

Aus der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Westfälisches Kinderzentrum am Klinikum Dortmund

Direktor: Prof. Dr. Dominik T. Schneider

Eingereicht an der Klinik für Kinder-Onkologie, -Hämatologie und Klinische Immunologie der
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Direktor: Prof. Dr. Arndt Borkhardt

Seltene Tumorerkrankungen in der Pädiatrie

Meldungen an das STEP-Netzwerk 2008-2018 - Eine retrospektive Analyse

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin der
Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Felicitas Hippert

2021

Als Inauguraldissertation gedruckt mit der Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.:

Dekan: Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachter: Prof. Dr. med. Dominik T. Schneider

Zweitgutachter: Prof. Dr. med. Arndt Borkhardt

Giving a home to orphan diseases

Zusammenfassung

Onkologische Erkrankungen im Kindes- und Jugendalter sind im Vergleich zum Erwachsenenalter selten. Trotz ihrer niedrigen Inzidenz und biologischen sowie klinischen Heterogenität stehen für die meisten pädiatrischen Tumorerkrankungen etablierte Behandlungskonzepte zur Verfügung. Dieses trifft aber nicht auf die *besonders seltenen Tumoren* (*very rare tumors, VRT*) im Kindes- und Jugendalter zu. Diese haben zum einen eine so extrem niedrige Inzidenz, dass Therapiestudien nicht durchführbar waren, zum anderen waren sie bislang nicht in das klinische und wissenschaftliche Netzwerk der Kinderonkologie integriert und wurden auch epidemiologisch nur unvollständig erfasst. Die Datenlage zu *VRT* ist daher sehr begrenzt und einheitliche, prospektiv validierte Behandlungsstrategien fehlen - *VRT* sind also klassische *orphan diseases*.

Die Gründung der Arbeitsgruppe für seltene Tumorerkrankungen in der Pädiatrie (STEP) im Jahr 2006 hatte zum Ziel, Strukturen für eine möglichst vollständige Erfassung aller *VRT* aufzubauen. Es wurde zunächst ein interdisziplinäres Konsiliarnetzwerk aufgebaut. Basierend darauf wurden diagnostische und therapeutische Empfehlungen für verschiedene *VRT* (teilweise auch international) entwickelt. Seit 2012 wird die Arbeit der Arbeitsgruppe im Rahmen eines prospektiven Registerprotokolls als „STEP-Register“ fortgeführt.

In dieser Dissertation wird über die Patientenrekrutierung der STEP-Arbeitsgruppe im Zeitraum von 2008 bis 2018 berichtet. Erfasst wurden *VRT* bei Patienten bis zum 18. Lebensjahr, deren histologische Diagnose von keiner bereits bestehenden Studie oder einem Register der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH) erfasst wurde. Bis 2012 wurden alle kinderonkologischen Zentren regelmäßig retrospektiv nach neu diagnostizierten *VRT* befragt. Seit 2012 werden *VRT* prospektiv im STEP-Register erfasst. Das Projekt wurde von den Ethikkommissionen der Universitäten in Düsseldorf und Erlangen positiv begutachtet.

Insgesamt wurden 623 Patienten mit *VRT* registriert. Die Zahl der jährlichen Meldungen stieg über den Erfassungszeitraum an. In den Jahren 2008-2014 schwankten die Fallzahlen um 40 Meldungen pro Jahr. Seit 2015 liegt die Zahl der jährlichen Meldungen bei ca. 90. Am häufigsten wurden Tumoren der Haut (n=150), muskuloskeletale Tumoren und Tumoren des Weichgewebes (n=107), Tumoren des Gastrointestinaltraktes (n=102), Tumoren der Gonaden (n=77), sowie Tumoren des HNO-Bereichs (n=68) gemeldet. Unter den Hauttumoren sind die melanomatösen Tumoren am häufigsten (23% maligne, 23% spitzoide, 49% nicht näher spezifizierte Melanome, 5% melanomatöse Tumoren mit unbekanntem malignen Potential, *MELTUMP*). Die Riesenzelltumoren stellen die häufigsten Tumoren des Weichgewebes dar (24%). Bei den Tumoren des Gastrointestinaltraktes überwiegen die Kolonkarzinome (29%) und die pseudopapillären Neoplasien des Pankreas (21%). Bei den seltenen gonadalen Tumoren dominieren die Meldungen der juvenilen Granulosazelltumoren (30%), der Zystadenome (22%) und der Sertoli-Leydig-Zell-Tumoren (21%). Die höchste Mortalität während des Erfassungszeitraumes zeigen die extrem seltenen NUT-Karzinome (3 von 6 Patienten verstarben im Beobachtungszeitraum).

Mit der Etablierung zentraler Strukturen für die klinische Beratung und Dokumentation von *VRT* steigt die prospektive Erfassungsrate. Als Gesamtgruppe sind *VRT* vergleichbar häufig wie andere klassische pädiatrische Tumoren. Dabei sind die *VRT* hinsichtlich Lokalisation, Histologie und Prognose extrem heterogen; jede einzelne Diagnose wird in Deutschland meist seltener als 10 Mal im Jahr gestellt. Durch die zentrale Erfassung und Analyse dieser Erkrankungen, gemeinsam mit internationalen Partnern, kann es gelingen, Behandlungsstrategien für *VRT* zu entwickeln und damit die Behandlungsqualität erheblich zu verbessern.

Summary

Compared to adults, cancer in children and adolescents is rare. Despite the generally low incidence and the clinical and biological heterogeneity of childhood cancer, validated therapeutic concepts have been developed for most tumors, and reference diagnostic institutions have been established.

Nevertheless, some children present with very rare tumors (*VRT*). These tumors not only have an extremely low incidence, but they have also not yet been integrated into the clinical and scientific network of pediatric oncology. Epidemiological registration is often incomplete, reference diagnostic institutions are lacking, and no consistent treatment strategies have yet been established – therefore, *VRT* can be considered orphan diseases.

In order to establish structures to register all *VRT* as completely as possible, the German working group for rare tumors in pediatrics (STEP) was founded in 2006. An interdisciplinary network of consultants has been set up and recommendations for diagnosis and therapy have been developed for various *VRTs*, also in part by international collaboration. Since 2012, the work has been developed into the framework of the German Pediatric Rare Tumor Registry (STEP-Register).

This dissertation reports on the patient recruitment of the STEP working group in the period from 2008 to 2018. *VRTs* were registered in patients up to the age of 18, if the tumor entity was not otherwise enrolled onto any existing therapeutic trial or registry of the German Society of Pediatric Oncology and Hematology (GPOH). Until 2012, all pediatric oncology centers were regularly asked about retrospectively newly diagnosed *VRTs*. Since 2012, *VRTs* have been prospectively recorded in the STEP registry. The project was positively evaluated by the ethics committees of the universities in Düsseldorf and Erlangen.

The number of annual reports increased over the reporting period. In the years 2008-2014, the number of reported patients varied around 40 reports per year. Since 2015 the number of annual reports has been around 90. In total, 623 patients with *VRT* were registered. Tumors of the skin (n=150), of musculoskeletal and soft tissue (n=107), of the gastrointestinal tract (n=102), of the gonads (n=77), and of the ENT region (n=68) were reported most frequently. Among the skin tumors, melanomatous tumors were most common (23% malignant, 23% spitzoid, 49% unspecified melanomas, 5% melanomatous tumors of unknown malignant potential *MELTUMP*). Giant cell tumors were the most common diagnosis (24%) in the group of musculoskeletal and soft tissue tumors. Among gastrointestinal tumors, colorectal carcinomas (29%) and pseudopapillary neoplasms of the pancreas (21%) predominated. Among the rare gonadal tumors, reports of juvenile granulosa cell tumors (30%), cystadenomas (22%) and Sertoli-Leydig cell tumors (21%) were most frequent. The extremely rare NUT-carcinomas showed the highest mortality during the recording period. (3 of 6 patients with this tumor died).

With the establishment of central structures for clinical advice and prospective documentation of *VRTs* into a clinical registry, the acquisition rate increases. As a whole, the group of *VRTs* is as common as other classic pediatric tumors. However, *VRTs* are extremely heterogeneous in terms of localization, histology and prognosis; each individual tumor is diagnosed less than 10 times per year in Germany. Through the central recording and analysis of these diseases, together with international partners, it is possible to develop treatment strategies for *VRT* and thus to significantly improve the quality of treatment.

Abkürzungsverzeichnis

ACC adrenocortical carcinoma

AYA adolescents and young adults

CMN congenital melanocytic nevus

CUP cancers of unknown primary

DKKR Deutsches Kinderkrebsregister

EXPeRT European Cooperative Study Group on Pediatric Rare Tumors

GPOH Gesellschaft für pädiatrische Onkologie und Hämatologie

ICCC International Classification of Childhood Cancer

LL Leitlinien

MELTUMP melanocytic tumors of uncertain malignant potential

MET multiple endokrine Tumoren

MNTI melanotic neuroectodermal tumor of infancy

MUP melanoma of unknown primary

n.o.s. not otherwise specified

OSCCHT ovarian small cell carcinoma of the hypercalcemic type

SCST Sex-Cord-Stromal-Tumors

SEER Surveillance, Epidemiology, and End Results Database

STEP Seltene Tumorerkrankungen in der Pädiatrie

TREP Tumori Rari in Età Pediatrica

VRT very rare tumors (besonders seltene Tumoren entsprechend der Definition in 2.1)

Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung.....	4
Summary	5
Abkürzungsverzeichnis.....	6
Inhaltsverzeichnis.....	7
1. Einleitung	9
2. Material und Methoden.....	13
2.1. Definition und Eigenschaften von „seltene“ Tumorerkrankungen in der Pädiatrie	13
2.2. Ziele und Aufbau des Netzwerks.....	13
2.3. Datenerhebung im Netzwerk/Register	17
2.3.1. Klinikabfragen und Meldungen	17
2.3.2. Konsiliarische Anfragen	17
2.4. Umfang der gemeldeten Daten.....	18
2.4.1. Zustimmung zur Datenweitergabe.....	18
2.5. Verarbeitung der gemeldeten Daten	18
2.5.1. Erkrankungsbezogenes Dokumentationsverfahren	19
2.5.2. Zusammenarbeit mit dem BioCase-Projekt	19
2.6. Statistische Methoden	19
2.7. Ethikvotum	20
3. Ergebnisse	21
3.1. Analyse der Gesamtkohorte.....	21
3.1.1. Mortalität	21
3.2. Entitätsspezifische Analysen	22
3.2.1. Hauttumoren.....	23
3.2.2. Muskuloskeletale Tumoren und Tumoren des Weichgewebes.....	27
3.2.3. Gastrointestinale Tumoren	29
3.2.4. Gonadale Tumoren.....	32
3.2.5. HNO-Tumoren	36
3.2.6. Urogenitale Tumoren	38
3.2.7. Atemwegstumoren.....	39
3.2.8. Gefäßtumoren, ZNS-Tumoren, Tumoren unbekannter Genese, sonstige Tumoren	41
4. Diskussion	42

4.1.	Meldezahlen	42
4.1.1.	Dunkelziffer	43
4.1.2.	Weitere Einflüsse auf die Entwicklung der Meldezahlen	45
4.2.	Entitätsspezifische Schlussfolgerungen.....	46
4.2.1.	Hauttumoren	47
4.2.2.	Gastrointestinale Tumoren	49
5.	Schlussbemerkungen und Zusammenfassung.....	53
6.	Anhang	55
7.	Danksagung.....	56
8.	Literatur.....	Fehler! Textmarke nicht definiert.

1. Einleitung

Die Inzidenz von onkologischen Erkrankungen im Kindes- und Jugendalter in Deutschland liegt bei ungefähr 2200 Neuerkrankungen pro Jahr [Erdmann et al. 2020]. Bezogen auf die Bevölkerungsgruppe von ca. 13 Mio. Kindern und Jugendlichen im Alter von 0 bis 17 Jahren [Statistisches Bundesamt 2021] ist eine onkologische Erkrankung im Kindes- und Jugendalter somit, rein epidemiologisch betrachtet, immer als selten einzustufen. Auch bezogen auf die Gesamtheit aller Tumorerkrankungen (ca. 500.000 pro Jahr [Robert Koch-Institut 2016, 2019]) machen die pädiatrischen Tumoren deutlich weniger als 1% aus. Zukünftig wird ihr relativer Anteil wegen des demographischen Wandels mit einer Zunahme von Krebserkrankungen in einer zunehmend alternden Bevölkerung weiter schrumpfen [Olson et al. 2012]. Trotz dieses geringen Anteils an der Gesamtheit aller Tumoren ist eine umfassende Erforschung und nachhaltige Weiterentwicklung der Therapiekonzepte vor allem auch für die pädiatrischen Tumoren wichtig. Speziell bei jungen Patienten wirken sich nämlich ein langfristiger Behandlungserfolg und die damit verbundene Verbesserung der Lebensqualität auf besonders viele Lebensjahre aus.

Unter diesen ohnehin seltenen pädiatrischen onkologischen Erkrankungen können einige als *besonders selten* eingestuft werden. Diese *besonders seltenen Tumoren (VRT, very rare tumors)* lassen sich durch zwei wesentliche Merkmale charakterisieren. Zum einen weisen sie eine extrem niedrige Inzidenz - auch weltweit - auf, zum anderen werden diese *besonders seltenen Tumoren* nicht in den in Deutschland etablierten kooperativen Therapieoptimierungsstudien oder Registern der Gesellschaft für pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH) erfasst. Infolgedessen gibt es bisher keine einheitlichen Handlungsempfehlungen für behandelnde Ärzte. Dieser Status der *besonders seltenen Tumoren* wird durch den englischsprachigen Terminus der „*orphan diseases*“, also der verwaisten Krankheiten, sehr treffend umschrieben [Ries et al. 1999, Balcerska et al. 2004, Ferrari et al. 2007, Réguerre et al. 2010, Bisogno et al. 2012, Tacyildiz et al. 2013, Pappo et al. 2015, Busco et al. 2016].

Im historischen Rückblick zeigt sich, dass *VRT* nur sehr sporadisch und lückenhaft epidemiologisch erfasst worden sind. Im Zeitraum 1980 - 2003 wurden am Deutschen Kinderkrebsregister (DKKR) 35.367 pädiatrische Tumoren bei Kindern und Jugendlichen unter 15 Jahren erfasst [Deutsches Kinderkrebsregister 2004]. Davon ließen sich 238 Meldungen (ca. 0,7%) keiner bestehenden Therapieoptimierungsstudie zuordnen und waren somit den *besonders seltenen Tumoren* zuzuordnen. In Tabelle 1 sind diese aufgelistet.

Entität	Histologie	Anzahl der Meldungen
Ameloblastom	malignes Ameloblastom	1
Juveniles Nasopharynxangiofibrom	Angiofibrom	2
Larynxpapillomatose	Papillomatose	5
Lungentumoren	Plattenepithelkarzinom	1
	Karzinoid	2
	Mucoepidermoides Karzinom	5
	Pneumoblastom	14
Mesotheliome	benignes Mesotheliom	1
	malignes Mesotheliom	2
Magentumoren	Adenokarzinom	1
	Siegelringzellkarzinom	2

Entität	Histologie	Anzahl der Meldungen
Pankreatoblastome	Neoplasma (unsicher, ob benigne oder maligne)	5
	Inselzellkarzinom	2
	malignes Gastrinom	1
	papillär-zystischer Tumor	6
	azinäres duktales Karzinom	2
	Pankreatoblastom	5
Colorektale Karzinome	Karzinom	8
	Adenokarzinom	3
	muzinöses Adenokarzinom	2
	Siegelringzellkarzinom	2
Nierenzellkarzinome	Adenokarzinom der Niere	28
Kaposi-Sarkome	Kaposi-Sarkom	1
Melanome (alle Lokalisationen)	malignes Melanom	27
	noduläres Melanom	2
	amelanotisches Melanom	3
	malignes Melanom bei präkanzeröser Melanose	1
	superfiziell spreitendes Melanom	1
	malignes Melanom in kongenitalem pigmentiertem Naevus	1
	epitheloidzelliges Melanom	1
	maligner blauer Naevuszellnaevus	1
Fibromatosen	Fibrom	4
	aggressive Fibromatose	51
	abdominale Fibromatose	1
	desmoplastische Fibromatose	1
	Myofibromatose	27
	fibröses Histozytom	6
	atypisches fibröses Histozytom	8
	Dermatofibrom	2
Summe		238

Tabelle 1: Meldungen an das Kinderkrebsregister für Kinder unter 15 Jahren im Zeitraum 1980-2003, entnommen aus: [Gadner et al. 2006]

Die Einschlusskriterien für Tumoren in die bestehenden Therapieoptimierungsstudien sind die Histologie des Tumors, die Lokalisation des Tumors, das Patientenalter bei Diagnose oder eine Kombination aus diesen drei Kriterien. Die *besonders seltenen Tumoren* werden aber nicht durch diese Kriterien erfasst und fallen somit in eine „Registrierungslücke“. Sammelt man diese bisher nicht erfassbaren Tumoren, so zeigt sich, dass sie sich bezüglich ihrer Histologie, Lokalisation und des Patientenalters stark unterscheiden. Sie bilden eine extrem heterogene Gesamtheit (vgl. Tabelle 1).

Aufgrund dieser Heterogenität und des Fehlens einer allgemein anerkannten Definition für diese *besonders seltenen Tumoren* ist die Angabe einer genauen Inzidenz äußerst schwierig [Brecht & Kaatsch 2012]. Verschiedene internationale Forschungsgruppen zu pädiatrischen *besonders seltenen Tumoren* geben die Inzidenz dieser Tumoren innerhalb der jeweiligen Bevölkerung von Kindern und Jugendlichen auf Basis eigener Definitionen an. Für Großbritannien wurde eine willkürlich gewählte, altersstandardisierte jährliche Inzidenz von weniger als einem Fall pro einer Million Kinder (0-14 Jahre) zur Definition *besonders seltener Tumoren* gewählt. Dabei wurden Tumoren unspezifischer

Morphologie (z. B. Melanome) nicht mit eingeschlossen. Anhand dieser Definition ergibt sich der Anteil der *besonders seltenen Tumoren* an allen diagnostizierten pädiatrischen Krebserkrankungen in Großbritannien im Zeitraum 1991-2000 von ca. 4,9% [Brennan & Stiller 2010].

Die in den USA gegründete *Infrequent Tumor Initiative of the Children's Oncology Group* definierte die *besonders seltenen Tumoren* als „andere maligne epitheliale Neoplasien und Melanome“, welche in der Subgruppe XI der *International Classification of Childhood Cancer (ICCC)* der *Surveillance, Epidemiology, and End Results Database (SEER)* gelistet sind [Ries et al. 1999]. Laut dieser Definition handelt es sich vorwiegend um Tumorerkrankungen des Erwachsenenalters, die jedoch bereits im Kindesalter auftreten. Auf dieser Basis ergibt sich hier für die Jahre 2002-2007 ein Anteil von 9% an allen in den USA registrierten Tumorerkrankungen bei Kindern und Jugendlichen (0-19 Jahre) [Pappo et al. 2010]. Dabei entfallen $\frac{3}{4}$ der Diagnosen auf Patienten im Alter von 15-19 Jahren [Ries et al. 1999].

Die italienische Arbeitsgruppe *Tumori Rari in Età Pediatrica (TREP)* wählte als Definition eine jährliche Inzidenz von weniger als zwei Fällen pro einer Million Kinder und Jugendliche (0-17 Jahre) bei gleichzeitig fehlendem Einschluss in eine klinische Studie [Ferrari et al. 2007]. In einer ersten Analyse der durch das *TREP*-Projekt gewonnenen Daten wurde ein Anteil der *besonders seltenen Tumoren* an allen pädiatrischen Tumorerkrankungen von 8-10% festgestellt [Ferrari et al. 2017]. Für die in Deutschland gegründete Arbeitsgruppe für seltene pädiatrische Tumorerkrankungen (später *STEP*-Register) wurde die italienische Definition *besonders seltener Tumoren* übernommen [Brecht et al. 2009]. Anhand einer ersten retrospektiven Analyse aller im Zeitraum 2001-2010 an das Deutsche Kinderkrebsregister gemeldeten pädiatrischen Tumorerkrankungen (0-17 Jahre) ergab sich hier ein Anteil von 1,2% der *besonders seltenen Tumoren* [Brecht et al. 2014].

Durch die nationalen Unterschiede in Definition und Registrierung der besonders seltenen Tumoren schwanken die Anteile dieser Erkrankungen an der Gesamtheit der pädiatrischen Tumoren also deutlich. Ein wissenschaftlicher Konsens besteht insofern, als dass *besonders seltene Tumoren* erheblich untererfasst sind – insbesondere wenn keine dezidierten Erfassungsstrukturen für diese Tumoren bestehen [Ries et al. 1999, Balcerska et al. 2004, Ferrari et al. 2007, Brecht et al. 2009, Brennan & Stiller 2010, Pappo et al. 2010, Réguerre et al. 2010, Bisogno et al. 2012, Brecht & Kaatsch 2012, Tacyildiz et al. 2013, Brecht et al. 2014, Pappo et al. 2015, Busco et al. 2016, Ferrari et al. 2017]. Berichte der italienischen Arbeitsgruppe zeigen mit Etablierung eines Registers für *besonders seltene Tumoren* eine deutliche Zunahme der Erfassung [Ferrari et al. 2007, Ferrari 2009]. Auch für Deutschland ist vor diesem Hintergrund ein Anteil der *besonders seltenen Tumoren* an der Gesamtheit aller pädiatrischen Tumorerkrankungen im einstelligen Prozentbereich zu erwarten – auch weil die Vollständigkeit der zentralen Erfassung (DKKR, GPOH) mit „nur“ > 95% angegeben wird [Kaatsch 2004, Erdmann et al. 2020].

Eine weitere Eigenschaft dieser pädiatrischen *besonders seltenen Tumoren* ist, dass es sich teilweise um Erkrankungen handelt, die sonst nur aus dem Erwachsenenalter bekannt sind [Pappo 2006, Ferrari et al. 2010, Ferrari & Sultan 2010]. Erkrankt nun ein Kind oder Jugendlicher an einem *besonders seltenen Tumor*, so stehen ihm die vielfältigen Versorgungsstrukturen der Kinderonkologie nicht, oder nur in einem sehr geringen Umfang zur Verfügung. Es fehlt oft sowohl an zentralen kompetenten Ansprechpartnern als auch an einem Netzwerk von Fachleuten. Auch für viele behandelnde Ärzte ist ein junger Patient mit einer *besonders seltenen Tumorerkrankung* oft der erste Kontakt mit einer ihm bisher, das Patientenalter betreffend, unbekanntem Diagnose. In diesen Fällen wird nach Therapieprotokollen des Erwachsenenalters behandelt, ohne dass ein Einschluss in pädiatrische Studien erfolgt [Ferrari et al. 2021a].

Junge Patienten, die an einem Tumor des Erwachsenenalters erkranken, können so zwar nach evidenzbasierten Behandlungsleitlinien für Erwachsene behandelt werden, jedoch können den frühen Manifestationen biologische Besonderheiten, wie eine genetische Prädisposition, zugrunde liegen, die dann in der Diagnostik, Therapie und Nachsorge beachtet werden müssen (z.B. DICER-1 Spektrum bei seltenen gonadalen Tumoren, RET Mutationen bei multiplen endokrinen Tumoren *MET*, TP53 Mutation bei adrenocortikalen Karzinomen *ACC*) [Varley et al. 1999, Birch et al. 2001, Ponder 2001, Mahlamäki et al. 2002, Sanso et al. 2002, Durno et al. 2005, Merks et al. 2008, Weber et al. 2016, Ripperger et al. 2017, Ripperger & Schlegelberger 2018, Castinetti et al. 2019, Schneider et al. 2021]. Für solche Patienten müssen dann neue und möglicherweise altersspezifische diagnostische und therapeutische Strategien entwickelt werden.

Aufgrund der geringen Fallzahlen ist zu den *besonders seltenen Tumoren* bisher nur sehr wenig (internationale) Literatur erschienen [Olson et al. 2012]. Handlungsstrategien beruhen häufig auf Einzelfallbeschreibungen oder haben sich anhand von erhobenen Daten sehr kleiner retrospektiver Fallserien entwickelt [Weedon & Little 1977, Seifert et al. 1986, Grosfeld et al. 1990, Wu & Lambert 1997, Kohda et al. 2000, Rebhandl et al. 2001, Ferrari et al. 2005, Sultan et al. 2010, Bisogno et al. 2014, Brecht et al. 2015, Stachowicz-Stencel et al. 2015, Cecchetto et al. 2017, Offenmueller et al. 2017]. Der Evidenzgrad einer solchen Handlungsstrategie muss daher als sehr gering angesehen werden [Phillips et al. 2009, Pappo 2012].

Um diesen Problemen entgegen zu wirken, also den „Waisen ein Zuhause zu geben“ und eine zukünftig bessere Vernetzung herbeizuführen, hat sich im Jahr 2006 die „Arbeitsgruppe für seltene Tumorerkrankungen im Kindes- und Jugendalter“ der Gesellschaft für pädiatrische Onkologie und Hämatologie gegründet [Schneider & Brecht 2010, 2012]. Ziele dieser Arbeitsgruppe sind eine vollständige prospektive Erfassung aller *besonders seltenen Tumoren*, die in deutschen kinderonkologischen Zentren diagnostiziert werden sowie deren klinisch-pathologische Dokumentation [Schneider & Brecht 2012, 2018]. Des Weiteren wird der Aufbau eines interdisziplinären Netzwerkes von nationalen und internationalen Experten initiiert. Darüber hinaus erfolgen entitätsspezifische Analysen, die zur Entwicklung von diagnostischen und therapeutischen Handlungsempfehlungen beitragen. Durch die Vernetzung mit anderen europäischen Arbeitsgruppen im Rahmen der „European Cooperative Study Group on Pediatric Rare Tumors (*EXPeRT*)“ werden zudem einzelne *besonders seltene* Entitäten international erfasst und deren Therapiekonzepte aufeinander abgestimmt [Bisogno et al. 2012, Ferrari et al. 2013, Ferrari et al. 2021b, Surun et al. 2021]. Die Erfolge der Arbeitsgruppe haben dazu beigetragen, dass die Arbeit seit Ende 2012 als „Register für seltene Tumoren im Kindes- und Jugendalter“ (STEP) der GPOH weitergeführt wird [Schneider & Brecht 2012].

Im Folgenden soll der Weg von der Arbeitsgruppe für seltene Tumorerkrankungen über den Schritt zur Registerstudie der GPOH bis zum Datenstand Ende 2018 aufgezeigt werden. Es erfolgen eine Auswertung aller gemeldeten Tumorentitäten sowie entitätsspezifische Analysen anhand des gesamten Datensatzes.

2. Material und Methoden

2.1. Definition und Eigenschaften von „seltenen“ Tumorerkrankungen in der Pädiatrie

Was ist ein seltener pädiatrischer Tumor, wenn pädiatrische Tumoren immer selten sind?

In der STEP-Registerstudie und in der hier vorgelegten Arbeit werden seltene Tumoren in Entsprechung der Definition der italienischen Arbeitsgruppe *TREP* definiert [Ferrari et al. 2007, Brecht et al. 2009, Bisogno et al. 2012, Ferrari et al. 2013]. Diese setzt sich aus zwei Merkmalen dieser Tumoren zusammen, nämlich erstens deren niedriger Inzidenz von weniger als zwei Fällen pro einer Million Kinder und Jugendliche und zweitens ihrem Status als *orphan disease*, also die fehlende Erfassbarkeit in bereits etablierten Therapieoptimierungsstudien oder Registern.

Im Folgenden wird das Akronym *VRT* (*very rare tumors, besonders seltene Tumoren*) verwendet, wenn *besonders seltene* pädiatrische Tumoren entsprechend dieser Definition gemeint sind.

2.2. Ziele und Aufbau des Netzwerks

Die Arbeitsgruppe für Seltene Tumoren im Kindes- und Jugendalter wurde im Jahr 2006 im Rahmen der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH) unter Einbeziehung der bereits aktiven Therapieoptimierungsstudien der GPOH gegründet.

Ziele der Arbeitsgruppe sind:

1. Epidemiologische Erfassung der *VRT*
2. Erfassung von diagnostischen und therapeutischen Daten
3. Etablierung eines Konsiliarnetzwerks
4. Aufbau einer Wissensplattform: Literatur für anfragende Kliniker
5. Entwicklung von Therapieempfehlungen
6. Unterstützung von biologischer Begleitforschung

Die Arbeitsgruppe strebt eine vollständige prospektive Erfassung aller *VRT*, die in deutschen kideronkologischen Zentren diagnostiziert werden sowie deren klinisch-pathologische Dokumentation und Analyse an. Des Weiteren soll der Aufbau eines Konsiliarnetzwerks für diagnostische und therapeutische Fragestellungen, sowie die Sicherstellung einer besseren Vernetzung bei der Behandlung von *VRT* des Kindes- und Jugendalters im nationalen Umfeld erzielt werden. Dies wird unter anderem durch entitätsspezifische Analysen (Tumorbiologie, zu Grunde liegende Genetik, klinisches Verhalten), die zur Entwicklung von diagnostischen und therapeutischen Handlungsempfehlungen (Leitlinien) beitragen, erreicht. Durch die Vernetzung mit anderen europäischen Arbeitsgruppen im Rahmen der „European Cooperative Study Group on Pediatric Rare Tumors“ (EXPeRT, seit 2008) werden zudem einzelne *VRT* international erfasst und deren Therapiekonzepte aufeinander abgestimmt.

