1 aus DOI: [10.1002/pbc.28350](https://doi.org/10.1002/pbc.28350).) Während der negative Einfluss eines erhöhten Alters auf das Ergebnis bereits früher postuliert wurde, ist dies unseres Wissens nach die erste detaillierte Analyse, die eindeutig zeigt, dass mit zunehmendem Alter das Risiko eines Ereignisses (welches sich negativ auf die EFS auswirkt) kontinuierlich steigt. Das mit dem höheren Alter verbundene erhöhte Risiko war nicht auf eine zunehmende Inzidenz anderer bekannter Risikofaktoren mit dem Alter zurückzuführen. Vielmehr war die Altersverteilung über andere Risikofaktoren ausgeglichen. Tabelle S1 des Zusatzmaterials aus DOI: [10.1002/pbc.28350](https://doi.org/10.1002/pbc.28350) zeigt den Median des Alters und den Altersbereich für die anderen bekannten HB-Risikofaktoren.

Allerdings konnte für einzelne Risikofaktoren wie Lungenmetastasen oder Tumor-Ruptur eine signifikante Interaktion mit dem Alter nachgewiesen werden. Für Patienten mit Lungenmetastasen bedeutet es, dass bei den jüngsten Patienten die metastatische Erkrankung ein erhöhtes Risiko mit sich bringt; mit zunehmendem Alter verschlechtert sich die EFS und die metastatische Erkrankung bringt ein geringeres zusätzliches Risiko mit sich. Bei über Achtjährigen ist die Prognose bereits ohne Lungenmetastasen sehr schlecht und wird durch Lungenmetastasen nicht mehr relevant verschlechtert. Anders ist das bei den PPRETEXT Stadien. Hier addiert sich das ungünstige Risiko unabhängig. (Abbildung S1 und S4 des Zusatzmaterials aus DOI: [10.1002/pbc.28350](https://doi.org/10.1002/pbc.28350).) Die genaue Analyse des Patientenalters als Prognosefaktor und die Interaktion mit anderen Risikofaktoren ist in ***“The importance of age as prognostic factor for the outcome of patients with hepatoblastoma: analysis from the Children’s Hepatic tumors International Collaboration (CHIC) database.”*** publiziert.

Das Alter könnte ein Marker für eine zunehmend heterogene Tumorbilogie und Histopathologie sein. Eine prospektive molekulare und genetische Untersuchung wird für das Verständnis dieser Beobachtungen wesentlich sein.

Unsere Analyse macht deutlich, dass das Alter als ein leicht zugänglicher und wirksamer Ersatz für einige biologische Faktoren angesehen werden kann und die Anpassung der Behandlung durch individuellere Risikostratifizierung erleichtert. Das Alter als Risikofaktor wird derzeit in der internationalen Lebertumorstudie PHITT (Paediatric Hepatic International Tumour Trial) prospektiv überprüft.

3. Ergebnisse ausgewählter wissenschaftlicher Arbeiten aus der Kooperation mit dem kinderchirurgischen Forschungslabor der LMU München

3.1. “IGFBP3 impedes aggressive growth of pediatric liver cancer and is epigenetically silenced in vascular invasive and metastatic tumors” [21]

Die Arbeitsgruppe um Prof. Dr. rer. nat. Roland Kappler und andere haben bereits früher gezeigt, dass die IGF-Achse (Insulin-like growth factor) beim Hepatoblastom eine wichtige Rolle spielt.[12] Merkmale des Hepatoblastoms, welche die IGF-Achse betreffen, sind die Überexpression des IGF 2 Gen, der Verlust des Imprinting am IGF2/H19-Locus und damit ebenfalls einer Steigerung des IGF 2. Zusätzlich zeigt sich beim Hepatoblastom auch immer wieder eine Amplifikation des pleomorphic adenoma gene 1 (PLAG1). In dieser Studie untersuchten wir die Rolle des Insulin-like-growth-factor-binding-protein-3 (IGFBP3), eines bekannten Konkurrenten der IGF-Achse, bei kindlichen Lebertumoren. Das IGFBP3-Gen wurde in normalen kindlichen Lebern hoch exprimiert. Die Untersuchung von vier HB-Zelllinien und 36 Hepatoblastomen zeigte, dass das IGFBP3 Gen bei der Mehrzahl der HB-Primärtumoren stark herunterreguliert ist (26/36). Eine detaillierte Methylierungsanalyse der CpG-Stellen in der IGFBP3-Promotorregion ergab einen hohen Grad an DNA-Methylierung. Diese Methylierung führt zu einer epigenetisch verursachten Herunterregulierung von IGFBP3. Interessanterweise trat die Methylierung des IGFBP3-Promotors vorwiegend bei metastasiertem Hepatoblastom mit vaskulärer Invasion auf. Die Wiederherstellung der IGFBP3-Expression in HB-Zellen führte zu einer verminderten Koloniebildung, Migration und Invasion. Diese Studie liefert den ersten direkten Beweis dafür, dass die Reaktivierung von IGFBP3 die aggressiven Eigenschaften von Hepatoblastomzellen verringert und dass die Methylierung des IGFBP3-Promotors als Indikator für gefäßinvasives Tumorwachstum bei HB-Patienten verwendet werden könnte.

