

Aus der
Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin Tübingen
Abteilung Kinderheilkunde I mit Poliklinik
(Schwerpunkt: Hämatologie, Onkologie, Gastroenterologie,
Nephrologie, Rheumatologie)

Lungenkarzinome bei Kindern und Jugendlichen

**Inaugural - Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen**

vorgelegt von

**Wiehl, Sarah Theresia
geb. Voggel**

2023

Dekan: Prof. Dr. B. Pichler

1. Berichterstatter: Privatdozentin Dr. I. Brecht

2. Berichterstatter: Professor Dr. H.-G. Kopp

Tag der Disputation: 03.02.2023

Für meine Eltern,
die mich immer unterstützen

Inhalt

Abbildungsverzeichnis.....	4
Tabellenverzeichnis.....	4
Abkürzungsverzeichnis.....	6
1. Einleitung.....	9
1.1. Seltene Tumoren, das STEP-Register	9
1.2. Lungenkarzinom	11
1.2.1. Epidemiologie / Histologie	11
1.2.2. Patientenalter.....	14
1.2.3. Ätiologie	14
1.2.4. Symptomatik	15
1.2.5. Therapie	16
1.2.6. Tumorgenetik.....	17
1.2.7. Prognose.....	21
1.3. Epidemiologische Register	22
1.4. Zielsetzung.....	23
2. Methoden.....	25
2.1. Daten aus drei Registern: das ZfKd, DKKR und STEP-Register	25
2.1.1. Datenakquise aus dem klinischen STEP-Register	25
2.1.2. Datenakquise aus den epidemiologischen Krebsregistern ZfKd und DKKR	26
2.1.3. Patientenauswahl: Einschluss- / Ausschlusskriterien.....	27
2.2. Klassifikation.....	30
2.3. Auswertung	32
2.3.1. Deskriptive Analyse – epidemiologische Analyse	32
2.3.2. Deskriptive Analyse - klinische Analyse.....	33
2.3.3. Überlebenskurven	37
3. Ergebnisse	38
3.1. Epidemiologie.....	38
3.1.1. Histologische Aufteilung der Lungentumoren in Deutschland anhand Daten des ZfKDs und des DKKR.....	38

3.1.2.	Patientencharakteristika: die epidemiologischen Register und das STEP - Register im Vergleich.....	40
3.1.3.	Vergleich der Registrierungszahlen zwischen den epidemiologischen Registern ZfKD und DKKR sowie dem klinischen STEP - Register	44
3.2.	Klinische Auswertung der Daten des STEP - Registers	45
3.2.1.	Histologie.....	45
3.2.2.	Patientencharakteristika	45
3.2.3.	MEC	46
3.2.4.	Plattenepithelkarzinom.....	47
3.2.5.	Adenokarzinom	47
3.2.6.	Adenosquamöses Karzinom	48
3.2.7.	Prognose.....	52
4.	Diskussion.....	53
4.1.	Epidemiologie in Deutschland.....	53
4.1.1.	Patientencharakteristika	55
4.1.2.	Vergleich der Registrierungszahlen zwischen den epidemiologischen Registern ZfKD und DKKR sowie dem klinischen STEP - Register	56
4.1.3.	Limitationen	57
4.2.	Klinik.....	59
4.2.1.	Ätiologie	59
4.2.2.	Symptomatik	60
4.2.3.	Diagnostik.....	61
4.2.4.	Therapie	62
4.2.5.	Tumorgenetik.....	66
4.2.6.	Prognose.....	68
4.2.7.	Limitationen	71
4.3.	Ausblick	72
5.	Zusammenfassung.....	74
6.	Literaturverzeichnis.....	77
7.	Erklärungen zum Eigenanteil.....	82
8.	Veröffentlichungen	85
	Anhang	86
	Danksagung.....	91

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Überlebensfunktion der Pat. aufgeteilt in die Kategorien MEC, nicht-MEC (= non-MEC, = Pat. mit einem Plattenepithelkarzinom, Adenokarzinom, adenosquamöses Karzinom); die Abbildung wurde bereits veröffentlicht in „*Primary lung carcinoma in children and adolescents – clinical characteristics and outcome of 12 cases from the German registry for rare paediatric tumours (STEP)* (Voggel et al., 2021) 52

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Vergleich der histologischen Aufteilung primärer maligner Lungentumoren bei Erwachsenen und Kindern bzw. Jugendlichen anhand Daten des ZfKDs, SEER-Registers, NCDBs und des ACCRs nach (Neville et al., 2009, Rojas et al., 2015, Youlden et al., 2020, Kraywinkel and Schönfeld, 2018). 13

Tabelle 2: Anzahl (n) von Pat. bestimmter Altersgruppen bezogen auf die Histologieart anhand Daten des SEER-Registers nach (Neville et al., 2009)..... 14

Tabelle 3: Bekannte molekulargenetische Veränderungen beim Platten- und Adenokarzinom, deren wichtigsten Charakteristika und Therapiemöglichkeiten; eine vergleichbare Tabelle wurde bereits in englischer Sprache veröffentlicht in „*Primary lung carcinoma in children and adolescents – clinical characteristics and outcome of 12 cases from the German registry for rare paediatric tumours (STEP)*” (Voggel et al., 2021). Mit Daten nach: (Farago et al., 2018, Ou et al., 2018, Pirker and Filipits, 2012, Planchard et al., 2016, Subbiah et al., 2016, Vansteenkiste et al., 2019, Weiss et al., 2010, Sholl, 2015, Michels and Wolf, 2016) 20

Tabelle 4: Einschlusskriterien der in die Analyse aufgenommene Patienten und Patientinnen, Einschlusskriterien des STEP-Registers 29

Tabelle 5: ICD – O - 3 Topographie - Codes nach Deutsches Institut für medizinische Dokumentation und Information (DIMDI)..... 30

Tabelle 6: ICD – O - 3 Histologiecodes, welche innerhalb dieser Auswertung vorkommen nach: Deutsches Institut für medizinische Dokumentation und Information (DIMDI)..... 31

Tabelle 7: Differenzierung Tumorgewebe, Kongruenz verschiedener Klassifikationen 32

Tabelle 8: verwendete Variablen in der Excel-Tabelle zur Auswertung, Fortsetzung auf Seite 34. *ICD – O – 3 = Internationale Klassifikation der Krankheiten für die Onkologie, Dritte Ausgabe, TNM = Tumor Lymphknoten Metastasen, AJCC = Gemeinschaftliches Amerikanisches Krebs Komitee, ICCO = Internationale Klassifikation für Kinderkrebs* 35

Tabelle 9: Histologische Aufteilung der malignen Lungentumoren bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland anhand von Daten des DKKR (2009 bis 2019) und des ZfKDs (2006 bis 2015)..... 39

Tabelle 10: Alter der Patienten und Patientinnen mit primären Lungenkarzinomen bei Diagnose, Datensatz DKKR (Deutsches Kinderkrebsregister) von 2009 bis 2019 41

Tabelle 11: Alter der Patienten und Patientinnen mit primären Lungenkarzinomen bei Diagnose, Datensatz ZfKD (Zentrum für Krebsregisterdaten) 2006 bis 2015	41
Tabelle 12: Alter der Pat. mit primären Lungenkarzinomen bei Diagnose, Datensatz STEP-Register (Register für seltene Tumorerkrankungen in der Pädiatrie) von 2009 bis 2019 nach Voggel und Kollegen (Voggel et al., 2021).....	42
Tabelle 13: Geschlechterverteilung der einzelnen histologischen Subgruppen anhand der Daten des DKKR (Deutsches Kinderkrebsregister) von 2009 bis 2019	42
Tabelle 14: Geschlechterverteilung der einzelnen histologischen Subgruppen anhand der Daten des ZfKDs (Zentrum für Krebsregisterdaten) von 2006 bis 2015	43
Tabelle 15: Geschlechterverteilung der einzelnen histologischen Subgruppen anhand der Daten des STEP-Registers (Register für seltene Tumorerkrankungen in der Pädiatrie) von 2009 bis 2019, nach Voggel und Kollegen (Voggel et al., 2021).....	43
Tabelle 16: Direkter Vergleich der Registrierungen im DKKR, ZfKD, STEP - Register 2009 bis 2015 in gemeldeten Fällen (n) pro Register und Histologie.....	44
Tabelle 17: klinische Charakteristika der Pat. mit einem Lungenkarzinom aus dem STEP-Register; die Tabelle wurde bereits in englischer Sprache veröffentlicht in „Primary lung carcinoma in children and adolescents – clinical characteristics and outcome of 12 cases from the German registry for rare paediatric tumours (STEP)“ (Voggel et al., 2021)	50

Abkürzungsverzeichnis

Abb. – Abbildung

ACCR – Australian Childhood Cancer Registry – australisches Kinderkrebsregister

AJCC – American Joint Committee on Cancer – Gemeinschaftliches Amerikanisches Krebs Komitee

CPM – zystische pulmonale Malformation

CR – complete remission - komplette Remission

DCO – Death Certificate Only - Meldung nur über Todesbescheinigungen

DFS – Disease free survival – Erkrankungsfreies Überleben

DKKR – Deutsches Kinderkrebsregister

EFS – Event free survival – Ereignisfreies Überleben

EXPeRT – European Cooperative Study Group for Pediatric Rare Tumors – Europäische Kooperative Arbeitsgruppe für Pädiatrische Seltene Tumoren

GPOH – Gesellschaft für pädiatrische Onkologie und Hämatologie

ICCC – International Classification for Childhood cancer - Internationale Klassifikation für Kinderkrebs

ICD-O-3 - Internationale Klassifikation der Krankheiten für die Onkologie, Dritte Ausgabe

JARC – Joint Action on Rare Cancers – Gemeinschaftsaktion gegen Seltene Tumoren

Lfd. Nr. – Laufende Nummer

MEC – mukoepidermoides Karzinom

NCDB – National Cancer Data Base – Nationales Krebsregister

NSCLC – non small cell lung cancer – nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom

o.n.A. – ohne nähere Angabe

OS – Overall survival - Gesamtüberleben

Pat. – Patienten und Patientinnen

PR – partial remission - partielle Remission

R0 – mikroskopisch kein Residuum

RRP – rezurrenente respiratorische Papillomatose

SCLC – small cell lung cancer - kleinzelliges Lungenkarzinom

SD – stable disease – stabile Erkrankung

SEER-Register - American Surveillance, Epidemiology, and End Results Registry - Überwachungs-, Epidemiologie- und Endresultate-Register

STEP-Register - Register für seltene Tumorerkrankungen in der Pädiatrie

Tab. - Tabelle

TNM – Tumour Node Metastasis – Tumor Lymphknoten Metastase

UICC – Union for international cancer control - Union für internationale Krebsbekämpfung

ZfKD – Zentrum für Krebsregisterdaten

5–J – 5 Jahre

Teile dieser Dissertation wurden bereits veröffentlicht in „**Primary lung carcinoma in children and adolescents – clinical characteristics and outcome of 12 cases from the German registry for rare paediatric tumours (STEP)**“ und **“Incidences and characteristics of primary lung malignancies in childhood in Germany: An analysis of population-based data from German cancer registries”** (Voggel et al., 2021, Abele et al., 2022). Es wurde nach bestmöglicher Sorgfalt entsprechend darauf verwiesen und zitiert.

1. Einleitung

1.1. Seltene Tumoren, das STEP-Register

In Deutschland werden jährlich rund 2.200 Fälle von Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren mit malignen Neoplasien und ZNS-Tumoren beim deutschen Kinderkrebsregister (DKKR) gemeldet (Kaatsch et al., 2019). Aufgrund der Seltenheit von pädiatrischen Malignomen wird der Großteil dieser Kinder innerhalb der sogenannten Therapieoptimierungsstudien oder Arzneimittelstudien der Gesellschaft für pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH) behandelt oder in klinischen Registern dokumentiert. Es gibt jedoch einen kleinen Teil an pädiatrisch-onkologischen Erkrankungen, die so selten vorkommen, dass die Patientinnen und Patienten (folgend immer durch Pat. abgekürzt) nicht von solchen Studien profitieren können (Ferrari et al., 2019). Dies bedeutet für sie, dass es oft weder Leitlinien noch Studien für deren sehr heterogene Erkrankungen gibt, an denen sich Ärzte bezüglich der Behandlung orientieren können (Voggel et al., 2021, Abele et al., 2022).

Für diesen kleinen Teil existiert keine studienbasierte Evidenz, von welcher die Pat. profitieren könnten. Die europäische kooperative Arbeitsgruppe für seltene pädiatrische Tumoren (European Cooperative Study Group for Pediatric Rare Tumors - EXPeRT) definierte daher „sehr seltene Tumoren bei Kindern“ als Tumoren, bei denen die Inzidenz kleiner als 2 / 1.000.000 ist und die in keiner anderen Studie beziehungsweise in keinem anderen Register erfasst werden („orphan disease“) (Bisogno et al., 2012). Diese sehr seltenen Tumoren bei Kindern werden seit 2012 in Deutschland im Register für seltene Tumorerkrankungen in der Pädiatrie (STEP-Register) erfasst. Das

Registerprotokoll des STEP-Registers formuliert die Registerziele folgendermaßen (Brecht and Schneider, 2019):

- *„verbesserte epidemiologische und klinische, prospektive Datenerfassung [...], Datenanalyse und Veröffentlichung*
- *Definition, Charakterisierung und Klassifikation der seltenen Tumorentitäten*
- *Verbesserung der Qualität von Diagnostik und Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit besonders seltenen Tumorerkrankungen [...]*
- *Weiterentwicklung des Netzwerks zur interdisziplinären Zusammenarbeit auf dem Gebiet der seltenen Tumoren*
- *Ausbau der internationalen Kooperationen ([...]EXPeRT [...]), Aufbau eines europäischen Registers (PARTNER) [...]*
- *Vermittlung des Zugangs zu modernen Therapieansätzen*
- *Aufbau einer Gewebebank und Initiierung biologischer Studien“*

Maligne Lungentumoren sind vor allem bekannt als eine Erkrankung des späten Erwachsenenalters. 2016 wurden in Deutschland 57.500 Neuerkrankungen bei Erwachsenen gemeldet, was einer Inzidenz von 45,7 pro 100.000 bei Frauen und 87,9 pro 100.000 bei Männern entspricht (RKI, 2016). Somit bilden die Lungentumoren die zweithäufigste maligne Erkrankung bei Männern und die dritthäufigste maligne Erkrankung bei Frauen mit einem Anteil von Lungenkarzinomen von circa 80% (Tabelle 1 [Tab. 1]) (ZfKD and GEKID, 2019, Kraywinkel and Schönfeld, 2018). Im Kindes- und Jugendalter zählt das Lungenkarzinom zu der Gruppe der „Sehr seltenen Tumoren bei Kindern“ mit einer Inzidenz von < 2 / 1.000.000 (Brecht and Schneider, 2019). In den USA weist die im US-amerikanischen Surveillance, Epidemiology, and End Results Register (SEER-Register) registrierte Patientenpopulation eine stabile Inzidenz von allen malignen Lungentumoren mit 0,49 pro 1.000.000 auf mit einem Anteil von epithelialen Lungentumoren von 24% (Tab. 1) (Neville et al., 2009). Ferrari und Kollegen beschrieben 2019 zwei Subgruppen von seltenen Tumoren bei Kindern und Jugendlichen: Tumoren, die typisch sind für das Kindesalter und Tumoren, die typisch sind für das Erwachsenenalter, sogenannte „adult-type“

Tumoren (Ferrari et al., 2019). Zu der letzteren Gruppe gehören die Lungenkarzinome aufgrund der niedrigen Inzidenz im Kindes- und Jugendalter, jedoch häufigem Vorkommen im Erwachsenenalter. Um die Vergleichbarkeit mit den Erwachsenen besser zu evaluieren, bedarf es einer genaueren Betrachtung der histologischen Subtypen der Lungentumoren.