Die Mitglieder der Arbeitsgruppe rekrutieren sich einerseits aus schon bestehenden kooperativen Therapieoptimierungsstudien, andererseits haben sie bereits während ihrer klinischen oder wissenschaftlichen Tätigkeit einen besonderen Schwerpunkt auf bestimmte *VRT* gelegt. Besondere Berücksichtigung haben Vertreter anderer Studiengruppen zu *VRT* gefunden, um eine zunehmende

Vernetzung zu unterstützen. Eine Auflistung der Mitglieder sowie der Ansprechpartner im Konsiliarnetzwerk, Stand 2012 zum Start des STEP Registers, ist Tabelle 2 zu entnehmen.

	Ansprechpartner	Funktion/Schwerpunkt/Institut
AG-Leitung	Prof. Dr. D. Schneider Dortmund	Konsiliarberatung, seltene gonadale Tumoren
	PD Dr. I. Brecht Tübingen (bis 2015 Erlangen)	Stellvertr. Leiterin des Zentrums für Seltene Pädiatrische Tumoren, hämatologische und immunologische Erkrankungen
	Dr. B. Bernbeck Dortmund	stellvertr. Konsiliarberatung
Studienassistent/-dokumentation	N. Tietsch Dortmund	Studiendokumentarin
	F. Hippert Dortmund	2009-2012 studentische Hilfskraft 2013-2018 Assistenzärztin/wiss. Mitarbeiterin
	M. Peters Erlangen	Studiendokumentarin bis 2015
	C. Mast Tübingen	Studiendokumentarin seit 2015
	M. Brommer Tübingen	Studiendokumentarin seit 2015
Mitglieder der Studienkommission	Prof. Dr. W. Barthlen Greifswald	Pankreastumoren, Kinderchirurgie
	PD Dr. M. Benesch Graz (A)	Gastrointestinale Stromatumoren
	Prof. Dr. S. Bielack Stuttgart	Knochtumoren
	PD Dr. C. F. Classen Rostock	histiozytäre Tumoren
	PD Dr. A. Claviez Kiel	Kinderonkologie, allgemein
	Prof. Dr. U. Dirksen Münster	Knochtumoren
	PD Dr. M. Dürken Mannheim	Kinderonkologie, allgemein
	Prof. Dr. M. C. Frühwald Augsburg	ZNS- und Rhabdoidtumoren
	Prof. Dr. N. Graf Homburg/Saar	Nierentumoren
	Dr. B. Hero Köln	Esthesioneuroblastome
	Prof. Dr. C. Kratz Hannover	genetische Prädispositions-Syndrome
	Prof. Dr. T. Langer Lübeck	Spätfolgen
Dr. E. Lassay Aachen	Nasopharynxkarzinome	

	Prof. Dr. R. Nustede Hannover	Colonkarzinome, Kinderchirurgie
	Dr. B. Selle Berlin	Nierenzellkarzinome
	Prof. Dr. D. von Schweinitz München	Lebertumoren, Kinderchirurgie
	Dr. E. Velleuer Düsseldorf	HNO-Tumoren, Fanconi Anämie
	PD Dr. P. Vorwerk Magdeburg	endokrine Tumoren
	Prof. Dr. S. W. Warmann Tübingen	Kinderchirurgie
assozierte Registerkommissionsmitglieder / kooperierende Institutionen	Prof. Dr. I. Leuschner Kiel	Referenzpathologie (Kindertumorregister Kiel)
	PD Dr. P. Kaatsch Mainz	Deutsches Kinderkrebsregister - DKKR
	Prof. Dr. H. J. Schmoll Halle (Saale)	Internistische Onkologie
	Prof. Dr. C. Garbe Tübingen	Melanome, Hauttumoren
	Prof. Dr. T. Deitmer Dortmund	HNO-Tumoren
	Prof. Dr. R. Kortmann Leipzig	Strahlentherapie
	Prof. Dr. S. Corbacioglu Regensburg	Phase I/II Studien
	Prof. Dr. H. K. Schackert Dresden	HNPCC-Kooperations-Projekt, hereditäre Tumorsyndrome
	PD Dr. O. Zolk Erlangen	Pharmakologie
	Prof. Dr. U. Creutzig Hannover	Kinderkrebsinfo (Öffentlichkeitsarbeit)
Prof. Dr. O. Gefeller Erlangen	Statistik	
internationale Konsiliarpartner (GPOH)	PD Dr. M. Benesch Graz (A)	Kinderonkologie, allgemein
	Dr. N. Bodmer Zürich (CH)	Kinderonkologie, allgemein
	Prof. Dr. L. Kager Wien (A)	Kinderonkologie, allgemein; Weichteiltumoren
	Prof. Dr. F. Niggli Zürich (CH)	Kinderonkologie, allgemein
internationale Partner	Dr. A. Ferrari, Mailand (IT)	
	Dr. G. Bisogno, Padua (IT)	TREP - tumori rari in età pediatrica, Italien
	G. Cecchetto, Padua (IT)	
	B. Brennan, Manchester (UK)	CCLG - Children's Cancer and Leukaemia Group, Großbritannien

J. Godzinski, Breslau (PL) E. Bien, Danzig (PL) T. Stachowicz-Stencel, Danzig (PL)	Polish Pediatric Rare Tumor Study Group, Polen
D. Orbach, Paris (FR) Y. Reguerre, Angers (FR)	SFCE - Société Française des Cancer de l'Enfant et de l'Adolescent, Frankreich
C. Rodriguez-Galindo, Boston (USA) K.A.P. Schultz, Minneapolis (USA)	COG - Children's Oncology Group, USA

Tabelle 2: Mitglieder der Arbeitsgruppe zum Zeitpunkt der Datenerhebung, [Schneider & Brecht 2012]

Die Mitglieder der Arbeitsgruppe treffen sich jährlich, parallel zu einer der GPOH-Halbjahrestagungen.

Aus der Arbeitsgruppe hat sich 2012 das Register für Seltene Tumorerkrankungen in der Pädiatrie (STEP) gebildet. Die Arbeitsabläufe und Zuständigkeiten innerhalb des Netzwerks sind dabei identisch geblieben. Diese sind in Abbildung 1 für die Zeit nach dem Wechsel zur Registerstudie dargestellt.

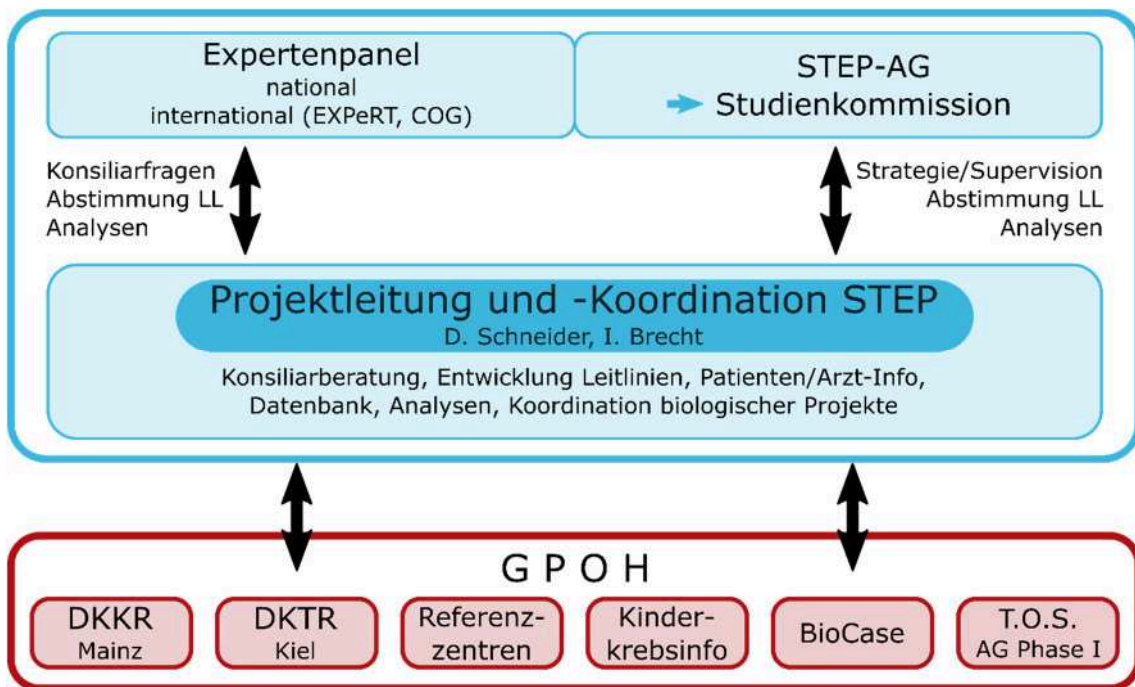


Abbildung 1: Die Arbeitsweisen und Informationsflüsse innerhalb des Netzwerks und Schnittstellen zu den Strukturen der GPOH (nach [Schneider & Brecht 2012], verändert)

Die Projektleitung und Projektkoordination der Arbeitsgruppe (ab 2012 Registerleitung) erfolgen gemeinsam durch Herrn Prof. Dr. Schneider und Frau PD Dr. Brecht. Durch die Projektleiter werden die Information von Patienten und Ärzten, die Konsiliarberatung, die Pflege der Datenbank, weiterführende Analysen, die Koordination biologischer Projekte sowie die Entwicklung von Leitlinien (LL) verantwortet. Darüber hinaus steht die Projektleitung für Konsiliarfragen, für die Abstimmung von Leitlinien und für weiterführende Analysen in ständigem Austausch mit nationalen und internationalen Experten. Zudem werden auf nationaler Ebene die Supervision, weitere Abstimmung zu Leitlinien und weiterführende Analysen durch den ständigen Kontakt zu den Mitgliedern der STEP-Arbeitsgruppe (siehe Tabelle 2) sichergestellt.

Dabei ist die STEP-Arbeitsgruppe eng mit den schon bestehenden Institutionen der GPOH (Kinderkrebsregister in Mainz, histopathologische Referenzbegutachtung, Referenzzentren, Forschungsnetzwerke der GPOH, BioCase-Projekt) vernetzt, um klinische und biologische Forschung an *VRT* zu ermöglichen.

2.3. Datenerhebung im Netzwerk/Register

Zu Beginn der Datenakquise der Arbeitsgruppe wurden *VRT* im Rahmen von Klinikabfragen retrospektiv erfasst. Mit fortschreitender Etablierung der Arbeitsgruppe in die Strukturen der GPOH wurden zunehmend auch prospektive Meldungen registriert. Gleichzeitig werden im Rahmen von konsiliarischen Anfragen an die Mitglieder der Arbeitsgruppe Tumormeldungen generiert.

Zudem steht die Arbeitsgruppe bzw. das Register für Seltene Tumoren in engem Kontakt zum Deutschen Kinderkrebsregister, an das alle Erkrankungsfälle gemeldet werden. Dies soll die epidemiologisch vollständige Erfassung aller *VRT* sicherstellen.

2.3.1. Klinikabfragen und Meldungen

Nach Gründung der Arbeitsgruppe und Erhalt eines positiven Ethikvotums (siehe Abschnitt 2.7) stand zunächst im Vordergrund, einen Überblick über die Zahl der *VRT* im Kindes- und Jugendalter an deutschen kideronkologischen Kliniken zu erhalten und diese Daten mit Vordaten des DKKR abzugleichen (vgl. Tabelle 1).

Dazu wurde im Jahr 2008 ein erstes Rundschreiben verschickt, in dem bei den Forschungs- und Studienassistenten aller beteiligten Kliniken angefragt wurde, ob zunächst retrospektiv von 2006 bis Herbst 2008 *VRT* diagnostiziert wurden. Als Einschlusskriterien wurden ein Patientenalter zwischen 0 und 18 Jahren und das Fehlen einer bestehenden Therapieoptimierungsstudie der GPOH für die diagnostizierte Tumorerkrankung verwendet.

Diese Abfrage mittels Rundschreiben bzw. Rund-Email wurde bis 2012 regelmäßig weitergeführt. Gleichzeitig etablierte sich die Arbeitsgruppe zunehmend, so dass auch Tumorerkrankungen prospektiv gemeldet wurden, ohne dass diese abgefragt werden mussten. Die Meldungen erfolgten immer mittels eines standardisierten Meldebogens, der im Anhang wiedergegeben ist.

Mit Etablierung des Registers kann auf eine Abfrage mittels Rundschreiben verzichtet werden, da mit dem Wechsel von Arbeitsgruppe zu Registerstudie die prospektive Erfassung aller *VRT* innerhalb der Strukturen der GPOH gesichert ist.

2.3.2. Konsiliarische Anfragen

Seit 2007 ist die Arbeitsgruppe auch konsiliarisch tätig. Die Beratungsfunktion obliegt Prof. Dr. Schneider am Standort Dortmund (stellvertretende Konsiliartätigkeit durch Dr. Bernbeck). Erkrankt ein Kind an einem *VRT*, so kann dem behandelnden Arzt oft innerhalb eines Tages, meist anonymisiert über Emailverkehr, ein entsprechendes Expertenwissen zur Verfügung gestellt werden. In einem ersten Schritt können so eine Einschätzung, Literaturhinweise und mögliche Therapieoptionen zur Verfügung gestellt werden. Darüber hinaus stellt das Registerbüro Kontakte zu Referenzzentren und ggf. Kollegen, die bereits Erfahrungen mit einem solchen Fall haben, her. Seit 2017 existiert eine vom Studienbüro koordinierte Internetplattform (vrt.cineca.it), die zur nationalen

und internationalen Vernetzung entsprechender Experten dient. Auf dieser können anonymisierte Patientendaten vom behandelnden Arzt unter Einhaltung der Datenschutzrichtlinien hochgeladen und so zeitgleich bei mehreren ausgewählten Experten Konsile angefragt werden.

Parallel dazu wird der Erkrankungsfall durch die behandelnde Klinik an das Deutsche Kinderkrebsregister gemeldet und die Zuordnung zu einer entsprechenden Studie geprüft. Falls die Tumorerkrankung keiner Therapieoptimierungsstudie zugeordnet werden kann – die Erkrankung also als VRT im Sinne der Definition in Abschnitt 2.1 gilt – erfolgt eine Meldung an die Arbeitsgruppe, bzw. an das STEP-Register.

2.4. Umfang der gemeldeten Daten

Zur Erfassung der seltenen Tumoren wurde der im Anhang dargestellte Meldebogen verwendet. Die erhobenen Patientenmerkmale und der jeweilige Grund für deren Erhebung sind:

- 1) Meldende Klinik, Meldeort, Ansprechpartner: Zuordnung zur meldenden Klinik, um Rückfragen und weiterführende Diagnostik zu ermöglichen
- 2) Vollständiger Name, Geburtsdatum: Identifikation des Patienten um z.B. Doppelmeldungen zu vermeiden, Möglichkeit der altersgruppierten Analyse. Hinweis: bis 2012 (Datum zweites Ethikvotum) nur Erfassung von Initialen (→ teilanonymisierte Erfassung, keine vollständigen Namen)
- 3) Diagnose, Lokalisation, Diagnosedatum: entitätsspezifische Analyse, Chronologie
- 4) Meldedatum: Chronologie, Erfassung möglicher Verzögerungen, Einbeziehung DKKR
- 5) Status Einverständniserklärung: rechtliche Grundlage zur Datenerhebung und -nutzung
- 6) Sonstiges: interne Bearbeitungshinweise, Rückfragen, Kommentare

Gemeldete Patienten, deren Tumorerkrankung den Einschlusskriterien entsprach, deren Alter aber jenseits des 18. Lebensjahres lag, wurden als Beobachtungspatienten mit in die Datenbank aufgenommen. Sie wurden bei den hier durchgeführten entitätsspezifischen Analysen in Abschnitt 3 jedoch nicht berücksichtigt.

2.4.1. Zustimmung zur Datenweitergabe

Seit 2013 wurden zusätzlich Patientendaten im Rahmen der Konsiliaranfragen erfasst. Wenn Klinik oder Patient keine Einwilligung zur Datenspeicherung erteilt haben, wurden zumindest die Konsildaten komplett anonymisiert in den Analysen der hier vorgelegten Arbeit berücksichtigt - diese Daten sind nicht Bestandteil der STEP Registerdatenbank.

2.5. Verarbeitung der gemeldeten Daten

Die gemeldeten Daten werden in einer Datenbank gesammelt und jeder Meldung wird eine fortlaufende Melde-ID zugeordnet. Bei der Bearbeitung der Meldungen wird zunächst der Status der Einverständniserklärung geprüft. Bei deren Vorliegen kann der gesamte Datensatz pseudonymisiert in die Datenbank überführt werden. Bei Fehlen der Einverständniserklärung wird zunächst nur die Diagnose nebst Melde-ID in die Datenbank übertragen und die meldende Klinik gebeten, die Einverständniserklärung bereitzustellen.

Die Vollständigkeit der Dokumentation wird über eine EXCEL Patientenliste sichergestellt. In dieser werden die benötigten Patientendaten aus den vorliegenden Unterlagen zusammengefasst (siehe

Abschnitt 2.4). Für die Patientendaten steht ein Firewall-geschütztes, high-speed Glasfasernetz zur Verfügung, so dass die Archivierung von Patientendaten auf physikalisch getrennten Rechnern und Medien gewährleistet ist.

Mit Etablierung des Registers erfolgte der Aufbau einer umfassenden Datenbank am Standort Tübingen (ACCESS). Mittels regelmäßiger Telefonkonferenzen erfolgt ein stetiger Datenabgleich zwischen beiden Studienbüros.

2.5.1. Erkrankungsbezogenes Dokumentationsverfahren

Alle gemeldeten Tumorerkrankungen werden in einem erkrankungsbezogenen Dokumentationsverfahren bearbeitet. Die am Standort Dortmund erstellte Datenbank mit den gemeldeten Patientendaten (siehe Abschnitt 2.4) wird in regelmäßigen Abständen an die Dokumentationsassistentin am Standort Tübingen übermittelt. Mit Übermittlung einer aktualisierten Datenbank werden außerdem während einer Telefonkonferenz die Änderungen an bereits bestehenden Meldedaten sowie Neumeldungen detailliert besprochen. Am Standort Tübingen erfolgt dann die weitere erkrankungsbezogene Dokumentation der Daten durch PD Dr. Brecht und ihre Mitarbeitenden. Dazu nimmt die Dokumentationsassistentin Kontakt zu den meldenden Kliniken auf und übermittelt standardisierte, erkrankungsbezogene Dokumentationsbögen mit der Bitte um weitere Bearbeitung durch das jeweilige Behandlungsteam. Die Ergebnisse dieser weiteren Datenerhebung werden in einer getrennten Datenbank erfasst, auf die in dieser Arbeit nicht weiter eingegangen werden soll. Außerdem werden in regelmäßigen Abständen Statusaktualisierungen der gemeldeten Patienten eingeholt.

2.5.2. Zusammenarbeit mit dem BioCase-Projekt

Zur Klärung der Ätiologie von Tumorerkrankungen hat sich die Untersuchung der zu Grunde liegenden Genetik in den letzten Jahren etabliert [Ponder 2001] Vor allem das Auftreten von *VRT* im Kindes- und Jugendalter legt eine mögliche Keimbahn-Mutation als genetische Ursache nahe [Ponder 2001, Merks et al. 2005, Merks et al. 2008, Weber et al. 2016]. Dies gilt z.B. für das HNPCC bei Entstehung eines Colonkarzinoms [Weber et al. 2016] und die DICER-1 Mutation bei der Entstehung von u.a. *VRT* der Gonaden [Kim et al. 2010].

Aus diesem Grund arbeitet STEP mit dem BioCase Projekt der GPOH zusammen, in dem standardisiert entnommenes Tumorgewebe nativ asserviert und zur weiteren Analyse bereitgestellt wird. So soll es in Zukunft möglich sein, auch Patienten mit seltenen Tumorerkrankungen Zugang zu standardisierten genetischen Verfahren und Analysen zu gewähren und eine noch gezieltere Therapie zu entwickeln und sicherzustellen.

2.6. Statistische Methoden

Alle erhobenen Daten in der hier vorgelegten Arbeit sind pseudonymisiert in ACCESS und EXCEL erfasst.

Aufgrund der kleinen Kohortengröße wurden vor allem deskriptive Analysen durchgeführt. Für eine weiterführende statistische Auswertung wurden die Daten in das Statistik Software Bundle SPSS (Version 26) überführt. Ob Geschlechtsbetonungen signifikant sind, wurde mittels Binomial-Test [Sachs 1997] mit Erfolgswahrscheinlichkeit 0,5 evaluiert. Statistische Unterschiede zwischen

numerischen Daten wurden anhand von Rangfolge Testen (Wilcoxon-Mann-Whitney-U) [Bortz et al. 1990] evaluiert. Als Signifikanzniveau wurde $p < 0,05$ zu Grunde gelegt.

2.7. Ethikvotum

Für den Aufbau eines Informations-Netzwerks für seltene Tumoren bei Kindern und Jugendlichen hat die Heinrich-Heine Universität Düsseldorf im Jahr 2007 unter der Studiennummer 2907 ein positives Ethikvotum erteilt.

Für den Aufbau einer klinischen Datenbank für seltene Tumoren bei Kindern und Jugendlichen inklusive Gewebe-Bank für molekularbiologische Begleitprojekte im Rahmen des Netzwerkes „Seltene Tumoren in der Pädiatrie“ (STEP) der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie hat die Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg im Jahr 2012 unter der Registernummer 4340 ein positives Ethikvotum erteilt.

3. Ergebnisse

3.1. Analyse der Gesamtkohorte

Im Zeitraum 2008-2018 wurden insgesamt 623 Meldungen registriert. Hiervon stammten 567 Meldungen aus Deutschland, 21 Meldungen aus Österreich und 35 Meldungen aus der deutschsprachigen Schweiz. Die Verteilung der Meldungen über den Erfassungszeitraum ist in Abbildung 2 dargestellt.

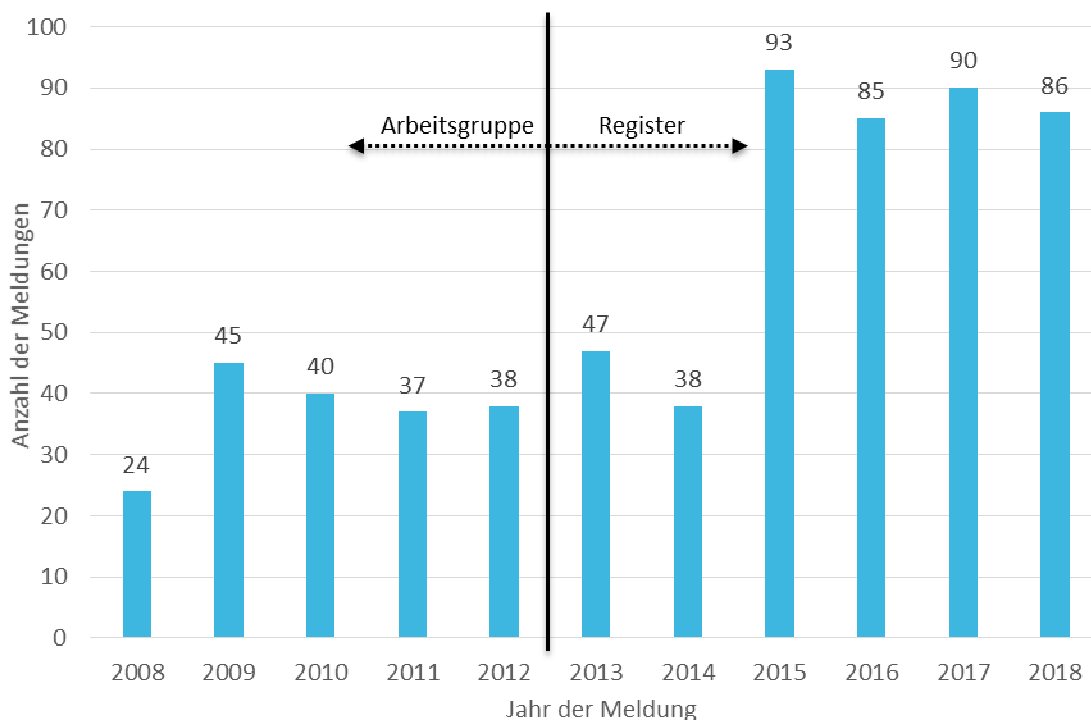


Abbildung 2: Jährliche Anzahl der Meldungen innerhalb des Erfassungszeitraums

Zwischen 2008 und 2014 lag die Zahl der jährlichen Meldungen bei etwa 40. Ab 2015 wurden ca. 90 Fälle pro Jahr gemeldet.

Bis Ende 2012 erfolgte die Meldung der Patienten an die Arbeitsgruppe für Seltene Tumoren im Kindes- und Jugendalter. Seit 2013 werden die Meldungen an das STEP-Register der GPOH gerichtet. Die Arbeitsabläufe (Erfassung und Datenverarbeitung) innerhalb der Arbeitsgruppe und des Registers sind dabei unverändert geblieben (siehe Abschnitt 2.2). Die Umstellung der Registrierung auf das Register erfolgte schrittweise Klinik für Klinik, da jeweils die Voten der lokalen Ethikkommissionen vorliegen mussten. Erst ab 2015 lag eine weitgehend flächendeckende Erfassung im Register vor. Die Anzahl der jährlichen Meldungen ist seit Etablierung des Registers (2013) signifikant höher als in den Jahren davor ($p = 0,017$).

3.1.1. Mortalität

Bei den 623 gemeldeten Fällen wurden bis 2018 insgesamt 36 Todesfallmeldungen registriert. Aufgrund der großen Heterogenität der Erkrankungen ist eine Mortalitätsangabe für die Gesamtheit aller VRT jedoch nicht aussagekräftig.

Bei der Betrachtung der Mortalität der einzelnen Tumorentitäten (siehe auch Abschnitt 3.2) zeigen sich erhebliche Unterschiede. Dabei stechen zwei Entitäten besonders hervor. Von den insgesamt 102 gemeldeten Patienten mit Tumoren des Gastrointestinaltraktes verstarben im Beobachtungszeitraum 16, was einer Mortalität von etwa 16% entspricht. Die höchste Mortalität weisen die 9 gemeldeten Tumoren unklarer Genese (*CUP*, cancers of unknown primary) auf. Hier verstarben 5 Patienten innerhalb des Beobachtungszeitraums. In der Gruppe der *CUP* wurden 6 NUT-Karzinome gemeldet, von denen 3 Patienten innerhalb des ersten Jahres nach Diagnosestellung verstarben.

Bei den übrigen Entitäten kam es vereinzelt zu Todesfällen - die Sterblichkeiten hierbei sind deutlich geringer.

3.2. Entitätsspezifische Analysen

Obwohl die gemeldeten Tumorarten äußerst heterogen sind und die Fallzahlen vergleichsweise gering, ist es dennoch möglich, die Tumoren entitätsspezifisch zu analysieren. Für die Analysen wurden die Tumoren nach Lokalisation und Histologie getrennt ausgewertet. Diese Klassifizierung liegt der Analyse in den folgenden Abschnitten zu Grunde. Abbildung 3 zeigt die Anteile der verschiedenen Tumorlokalisationen an der Gesamtzahl der gemeldeten Tumoren.

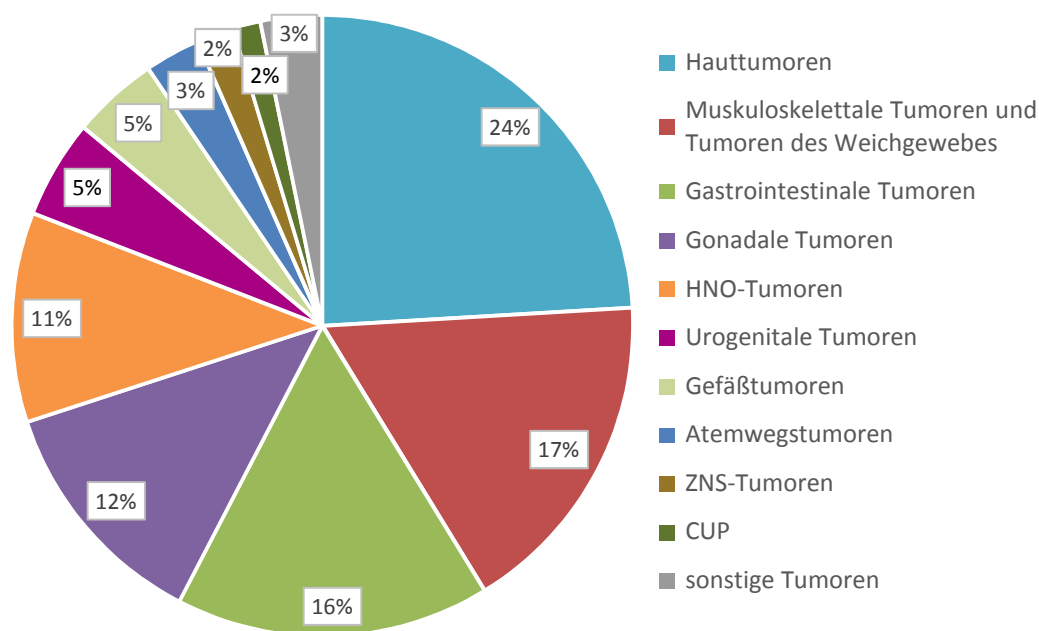


Abbildung 3: Anteile der Tumorlokalisationen an der Gesamtzahl der gemeldeten Tumoren

Die Hauttumoren machen ca. ein Viertel aller gemeldeten Tumoren aus. Die muskuloskelettalen Tumoren und Tumoren des Weichgewebes bilden mit 17% die nächstgrößere Gruppe, gefolgt von den gastrointestinalen Tumoren (16%), den Tumoren der Gonaden (12%) und den Tumoren des HNO-Bereichs (11%).