3.2. “The Genomic Landscape of Hepatoblastoma and Their Progenies with Hcc-Like Features” [6]

In dieser Studie wurden die genetischen und chromosomalen Veränderungen beim Hepatoblastom und bei Tumoren, die Anteile eines HCC (Hepatozelluläres Karzinom)

enthalten, untersucht (Zelllinien und Tumormaterial von 47 Lebertumoren). Es konnte gezeigt werden, dass die genetischen Veränderungen beim Hepatoblastom eher gering ausfallen. Das Hepatoblastom zeigte nur wenige Mutationen (2,9 pro Tumor). Häufig sind hier Mutationen im β -Catenin (CTNNB1) (12/15 Fälle) und dem Transkriptionsfaktor NFE2L2 (2/15 Fälle) (nuclear factor (erythroid-derived 2) like 2).

Aggressivere Tumore mit HCC-Anteilen hatten ebenfalls die CTNNB1-Mutation, zeigen aber zusätzlich eine signifikant erhöhte Mutationszahl und chromosomale Instabilität aufgrund von Deletionen der Genomwächter RAD17 und TP53, begleitet von Mutationen des Telomerase-Reverse-Transkriptase-Promotors (TERT). Die gezielte Genotypisierung von 33 Primärtumoren und Zelllinien ergab CTNNB1-, NFE2L2- und TERT-Mutationen in 72,5%, 9,8% bzw. 5,9% der Fälle.

Alle NFE2L2-Mutationen führten zu einer Unempfindlichkeit gegenüber der KEAP1 (kelch like ECH-associated protein 1) vermittelten Herunterregulierung des NFE2L2-Signals. Klinisch war die Überexpression des NFE2L2-Zielgens *NQO1* signifikant assoziiert mit metastasierten Tumoren, vaskulärer Invasion, der prognostisch ungünstigen C2-Gensignatur sowie einem schlechten Gesamtüberleben.

3.3. “Downregulation of SFRP1 is a protumorigenic event in hepatoblastoma and correlates with beta-catenin mutations” [22]

Bei dieser Untersuchung wurde das Genexpressionsniveau, der DNA-Methylierungs-Status und die funktionelle Relevanz von SFRP1 (secreted frizzled-related protein 1) in HB-Zelllinien und in 45 Proben von Patienten mit kindlichen Lebertumoren analysiert. Die Überexpression von SFRP1 in HB-Zelllinien verminderte die Tumorzellproliferation, die Koloniebildung und das Migrationspotential. Darüber hinaus zeigten die SFRP1-exprimierenden HB-Zelllinien eine verminderte Aktivität des WNT/ β -Catenin-Signalwegs, eines relevanten Signalweges beim Hepatoblastom und eine verminderte Expression von WNT-Zielgenen. Um den Nutzen von SFRP1 als Biomarker bei kindlichen Lebertumoren zu untersuchen, wurde die Genexpressionsebene und der DNA-Methylierungsstatus von SFRP1 in 45 Patientenproben von kindlichen Lebertumoren bestimmt. Es zeigte sich eine signifikante Korrelation der reduzierten SFRP1-Expression mit dem Vorhandensein von mutiertem β -Catenin. Der Methylierungsstatus von SFRP1 war zudem mit einem pädiatrischen Lebertumortyp mit HCC-

ähnlichen Merkmalen, TERT-Mutationen und einem höheren Alter bei der Diagnose assoziiert. Insgesamt konnte gezeigt werden, dass die epigenetische Suppression des WNT/ β -Catenin-Antagonisten SFRP1 einen wichtigen Einfluss auf das maligne Verhalten von HB-Zellen hat. Das Potenzial des SFRP1 Methylierungsstatus als prognostischer Marker sollte noch weiter untersucht werden.

4. Ausblick

4.1. LTR: Lebertumor-Register der GPOH

Nach Beendigung der Lebertumorstudie HB99 konnten wir 2010 ein Register für maligne aber auch benigne Lebertumoren starten. Das Register ist bis heute aktiv. Das Ziel ist die weitere Erfassung der aktuell durchgeführten Therapie mit Langzeitverläufen sowie weitere epidemiologische Analysen. Eine Förderung erhielt das Lebertumorregister durch die Deutsche Kinderkrebsstiftung.