1.2. Lungenkarzinom

1.2.1. Epidemiologie / Histologie

Die Lungentumoren lassen sich in unterschiedliche histologische Subtypen aufteilen. Sie lassen sich unterteilen in primäre Lungenkarzinome, welche aus dem epithelialen Gewebe der Lunge entstehen, und in primäre Lungentumoren, die beispielsweise aus embryonalem (Blastome) oder mesenchyalem (Sarkome) Gewebe hervorgehen. Zu den primären Lungenkarzinomen gehören unter anderem das Adeno-, das Plattenepithel- und das mukoepidermoide Karzinom. Die neuroendokrinen Tumoren (Karzinoide) gehören ebenfalls zu den primären Lungenkarzinomen, werden jedoch in dieser Auswertung nicht berücksichtigt, da sie nicht dem STEP-Register zugeordnet sind, sondern innerhalb der GPOH im MET-Register für maligne endokrine Tumoren dokumentiert werden. Verschiedene Autoren unterschiedlicher Nationalitäten nahmen eine histologische Aufteilung der Lungentumoren im Kindes- und Jugendalter vor. Diese Daten des US-amerikanischen Surveillance, Epidemiology, and End Results Registers (SEER-Register), der National Cancer Data Base (NCDB) der USA und des australischen Childhood Cancer Registry (ACCR) variieren in der histologischen Klassifizierung, lassen sich jedoch in einem gewissen Maße vergleichen (Tab. 1) (Neville et al., 2009, Rojas et al., 2015, Youlden et al., 2020). Kraywinkel und Schönfeld werteten anhand der Daten des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) die Inzidenz der malignen Lungentumoren bei Erwachsenen in Deutschland aus (Kraywinkel and Schönfeld, 2018). Es fällt bei dieser altersstandardisierten Auswertung eine deutliche Abweichung zu der in Tabelle 1 dargestellten Aufteilung der Inzidenzen histologischer Subtypen im Kindes- und Jugendalter auf (Tab. 1). Die

dargestellten Unterschiede zwischen Erwachsenen und Kindern / Jugendlichen unterstreicht die Notwendigkeit, die Inzidenz der unterschiedlichen histologischen Entitäten auf das Alter bezogen zu betrachten, um den Umgang mit dem Lungenkarzinom und dessen Charakteristika im Kindes- und Jugendalter zu spezifizieren. Da das STEP-Register kein epidemiologisches Register ist und somit das Vorkommen des Lungenkarzinoms bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland nicht repräsentieren kann, ist es erstrebenswert, Daten des Robert-Koch-Instituts (RKI) und des DKKRs hinzuziehen, um neben den internationalen Daten auch ein genaueres Bild der Inzidenzzahlen in Deutschland zu bekommen.

		<i>Erwachsene</i>		<i>Kinder / Jugendliche</i>		
		<i>Männer</i>	<i>Frauen</i>	<i>SEER</i>	<i>NCDB</i>	<i>ACCR</i>
epitheliale Lungentumoren neuroendokrine Karzinome ausgenommen	<i>Adenokarzinom</i>	36,60%	46,10%	6,00%	8,00%	
	<i>Plattenepithelkarzinom</i>	29,00%	15,10%	4,50%	9,00%	
	<i>SCLC</i>	16,00%	18,20%	4,50%	< 1%	
	<i>Mukoepidermoides Karzinom</i>			9,00%	18,00%	
	<i>andere / o.n.A.</i>				2,00%	19% *
	gesamt	81,60%	79,40%	24,00%	37,00%	19,00%
andere Lungentumoren	<i>Karzinome / neuroendokrin</i>	3,00%	5,10%	51,60%	63,00%	15,00% **
	<i>Sarkome / mesenchymal</i>	0,20%	0,20%	11,00%		11,30%
	<i>pleuropulmonales Blastom / embryonal</i>			9,00%		43,40%
	<i>sonstige Formen / o.n.A.</i>	15,80%	15,30%	3,90%		11,30%
		gesamt	19,00%	20,60%	75,50%	63,00%

* neuroendokrine Tumore enthalten / Karzinome nicht enthalten; ** nur Karzinome: bedingt durch andere Codierung des ICD – O – 3 Histologiecodes (s. unten)

SCLC = Small cell lung cancer - Kleinzelliger Lungenkrebs

SEER = American Surveillance, Epidemiology, and End Results Registry - Überwachungs-, Epidemiologie- und Endresultate-Register

NCDB = National Cancer Data Base – Nationales Krebsregister

ACCR= Australian Childhood Cancer Registry

o.n.A. = ohne nähere Angabe

Die neuroendokrinen Karzinome wurden trotz ihres epithelialen Charakters der Gruppe „andere Lungentumoren“ zugeordnet. Dies ist begründet durch ihre Registrierung im MET- und nicht STEP-Register

Tabelle 1: Vergleich der histologischen Aufteilung primärer maligner Lungentumoren bei Erwachsenen und Kindern bzw. Jugendlichen anhand Daten des ZfKDs, SEER-Registers, NCDBs und des ACCRs nach (Neville et al., 2009, Rojas et al., 2015, Youlden et al., 2020, Kraywinkel and Schönfeld, 2018).

1.2.2. Patientenalter

Die unterschiedlichen Inzidenzen der Subentitäten primärer Lungentumoren im Vergleich von Erwachsenen mit Kindern beziehungsweise Jugendlichen ist auffällig. Dies schafft die Annahme, dass ebenfalls innerhalb der Gruppe von Kindern und Jugendlichen die histologischen Entitäten vorrangig einer bestimmten Altersspanne zugeordnet werden können. Eine Auswertung bezüglich des Alters auf die Histologie bezogen wurde von Neville und Kollegen durchgeführt (Tab. 2) (Neville et al., 2009). In einem Review über Adenokarzinome der Lunge bei Kindern und Jugendlichen integrierten Balzer und Kollegen neben den Daten des SEER – Registers einige Fallbeschreibungen (Balzer et al., 2018). Die Altersgruppen der Pat. mit einem Adenokarzinom der Lunge zeigen folgende Häufigkeiten: < 5 Jahren n = 3; 5 – 9 Jahre n = 5; 10 – 14 Jahre n = 11 und 15 – 19 Jahre n = 17 (Balzer et al., 2018). Daten aus Deutschland wurden bisher nicht veröffentlicht. Das Vorkommen des Lungenkarzinoms in bereits jungem Alter leitet über zu der Frage der Ätiologie.

Alter	Plattenepithelkarzinom, n	Adenokarzinom, n	MEC, n	kleinzelliges Karzinom, n
< 5 Jahren	0	0	0	0
5 - 9 Jahre	0	0	3	0
10 - 14 Jahre	2	2	5	0
15 - 19 Jahre	5	8	6	7

Tabelle 2: Anzahl (n) von Pat. bestimmter Altersgruppen bezogen auf die Histologieart anhand Daten des SEER-Registers nach (Neville et al., 2009)

1.2.3. Ätiologie

Bei Erwachsenen sind die prädisponierenden Faktoren für die Entstehung von malignen Lungentumoren gut bekannt. Vor allem die jahrelange Exposition mit Faktoren wie das Rauchen, Passivrauchen, aber auch berufliche Karzinogene wie Arsen, Chrom, Nickel etc., Feinstaub und andere umweltbedingte Faktoren fördern die Entwicklung maligner Lungentumoren (IARC, 1973, IARC, 1980, IARC, 2004, IARC, 2016). Des Weiteren ist ein Zusammenhang zwischen

strukturellen Lungenerkrankungen wie die zystische pulmonale Malformation (CPM) und Papillomatose mit der Entwicklung eines Lungenkarzinoms bekannt; sie führen selten zum Auftreten eines Lungenkarzinoms bereits im Kindes- und Jugendalter (Casagrande and Pederiva, 2016, Gelinas et al., 2008, Karatayli-Ozgursoy et al., 2016). Außerdem ist eine Assoziation des Li Fraumeni – Syndroms, bei welchem TP53 in der Keimbahn mutiert ist, mit der Entwicklung eines Lungenkarzinoms bei jungen Erwachsenen beschrieben (Mai et al., 2016). Der Stellenwert spezifischer genetischer Alterationen, die im Kindesalter in unterschiedlicher Häufigkeit zum Erwachsenenalter aufzutreten scheinen, ist für die Entstehung von Lungenkarzinomen noch unklar. Insgesamt gibt es jedoch kaum Literatur, die auf bekannte Keimbahnmutationen im Zusammenhang mit dem Lungenkarzinom speziell bei Kindern und Jugendlichen hinweist (Voggel et al., 2021). Aufgrund der Seltenheit fehlen systematische Untersuchungen.

1.2.4. Symptomatik

Selbst in der Erwachsenenmedizin ist das Lungenkarzinom bekannt als eine Diagnose, die typischerweise erst in einem fortgeschrittenen Stadium gestellt wird. Spiro und Kollegen analysierten unterschiedliche Quellen zu dieser Thematik. Husten ist das am Häufigsten berichtete Symptom und in der Regel klagten Lungenkarzinompatienten sowohl über respiratorische Symptome (Husten / Dyspnoe / Thoraxschmerzen / Hämoptysen) als auch über Kachexie / Gewichtsabnahme und ähnliches (Spiro et al., 2007). Dennoch schlossen die Autoren aus ihrer Analyse, dass nur ein kleiner Anteil der Pat. mit Lungenkarzinom Symptome hat, welche durch den Primärtumor an sich zu begründen sind. Vielmehr stehen unspezifische systemische Symptome wie Anorexie, Gewichtsverlust und Fatigue, paraneoplastische Symptome und Symptome aufgrund von Metastasen im Vordergrund. Inzidentelle Diagnosen sind sehr selten (Spiro et al., 2007). Auf Kinder und Jugendliche bezogen, wird die Symptomatik des Lungenkarzinoms des Öfteren ebenfalls als sehr unspezifisch beschrieben: Eine primäre Behandlung eines Infektes kommt nicht selten vor, was einerseits durch die unspezifische Symptomatik und andererseits durch tatsächliche Atemwegsinfekte, mitverursacht durch die Tumoren,

begründet werden kann (Balzer et al., 2018, Granata et al., 1997, Youlden et al., 2020). Verstärkt wird diese oftmals erste Verdachtsdiagnose zusätzlich durch angefertigte Röntgenbilder, welche ebenfalls Charakteristika eines Atemwegsinfektes aufweisen können (Lichtenberger et al., 2018). Spezifisch für das MEC in der Pädiatrie korrelierten Lichtenberger und Kollegen radiologische und pathologische Tests von Lungentumoren bei Kindern und Jugendlichen und beschrieben typische Symptome beim MEC wie Husten, Giemen und Dyspnoe (Lichtenberger et al., 2018). Außerdem sei die typische Lokalisation dieses Tumors endoluminal im Haupt- oder Lappenbronchus, wodurch die Entstehung und Symptomatik eines Atemwegsinfektes erklärt werden kann (Lichtenberger et al., 2018). Zusammenfassend gesagt wird bei Vorliegen einer Infektsymptomatik primär oft nicht differentialdiagnostisch an eine maligne Ursache gedacht. Dies wird bei Kindern zusätzlich durch die Seltenheit des Lungenkarzinoms gefördert.

1.2.5. Therapie

Die komplexe Behandlung des Lungenkarzinoms im Erwachsenenalter wird in der interdisziplinär abgestimmten S3 Leitlinie „Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms“ (AWMF et al., 2018) dargestellt. Der Hauptpfeiler der Behandlung ist die Resektion, es kommen aber auch multimodale Therapieansätze zum Einsatz: Chemotherapie, Radiotherapie, zielgerichtete Therapie, Immuntherapie bis hin zu palliativen Konzepten (AWMF et al., 2018). Zu den neueren Therapieansätzen gehört beispielsweise der Einsatz von PDL-1-Inhibitoren (AWMF et al., 2018). Behandelt wird entsprechend des UICC-Stadiums der Erkrankung und des Allgemeinzustandes des Pat. (AWMF et al., 2018).

Granata und Kollegen verfassten ein Review über 52 pädiatrische Pat. mit MEC, welches meistens ein niedriges malignes Potential aufzeigt (Granata et al., 1997). Sie betonen, dass in diesen Fällen eine konservative Resektion ausreichend ist (Granata et al., 1997). Eine Reihe von anderen Autoren heben hervor, dass Lungenparenchym, trotz des Ziels einer R0-Resektion, so gut wie

möglich erhalten werden soll (Heitmiller et al., 1989, Mullins and Barnes, 1979, Yamamoto et al., 2016a).

Balzer und Kollegen verfassten ein Review über 62 pädiatrische Pat. mit Adenokarzinom. Im Falle einer lokalisierten Erkrankung wird die Notwendigkeit einer kompletten chirurgischen Resektion unterstrichen (Balzer et al., 2018). Das chemotherapeutische Regime wird üblicherweise nach dem jeweils aktuellen Protokoll der Erwachsenen ausgerichtet (Balzer et al., 2018). Im Falle einer fortgeschrittenen / metastasierten Erkrankung wird eine frühe genetische Untersuchung des Tumors empfohlen, um den Einsatz von möglichen zielgerichteten Therapien diskutieren zu können und somit die Prognose zu verbessern (Balzer et al., 2018).

Es wird deutlich, wie gering die Evidenz zum Umgang mit dem Lungenkarzinom in der Pädiatrie ist. Insbesondere zu dem Plattenepithelkarzinom sind nur einzelne Fallberichte vorhanden. Es gibt nur sehr wenig Literatur zum Lungenkarzinom im Kindesalter, Leitlinien zu Diagnostik und Therapie fehlen vollständig. In den meisten beschriebenen Fällen wird deshalb auf die Therapiekonzepte der Erwachsenen zurückgegriffen. Die ersten Publikationen zu pädiatrischen Karzinomen lassen aber vermuten, dass das biologische Verhalten der Tumoren nicht vergleichbar ist mit denen im Erwachsenenalter (Brecht and Merks, 2012).

1.2.6. Tumorgenetik

Neben dem Beitrag zum Verständnis zur Tumorbioogie und -charakterisierung ebnet das Wissen über Genaberrationen im Tumorgewebe den Weg zu einer zielgerichteten Therapie wie der Gabe von Tyrosinkinase-Inhibitoren oder Checkpoint-Inhibitoren. Besonders die Differenzierung zwischen tumorgenetischen Aberrationen des Lungenkarzinoms bei Erwachsenen und des Lungenkarzinoms bei Kindern und Jugendlichen ist hierbei zum besseren Verständnis der Tumorbioogie und Ätiologie bei Kindern und Jugendlichen von Bedeutung. Wang und Kollegen beschreiben ein erhöhtes Vorkommen von

Genmutationen beim Lungenkarzinom bei jungen Erwachsenen (Wang et al., 2015). In der Erwachsenenmedizin wurden für die Lungenkarzinome bereits viele Genaberrationen durch molekulargenetische Untersuchungen des Tumorgewebes entdeckt. Die bekanntesten tumorgenetischen Aberrationen bei Erwachsenen im Adeno – und Plattenepithelkarzinom der Lunge sind in Tabelle 3 dargestellt (Michels and Wolf, 2016, Sholl, 2015, Weiss et al., 2010). Für das Adenokarzinom der Lunge sind viele tumorgenetische Aberrationen des Tumors bekannt, welche als Zielstruktur für eine potentielle zielgerichtete Therapie dienen können. Während die KRAS – und BRAF – Mutationen eher bei Rauchern vorkommen, so kommen die EGFR - Mutation, ALK - Translokation, ROS1 – Rekombination und NTRK1 – Translokation eher bei Nichtrauchern und jüngeren Pat. vor (Michels and Wolf, 2016, Sholl, 2015). Wang und Kollegen analysierten 42 Pat. mit Lungenkarzinom unter 30 Jahren (Wang et al., 2015). Dabei waren am häufigsten eine EGFR - Mutation und ALK - Translokation zu finden neben jeweils nur einem Fall mit KRAS – Mutation und ROS1 – Rekombination (Wang et al., 2015). Indem man mehrere Publikationen zusammenfasst, zeigt sich, dass die EGFR - Mutation, ALK - Translokation und ROS1 - Rekombination am häufigsten bei jungen Pat. mit einem Adenokarzinom vorkommen (Nagashima et al., 2013, Sholl, 2015, Ye et al., 2014). Für das Plattenepithelkarzinom sind diese tumorgenetischen Aberrationen eher untypisch. Vielmehr steht eine FGFR1-Amplifikation im Vordergrund, welche abhängig ist vom Raucherstatus, aber unabhängig vom Alter der Pat. (Weiss et al., 2010). Außerdem beleuchten die meisten dieser Autoren das hohe Vorkommen von tumorgenetischen TP53 - Mutationen beim Lungenkarzinom. Beim MEC wird von einem erhöhten Vorkommen einer MAML2 Translokation von bis zu 100 % berichtet (Huo et al., 2015, Luo et al., 2019, Techavichit et al., 2016). MAML2 stellt einen Coaktivator der Transkription dar und ist Teil der Hochregulation im Notch -Signalweg (Agaimy et al., 2021). Eine Mutation im TP53 – Gen, vorwiegend bei mittel- und hochgradig malignen Tumoren, ist die häufigste genetische Aberration, gefolgt von einer Mutation im POU6FS - Gen, welches einen Transkriptionsregulator kodiert. Die MAML2 Translokation, die TP53 Gen Mutation und die POU6FS Mutation sind somit die Haupttreibermutationen des MECs (Kang et al., 2017).