Diese Anteile verändern sich über die Meldejahre nur geringfügig (Ausnahme: gonadale Tumoren – siehe Abschnitt 4.1.2), wie Abbildung 4 zu entnehmen ist.

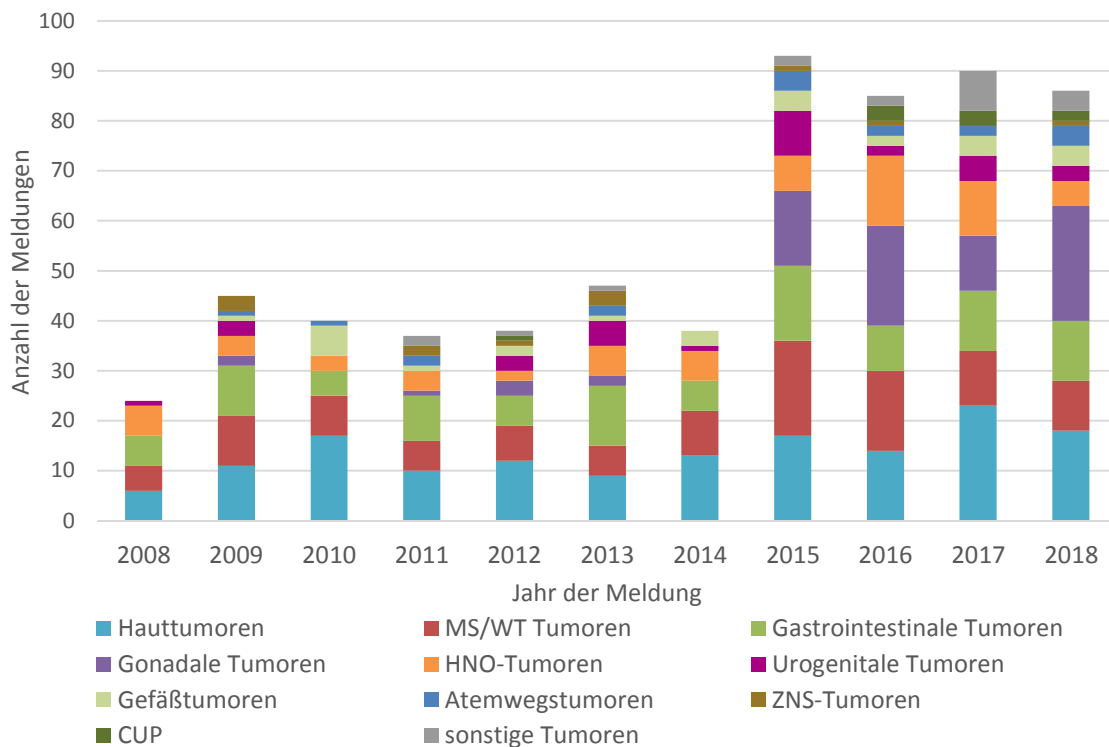


Abbildung 4: Gesamtzahl der jährlichen Meldungen während des Erfassungszeitraums, aufgeschlüsselt nach Tumorentitäten

3.2.1. Hauttumoren

Die größte Gruppe der gemeldeten Tumorentitäten bilden die Hauttumoren mit einem Anteil von 24,1% (150 von 623) an der Gesamtzahl aller gemeldeten Fälle (vgl. Abbildung 3).

Eine entitätsspezifische Unterteilung der Hauttumoren ist Abbildung 5 zu entnehmen. Dabei entfallen 120 Meldungen auf *melanomatöse Tumoren* (28 maligne Melanome, 27 spitzoide Melanome, 59 nicht näher spezifizierte Melanome und 6 melanozytäre Tumoren mit unsicherem malignen Potential (*melanocytic tumors of uncertain malignant potential, MELTUMP*)), 7 Meldungen auf *Xanthogranulome*, 5 Meldungen auf *Plattenepithelkarzinome*, 4 Meldungen auf *Aderhautmelanome* (aufgrund der histologischen Ähnlichkeit hier gelistet) und 3 Meldungen auf *Basaliome*. Darüber hinaus wurden 11 Hauttumoren gemeldet, die sich keiner dieser Kategorien zuordnen lassen (z.B. Hidradenokarzinom, Botryomykom). Da es sich hierbei immer um Einzelmeldungen handelte, wurden diese unter *sonstige* zusammengefasst.

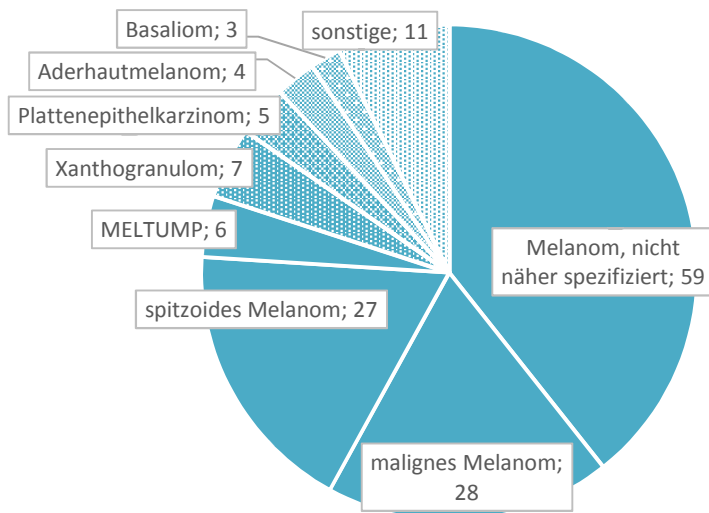


Abbildung 5: Entitätsspezifische Unterteilung der gemeldeten Hauttumoren

Der jüngste Patient mit einem diagnostizierten Hauttumor war ein 3 Wochen alter Säugling (weiblich, Diagnose eines malignen Melanoms; occipital lokalisiert) der älteste Patient war 17 Jahre alt (männlich, nicht näher spezifiziertes Melanom im Bereich der linken Schulter). Die Altersverteilung der Patienten ist in Abbildung 6 dargestellt. Es ist keine Häufung in bestimmten Altersgruppen ersichtlich.

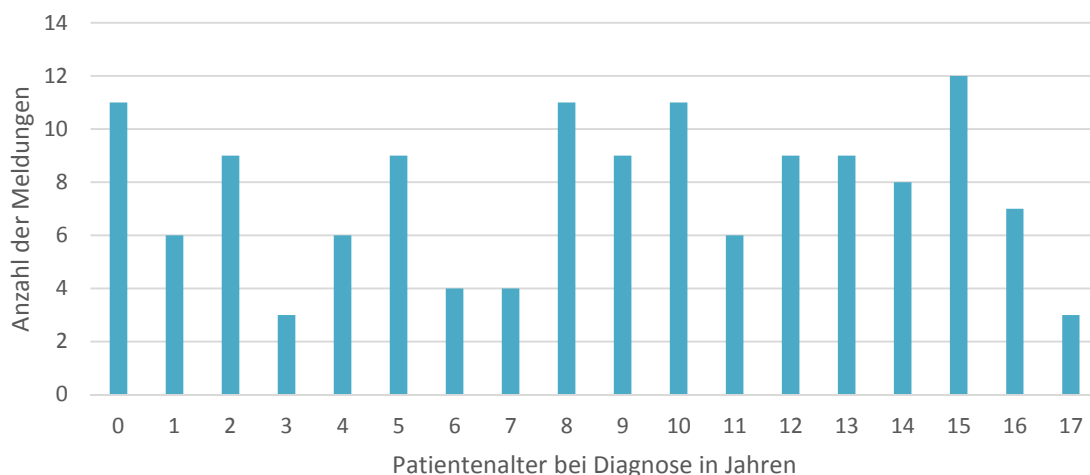


Abbildung 6: Altersverteilung der Patienten mit gemeldeten Hauttumoren

Bei 133 Patienten wurden Angaben zum Geschlecht übermittelt. Davon waren 69 (51,9%) weiblich und 64 (48,1%) männlich. Es ist somit keine Geschlechtswendigkeit zu erkennen.

Bei den 150 gemeldeten Hauttumoren lässt sich keine Lokalisationspräferenz erkennen. So entfielen je etwa 40 Meldungen auf die Bereiche Kopf (40 Meldungen), Rumpf (36 Meldungen) und Extremitäten (46 Meldungen). 29 Meldungen erfolgten ohne Angabe der Lokalisation.

Bei den 150 im Beobachtungszeitraum gemeldeten Hauttumoren kam es zu 8 Todesfällen. Diese entfallen auf die Entitäten *melanomatische Tumoren* (5x), *Platteneithelkarzinom* (1x) und *sonstige* (2x).

Bei der größten Gruppe der gemeldeten Hauttumoren, den *melanomatösen Tumoren* (120 Meldungen), ist die Altersverteilung ebenso homogen wie bei der Gesamtheit der Hauttumoren (vgl. Abbildung 7).

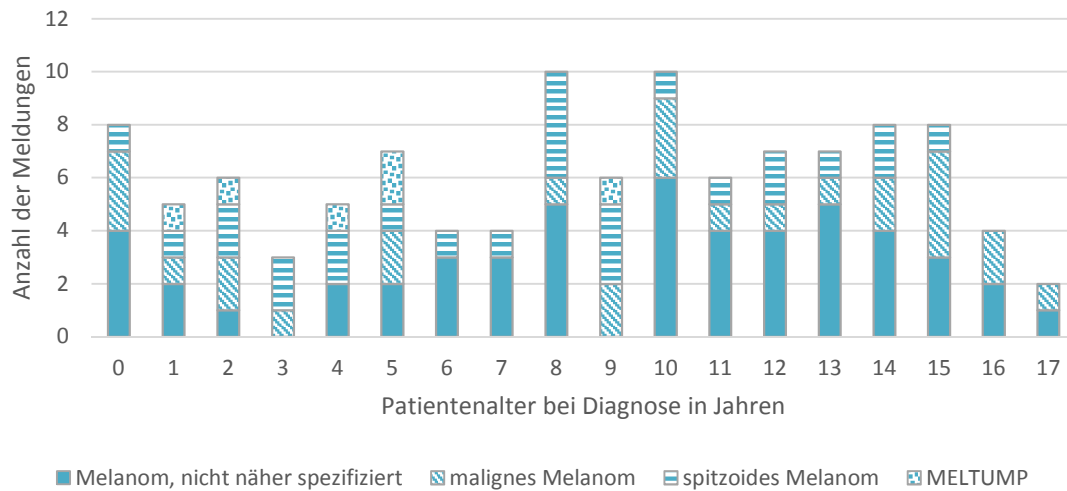


Abbildung 7: Altersverteilung der Patienten mit gemeldeten melanomatösen Tumoren

Auch bei der Verteilung auf die Geschlechter (Meldungen mit Angabe des Geschlechts: 49% männlich, 51% weiblich) lässt sich bei der Gruppe der melanomatösen Tumoren keine Präferenz erkennen.

Betrachtet man jedoch die Lokalisationen der melanomatösen Tumoren, so fällt eine Häufung im Bereich der Extremitäten auf. So waren 21 Meldungen im Bereich des Kopfes lokalisiert, 29 Meldungen im Bereich des Rumpfes und 46 Meldungen im Bereich der Extremitäten (17 Meldungen im Bereich der oberen Extremität, 29 Meldungen im Bereich der unteren Extremität). 24 Meldungen erfolgten ohne Angabe der Lokalisation des Tumors.

Fünf gemeldete Patienten mit melanomatösen Tumoren (gemeldete Diagnosen: 4x malignes Melanom, 1x Melanom unklaren Ursprungs, *MUP*) verstarben im Beobachtungszeitraum. Für diese Patienten wird in Tabelle 3 ein Auszug (Diagnose, Lokalisation, Alter bei Diagnose, Überlebensdauer, verkürzt dargestelltes Therapieregime und Besonderheiten) aus der Patientendokumentation präsentiert. Hierbei fallen zwei Gruppen auf: bei drei der fünf Patienten war in den Arztbriefen ein großer congenitaler melanozytärer Naevus (*congenital melanocytic nevus, CMN*, im Jargon Tierfellnaevus) dokumentiert. Bei dieser Diagnose ist bekannt, dass ein kleiner Prozentsatz der Patienten im Verlauf ein malignes Melanom entwickeln kann (siehe Abschnitt 4.2.1). Bei den drei hier aufgeführten Patienten zeigte sich, dass diese typischerweise eine NRAS-Mutation im Exon3 aufwiesen. BRAF-Mutationen konnten hier nicht nachgewiesen werden. Insofern handelt es sich hier um eine biologisch distinkte Tumorentität. Die anderen beiden Patienten mit einem nicht *CMN*-assoziierten Melanom zeigten typische genetische Veränderungen, nämlich eine BRAF-Mutation und ebenfalls eine NRAS-Mutation.

Diagnose	Lokalisation	Alter bei Diagnose	Überlebensdauer	Therapie	Bemerkungen
maligner epitheloider pigmentierter Tumor, vereinbar mit malignem Melanom	intracerebral	14,3 Jahre	22 Wochen	vollständige Tumorresektion Bestrahlung über 6 Wochen präfinale Therapie mit Temozolomid	großer congenitaler melanozytärer Naevus mit Diagnosestellung im ersten Lebensjahr NRAS-Mutation in Exon3, Codon 61
MUP	initial Lymphknoten axillär rechts; im Verlauf multiple Metastasierung	15,9 Jahre	22 Wochen	initial Lymphadenektomie axillär Interferon (Therapieabbruch nach 25 Tagen) lokale Bestrahlung axillär (Therapieabbruch nach 15 Tagen) Vemurafenib Ipilimumab einmalig	Z.n. lentiginösem melanozytären Naevus vom Compound-Typ Z.n. dysplastischem Naevus BRAF-Mutation in Exon15
malignes Melanom	Kapillitium rechts	2,3 Jahre	98 Wochen	2 Teilresektionen eines congenitalen melanozytären Naevus Nachbefundung: malignes Melanom (Nachbefundung wegen Befund einer LK-Metastase) 2x Nivolumab 3 Zyklen Nivolumab + Ipilimumab (darunter Progress der LK-Metastasen) Bestrahlung der Lymphknoten 3x RIST-Therapie (Rapamuna, Irinotecan, Sirolimus, Temozolomid), während Bestrahlung nur Sirolimus und Dasatinib weiterhin LK-Metastasen + neu aufgetretene Knochen-Metastase Stopp RIST-Therapie, Start Therapie mit Pembrolizumab und Trametinib Behandlung im Ausland: adoptiver T-Zell-Transfer und PD1 Inhibitor + lokale Bestrahlung der Knochen-Metastase	erste Diagnose: oberflächlich pigmentierter congenitaler melanozytärer Naevus Neudiagnose nach Nachbefundung: Melanom in einem congenitalen Naevus NRAS-Mutation im Exon3
ZNS-Melanom, malignes Melanom	links occipital, im Verlauf multiple Metastasierung	9,1 Jahre	28 Wochen	Tumorexstirpation postoperative Protonentherapie für 5 Wochen danach von den Eltern keine weitere Therapie gewünscht	NRAS-Mutation (p.Q61K) CDKN2A/B-Deletion (lt. INFORM finden sich Zielstrukturen, die medikamentös beeinflusst werden können)
malignes Melanom	Kopfhaut rechts, oberhalb des Ohres	1,4 Jahre	40 Wochen	Resektion + Neck dissection 7 Gaben Pembrolizumab, begleitend dazu Trametinib und Mebendazol 3 Kurse Chemotherapie: Carboplatin/Etoposid Palliativtherapie	auf dem Boden eines congenitalen Neavuszellnaevus BRAF Wildtyp NRAS-Mutation im Exon3

Tabelle 3: Auszug aus der Patientendokumentation der verstorbenen Patienten mit melanomatösen Hauttumoren

3.2.2. Muskuloskelettale Tumoren und Tumoren des Weichgewebes

Die muskuloskelettalen Tumoren haben einen Anteil von 17,2% (107 von 623) an der Gesamtzahl aller gemeldeten Fälle (vgl. Abbildung 3).

Aufgrund der Heterogenität dieser Entitätsgruppe wird eine Einteilung anhand der Histologie in ossäre Tumoren, Tumoren des Weichgewebes und chondrale Tumoren vorgenommen. Die Verteilung der Meldungen innerhalb dieser histologischen Gruppen ist Abbildung 8 zu entnehmen. Es entfallen 45,8% (49 von 107) auf Tumoren des Weichgewebes, 44,9% (48 von 107) der Meldungen auf ossäre Tumoren und 9,3% (10 von 107) auf chondrale Tumoren.

Bei den ossären Tumoren wurden 26 *Riesenzelltumoren*, 14 *Osteblastome*, 4 *Adamantinome*, 2 *Granularzelltumoren* und 2 *Odontome* registriert. Die Tumoren des Weichgewebes setzen sich aus 10 *Fibromen*, 9 *Chordomen*, 4 *Sarkomen*, 4 *MNTI* (melanotische neuroectodermale Tumoren des Kindesalters, melanotic neuroectodermal tumor of infancy) und 3 *Myxomen* zusammen. In 19 Fällen konnte die Meldung keiner dieser Tumorkategorien zugeordnet werden - da es sich hierbei um Einzelmeldungen handelte, wurden sie unter *sonstige* zusammengefasst. Innerhalb der Gruppe der chondralen Tumoren wurden 6 *Chondrosarkome*, 2 *Chondroblastome* und 2 *Osteochondrome* gemeldet.

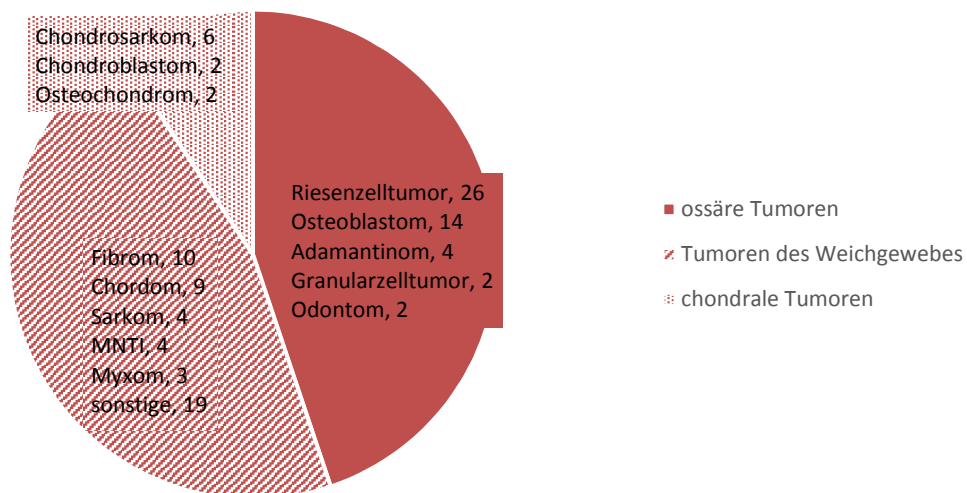


Abbildung 8: Entitätsspezifische Unterteilung der gemeldeten muskuloskelettalen Tumoren anhand ihrer histologischen Zuordnung in ossäre, chondrale und Weichgewebstumoren

Der jüngste Patient in der Gruppe der gemeldeten muskuloskelettalen Tumoren und Tumoren des Weichgewebes war ein weiblicher Neonat mit der Diagnose eines Granularzelltumors lokalisiert am Unterkiefer, die älteste Patientin war 21 Jahre alt¹ mit der Diagnose eines Kaposi-Sarkoms. Die Altersverteilung der Patienten innerhalb dieser Tumorentität ist in Abbildung 9 dargestellt. Der Peak im ersten Lebensjahr entfällt auf *Fibrome* (3x), *MNTI* (3x), einen *Riesenzelltumor*, einen *Granularzelltumor* und ein myoepitheliales Karzinom (Kategorie *sonstige*). Abgesehen vom ersten Lebensjahr ist mit zunehmendem Patientenalter eine leichte Zunahme der Diagnosestellungen zu

¹ Für Patienten, die älter als 18 Jahre sind, siehe Abschnitt 2.4

erkennen. Bei den chondralen Tumoren wurde im Beobachtungszeitraum keine Meldung bei Patienten unter 9 Jahren registriert.

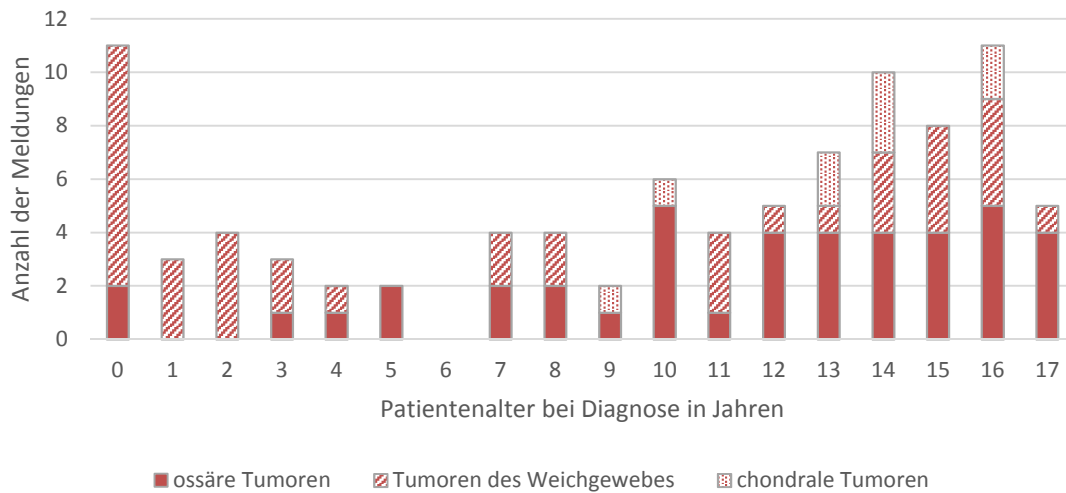


Abbildung 9: Altersverteilung der Patienten mit gemeldeten muskuloskelettalen Tumoren

Bei 89 Patienten wurden Angaben zum Geschlecht übermittelt. Davon waren 42 (47%) weibliche und 47 (53%) männliche Patienten betroffen. Es ist somit keine Geschlechtswendigkeit zu erkennen.

Die insgesamt gemeldeten 107 muskuloskelettalen Tumoren und Tumoren des Weichgewebes wurden bezüglich ihrer Lokalisation in Kategorien eingeteilt. Die jeweiligen Anteile sind in Abbildung 10 dargestellt.

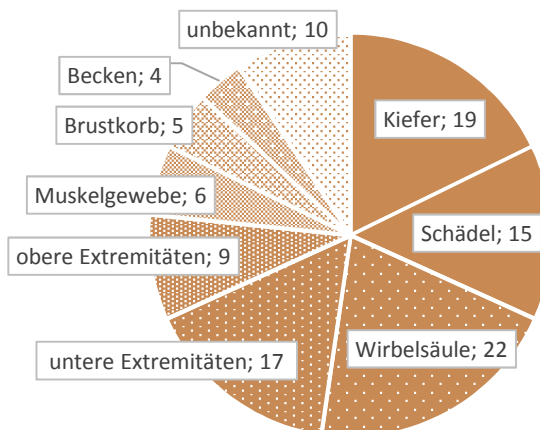


Abbildung 10: Kategorisierung der muskuloskelettalen Tumoren bezüglich ihrer Lokalisation

Es ist eine deutliche Lokalisationspräferenz ersichtlich. Alleine im Bereich von Schädel (inkl. Kiefer), Wirbelsäule und der Extremitäten waren ca. 75% der gemeldeten Tumoren lokalisiert. Im Bereich des Schädels fällt zusätzlich auf, dass die Kieferknochen (Mandibula und Maxilla) häufiger betroffen waren (19 Meldungen) als andere knöcherne Strukturen des Schädels (15 Meldungen). Bei den Tumoren am Kiefer dominieren die *Riesenzelltumoren* (7 Meldungen) gefolgt von 3 *Fibromen*, 2 *Granularzelltumoren*, 2 *Myxomen*, 2 *MNTI* und 3 Einzelfallmeldungen.

Bei den an der Wirbelsäule lokalisierten Tumoren wurden vor allem Tumordiagnosen an den Wirbeln

der Hals- und Lendenwirbelsäule gemeldet (jeweils 7 und 9 Meldungen, 6 Meldungen ohne Angabe des genauen Wirbelkörpers). Es kann daher keine Aussage zur Lokalisationspräferenz an der Wirbelsäule gemacht werden. Bei den unteren Extremitäten waren vor allem die langen Röhrenknochen (Femur und Tibia) betroffen (14 Meldungen). Die knöchernen Strukturen der Füße waren nur 3-mal betroffen und dann immer die Endphalangen. Bei den im Beobachtungszeitraum gemeldeten Tumoren der oberen Extremitäten waren die langen Röhrenknochen und die knöchernen Strukturen der Hände etwa gleich häufig betroffen (4 und 5 Meldungen).

Im gesamten Beobachtungszeitraum kam es zu keiner Todesfallmeldung innerhalb der Gruppe der muskuloskelettalen Tumoren und Tumoren des Weichgewebes.

Aufgrund der oben erwähnten Dominanz der *Riesenzelltumoren*, der *Osteoblastome*, der *Fibrome* und der *Chordome* werden diese Tumorentitäten im Folgenden detaillierter analysiert.

Die *Riesenzelltumoren* machen einen Anteil von 24,3% an allen muskuloskelettalen bzw. Weichgewebstumoren aus. Betrachtet man deren Altersstruktur, so zeigt sich genau wie bei der Gesamtheit der muskuloskelettalen Tumoren auch bei den *Riesenzelltumoren* eine Diagnosehäufung mit zunehmendem Patientenalter. Hinsichtlich der Geschlechterverteilung ist keine Präferenz zum weiblichen oder männlichen Geschlecht ersichtlich (je 11 Meldungen). Bezogen auf ihre Lokalisation zeigt sich eine Häufung bei den Kieferknochen und bei den unteren Extremitäten. Auf diese Lokalisationen gemeinsam entfallen 50% der gemeldeten Riesenzelltumoren.

Die *Osteoblastome* machen einen Anteil von 13,1% an allen Meldungen innerhalb der Tumorgruppe aus. Die *Fibrome* und *Chordome* sind mit 9,3% bzw. 8,4% in etwa gleich häufig vertreten. Betrachtet man die Altersstruktur dieser drei Entitäten, so zeigt sich bei den *Osteoblastomen* und *Chordomen* die gleiche Diagnosehäufung mit zunehmendem Patientenalter. Die Diagnose eines *Fibroms* wird eher im Säuglings- und Kleinkindalter gestellt. Eine Geschlechtspräferenz ist bei keiner dieser drei Tumorentitäten zu erkennen (bei allen jeweils nahezu identische Meldezahlen für männliches und weibliches Geschlecht). Hinsichtlich der Lokalisation wurden beim *Osteoblastom* gehäuft Tumoren der Wirbelsäule (8 von 14 Meldungen) gemeldet. Das *Fibrom* trat vor allem im Bereich des Schädels inkl. Kiefer (6 von 10 Meldungen) auf. Beim *Chordom* war wie erwartet ausnahmslos die Wirbelsäule betroffen.

3.2.3. Gastrointestinale Tumoren

Die gastrointestinalen Tumoren haben einen Anteil von 16,4% (102 von 623) an der Gesamtzahl aller gemeldeten Fälle (vgl. Abbildung 3).

Eine entitätsspezifische Unterteilung der gastrointestinalen Tumoren ist Abbildung 11 zu entnehmen. Dabei entfallen 35 Meldungen auf *Tumoren des Colon* (30 Colonkarzinome und 5 andere Tumoren des Colon, nämlich 1 Myofibroblastom im Colon ascendens, 2 muzinöse Neoplasien des Appendix, 1 inflammatorischer myofibroblastischer Tumor im Colon ascendens und 1 Karzinoid des Appendix, welches in Kooperation mit dem MET Register bearbeitet wurde), 37 Meldungen auf *Tumoren des Pankreas* (21 solid pseudopapilläre Neoplasien (Frantz-Tumoren), 9 Pankreatoblastome und 7 Pankreaskarzinome), 13 Meldungen auf *Tumoren des Magens* sowie 4 Meldungen auf *Mesotheliome* des Peritoneum. Darüber hinaus wurden 13 gastrointestinale Tumoren gemeldet, die sich keiner dieser Kategorien zuordnen lassen (z.B. Ösophaguskarzinom, neuroendokrines Karzinom im Bereich des Mundbodens). Da es sich hierbei um Einzelmeldungen handelte, wurden diese unter *sonstige*

zusammengefasst. Innerhalb der Gruppe der sonstigen gastrointestinalen Tumoren wurden 7 Tumoren der Leber gemeldet, welche in Kooperation mit dem Lebertumorregister der GPOH registriert und bearbeitet wurden.