Bisher konnte im Bereich der malignen Tumore weiterhin eine relativ hohe Erfassungsrate verzeichnet werden. Eine detaillierte Auswertung bezüglich tatsächlich durchgeführter Therapien, Gesamtüberleben, ereignisfreiem Überleben, Komplikationen und natürlich auch eine erneute Validierung bisher bekannter Risikofaktoren wird aktuell durchgeführt und demnächst publiziert.

Des Weiteren werden in dem Register auch benigne Tumoren der Leber im Kindesalter erfasst, wobei hier die Erfassungsrate deutlich geringer ist. Aber auch hier sind weitere Auswertungen geplant.

4.2. Validierung der Risikostratifizierung: ChiLTERN (Grant Agreement Nr. 668596)

Die Entwicklung einer Risikostratifizierung für das Hepatoblastom mithilfe der CHIC Datenbank führte zu einer sehr detaillierten Eingruppierung der Patienten in vier Therapiegruppen anhand von klinischen Faktoren bei Diagnosestellung, sowie deren prognostischer Relevanz in Kombination mit therapeutischen Erwägungen.

Eines der aktuell laufenden Projekte beschäftigt sich mit der Validierung dieser Risikostratifizierung an unabhängigen Datensätzen. Diese Validierung ist ein Teil des Horizon 2020 Projektes ChiLTERN, das Workpackage 4 (WP4), welches von mir geleitet wird. Hierfür werden Daten aus drei unabhängigen Studien, aus Japan (JPLT 2), den USA (AHEP 0713) und Europa (SIOPEL 4) entsprechend der CHIC-Variablen übersetzt und in der Codierung übertragen. Mit Hilfe dieser neueren Daten wird dann die CHIC-Stratifizierung überprüft werden. Eine weitere Validierung soll prospektiv mit den Daten der internationalen Lebertumorstudie PHITT ebenfalls als Teil des WP 4 des ChiLTERN Projektes durchgeführt werden.

4.3. Integration biologischer Daten in eine Risiko-Stratifizierung

Ein wesentlicher Aspekt in der Therapie und Risikobeurteilung bei Kindern mit onkologischen Erkrankungen werden in Zukunft molekularbiologische Faktoren sein. Entsprechende Analysen wurden weltweit an kleineren Fallgruppen bereits durchgeführt. Es gibt einige vielversprechende Marker wie z. B. die 16-Gensignatur, die zwei unterschiedliche Risikogruppen beim Hepatoblastom diskriminiert.[2]

In Zusammenarbeit mit dem kinderchirurgischen Forschungslabor unter Leitung von Prof. Dr. rer. nat. Roland Kappler wurde in einer Analyse die 16-Gensignatur als hochprognostischer Biomarker in einer großen Kohorte von HB-Patienten retrospektiv analysiert. Diese wurde anschließend in die CHIC-Stratifizierung eingegliedert und kann so zu einer noch genaueren individuellen Risikoabschätzung beitragen. Diese Ergebnisse sind bisher noch nicht publiziert, aber für eine Veröffentlichung eingereicht: „A combined clinical and biological risk score improves prediction of outcome in hepatoblastoma patients“.

Im Rahmen des Horizon 2020 Projektes ChiLTERN (Grant Agreement Nr. 668596) ist die weitere Analyse möglicher molekularbiologischer prognostisch relevanter Faktoren geplant (Workpackage3 (WP3)).

Das Hauptziel ist dann, in Zusammenarbeit des WP 3 und WP 4, eine Risikostratifizierung mit Einschluss der wesentlichen biologischen, pathologischen und klinischen Faktoren zu erstellen.