Das Wissen über tumorgenetische Aberrationen eröffnet vielfältige Möglichkeit zu einer zielgerichteten Therapie. Für einen Teil dieser Treibermutationen sind in der Erwachsenenonkologie bereits zielgerichtete Therapiemöglichkeiten zugelassen. Für anderen Strukturen gibt es aktuell klinische Studien, um spezifische Agenzien zu testen (Friedlaender et al., 2019, Michels and Wolf, 2016). In der Pädiatrie sind bisher keine zielgerichteten Therapieoptionen für das Lungenkarzinom zugelassen. Insgesamt wird deutlich, dass ein Zusammenhang zwischen dem Alter, Raucherstatus und den unterschiedlichen tumorgenetischen Aberrationen gegeben ist. Diese Darstellung der unterschiedlichen tumorgenetischen Aberrationen, bezogen unter anderem auf das Alter und den Raucherstatus der Pat., macht deutlich, dass die Unterscheidung des Lungenkarzinoms zwischen Erwachsenen und Kindern / Jugendlichen zwingend erforderlich ist.

<u>Adenokarzinom</u>			<u>Plattenepithelkarzinom</u>		
<i>Gen</i>	<i>Charakteristika</i>	<i>zielgerichtete Therapie</i>	<i>Gen</i>	<i>Charakteristika</i>	<i>zielgerichtete Therapie</i>
EGFR	Mutation jüngere Pat. Nichtraucher	TKI: z.B. Erlotinib, Gefitinib	FGFR1	Amplifikation Raucher unabhängig vom Alter häufigste Mutation beim Plattenepithelkarzinom	aktuell klinische Studien zu TKIs
ALK	chromosomale Translokationen jüngere Pat. Nichtraucher schließt EGFR- und KRAS-Mutation aus	TKI: z.B. Crizotinib			
ROS1	Rekombination jüngere Pat. Nichtraucher schließt EGFR-, ALK-, RET-, KRAS-Mutation aus	TKI: z.B. Ceretinib, Crizotinib, Lorlatinib	ERBB	unbekannte klinische Bedeutung	aktuell klinische Studien zu TKIs
			MET	Mutation oder Amplifikation	TKI: z.B. Capmatinib, aktuelle klinische Studien
NTRK1	Rekombination jüngere Pat. Nichtraucher	TKI: z.B. Larotrectinib	RET	Rekombination	aktuell klinische Studien zu TKIs
HER2 / ERbB-2	Amplifikation oder Mutation jüngere Pat. Nichtraucher weibliche Pat.	aktuell klinische Studien zu TKIs und monoklonalen Antikörpern			
KRAS	Mutation Raucher häufigste Mutation bei Erwachsenen mit NSCLC	aktuell klinische Studien zu TKIs			
BRAF	Mutation Raucher	TKI: z.B. Dabrafenib (in Kombination mit Trametinib)			
MET	Mutation oder Amplifikation	TKI: z.B. Capmatinib, aktuell klinische Studien			
RET	Rekombination	aktuell klinische Studien zu TKIs			

Pat. = Patienten und Patientinnen

TKI = Tyrosinkinaseinhibitor

NSCLC = nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom

Tabelle 3: Bekannte molekulargenetische Veränderungen beim Platten- und Adenokarzinom, deren wichtigsten Charakteristika und Therapiemöglichkeiten; eine vergleichbare Tabelle wurde bereits in englischer Sprache veröffentlicht in „Primary lung carcinoma in children and adolescents – clinical characteristics and outcome of 12 cases from the German registry for rare paediatric tumours (STEP)“ (Vogel et al., 2021). Mit Daten nach: (Farago et al., 2018, Ou et al., 2018, Pirker and Filipits, 2012, Planchard et al., 2016, Subbiah et al., 2016, Vansteenkiste et al., 2019, Weiss et al., 2010, Sholl, 2015, Michels and Wolf, 2016)

1.2.7. Prognose

Im „Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland“ führt das RKI 2016 unter anderem eine Überlebenszeitanalyse der erwachsenen Pat. mit malignen Lungentumoren in Abhängigkeit von Histologie und Alter zu dem UICC – Stadium auf. Die Prognose ist besser, je jünger der Patient und je niedriger das UICC – Stadium bei Diagnosestellung ist (RKI, 2016). Außerdem ist das 5 – Jahres (5 - J) Gesamtüberleben (overall survival - OS) unter anderem abhängig von der Symptomatik. Asymptomatische Pat. und Pat. mit Symptomen aufgrund des Primärtumors haben eine längere Überlebenschance als Pat. mit unspezifischen Symptomen (Spiro et al., 2007). Bei Kindern fehlen entsprechende systematische Untersuchungen in Deutschland.

Für Kinder und Jugendliche wird in vielen Publikationen die Prognose des MECs mit 100 % 5 – J OS durch langsames Wachstum und vorwiegend lokal begrenztem Stadium begründet (Giuseppucci et al., 2016, Granata et al., 1997, Neville et al., 2009, Rojas et al., 2015). Bei den Erwachsenen wird im Vergleich zu pädiatrischen Patienten ein größerer Anteil der MECs in einem fortgeschrittenen / metastasierten Stadium diagnostiziert, welches dementsprechend auch mit einem deutlich schlechteren 5 – J OS mit 28,6 % vergesellschaftet ist (Song et al., 2013). Die erwachsenen Pat. mit einem lokal begrenztem MEC erreichen immerhin ein 5 - J OS von 81,25 % (Song et al., 2013)

Das 5 – J OS des Adenokarzinoms bei Kindern und Jugendlichen liegt, je nach Literatur, bei 26 % bzw. 50%, das 5 - J erkrankungsfreie Überleben (disease free survival - DFS) bei 41 % und das mediane Überleben liegt bei 14 Monaten, wohingegen bei Erwachsenen das 5 - J OS in Deutschland für Männer 18,2 % und für Frauen 24,8 % beträgt (Balzer et al., 2018, Eberle et al., 2015, Neville et al., 2009).

Für das Plattenepithelkarzinom ist bei Kindern und Jugendlichen ein medianes OS von 14 Monaten und ein medianes DFS von 20 Monaten beschrieben (Neville et al., 2009). Bei Erwachsenen beträgt das 5 - J OS 19,8 % bei Männern und 22,7 % bei Frauen (Eberle et al., 2015). Die Prognosedaten des SEER - Registers sind mit Vorsicht zu betrachten, da die Follow-up Erfassung passiv und somit inkomplett ist (Neville et al., 2009). Insgesamt ist durch die Seltenheit der Erkrankung und somit niedrigen Fallzahlen die Evidenz der Daten bei Kindern und Jugendlichen eingeschränkt.

1.3. Epidemiologische Register

Um einen guten Überblick über die Epidemiologie des Lungenkarzinoms bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland zu erhalten, werden bevölkerungsbezogener Daten aus epidemiologischen Registern benötigt. Das **Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKd)** ist lokalisiert in der Abteilung Epidemiologie und Gesundheitsmonitoring des RKIs. Es führt die Daten der epidemiologischen Landeskrebsregister auf Bundesebene zusammen und ist somit ein bevölkerungsbezogenes Krebsregister in Deutschland. Seit 2009 liefern alle Landeskrebsregister jährlich pseudonymisierte Daten an das ZfKD. Die Vollständigkeit der Meldung an die Landeskrebsregister ist derzeit jedoch noch nicht gegeben (ZfKD and GEKID, 2019). Das **DKKR** ist ein epidemiologisches Register, speziell für Kinder und Jugendliche. Bis 2008 wurden alle Kinder unter 15 Jahren beim DKKR registriert, 15- bis 17-jährige nur sporadisch (Brecht et al., 2014). Seit 2009 werden auch Jugendliche bis einschließlich 17 Jahren systematisch aus den pädiatrisch onkologischen Fachabteilungen registriert (Brecht et al., 2014). Bundesweit besteht eine Vollständigkeit der Datenerfassung von 95 % bei Kindern bis einschließlich 14 Jahren, was die Kriterien eines epidemiologischen Registers erfüllt (Kaatsch et al., 2019). Die Meldungslücke beim DKKR wird dadurch erklärt, dass gewisse pädiatrisch onkologische Pat. außerhalb von pädiatrisch onkologischen Zentren, beispielsweise in der Dermatologie, HNO, Erwachsenenonkologie, behandelt werden (Brecht et al., 2014). Dies trifft vorrangig auf sehr seltene Tumoren zu,

für welche die Expertise in der Pädiatrie durch fehlende Evidenz, Studien und Erfahrung meist eingeschränkt ist (Brecht et al., 2014). Während die pädiatrisch onkologischen Zentren bei entsprechendem Einverständnis der Sorgeberechtigten relativ verlässlich ihre Pat. beim DKKR melden, wird vermutet, dass die Pat., die außerhalb der Pädiatrie behandelt werden, nur unvollständig beim DKKR gemeldet werden (Brecht et al., 2014). Das **STEP – Register** registriert seit 2012, in Kooperation mit zentralen Einrichtungen der GPOH, prospektiv epidemiologische und klinische Daten seltener pädiatrischer Tumorerkrankungen (Brecht and Schneider, 2019). Eine vollständige epidemiologische Erfassung ist durch die Seltenheit der Tumoren, der damit verbundenen erschwerten Erfassung, durch die Behandlung in Zentren außerhalb der Pädiatrie und durch eine fehlende Verpflichtung der Meldung im STEP - Register jedoch nicht gegeben. Die Behandlung der Pat. mit einer seltenen pädiatrischen Tumorerkrankung in unterschiedlichen Abteilungen und die unterschiedlichen Wege der Datenerfassung zwischen dem ZfKd, dem DKKR und dem STEP-Register führen somit vermutlich zu unterschiedlichen Zahlen über die Epidemiologie seltener Tumoren in der Pädiatrie in Deutschland. Man muss davon ausgehen, dass die tatsächliche Inzidenz von seltenen Tumoren bei Kindern und Jugendlichen unbekannt ist und mutmaßlich unterschätzt wird. Ein Gesamtbild über die Epidemiologie des Lungenkarzinoms bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland darzustellen ist schwierig und kann nur im Abgleich / in Kombination mit allen Registern annähernd aufgeführt werden.

1.4. Zielsetzung

Ziel dieser Dissertation ist es, Erkenntnisse über die Inzidenz, Ätiologie, Symptome / Klinik, Charakteristika, Histologie, Therapie und Prognose pädiatrischer Lungenkarzinome zu gewinnen und darzustellen. Die Ergebnisse sollen zudem die Unterschiede zu den Charakteristika der Pat. und Karzinome im Erwachsenenalter aufzeigen. Diese im Rahmen des STEP-Registers durchgeführte Dissertation soll schließlich auch gemäß der oben dargestellten

Ziele des Registers dazu beitragen, die Versorgungsstrukturen für Kinder und Jugendliche mit der sehr seltenen Tumorentität eines Lungenkarzinoms zu verbessern.

2. Methoden

2.1. Daten aus drei Registern: das ZfKd, DKKR und STEP-Register

Zur Datengewinnung und Auswertung der Lungenkarzinome im Kindes- und Jugendalter im Rahmen dieser Dissertation wurden drei Datenquellen verwendet, um die kindlichen Lungenkarzinome klinisch sowie epidemiologisch umfassend charakterisieren zu können. Für die **klinische Auswertung** wurden die klinischen Daten von Pat. mit einem primären Lungentumor epithelialen Ursprungs, also einem primären Lungenkarzinom, welche im STEP-Register registriert sind, zusammengeführt und ausgewertet. Da das STEP-Register kein epidemiologisches Register ist, wurden für die **epidemiologische Auswertung** Daten von Pat. mit einem primären Lungentumor, unabhängig des Gewebeursprunges, vom ZfKD und DKKR angefordert.

2.1.1. Datenakquise aus dem klinischen STEP-Register

Die klinische Analyse wurde im Rahmen der Publikation „Primary lung carcinoma in children and adolescents – clinical characteristics and outcome of 12 cases from the German registry for rare paediatric tumours (STEP)“ vorgenommen (Voggel et al., 2021).

Zwölf Pat. mit einem Lungenkarzinom konnten mithilfe der Unterlagen des STEP-Registers in die ausführlichere klinische Analyse einbezogen werden. Die Meldung der Pat. im STEP - Register erfolgt durch die behandelnden Kliniken, welche seit 2014 dafür vergütet werden. Von Seiten des STEP-Registers wurden die Kinder / Jugendliche und deren Sorgeberechtigten mittels verschiedener Versionen der Einverständniserklärungen des STEP-Registers informiert und aufgeklärt. Nach Klinikanfrage, Einverständnis der Kinder / Jugendlichen / derer Sorgeberechtigten, anschließender Aufnahme in das Register und Vergabe der STEP - ID erfolgte sukzessive die Übermittlung von nicht tumorspezifischen Fragebögen, welche von den Klinikdokumentaren ausgefüllt wurden. Dabei handelt es sich jeweils um Fragebögen mit folgenden Titel: „basic data and

diagnosis form – solid tumour“, „surgery and pathology form – solid tumour“, „local therapy form – solid tumour“, „therapy form – 1st/2nd/3rd/additional therapy cycle – solid tumour“, „response form – solid tumour“, „end of therapy form – solid tumour“, „event form – solid tumour“ und „follow up form – solid tumours“. Als Beispiel ist der Fragebogen „basic data and diagnosis form – solid tumour“ dem Anhang hinzugefügt. Außerdem lagen zum Teil Arztbriefe, OP-, Pathologie-, Untersuchungsberichte, Chemo- und Strahlentherapieprotokollen sowie Follow – up – Berichte vor. Vor der Auswertung der entsprechenden Daten für diese Dissertation wurden die Einverständniserklärungen der Pat. bzw. deren Sorgeberechtigten nochmals überprüft: Eine schriftliche Einwilligung der eingeschlossenen Pat. bzw. deren Sorgeberechtigten lag vor. Im Anschluss wurden bei Unvollständigkeit ergänzende Dokumente in Form von Arztbriefen, OP-, Pathologie-, Untersuchungsberichten, Chemo- und Strahlentherapieprotokollen sowie Follow – up – Berichten der Pat. über die behandelnden Kliniken angefordert.

Die Einwilligung der Ethikkommission liegt vor: Aktenzeichen 718/2012BO2 (Ethikkommission Tübingen).

2.1.2. Datenakquise aus den epidemiologischen Krebsregistern ZfKd und DKKR

Die Datenakquise aus den epidemiologischen Krebsregistern ZfKd und DKKR wurde zur Nutzung in dieser Dissertation und zur Nutzung in der Publikation „Incidence and characteristics of primary lung malignancies in childhood in Germany: An analysis of population-based data from German cancer registries“ (Abele et al., 2022) durchgeführt.

Mithilfe von Daten, die das ZfKD und das DKKR dieser Auswertung zur Verfügung gestellt hatten, konnten epidemiologische Daten zu pädiatrischen primären Lungentumoren erhoben werden.

Es wurde ein „Antrag zur Nutzung eines Datensatzes des Zentrums für Krebsregisterdaten“ zur Analyse der folgenden Variablen gestellt und genehmigt: Tumorlokalisation nach ICD – O - 3 C34.0 bis C34.9 und D02.2 (Tab.

5), Diagnosejahre 1999 – 2016, Alter bei Diagnose 0 – 19 Jahre alt, Geburtsmonat und – jahr, Geschlecht, Diagnose nach ICD – O - 3, Diagnosemonat und – jahr, Histologiecode nach ICD – O - 3 (Tab. 6), Topographiecode nach ICD - O - 3 (Tab. 5), Dignität, Grading, TNM, Präfix (klinisch / pathologisch), Sterbemonat und -jahr. Die übermittelten Daten von den definierten Fällen zwischen 1999 und 2016 zeigten eine Unvollständigkeit für einige Variablen, vor allem die Angaben zum TNM-Stadium fehlten bei ca. 50% der übermittelten Fälle. Außerdem erfasst das ZfKD erst seit 2009 bundesweit einheitlich die Daten. Zuvor besteht eine Registrierungslücke für Baden – Württemberg (bis 2008) und Hessen (bis 2006). Einige Fälle wurden über Todesbescheinigungen gemeldet, so dass diesen keine eindeutige Histologie zuzuordnen ist.