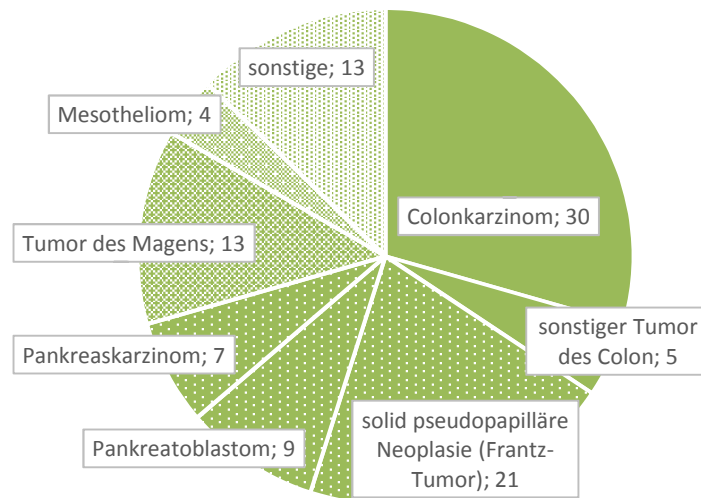


Abbildung 11: Unterteilung der gemeldeten gastrointestinalen Tumoren bezüglich ihrer Lokalisation

Der jüngste Patient mit einem diagnostizierten gastrointestinalen Tumor war ein weiblicher Neonat mit Magen-Polypen im Rahmen eines Peutz-Jeghers-Syndroms, der älteste Patient war 19 Jahre alt² (männlich, Diagnose: Pankreatoblastom). Die Altersverteilung der Patienten ist in Abbildung 12 dargestellt. Es ist eine deutliche Häufung der Diagnosestellungen im Pubertätsalter zu erkennen.

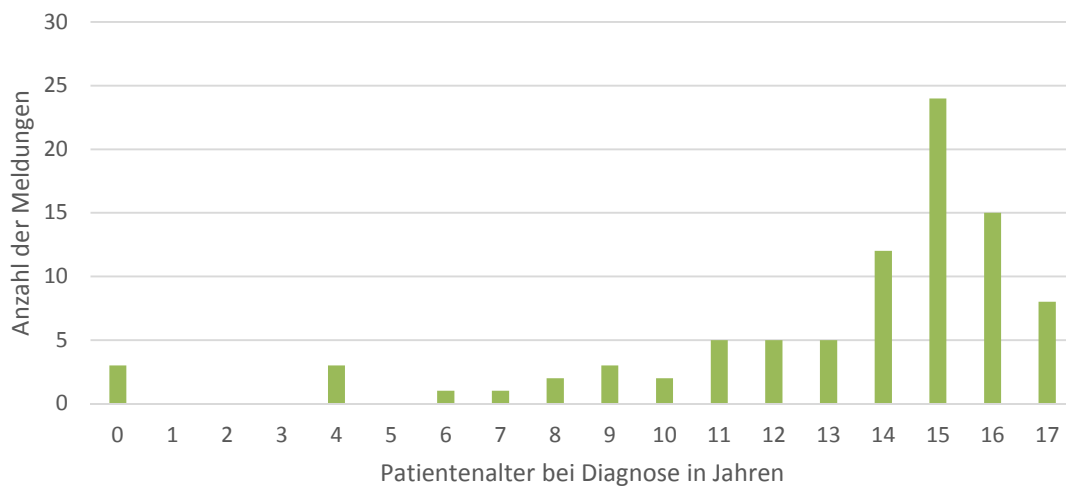


Abbildung 12: Altersverteilung der Patienten mit gemeldeten gastrointestinalen Tumoren

Bei 87 Patienten wurden Angaben zum Geschlecht übermittelt. Davon waren 49 (56,3%) weibliche und 38 (43,7%) männliche Patienten betroffen. Es ist somit eine leichte Betonung des weiblichen Geschlechts zu erkennen, welche auf die Geschlechterverteilung der solid-pseudopapillären Neoplasie des Pankreas zurückzuführen ist (siehe Tabelle 4).

² Für Patienten, die älter als 18 Jahre sind, siehe Abschnitt 2.4

Bei den 102 im Beobachtungszeitraum gemeldeten gastrointestinalen Tumoren kam es zu 16 Todesfällen. Hierbei handelte es sich um 8 Colonkarzinome, 2 Pankreaskarzinome, 1 Pankreatoblastom, 2 Adenokarzinome des Magens, 1 Ösophaguskarzinom, 1 cholangiozelluläres Karzinom und ein neuroendokrines Karzinom des Mundbodens.

Im Folgenden sollen die Entitäten mit den größten Anteilen (d.h. *Tumoren des Colon*, *Tumoren des Pankreas* und *Tumoren des Magens*) näher betrachtet werden.

Bei den *Tumoren des Colon* dominieren die Colonkarzinome mit 30 Meldungen gegenüber 5 Meldungen anderer Tumoren des Colon (siehe oben). Aufgrund dieser deutlichen Dominanz wird an dieser Stelle nur auf die Colonkarzinome weiter eingegangen. Bei diesen zeigt sich die in Abbildung 13 dargestellte Altersverteilung. Im Beobachtungszeitraum wurden keine Colonkarzinome bei Patienten unter 9 Jahren registriert. Danach ist ein deutlicher Anstieg der Diagnosestellungen bis zum 16. Lebensjahr zu erkennen (zur Erklärung des Abfalls im 17. und 18. Lebensjahr siehe 4.2).

Bei der Geschlechterverteilung zeigt sich eine deutliche Tendenz zum männlichen Geschlecht mit 17 gemeldeten Fällen gegenüber 6 Fällen mit weiblichem Geschlecht. Bei 7 Meldungen wurde das Geschlecht nicht übermittelt.

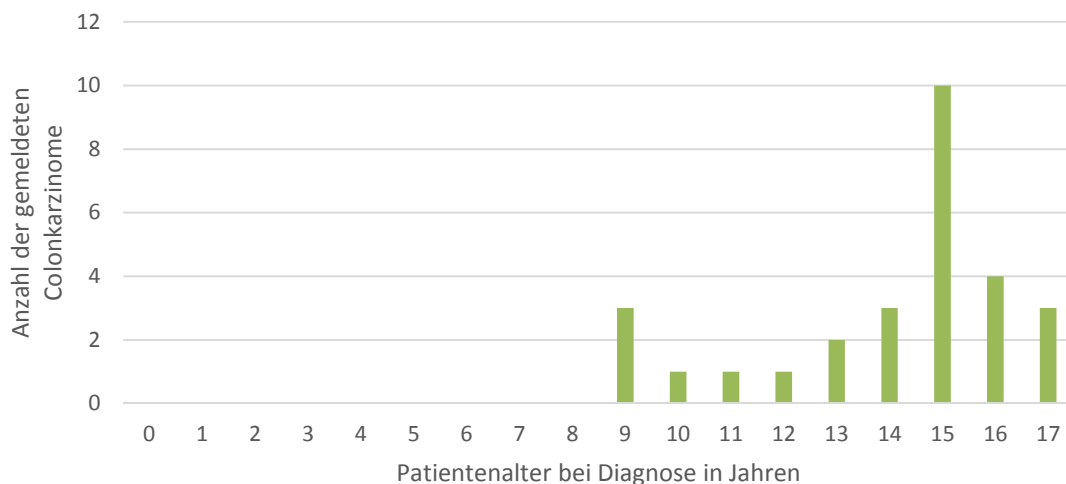


Abbildung 13: Altersverteilung der Patienten mit gemeldeten Colonkarzinomen

Bei den gemeldeten Colonkarzinomen kam es im Beobachtungszeitraum zu insgesamt 8 Todesfällen. Während sie einen Anteil von nur etwa 29% (30 von 102) an allen gemeldeten gastrointestinalen Tumoren ausmachen, verursachen sie 50% (8 von 16) der Todesfälle in dieser Gruppe.

Bei den *Tumoren des Pankreas* ergibt sich die in Abbildung 14 gezeigte Altersverteilung. Auch hier zeigt sich eine Konzentration auf das Pubertätsalter. Die dominierende Entität (solid pseudopapilläre Neoplasie, ehemals Frantz-Tumor) tritt im Beobachtungszeitraum erst ab dem 11. Lebensjahr und insbesondere bei jugendlichen Mädchen auf. Die gemeldeten Fälle im Kleinkind- bzw. Grundschulalter sind den Pankreatoblastomen (2x 4 Jahre, 1x 8 Jahre) und den Pankreaskarzinomen (je 1x im Alter von 7, 8 und 10 Jahren) zuzuordnen.

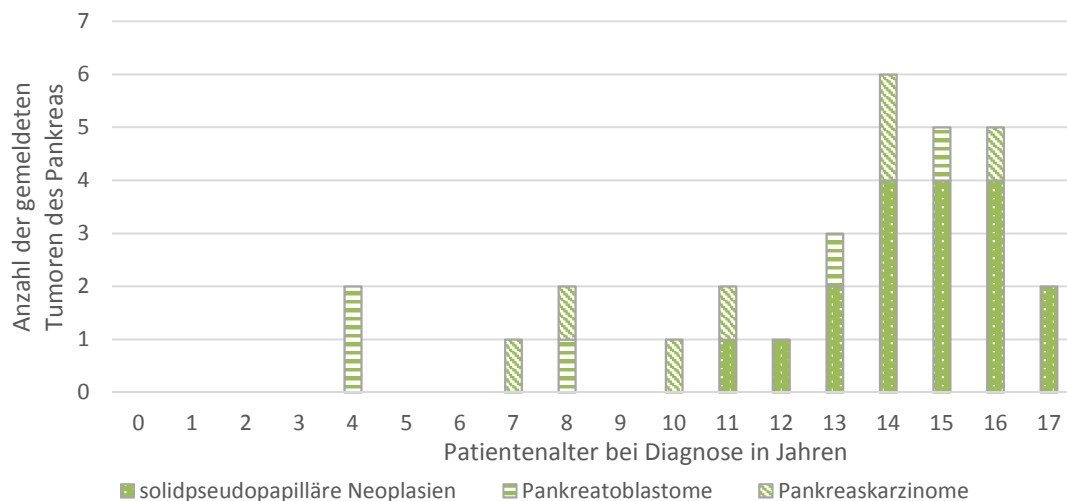


Abbildung 14: Altersverteilung der Patienten mit gemeldeten Tumoren des Pankreas

Bei der Verteilung auf die Geschlechter zeigt sich bei den *Tumoren des Pankreas* eine Tendenz zum weiblichen Geschlecht mit 24 Meldungen gegenüber 8 Meldungen unter Angabe männlichen Geschlechts (siehe Tabelle 4). Dabei ist bei der solid-pseudopapillären Neoplasie eine signifikante ($p = 0,003$) Betonung des weiblichen Geschlechts zu beobachten, bei den Pankreatoblastomen und Pankreaskarzinomen kann aufgrund der geringen Fallzahl keine signifikante Betonung eines Geschlechts festgestellt werden

Entität	m	w
solid-pseudopapilläre Neoplasie	3	16
Pankreatoblastom	3	4
Pankreaskarzinom	2	4
Summe	8	24

Tabelle 4: Geschlechterverteilung bei den Tumoren des Pankreas

Während des Beobachtungszeitraums kam es innerhalb der Gruppe der *Tumoren des Pankreas* zu drei Todesfallmeldungen (2x Pankreaskarzinom, 1x Pankreatoblastom).

Bei den 13 gemeldeten *Tumoren des Magens* entfällt etwa die Hälfte der Meldungen (6) auf Adenokarzinome des Magens. Bei den übrigen Fällen handelt es sich um Einzelmeldungen (z.B. Klarzellsarkom, papilläres Pylorusdrüsenkarzinom, plexiformes Fibromyxom).

Ebenso zeigt sich hier eine Diagnosehäufung bei jugendlichen Patienten und die Meldungen mit Angabe eines weiblichen Geschlechts (8 Meldungen) dominieren gegenüber Meldungen mit Angabe eines männlichen Geschlechts (3 Meldungen).

Innerhalb der Gruppe der Magentumoren kam es insgesamt zu 2 Todesfällen. Diese entfielen auf das Adenokarzinom.

3.2.4. Gonadale Tumoren

Die gonadalen Tumoren haben einen Anteil von 12,4% (77 von 623) an der Gesamtzahl aller gemeldeten Fälle (vgl. Abbildung 3).

Eine entitätsspezifische Unterteilung der gonadalen Tumoren anhand der Histologie ist Abbildung 15 zu entnehmen. Dabei entfallen 45 Meldungen auf *Keimstrang-Stroma-Tumoren* (*Sex-Cord-Stromal-Tumors*, *SCST*, davon 23 Granulosazelltumoren, 16 Sertoli-Leydig-Zell-Tumoren und 6 andere *SCST*,

n.o.s.), 29 epitheliale Tumoren des Ovars (davon 17 Zystadenome, 7 Karzinome und 5 Borderline-Tumoren) und 3 kleinzellige Ovarial-Karzinome vom hyperkalzämischen Typ (*Ovarian small cell carcinoma of the hypercalcemic type, OSCCHT*).

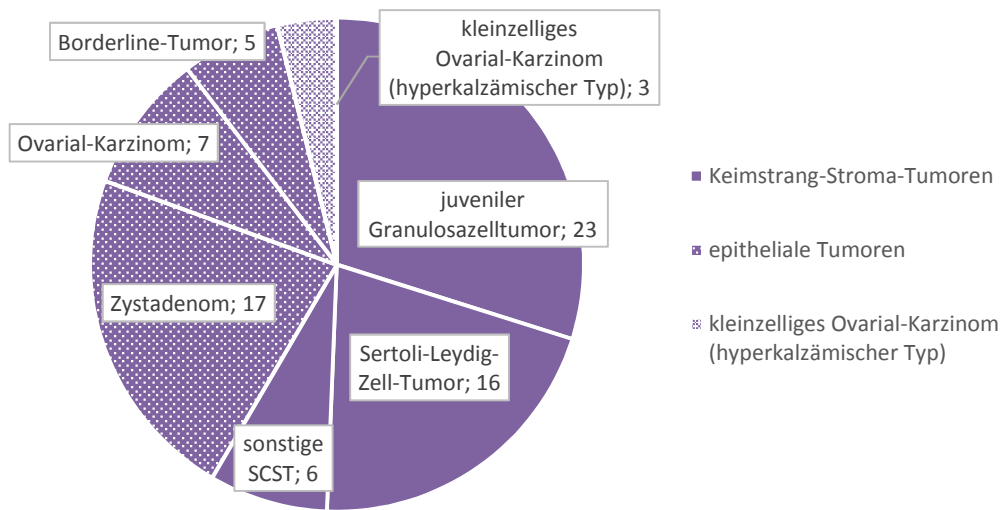


Abbildung 15: Entitätsspezifische Unterteilung der gemeldeten gonadalen Tumoren

Der jüngste Patient mit einem gemeldeten gonadalen Tumor war ein 4 Wochen alter männlicher Säugling mit einem juvenilen Granulosazelltumor des rechten Hodens, die älteste Patientin war 18 Jahre alt³, mit der Diagnose eines kleinzelligen Ovarial-Karzinoms vom hyperkalzämischen Typ. Die Altersverteilung der Patienten mit gemeldeten gonadalen Tumoren ist in Abbildung 16 dargestellt, wobei Ovarialtumoren (epitheliale Tumoren, SCST – Ovar, OSCCHT) und Hodentumoren (SCST – Hoden) getrennt ausgewiesen werden.

Der Peak im ersten Lebensjahr entfällt auf SCST (4x Granulosazelltumor und 1x Sertoli-Leydig-Zell-Tumor). Danach wurden bis zum 12. Lebensjahr ca. 2 Meldungen pro Lebensjahr registriert. Ab dem Pubertätsalter nimmt die Zahl der Meldungen deutlich zu und erreicht ihr Maximum um den 15. Geburtstag. Mit Annäherung an das Erwachsenenalter nimmt die Zahl der Meldungen wieder ab. Eine mögliche Erklärung für diese Abnahme wird in Abschnitt 4.1.2 gegeben.

³ Für Patienten, die älter sind als 18 Jahre, siehe Abschnitt 2.4

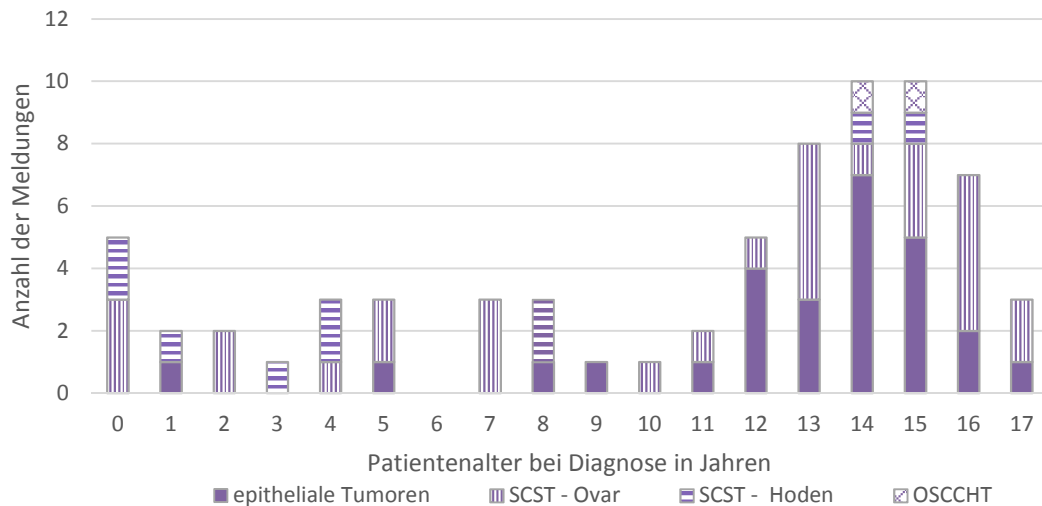


Abbildung 16: Altersverteilung der Patienten mit gemeldeten gonadalen Tumoren, wobei Ovarialtumoren (epitheliale Tumoren, SCST – Ovar, OSCCHT) und Hodentumoren (SCST - Hoden) getrennt ausgewiesen werden.

Es waren 66 (85,7%) weibliche und 11 (14,3%) männliche Patienten betroffen. Somit ist eine deutliche Präferenz des weiblichen Geschlechts zu beobachten.

Im Beobachtungszeitraum kam es zu einer Todesfallmeldung innerhalb der Gruppe der gonadalen Tumoren. Es handelte sich hierbei um eine 15-jährige Patientin mit einem kleinzelligen Ovarial-Karzinom vom hyperkalzämischen Typ.

Im Folgenden sollen die drei histologischen Gruppen (i.e. SCST, epitheliale Tumoren und OSCCHT) der gemeldeten gonadalen Tumoren detaillierter analysiert werden.

In der Gruppe der 45 Keimstrang-Stroma-Tumoren (SCST) wurden 23 Granulosazelltumoren und 16 Tumoren mit Sertoli-/Leydig-Zell Differenzierung gemeldet. Die 6 Meldungen, die unter sonstige Keimstrang-Stroma-Tumoren geführt werden, wurden entweder unspezifisch gemeldet (Diagnose: Keimstrang-Stroma-Tumor, *n.o.s.*) oder es handelte sich um Einzelfallmeldungen (z.B. sklerosierender Stromatumor, Steroidtumor). In Abbildung 17 ist die Altersverteilung der Patienten mit gemeldeten SCST dargestellt, wobei die Tumorhistologie entsprechend dem Geschlecht der Patienten blau (männlich) oder rot (weiblich) eingefärbt ist.

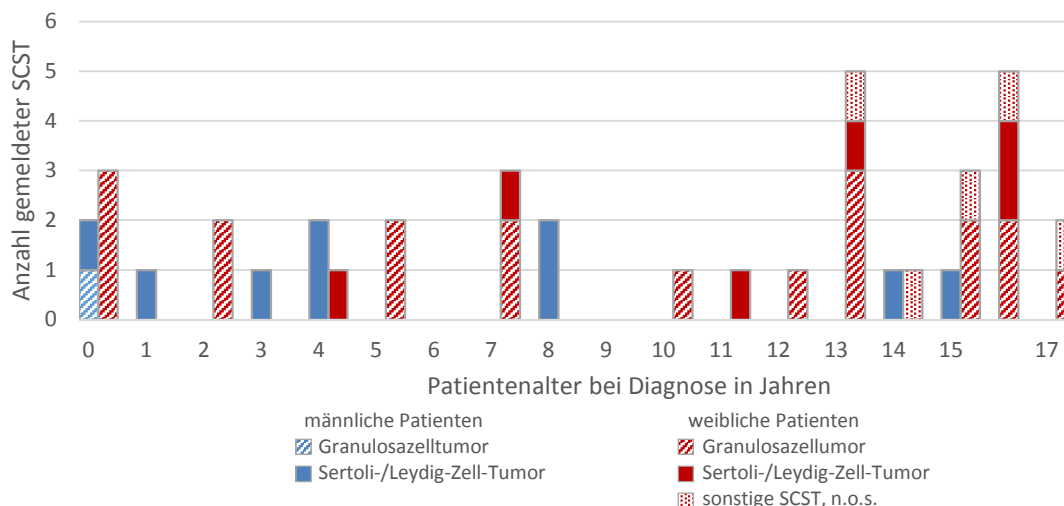


Abbildung 17: Altersverteilung der Patienten mit gemeldeten SCST, aufgeschlüsselt nach Geschlecht und Tumorhistologie

Bei den 23 Granulosazelltumoren ist keine Präferenz einer Altersgruppe erkennbar. Im Beobachtungszeitraum wurde nur 1 männlicher Patient mit der Diagnose eines Granulosazelltumors gemeldet. Dieser wurde im ersten Lebensjahr diagnostiziert. Auch die 16 Sertoli-/Leydig- bzw. Sertoli-Leydig-Zell-Tumoren des Hodens und Ovars weisen keine Alterspräferenz auf. Betrachtet man jedoch zusätzlich das Geschlecht der Patienten, so lässt sich erkennen, dass die testikulären Tumoren in einem jüngeren, meist präpubertären Alter auftreten, während sich die Sertoli-Leydig Zelltumoren des Ovars typischerweise während der Pubertät manifestieren. Bei den Meldungen, die als sonstige SCST, *n.o.s.* erfasst wurden, handelt es sich ausschließlich um weibliche Patienten ab dem 12. Lebensjahr.

Bei Patienten mit weiblichem Geschlecht dominieren die juvenilen Granulosazelltumoren, bei Patienten mit männlichem Geschlecht dominieren dagegen die Tumoren mit Sertoli-/Leydig-Zell Differenzierung.

Im gesamten Beobachtungszeitraum wurden keine Todesfälle bei den SCST gemeldet.

Bei den 29 *epithelialen Tumoren* entfielen 17 Meldungen auf ovariale Zystadenome, 5 Meldungen auf Borderline-Tumoren des Ovars und 7 Meldungen waren Ovarial-Karzinome. Bezogen auf die Altersverteilung zeigt sich bei allen drei Tumorarten, dass die Diagnosestellung während der Adoleszenz überwiegt – siehe Abbildung 18.

Bei den epithelialen Tumoren wurde im gesamten Beobachtungszeitraum kein Todesfall registriert.

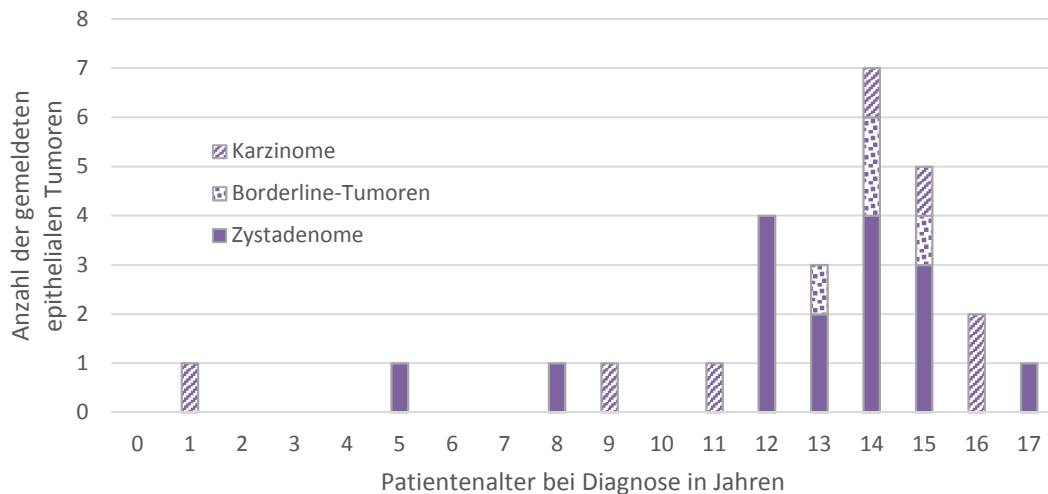


Abbildung 18: Altersverteilung der gemeldeten epithelialen Tumoren

Die 3 kleinzelligen Ovarial-Karzinome vom hyperkalzämischen Typ traten alle im Adoleszentenalter auf (Alter bei Diagnosestellung 14, 15 und 18 Jahre). Es kam zu einem Todesfall im Meldejahr 2018.

3.2.5. HNO-Tumoren

Die Hals-Nasen-Ohren-Tumoren haben einen Anteil von 10,9% (68 von 623) an der Gesamtzahl aller gemeldeten Fälle (vgl. Abbildung 3).

Eine entitätsspezifische Unterteilung der HNO-Tumoren kann Abbildung 19 entnommen werden. Dabei entfallen fast $\frac{3}{4}$ der Meldungen auf Speicheldrüsentumoren. Diese können weiter in *sonstige Speicheldrüsentumoren* (21 Meldungen), *Mucoepidermoidkarzinome der Speicheldrüse* (17 Meldungen) und *Azinuszellkarzinome der Speicheldrüse* (11 Meldungen) unterteilt werden. Unter der Kategorie *sonstige HNO-Tumoren* (19 Meldungen) sind solche Tumoren aufgelistet, die keine Speicheldrüsentumoren sind oder nur als Einzelfallmeldungen auftraten. Beispiele hierfür sind ein PECom des Nasenseptums, 3 Esthesioneuroblastome, 2 Plattenepithelkarzinome der Zunge oder ein juveniles Angiofibrom des Nasenrachenraumes. Außerdem wurden 4 Nasopharynxkarzinome gemeldet, die an die NPC-Studie weitergeleitet wurden.

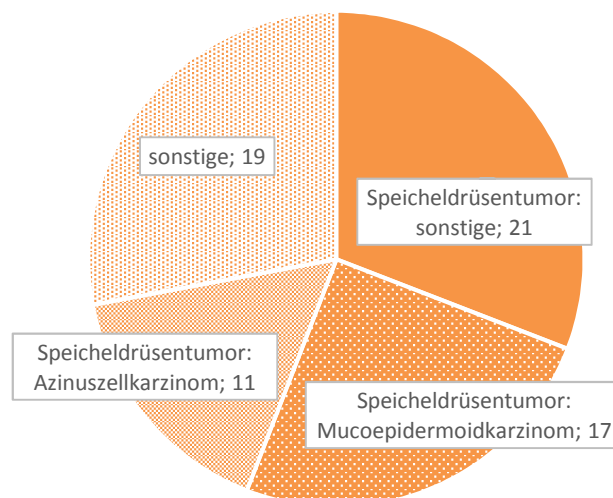


Abbildung 19: Entitätsspezifische Unterteilung der gemeldeten HNO-Tumoren

Der jüngste Patient mit einem gemeldeten Hals-Nasen-Ohren-Tumor war ein einjähriges Mädchen mit einem Lipoblastom der Glandula parotis. Der älteste Patient war 22 Jahre alt⁴ mit einem Plattenepithelkarzinom der Zunge.

Die Altersverteilung der gemeldeten HNO-Tumoren ist in Abbildung 20 dargestellt. Auf die frühe Kindheit entfallen nur vereinzelte Meldungen, im Verlauf kommt es dann zu einem Anstieg der Diagnosestellungen mit zunehmendem Patientenalter mit einem Peak im 15. Lebensjahr. Die *Mucoepidermoidkarzinome* zeigen eine homogene Verteilung innerhalb der Beobachtungsgruppe. Die Diagnose des *Azinuszellkarzinoms* entfällt vor allem auf das frühe Pubertätsalter bis hin zur Adoleszenz. Auch die Tumoren, die in der Kategorie *sonstige* zusammengefasst wurden, treten gehäuft ab dem 12. Lebensjahr auf.

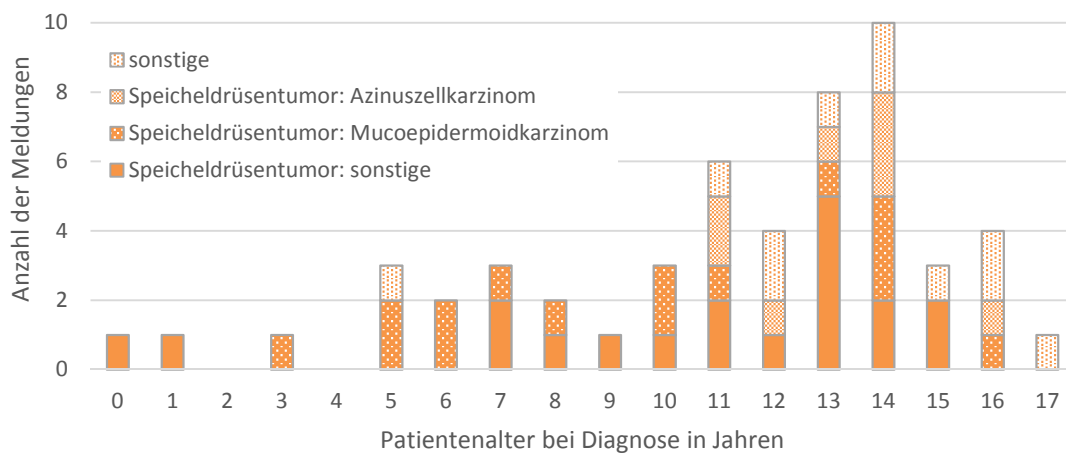


Abbildung 20: Altersverteilung der Patienten mit gemeldeten HNO-Tumoren

Bei 57 Patienten wurden Angaben zum Geschlecht übermittelt. Davon waren 28 (49,1%) weibliche und 29 (50,9%) männliche Patienten betroffen. Eine Präferenz des weiblichen oder männlichen Geschlechts bei den HNO-Tumoren ist nicht ersichtlich.