5. Literaturverzeichnis

1. Becker K, Furch C, Schmid I et al. Impact of postoperative complications on overall survival of patients with hepatoblastoma. *Pediatric blood & cancer* 2015; 62: 24-28
2. Cairo S, Armengol C, De Reynies A et al. Hepatic stem-like phenotype and interplay of Wnt/beta-catenin and Myc signaling in aggressive childhood liver cancer. *Cancer Cell* 2008; 14: 471-484
3. Czauderna P, Haeberle B, Hiyama E et al. The Children's Hepatic tumors International Collaboration (CHIC): Novel global rare tumor database yields new prognostic factors in hepatoblastoma and becomes a research model. *Eur J Cancer* 2016; 52: 92-101
4. Czauderna P, Lopez-Terrada D, Hiyama E et al. Hepatoblastoma state of the art: pathology, genetics, risk stratification, and chemotherapy. *Current opinion in pediatrics* 2014; 26: 19-28
5. Eichenmuller M, Gruner I, Hagl B et al. Blocking the hedgehog pathway inhibits hepatoblastoma growth. *Hepatology (Baltimore, Md)* 2009; 49: 482-490
6. Eichenmuller M, Trippel F, Kreuder M et al. The genomic landscape of hepatoblastoma and their progenies with HCC-like features. *Journal of hepatology* 2014; 61: 1312-1320
7. Fuchs J, Rydzynski J, Von Schweinitz D et al. Pretreatment prognostic factors and treatment results in children with hepatoblastoma: a report from the German Cooperative Pediatric Liver Tumor Study HB 94. *Cancer* 2002; 95: 172-182
8. Haberle B, Bode U, von Schweinitz D. [Differentiated treatment protocols for high- and standard-risk hepatoblastoma--an interim report of the German Liver Tumor Study HB99]. *Klinische Padiatrie* 2003; 215: 159-165
9. Haberle B, Hero B, Berthold F et al. Characteristics and outcome of thoracic neuroblastoma. *Eur J Pediatr Surg* 2002; 12: 145-150
10. Haberle B, Maxwell R, Schweinitz DV et al. High Dose Chemotherapy with Autologous Stem Cell Transplantation in Hepatoblastoma does not Improve Outcome. Results of the GPOH Study HB99. *Klinische Padiatrie* 2019; 231: 283-290
11. Haeberle B, Schweinitz D. Treatment of hepatoblastoma in the German cooperative pediatric liver tumor studies. *Frontiers in bioscience (Elite edition)* 2012; 4: 493-498
12. Hartmann W, Waha A, Koch A et al. p57(KIP2) is not mutated in hepatoblastoma but shows increased transcriptional activity in a comparative analysis of the three imprinted genes p57(KIP2), IGF2, and H19. *Am J Pathol* 2000; 157: 1393-1403
13. Maibach R, Roebuck D, Brugieres L et al. Prognostic stratification for children with hepatoblastoma: the SIOPEL experience. *Eur J Cancer* 2012; 48: 1543-1549
14. Meyers RL, Katzenstein HM, Malogolowkin MH. Predictive Value of Staging Systems in Hepatoblastoma. In; 2007: 737-
15. Meyers RL, Maibach R, Hiyama E et al. Risk-stratified staging in paediatric hepatoblastoma: a unified analysis from the Children's Hepatic tumors International Collaboration. *Lancet Oncology* 2017; 18: 122-131
16. Meyers RL, Rowland JR, Krailo M et al. Predictive power of pretreatment prognostic factors in children with hepatoblastoma: a report from the Children's Oncology Group. *Pediatric blood & cancer* 2009; 53: 1016-1022
17. Meyers RL, Tiao G, de Ville de Goyet J et al. Hepatoblastoma state of the art: pre-treatment extent of disease, surgical resection guidelines and the role of liver transplantation. *Current opinion in pediatrics* 2014; 26: 29-36
18. Monclair T, Brodeur GM, Ambros PF et al. The International Neuroblastoma Risk Group (INRG) staging system: an INRG Task Force report. *J Clin Oncol* 2009; 27: 298-303
19. Ortega JA, Krailo MD, Haas JE et al. Effective treatment of unresectable or metastatic hepatoblastoma with cisplatin and continuous infusion doxorubicin chemotherapy: a report from the Childrens Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 1991; 9: 2167-2176

20. Perilongo G, Shafford E, Maibach R et al. Risk-adapted treatment for childhood hepatoblastoma. final report of the second study of the International Society of Paediatric Oncology--SIOPEL 2. *Eur J Cancer* 2004; 40: 411-421
21. Regel I, Eichenmuller M, Joppien S et al. IGFBP3 impedes aggressive growth of pediatric liver cancer and is epigenetically silenced in vascular invasive and metastatic tumors. *Molecular cancer* 2012; 11: 9
22. Regel I, Eichenmuller M, Mahajan UM et al. Downregulation of SFRP1 is a protumorigenic event in hepatoblastoma and correlates with beta-catenin mutations. *J Cancer Res Clin Oncol*, DOI: 10.1007/s00432-020-03182-1: 15
23. Roebuck DJ, Aronson DC, Clapuyt P et al. 2005 PRETEXT: a revised staging system for primary malignant liver tumours of childhood developed by the SIOPEL group. *Pediatric radiology* 2007; 37: 123-132; quiz 249-150
24. Sasaki F, Matsunaga T, Iwafuchi M et al. Outcome of hepatoblastoma treated with the JPLT-1 (Japanese Study Group for Pediatric Liver Tumor) Protocol-1: A report from the Japanese Study Group for Pediatric Liver Tumor. *J Pediatr Surg* 2002; 37: 851-856
25. von Schweinitz D, Burger D, Bode U et al. [Results of the HB-89 Study in treatment of malignant epithelial liver tumors in childhood and concept of a new HB-94 protocol]. *Klinische Padiatrie* 1994; 206: 282-288
26. von Schweinitz D, Hecker H, Schmidt-von-Arndt G et al. Prognostic factors and staging systems in childhood hepatoblastoma. *International journal of cancer* 1997; 74: 593-599
27. Zsiros J, Brugieres L, Brock P et al. Dose-dense cisplatin-based chemotherapy and surgery for children with high-risk hepatoblastoma (SIOPEL-4): a prospective, single-arm, feasibility study. *The lancet oncology* 2013; 14: 834-842
28. Zsiros J, Maibach R, Shafford E et al. Successful treatment of childhood high-risk hepatoblastoma with dose-intensive multiagent chemotherapy and surgery: final results of the SIOPEL-3HR study. *J Clin Oncol* 2010; 28: 2584-2590