Ebenso wurde eine Anfrage an das DKKR zum Datenaustausch gestellt. Folgende Variablen der eingeschlossenen Patientenpopulation mit den entsprechenden ICD – O - 3 Codes C34.0 bis C34.9 und D02.2 konnten vom DKKR für diese Analyse zur Verfügung gestellt werden: Geschlecht, Geburtsjahr, Alter bei Diagnose in Jahren, Diagnosemonat und – jahr, Histologiecode nach ICD – O - 3 (Tab. 6), Topographiecode nach ICD - O - 3 (Tab. 5) und das Bundesland. Die Daten stammen insgesamt aus den Jahren 1980-2019. Bis 2008 wurden nur Kinder < 15 Jahren und somit erst ab 2009 Kinder und Jugendliche < 18 Jahren erfasst (Kaatsch et al., 2019).

Die hier beschriebenen angeforderten Datensätze wurden auf die im folgenden Absatz dargestellten und erläuterten Einschlusskriterien aus folgend erklärten Gründen reduziert.

2.1.3. Patientenauswahl: Einschluss- / Ausschlusskriterien

Die klinische Analyse wurde mit denselben Einschlusskriterien im Rahmen der Publikation „Primary lung carcinoma in children and adolescents – clinical characteristics and outcome of 12 cases from the German registry for rare paediatric tumours (STEP)“ vorgenommen (Voggel et al., 2021) vorgenommen. In der Publikation „Incidence and characteristics of primary lung malignancies in childhood in Germany: An analysis of

population-based data from German cancer registries“ (Abele et al., 2022) wurden zur epidemiologischen Analyse größtenteils andere Einschlusskriterien verwendet.

Der Einschluss der Pat. erfolgte nach den in der Tabelle 4 dargestellten Kriterien.

Der klinische Datensatz des STEP - Registers enthält Daten von Pat. zwischen 0 und 17 Jahren, welche zwischen 2009 und 2019 im STEP - Register registriert wurden. Dabei handelt es sich um Pat. mit einem primären Lungentumor epithelialen Charakters, also mit einem primären Lungenkarzinome ohne neuroendokrine Tumoren, welche bereits im MET - Register registriert werden und nicht Teil dieser Arbeit sind. Ausgeschlossen wurden bei der klinischen Auswertung neben den neuroendokrinen Tumoren auch Tumoren wie Pleuropulmonale Blastome, welche bereits im Rahmen von Therapieoptimierungsstudien, Arzneimittelstudien behandelt oder in anderen Registern dokumentiert werden.

Die epidemiologischen Datensätze des ZfKds und DKKRs enthalten jeweils Daten von Pat. mit einem primären Lungentumor, unabhängig des Gewebeursprungs. Um ein Bild über die Epidemiologie der primären Lungentumoren im Kindes- und Jugendalter in Deutschland zu bekommen, wurden die beiden Datensätze des ZfKds und des DKKRs jeweils unabhängig voneinander ausgewertet. Hierfür war es nötig, die Variablen jeweils einzuschränken. Die Daten des ZfKds wurden auf die Jahre 2006 bis 2015 und Patienten < 18 Jahren reduziert. In dem Zeitraum 2006 bis 2015 ist der Datensatz im Vergleich relativ vollständig, bis auf fehlende Daten aus Hessen im Jahr 2006 und fehlende Daten aus Baden-Württemberg bis 2008. Das Patientenalter wurde auf < 18 Jahre festgelegt, um eine mit dem DKKR vergleichbare histologische Aufteilung darstellen zu können. Die Daten des DKKRs wurden reduziert auf die Jahre von 2009 bis 2019, da zuvor nur Pat. < 15 Jahren registriert wurden.

Einschlusskriterien für die klinische Auswertung (Einschlusskriterien des STEP-Registers)	Einschlusskriterien für die epidemiologische Auswertung (Daten des ZfKDs)	Einschlusskriterien für die epidemiologische Auswertung (Daten des DKKR)
Diagnose eines Lungenkarzinoms ohne neuroendokrine Tumoren*	Diagnose eines primären Lungentumors*	Diagnose eines primären Lungentumors*
Erstdiagnose im Alter von 0 bis <18 Jahren	Erstdiagnose im Alter von 0 bis <18 Jahren	Erstdiagnose im Alter von 0 bis <18 Jahren
Diagnosestellung zwischen 2009 und 2019	Diagnosestellung zwischen 2006 und 2015**	Diagnosestellung zwischen 2009*** und 2019
Information, Aufklärung, schriftliche Einwilligung des Pat. beziehungsweise der Sorgeberechtigten nach Einverständniserklärung des STEP-Registers; unterschiedliche Versionen		Information, Aufklärung, schriftliche Einwilligung des Pat. beziehungsweise der Sorgeberechtigten nach Einverständniserklärung des DKKR

STEP-Register = Register für seltene Tumorerkrankungen in der Pädiatrie
ZfKD = Zentrum für Krebsregisterdaten
DKKR = Deutsches Kinderkrebsregister

*Eingeschlossene ICD-O3-Codes: C34.0 – C34.9, D02.2 (s.u.)

**ZfKD: 2006 – 2015 beste annähernde Vollständigkeit der Datenerfassung

***DKKR: vor 2009 nur Registrierung von Pat. <15 Jahren, ab 2009 <18 Jahren, deshalb Einschluss erst ab 2009 bis 2019

Tabelle 4: Einschlusskriterien der in die Analyse aufgenommene Patienten und Patientinnen, Einschlusskriterien des STEP-Registers

2.2. Klassifikation

Die Lungentumoren wurden klassifiziert mittels der internationalen Klassifikation der Krankheiten für die Onkologie, Dritte Ausgabe (ICD – O - 3) und anhand der Topographie- und Morphologiecodes (Tab. 5 und 6). Das Staging wurde anhand der „TNM Klassifikation maligner Tumoren“ der Union for International Cancer Control (UICC), Herausgeber Christian Wittekind, anhand klinischem und pathologischem TNM - Stadium vorgenommen (Wittekind, 2017). Für die klinische Charakterisierung wurden klinische Untersuchungen wie Röntgen-, MRT-, CT-, oder Bronchoskopie-Befunde herangezogen. Für die pathologische Charakterisierung wurden stets die Berichte sowohl der lokalen als auch der zentralen– bzw. Referenzpathologen betrachtet und zwischen Gewebe aus Biopsien und Resektionen unterschieden. Der Grad der Differenzierung durch die Pathologen erfolgte uneinheitlich durch unterschiedliche Gradingssysteme und wurde in dieser Auswertung zusammengeführt und vereinheitlicht (Tab. 7). Falls vorhanden, wurden die tumorgenetischen Untersuchungen miteinbezogen.

<u>Topographie-Code</u>	<u>Beschreibung</u>
C34.0	Hauptbronchus , Carina, Lungenhilus
C34.1	Lungenoberlappen , Lingula, Oberlappenbronchus
C34.2	Lungenmittellappen , Mittellappenbronchus
C34.3	Lungenunterlappen , Unterlappenbronchus
C34.8	Lunge, mehrere Teilbereiche überlappend
C34.9	Lunge o.n.A.
D02.2	Carcinoma in situ: Bronchus und Lunge

o.n.A. = ohne nähere Angabe

ICD – O – 3 = Internationale Klassifikation der Krankheiten für die Onkologie, Dritte Ausgabe

Tabelle 5: ICD – O - 3 Topographie - Codes nach Deutsches Institut für medizinische Dokumentation und Information (DIMDI)

Kategorie	ICD-O-3 Morphologiecode	Morphologie
epitheliale Lungentumoren ohne neuroendokrine Tumoren / Karzinoid	8010/2	Carcinoma in situ
	8010/3	Karzinom
	8020/3	undifferenziertes Karzinom
	8041/3	kleinzelliges Karzinom
	8070/3	Plattenepithelkarzinom
	8140/2	Adenocarcinoma in situ
	8140/3	Adenokarzinom
	8230/3	solides Karzinom
	8250/3	bronchiolo-alveoläres Adenokarzinom
	8260/3	papilläres Adenokarzinom
8430/3	Mukoepidermoides Karzinom	
andere Lungentumoren	8240/3	Karzinoidtumor
	8246/3	neuroendokrines Karzinom
	8249/3	atypischer Karzinoidtumor
	8800/3	Sarkom
	8802/3	Riesenzellsarkom
	8821/1	agressive Fibromatose
	8824/1	Myofibromatose
	8825/1	Myofibroblastentumor
	8825/3	Myofibroblastisches Sarkom
	8827/1	peribronchialer Myofibroblastentumor
	8852/3	myxoides Liposarkom
	8895/3	Myosarkom
	8900/3	Rhabdomyosarkom
	8910/3	embryonales Rhabdomyosarkom
	8920/3	alveoläres Rhabdomyosarkom
	8963/3	maligner Rhabdoidtumor
	8972/3	Lungenblastom
	8973/3	pleuropulmonales Blastom
	9080/3	malignes Teratom
	9260/3	Ewing-Sarkom
9085/3	germinaler Misch tumor	
9133/1	epitheliales Hämangioendotheliom	
9150/1	Hämangioperizytom	
9150/3	malignes Hämangioperizytom	
9540/3	maligner peripherer Nervenscheidentumor	
ungenau Klassifizierung	8000/3	maligne Neoplasie

ICD – O – 3 = Internationale Klassifikation der Krankheiten für die Onkologie, Dritte Ausgabe

Tabelle 6: ICD – O - 3 Histologiecodes, welche innerhalb dieser Auswertung vorkommen
nach: Deutsches Institut für medizinische Dokumentation und Information (DIMDI)

G1	gut differenziert	low grade
G2	moderat differenziert	intermediate grade
G3	wenig differenziert	high grade
G4	undifferenziert	high grade

Tabelle 7: Differenzierung Tumorgewebe, Kongruenz verschiedener Klassifikationen

2.3. Auswertung

2.3.1. Deskriptive Analyse – epidemiologische Analyse

In der Publikation „Incidences and characteristics of primary lung malignancies in childhood in Germany: An analysis of population-based data from German cancer registries“ (Abele et al., 2022) wurde anhand derselben Datensätze ebenfalls eine Analyse der histologischen Subgruppen und der Alters- und Geschlechtsverteilung vorgenommen, jedoch unabhängig dieser Publikation, anhand anderer Einschlusskriterien und anderem Desig). Der Vergleich der Registrierungen wurde in der Publikation anhand der gleichen Einschlusskriterien vorgenommen, jedoch bezogen auf alle Lungentumoren (hier bezogen auf die Lungenkarzinome).

Die Tumormorphologie wurde zur epidemiologischen Auswertung anhand der Daten des ZfKDs und DKKR den Kategorien „primäre Lungenkarzinome“ (epitheliale Malignome, ohne Karzinoide / neuroendokrine Tumoren), „andere Lungentumoren“ (Tumoren aus anderem Ursprungsgewebe, Karzinoide / neuroendokrine Tumoren) und Lungentumoren ohne nähere Angabe (o.n.A.) zugeordnet (Tab. 9). Auf diese Weise wurden die Daten des ZfKDs und DKKR analysiert in Hinblick auf die absoluten Patientenzahlen und die prozentualen Anteile der histologischen Subgruppen (MEC, Adenokarzinom, Plattenepithelkarzinom, kleinzelliges Karzinom, ungenaue Angabe) (Tab. 9). Die Alters- und Geschlechterverteilung der jeweiligen histologischen Subgruppen wurde anhand der Daten des ZfKDs, DKKR und des STEP-Registers vergleichend analysiert (Tab. 10 - 15).

Um eine direkte Vergleichbarkeit der Registrierungen der Register zu schaffen, wurden dafür zusätzlich die Einschlusskriterien der jeweiligen Register analog gestaltet: Einschluss der Pat. aus dem einzig vergleichbaren Zeitraum von 2009 bis 2015. In diesem Zeitraum sind die Meldungen an das ZfKd der einzelnen Landeskrebsregister vollständig, das DKKR erfasste bereits Daten bis < 18 Jahren und das STEP-Register erfasste insgesamt Daten erst ab 2009 (Tab. 16).

2.3.2. Deskriptive Analyse - klinische Analyse

Die klinische Analyse wurde im Rahmen der Publikation „Primary lung carcinoma in children and adolescents – clinical characteristics and outcome of 12 cases from the German registry for rare paediatric tumours (STEP)“ vorgenommen (Voggel et al., 2021).

Die klinischen Daten aus den Fragebögen, Arztbriefen, OP-, Pathologieberichten, Chemo-, Strahlentherapieprotokollen und Follow-up-Berichten der Pat. wurden unter Verwendung der in der Tabelle 8 dargestellten Variablen, mithilfe von Zahlenzuordnungen in eine Exceldatei mit mehreren Excel-Tabelle übertragen.

Die initial vorhandenen Fragebögen sind ausgerichtet auf das STEP - Register und daher nicht Entitätsspezifisch, teilweise unvollständig ausgefüllt oder überhaupt nicht vorhanden. Mit Hilfe der vorhandenen und nachgeforderten Arztbriefe, OP-, Pathologieberichte, Chemo-, Strahlentherapieprotokolle und Follow – up - Berichte konnten die auf den Fragebögen erhobenen Daten verifiziert, für das Lungenkarzinom spezifiziert und die auf den Fragebögen fehlenden Angaben / Daten für diese Dissertation vervollständigt werden.

Die Symptomatik wurde nach Art und Dauer ausgewertet, zwischen Primärtumor – bedingter, Metastasen – bedingter, Allgemein – bzw. paraneoplastischer Symptomatik und inzidenteller Diagnose wurde unterschieden. Außerdem wurde erfasst, ob die Diagnostik / primäre Behandlung in einem nicht spezialisierten Haus ohne pädiatrische Onkologie erfolgte. Bezüglich der Therapiemodalitäten wurden OP, Chemo-, Radio- und zielgerichtete Therapie ausgewertet. In der Auswertung der OP – Berichte wurde zwischen Biopsien und Resektionen

unterschieden. Bei den Pathologiebefunden wurde unterschieden zwischen den Befunden der lokalen und der zentralen bzw. Referenz-Pathologen, welche mit dem STEP-Register kooperieren. Ob die Therapiemodalitäten in neoadjuvanter oder adjuvanter Situation vorgenommen wurde, wurde mit in die Auswertung miteinbezogen. Insgesamt wurde bei allen drei beschriebenen Therapiemodalitäten betrachtet, ob diese nach kurativer oder palliativer Intention vorgenommen wurden.