Im gesamten Beobachtungszeitraum kam es zu einem gemeldeten Todesfall (Plattenepithelkarzinom der Zunge) innerhalb der Gruppe der HNO-Tumoren.

Aufgrund der Dominanz der Speicheldrüsentumoren soll im Folgenden detaillierter auf diese eingegangen werden.

Im Beobachtungszeitraum wurden 17 *Mucoepidermoidkarzinome der Speicheldrüse* gemeldet. Davon waren 8 in der Glandula parotis lokalisiert. Der jüngste Patient war ein 3-jähriger Junge, der älteste Patient war ein 18-jähriger Adoleszent mit einem beidseitigen Mucoepidermoidkarzinom der Speicheldrüse. Die Meldungen sind auf beide Geschlechter gleich verteilt (8 Meldungen mit männlichem Geschlecht, 8 Meldungen mit weiblichem Geschlecht, 1 Meldung ohne Angabe). Insgesamt wurden 11 *Azinuszellkarzinome der Speicheldrüse* gemeldet. Davon waren alle in der Glandula parotis lokalisiert. Ein 11-jähriges Mädchen war die jüngste Patientin, der älteste Patient ein 16-jähriger Junge. Auch bei den Azinuszellkarzinomen lässt sich keine Präferenz eines Geschlechts erkennen (5 Meldungen mit Angabe des männlichen Geschlechts, 4 Meldungen mit Angabe des

⁴ Für Patienten, die älter sind als 18 Jahre, siehe Abschnitt 2.4

weiblichen Geschlechts, 2 Meldungen ohne Übermittlung des Geschlechts).

Auf die 21 gemeldeten *sonstigen Tumoren der Speicheldrüse* entfallen pleomorphe Adenome, adenoidzystische Karzinome, unspezifisch gemeldete Karzinome („Speicheldrüsenkarzinom“) sowie Einzelfallmeldungen (z.B. Klarzellkarzinom, Lipoblastom). Davon waren 11 Tumoren in der Glandula parotis lokalisiert. Der jüngste Patient war ein einjähriges Mädchen mit einem Lipoblastom der Glandula parotis, der älteste Patient war ein 15-jähriger Junge mit einem klarzelligen Adenokarzinom der linken Speicheldrüse. Darüber hinaus wurde bei einem 13-jährigen Mädchen ein metastasierender Verlauf eines adenoidzystischen Karzinoms der Glandula parotis gemeldet.

3.2.6. Urogenitale Tumoren

Die Gruppe der urogenitalen Tumoren macht einen Anteil von 5,1% (32 von 623) an der Gesamtzahl aller gemeldeten Tumoren aus (vgl. Abbildung 3).

Eine entitätsspezifische Unterteilung dieser Tumoren kann Abbildung 21 entnommen werden. Dabei entfallen 18 Meldungen auf die *Nierenzellkarzinome*, welche in Kooperation mit der SIOP Nephroblastomstudie bearbeitet wurden. Auf das *Urothelkarzinom* entfallen 5 Meldungen. Bei 4 Meldungen handelte es sich um *Adenokarzinome der Zervix*. Die verbleibenden 5 Meldungen konnten keiner dieser Kategorien zugeordnet werden. Da es sich dabei um Einzelfallmeldungen handelte (z.B. urotheliales Papillom), wurden sie in der Kategorie *sonstige* zusammengefasst.

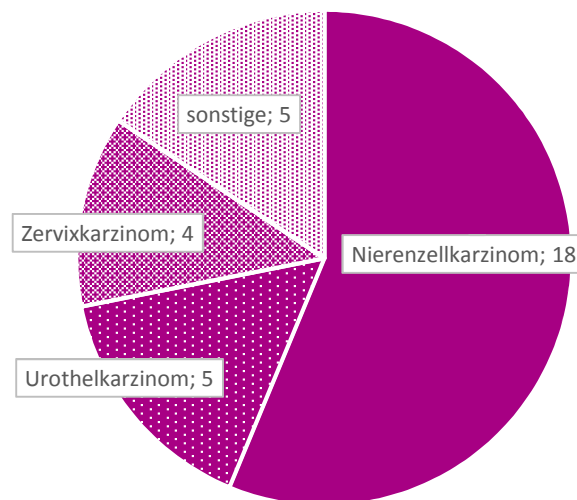


Abbildung 21: Entitätsspezifische Unterteilung der gemeldeten urogenitalen Tumoren

Der jüngste Patient mit einem gemeldeten urogenitalen Tumor war ein 9 Monate alter männlicher Säugling mit der Diagnose einer beidseitigen Nephroblastomatose, der älteste Patient war eine 17-jährige Patientin mit der Diagnose eines Nierenzellkarzinoms. Diese Tumoren wurden alle an das Nierentumorregister weitergeleitet (Leitung Prof. Graf, Homburg).

Die Altersverteilung der Patienten mit urogenitalen Tumoren ist in Abbildung 22 dargestellt. Bei den *Nierenzellkarzinomen* zeigt sich keine Präferenz des Alters. Die Diagnose eines *Urothelkarzinoms* wurde im Beobachtungszeitraum erst ab dem 10. Lebensjahr gestellt. Die Diagnosestellungen der *Zervixkarzinome* entfielen auf das frühe Pubertätsalter (zwischen 11 und 13 Jahren). Insgesamt ist so eine Zunahme der Diagnosestellungen mit zunehmendem Patientenalter zu verzeichnen.

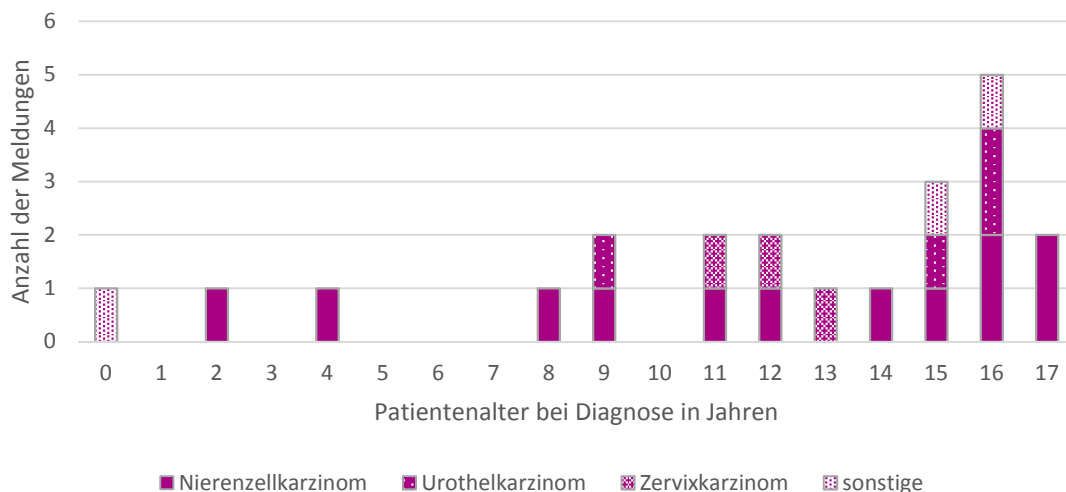


Abbildung 22: Altersverteilung der Patienten mit gemeldeten urogenitalen Tumoren

Bei 25 Meldungen wurden Angaben zum Geschlecht übermittelt. Mit 14 Meldungen für das weibliche Geschlecht und 11 Meldungen für das männliche Geschlecht ist die Prävalenz in beiden Geschlechtern gleich.

Im Beobachtungszeitraum kam es zu 2 gemeldeten Todesfällen in der Gruppe der urogenitalen Tumoren. Es handelt sich um die bereits oben erwähnte 17-jährige Patientin mit der Diagnose eines Nierenzellkarzinoms und eine 11-jährige Patientin mit der Diagnose eines Adenokarzinoms der Zervix.

3.2.7. Atemwegstumoren

Die Tumoren der Atemwege tragen mit einem Anteil von 2,9% (18 von 623 Meldungen) zu der Gesamtheit aller gemeldeten Tumorerkrankungen bei (vgl. Abbildung 3).

Eine entitätsspezifische Unterteilung der Atemwegstumoren ist Abbildung 23 zu entnehmen. Den größten Anteil (7 Meldungen) haben dabei die *Mucoepidermoidkarzinome* mit Lokalisation in der Lunge. Auf die *Bronchialkarzinome* entfallen 5 Meldungen und unter *sonstige* sind Einzelfallmeldungen zusammengefasst, die sich keiner der beiden genannten Kategorien zuordnen ließen.

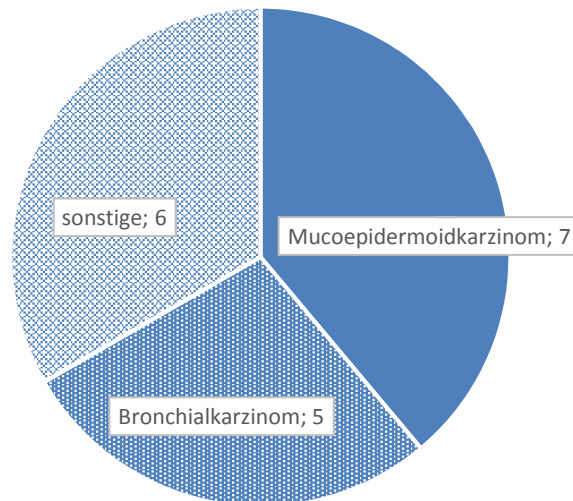


Abbildung 23: Entitätsspezifische Unterteilung der gemeldeten Atemwegstumoren

Der jüngste Patient war ein 4 Tage alter männlicher Neonat mit der Diagnose eines pleuro-pulmonalen Blastoms, der älteste Patient war ein 16-jähriger männlicher Adoleszent mit der Diagnose eines Bronchialkarzinoms.

Die Altersverteilung ist in Abbildung 24 dargestellt. Hierbei wurde die entitätsspezifische Unterteilung der gemeldeten Tumoren berücksichtigt. Es fällt auf, dass die Diagnose eines *Bronchialkarzinoms* im Beobachtungszeitraum nicht vor dem 15. Geburtstag gestellt wurde. Die *Mucoepidermoidkarzinome* der Atemwege traten ab Beginn des Schulalters und bis ins frühe Adoleszentenalter auf. Bei den *sonstigen* Meldungen ist keine Präferenz bezüglich des Alters erkennbar.

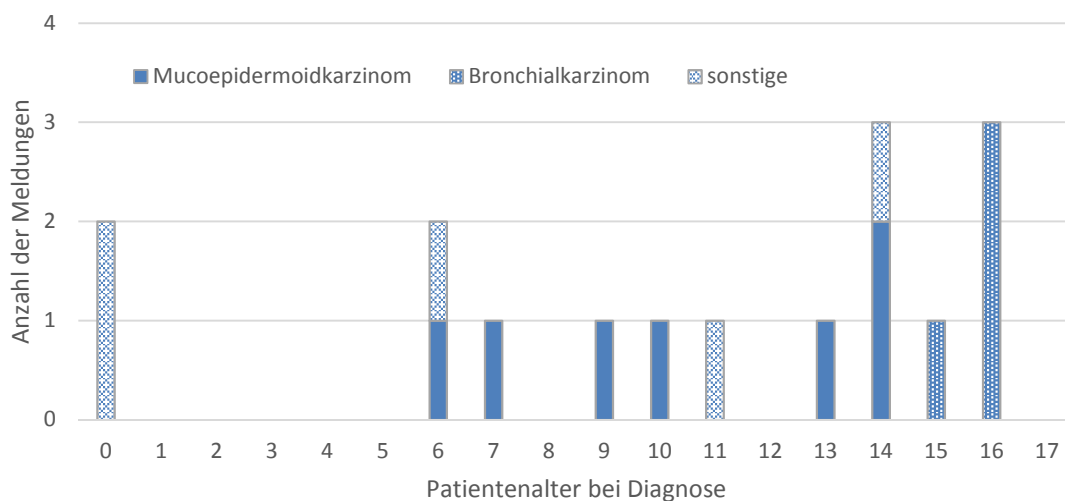


Abbildung 24: Altersverteilung der Patienten mit gemeldeten Atemwegstumoren

Bei 15 Meldungen wurden Angaben zum Geschlecht übermittelt. Dabei waren 6 weibliche und 9 männliche Patienten betroffen.

Während des Beobachtungszeitraums wurde in der Gruppe der Atemwegstumoren 1 Todesfall gemeldet. Es handelte sich dabei um eine 16-jährige Patientin mit der Diagnose eines Bronchialkarzinoms.

3.2.8. Gefäßtumoren, ZNS-Tumoren, Tumoren unbekannter Genese, sonstige Tumoren

Aufgrund der sehr geringen Fallzahlen und der Heterogenität innerhalb der Tumorentitäten wird für die Gefäßtumoren, die Tumoren des Nervensystems, für die Tumoren unbekannter Genese und die sonstigen Tumoren nur eine Übersicht über die Meldezahlen gegeben.

Im Beobachtungszeitraum wurden 28 Gefäßtumoren gemeldet. Davon entfielen 10 Meldungen auf das *Hämangioendotheliom*, 6 Meldungen auf das *Hämangiom*, 4 Meldungen auf das *Hämangioblastom*, 4 Meldungen auf das *Lymphangiom*. Darüber hinaus konnten 4 Einzelfallmeldungen keiner dieser Histologien zugeordnet werden.

Die Tumoren des zentralen Nervensystems machen einen Anteil von 2,1% (13 von 623 Meldungen) an der Gesamtzahl der gemeldeten Tumoren aus. Es wurden 3 *Neurinome*, 2 *Meningeome* und 8 Einzelfallmeldungen registriert. Zu den 8 Einzelfallmeldungen zählen unter anderem ein Hamartom des Hypothalamus, ein nasales Gliom und ein Medulloepitheliom. Im gesamten Beobachtungszeitraum wurden keine Todesfälle in der Gruppe der Tumoren des zentralen Nervensystems gemeldet. Alle Meldungen zu Tumoren des zentralen Nervensystems wurden in Kooperation mit dem HIT Register bearbeitet.

Im Beobachtungszeitraum wurden 9 Tumoren unbekannter Genese (*cancers of unknown primary, CUP*) registriert (1,3% aller Meldungen). Hierunter fanden sich 6 NUT-Midline-Karzinome, eine intracerebrale Raumforderung unklaren Ursprungs, ein diffus metastasiertes Karzinom unklaren Ursprungs und ein *CUP* der Leber.

Der jüngste Patient mit einem NUT-Karzinom war 9 Jahre alt, der älteste Patient war 18 Jahre alt⁵. Es wurden 4 Patienten weiblichen Geschlechts, 3 Patienten männlichen Geschlechts und 1 Patient ohne Angabe des Geschlechts gemeldet.

Während des Beobachtungszeitraumes wurden insgesamt 4 Todesfallmeldungen registriert. Davon entfielen 3 Meldungen auf die NUT-Karzinome und 1 Todesfallmeldung auf das diffus metastasierte Karzinom unklaren Ursprungs.

Diejenigen Meldungen die sich auf Tumoren bezogen, die sich keiner der zuvor genannten Entitäten (Abschnitte 3.2.1 bis 3.2.7) zuordnen ließen, wurden als „sonstige Tumoren“ erfasst. Während des Beobachtungszeitraumes kam es zu 20 dieser Meldungen (Anteil von 3,2%). Unter diesen sonstigen Tumoren dominieren die Thymustumoren mit 13 Meldungen. Davon wurden 2 Fälle als Thymuskarzinome gemeldet. Bei den anderen 11 Meldungen handelt es sich um Thymome. Des Weiteren fanden sich 5 Tumoren der Brust, darunter 3 Phylloides tumoren, 1 sekretorisches Mamma-Karzinom und 1 juveniles Fibroadenom der Mamma. Die Diagnose eines Morbus Castleman wurde 2-mal gemeldet. Aufgrund der Heterogenität der Diagnosen erscheint eine tiefer gehende Analyse bezüglich der Alters- oder Geschlechtsverteilung für diese Tumoren nicht sinnvoll. Unter den Tumoren, die als sonstige Tumoren erfasst wurden kam es während des Beobachtungszeitraums zu zwei Todesfallmeldungen (gemeldete Diagnosen: Schmincke Tumor und Thymom DD Thymuskarzinom).

⁵ Für Patienten, die älter sind als 18 Jahre, siehe Abschnitt 2.4

4. Diskussion

4.1. Meldezahlen

Vor Gründung der Arbeitsgruppe für seltene Tumorerkrankungen in der Pädiatrie gab es keine zentrale Erfassungsstelle für besonders seltene pädiatrische Tumoren. Einzelne *VRT* im Sinne der Definition (siehe Abschnitt 2.1) wurden an das DKKR gemeldet und erschienen in Statistiken. Es wurden jedoch nur die epidemiologischen Eckdaten der gemeldeten Tumorerkrankungen, wie Alter und Geschlecht des Patienten, Diagnose und Tumorlokalisation gemeldet. Weitere klinisch relevante Daten fehlten in dieser Erfassung, so dass auf dieser Grundlage keine Weiterentwicklung und Verbesserung der Therapie von Kindern und Jugendlichen mit seltenen Krebserkrankungen möglich war. Die in 23 Jahren (1980-2003) vom DKKR erfassten Meldungen seltener pädiatrischer Tumoren sind in Tabelle 1 (Seite 10) wiedergegeben. Insgesamt wurden 238 Fälle gemeldet (also ca. 10 Meldungen/Jahr). Durch die Erfahrungen anderer epidemiologischer Register (SEER [Ries et al. 1999]) oder anderer nationaler Arbeitsgruppen für seltene Tumoren in der Pädiatrie (TREP [Ferrari et al. 2007, Ferrari et al. 2019]) war zu vermuten, dass eine erhebliche Erfassungslücke bestehen würde. In den 10 Jahren (2008-2018) der Datenerfassung durch die Arbeitsgruppe, bzw. später durch das STEP-Register als zentraler Meldeort innerhalb der Strukturen von DKKR und GPOH konnten 623 Fälle registriert werden, also ca. 62 Meldungen/Jahr. Anhand dieser Datenerfassung konnte beobachtet werden, dass die Etablierung von zentralen Meldestrukturen zu einer zunehmenden Erfassung von Tumorerkrankungen führt. Dies deckt sich mit der Erfahrung anderer internationaler Arbeitsgruppen (TREP) [Ferrari et al. 2007]. Nach der Eröffnung des prospektiven STEP-Registers im Jahr 2012 konnten Melderaten von ca. 90 Meldungen/Jahr (siehe Abbildung 2) erreicht werden. Im Vergleich zu den vom DKKR vor 2003 erfassten Daten konnte die jährliche Melderate der *VRT* auf das Neunfache gesteigert werden.

Allerdings ist kritisch anzumerken, dass die Melderaten an das DKKR vor 2006 nicht mit den Daten der nachfolgenden Jahre zu vergleichen ist, da auch das DKKR davon ausgeht, dass einzelne Tumoren nicht erfasst werden konnten [Erdmann et al. 2020]. Mit Etablierung von klinischen Registerstrukturen ist auch eine Zunahme der Meldefrequenz an das DKKR zu erwarten. Des Weiteren sind die Patientenkollektive nicht direkt miteinander vergleichbar, da das Einschlussalter beim DKKR bis 2009 bei unter 15 Jahren lag. Erst seit 2009 sind die Einschlussalter beim DKKR und Netzwerk, bzw. STEP-Register identisch (gemeldet werden alle Patienten unter 18 Jahren) [Kaatsch et al. 2018].

Trotzdem muss davon ausgegangen werden, dass die Zunahme der Meldungen mit Etablierung des STEP-Registers auf die eingangs angenommene Unterrepräsentation dieser Tumorerkrankungen in den bisherigen Meldestrukturen zurückzuführen ist.

Neben der Etablierung zentraler Erfassungsstrukturen sind auch Beratungsstrukturen für die behandelnden und meldenden Kliniken etabliert worden. Bis 2006 musste eine mit einem pädiatrischen *VRT* konfrontierte Klinik oftmals umfangreiche Rechercharbeit leisten um individuelle Therapiestrategien für den Patienten zu entwickeln, da dieser für die behandelnde Klinik in der Regel der erste Patient mit dieser Diagnose war. Durch die seit 2006 zunehmende Vernetzung innerhalb der Arbeitsgruppe und durch den Aufbau eines zentralen Beratungsangebotes einschließlich einer Literatur-Datenbank konnten die Therapiestrategien von Patienten mit *VRT* zusammengeführt und Erfahrungen daraus den behandelnden Kliniken zur Verfügung gestellt werden. Dieses Beratungsangebot wurde über die letzten Jahre kontinuierlich ausgebaut und wird von den Kliniken

regelmäßig in Anspruch genommen, was letztendlich in einem verbesserten Meldegeschehen und steigenden Meldezahlen resultiert.

Die seit Etablierung des STEP-Registers registrierte Melderate von ca. 90 Meldungen/Jahr entspricht einem Anteil von ca. 4% an den etwa 2200 jährlich gemeldeten pädiatrischen Tumorerkrankungen. Ein Anteil im einstelligen Prozentbereich an allen pädiatrischen Tumorerkrankungen spiegelt auch die Erfahrungen anderer internationaler Arbeitsgruppen wider [Brennan & Stiller 2010, Pappo et al. 2010, Brecht et al. 2014, Ferrari et al. 2017]. Es kann daher davon ausgegangen werden, dass nunmehr ein deutlich höherer Anteil, wenngleich wahrscheinlich noch nicht alle *VRT* innerhalb der GPOH erfasst werden. Somit ist ein zentrales Ziel der STEP-Arbeitsgruppe, nämlich die möglichst vollständige Erfassung der seltenen pädiatrischen Tumoren, seit 2015 erreicht.

4.1.1. Dunkelziffer

Insbesondere der sprunghafte Anstieg der jährlichen Meldungen in 2015 (vgl. Abbildung 2) suggeriert, dass vor 2015 trotz zentraler Meldestruktur nicht alle Erkrankungsfälle erfasst worden sind. Aber wie zählt man nicht gemeldete Fälle? Es ist davon auszugehen, dass auch vor 2015 mind. 90 Patienten/Jahr an einem *VRT* erkrankt waren. Anhand der vorliegenden Meldezahlen ergibt sich so eine Dunkelziffer von ca. 300 Erkrankungen während des hier betrachteten Untersuchungszeitraums. Diese Erkrankungen konnten jedoch bisher nicht standardisiert gemeldet werden, da ein passendes Register fehlte, oder, vor 2015, noch nicht in den etablierten Meldestrukturen bekannt war.

Um die ausgebliebenen Meldungen weiter analysieren zu können, kann die Berechnungsgrundlage für die Ermittlung der Dunkelziffer nicht nur global auf die Gesamtheit aller pädiatrischen Tumorerkrankungen bezogen werden, sondern auch auf jedes meldende Zentrum individuell. Aufgrund der geringen Fallzahlen wäre dies jedoch höchst ungenau. Stattdessen können die meldenden Zentren nach ihrer Größe gruppiert werden, um trotzdem etwaige Tendenzen, die Meldungen betreffend, aufdecken zu können.

Als Grundlage für die Gruppierung dient die beim DKKR erfasste jährliche Meldezahl aller pädiatrischen Tumoren. Anhand dieser Meldezahlen lassen sich die meldenden kideronkologischen Zentren in vier Gruppen einteilen:

- 1) Zentren mit durchschnittlich weniger als 21 Meldungen im Jahr.
- 2) Zentren mit durchschnittlich 21 – 40 Meldungen im Jahr.
- 3) Zentren mit durchschnittlich 41 – 60 Meldungen im Jahr.
- 4) Zentren mit durchschnittlich mehr als 60 Meldungen im Jahr.

Diese Zahlen basieren auf den durchschnittlichen jährlichen Meldungen im Zeitraum 2014-2018 und wurden durch die freundliche Mithilfe von Herrn PD Dr. Kaatsch und seinem Team zur Verfügung gestellt.

Aus der Gesamtzahl aller gemeldeten pädiatrischen Tumoren lässt sich unter der Annahme eines Anteils von 4% eine erwartete Meldezahl von *VRT* für jede Zentrumsgröße ableiten.

Die erwartete kumulierte *VRT*-Meldezahl für Zentren mit weniger als 21 Meldungen pro Jahr liegt für den gesamten Beobachtungszeitraum demnach zwischen 0 und 8 Meldungen.

$$20 \text{ Meldungen/Jahr} \times 10 \text{ Jahre} \times 4\% = 8 \text{ Meldungen}$$

Die erwartete kumulierte VRT-Meldezahl für Zentren mit 21 - 40 Meldungen pro Jahr liegt für den gesamten Beobachtungszeitraum demnach zwischen 8,4 und 16 Meldungen.

Die erwartete kumulierte VRT-Meldezahl für Zentren mit 41 - 60 Meldungen pro Jahr liegt für den gesamten Beobachtungszeitraum demnach zwischen 16,4 und 24 Meldungen.

Die erwartete kumulierte VRT-Meldezahl für Zentren mit mehr als 60 Meldungen pro Jahr liegt für den gesamten Beobachtungszeitraum demnach bei mehr als 24,4 Meldungen.

In Abbildung 25 ist diese Erwartung zusammen mit den tatsächlich registrierten Meldungen, gruppiert nach Zentrumsgröße, dargestellt.

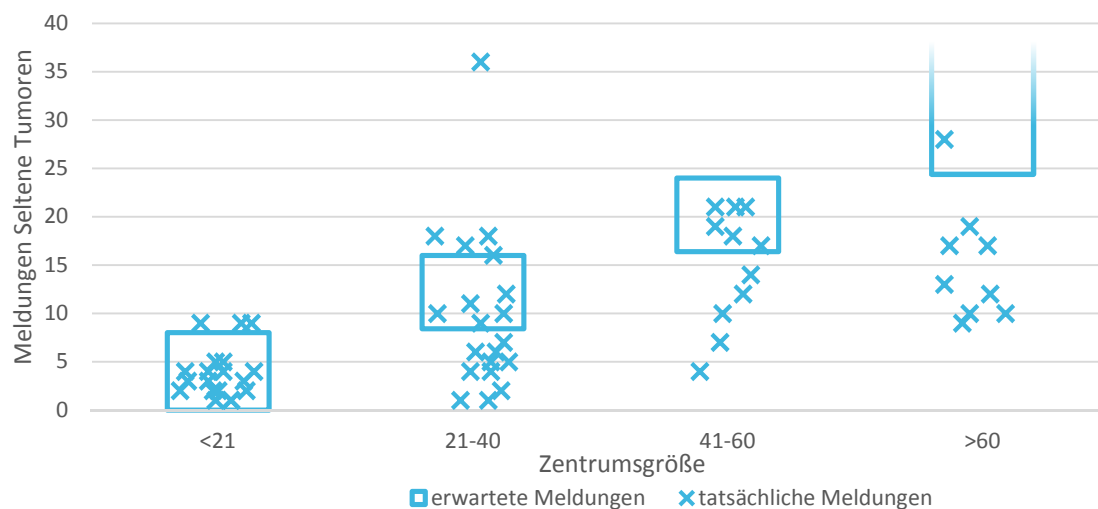


Abbildung 25: Erwartete und tatsächliche Meldungen im Datenerfassungszeitraum, gruppiert nach Größe des meldenden Zentrums

Die meisten Zentren melden VRT innerhalb des erwarteten Bereichs. Nur ein Zentrum meldet deutlich über der erwarteten Frequenz. Dabei handelt es sich um die Studienzentrale Dortmund. Tendenziell scheinen die tatsächlichen Meldezahlen mit zunehmender Größe des Zentrums hinter den Erwartungen zurück zu bleiben.