6. Verzeichnis wissenschaftlicher Publikationen:

Anzahl der wissenschaftlichen Arbeiten:

Originalarbeiten als Erst- oder Letztautor:	8 Arbeiten	IF gesamt: 52,419
Originalarbeiten als Koautor	19 Arbeiten	IF gesamt: 76,582

Der Impact Faktor wurde aus dem Jahr der Publikation gewertet. Falls dies nicht möglich war wurde das entsprechende Jahr, aus dem der Wert stammt mit angegeben.

6.1. Originalarbeiten als Erst- oder Letztautor

Haeberle, B., A. Rangaswami, M. Krailo, et al.: "The importance of age as prognostic factor for the outcome of patients with hepatoblastoma: analysis from the Children's Hepatic tumors International Collaboration (CHIC) database." *Pediatr Blood Cancer* (2020) Accepted (30.03.2020).

IF: 2.486 (2018)

Häberle, B., R. Maxwell, D. von Schweinitz, I. Schmid. "High dose chemotherapy with autologous stem cell transplantation in hepatoblastoma does not improve outcome. Results of the GPOH study HB99." *Klin Padiatr* 231, no. 6 (2019): 283-90.

IF: 0.8 (2018/2019)

Meyers RL, R. Maibach, E. Hiyama, **B. Haberle** (equal to first author) et al: "Risk-stratified staging in paediatric hepatoblastoma: a unified analysis from the Children's Hepatic tumors International Collaboration." *Lancet Oncology* 18 (2017):122-131.

IF: 36.418

Czauderna, P., **B. Haeberle** (equal to first author), E. Hiyama (equal to first author), M. Krailo, R. Maibach, E. Rinaldi, D. Aronson, M. Malogolowkin,, K.Yoshimura, I. Leuschner, D. Lopez-Terrada, T. Hishiki, G.Perilongo, A. Rangaswami, D. von Schweinitz, I. Schmid, K.Watanabe, A.Covezzoli, A.M.de Rosa, R. Meyers. "The Children's Hepatic tumor International Collaboration (CHIC): Novel global rare tumor database yields new prognostic factors in hepatoblastoma and becomes a research model." *Eur J Cancer* 52 (2016): 92-101.

IF: 6.029

Becker, K., C. Furch, I. Schmid, D. von Schweinitz and **B. Haberle.** "Impact of Postoperative Complications on Overall Survival of Patients with Hepatoblastoma." *Pediatr Blood Cancer* 62, no. 1 (2015): 24-8.

IF: 2,634

Haeberle, B. and D.v Schweinitz. "Treatment of Hepatoblastoma in the German Cooperative Pediatric Liver Tumor Studies." *Front Biosci (Elite Ed)* 4 (2012): 493-8.

IF: 3.286

Haberle, B., U. Bode and D. von Schweinitz. "[Differentiated Treatment Protocols for High- and Standard-Risk Hepatoblastoma--an Interim Report of the German Liver Tumor Study Hb99]." *Klin Padiatr* 215, no. 3 (2003): 159-65.

IF: 0.413

Haberle, B., B. Hero, F. Berthold and D. von Schweinitz. "Characteristics and Outcome of Thoracic Neuroblastoma." *Eur J Pediatr Surg* 12, no. 3 (2002): 145-50.

IF: 0.425

6.2. Originalarbeiten als Coautor:

Regel I., M. Eichenmüller, UM. Mahajan, B. Hagl, S. Benitz, **B. Häberle**, C. Vokuhl, D. von Schweinitz, R. Kappler "Downregulation of SFRP1 is a protumorigenic event in hepatoblastoma and correlates with beta-catenin mutations." *J Cancer Res Clin Oncol*. 2020 Mar 18. doi: 10.1007/s00432-020-03182-1. [Epub ahead of print]

IF: 3.332 (2018/2019)

Eberherr, C., A. Beck, C. Vokuhl, K. Becker, **B. Haberle**, D. von Schweinitz and R. Kappler "Targeting excessive MYCN expression using MLN8237 and JQ1 impairs the growth of hepatoblastoma cells." *International journal of oncology* 54, no. 5 (2019): 1853-63.