<u>Name der Tabelle</u>	<u>Variablen</u>
Patientenidentifikation	Geschlecht Alter bei Diagnose
Patientencharakteristika	genaue Diagnose (Tumorart) Symptome Paraneoplasien erste Bildgebung primäre Falschdiagnose Therapie der primären Falschdiagnose Vorerkrankungen Familienanamnese Medikamenteneinnahme Ethnie Schwangerschaftsverlauf
Tumorcharakteristika	genaue Lokalisation (ICD-O-3, Körperseite) Ausbreitung Infiltration Ergüsse Bildgebung welche zur richtigen Diagnose führte Lymphknotenstatus und dessen Diagnostik Metastasenstatus und dessen Diagnostik TNM, AJCC
Metastasen	Bildgebung Lokalisation Anzahl
Tumormarker	β -HCG, Inhibin, LDH, AFP, NSE, Hydroxindolencetic, CEA, Chromogranin All
Therapie	OP/Chemotherapie/Bestrahlung/zielgerichtete Therapie
Operationen: erste, weitere	Resektion (Typ, Lokalisation, Residuen, Zugang, Lymphadenektomie) oder Biopsie (Typ, Lokalisation, Biopsieziel) Neoadjuvanz Komplikationen

Tabelle 8: verwendete Variablen in der Excel-Tabelle zur Auswertung, Fortsetzung auf Seite 34. ICD – O – 3 = Internationale Klassifikation der Krankheiten für die Onkologie, Dritte Ausgabe, TNM = Tumor Lymphknoten Metastasen, AJCC = Gemeinschaftliches Amerikanisches Krebs Komitee, ICC = Internationale Klassifikation für Kinderkrebs

<u>Name der Tabelle</u>	<u>Variablen</u>
Pathologie	ICD-O-3 AJCC ICC Material Größe Strukturen/Gewebe Vaskularisation TNM Residuen Abstand Grading Tumorgenetik
Chemotherapie	Medikament dessen Applikationsart und -dosis Zeitraum Status vor und nach der Chemotherapie Komplikationen/Events
Radiotherapie	Methode Bestrahlungsgebiet Status vor und nach Radiotherapie
zielgerichtete Therapie	Molekulare Marker Medikament und dessen Applikation und Dosis Status davor und danach
End of therapy	Letzte Therapie frühzeitiger Abbruch und dessen Grund Remission Langzeitfolgen
Follow up	Patientenstatus (lebend/tot) Tumorstatus (Remission, Rückfall, Progress, Stabil) neue Diagnose Langzeitfolgen und dessen Gründe evtl. Todesursache
Event form	Typ (Progress/Rückfall/zweites Malignom/Tod/andere) Ursachen evtl. Art Zweitmalignom letzter Status Diagnostik des Events (Symptome/bei Follow up) Langzeitmedikation
Keimbahngenetik	Verfügbarkeit Art

Fortetzung Tabelle Seite 35

2.3.3. Überlebenskurven

Die Überlebenszeitanalyse wurde im Rahmen der Publikation „Primary lung carcinoma in children and adolescents – clinical characteristics and outcome of 12 cases from the German registry for rare paediatric tumours (STEP)“ vorgenommen (Voggel et al., 2021).

Die Überlebenszeitanalyse wurde mit den Daten der Pat. des STEP-Registers anhand der Kaplan-Meier-Methode durchgeführt. Hierfür wurde unterschieden für MECs und non – MECs (entsprechend Adenokarzinome, Plattenepithelkarzinome und adenosquamöses Karzinom). Das Gesamtüberleben (OS) wurde definiert als Intervall zwischen dem Erstdiagnosedatum und dem letzten Follow – up bzw. dem Tod. Hierfür wurde das letzte verfügbare Follow – up des Pat. mit Angaben zu Krankheitsstatus und Datum des letzten Vorstellungstermins verwendet. Für die Pat. mit einem MEC wurde der Mittelwert des OS berechnet.

3. Ergebnisse

3.1. Epidemiologie

In der Publikation „Incidences and characteristics of primary lung malignancies in childhood in Germany: An analysis of population-based data from German cancer registries“ (Abele et al., 2022) wurde anhand derselben Datensätze ebenfalls eine Analyse der histologischen Subgruppen und der Alters- und Geschlechtsverteilung vorgenommen, jedoch unabhängig dieser Publikation, anhand anderer Einschlusskriterien und anderem Design. Der Vergleich der einzelnen Registrierungen wurde in der Publikation anhand der gleichen Einschlusskriterien vorgenommen, jedoch bezogen auf alle Lungentumoren (hier bezogen auf die Lungenkarzinome).

3.1.1. Histologische Aufteilung der Lungentumoren in Deutschland anhand Daten des ZfKDs und des DKKR

Die histologische Aufteilung der Lungentumoren in Deutschland anhand der Datensätze des DKKR und des ZfKDs ist in Tab. 9 dargestellt. In den Datensätzen beider epidemiologischen Register bilden die primären Lungenkarzinome einen etwa gleich großen Anteil von rund 20 % der Lungentumoren bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren.

Ein deutlicher Unterschied macht sich bemerkbar bei der Betrachtung der einzelnen Tumorarten in der Gruppe der „primären Lungenkarzinome“. Während das MEC im Datensatz des DKKR den größten Anteil bildet, so nimmt in dem Datensatz des ZfKDs das Adenokarzinom diese führende Position ein. Beim DKKR wurde kein einziger Pat. mit einem kleinzelligen Karzinom gemeldet. Zusammengefasst ist im Datensatz des DKKR das MEC am häufigsten, gefolgt vom Plattenepithelkarzinom und Adenokarzinom. Im Datensatz des ZfKDs ist das Adenokarzinom am häufigsten, gefolgt von den kleinzelligen Karzinomen, dem MEC und dem Plattenepithelkarzinom.

DKKR

Kategorie	n	Anteil
primäre Lungenkarzinome	11	19,30%
andere Lungentumoren	46	80,70%
gesamt	57	

primäre Lungenkarzinome	n	Anteil
Plattenepithelkarzinom	3	27,27%
Adenokarzinom	2	18,18%
MEC	5	45,45%
Karzinome o.n.A.	1	9,09%
gesamt	11	

ZfKd

Kategorie	n	Anteil
primäre Lungenkarzinome	22	20,56%
andere Lungentumoren	46	42,99%
Lungentumoren o.n.A.	39	36,45%
gesamt	107	

primäre Lungenkarzinome	n	Anteil
Plattenepithelkarzinom	2	10,00%
Adenokarzinom	8	35,00%
MEC	4	20,00%
kleinzelliges Karzinom	5	25,00%
Karzinome o.n.A.	3	10,00%
gesamt	22	

n = Anzahl

o.n.A. = ohne nähere Angabe

MEC = mukoepidermoides Karzinom

ZfKD = Zentrum für Krebsregisterdaten

DKKR = Deutsches Kinderkrebsregister

“andere Lungentumoren”: die Daten des DKKR enthalten u.a. inflammatorische myofibroblastische Tumoren, bei den Daten des ZfKDs fehlen diese.

Tabelle 9: Histologische Aufteilung der malignen Lungentumoren bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland anhand von Daten des DKKR (2009 bis 2019) und des ZfKDs (2006 bis 2015)

3.1.2. Patientencharakteristika: die epidemiologischen Register und das STEP - Register im Vergleich

Die Zahlen aus dem STEP - Register der folgenden Absätze wurden bereits veröffentlicht in „Primary lung carcinoma in children and adolescents – clinical characteristics and outcome of 12 cases from the German registry for rare paediatric tumours (STEP)“ (Voggel et al., 2021).

Das mediane Alter der beim DKKR gemeldeten Pat. mit einem primären Lungenkarzinom beträgt 14 Jahre (Mittelwert 12,5 Jahre). Bei den im ZfKD registrierten Pat. beträgt das mediane Alter 14,5 Jahre (Mittelwert 10 Jahre) und beim STEP - Register 13,5 Jahre (Mittelwert 12 Jahre).

Die Altersspanne der Pat. mit einem Plattenepithelkarzinom erstreckt sich von 0 bis 16 Jahren mit einem Median von 16 Jahren. Bei den Pat. mit einem Adenokarzinom beträgt der Alters-Median 16 bis 17 Jahre in allen drei Registern. Bei den pädiatrischen Pat. mit einem MEC ist die Altersspanne in unseren Datensätzen größer im Vergleich zum Plattenepithel- und Adenokarzinom. Sie reicht von 4 bis einschließlich 17 Jahren. Das mediane Alter der Pat. mit einem MEC unterscheidet sich in den drei Datensätzen voneinander mit 14 Jahren beim DKKR, 16,5 Jahren beim ZfKD und 10 Jahren beim STEP-Register. Dem ZfKD wurden fünf Fälle von Pat. mit einem kleinzelligen Lungenkarzinom mit einer Altersspanne von 0 bis 13 Jahren gemeldet (Tab. 10 - 12).

In allen drei Datensätzen ist das männliche Geschlecht dominant mit einem Anteil von 64-77% (Tab. 13 - 15). Dies zeigt sich auch bei den Pat. mit einem MEC, bei welchen das männliche Geschlecht einen Anteil von 75% bis 86%, je nach Datensatz, ausmacht. Mit einem Anteil von 75 % ist das männliche Geschlecht bei den Pat. mit einem Adenokarzinom aus den Daten des ZfKDs dominant. In den anderen beiden Datensätzen (DKKR, STEP - Register) macht das männliche und weibliche Geschlecht bei den Pat. mit einem Adenokarzinom jeweils 50% aus bei jeweils zwei gemeldeten Fällen. Bei den Pat. mit einem Plattenepithelkarzinom unterscheiden sich die drei Datensätze in der Geschlechterverteilung voneinander. Während beim DKKR zwei der drei Pat.

Mädchen sind, sind beide gemeldete Fälle beim ZfKD Jungen und beim STEP - Register sind jeweils ein Junge und ein Mädchen registriert. In der Gruppe der kleinzelligen Lungenkarzinome, welche nur beim ZfKD registriert wurden, dominiert ebenfalls das männliche Geschlecht mit einem Anteil von 80%. Der einzige Pat. mit einem adenosquamösen Karzinom beim STEP-Register ist ein Mädchen.

	Plattenepithelkarzinom	Adenokarzinom	MEC	o.n.A.
Alter	11	15	4	9
	16	17	6	
	16		14	
			14	
			16	

MEC = mukoepidermoides Karzinom

o.n.A. = ohne nähere Angabe

Tabelle 10: Alter der Patienten und Patientinnen mit primären Lungenkarzinomen bei Diagnose, Datensatz DKKR (Deutsches Kinderkrebsregister) von 2009 bis 2019

	Plattenepithelkarzinom	Adenokarzinom	MEC	kleinzelliges Karzinom	o.n.A.
Alter	0	0	6	0	0
	16	12	16	0	0
		16	17	0	17
		17	17	9	
		17		13	
		17			
		17			
		17			

MEC = mukoepidermoides Karzinom

o.n.A. = ohne nähere Angabe

Tabelle 11: Alter der Patienten und Patientinnen mit primären Lungenkarzinomen bei Diagnose, Datensatz ZfKD (Zentrum für Krebsregisterdaten) 2006 bis 2015

	Plattenepithelkarzinom	Adenokarzinom	adenosquamöses Karzinom	MEC
Alter	16	16	8	4
	16	17		6
				9
				10
				13
				14
				14

MEC = mukoepidermoides Karzinom

Tabelle 12: Alter der Pat. mit primären Lungenkarzinomen bei Diagnose, Datensatz STEP-Register (Register für seltene Tumorerkrankungen in der Pädiatrie) von 2009 bis 2019 nach Voggel und Kollegen (Voggel et al., 2021)

<u>Geschlecht</u>		m	w
Plattenepithelkarzinom	n	1	2
	%	33%	66%
Adenokarzinom	n	1	1
	%	50%	50%
Mukoepidermoides Karzinom	n	4	1
	%	80%	20%
Karzinom o.n.A.	n	1	0
	%	100%	0%
Gesamt Lungenkarzinom	n	7	4
	%	64%	36%

n = Anzahl

o.n.A. = ohne nähere Angabe

Tabelle 13: Geschlechterverteilung der einzelnen histologischen Subgruppen anhand der Daten des DKKR (Deutsches Kinderkrebsregister) von 2009 bis 2019

<u>Geschlecht</u>		m	w
Plattenepithelkarzinom	n	2	0
	%	100%	0%
Adenokarzinom	n	6	2
	%	75%	25%
Mukoepidermoides Karzinom	n	3	1
	%	75%	25%
Kleinzelliges Karzinom	n	4	1
	%	80%	20%
Karzinom o.n.A.	n	2	1
	%	66%	33%
Gesamt Lungenkarzinom	n	17	5
	%	77%	23%

n = Anzahl

o.n.A. = ohne nähere Angabe

Tabelle 14: Geschlechterverteilung der einzelnen histologischen Subgruppen anhand der Daten des ZfKDs (Zentrum für Krebsregisterdaten) von 2006 bis 2015

<u>Geschlecht</u>		m	w
Plattenepithelkarzinom	n	1	1
	%	50%	50%
Adenokarzinom	n	1	1
	%	50%	50%
Mukoepidermoides Karzinom	n	6	1
	%	86%	14%
adenosquamöses Karzinom	n	0	1
	%	0%	100%
Gesamt Lungenkarzinom	n	8	4
	%	67%	33%

n = Anzahl

Tabelle 15: Geschlechterverteilung der einzelnen histologischen Subgruppen anhand der Daten des STEP-Registers (Register für seltene Tumorerkrankungen in der Pädiatrie) von 2009 bis 2019, nach Voggel und Kollegen (Voggel et al., 2021)

3.1.3. Vergleich der Registrierungszahlen zwischen den epidemiologischen Registern ZfKD und DKKR sowie dem klinischen STEP - Register

Die Zahlen aus dem STEP - Register im folgenden Absatz wurden bereits veröffentlicht in „Primary lung carcinoma in children and adolescents – clinical characteristics and outcome of 12 cases from the German registry for rare paediatric tumours (STEP)“ (Voggel et al., 2021). Die Zahlen aus dem ZfKD und DKKR des folgenden Absatzes wurden bereits veröffentlicht in der Publikation „Incidences and characteristics of primary lung malignancies in childhood in Germany: An analysis of population-based data from German cancer registries“ (Abele et al., 2022).

Im Vergleich der einzelnen Registrierungen zwischen dem DKKR und dem STEP - Register weisen diese, bis auf einen Unterschied bei den Adenokarzinomen, die gleiche Anzahl an Meldungen mit einer Gesamtzahl von fünf bzw. sechs Pat. mit einem primären Lungenkarzinom < 18 Jahren vor. Auch die Angaben der genauen Histologiecodes dieser Pat. sind miteinander vergleichbar. Die Anzahl der Meldungen von Pat. < 18 Jahren mit einem primären Lungenkarzinom zwischen 2009 und 2015 an das ZfKD ist deutlich abweichend von den Meldungen an das DKKR und STEP - Register. Die meisten Meldungen beim ZfKD fallen auf Pat. mit einem Adenokarzinom, während bei den anderen beiden Registern das MEC den größten Anteil ausmacht. Dem ZfKD wurden drei Pat. im Alter von null Jahren mit einem kleinzelligen Lungenkarzinom gemeldet, welche beim DKKR und STEP - Register komplett fehlen.

	DKKR	ZfKD	STEP
Plattenepithelkarzinom	1	2	1
Adenokarzinom	1	6	2
MEC	3	4	3
kleinzelliges Lungenkarzinom	0	3	0
gesamt	5	15	6

MEC = mukoepidermoides Karzinom

DKKR = deutsches Kinderkrebsregister

ZfKD = Zentrum für Krebsregisterdaten

STEP = Register für seltene Tumorerkrankungen in der Pädiatrie

Tabelle 16: Direkter Vergleich der Registrierungen im DKKR, ZfKD, STEP - Register 2009 bis 2015 in gemeldeten Fällen (n) pro Register und Histologie

3.2. Klinische Auswertung der Daten des STEP - Registers

In Tabelle 17 sind die klinischen Daten von zwölf Pat. dargestellt, welche zwischen 2009 und 2019 beim STEP - Register mit der Diagnose eines primären Lungenkarzinoms registriert wurden.

3.2.1. Histologie

Die histologische Aufteilung wurde bereits veröffentlicht in „Primary lung carcinoma in children and adolescents – clinical characteristics and outcome of 12 cases from the German registry for rare paediatric tumours (STEP)“ (Voggel et al., 2021).

Die Diagnose eines MEC bildet mit sieben Fällen den größten Anteil, gefolgt von jeweils zwei Fällen mit einem Adeno- und Plattenepithelkarzinom und einem Fall mit einem adenosquamösen Karzinom. Acht Pat. wurden primär fehldiagnostiziert. Bei fünf der zwölf Pat. war ein Pathologiebericht von einem der Referenz-Pathologen vorhanden (Voggel et al., 2021).

3.2.2. Patientencharakteristika

Die Tabelle 17 in englischer Sprache, die Angaben über die Krebsprädisposition und über die Familienanamnese der Pat. wurden bereits veröffentlicht in „Primary lung carcinoma in children and adolescents – clinical characteristics and outcome of 12 cases from the German registry for rare paediatric tumours (STEP)“ (Voggel et al., 2021).

Die Tabelle 17 beschreibt die klinischen Charakteristika der eingeschlossenen Patienten im Detail.

Die Dauer der Symptome vor Erstdiagnose war im Mittel 2 Monate. In den meisten Fällen wurde die maligne Erkrankung für eine Atemwegsinfektion wie Bronchitis, Pneumonie oder Tuberkulose gehalten.