Es gibt mehrere mögliche Erklärungsansätze für diese Beobachtung. Zum einen könnte es daran liegen, dass in den größten Zentren aufgrund der hohen Fallzahlen und großer im Hintergrund stehender onkologischer Strukturen genug Erfahrung vorliegt, um auch Kinder und Jugendliche mit seltenen Tumorerkrankungen erfolgreich zu behandeln. Dies dürfte auf einige große Universitätskliniken zutreffen. Insofern haben diese großen Kliniken möglicherweise weniger Bedarf an Beratungsstrukturen, damit einen nicht so festen Kontakt zum STEP-Register und damit einen geringeren Meldedruck. Zum anderen können aber auch die spezifischen Versorgungsstrukturen in Deutschland eine mögliche Erklärung für die besonders hohen Meldezahlen der kleineren Zentren darstellen. Im Rahmen der Zertifizierung kinderonkologischer Zentren werden nämlich Mindestfallzahlen gefordert, aktuell in Höhe von 30 Neuerkrankungen pro Jahr. Insofern wird jedes kleine kinderonkologische Zentrum bemüht sein, jeden neuen Fall zu erfassen, zu behandeln und an ein Register zu melden, da für die Zertifizierung auch eine Meldequote der Patienten an Studien oder Register von über 95 % gefordert wird. Insofern besteht für die kleinen Zentren ein zweifacher Meldedruck: zur Erhöhung der Fallzahlen und zur Erhöhung der Register-Erfassung. Zuletzt ist es so, dass sich einige Ethik-Kommissionen sehr kritisch gegenüber der Beteiligung an kinderonkologischen

Registern geäußert haben, wenn trotz primär epidemiologischer Ausrichtung auch therapeutische Daten miterfasst werden. Explizit wird hier der Vorwurf geäußert, dass diese kideronkologischen Register versteckte Therapieoptimierungsstudien bzw. Studien nach dem Arzneimittelgesetz seien. Auch hieraus resultiert, dass einzelne größere universitäre Zentren an einer Teilnahme am STEP-Register gehindert werden.

Insgesamt ist die Analysegenauigkeit der erwarteten Meldezahlen aufgrund der geringen Fallzahlen begrenzt. Hinzu kommt, dass der Zeitraum für die Einteilung der Zentrumsgruppen nicht dem Studienzeitraum entspricht (2014-2018 vs. 2008-2018). Darüber hinaus können auch die Eingangsannahmen, nämlich der Anteil von 4% und die Unabhängigkeit dieses Anteils von der Zentrumsgröße, ungenau sein.

4.1.2. Weitere Einflüsse auf die Entwicklung der Meldezahlen

Anhand der positiven Entwicklung der jährlichen Meldungen während des Beobachtungszeitraumes konnte bestätigt werden, dass das Vorhandensein von zentralen Meldestrukturen erheblichen positiven Einfluss auf die vollständige Erfassung pädiatrischer *VRT* hat. Darüber hinaus gibt es aber noch weitere Einflüsse auf die in dieser Arbeit präsentierten Meldezahlen, auf die an dieser Stelle eingegangen werden soll.

- Die Arbeitsgruppe hat im Jahr 2008 im Monat Oktober die Arbeit aufgenommen. Da jedoch bis zum Jahresende auch besonders viele retrospektive Fälle (das Diagnosedatum liegt dann in den Jahren vor dem Meldejahr) gemeldet wurden, wurde das Jahr 2008 in den Analysen immer als vollständiges Jahr behandelt.
- Seit Oktober 2012 nimmt der Anteil an retrospektiven Meldungen ab und die prospektive Erfassung von *VRT* überwiegt, was eine zunehmende Etablierung der Meldestrukturen innerhalb der GPOH indiziert.
- Aus der Definition der *VRT* (siehe Abschnitt 2.1) folgt auch, dass Tumorerkrankungen mit extrem niedriger Inzidenz, die aber an bereits bestehende Therapieoptimierungsstudien gemeldet werden, nicht im STEP-Register erfasst werden. Eine Konkurrenzsituation mit anderen Registern um Meldungen soll ausgeschlossen werden. Veränderungen der Einschlusskriterien in bestehenden Therapieoptimierungsstudien wirken sich somit direkt auf die Meldezahlen des STEP-Registers aus⁶.
- Im Beobachtungszeitraum kam es auch zu Konsiliaranfragen an das Studienbüro (vgl. Abschnitt 2.3.2), ohne dass in diesem Zusammenhang eine Meldung erfolgte, obwohl es sich um eine einzuschließende Diagnose handelte. Das Ausbleiben der Meldung kann in diesen Fällen in fehlendem Einverständnis der Erziehungsberechtigten oder klinikinternen Strukturen (z.B. fehlendes Ethikvotum) begründet sein. Dieses Problem konnte teilweise durch positive Voten der jeweiligen Ethikkommissionen behoben werden, so dass auch hierdurch eine Steigerung der Melderate erzielt werden konnte.

⁶ Die *VRT* der Gonaden nehmen im STEP-Register insofern eine Sonderrolle ein, als dass sie als Kohorte vor Etablierung des STEP-Registers bereits als Untergruppe im MAKEI-Register geführt wurden. Aufgrund von personellen Zuständigkeiten wurden sie ab 2015 nicht mehr an das MAKEI-Register, sondern stattdessen an das STEP-Register gemeldet. Der sprunghafte Anstieg der Meldezahlen ab 2015 und der Anteil der *VRT* von 4% an der Gesamtzahl der pädiatrischen Tumoren bleiben jedoch auch ohne Berücksichtigung der *VRT* der Gonaden erhalten.

- Seit März 2014 kann das STEP-Register eine Dokumentationspauschale an teilnehmende Kliniken auszahlen, so dass zusätzlich ein finanzieller Anreiz besteht, die *VRT* an das Register zu melden und deren wissenschaftliche Dokumentation zeitnah zu bearbeiten.
- Während des Beobachtungszeitraums wurden die Melde- und Dokumentationsbögen wiederholt angepasst, um den Dokumentationsprozess für die meldenden Kliniken zu vereinfachen und so die Disziplin und Qualität der Meldungen zu verbessern.
- Wissenschaftliche Veröffentlichungen, Beiträge bei Tagungen, Konsiliaranfragen und persönlicher (telefonischer) Kontakt der Dokumentarinnen zu meldenden Kliniken haben dazu geführt, dass die Arbeitsgruppe an Bekanntheit und Akzeptanz innerhalb der GPOH gewonnen hat und so die Aufmerksamkeit für die *VRT* verbessert werden konnte.
- Da es sich bei vielen der erfassten *VRT* um Diagnosen handelt, die im Erwachsenenalter nicht mehr selten sind (z.B. Colonkarzinome, maligne Melanome), besteht die Möglichkeit, dass vor allem ältere jugendliche Patienten in die Erwachsenenmedizin abwandern und somit nicht mehr von den pädiatrischen Meldestrukturen erfasst werden. Anhaltspunkte hierfür sind die fallenden Meldezahlen gegen Ende des Einschlussalters (siehe Abbildungen 6, 9, 12, 16, 20 und 22).
- Die Behandlung von jugendlichen Patienten außerhalb der Kinder- und Jugendonkologie und das damit einhergehende Ausbleiben der Erfassung im pädiatrischen Meldesystem führen zu einer Unterrepräsentation dieser Altersgruppe. Auch in den Jahresberichten des DKKR [Kaatsch et al. 2018, Erdmann et al. 2020], bei dem seit 2009 auch die 15- bis 17-Jährigen systematisch miterfasst werden, wird von einer Untererfassung ausgegangen. Eine weitere Sensibilisierung der Erwachsenenonkologen für diese Altersgruppe und die entsprechenden Meldungen an die pädiatrischen Meldesysteme würden zu einer weiteren Steigerung der Meldezahlen, sowohl im DKKR als auch im STEP-Register führen. Strenggenommen müssten ohnehin alle Jugendlichen bis zum vollendeten 18. Lebensjahr in kideronkologischen Zentren behandelt werden [Gemeinsamer Bundesausschuss 2006, Creutzig 2012], denn nur innerhalb der kideronkologischen Zentren ist eine umfassende medizinische und psychosoziale Betreuung der Kinder und ihrer Familien realisierbar.

Es wirkt sich also nicht nur das Vorhandensein einer zentralen Meldestruktur auf die Meldezahlen aus, sondern auch deren genaue Ausgestaltung und Einbettung in bereits vorhandene Strukturen. Hierbei ist zu beachten, dass es sich bei vielen Einflüssen um parallel laufende, sich teils langsam anpassende Entwicklungen handelt, deren Effekte erst mit zeitlicher Verzögerung sichtbar werden.

4.2. Entitätsspezifische Schlussfolgerungen

Eine detaillierte patienten- bzw. fallbezogene Dokumentation und Auswertung der erfassten *VRT* ist nur anhand der Arztbriefe (bzw. der ausführlichen Dokumentationsbögen) möglich und übersteigt den Umfang der vorliegenden Dissertation. Natürlich ist aber eine solche Auswertung von zentraler Bedeutung für die Arbeitsgruppe und daher Gegenstand weiterer Veröffentlichungen – siehe z.B. [Weber et al. 2016, Offenmueller et al. 2017, Brecht et al. 2018], sowie mehrere Dissertationsschriften der Arbeitsgruppe.

Die im Analysezeitraum am Standort Dortmund generierten Daten lassen allerdings generelle epidemiologische Betrachtungen zu, die hier in den Kontext der vorhandenen Literatur gesetzt werden sollen. Aufgrund der großen Heterogenität des gesamten Datensatzes und der daraus resultierenden

niedrigen Inzidenz der einzelnen Diagnosen, bleibt die Betrachtung auf zwei einzelne Gruppen beschränkt.

4.2.1. Hauttumoren

Die Gruppe der Hauttumoren gehört, auch im internationalen Vergleich, zu den häufigsten *VRT* [Ferrari 2009, Pappo et al. 2010]. Auch in den hier analysierten Daten stellen diese die am häufigsten gemeldete Tumorgruppe dar (150 von 623 Meldungen). Innerhalb der Gruppe der Hauttumoren dominieren die melanomatösen Tumoren (vgl. Abbildung 5).

Das Spektrum der gemeldeten melanomatösen Tumoren erstreckt sich von nicht näher spezifizierten Melanomen (häufigste Meldung), über maligne Melanome und Spitz-Tumoren bis hin zu *MELTUMPs*.

Im Erwachsenenalter unterscheidet man 5 Formen des malignen Melanoms: das superfiziell spreitende maligne Melanom, das noduläre maligne Melanom, das akrolentiginöse maligne Melanom, das Lentigo-maligna-Melanom und das unklassifizierbare maligne Melanom [Altmeyer et al. 2006]. All diese Formen kommen auch im Kindesalter vor [Pappo et al. 2012]. Jedoch zeigen viele kindliche melanomatöse Veränderungen spitzoide Charakteristika [Spitz 1948], die von Spitz-Naevi über atypische Spitztumore mit diversen malignen Potentialen bis hin zu spitzoiden Melanomen reichen. Die Bezeichnungen sind dabei rein deskriptiv und nicht eindeutig abgegrenzt. Eine Abgrenzung zwischen malignen und benignen Läsionen stellt sich häufig als große Herausforderung dar [Spatz et al. 1996].

Das Spektrum der möglichen Diagnosen bei melanomatösen Hautveränderungen ist somit - vor allem im Vergleich zum Erwachsenenalter - sehr breit gestaffelt und erschwert eine zuverlässige Diagnosestellung anhand der Histologie. Eine zusätzliche molekulargenetische Untersuchung von kindlichen melanozytären Tumoren kann bei der Abgrenzung der Diagnosen helfen, indem bestimmte chromosomale Mutationen einzelne Diagnosen anzeigen. Beispielsweise sind BRAF Mutationen bei spitzoiden Veränderungen selten, wohingegen sie bei Melanomen häufiger gefunden werden [Brose et al. 2002, Gill et al. 2004].

Aus den Schwierigkeiten bei der Diagnostik ergibt sich ein hoher Anspruch an die referenzpathologische Begutachtung, deren Qualität durch strengere Diagnosevorgaben gesteigert werden kann. Die Erarbeitung einheitlicher Diagnosevorgaben (z.B. zusätzliche molekulargenetische Untersuchung, Einbindung von pädiatrisch erfahrenen Referenzpathologen) ist Ziel der Registerarbeit und soll helfen, den Anteil der nicht oder falsch kategorisierten melanomatösen Hautveränderungen zu senken. Nur deren korrekte Kategorisierung und das Wissen um deren klinisches Verhalten sichern korrekt eingeleitete therapeutische Maßnahmen, i.e. Verhindern einer Untertherapie und Vermeiden einer Übertherapie.

Vor dem Hintergrund dieser für den behandelnden Kliniker schwierigen Situation ist anzunehmen, dass nicht alle während des Beobachtungszeitraums registrierten melanomatösen Tumoren korrekt kategorisiert und gemeldet wurden. Anhand des im Studienbüro Dortmund vorliegenden Datensatzes war es häufig nicht möglich, eine genaue histologische Klassifizierung der melanomatösen Tumoren vorzunehmen, da diese Differenzierung auch nicht auf dem Meldebogen abgefragt wurde. Dies erklärt auch den hohen Anteil an nicht näher spezifizierten Melanomen (siehe Abbildung 5). Eine Entscheidung über eine Dominanz einer bestimmten Histologie unter den melanomatösen Tumoren ist

nicht Gegenstand dieser Arbeit, kann aber anhand der am Standort Tübingen vorliegenden Daten getroffen werden – siehe z.B. [Offenmueller et al. 2017].

Bezogen auf den in Dortmund erhobenen Datensatz an melanomatösen Hautveränderungen überrascht der große Anteil an malignen Melanomen (28 von 120, 23,3%), insbesondere bei Patienten unter 10 Jahren (vgl. Abbildung 7). Eine Studie des italienischen TREP-Projektes hat gezeigt, dass maligne Melanome echte *VRT* im Sinne ihrer Definition (Inzidenz < 2/Mio.) bei Kindern unter 10 Jahren sind. Bei Kindern, die älter als 10 Jahre sind und insbesondere bei Adoleszenten steigt die Inzidenz so stark an, dass Melanome keine *VRT* im Sinne dieser Definition mehr sind [Ferrari et al. 2019]. Vor diesem Hintergrund muss kritisch hinterfragt werden, ob die Diagnosestellungen als „malignes Melanom“, insbesondere bei den unter 10-jährigen Kindern korrekt sind.

Eine Möglichkeit ist, dass es sich eher um melanozytäre Tumoren mit unsicherem malignen Potential (*MELTUMP*) handelt. Dass es nur wenige Meldungen mit dieser Diagnose gibt ist einerseits erfreulich, da sie offenbar nicht als Sammelstelle für schwierige Diagnosen missbraucht wird („*MELTUMP* should not be a wastebasket for any difficult lesion.“ [Pappo et al. 2012], S.462). Andererseits fallen mutmaßlich einige gemeldete Diagnosen (z.B. „atypischer Spitz-Tumor“, „Melanom *n.o.s.*“) in diese Kategorie, ohne dass sie als solche gemeldet wurden [Mones & Ackerman 2004, Busam et al. 2009, Cerroni et al. 2010].

Eine andere mögliche Erklärung ergibt sich aus der Beobachtung, dass echte maligne Melanome in dieser Altersklasse insbesondere im Kontext von congenitalen melanozytären Riesenzellnaevi (*congenital melanocytic nevus, CMN*) auftreten [Hauschild et al. 2004]. Insofern überrascht das Ausbleiben dieser Meldung während des gesamten Beobachtungszeitraums – weitergehende Analysen durch die Patientendokumentation am Studienstandort Tübingen zeigten jedoch, dass diese Diagnose in einigen Fällen sehr wohl gestellt wurde, jedoch nicht in die initiale Meldung mit aufgenommen wurde. Congenitale melanozytäre Riesenzellnaevi betreffen weniger als eines von 20.000 Neugeborenen und gehen mit einem 5% erhöhten Lebenszeitrisiko einher, vor allem im jungen Lebensalter ein malignes Melanom zu entwickeln. Das Risiko hierfür hängt mit der Ausdehnung des Naevus, mit der Zahl der Satellitenläsionen und dem Nachweis proliferativer Knoten zusammen [Hale et al. 2005, Shah 2010, Slutsky et al. 2010, Chen et al. 2012]. Analysiert man die Daten der verstorbenen Patienten (siehe Tabelle 3) findet man allerdings in 3 der 5 Fälle die Melanomentstehung auf Basis eines *CMN*.

Epidemiologische Daten zu malignen Melanomen im Erwachsenenalter zeigen, dass beide Geschlechter in etwa gleich häufig betroffen sind. Bezogen auf die Lokalisation sind jedoch Unterschiede in den Geschlechtern erkennbar. So treten bei Frauen die malignen Melanome häufiger an den unteren Extremitäten auf, während sie bei Männern vorwiegend im Bereich des Rumpfes lokalisiert sind. Insgesamt ist bei Erwachsenen der Rumpf am häufigsten betroffen, gefolgt von oberen und unteren Extremitäten. Die Diagnose eines malignen Melanoms im Bereich von Kopf und Hals geht mit einer deutlich schlechteren Prognose einher als für die übrigen Lokalisationen. [Friedrich & Kraywinkel 2018]

Im hier vorliegenden Datensatz treten die melanomatösen Tumoren, wie im Erwachsenenalter, in etwa gleich häufig bei beiden Geschlechtern auf. Eine Lokalisationspräferenz in den hier präsentierten Daten kann nicht eindeutig ausgemacht werden. Verglichen mit dem Erwachsenenalter sind die Anteile von Kopf und Hals und von den unteren Extremitäten erhöht, bei 20% der Meldungen wurde allerdings keine Lokalisation übermittelt. Hervorzuheben ist aber, dass bei 4 der hier beschriebenen 5 verstorbenen Patienten mit der Diagnose eines malignen Melanoms die Melanome im Bereich des

Kopfes lokalisiert waren. Die epidemiologischen Daten zu Melanomen im Kindes- und Jugendalter, die durch einzelne retrospektive Fallanalysen gewonnen werden konnten, bestätigen die hier präsentierten Beobachtungen, zeigen allerdings eine deutlichere Lokalisationspräferenz der unteren Extremität [Ferrari et al. 2005, Brecht et al. 2015, Brecht et al. 2018].

Epidemiologisch verhalten sich Melanome im Kindes- und Jugendalter also ähnlich wie im Erwachsenenalter. Vor allem ist die Prognose bei fortgeschrittenen Melanomstadien im Kindes- und Jugendalter, wie auch bei Erwachsenen, sehr ungünstig [Strouse et al. 2005, Brecht et al. 2018, Ferrari et al. 2021a]. Insbesondere bei diesen muss aufgrund des Fehlens spezifischer Handlungsempfehlungen auf Behandlungsalgorithmen der internistischen Onkologie zurückgegriffen werden, obwohl bisher nicht geklärt ist, ob sich kindliche Melanome biologisch und molekulargenetisch genauso verhalten wie adulte Melanome [Brecht et al. 2018, Ferrari et al. 2021a].

Die Prognose maligner Melanome konnte in den letzten Jahren durch die Einführung neuer immunologischer Therapiekonzepte deutlich verbessert werden, allerdings bezieht sich dies insbesondere auf einen Zeitraum seit 2015. Diese Therapieverfahren wurden zunächst für die Erwachsenenonkologie etabliert. Hingegen fehlen weitgehend Studien zum Einsatz immunologischer Therapien bei malignen Melanomen im Kindes- und Jugendalter. Dies ist z. B. darin begründet, dass es aufgrund der extremen Seltenheit dieser Patienten nicht gelingt, prospektive Therapiestudien zu etablieren. Somit stehen diese innovativen Therapieverfahren für Kinder und Jugendliche nicht zur Verfügung, bzw. können nur als *off-label-use* angewendet werden [Merchant et al. 2016, Georger et al. 2017].

Es ist daher notwendig, die enge Zusammenarbeit mit internistischen Onkologen, Referenzpathologen (inkl. Molekulargenetik) und auch Arzneimittelherstellern weiter auszubauen, um auch Kinder und Jugendliche an der Weiterentwicklung der Behandlung von Melanomen teilhaben zu lassen.

4.2.2. Gastrointestinale Tumoren

Die Gruppe der gemeldeten gastrointestinalen Tumoren wird von den *Tumoren des Colon* und den *Tumoren des Pankreas* dominiert (siehe Abbildung 11). Obwohl es sich beim Colonkarzinom um eine der drei häufigsten Tumorerkrankungen des Erwachsenenalters (neben Bronchialkarzinom und Mammakarzinom [Robert Koch-Institut 2016]) handelt, ist sie bei Kindern selten (bspw. zeigten Daten von 1973 bis 2005 der SEER-Datenbank eine Inzidenz pro 1 Mio. Einwohner von 0,38 bei Kindern vs. 802 bei Erwachsenen [Sultan et al. 2010]), und dann eher auf das Adoleszentenalter beschränkt [Ferrari et al. 2010, Sultan et al. 2010, Ferrari 2012]. In den wenigen bisher erschienenen Veröffentlichungen handelt es sich in der Regel um Kohorten mit wenigen Dutzend pädiatrischen Patienten [Andersson & Bergdahl 1976, Lamego & Torloni 1989, Brown et al. 1992, Karnak et al. 1999, Vastyan et al. 2001, Radhakrishnan & Bruce 2003, Chantada et al. 2005, Durno et al. 2005, Hill et al. 2007, Ferrari et al. 2008, Saab & Furman 2008, Sultan et al. 2010, Ferrari 2012].

Das colorektale Karzinom betrifft bei erwachsenen Patienten häufiger das männliche Geschlecht [Robert Koch-Institut 2016]. Bisher erschienene Literatur zu pädiatrischen Fällen [Saab & Furman 2008] kann diese Geschlechtswendigkeit jedoch nicht bestätigen. Der hier analysierte Datensatz zeigt eine Tendenz zum männlichen Geschlecht, welche aufgrund der geringen Fallzahl aber statistisch nicht signifikant ist (17 männlich, 6 weiblich, 7 ohne Angabe).

Ätiologisch entwickeln sich Colonkarzinome bei Erwachsenen häufig aus Adenomen oder präkanzerösen Läsionen [Grundmann et al. 2010]. Die Dauer der Adenom-Karzinom-Sequenz wird dabei mit ca. 10 Jahren angegeben [Mang 2019]. Dieser Befund legt nahe, dass Colonkarzinome erst ab dem 10. Lebensjahr zu beobachten sein müssten – und dann ggf. auf Grundlage einer genetischen Prädisposition [Durno et al. 2005, Erdman 2007, Weber et al. 2016, Ripperger et al. 2017]. In den hier vorliegenden Daten wurde tatsächlich in der Altersgruppe der unter 9-Jährigen im gesamten Beobachtungszeitraum keine einzige Meldung eines Colonkarzinoms registriert. Ab dem 10. Lebensjahr kam es zu einem Inzidenzanstieg mit einem deutlichen Peak im Alter von 15 Jahren. Dieser Inzidenzanstieg wurde auch in bereits veröffentlichten Studien beobachtet [Saab & Furman 2008]. Die Erwartung eines weiteren Anstieges der Meldungen mit dem Patientenalter [Saab & Furman 2008, Ferrari et al. 2010, Sultan et al. 2010] konnte im vorliegenden Datensatz jedoch nicht beobachtet werden; die hier festgestellte Abnahme der Meldungen ab dem 16. Geburtstag (vgl. Abbildung 13) wird vermutlich durch ein Abwandern der Patienten in die Erwachsenenmedizin verursacht, was zu einer Nichterfassung im pädiatrischen Meldesystem führt.

Am Beispiel der colorektalen Karzinome zeigt sich erneut das Dilemma, dass bei solchen Tumoren, die im Erwachsenenalter häufig sind, im Kindesalter aber eine Rarität darstellen, neue innovative Therapieansätze der Erwachsenenonkologie auf die Kinderonkologie übertragen werden müssen. Bei diesen Tumoren ist es aufgrund der geringen Fallzahlen im Kindesalter unmöglich, prospektive Therapiestudien durchzuführen. Daher ist eine inhaltliche und wissenschaftliche Verknüpfung der kideronkologischen und internistisch-onkologischen Disziplin insbesondere für die gastrointestinalen Tumoren sinnvoll. Dabei ist zum einen zu prüfen, ob die Therapieansätze von den Tumoren bei Erwachsenen auf die entsprechenden Tumoren bei Kindern und Jugendlichen übertragbar sind, insbesondere wenn sich biologische und genetische Besonderheiten bei den pädiatrischen Tumoren zeigen. Zum anderen ist aber auch die möglicherweise andere Therapietoxizität bei Kindern und Jugendlichen im Vergleich zu Erwachsenen zu beachten. Dieses beginnt mit Untersuchungen zur Pharmakokinetik, umfasst frühklinische Studien zur Wirksamkeit und auch zur Toxizität der Therapien. Gleichzeitig ist aber die Behandlung von pädiatrischen Patienten innerhalb der Strukturen einer Kinderonkologie vorteilhaft und verbessert ihre psychosoziale Situation deutlich. Neue innovative Versorgungskonzepte werden unter dem Begriff der *AYA (Adolescents and young adults)* entwickelt, bei denen die positiven Ansätze aus beiden Fachdisziplinen verbunden werden können. Dies bedeutet, dass in interdisziplinär von Kinderonkologen und internistischen Onkologen besetzten, spezifischen Abteilungen, Patienten zwischen 15 und 30 Jahren behandelt werden. Diese Strukturen ermöglichen eine dem Lebensabschnitt angemessene Betreuung der Patienten und das Zusammenführen wissenschaftlicher Projekte aus beiden Fachdisziplinen. Letztendlich wird so die organisatorische Grenze zwischen Pädiatern und Internisten, die das Erreichen des 18. Geburtstages darstellt, überwunden und die eigentliche Erkrankung mit all ihren altersbedingten Besonderheiten und ihre optimale Therapie rückt in den Fokus. Einige Publikationen erfolgreicher Therapieansätze bestätigen dieses Konzept [Bleyer et al. 2006, Bleyer et al. 2008, Ferrari et al. 2009, Gaspar et al. 2015, Olson 2016, Creutzig et al. 2018, Indini et al. 2018, Siegel et al. 2018, Stock et al. 2019, Perez et al. 2020, Triarico et al. 2020].

Neben den versorgungsmedizinischen Problemen werden bei den Colonkarzinomen auch die biologischen und medizinischen Besonderheiten dieser Tumoren im Kindes- und Jugendalter offenbar. Während bei Colonkarzinomen des Erwachsenenalters die Tumorzellen häufig moderat bis gut differenziert vorliegen und muzinöse Veränderungen in nur 10-15% der Fälle auftreten, zeigen die

pädiatrischen Colonkarzinome sehr häufig muzinöse Läsionen und schlecht differenzierte Tumorzellen – oft mit Siegelringzellmorphologie [Saab & Furman 2008, Ferrari 2012, Shehata & Shulman 2012]. Detaillierte Aussagen zur Histologie der gemeldeten Colonkarzinome sind anhand des am Standort Dortmund vorliegenden Datensatzes nicht möglich, sind aber Gegenstand weiterer Analysen. Eine geringe zelluläre Differenzierung und muzinöse Histologien gehen im Erwachsenenalter häufig mit einer schlechten Prognose einher [Saab & Furman 2008, Ferrari 2012, Shehata & Shulman 2012]. Da diese histologischen Risikofaktoren bei pädiatrischen Colonkarzinomen häufiger beobachtet werden, ergibt sich die Erwartung einer höheren Mortalität bei im Kindesalter diagnostizierten Colonkarzinomen. Diese wird auch von der Literatur angegeben [Karnak et al. 1999, Vastyan et al. 2001, Radhakrishnan & Bruce 2003, Chantada et al. 2005, Durno et al. 2005, Ferrari et al. 2008, Saab & Furman 2008, Sultan et al. 2010]. Die 5-Jahres-Überlebensrate für Patienten mit einem im Kindes- oder Jugendalter diagnostizierten Colonkarzinom wird mit ca. 40% angegeben (zum Vergleich: bei Erwachsenen 60%) [Sultan et al. 2010]. Die anhand des vorliegenden Datensatzes bestimmte Mortalität (8 von 30) erscheint im Vergleich dazu gering. Allerdings ist davon auszugehen, dass die tatsächliche Mortalität höher liegt, da die Todesfallmeldungen teilweise erst auf Nachfrage erfolgten. Die Bestimmung einer 5-Jahres-Überlebensrate für die gemeldeten Patienten mit Colonkarzinom ist anhand des Datensatzes nicht möglich, da der Nachsorgezeitraum nach Diagnosestellung innerhalb des Beobachtungszeitraums zu kurz ist.

Tumoren des Pankreas gelten im Kindes- und Jugendalter als extrem selten [Yu et al. 2009, Barthlen et al. 2012]. Daher, und im Vergleich zu internationalen Veröffentlichungen [Perez et al. 2009, Dall'igna et al. 2010], erscheinen die 37 während des Beobachtungszeitraums gemeldeten Tumoren des Pankreas als viel.

In der Vergangenheit wurde das Pankreatoblastom mit einem Anteil von 25% der Fälle als die häufigste Diagnose unter den pädiatrischen exokrinen Tumoren des Pankreas angegeben [Shorter et al. 2002, Bien et al. 2021]. Die solid-pseudopapilläre Neoplasie wurde mit einem Anteil von 8%-17% an zweiter Stelle genannt [Grosfeld et al. 1990]. Karzinome des Pankreas (Azinuszellkarzinom oder ductales Adenokarzinom) wurden als extrem selten eingestuft [Grosfeld et al. 1990].

Das italienische TREP-Projekt stellte in einer 2010 veröffentlichten Studie eine andere Verteilung der Diagnosen fest [Dall'igna et al. 2010]. Hier zeigte sich die solid-pseudopapilläre Neoplasie des Pankreas mit 12 Meldungen als häufigste Diagnose, gefolgt von Pankreatoblastomen mit 4 Meldungen und 2 Meldungen eines Pankreaskarzinoms. Die Anteile der in dieser Dissertation registrierten Diagnosen von Pankreastumoren entsprechen eher den Auswertungen des TREP-Projekts als denen der früheren Veröffentlichungen. Andere Veröffentlichungen bestätigen diese Verteilung ebenfalls [PDQ Pediatric Treatment Editorial Board 2020].