IF: 3.571 (2018/2019)

Beck, A., C. Eberherr, M. Hagemann, S. Cairo, **B. Haberle**, C. Vokuhl and D. von Schweinitz, and R. Kappler. "Connectivity Map Identifies Hdac Inhibition as a Treatment Option of High-Risk Hepatoblastoma." *Cancer Biol Ther* 17, no.11 (2016): 1168-76.

IF: 3.294

Vokuhl, C., F. Oyen, **B. Haberle**, D. von Schweinitz, R. Schneppenheim, and I. Leuschner. "Small Cell Undifferentiated (Scud) Hepatoblastomas: All Malignant Rhabdoid Tumors?" *Genes Chromosomes Cancer*. doi: 10.1002/gcc.22390 (2016).

IF: 3.696

Garnier, A., M. Ilmer, K. Becker, **B. Haberle**, V. O. N. Schweinitz D, R. Kappler, and M. Berger. "Truncated Neurokinin-1 Receptor Is an Ubiquitous Antitumor Target in Hepatoblastoma, and Its Expression Is Independent of Tumor Biology and Stage." *Oncol Lett* 11, no. 1 (2016): 870-878.

IF: 1.390

Godeke, J. E. Luxenburger, F. Trippel, K. Becker, **B. Haberle**, J. Muller-Hocker and D. von Schweinitz, and R. Kappler. "Low Expression of N-Myc Downstream-Regulated Gene 2 (NdrG2) Correlates with Poor Prognosis in Hepatoblastoma." *Hepatol Int* 10, no. 2 (2016): 370-6.

IF: 2.164

Eichenmuller, M., F. Trippel, M. Kreuder, A. Beck, T. Schwarzmayr, **B. Haberle**, S. Cairo, I. Leuschner, D. von Schweinitz, T. M. Strom and R. Kappler. "The Genomic Landscape of Hepatoblastoma and Their Progenies with Hcc-Like Features." *J Hepatol* 61, no. 6 (2014): 1312-20.

IF: 11.336

Trobaugh-Lotrario, A. D., B. H. Chaiyachati, R. L. Meyers, **B. Haberle**, G. E. Tomlinson, H. M. Katzenstein, M. H. Malogolowkin, D. von Schweinitz, M. Krailo and J. H. Feusner. "Outcomes for Patients with Congenital Hepatoblastoma." *Pediatr Blood Cancer* 60, no. 11 (2013): 1817-25.

IF: 2.562

Simon, T., **B. Haberle**, B. Hero, D. von Schweinitz and F. Berthold. "Role of Surgery in the Treatment of Patients with Stage 4 Neuroblastoma Age 18 Months or Older at Diagnosis." *J Clin Oncol* 31, no. 6 (2013): 752-8.

IF: 17.879

Regel, I., M. Eichenmuller, S. Joppien, J. Liebl, **B. Haberle**, J. Muller-Hocker, A. Vollmar, D. von Schweinitz and R. Kappler. "Igfbp3 Impedes Aggressive Growth of Pediatric Liver Cancer and Is Epigenetically Silenced in Vascular Invasive and Metastatic Tumors." *Mol Cancer* 11 (2012): 9.

IF: 5.134

Assmann, G., R. Kappler, E. Zeindl-Eberhart, I. Schmid, **B. Haberle**, C. Graeb, A. Jung and J. Muller-Hocker. "Beta-Catenin Mutations in 2 Nested Stromal Epithelial Tumors of the Liver--a Neoplasia with Defective Mesenchymal-Epithelial Transition." *Hum Pathol* 43, no. 11 (2012): 1815-27.

IF: 2.843

Heinrich, M., **B. Haberle**, D. von Schweinitz and M. Stehr. "Re-Operations for Hirschsprung's Disease: Long-Term Complications." *Eur J Pediatr Surg* 21, no. 5 (2011): 325-30.

IF: 0.808

Schmid, I., **B. Haberle**, M. H. Albert, S. Corbacioglu, B. Frohlich, N. Graf, B. Kammer, U. Kontny, I. Leuschner, H. G. Scheel-Walter, W. Scheurlen, S. Werner, T. Wiesel and D. von Schweinitz. "Sorafenib and Cisplatin/Doxorubicin (Plado) in Pediatric Hepatocellular Carcinoma." *Pediatr Blood Cancer* 58, no. 4 (2012): 539-44.

IF: 2.353

Eichenmuller, M., I. Gruner, B. Hagl, **B. Haberle**, J. Muller-Hocker, D. von Schweinitz and R. Kappler. "Blocking the Hedgehog Pathway Inhibits Hepatoblastoma Growth." *Hepatology* 49, no. 2 (2009): 482-90.