Hinweise auf ein Krebsprädispositionssyndrom wurden durch Analyse der Familienanamnese gesucht. Diese war bei sechs Pat. unauffällig. Der Großvater

väterlicherseits von Pat. 1 hatte ein Bronchialkarzinom, die Großmutter und Tante mütterlicherseits von ihm hatten ein Nierenkarzinom. Die Mutter von Pat. 13 hatte bereits vor ihrem 35. Lebensjahr ein Mammakarzinom. Die Familienhistorie der übrigen vier Pat. ist uns nicht bekannt. Eine Testung von Keimbahnmutationen wurde so gut wie nie vorgenommen. Lediglich die Testung eines Pat. auf ein von – Hippel – Lindau – Syndrom (VHL) fiel negativ aus. Die Intention hierfür war ein Fallbericht in der Literatur in der eine Assoziation des VHLs mit dem MEC vermutet wird.

3.2.3. MEC

Die Ergebnisse zum MEC wurden bereits veröffentlicht in „Primary lung carcinoma in children and adolescents – clinical characteristics and outcome of 12 cases from the German registry for rare paediatric tumours (STEP)“ (Voggel et al., 2021).

Sieben Pat. im Alter zwischen vier und 14 Jahren mit einem Median von zehn Jahren wurden mit einem MEC diagnostiziert. Dabei handelt es sich mit 86% vorwiegend um Jungen. Die Zeit von Symptombeginn bis zur richtigen Diagnose reichte von zwei Wochen bis zu fünf Monaten. Es wurden Symptome wie Husten, Giemen, Stridor und Dyspnoe beschrieben. Jeweils drei Tumore lagen im Haupt- oder Oberlappenbronchus. Bei sechs Pat. war der Tumor gut differenziert, während die Differenzierung des Tumors eines Pat. eine intermediäre Ausprägung aufzeigte. Alle sieben Pat. hatten weder Lymphknoten- noch Fernmetastasen. Bei allen Pat. konnte eine R0 – Resektion (mikroskopisch keine Residuen) erreicht werden. Drei Pat. bekamen zusätzlich eine komplette Lymphadenektomie. Die sieben Pat. blieben alle, bis einschließlich zu ihrem letztem Follow – up, in kompletter Remission. Die mittlere Dauer bis zum letzten Follow - up beträgt 33 Monate mit einem Intervall von 12 bis 66 Monaten. Bei drei Pat. wurde eine MAML2 Translokation detektiert. Bei den anderen vier Pat. ist nicht bekannt, ob eine Tumorgenetik durchgeführt wurde. Ein Patient, welcher einen Alpha1 – Antitrypsin - Mangel hat, entwickelte im Alter von 16 Jahren, drei Jahre nach der MEC Diagnose, ein Prolaktinom.

3.2.4. Plattenepithelkarzinom

Die Ergebnisse zum Plattenepithelkarzinom wurden bereits veröffentlicht in „Primary lung carcinoma in children and adolescents – clinical characteristics and outcome of 12 cases from the German registry for rare paediatric tumours (STEP)” (Voggel et al., 2021).

Seit 2009 wurden zwei Jugendliche im Alter von 16 Jahren mit einem Plattenepithelkarzinom im STEP – Register registriert. Die Symptome Husten, Stridor, Hämoptysen, Schmerzen, Erschöpfung und Symptome durch Metastasen dauerten ca. einen Monat lang an, bevor die Diagnose gestellt wurde. Bei beiden Pat. hat sich der Tumor über mehrere Lappen ausgebreitet, beide hatten Fernmetastasen und wurden somit in einem bereits fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert. Sie wurden primär palliativ behandelt. Bei einem Pat. wurde eine Metastasektomie zur Symptomkontrolle und eine Chemotherapie nach NSCLC Protokoll 2009 für Erwachsene vorgenommen. Dabei wurde die Chemotherapie mit mehreren Blöcken Cisplatin und Gemcitabin begonnen, bei Therapieversagen im Verlauf auf Docetaxel umgestellt und schließlich rasch beendet mit dem Fokus auf eine palliative Betreuung. Auch die andere Patientin erhielt eine Chemotherapie mit zwei Blöcken Carboplatin und Etoposid. Bei beiden kam es unter Chemotherapie zu einem Progress der Erkrankung. Des Weiteren erhielten beide eine palliative Radiotherapie mit der Zielstruktur Metastasen zur Symptomkontrolle. Eine Patientin litt an dem Mohr-Syndrom II als Grunderkrankung. Ein Pat. wurde negativ auf eine EGFR – und KRAS - Mutation getestet. Sie starben aufgrund des Fortschreitens der Erkrankung schließlich zwei bzw. zehn Monate nach Erstdiagnose.

3.2.5. Adenokarzinom

Die Ergebnisse zum Adenokarzinom wurden bereits veröffentlicht in „Primary lung carcinoma in children and adolescents – clinical characteristics and outcome of 12 cases from the German registry for rare paediatric tumours (STEP)” (Voggel et al., 2021).

Ein 16 – jähriges Mädchen und ein 17 – jähriger Junge mit einem Adenokarzinom der Lunge wurden seit 2009 dem STEP – Register gemeldet. Die Symptomatik bestand hauptsächlich aus Husten, Erschöpfung, Schmerzen und Dyspnoe. Bei

dem Mädchen befand sich der Tumor im rechten Unterlappen. Keine Lymphknoten- bzw. Fernmetastasen konnten gefunden werden. Durch eine Resektion mit Lymphadenektomie konnte R0 und nach der adjuvanten Chemotherapie eine komplette Remission (CR) erreicht werden. Bei dem Jungen ist die exakte Lokalisation des Primärtumors nicht bekannt. Jedoch wies er Lymphknoten- und kontralaterale Lungenmetastasen auf. Diese waren bei seinem letzten Follow-up nach 30 Monaten noch stabil. Er erhielt mehrfache Resektionen und mehrfache Chemotherapie-Regimes. Ein „stable disease“ (SD) konnte nach der initialen Operation und vier Zyklen Chemotherapie mit Cisplatin und Bevacizumab erreicht werden. Nach der Gabe von vier Zyklen Pemetrexed und Bevacizumab partielle Remission (PR) und durch zusätzliche Re-Resektionen konnte schließlich eine CR erreicht werden, welche bei seinem letzten Follow - up, 51 Monate nach Diagnosestellung, anhaltend war. Bei der molekulargenetischen Analyse war einer der Pat. negativ für eine EGFR – Mutation und ALK – Translokation (Tab. 17), bei dem Anderen ist unklar, ob eine Tumorgenetik durchgeführt wurde.

3.2.6. Adenosquamöses Karzinom

Die Ergebnisse zum adenosquamösen Karzinom wurden bereits veröffentlicht in „Primary lung carcinoma in children and adolescents – clinical characteristics and outcome of 12 cases from the German registry for rare paediatric tumours (STEP)“ (Vogel et al., 2021).

Ein achtjähriges Mädchen mit einem adenosquamösen Karzinom wurde dem STEP - Register seit 2009 gemeldet. Sie leidet an einer rekurrenten respiratorischen Papillomatose (RRP) als Grunderkrankung und ist HPV 11 positiv. Der Tumor wurde inzidentell während einer Routinebronchoskopie im rechten Oberlappen entdeckt. Ipsilateral wurden Lymphknotenmetastasen diagnostiziert, jedoch keine Fernmetastasen. Durch eine Resektion und komplette Lymphadenektomie konnte R0 erreicht werden. Außerdem erhielt die Patientin eine adjuvante Chemo- und Radiotherapie. Eine Medikation mit Bevacizumab als Teil der Papillomatose - Therapie wurde fortgeführt. Die molekulargenetischen Testungen mithilfe eines Panels auf ALK, BRAF, EGFR,

ERBB2, KRAS, MET, PIK3CA, RET und TP53 und die Testung von PDL1 waren negativ. P53 war jedoch in dem Gewebe überexprimiert und hoch positiv. Bei ihrem letzten Follow – up, 31 Monate nach Diagnosestellung, befand sich die Pat. in kompletter Remission. Regelmäßig, alle drei Monate, bekommt die Pat. eine Kontrolluntersuchung. In diesen konnte bisher kein Rezidiv bzw. Zweitmalignom gesichert werden.

<u>ID</u>	<u>Geschlecht</u>	<u>Alter bei Diagnose</u>	<u>Histologie</u>	<u>Symptome</u> (Dauer)	<u>Lage</u>	<u>TNM</u>	<u>UICC</u>	<u>Differenzierung</u>	<u>lokale Therapie</u>	<u>Chemotherapie, adjuvant</u> (*neoadjuvant und adjuvant), <u>Ansprechen</u>	<u>Outcome</u> (letztes Follow-up, X Monate nach Diagnose)	<u>Vorerkrankungen, Molekulargenetik</u>	<u>Keimbahn-genetik</u>
1	m	6	MEC	Dyspnoe, Stridor (2 Mo.)	rechter Oberlappen	T1bN0M0	IA2	G1	Resektion (R0)	–	NOD (66)		
2	m	13	MEC	Dyspnoe, Husten (5 Mo.)	rechts, genaue Lokalisation unbekannt	T3N0M0	IIB	–	Resektion (R0), komplette Lymphadenektomie	–	NOD (58)	Alpha-1 Antitrypsin-Mangel	
3	m	14	MEC	Husten (2 Mo.)	linker Oberlappen	T1bN0M0	IA	G1	Resektion (R0)	–	NOD (47)		
4	w	10	MEC	Giemen, Stridor (3 Mo.)	linker Oberlappen	T1aN0M0	IA1	G1	Resektion, komplette Lymphadenektomie (R0)	–	NOD (20)		
5	m	9	MEC	Husten (2 Wochen)	linker Hauptbronchus	T2bN0M0	IIA	G2	Resektion (R0)	–	NOD (14)	CRTC1-MAML2-Translokation	kein VHL
6	m	14	MEC	Erschöpfung (3 Mo.)	linker Hauptbronchus	T1bN0M0	IA2	G1	Resektion (R0), komplette Lymphadenektomie	–	NOD (16)	MAML2 Bruch	
7	m	4	MEC	Dyspnoe, Stridor (3 Mo.)	linker Hauptbronchus	T2N0M0	–	G1	Resektion (R0)	–	NOD (12)	MAML2 Bruch, Entwicklungsdefizit	SHOX-Mutation

m, männlich; w, weiblich; MEC, mukoepidermoides Karzinom; G1, gut differenziert (low grade); G2, moderat differenziert (intermediate grade); G3, wenig differenziert (high grade); G4, undifferenziert (high grade); Rtx, Radiotherapie; PD, progressive disease; CR, complete response; SD, stable disease; PR, partial response, DOD, dead of disease; NOD, no signs of disease; VHL, von-Hippel-Lindau-Syndrome

Fortsetzung auf folgender Seite

Tabelle 17: klinische Charakteristika der Pat. mit einem Lungenkarzinom aus dem STEP-Register; die Tabelle wurde bereits in englischer Sprache veröffentlicht in „Primary lung carcinoma in children and adolescents – clinical characteristics and outcome of 12 cases from the German registry for rare paediatric tumours (STEP)“ (Voggel et al., 2021)

<u>ID</u>	<u>Geschlecht</u>	<u>Alter bei Diagnose</u>	<u>Histologie</u>	<u>Symptome</u> (Dauer)	<u>Lage</u>	<u>TNM</u>	<u>UICC</u>	<u>Differenzierung</u>	<u>lokale Therapie</u>	<u>Chemotherapie, adjuvant</u> (*neoadjuvant und adjuvant), <u>Ansprechen</u>	<u>Outcome</u> (letztes Follow-up, X Monate nach Diagnose)	<u>Vorerkrankungen, Molekulargenetik</u>	<u>Keimbahn-genetik</u>
8	m	16	Plattenepithelkarzinom	Husten, Stridor, Hämoptysen, Metastasensymptomatik (1 Mo.)	linke Lunge, überlappend	T4N3M1c (Knochenmetastasen)	IVB	G2	Metastasektomie, Remetastasektomie, palliative Rtx Metastasen (> 60Gy)	Cisplatin, Gemcitabin / Docetaxel (NSCLC Protokoll 2009), PD	DOD (10)	EGFR, KRAS negativ	
9	w	16	Plattenepithelkarzinom	Schmerzen, Erschöpfung, Hämoptysen, Anorexie (1 Mo.)	rechte Lunge, überlappend	T4NxM1c (ZNS-, Knochenmetastasen)	IVB	G3	Palliative Rtx Metastasen (30Gy)	Carboplatin, Etoposid, PD	DOD (2)	Mohr-Syndrom II	
10	w	16	Adenokarzinom	Husten, Erschöpfung	rechter Unterlappen	T2aN0M0	IB	G1	Resektion (R0), Lymphadenektomie	Cisplatin / Carboplatin, Vinorelbin (NSCLC Protokoll), CR	NOD (30)		
11	m	17	Adenokarzinom	Schmerzen, Dyspnoe (3 Tage)	bilateral, exakte Lokalisation unbekannt	T3N2M1a (kontralaterale Lungenmetastasen)	IVA	G1/G2	Resektion, 2malige Reresektion (RX), Lymphknotensampling	Cisplatin, Bevacizumab, SD; Pemetrexed, Bevacizumab, PR *	NOD (51)	EGFR, ALK negativ	
12	w	8	Adenosquamöses Karzinom	inzidentielle Diagnose	rechter Oberlappen	T1bN1M0	IIB	G1	Resektion (R0), komplette Lymphadenektomie, Rtx (54 Gy)	Cisplatin, Vinorelbin; Bevacizumab	NOD (31)	Rekurrierende respiratorische Papillomatose, PDL 1 negativ, Panel negativ	

m, männlich; w, weiblich; MEC, mukoepidermoides Karzinom; G1, gut differenziert (low grade); G2, moderat differenziert (intermediate grade); G3, wenig differenziert (high grade); G4, undifferenziert (high grade); Rtx, Radiotherapie; PD, progressive disease; CR, complete response; SD, stable disease; PR, partial response, DOD, dead of disease; NOD, no signs of disease; VHL, von-Hippel-Lindau-Syndrome

Fortsetzung von Tabelle Seite 50

3.2.7. Prognose

Die Ergebnisse und Abbildung zur Prognose wurden bereits veröffentlicht in „Primary lung carcinoma in children and adolescents – clinical characteristics and outcome of 12 cases from the German registry for rare paediatric tumours (STEP)“ (Voggel et al., 2021).

In der Abbildung 1 ist die Überlebensfunktion der Pat. dieser Fallserie dargestellt.

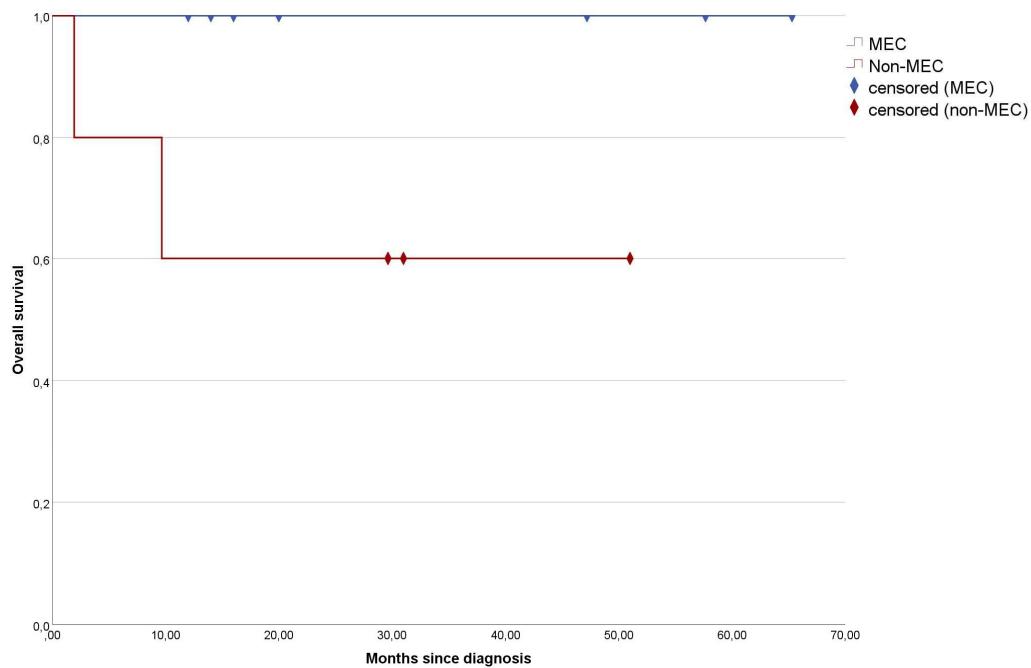


Abbildung 1: Überlebensfunktion der Pat. aufgeteilt in die Kategorien MEC, nicht-MEC (= non-MEC, = Pat. mit einem Plattenepithelkarzinom, Adenokarzinom, adenosquamöses Karzinom); die Abbildung wurde bereits veröffentlicht in „Primary lung carcinoma in children and adolescents – clinical characteristics and outcome of 12 cases from the German registry for rare paediatric tumours (STEP)“ (Voggel et al., 2021)

4. Diskussion

Beim Vergleich der Daten von Pat. mit Lungenkarzinom zwischen Erwachsenen und Kindern / Jugendlichen fallen sowohl epidemiologische und klinische Gemeinsamkeiten als auch Unterschiede auf. Jedoch herrscht eine sehr ungleiche Datenlage vor. Während für Erwachsene eine sehr hohe Anzahl an Veröffentlichungen zu den verschiedenen Lungenkarzinom - Entitäten vorhanden ist, stetig neue Therapieansätze in klinischen Studien getestet werden und Leitlinien etabliert wurden, ist es umso schwieriger Fallberichte oder -serien über das Lungenkarzinom bei Kindern und Jugendlichen zu finden, geschweige denn Evidenz - basierte Empfehlungen (Voggel et al., 2021). Geschuldet durch die Seltenheit dieser Erkrankung ist es schwierig, eine ausreichend große und repräsentative klinische Datenpopulation zu generieren, um eine valide Evidenz zu erlangen. Trotz dieser Einschränkungen ist es durch die hier vorgenommene epidemiologische und klinische Auswertung über das Lungenkarzinom im Kindes- und Jugendalter möglich, ein Bild über das Lungenkarzinom in der Pädiatrie zu präsentieren und Vergleiche mit der wenigen bereits vorhandenen Literatur vorzunehmen. Es ist dabei wichtig, sich immer wieder vor Augen zu halten, dass Kinder keine kleinen Erwachsenen sind.