Die Diagnose eines Pankreatoblastoms wird laut Literatur vor allem bei Kindern unter 10 Jahren erwartet (mittleres Erkrankungsalter 4,5 Jahre [Défachelles et al. 2001, Shorter et al. 2002, Bien et al. 2021]). Dabei wird von einem Anstieg zwischen dem 2. und 3. Lebensjahr ausgegangen [Klimstra et al. 2000]. Die für diese Arbeit analysierten Meldungen (siehe Abbildung 14) zeigen jedoch ein mittleres Erkrankungsalter von 8,8 Jahren und betrafen keine Patienten unter 4 Jahren. Aufgrund der geringen Fallzahl muss dies aber keinen Widerspruch zu bisherigen Veröffentlichungen darstellen.

Die solid-pseudopapilläre Neoplasie betraf in den hier vorgelegten Daten vor allem weibliche Adoleszenten. Dies stimmt mit den Ergebnissen früherer Veröffentlichungen überein [Papavramidis & Papavramidis 2005, Chung et al. 2006].

Die Tumoren des Pankreas gehen im Erwachsenenalter mit einer sehr hohen Mortalität einher [Robert Koch-Institut 2016]. Im Beobachtungszeitraum wurden 3 Todesfälle unter den *Tumoren des Pankreas* registriert. Diese entfielen auf 2 Pankreaskarzinome und ein Pankreatoblastom. Trotz der niedrigen Fallzahl, der kurzen Nachbeobachtungszeit und der nicht standardisierten Todesfallmeldung lässt die niedrige Mortalität der Tumoren des Pankreas die Vermutung zu, dass pädiatrische Pankreastumoren eine bessere Prognose haben als Pankreastumoren bei Erwachsenen [Kohda et al. 2000, Défachelles et al. 2001, Saif 2007, Bien et al. 2011].

Auch bei den *Tumoren des Pankreas* fällt eine Abnahme der Meldungen zum späten Adoleszentenalter auf. Wie bei den *Tumoren des Colon* liegt hier die Vermutung nahe, dass ein Abwandern der Patienten in die Erwachsenenmedizin zu einer Nichterfassung im pädiatrischen Meldesystem führt.

Aufgrund der hohen Mortalität der gastrointestinalen Tumoren in der Gesamtgruppe der *VRT* ist dieses Abwandern in die Erwachsenenonkologie besonders problematisch. Durch die oben diskutierten Unterschiede zu den Erwachsenentumoren – sowohl histologisch als auch im klinischen Verhalten – kann eine von den Therapieplänen für Erwachsene abweichende Behandlung indiziert sein. Nur ein zentraler Meldeort mit einer engen Vernetzung auch mit Erwachsenenonkologen kann sicherstellen, dass vergleichbare Behandlungsstrategien verfolgt werden. Letztendlich trägt dies zur Entwicklung einer optimalen Therapie bei, die zukünftigen Patienten zu Gute kommt und die Langzeitprognose verbessert.

5. Schlussbemerkungen und Zusammenfassung

Seit der Etablierung der Arbeitsgruppe für Seltene Tumorerkrankungen und insbesondere der Eröffnung des prospektiven STEP-Registers treten die seltenen Tumorerkrankungen des Kindes- und Jugendalters aus dem Schatten. Dabei zeigt sich nicht nur eine für die Gesamtgruppe überraschend hohe Gesamtinzidenz, die der Inzidenz vieler typischer klassischer kideronkologischer Diagnosen entspricht, sondern es zeigt sich auch ihre ausgesprochene Heterogenität. Alle Organsysteme und Körperregionen sowie alle Altersgruppen von der Neonatalperiode bis hin zur Adoleszenz können betroffen sein. Dabei zeigen sich unterschiedliche Muster: zum einen treten Tumoren des Erwachsenenalters, oft mit biologischen und klinischen Besonderheiten, bei jungen Patienten auf, zum anderen werden typische pädiatrische Tumoren beobachtet, die ausschließlich im Kindesalter diagnostiziert werden. Damit gibt es nicht den „einen“ *besonders seltenen Tumor*, sondern die *besonders seltenen Tumoren* umfassen ein breites Spektrum biologisch und klinisch sehr unterschiedlicher Erkrankungen. Eingangs (Abschnitt 1, Tabelle 1) wurde eine Auflistung seltener Tumorarten angeführt, welche über einen Zeitraum von 23 Jahren am deutschen Kinderkrebsregister registriert wurden. Diese Tumorerkrankungen, die teilweise nur als Einzelfallmeldungen gelistet waren, konnten keiner bestehenden Therapieoptimierungsstudie zugeordnet werden – sie wurden also zu „verwaisten Krankheiten“ und blieben wissenschaftlichen Untersuchungen verborgen. Dieses stellt behandelnde Ärztinnen und Ärzte vor besondere Probleme.

Die Wahrscheinlichkeit, dass onkologisch tätige Pädiater im Laufe ihrer Tätigkeit einen *VRT* diagnostizieren und behandeln, ist, verglichen mit anderen pädiatrisch-onkologischen Erkrankungen, relativ gering. Werden sie dann mit einem solchen *VRT* konfrontiert, sind sie gezwungen, Behandlungskonzepte aus anderen Fachdisziplinen zu evaluieren, auf ihre Eignung für den eigenen Patienten zu prüfen und dann angemessen auf das Kind übertragen anzuwenden. Dieses ist nur möglich, wenn hierfür nationale und internationale Beratungsstrukturen etabliert sind, welche die Kompetenz für die Behandlung besonders seltener Tumoren bündeln. Vor diesem Hintergrund ist es nicht verwunderlich, dass die Etablierung einer solchen zentralen Erfassungs- und Beratungsstruktur zu einer deutlichen Zunahme der Anfragen an die Studiengruppe und nachfolgend zu einer Zunahme der erfassten Meldungen besonders seltener Tumoren geführt hat.

Die gemeldeten Tumoren konnten anhand der Histologie in einzelne Entitätsgruppen zusammengefasst werden, wobei einige Diagnosen so häufig gemeldet wurden, dass wissenschaftliche Analysen und statistische Aussagen sowie das Identifizieren von klinischen Mustern innerhalb der Histologien möglich wurden. Damit ist die Grundlage für die Weiterentwicklung von Therapiestrategien und die Wahl einer angemessenen Behandlung geschaffen.

Auch auf internationaler Ebene konnten die klinische Zusammenarbeit und der wissenschaftliche Austausch intensiviert werden. Insbesondere bei den extrem seltenen, prognostisch ungünstigen Formen seltener Tumoren (z.B. NUT-Karzinom) wird eine prospektive Evaluierung weiterführender Therapiekonzepte nur in einem internationalen Rahmen möglich sein. So werden derzeit international konsentrierte Behandlungsempfehlungen formuliert, und es ist geplant, in den nächsten Jahren internationale prospektive Therapiestudien für besonders seltene Tumoren zu entwickeln.

Zusammenfassend dokumentiert diese Arbeit, dass durch das Netzwerk für Seltene Tumorerkrankungen im Kindes- und Jugendalter ein zentrales standardisiertes Meldesystem für *VRT*

etabliert wurde, das den vormals „verwaisten“ Erkrankungen ein Zuhause bietet. Durch die gesammelten Daten und deren Auswertung wird die Arbeit der behandelnden Pädiater erleichtert, die Therapien werden vergleichbar und die Behandlungs- und Lebensqualität der jungen Patienten deutlich verbessert.

6. Anhang

Bitte an die Registerleitung Dortmund schicken, Fax: 0231-933-21047

Seltene solide Tumoren 10/2016

 <p>KIDS DO NATIONALES KINDERKREBSREGISTER DORTMUND</p>	 <p>Kinderklinik Tübingen</p>
<h3 style="margin: 0;">STEP - Seltene Tumorerkrankungen in der Pädiatrie</h3> <h4 style="margin: 0;">KLINIKANFRAGE</h4>	
Registerleitung: Prof. Dr. D. Schneider, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin Dortmund, ☎ +49(0)231-933-21670, Fax: -21047 Dr. I. Brecht, Universitätskinderklinik Tübingen, ☎ 07071/29-81380 / Fax 07071/29-3481	

Ist an Ihrer Klinik bei einem Kind oder einer/m jugendlichen Patientin/en eine seltene maligne oder Borderline Tumorerkrankung diagnostiziert worden, die keiner Therapieoptimierungsstudie oder Register der GPOH zuzuordnen ist?

Nein Ja falls ja: Klinik-Nr.: _____, GPOH-PID: _____
Bitte Nr. in Liste vor Ort dokumentieren

KLINISCHE DATEN DES PATIENTEN

Wenn ja:	Diagnose: _____, _____, 20____
<input type="checkbox"/> Hauttumoren	<input type="checkbox"/> Melanom einschl. Varianten <input type="checkbox"/> anderer Hauttumor
<input type="checkbox"/> Karzinome:	<input type="checkbox"/> Kolorektales Ca <input type="checkbox"/> Speicheldrüsen Ca. <input type="checkbox"/> Bronchial-Ca
	<input type="checkbox"/> Ovarial-Ca <input type="checkbox"/> anderes Karzinom: _____
<input type="checkbox"/> Embryonale Tumoren:	<input type="checkbox"/> Pankreatoblastom <input type="checkbox"/> andere: _____
<input type="checkbox"/> Andere (bitte ausformulieren): _____	

Genauere Lokalisation (in Worten):	

Metastasen?:	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja

KLINISCHE ANSPRECHPARTNER (bitte ausfüllen, soweit festgelegt)

Verantwortlicher <u>Onkologe</u>:	Name: _____	Abt./Klinik: _____
	Str./Pf.: _____	Ort: _____
	Tel.: _____	Fax: _____
	Email: _____	
Verantwortlicher <u>Chirurg</u>:	Name: _____	Abt./Klinik: _____
	Str./Pf.: _____	Ort: _____
	Tel.: _____	Fax: _____

BEMERKUNGEN UND UNTERSCHRIFT

Die Einwilligung für die zentrale Datenerfassung im Rahmen des GPOH-Registers für seltene Tumoren:		
<input type="checkbox"/> liegt vor	<input type="checkbox"/> wird eingeholt und nachgereicht	<input type="checkbox"/> wurde verweigert
Eine Meldung an das Deutsche Kinderkrebsregister (DKKR) Mainz ist:		
<input type="checkbox"/> erfolgt	<input type="checkbox"/> noch nicht erfolgt	<input type="checkbox"/> wurde verweigert
Stempel: <small>(Name des dokumentierenden Arztes)</small>	Datum:	Unterschrift:

7. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei den Menschen bedanken, ohne die diese Dissertation nicht möglich gewesen wäre und die mich in den letzten Jahren stetig begleitet und unterstützt haben.

Allen voran gilt mein großer Dank meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. Schneider, der mich von der ersten Minute meines Promotionsvorhabens und meiner Mitarbeit bei STEP begleitet hat. Seine überaus wertschätzende und freundliche Art, seine permanente Hilfsbereitschaft und seine klare Kommunikation weiß ich sehr zu schätzen. Durch Herrn Prof. Schneider habe ich die wissenschaftliche Tätigkeit als Ärztin gelernt und hatte die Gelegenheit bei kinderonkologischen Treffen, auch auf internationaler Ebene, dabei zu sein. Vor allem in der Endphase der Fertigstellung der Dissertation hat er sich regelmäßig sehr viel Zeit für meine Fragen genommen und war jederzeit bereit die unterschiedlichen Entwicklungsschritte der Fertigstellung zu kommentieren und zu diskutieren – herzlichen Dank dafür!

Ebenfalls möchte ich mich bei Frau PD Dr. Ines Brecht bedanken, die mich genauso von Anfang an begleitet hat. In vielen Telefonaten v.a. in der Anfangsphase des STEP-Registers, habe ich von ihrer zielstrebigen und engagierten Art sehr profitiert. Sie hatte immer ein offenes Ohr für Probleme und wusste stets eine schnelle Lösung. Ihre empathische und freundliche Art hat mich immer beim Verfolgen meiner Ziele bestärkt.

Im Laufe der vergangenen Jahre habe ich viel mit den Studiendokumentarinnen aus Erlangen, Tübingen und Dortmund zusammen gearbeitet und möchte mich für die angenehme Zusammenarbeit bedanken. Besonders möchte ich mich an dieser Stelle bei Frau Nadine Tietsch und Frau Christine Mast bedanken. Von Frau Tietsch habe ich gelernt wie essenziell eine korrekte Dokumentation und Datenerhebung in der Kinderonkologie ist und dabei ihre geduldige und gewissenhafte Art sehr zu schätzen gelernt. Gemeinsam mit Frau Mast habe ich in wöchentlichen Telefonaten die STEP-Datenbank strukturiert, erweitert, korrigiert und stetig verbessert. Ihre absolut zuverlässige Art und ihr Pflichtbewusstsein haben entscheidend zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen.

Ich bin den kinderonkologischen Teams der meldenden Kliniken und dem Kinderkrebsregister in Mainz um Herrn PD Dr. Kaatsch dankbar. Sie haben sich nicht nur um unsere Patienten, sondern auch um die Dokumentation und die Bereitstellung der Daten, die die Grundlage für diese Dissertation bilden, gekümmert.

Meinen Eltern, Ute und Bernhard, und meiner Schwester Charlotte gilt ein besonderer Dank. Sie haben mich in allen Arbeitsphasen dieser Dissertation begleitet und mich mit jeder möglichen Unterstützung bedacht.

Zuletzt möchte ich meinem Mann Lukas und meinen Kindern Julian und Pauline von Herzen danken. Ohne meinen Mann wäre die Fertigstellung dieser Arbeit nicht möglich gewesen. Er hat mir Mut gemacht wenn die Arbeit einmal scheinbar nicht weiter ging, er hat viele Stunden Zeit für mich investiert, um mir sehr geduldig bei computertechnischen Problemen zu helfen, er wurde nicht müde die einzelnen Kapitel der Arbeit zu lesen und mit mir zu diskutieren und schlussendlich haben mir Lukas, Julian und Pauline den emotionalen Rückhalt gegeben, damit ich diese Dissertation abschließen konnte – habt Dank dafür!

8. Literatur

- Altmeyer, P.; Hoffmann, K.; Beckmann, F.: *Basiswissen Dermatologie - Eine vorlesungsorientierte Darstellung*. 479 S. Medizin; W3L-Verl., Herdecke (2006)
- Andersson, Å.; Bergdahl, L.: *Carcinoma of the colon in children: A report of six new cases and a review of the literature*. *Journal of pediatric surgery* 11(6), 967–971 (1976)
- Balcerska, A.; Godziński, J.; Bień, E.; Stachowicz-Stencel, T.; Sulka, W.; Rapala, M.; Izycka-Swieszewska, E.; Perek-Polnik, M.; Drogosiewicz, M.; Perek, D.; Kurylak, A.; Wysocki, M.; Madziara, W.; Bohosiewicz, J.; Kuźmich, M.; Krawczuk-Rybak, M.; Nurzyńska-Flak, J.; Kowalczyk, J.R.; Rybczyńska, A.; Wachowiak, J.; Pietras, W.; Kazanowska, B.; Chybicka, A.; Sopyło, B.; Matysiak, M.; Klekawka, T.; Balwierz, W.; Zalewska-Szewczyk, B.; Bodalski, J.; Pobudejska, A.; Sońta-Jakimczyk, D.; Peregud-Pogorzelski, J.; Fydryk, J.; Lapińska-Szumczyk, S.; Emerich, J.; Mańkowski, P.; Jankowski, A.; Woźniak, W.: *Nowotwory rzadkie--czy rzeczywiście rzadkie w populacji polskich dzieci? (Rare tumours--are they really rare in the Polish children population?)*. *Przegląd lekarski* 61 Suppl 2, 57–61 (2004)
- Barthlen, W.; Brecht, I.B.; Sipos, B.: *Rare Tumors of the Gastrointestinal Tract - Pancreatic Tumors*. In: Schneider, D.T.; Brecht, I.B.; Olson, T.A.; Ferrari, A. (Hrsg.): *Rare Tumors In Children and Adolescents*. *Pediatric Oncology*, S. 283–301. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg (2012)
- Bien, E.; Godzinski, J.; Dall'igna, P.; Defachelles, A.-S.; Stachowicz-Stencel, T.; Orbach, D.; Bisogno, G.; Cecchetto, G.; Warmann, S.; Ellerkamp, V.; Brennan, B.; Balcerska, A.; Rapala, M.; Brecht, I.; Schneider, D.; Ferrari, A.: *Pancreatoblastoma: a report from the European cooperative study group for paediatric rare tumours (EXPeRT)*. *European journal of cancer* 47(15), 2347–2352 (2011)
- Bien, E.; Roganovic, J.; Krawczyk, M.A.; Godzinski, J.; Orbach, D.; Cecchetto, G.; Barthlen, W.; Defachelles, A.-S.; Ferrari, A.; Weldon, C.B.; Brecht, I.B.; Schneider, D.T.; Bisogno, G.; Kolenova, A.; Ben-Ami, T.; Martinova, K.; Virgone, C.; Stachowicz-Stencel, T.; Kachanov, D.; Reguerre, Y.: *Pancreatoblastoma in children: EXPeRT/PARTNER diagnostic and therapeutic recommendations*. *Pediatric blood & cancer* 68 Suppl 4, e29112 (2021)
- Birch, J.M.; Alston, R.D.; McNally, R.J.; Evans, D.G.; Kelsey, A.M.; Harris, M.; Eden, O.B.; Varley, J.M.: *Relative frequency and morphology of cancers in carriers of germline TP53 mutations*. *Oncogene* 20(34), 4621–4628 (2001)
- Bisogno, G.; Brennan, B.; Orbach, D.; Stachowicz-Stencel, T.; Cecchetto, G.; Indolfi, P.; Bien, E.; Ferrari, A.; Dommange-Romero, F.: *Treatment and prognostic factors in pleuropulmonary blastoma: an EXPeRT report*. *European journal of cancer* 50(1), 178–184 (2014)
- Bisogno, G.; Ferrari, A.; Bien, E.; Brecht, I.B.; Brennan, B.; Cecchetto, G.; Godzinski, J.; Orbach, D.; Reguerre, Y.; Stachowicz-Stencel, T.; Schneider, D.T.: *Rare cancers in children - The EXPeRT Initiative: a report from the European Cooperative Study Group on Pediatric Rare Tumors*. *Klinische Padiatrie* 224(6), 416–420 (2012)
- Bleyer, A.; Barr, R.; Hayes-Lattin, B.; Thomas, D.; Ellis, C.; Anderson, B.: *The distinctive biology of cancer in adolescents and young adults*. *Nature reviews. Cancer* 8(4), 288–298 (2008)

- Bortz, J.; Lienert, G.A.; Boehnke, K.: *Verteilungsfreie Methoden in der Biostatistik*. 939 S. Springer-Lehrbuch; Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, s.l. (1990)
- Brecht, I.B.; Bremensdorfer, C.; Schneider, D.T.; Frühwald, M.C.; Offenmüller, S.; Mertens, R.; Vorwerk, P.; Koscielniak, E.; Bielack, S.S.; Benesch, M.; Hero, B.; Graf, N.; Schweinitz, D. von; Kaatsch, P.: *Rare malignant pediatric tumors registered in the German Childhood Cancer Registry 2001-2010*. *Pediatric blood & cancer* 61(7), 1202–1209 (2014)
- Brecht, I.B.; Garbe, C.; Gefeller, O.; Pfahlberg, A.; Bauer, J.; Eigentler, T.K.; Offenmueller, S.; Schneider, D.T.; Leiter, U.: *443 paediatric cases of malignant melanoma registered with the German Central Malignant Melanoma Registry between 1983 and 2011*. *European journal of cancer* 51(7), 861–868 (2015)
- Brecht, I.B.; Graf, N.; Schweinitz, D.v.; Frühwald, M.C.; Bielack, S.S.; Schneider, D.T.: *Networking for children and adolescents with very rare tumors: foundation of the GPOH Pediatric Rare Tumor Group*. *Klinische Padiatrie* 221(3), 181–185 (2009)
- Brecht, I.B.; Kaatsch, P.: *Epidemiology*. In: Schneider, D.T.; Brecht, I.B.; Olson, T.A.; Ferrari, A. (Hrsg.): *Rare Tumors In Children and Adolescents*. *Pediatric Oncology*. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg (2012)
- Brecht, I.B.; Paoli, A. de; Bisogno, G.; Orbach, D.; Schneider, D.T.; Leiter, U.; Offenmueller, S.; Cecchetto, G.; Godzinski, J.; Bien, E.; Stachowicz-Stencel, T.; Ben-Ami, T.; Chiaravalli, S.; Maurichi, A.; Salvo, G.L. de; Sorbara, S.; Bodemer, C.; Garbe, C.; Reguerre, Y.; Ferrari, A.: *Pediatric patients with cutaneous melanoma: A European study*. *Pediatric blood & cancer* 65(6), e26974 (2018)
- Brennan, B.; Stiller, C.: *Rare Tumors*. In: Estlin, E.J.; Gilbertson, R.J.; Wynn, R.F. (Hrsg.): *Pediatric Hematology and Oncology*, S. 319–332. Wiley-Blackwell, Oxford, UK (2010)
- Brose, M.S.; Volpe, P.; Feldman, M.; Kumar, M.; Rishi, I.; Gerrero, R.; Einhorn, E.; Herlyn, M.; Minna, J.; Nicholson, A.; Roth, J.A.; Albelda, S.M.; Davies, H.; Cox, C.; Brignell, G.; Stephens, P.; Futreal, P.A.; Wooster, R.; Stratton; Weber, B.L.: *BRAF and RAS mutations in human lung cancer and melanoma*. *Cancer research* 62(23) (2002)
- Brown, R.A.; Rode, H.; Millar, A.J.W.; Sinclair-Smith, C.; Cywes, S.: *Colorectal carcinoma in children*. *Journal of pediatric surgery* 27(7), 919–921 (1992)
- Busam, K.J.; Murali, R.; Pulitzer, M.; McCarthy, S.W.; Thompson, J.F.; Shaw, H.M.; Brady, M.S.; Coit, D.G.; Dusza, S.; Wilmott, J.; Kayton, M.; Laquaglia, M.; Scolyer, R.A.: *Atypical spitzoid melanocytic tumors with positive sentinel lymph nodes in children and teenagers, and comparison with histologically unambiguous and lethal melanomas*. *The American journal of surgical pathology* 33(9), 1386–1395 (2009)
- Busco, S.; Buzzoni, C.; Mallone, S.; Trama, A.; Castaing, M.; Bella, F.; Amodio, R.; Bizzoco, S.; Cassetti, T.; Cirilli, C.; Cusimano, R.; Angelis, R. de; Fusco, M.; Gatta, G.; Gennaro, V.; Giacomini, A.; Giorgi Rossi, P.; Mangone, L.; Mannino, S.; Rossi, S.; Pierannunzio, D.; Tavilla, A.; Tognazzo, S.; Tumino, R.; Vicentini, M.; Vitale, M.F.; Crocetti, E.; Dal Maso, L.: *Italian cancer figures--Report 2015: The burden of rare cancers in Italy*. *Epidemiologia e prevenzione* 40(1 Suppl 2), 1–120 (2016)

- Castinetti, F.; Waguespack, S.G.; Machens, A.; Uchino, S.; Hasse-Lazar, K.; Sanso, G.; Else, T.; Dvorakova, S.; Qi, X.P.; Elisei, R.; Maia, A.L.; Glod, J.; Lourenço, D.M.; Valdes, N.; Mathiesen, J.; Wohllk, N.; Bandgar, T.R.; Drui, D.; Korbonits, M.; Druce, M.R.; Brain, C.; Kurzawinski, T.; Patocs, A.; Bugalho, M.J.; Lacroix, A.; Caron, P.; Fainstein-Day, P.; Borson Chazot, F.; Klein, M.; Links, T.P.; Letizia, C.; Fugazzola, L.; Chabre, O.; Canu, L.; Cohen, R.; Tabarin, A.; Spehar Uroic, A.; Maiter, D.; Laboureau, S.; Mian, C.; Peczkowska, M.; Sebag, F.; Brue, T.; Mirebeau-Prunier, D.; Leclerc, L.; Bausch, B.; Berdelou, A.; Sukurai, A.; Vlcek, P.; Krajewska, J.; Barontini, M.; Vaz Ferreira Vargas, C.; Valerio, L.; Ceolin, L.; Akshintala, S.; Hoff, A.; Godballe, C.; Jarzab, B.; Jimenez, C.; Eng, C.; Imai, T.; Schlumberger, M.; Grubbs, E.; Dralle, H.; Neumann, H.P.; Baudin, E.: *Natural history, treatment, and long-term follow up of patients with multiple endocrine neoplasia type 2B: an international, multicentre, retrospective study*. The lancet. Diabetes & endocrinology 7(3), 213–220 (2019)
- Cecchetto, G.; Ganarin, A.; Bien, E.; Vorwerk, P.; Bisogno, G.; Godzinski, J.; Dall'igna, P.; Reguerre, Y.; Schneider, D.; Brugières, L.; Leblond, P.; Ferrari, A.; Brecht, I.; Paoli, A. de; Orbach, D.: *Outcome and prognostic factors in high-risk childhood adrenocortical carcinomas: A report from the European Cooperative Study Group on Pediatric Rare Tumors (EXPeRT)*. Pediatric blood & cancer 64(6) (2017)
- Cerroni, L.; Barnhill, R.; Elder, D.; Gottlieb, G.; Heenan, P.; Kutzner, H.; LeBoit, P.E.; Mihm, M.; Rosai, J.; Kerl, H.: *Melanocytic tumors of uncertain malignant potential: results of a tutorial held at the XXIX Symposium of the International Society of Dermatopathology in Graz, October 2008*. The American journal of surgical pathology 34(3), 314–326 (2010)
- Chantada, G.L.; Perelli, V.B.; Lombardi, M.G.; Amaral, D.; Cascallar, D.; Scopinaro, M.; Deza, E.G.; Gercovich, F.G.: *Colorectal carcinoma in children, adolescents, and young adults*. Journal of pediatric hematology/oncology 27(1), 39–41 (2005)
- Chen, A.C.-C.; McRae, M.Y.; Wargon, O.: *Clinical characteristics and risks of large congenital melanocytic naevi: a review of 31 patients at the Sydney Children's Hospital*. The Australasian journal of dermatology 53(3), 219–223 (2012)
- Chung, E.M.; Travis, M.D.; Conran, R.M.: *Pancreatic tumors in children: radiologic-pathologic correlation*. Radiographics 26(4), 1211–1238 (2006)
- Creutzig, U.: *Krebs bei Kindern und Jugendlichen: Versorgung in Zentren*. Deutsches Ärzteblatt 109(1-2), A18 (2012)
- Creutzig, U.; Kutny, M.A.; Barr, R.; Schlenk, R.F.; Ribeiro, R.C.: *Acute myelogenous leukemia in adolescents and young adults*. Pediatric blood & cancer 65(9), e27089 (2018)
- Dall'igna, P.; Cecchetto, G.; Bisogno, G.; Conte, M.; Chiesa, P.L.; D'Angelo, P.; Leonardis, F. de; Salvo, G. de; Favini, F.; Ferrari, A.: *Pancreatic tumors in children and adolescents: the Italian TREP project experience*. Pediatric blood & cancer 54(5), 675–680 (2010)
- Défachelles, A.S.; Martin De Lassalle, E.; Boutard, P.; Nelken, B.; Schneider, P.; Patte, C.: *Pancreatoblastoma in childhood: clinical course and therapeutic management of seven patients*. Medical and pediatric oncology 37(1), 47–52 (2001)
- Deutsches Kinderkrebsregister: *Jahresbericht 2004*, Mainz (2004)