IF: 10.84

Serra, A., **B. Haberle**, I. R. Konig, R. Kappler, M. Suttorp, H. K. Schackert, D. Roesner and G. Fitze. "Rare Occurrence of Phox2b Mutations in Sporadic Neuroblastomas." *J Pediatr Hematol Oncol* 30, no. 10 (2008): 728-32.

IF: 1.176

Till, H., F. Bergmann, R. Metzger, **B. Haeberle**, D. von Schweinitz and R. Probst. "Laparoscopic Fluorescence Diagnosis of Peritoneal Metastases from Human Hepatoblastoma in Nude Rats." *J Pediatr Surg* 41, no. 8 (2006): 1357-60.

IF: 1.109

Till, H., R. Metzger, F. Bergmann, **B. Haeberle**, K. Schaeffer, D. von Schweinitz, J. Gahlen and R. L. Probst. "Tumor Model for Laparoscopy in Pediatric Oncology: Subperitoneal Inoculation of Human Hepatoblastoma Cells in Nude Rats." *Eur J Pediatr Surg* 16, no. 4 (2006): 231-4.

IF: 0.579

Till, H., F. Bergmann, R. Metzger, **B. Haeberle**, K. Schaeffer, D. von Schweinitz and R. L. Probst. "Videoscopic Fluorescence Diagnosis of Peritoneal and Thoracic Metastases from Human Hepatoblastoma in Nude Rats." *Surg Endosc* 19, no. 11 (2005): 1483-6.

IF 1.746

Bonhoeffer, J., **B. Haeberle**, U. B. Schaad and U. Heininger. "Diagnosis of Acute Haematogenous Osteomyelitis and Septic Arthritis: 20 Years Experience at the University Children's Hospital Basel." *Swiss Med Wkly* 131, no. 39-40 (2001): 575-81.

IF: 0.77 (2002)

6.3. Case reports

Goedeke, J., **B. Haeberle**, I. Schmid and D. von Schweinitz. "Afp Negative Cystic Liver Lesion in a Child Should Let One Think of Hepatoblastoma." *J Pediatr Hematol Oncol* 33, no. 6: e245-7.
IF: 1.159

6.4. Reviews

Ott, H., S. Krenzel, O. Beck, K. Böhrer, S. Böttcher-Haberzeth, Ö. Cangir, M. Fatthou, **B. Häberle**, et al. "Multidisziplinäre Langzeitbetreuung und zeitgemäße chirurgische Therapie kongenitaler melanozytarer Nävi - Empfehlungen des Netzwerks Nävuschirurgie." *J Dtsch Dermatol Ges* 17, no.10 (2019):1005-17.
IF: 3,924 (2018/2019)

Schmid, I., A.K. Klenk, M. Sparber-Sauer, E. Koscielniak, R. Maxwell, **B. Häberle**. "Kaposiform hemangioendothelioma in children: a benign vascular tumor with multiple treatment options." *World Journal Of Pediatrics* 14, no. 4(2018): 322-9.
IF: 1.169

Czauderna, P., D. Lopez-Terrada, E. Hiyama, **B. Haberle**, M. H. Malogolowkin and R. L. Meyers. "Hepatoblastoma State of the Art: Pathology, Genetics, Risk Stratification, and Chemotherapy." *Curr Opin Pediatr* 26, no. 1 (2014): 19-28.
IF: 2.528

6.5. Buchkapitel

B. Häberle Hepatoblastom, in Was gibt es Neues in der onkologischen Kinderchirurgie? Meißner Jähne, Neuhaus Was gibt es Neues in der Chirurgie? Jahresband 2020 ecomed Medizin Heidelberg München 2020 (eingereicht zum Druck)

Rebecka L. Meyers, Piotr Czauderna, **Beate Haberle**, Eiso Hiyama Liver Tumors
R. Carachi, J Grosfeld The surgery of childhood tumors Springer Medizin Verlag Berlin Heidelberg 2015

B. Häberle Fremdkörperingestionen in D. von Schweinitz, B. Ure: Kinderchirurgie, Springer Medizin Verlag Heidelberg 2009, 2013 und 2019

B. Häberle Neuroblastom; Lebertumoren; Weichteilsarkome in M. Heinrich K. Schäffer Kinderchirurgie Basiswissen und Praxis; Herausgeber: D. von Schweinitz; Zuckerschwerdt Verlag GmbH München 2008, 2012 und 2018

B. Häberle Neuroblastom, Hepatoblastom, in Was gibt es Neues in der onkologischen Kinderchirurgie? Meßmer Jähne, Neuhaus Was gibt es Neues in der Chirurgie? Jahresband 2011 ecomed Medizin Heidelberg München 2011