4.1. Epidemiologie in Deutschland

In der Publikation „Incidence and characteristics of primary lung malignancies in childhood in Germany: An analysis of population-based data from German cancer registries“ (Abele et al., 2022) wurde anhand derselben Datensätze ebenfalls eine Analyse der histologischen Subgruppen und der Alters- und Geschlechtsverteilung vorgenommen, jedoch unabhängig von dieser Publikation, anhand anderer Einschlusskriterien und anderem Design. Der Vergleich der Registrierungszahlen wurde in der Publikation anhand der gleichen Einschlusskriterien vorgenommen, jedoch bezogen auf alle Lungentumoren (hier bezogen auf die Lungenkarzinome).

Die Inzidenz von Lungentumoren in der Pädiatrie unterscheidet sich laut bereits veröffentlichter Literatur deutlich von der der Erwachsenen (Abele et al., 2022,

Neville et al., 2009, RKI, 2016). Die aktuelle Veröffentlichung von Abele und Kollegen über die Inzidenz und Charakteristika von Lungentumoren bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland führt eine Inzidenz der Lungenkarzinome von 0,173 pro 1.000.000 in Deutschland an (Abele et al., 2022). Für die USA berechneten Neville und Kollegen aus den Daten des SEER-Registers eine Inzidenz in der Pädiatrie von 0,49 pro 1.000.000 (Neville et al., 2009). Die Definition der seltenen Tumoren mit einer Inzidenz von $< 2 / 1.000.000$ von Ferrari und Kollegen ist somit sowohl für die nationalen als auch für die internationalen Daten für die Lungenkarzinome in der Pädiatrie erfüllt (Ferrari et al., 2019).

Um eine Vorstellung über die prozentuale Aufteilung der Histologie der malignen Lungentumoren in der Pädiatrie in Deutschland zu bekommen, wurden entsprechende Daten aus dem ZfKD und dem DKKR ausgewertet (Tab. 9). Kongruent mit den Daten des SEER – Registers, NCDB und ACCR (Tab. 1) bilden die primären Lungenkarzinome bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland rund ein Fünftel, also einen eher kleineren Teil aller malignen Lungentumoren (Neville et al., 2009, Rojas et al., 2015, Youlden et al., 2020, Abele et al., 2022). Im Vergleich zu den Daten der Erwachsenen mit malignen Lungentumoren in Deutschland ist dieses Verhältnis somit genau gegensätzlich. Die Gruppe der Lungenkarzinome stellt hier den größten Anteil dar, während die Gruppe der „anderen malignen Lungentumoren“ den kleineren Anteil von rund 20 % einnehmen (Kraywinkel and Schönfeld, 2018). Bei der näheren Analyse der Gruppe der „primären Lungenkarzinome“ bei Kindern und Jugendlichen besteht innerhalb der beiden deutschen Datensätze des ZfKDs und des DKKR ein deutlicher Unterschied (Abele et al., 2022). Während beim DKKR und im STEP-Register die MECs die größte Gruppe bilden, so sind es beim ZfKD die Adenokarzinome (Abele et al., 2022). Des Weiteren wurde beim DKKR kein einziger Fall mit einem kleinzelligen Lungenkarzinom gemeldet, während es beim ZfKD fünf Fälle sind (Abele et al., 2022). In den Daten des SEER – Registers und des NCDB stellen die MECs neben den Adenokarzinomen eine der dominierendsten Histologiearten unter den primären Lungenkarzinomen dar (Neville et al., 2009, Rojas et al., 2015). Die höhere Anzahl an gemeldeten Pat.

mit einem Adenokarzinom der Lunge beim ZfKD könnte dadurch erklärt werden, dass sich diese Pat. zum Zeitpunkt der Diagnosestellung eher am Ende des Jugendalters befanden (Tab. 10, 11, 12) und möglicherweise in der Erwachsenenmedizin behandelt wurden (Abele et al., 2022). Da Meldungen an das DKKR in der Erwachsenenmedizin nicht üblich sind, könnte dies eine solche Meldungslücke begründen (Abele et al., 2022). Während in der Erwachsenenmedizin die Plattenepithel-, Adeno- und kleinzelligen Karzinome zu der häufigsten histologischen Subentität gehören, so sind in der Pädiatrie vor allem die MECs und Adenokarzinome dominierend (Abele et al., 2022, Kraywinkel and Schönfeld, 2018, Neville et al., 2009, Rojas et al., 2015). Insgesamt wird deutlich, dass die epidemiologischen Daten von Kindern und Jugendlichen mit einer malignen Lungentumorerkrankung in Deutschland mit den epidemiologischen Daten anderer Nationalitäten grob übereinstimmen und sich deutlich von der Epidemiologie der Erwachsenen unterscheiden.

4.1.1. Patientencharakteristika

In der vorhandenen Literatur kristallisieren sich bestimmte Altersspannen für bestimmte Histologiearten des Lungenkarzinoms im Kindes- und Jugendalter heraus. Während das Plattenepithel- und Adenokarzinom hauptsächlich im Jugendalter vorkommt, so beginnt das Altersintervall bei Pat. mit einem MEC bereits im Kindesalter von vier Jahren in den Datensätzen des ZfKDs, DKKR und STEP - Registers (Tab. 10, 11, 12). Größtenteils vergleichbar verhält es sich auch in den Daten des SEER – Registers (Tab. 2) (Neville et al., 2009). Beim ZfKd wurden zwei Fälle mit einem kleinzelligen Lungenkarzinom gemeldet, welche sich entsprechend der Daten von Neville et al. im präpubertären Alter von 9 und 13 Jahren befanden (Neville et al., 2009). Bei weiteren 3 Patienten mit einem kleinzelligen Lungenkarzinom im Alter von 0 Jahren muss die Diagnose angezweifelt werden.

Insgesamt ist auffällig, dass beim ZfKd einige Pat. mit einem Adeno-, kleinzelligen-, Plattenepithelkarzinom oder einem Karzinom o.n.A. im Alter von null Jahren gemeldet wurden (Abele et al., 2022). Im Vergleich zu den anderen Altersangaben innerhalb unserer Patientenpopulation aus Deutschland und den

im SEER – Register gemeldeten Daten sind diese Pat. sehr jung für diese Erkrankung, so dass die Meldungen kritisch betrachtet werden müssen und die Korrektheit der Histologiecodes in Frage gestellt werden muss (Neville et al., 2009, Abele et al., 2022). Differentialdiagnostisch zu den im Alter von null Jahren diagnostizierten Adenokarzinomen, kleinzelligen Karzinomen und Karzinomen o.n.A. könnte ein pleuropulmonales Blastom oder MEC erwogen werden, welche gehäuft im jüngeren Alter vorkommen (Abele et al., 2022). Die Meldung des nulljährigen Pat. mit einem Plattenepithelkarzinoms sollte ebenfalls kritisch betrachtet werden.

Zusammengefasst lässt sich sagen, dass das für die unterschiedlichen Entitäten beschriebene Erkrankungsalter jeweils weitgehend zwischen den verschiedenen nationalen und internationalen Registern übereinstimmt. Lediglich bei den Meldungen von Pat. mit einem kleinzelligen Lungenkarzinom fallen große Differenzen auf. Insgesamt steigt mit zunehmendem Alter der Pat. die Häufigkeit eines Lungenkarzinoms (Balzer et al., 2018, Neville et al., 2009). Auffällig ist, dass die Inzidenz der im Erwachsenenalter häufigsten Lungentumorarten (Adenokarzinom, Plattenepithelkarzinom) in der Pädiatrie mit dem Alter ansteigt und vorrangig ab dem Jugendalter auftritt, während das MEC auch öfters im früheren Kindesalter vorkommt.

4.1.2. Vergleich der Registrierungszahlen zwischen den epidemiologischen Registern ZfKD und DKKR sowie dem klinischen STEP - Register

Um eine direkte Vergleichbarkeit der Registrierungen in den drei Registern zu schaffen, wurde der zeitliche Rahmen der zu vergleichenden Daten in allen drei Datensätzen analog eingeschränkt (Tab. 16). Die Gesamtzahl und histologische Aufteilung der gemeldeten Fälle an das STEP – Register stimmt insgesamt, bis auf einen Unterschied bei den Adenokarzinomen, mit den Zahlen und der Aufteilung des DKKR überein, sodass von einer relativ verlässlichen Meldung der einzelnen Kinderkliniken und somit verlässlichen Zahlen ausgegangen werden kann. Bei dem ZfKD wurden in diesem Zeitraum über doppelt so viele

Fälle mit einem primären Lungenkarzinom gemeldet, was einen beachtlichen Unterschied darstellt (Abele et al., 2022). Dies betrifft vorrangig Meldungen von Pat. mit Subtypen des Lungenkarzinoms, die typisch sind für das Erwachsenenalter (Abele et al., 2022). Die Gründe hierfür wurden bereits oben genauer erörtert (S. 55) und erklären sich am Ehesten dadurch, dass jugendliche Pat. mit einem Adeno- oder Plattenepithelkarzinom eher in einem Erwachsenen-Zentrum behandelt werden und eine Meldung an die pädiatrischen Register nicht erfolgte (Abele et al., 2022). Es lässt sich vermuten, dass der vereinbarte Abgleich der Daten des ZfKDs mit dem DKKR noch unvollständig ist (Abele et al., 2022). Eine Optimierung der Zusammenarbeit der epidemiologischen Register mit der Option eines Datenaustauschs wäre für eine bessere Darstellung der Epidemiologie des Lungenkarzinoms und mutmaßlich auch anderer seltener Tumoren in der Pädiatrie deshalb wünschenswert (Abele et al., 2022).

4.1.3. Limitationen

Der folgende Absatz wurde ebenso in der Publikation „Incidence and characteristics of primary lung malignancies in childhood in Germany: An analysis of population-based data from German cancer registries“ diskutiert (Abele et al., 2022).

Rund 36 % der gemeldeten Fälle beim ZfKD sind mit einer unspezifischen Histologieangabe gemeldet, was insgesamt die Daten der histologischen Aufteilung der malignen Lungentumoren bei Kindern und Jugendlichen verzerren könnte. Diese Differenzen spiegeln eine inkomplette Meldungslage bei dieser speziell seltenen Tumorentität in Deutschland wider. Ein Großteil dieser Fälle wurde nur durch die Todesbescheinigungen (Death certification only – DCO) gemeldet. Außerdem bildet ein Großteil dieser Gruppe Kinder, welche nicht das erste Lebensjahr vollendet hatten. Die große Anzahl an diesen ungenauen DCO – Meldungen lässt mutmaßen, dass keine genaue Untersuchung der Pat. und deren Tumoren vorgenommen wurde. Da ein Großteil dieser Gruppe Kinder unter einem Jahr alt waren, solch eine frühe Erkrankung an einem malignen Lungentumor und das schnelle Versterben bisher kaum beschrieben sind, stellt sich die Frage, ob diese Pat. an einer relevanten anderen Vorerkrankung litten.

Des Weiteren ist ungewiss, ob Änderungen oder Spezifizierungen der histologischen Diagnose dem ZfKD nachgemeldet wurden, so dass die Verlässlichkeit der Diagnosen unsicher ist. Ein rückwirkender Abgleich mit den Landeskrebsregistern und den behandelnden Kliniken war aus datenschutzrechtlichen Gründen nicht möglich.

Eine Überlebenszeitanalyse anhand der Daten des ZfKDs wurde ursprünglich geplant. Letztlich wurde diese nicht durchgeführt aufgrund von bisher unvollständiger bzw. verlangsamer Aktualisierung der Daten des epidemiologischen Registers. Damit fehlen verlässliche Follow – up - Daten, so dass keine verlässliche Überlebenszeitanalyse möglich war.

4.2. Klinik

4.2.1. Ätiologie

Neben der histologischen Verteilung unterscheiden sich auch die prädisponierenden Faktoren für die Entwicklung eines Lungenkarzinoms in der Pädiatrie von denen der Erwachsenen (Olson et al., 2012, Voggel et al., 2021). Bei den Erwachsenen sind vor allem die exogenen Einflüsse wie Rauchen, Passivrauchen, berufliche Karzinogene und andere umweltbedingte Einflüsse die Hauptursache der Genese eines Lungenkarzinoms (IARC, 1973, IARC, 1980, IARC, 2004, IARC, 2016). Aufgrund des noch jungen Alters der Pat. in der Pädiatrie und somit niedriger Exposition und geringer Expositionsdauer dieser exogenen Einflüsse, spielen diese wohl eher eine untergeordnete Rolle (Voggel et al., 2021). Wie so oft in der Pädiatrie, scheinen viel mehr endogene Einflüsse wie Virenerkrankungen, genetische und strukturelle Veränderungen eine Rolle zu spielen (Voggel et al., 2021). Um diese zu evaluieren, wurde die Familienanamnese der Pat. dieser Fallserie ausgewertet. Entsprechend der sogenannten Jongman - Kriterien für eine mögliche Krebsprädisposition war lediglich bei Pat. 7 die Familienanamnese mit dem Mammakarzinom der Mutter vor dem 35. Lebensjahr auffällig (Ripperger et al., 2017). Insgesamt stellt sich die Auswertung der Familienanamnese durch fehlende Angaben als unvollständig dar, so dass bezüglich einer eventuell vorliegenden Krebsprädisposition keine Aussage möglich ist. Des Weiteren wurde nur bei zwei Pat. eine keimbahngenetische Untersuchung durchgeführt, bei der keine TP53 - Mutation oder andere Keimbahnmutationen gefunden wurden (Mai et al., 2016, Voggel et al., 2021). Außerdem spielen strukturelle Veränderungen bei der Entwicklung eines Lungenkarzinoms in der Pädiatrie eine Rolle. Eine unserer Pat. hat eine HPV 11 assoziierte RRP als Grunderkrankung (Voggel et al., 2021). Für die Papillomatose und die CPAM ist bereits ein Zusammenhang mit der Entwicklung eines Lungenkarzinoms, sowohl bei Erwachsenen als auch bei Kindern und Jugendlichen vorbeschrieben, sodass unsere Patientin diesem Cluster zugeordnet werden kann (Gelinias et al., 2008, Karatayli-Ozgursoy et al., 2016, Casagrande and Pederiva, 2016, Voggel et al., 2021). Insgesamt wirkt die

vermutete differierende Tumorätiologie bei den Kindern und Jugendlichen im Vergleich zu den Erwachsenen die Fragen auf, ob es sich biologisch überhaupt um die gleichen Tumoren handelt, ob sie vergleichbare Charakteristika aufzeigen und somit gleich behandelt werden können. Um die Ätiologie des Lungenkarzinoms im Kindes- und Jugendalter besser zu evaluieren, sind die konsequente, routinierte Familienanamnese, der regelhafte Einsatz des Fragebogens der GPOH hinsichtlich Krebsprädisposition, gefolgt von der keimbahngenetischen Testung essentiell (Voggel et al., 2021). Außerdem sollte bei Vorhandensein einer strukturellen Grunderkrankung der Lunge oder einer bekannten assoziierten genetischen Veränderung stets das Risiko einer malignen Entartung im Bewusstsein der behandelnden Ärzte sein, um eine frühe Diagnose zu ermöglichen (Voggel et al., 2021).