- Durno, C.; Aronson, M.; Bapat, B.; Cohen, Z.; Gallinger, S.: *Family history and molecular features of children, adolescents, and young adults with colorectal carcinoma*. *Gut* 54(8), 1146–1150 (2005)
- Erdman, S.H.: *Pediatric adenomatous polyposis syndromes: An update*. *Current Gastroenterology Reports* 9(3), 237–244 (2007)
- Erdmann, F.; Grabow, D.; Kaatsch, P.; Spix, C.; Wellbrock, M.; et al.: *Jahresbericht 2019*. Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik (IMBEI) der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz, Mainz (2020)
- Ferrari, A.: *The Challenge of Very Rare Pediatric Tumors: The Italian TREP Project*. American Society of Clinical Oncology educational book. American Society of Clinical Oncology. Annual Meeting, 620–624 (2009)
- Ferrari, A.: *Rare Tumors of the Gastrointestinal Tract - Intestinal Carcinomas*. In: Schneider, D.T.; Brecht, I.B.; Olson, T.A.; Ferrari, A. (Hrsg.): *Rare Tumors In Children and Adolescents*. *Pediatric Oncology*, S. 269–276. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg (2012)
- Ferrari, A.; Bisogno, G.; Salvo, G.L. de; Indolfi, P.; Perilongo, G.; Cecchetto, G.: *The challenge of very rare tumours in childhood: the Italian TREP project*. *European journal of cancer* 43(4), 654–659 (2007)
- Ferrari, A.; Bono, A.; Baldi, M.; Collini, P.; Casanova, M.; Pennacchioli, E.; Terenziani, M.; Marcon, I.; Santinami, M.; Bartoli, C.: *Does melanoma behave differently in younger children than in adults? A retrospective study of 33 cases of childhood melanoma from a single institution*. *Pediatrics* 115(3), 649–654 (2005)
- Ferrari, A.; Brecht, I.B.; Gatta, G.; Schneider, D.T.; Orbach, D.; Cecchetto, G.; Godzinski, J.; Reguerre, Y.; Bien, E.; Stachowicz-Stencel, T.; Ost, M.; Magni, C.; Kearns, P.; Vassal, G.; Massimino, M.; Biondi, A.; Bisogno, G.; Trama, A.: *Defining and listing very rare cancers of paediatric age: consensus of the Joint Action on Rare Cancers in cooperation with the European Cooperative Study Group for Pediatric Rare Tumors*. *European journal of cancer* 110, 120–126 (2019)
- Ferrari, A.; Casanova, M.; Massimino, M.; Sultan, I.: *Peculiar features and tailored management of adult cancers occurring in pediatric age*. *Expert review of anticancer therapy* 10(11), 1837–1851 (2010)
- Ferrari, A.; Dama, E.; Pession, A.; Rondelli, R.; Pascucci, C.; Locatelli, F.; Ferrari, S.; Mascarini, M.; Merletti, F.; Maserà, G.; Aricò, M.; Pastore, G.: *Adolescents with cancer in Italy: entry into the national cooperative paediatric oncology group AIEOP trials*. *European journal of cancer* 45(3), 328–334 (2009)
- Ferrari, A.; Lopez Almaraz, R.; Reguerre, Y.; Cesen, M.; Bergamaschi, L.; Indini, A.; Schneider, D.T.; Godzinski, J.; Bien, E.; Stachowicz-Stencel, T.; Eigentler, T.K.; Chiaravalli, S.; Krawczyk, M.A.; Pappo, A.; Orbach, D.; Bisogno, G.; Brecht, I.B.: *Cutaneous melanoma in children and adolescents: The EXPeRT/PARTNER diagnostic and therapeutic recommendations*. *Pediatric blood & cancer* 68 Suppl 4, e28992 (2021a)
- Ferrari, A.; Rognone, A.; Casanova, M.; Zaffignani, E.; Piva, L.; Collini, P.; Bertario, L.; Sala, P.; Leo, E.; Belli, F.; Gallino, G.: *Colorectal carcinoma in children and adolescents: the experience of the Istituto Nazionale Tumori of Milan, Italy*. *Pediatric blood & cancer* 50(3), 588–593 (2008)

- Ferrari, A.; Schneider, D.T.; Bisogno, G.: *The founding of the European Cooperative Study Group on Pediatric Rare Tumors--EXPeRT*. Expert review of anticancer therapy 13(1), 1–3 (2013)
- Ferrari, A.; Schneider, D.T.; Bisogno, G.; Orbach, D.; Villarroel, M.; Giron, V.; Rodriguez-Galindo, C.; Sorbara, S.; Magni, C.; Chiaravalli, S.; Casanova, M.; Cecchetto, G.; Godzinski, J.; Bien, E.; Stachowicz-Stencel, T.; Brennan, B.; Reguerre, Y.; Sultan, I.; Brecht, I.B.: *The challenge of very rare childhood cancers in developed and developing countries*. Expert Opinion on Orphan Drugs 5(4), 331–341 (2017)
- Ferrari, A.; Schneider, D.T.; Bisogno, G.; Reguerre, Y.; Godzinski, J.; Bien, E.; Stachowicz-Stencel, T.; Cecchetto, G.; Brennan, B.; Roganovic, J.; Ben-Ami, T.; Virgone, C.; Farinha, N.R.; Mancini, S.; Orbach, D.; Brecht, I.B.: *Facing the challenges of very rare tumors of pediatric age: The European Cooperative Study Group for Pediatric Rare Tumors (EXPeRT) background, goals, and achievements*. Pediatric blood & cancer 68 Suppl 4, e28993 (2021b)
- Ferrari, A.; Sultan, I.: *When adult cancers occur in children*. Expert review of anticancer therapy 10(11), 1683–1685 (2010)
- Friedrich, S.; Kraywinkel, K.: *Faktenblatt: Epidemiologie des malignen Melanoms in Deutschland*. Onkologie 24(6), 447–452 (2018)
- Gadner, H.; Gaedicke, G.; Niemeyer, C.; Ritter, J.: *Pädiatrische Hämatologie und Onkologie*; Springer Medizin Verlag Heidelberg, Berlin, Heidelberg (2006)
- Gaspar, N.; Hawkins, D.S.; Dirksen, U.; Lewis, I.J.; Ferrari, S.; Le Deley, M.-C.; Kovar, H.; Grimer, R.; Whelan, J.; Claude, L.; Delattre, O.; Paulussen, M.; Picci, P.; Sundby Hall, K.; van den Berg, H.; Ladenstein, R.; Michon, J.; Hjorth, L.; Judson, I.; Luksch, R.; Bernstein, M.L.; Marec-Bérard, P.; Brennan, B.; Craft, A.W.; Womer, R.B.; Juergens, H.; Oberlin, O.: *Ewing Sarcoma: Current Management and Future Approaches Through Collaboration*. Journal of clinical oncology 33(27), 3036–3046 (2015)
- Gemeinsamer Bundesausschuss: *Richtlinie zur Kinderonkologie - Richtlinie über Maßnahmen zur Qualitätssicherung für die stationäre Versorgung von Kindern und Jugendlichen mit hämatologischen Krankheiten gemäß § 136 Abs. 1 Satz 1 Nr. 2 SGB V für nach § 108 SGB V zugelassene Krankenhäuser*. Gemeinsamer Bundesausschuss (2006). <https://www.g-ba.de/richtlinien/47/>. Zugegriffen: 14. Februar 2021
- Goerger, B.; Bergeron, C.; Gore, L.; Sender, L.; Dunkel, I.J.; Herzog, C.; Brochez, L.; Cruz, O.; Nysom, K.; Berghorn, E.; Simsek, B.; Shen, J.; Pappo, A.: *Phase II study of ipilimumab in adolescents with unresectable stage III or IV malignant melanoma*. European journal of cancer 86, 358–363 (2017)
- Gill, M.; Cohen, J.; Renwick, N.; Mones, J.M.; Silvers, D.N.; Celebi, J.T.: *Genetic similarities between Spitz nevus and Spitzoid melanoma in children*. Cancer 101(11), 2636–2640 (2004)
- Grosfeld, J.L.; Vane, D.W.; Rescorla, F.J.; McGuire, W.; West, K.W.: *Pancreatic tumors in childhood: Analysis of 13 cases*. Journal of pediatric surgery 25(10), 1057–1062 (1990)
- Grundmann, E.; Roessner, A.; Bohle, R.M.; Dombrowski, F.; Feiden, W.; Fink, L.J.; Fischer, H.-P.; Geißinger, E.; Knüchel-Clarke, R.; Kreipe, H.H.; Jechorek, D.; Länger, F.; Lindemann-Docter, K.; Marx, A.; Müller, J.G.; Müller-Hermelink, H.K.; Pfeifer, U.; Rüdiger, T.; Saeger, W.; Schneider-

- Stock, R.; Schweyer, S. (Hrsg.): *Allgemeine Pathologie und Grundlagen der speziellen Pathologie*. 544 S., 11. Aufl.; Elsevier Urban & Fischer, München (2010)
- Hale, E.K.; Stein, J.; Ben-Porat, L.; Panageas, K.S.; Eichenbaum, M.S.; Marghoob, A.A.; Osman, I.; Kopf, A.W.; Polsky, D.: *Association of melanoma and neurocutaneous melanocytosis with large congenital melanocytic naevi--results from the NYU-LCMN registry*. *The British journal of dermatology* 152(3) (2005)
- Hauschild, A.; Garbe, C.; Reusch, M.: *Kongressbericht: Benigne melanozytäre Tumoren*. *Deutsches Ärzteblatt* 101(50), A3432-A3436 (2004)
- Hill, D.A.; Furman, W.L.; Billups, C.A.; Riedley, S.E.; Cain, A.M.; Rao, B.N.; Pratt, C.B.; Spunt, S.L.: *Colorectal carcinoma in childhood and adolescence: a clinicopathologic review*. *Journal of clinical oncology* 25(36), 5808–5814 (2007)
- Indini, A.; Brecht, I.; Del Vecchio, M.; Sultan, I.; Signoroni, S.; Ferrari, A.: *Cutaneous melanoma in adolescents and young adults*. *Pediatric blood & cancer* 65(11), e27292 (2018)
- Kaatsch, P.: *Das Deutsche Kinderkrebsregister im Umfeld günstiger Rahmenbedingungen (German Childhood Cancer Registry and its favorable setting)*. *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz* 47(5), 437–443 (2004)
- Kaatsch, P.; Grabow, D.; Spix, C.: *Jahresbericht 2017*. Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik (IMBEI) der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz, Mainz (2018)
- Karnak, I.; Ciftci, A.O.; Şenocak, M.E.; Büyükpamukçu, N.: *Colorectal carcinoma in children*. *Journal of pediatric surgery* 34(10), 1499–1504 (1999)
- Kim, G.-J.; Georg, I.; Scherthan, H.; Merckenschlager, M.; Guillou, F.; Scherer, G.; Barrionuevo, F.: *Dicer is required for Sertoli cell function and survival*. *The International journal of developmental biology* 54(5), 867–875 (2010)
- Klimstra, D.S.; Wenig, B.M.; Heffess, C.S.: *Solid-pseudopapillary tumor of the pancreas: a typically cystic carcinoma of low malignant potential*. *Seminars in diagnostic pathology* 17(1), 66–80 (2000)
- Kohda, E.; Iseki, M.; Ikawa, H.; Endoh, M.; Yokoyama, J.; Mukai, M.; Hata, J.; Yamazaki, H.; Miyauchi, J.; Saeki, M.: *Pancreatoblastoma. Three original cases and review of the literature*. *Acta radiologica* 41(4), 334–337 (2000)
- Lamego, C.M.; Torloni, H.: *Colorectal adenocarcinoma in childhood and adolescent. Report of 11 cases and review of the literature*. *Pediatric radiology* 19(8), 504–508 (1989)
- Mahlamäki, E.H.; Bärlund, M.; Tanner, M.; Gorunova, L.; Höglund, M.; Karhu, R.; Kallioniemi, A.: *Frequent amplification of 8q24, 11q, 17q, and 20q-specific genes in pancreatic cancer*. *Genes, chromosomes & cancer* 35(4), 353–358 (2002)
- Mang, T.: *Kolorektales Karzinom: Rolle bildgebender Verfahren in der Vorsorge (Colorectal cancer: role of imaging in screening)*. *Der Radiologe* 59(1), 23–34 (2019)
- Merchant, M.S.; Wright, M.; Baird, K.; Wexler, L.H.; Rodriguez-Galindo, C.; Bernstein, D.; Delbrook, C.; Lodish, M.; Bishop, R.; Wolchok, J.D.; Streicher, H.; Mackall, C.L.: *Phase I*

- Clinical Trial of Ipilimumab in Pediatric Patients with Advanced Solid Tumors*. Clinical cancer research 22(6), 1364–1370 (2016)
- Merks, J.H.M.; Caron, H.N.; Hennekam, R.C.M.: *High incidence of malformation syndromes in a series of 1,073 children with cancer*. American journal of medical genetics. Part A 134A(2), 132–143 (2005)
- Merks, J.H.M.; Ozgen, H.M.; Koster, J.; Zwinderman, A.H.; Caron, H.N.; Hennekam, R.C.M.: *Prevalence and patterns of morphological abnormalities in patients with childhood cancer*. JAMA 299(1), 61–69 (2008)
- Mones, J.M.; Ackerman, A.B.: *"Atypical" Spitz's nevus, "malignant" Spitz's nevus, and "metastasizing" Spitz's nevus: a critique in historical perspective of three concepts flawed fatally*. The American Journal of dermatopathology 26(4), 310–333 (2004)
- National Cancer Institute (US): *Cancer Incidence and Survival among Children and Adolescents - United States SEER Program 1975-1995*, Bethesda (MD) (1999)
- National Cancer Institute (US): *Cancer Epidemiology in Older Adolescents and Young Adults 15 to 29 Years of Age - Including SEER Incidence and Survival: 1975-2000*, Bethesda (MD) (2006)
- Offenmueller, S.; Leiter, U.; Bernbeck, B.; Garbe, C.; Eigentler, T.; Borkhardt, A.; Classen, C.F.; Corbacioglu, S.; Dirksen, U.; Ebetsberger-Dachs, G.; Heinzerling, L.; Jorch, N.; Kuhlen, M.; Lawlor, J.; Niggli, F.; Streiter, M.; Schneider, D.T.; Brecht, I.B.: *Klinische Charakteristika von 60 Patienten mit malignem Melanom des Registers für Seltene Tumorerkrankungen in der Pädiatrie (STEP) (Clinical characteristics and outcome of 60 pediatric patients with malignant melanoma registered with the German Pediatric Rare Tumor Registry (STEP))*. Klinische Padiatrie 229(6), 322–328 (2017)
- Olson, T.A.: *Study of Infrequent Tumors: Sustained Commitment Necessary*. Journal of oncology practice 12(10), 949–950 (2016)
- Olson, T.A.; Schneider, D.T.; Brecht, I.B.; Ferrari, A.: *Rare Tumors: A Different Perspective on Oncology*. In: Schneider, D.T.; Brecht, I.B.; Olson, T.A.; Ferrari, A. (Hrsg.): *Rare Tumors In Children and Adolescents*. Pediatric Oncology. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg (2012)
- Papavramidis, T.; Papavramidis, S.: *Solid pseudopapillary tumors of the pancreas: review of 718 patients reported in English literature*. Journal of the American College of Surgeons 200(6), 965–972 (2005)
- Pappo, A.S.: *Rare Cancers in Children: When Adult Tumors Occur in Children*. American Society of Clinical Oncology educational book. American Society of Clinical Oncology. Annual Meeting, 608–613 (2006)
- Pappo, A.S.: *Treating rare cancer in children: the importance of evidence*. American Society of Clinical Oncology educational book. American Society of Clinical Oncology. Annual Meeting, 586–588 (2012)
- Pappo, A.S.; Eigentler, T.K.; Garbe, C.; Collini, P.; Ferrari, A.; Rössler, J.: *Rare Tumors of the Skin and Subcutaneous Tissues*. In: Schneider, D.T.; Brecht, I.B.; Olson, T.A.; Ferrari, A. (Hrsg.): *Rare*

- Tumors In Children and Adolescents*. Pediatric Oncology, S. 455–482. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg (2012)
- Pappo, A.S.; Furman, W.L.; Schultz, K.A.; Ferrari, A.; Helman, L.; Krailo, M.D.: *Rare Tumors in Children: Progress Through Collaboration*. Journal of clinical oncology 33(27), 3047–3054 (2015)
- Pappo, A.S.; Krailo, M.; Chen, Z.; Rodriguez-Galindo, C.; Reaman, G.: *Infrequent tumor initiative of the Children's Oncology Group: initial lessons learned and their impact on future plans*. Journal of clinical oncology 28(33), 5011–5016 (2010)
- PDQ Pediatric Treatment Editorial Board: *Childhood Pancreatic Cancer Treatment (PDQ®): Health Professional Version*. National Cancer Institute (US) (2020).
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK549123/>. Zugegriffen: 31. Januar 2021
- Perez, E.A.; Gutierrez, J.C.; Koniaris, L.G.; Neville, H.L.; Thompson, W.R.; Sola, J.E.: *Malignant pancreatic tumors: incidence and outcome in 58 pediatric patients*. Journal of pediatric surgery 44(1), 197–203 (2009)
- Perez, G.K.; Salsman, J.M.; Fladeboe, K.; Kirchhoff, A.C.; Park, E.R.; Rosenberg, A.R.: *Taboo Topics in Adolescent and Young Adult Oncology: Strategies for Managing Challenging but Important Conversations Central to Adolescent and Young Adult Cancer Survivorship*. American Society of Clinical Oncology educational book. American Society of Clinical Oncology. Annual Meeting 40, 1–15 (2020)
- Phillips, B.; Ball, C.; Sackett, D.; Badenoch, D.; Straus, S.; Haynes, B.; Dawes, M.; Howick, J.: *Levels of Evidence*. Oxford Centre for Evidence-Based Medicine (2009).
<https://www.cebm.ox.ac.uk/resources/levels-of-evidence/oxford-centre-for-evidence-based-medicine-levels-of-evidence-march-2009>. Zugegriffen: 12. Februar 2021
- Ponder, B.A.: *Cancer genetics*. Nature 411(6835), 336–341 (2001)
- Radhakrishnan, C.N.; Bruce, J.: *Colorectal cancers in children without any predisposing factors. A report of eight cases and review of the literature*. European journal of pediatric surgery 13(1), 66–68 (2003)
- Rebhandl, W.; Felberbauer, F.X.; Puig, S.; Paya, K.; Hochschorner, S.; Barlan, M.; Horcher, E.: *Solid-pseudopapillary tumor of the pancreas (Frantz tumor) in children: report of four cases and review of the literature*. Journal of surgical oncology 76(4), 289–296 (2001)
- Réguerre, Y.; Lacour, B.; André, N.; Claude, L.; Hameury, F.; Lavrand, F.; Kalfa, N.; Peuchmaur, M.; Orbach, D.: *Tumeurs rares en pédiatrie: particularités épidémiologiques et organisation de leur prise en charge dans le cadre de la Société française des cancers et des leucémies de l'enfant et de l'adolescent (SFCE) (Epidemiology and management of rare paediatric tumours within the framework of the French Society for Children Cancer)*. Bulletin du cancer 97(9), 1041–1045 (2010)
- Ripperger, T.; Bielack, S.S.; Borkhardt, A.; Brecht, I.B.; Burkhardt, B.; Calaminus, G.; Debatin, K.-M.; Deubzer, H.; Dirksen, U.; Eckert, C.; Eggert, A.; Erlacher, M.; Fleischhack, G.; Frühwald, M.C.; Gnekow, A.; Goehring, G.; Graf, N.; Hanenberg, H.; Hauer, J.; Hero, B.; Hettmer, S.; Hoff, K. von; Horstmann, M.; Hoyer, J.; Illig, T.; Kaatsch, P.; Kappler, R.; Kerl, K.; Klingebiel, T.; Kontny, U.; Kordes, U.; Körholz, D.; Koscielniak, E.; Kramm, C.M.; Kuhlen, M.; Kulozik, A.E.;

- Lamottke, B.; Leuschner, I.; Lohmann, D.R.; Meinhardt, A.; Metzler, M.; Meyer, L.H.; Moser, O.; Nathrath, M.; Niemeyer, C.M.; Nustede, R.; Pajtler, K.W.; Paret, C.; Rasche, M.; Reinhardt, D.; Rieß, O.; Russo, A.; Rutkowski, S.; Schlegelberger, B.; Schneider, D.; Schneppenheim, R.; Schrappe, M.; Schroeder, C.; Schweinitz, D. von; Simon, T.; Sparber-Sauer, M.; Spix, C.; Stanulla, M.; Steinemann, D.; Strahm, B.; Temming, P.; Thomay, K.; Bueren, A.O. von; Vorwerk, P.; Witt, O.; Wlodarski, M.; Wössmann, W.; Zenker, M.; Zimmermann, S.; Pfister, S.M.; Kratz, C.P.: *Childhood cancer predisposition syndromes-A concise review and recommendations by the Cancer Predisposition Working Group of the Society for Pediatric Oncology and Hematology*. American journal of medical genetics. Part A 173(4), 1017–1037 (2017)
- Ripperger, T.; Schlegelberger, B.: *Genetische Prädisposition für Krebserkrankungen im Kindesalter (Genetic predisposition to childhood cancer)*. Der Pathologe 39(Suppl 2), 306–310 (2018)
- Robert Koch-Institut: *Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016* (2016)
- Robert Koch-Institut: *Neue Zahlen zu Krebs in Deutschland* (2019)
- Saab, R.; Furman, W.L.: *Epidemiology and management options for colorectal cancer in children*. Paediatric drugs 10(3), 177–192 (2008)
- Sachs, L.: *Angewandte Statistik - Anwendung statistischer Methoden*. 885 S.; Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, s.l. (1997)
- Saif, M.W.: *Pancreatoblastoma*. JOP: Journal of the pancreas 8(1), 55–63 (2007)
- Sanso, G.E.; Domene, H.M.; Garcia, R.; Pusiol, E.; de, M.; Roque, M.; Ring, A.; Perinetti, H.; Elsner, B.; Iorcansky, S.; Barontini, M.: *Very early detection of RET proto-oncogene mutation is crucial for preventive thyroidectomy in multiple endocrine neoplasia type 2 children: presence of C-cell malignant disease in asymptomatic carriers*. Cancer 94(2), 323–330 (2002)
- Schneider, D.T.; Brecht, I.B.: *Ein Netzwerk für besonders seltene Tumoren - Die Arbeitsgruppe für besonders seltene Tumorerkrankungen bei Kindern und Jugendlichen stellt sich vor*. Wir Klinik + Forschung 2010(3), 18–21 (2010)
- Schneider, D.T.; Brecht, I.B.: *Seltene Tumorerkrankungen in der Pädiatrie (STEP) - Register zur Erfassung von seltenen Tumoren bei Kindern und Jugendlichen* (2012)
- Schneider, D.T.; Brecht, I.B.: *Das STEP-Register für seltene Tumorerkrankungen in der Pädiatrie - it's networking - or not working*. Wir Klinik + Forschung 2018(3), 20–23 (2018)
- Schneider, D.T.; Orbach, D.; Ben-Ami, T.; Bien, E.; Bisogno, G.; Brecht, I.B.; Cecchetto, G.; Ferrari, A.; Godzinski, J.; Janic, D.; Lopez Almaraz, R.; Pourtsidis, A.; Roganovic, J.; Schultz, K.A.P.; Stachowicz-Stencel, T.; Fresneau, B.: *Consensus recommendations from the EXPeRT/PARTNER groups for the diagnosis and therapy of sex cord stromal tumors in children and adolescents*. Pediatric blood & cancer 68 Suppl 4, e29017 (2021)
- Seifert, G.; Okabe, H.; Caselitz, J.: *Epithelial salivary gland tumors in children and adolescents. Analysis of 80 cases (Salivary Gland Register 1965-1984)*. ORL; journal for oto-rhino-laryngology and its related specialties 48(3), 137–149 (1986)
- Shah, K.N.: *The risk of melanoma and neurocutaneous melanosis associated with congenital melanocytic nevi*. Seminars in cutaneous medicine and surgery 29(3), 159–164 (2010)

- Shehata, B.M.; Shulman, S.C.: *Rare Tumors of the Gastrointestinal Tract - Pathology and Differential Diagnosis*. In: Schneider, D.T.; Brecht, I.B.; Olson, T.A.; Ferrari, A. (Hrsg.): *Rare Tumors In Children and Adolescents*. Pediatric Oncology, S. 245–262. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg (2012)
- Shorter, N.A.; Glick, R.D.; Klimstra, D.S.; Brennan, M.F.; LaQuaglia, M.P.: *Malignant pancreatic tumors in childhood and adolescence: The Memorial Sloan-Kettering experience, 1967 to present*. Journal of pediatric surgery 37(6), 887–892 (2002)
- Siegel, S.E.; Advani, A.; Seibel, N.; Muffly, L.; Stock, W.; Luger, S.; Shah, B.; DeAngelo, D.J.; Freyer, D.R.; Douer, D.; Johnson, R.H.; Hayes-Lattin, B.; Lewis, M.; Jaboin, J.J.; Coccia, P.F.; Bleyer, A.: *Treatment of young adults with Philadelphia-negative acute lymphoblastic leukemia and lymphoblastic lymphoma: Hyper-CVAD vs. pediatric-inspired regimens*. American journal of hematology 93(10), 1254–1266 (2018)
- Slutsky, J.B.; Barr, J.M.; Femia, A.N.; Marghoob, A.A.: *Large congenital melanocytic nevi: associated risks and management considerations*. Seminars in cutaneous medicine and surgery 29(2), 79–84 (2010)
- Spatz, A.; Ruiter, D.; Hardmeier, T.; Renard, N.; Wechsler, J.; Bailly, C.; Avril, M.-F.; Kwee, H.; Bastian, B.C.; Hill, C.; Potter, C. de; Prade, M.: *Melanoma in childhood: An EORTC-MCG multicenter study on the clinico-pathological aspects*. International Journal of Cancer 68(3), 317–324 (1996)
- Spitz, S.: *Melanomas of childhood*. The American journal of pathology 24(3), 591–609 (1948)
- Stachowicz-Stencel, T.; Orbach, D.; Brecht, I.; Schneider, D.; Bien, E.; Synakiewicz, A.; Rod, J.; Ferrari, A.; Cecchetto, G.; Bisogno, G.: *Thymoma and thymic carcinoma in children and adolescents: a report from the European Cooperative Study Group for Pediatric Rare Tumors (EXPeRT)*. European journal of cancer 51(16), 2444–2452 (2015)
- GENESIS Datenbank - Ergebnis 12111-0004: *Bevölkerung (Zensus) nach Altersgruppen*. Statistisches Bundesamt (2021)
- Stock, W.; Luger, S.M.; Advani, A.S.; Yin, J.; Harvey, R.C.; Mullighan, C.G.; Willman, C.L.; Fulton, N.; Laumann, K.M.; Malnassy, G.; Paietta, E.; Parker, E.; Geyer, S.; Mrózek, K.; Bloomfield, C.D.; Sanford, B.; Marcucci, G.; Liedtke, M.; Claxton, D.F.; Foster, M.C.; Bogart, J.A.; Grecula, J.C.; Appelbaum, F.R.; Erba, H.; Litzow, M.R.; Tallman, M.S.; Stone, R.M.; Larson, R.A.: *A pediatric regimen for older adolescents and young adults with acute lymphoblastic leukemia: results of CALGB 10403*. Blood 133(14), 1548–1559 (2019)
- Strouse, J.J.; Fears, T.R.; Tucker, M.A.; Wayne, A.S.: *Pediatric melanoma: risk factor and survival analysis of the surveillance, epidemiology and end results database*. Journal of clinical oncology 23(21), 4735–4741 (2005)
- Sultan, I.; Rodriguez-Galindo, C.; El-Taani, H.; Pastore, G.; Casanova, M.; Gallino, G.; Ferrari, A.: *Distinct features of colorectal cancer in children and adolescents: a population-based study of 159 cases*. Cancer 116(3), 758–765 (2010)
- Surun, A.; Schneider, D.T.; Ferrari, A.; Stachowicz-Stencel, T.; Rascon, J.; Synakiewicz, A.; Agaimy, A.; Martinova, K.; Kachanov, D.; Roganovic, J.; Bien, E.; Bisogno, G.; Brecht, I.B.; Kolb, F.; Thariat, J.; Moya-Plana, A.; Orbach, D.: *Salivary gland carcinoma in children and adolescents:*

- The EXPeRT/PARTNER diagnosis and treatment recommendations. Pediatric blood & cancer* 68 Suppl 4, e29058 (2021)
- Tacyildiz, N.; Ozyörük, D.; Yavuz, G.; Unal, E.C.; Dinçaslan, H.; Tanyıldız, G.O.; Gördü, Z.; Sıklar, Z.; Berberoğlu, M.; Ocal, G.: *Rare childhood tumors in a Turkish pediatric oncology center. Indian journal of medical and paediatric oncology* 34(4), 264–269 (2013)
- Triarico, S.; Capozza, M.A.; Mastrangelo, S.; Attinà, G.; Maurizi, P.; Ruggiero, A.: *Gynecological cancer among adolescents and young adults (AYA). Annals of translational medicine* 8(6), 397 (2020)
- Varley, J.M.; McGown, G.; Thorncroft, M.; James, L.A.; Margison, G.P.; Forster, G.; Evans, D.G.; Harris, M.; Kelsey, A.M.; Birch, J.M.: *Are there low-penetrance TP53 Alleles? evidence from childhood adrenocortical tumors. American journal of human genetics* 65(4), 995–1006 (1999)
- Vastyán, A.M.; Walker, J.; Pintér, A.B.; Gerrard, M.; Kajtar, P.: *Colorectal carcinoma in children and adolescents--a report of seven cases. European journal of pediatric surgery* 11(5), 338–341 (2001)
- Weber, M.L.; Schneider, D.T.; Offenmüller, S.; Kaatsch, P.; Einsiedel, H.G.; Benesch, M.; Claviez, A.; Ebinger, M.; Kramm, C.; Kratz, C.; Lawlor, J.; Leuschner, I.; Merkel, S.; Metzler, M.; Nustede, R.; Petsch, S.; Seeger, K.-H.; Schlegel, P.-G.; Suttorp, M.; Zolk, O.; Brecht, I.B.: *Pediatric Colorectal Carcinoma is Associated With Excellent Outcome in the Context of Cancer Predisposition Syndromes. Pediatric blood & cancer* 63(4), 611–617 (2016)
- Weedon, D.; Little, J.H.: *Spindle and epithelioid cell nevi in children and adults. A review of 211 cases of the spitz nevus. Cancer* 40(1), 217–225 (1977)
- Wu, S.J.; Lambert, D.R.: *Melanoma in children and adolescents. Pediatric dermatology* 14(2), 87–92 (1997)
- Yu, D.C.; Kozakewich, H.P.; Perez-Atayde, A.R.; Shamberger, R.C.; Weldon, C.B.: *Childhood pancreatic tumors: a single institution experience. Journal of pediatric surgery* 44(12), 2267–2272 (2009)