7. Ausgewählte Publikationen zu Punkt 2 und 3 der Habilitationsschrift

1. **Haberle, B.**, U. Bode and D. von Schweinitz. "[Differentiated Treatment Protocols for High- and Standard-Risk Hepatoblastoma--an Interim Report of the German Liver Tumor Study Hb99]." *Klin Padiatr* 215, no. 3 (2003): 159-65.
DOI: [10.1055/s-2003-39375](https://doi.org/10.1055/s-2003-39375)
IF: 0.413
2. **Haeberle, B.** and D.v Schweinitz. "Treatment of Hepatoblastoma in the German Cooperative Pediatric Liver Tumor Studies." *Front Biosci (Elite Ed)* 4 (2012): 493-8.
DOI: [10.2741/395](https://doi.org/10.2741/395)
IF: 3.286
3. **Häberle, B.**, R. Maxwell, D. von Schweinitz, I. Schmid. "High dose chemotherapy with autologous stem cell transplantation in hepatoblastoma does not improve outcome. Results of the GPOH study HB99. " *Klin Padiatr* 231, no. 6 (2019): 283-90.
DOI: [10.1055/a-1014-3250](https://doi.org/10.1055/a-1014-3250)
IF: 0.8 (2018/2019)
4. Becker, K., C. Furch, I. Schmid, D. von Schweinitz and **B. Haberle**. "Impact of Postoperative Complications on Overall Survival of Patients with Hepatoblastoma." *Pediatr Blood Cancer* 62, no. 1 (2015): 24-8.
DOI: [10.1002/pbc.25240](https://doi.org/10.1002/pbc.25240)
IF: 2,634
5. Czauderna, P., **B. Haeberle** (equal to first author), E. Hiyama (equal to first author), M. Krailo, R. Maibach, E. Rinaldi, D. Aronson, M. Malogolowkin,, K.Yoshimura, I. Leuschner, D. Lopez-Terrada, T. Hishiki, G.Perilongo, A. Rangaswami, D. von Schweinitz, I. Schmid, K.Watanabe, A.Covezzoli, A.M.de Rosa, R. Meyers. "The Children's Hepatic tumor International Collaboration (CHIC): Novel global rare tumor database yields new prognostic factors in hepatoblastoma and becomes a research model." *Eur J Cancer* 52 (2016): 92-101.
DOI: [10.1016/j.ejca.2015.09.023](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2015.09.023)
IF: 6.029
6. Meyers RL, R. Maibach, E. Hiyama, **B. Haberle** (equal to first author) et al: "Risk-stratified staging in paediatric hepatoblastoma: a unified analysis from the Children's Hepatic tumors International Collaboration." *Lancet Oncology* 18 (2017):122-131.
DOI: [10.1016/S1470-2045\(16\)30598-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30598-8)
IF: 36.418

7. **Haeberle, B.**, A. Rangaswami, M. Krailo, et al.: "The importance of age as prognostic factor for the outcome of patients with hepatoblastoma: analysis from the Children's Hepatic tumors International Collaboration (CHIC) database." *Pediatr Blood Cancer* (2020) Accepted (30.03.2020).
DOI: [10.1002/pbc.28350](https://doi.org/10.1002/pbc.28350)
IF: 2.486 (2018)
8. Regel, I., M. Eichenmuller, S. Joppien, J. Liebl, **B. Haberle**, J. Muller-Hocker, A. Vollmar, D. von Schweinitz and R. Kappler. "Igfbp3 Impedes Aggressive Growth of Pediatric Liver Cancer and Is Epigenetically Silenced in Vascular Invasive and Metastatic Tumors." *Mol Cancer* 11 (2012): 9.
DOI: [10.1186/1476-4598-11-9](https://doi.org/10.1186/1476-4598-11-9)
IF: 5.134
9. Eichenmuller, M., F. Trippel, M. Kreuder, A. Beck, T. Schwarzmayr, **B. Haberle**, S. Cairo, I. Leuschner, D. von Schweinitz, T. M. Strom and R. Kappler. "The Genomic Landscape of Hepatoblastoma and Their Progenies with Hcc-Like Features." *J Hepatol* 61, no. 6 (2014): 1312-20.
DOI: [10.1016/j.jhep.2014.08.009](https://doi.org/10.1016/j.jhep.2014.08.009)
IF: 11.336
10. Regel I., M. Eichenmüller, UM. Mahajan, B. Hagl, S. Benitz, **B. Häberle**, C. Vokuhl, D. von Schweinitz, R. Kappler "Downregulation of SFRP1 is a protumorigenic event in hepatoblastoma and correlates with beta-catenin mutations." *J Cancer Res Clin Oncol*. 2020 Mar 18. doi: 10.1007/s00432-020-03182-1. [Epub ahead of print]
DOI: [10.1007/s00432-020-03182-1](https://doi.org/10.1007/s00432-020-03182-1)
IF: 3.332 (2018/2019)