4.2.2. Symptomatik

Der Inhalt des folgenden Absatzes wurde bereits veröffentlicht in „Primary lung carcinoma in children and adolescents – clinical characteristics and outcome of 12 cases from the German registry for rare paediatric tumours (STEP)“ (Voggel et al., 2021).

Neben der Seltenheit bei Kindern und Jugendlichen und der noch größtenteils unbekanntem Ätiologie wird die Diagnose eines Lungenkarzinoms im Kindes- und Jugendalter zusätzlich erschwert durch größtenteils unspezifische Symptome. Die Pat. dieser Serie zeigten vor allem Husten, Stridor, Erschöpfung und Dyspnoe als primäre Symptomatik. Es wird ersichtlich, wieso in den meisten Fällen zuerst ein Atemwegsinfekt vermutet und behandelt wurde und somit Wochen bis Monate bis zur richtigen Diagnose vergingen. Unterstützt werden diese Verdachtsdiagnosen zusätzlich durch Röntgenuntersuchungen, bei der sich ein Lungenkarzinom ebenfalls oftmals wie ein Atemwegsinfekt präsentiert (Lichtenberger et al., 2018). Diese Problematik wurde zuvor bereits in anderen Publikationen beschrieben (Youlden et al., 2020, Balzer et al., 2018, Granata et al., 1997). Die Zeit bis zur richtigen Diagnose scheint kürzer zu sein, wenn Hämoptysen und Symptome aufgrund der Metastasen auftreten. Dies kann vor allem durch die Pat. mit einem Plattenepithelkarzinom im Vergleich zu den eher niedrig malignen MECs in dieser Serie bestätigt werden. Dies ist jedoch ein

schwacher Trost, wenn man die Ursache mit einer bereits fortgeschrittenen Erkrankung bedenkt. Im Falle der MECs sind die Ergebnisse dieser Serie konsistent mit denen von Lichtenberger und Kollegen (Lichtenberger et al., 2018). Die Hauptsymptome waren Husten, Giemen und Dyspnoe. Typischerweise befanden sich die Tumore endoluminal in den Haupt- oder Lappenbronchen, was zu einer Obstruktion und somit zur Begründung der Symptomatik führt. Insgesamt betrachtet werden die Lungenkarzinome bei den Erwachsenen meist erst in einem fortgeschrittenen Stadium entdeckt, so dass mit einer schlechteren Prognose gerechnet werden kann. Bei Kindern und Jugendlichen wird noch mehr deutlich, dass die unspezifische Symptomatik die korrekte Diagnose nochmals deutlich verzögert, zusätzlich zu der Tatsache, dass eine maligne Erkrankung in jungen Jahren, bei nicht bekannten beziehungsweise vorhandenen exogenen prädisponierenden Faktoren, meistens nicht erwartet wird. Dies führt zu einem verspäteten Therapiebeginn und einer somit verbundenen schlechteren Prognose. Nur im Falle von niedrig malignen, langsam wachsenden Tumoren, wie dem MEC, scheint die Zeit bis zur korrekten Diagnosestellung im Vergleich eine eher geringere Rolle zu spielen. Vor allem bei Vorliegen einer Infektsymptomatik wird primär nicht differentialdiagnostisch an eine maligne Ursache gedacht. Die Möglichkeit eines Lungenkarzinoms sollte jedoch aufgrund eines potentiell hochmalignen Verlaufes, insbesondere bei Nichtansprechen einer Infekttherapie, im Bewusstsein der behandelnden Ärzte sein.

4.2.3. Diagnostik

Eine vollständige Diagnostik mit Biopsien und vollständiger Bildgebung beim Verdacht auf das Lungenkarzinom bei Kindern und Jugendlichen sollte erfolgen (Olson et al., 2012). Die Mitbeurteilung der Biopsien und Tumorproben sollten von Referenzpathologen, die Erfahrung mit dem Lungenkarzinom in der Pädiatrie haben, deutschlandweit mitbeurteilt werden (Olson et al., 2012). Bei den Pat. dieser Dissertation ist dies nicht zuverlässig geschehen. Eine Mitbeurteilung durch diese Spezialisten fördert die korrekte und vollständige Diagnostik (Olson et al., 2012). Des Weiteren ist die Durchführung der keimbahngenetischen

Testungen in humangenetischen nationalen und internationalen Zentren wünschenswert, um eine Standardisierung der Untersuchungen, Spezialisierung auf das entsprechende Krankheitsbild und Kumulierung der Daten zu erreichen (Abele et al., 2022). Vor allem bei einem seltenen Krankheitsbild in der Pädiatrie, wie das Lungenkarzinom, sind genaue, standardisierte Diagnostikkonzepte essentiell, um die richtige Diagnose zu stellen und eine bessere Vergleichbarkeit bei der ausgeprägten Seltenheit zu generieren. Die Sammlung dieser vollständigen diagnostischen Daten in nationalen und internationalen Registern kann außerdem dazu beitragen, pädiatrische Spezifika zu bündeln, international zu veröffentlichen und so im Verlauf evidenzbasierte Aussagen zu generieren (Olson et al., 2012, Ferrari and Sultan, 2010, Abele et al., 2022).

4.2.4. Therapie

In der Erwachsenenmedizin gibt es eine große Ressource an Therapiemöglichkeiten bei der Behandlung des Lungenkarzinoms. Die behandelnden Ärzte können sich an der S3–Leitlinie orientieren, um den Pat. die bestmöglichen Therapieoptionen nach aktueller Studienlage zu bieten. Grob erläutert wird entsprechend des UICC-Stadiums der Erkrankung, der Differenzierung, der Tumorgenetik und des Allgemeinzustandes des Pat. behandelt. Neue Therapiemodalitäten sind ständig Gegenstand der aktuellen Forschung; vor allem zielgerichtete Therapien und dessen Strukturen (Voggel et al., 2021). Dagegen gibt es für die Behandlung des Lungenkarzinoms bei Kindern und Jugendlichen, außer für das MEC, keine Empfehlungen – geschweige denn Leitlinien (Voggel et al., 2021). Auch die Aussicht auf klinische Studien in der Pädiatrie sieht aufgrund der Seltenheit sehr schlecht aus. Dies führt dazu, dass oftmals auf die Therapieprinzipien der Erwachsenen zurückgegriffen werden muss (Voggel et al., 2021).

Für das MEC gibt es vergleichsweise viel Literatur mit weitgehend miteinander übereinstimmenden Empfehlungen. Die Tumoren der Pat. unserer Kohorte wurden alle unterschiedlich radikal operiert: von einer Tumorresektion über Lobektomien bis hin zu einer Pneumonektomie (Tab. 17) (Voggel et al., 2021).

Dies steht größtenteils im Widerspruch mit der Literatur. In einem Review über 52 pädiatrische Pat. mit einem MEC wurde eine konservative Resektion, aufgrund der gewöhnlich niedrigen Malignität empfohlen (Granata et al., 1997). Einige andere Autoren heben hervor, dass bei der Resektion lungenparenchymerhaltend vorgegangen werden soll und empfehlen somit lungenparenchymsparende Operationen, um die Lungenfunktion postoperativ möglichst gut zu erhalten (Heitmiller et al., 1989, Mullins and Barnes, 1979, Yamamoto et al., 2016b). Jieli und Kollegen verweisen sogar darauf, dass eine endoskopische Resektion mit einer geringen Komplikationsrate effektiv sei (Jieli et al., 2021). Unabhängig davon, ob die Pat. unserer Kohorte eine Lymphadenektomie bekommen haben, waren alle nach der Operation in kompletter Remission (R0) bis zum jeweils letzten Follow - up (Voggel et al., 2021). Bis auf einen intermediär differenzierten Tumor, waren alle Tumoren gut differenziert (Voggel et al., 2021). In dem Review von Granata und Kollegen kamen selbst zwei der drei hoch malignen MECs in eine Remission (Granata et al., 1997). Der Verlauf des dritten Pat. ist unbekannt (Granata et al., 1997). Bei den Erwachsenen ist im Vergleich der Anteil der hochmalignen MECs höher (Song et al., 2013). In einer Fallserie mit hauptsächlich erwachsenen Pat. wurde beschrieben, dass hoch maligne Tumoren und ein hohes TNM – Stadium mit einer schlechteren Prognose korrelieren (Song et al., 2013). Alle Pat. aus dem STEP - Register hatten weder Lymphknoten- noch Fernmetastasen (Voggel et al., 2021). Diese Ergebnisse stimmen mit anderen Veröffentlichungen über das MEC in der Pädiatrie überein (Granata et al., 1997, Mullins and Barnes, 1979, Voggel et al., 2021). Zusammenfassend entsprechen unsere Ergebnisse größtenteils denen der Literatur. Die eher radikalen Operationsmethoden, welche bei unseren Pat. angewendet wurden, spiegeln die mangelnde Erfahrung mit dem MEC in der Pädiatrie wider. Aus der aktuellen Literatur lässt sich ableiten, dass sich die lungenparenchymsparende bis hin zur endoskopischen Resektion im Falle eines MECs als zielführende und ausreichende Therapie erweist (Voggel et al., 2021). Ob eine Lymphadenektomie bei Kindern und Jugendlichen als Teil der Therapie notwendig ist, sollte man kritisch betrachten (Voggel et al., 2021).

Der Inhalt des folgenden Absatzes wurde bereits veröffentlicht in „Primary lung carcinoma in children and adolescents – clinical characteristics and outcome of 12 cases from the German registry for rare paediatric tumours (STEP)“ (Voggel et al., 2021).

Unsere beiden Pat. mit einem Adenokarzinom bekamen eine Resektion bis hin zu Re-Resektionen mit einer Lymphadenektomie mit anschließend verschiedenen Chemotherapie-Regimes. Sie kamen beide in eine mindestens 30 bzw. 51 Monate lang anhaltende CR, obwohl ein Pat. kontralaterale Fern- und mehrere Lymphknotenmetastasen hatte. Dies hebt den von Balzer und Kollegen beschriebene Stellenwert einer kompletten Resektion hervor; wenn nötig sogar unter Inkaufnahme von Re-Resektionen (Balzer et al., 2018). In diesem Review wird vor allem die Notwendigkeit einer kompletten chirurgischen Resektion bei einem lokal begrenzten Adenokarzinom unterstrichen (Balzer et al., 2018). Zusammenfassend gesagt sollte bei den Kindern und Jugendlichen mit einem Adenokarzinom der Lunge der kompletten Resektion eine große Bedeutung für die Prognose und den Krankheitsverlauf zugeschrieben werden.

Die beiden Pat. unserer Serie mit einem Plattenepithelkarzinom wurden in einem bereits fortgeschrittenen, metastasierten Stadium diagnostiziert. Beide Pat. erhielten eine Radiochemotherapie mit palliativer Intention, angelehnt an die Empfehlungen der Erwachsenen (Voggel et al., 2021). Sie verstarben schließlich rasch innerhalb eines Jahres an ihrer malignen Erkrankung (Voggel et al., 2021). Eine der größten Serien von pädiatrischen Pat. mit einem Plattenepithelkarzinom zählt 19 Fälle innerhalb von 13 Jahren in den USA (Rojas et al., 2015, Voggel et al., 2021). Die Autoren betonen, dass die Plattenepithelkarzinome in der Regel meist fortgeschritten / metastasiert waren und somit vor allem die Radiochemotherapie im Vordergrund steht, was sich mit den Fällen aus dem STEP-Register deckt (Rojas et al., 2015, Voggel et al., 2021). Im Falle von Resektionen konnte nur selten eine komplette Resektion ohne Residuen erreicht werden (Rojas et al., 2015). Zusammenfassend gesagt repräsentieren die zwei Pat. unserer Serie nicht die Gesamtheit der Plattenepithelkarzinome der Lunge in der Pädiatrie, es lässt sich dennoch ein typischer Verlauf, wie in anderen Serien beschrieben, darstellen. Der typischerweise schlechte und rapide

voranschreitende Verlauf sowie die Haupttherapiemodalitäten mit einer Radiochemotherapie anhand von Erwachsenentherapieprotokollen sind charakteristisch (Voggel et al., 2021).

Das adenosquamöse Karzinom der Lunge stellt eine Mischform zwischen einem Adenokarzinom und einem Plattenepithelkarzinom dar (Abele et al., 2022). Selbst in der Erwachsenenmedizin ist es eine Rarität (Abele et al., 2022). Nach inzidenteller, früher Diagnose in einem lokal begrenzten Stadium und rascher Therapie konnte bei der Patientin unserer Serie eine komplette Remission erreicht werden (Voggel et al., 2021). Sie ist nach 2,5 Jahren rezidivfrei. In einer Veröffentlichung über adenosquamöse Karzinome bei Erwachsenen wird betont, dass eine frühe Diagnose und eine zielgerichtete Therapie die Prognose dieser Erkrankung verbessert (Zhou et al., 2019). Die Testung der Molekulargenetik anhand eines Panels auf EGFR, KRAS, ALK, BRAF, ERBB2, MET, PIK3CA, RET, TP53 und die Testung von PDL1 war negativ (Voggel et al., 2021).

Aufgrund fehlender Empfehlungen und Leitlinien für die Therapie kindlicher Lungenkarzinome erfolgt die Radiochemotherapie des Adeno- und Plattenepithelkarzinoms sowohl in Deutschland als auch international anhand der Leitlinien für Erwachsene (Voggel et al., 2021, Balzer et al., 2018, Rojas et al., 2015). Die Bestimmung der Tumorgenetik zur Etablierung individueller zielgerichteter Therapien wurde bei den Pat. dieser Serie nur unzureichend vorgenommen (Voggel et al., 2021). Dieses wird in der Erwachsenenmedizin standardmäßig bei fortgeschrittenen Krankheitsstadien empfohlen (AWMF et al., 2018). Balzer und Kollegen empfehlen bei fortgeschrittenen / metastasierten pädiatrischen Adenokarzinomen eine frühe Evaluation von Strukturen, die für eine zielgerichtete Therapie in Frage kommen (Balzer et al., 2018). Aufgrund der fehlenden Evidenz und den fehlenden Therapieempfehlungen für Kinder und Jugendliche ist es umso wichtiger, bereits frühzeitig eine tumorgenetische Analyse für eine individuelle zielgerichtete Therapie durchzuführen, um die Prognose zu verbessern und die individuellen Therapiemöglichkeiten

auszuweiten (Balzer et al., 2018, Voggel et al., 2021, Zhou et al., 2019, Abele et al., 2022).

4.2.5. Tumorgenetik

Neben der Möglichkeit der Ausweitung der Therapieoptionen nimmt die molekulargenetische Testung der Tumoren eine wichtige Rolle ein in der Diagnostik und Forschung zur Ätiologie.

Bei den MECs unserer Serie wurde bei drei Pat. eine MAML2-Translokation im Gewebe entdeckt, was typisch für MECs ist (Huo et al., 2015, Luo et al., 2019, Techavichit et al., 2016, Voggel et al., 2021). Zusammen mit einer TP53 - und POU6FS – Mutation stellt somit die MAML2 – Translokation eine der Haupt – Treiber – Mutationen dar (Kang et al., 2017). Die Ausprägung der TP53 und POU6FS – Mutationen wurden in dieser Fallserie nicht getestet. Die Information, dass eine MAML2-Translokation typisch ist für MECs, spielt viel mehr in der Diagnostik zur Diagnosebestätigung eine Rolle, als bei der Therapie. Eine zielgerichtete Therapie ist bisher nicht etabliert, scheint bei sehr gutem OS jedoch auch nicht vonnöten bei einem MEC der Lunge.

Insgesamt wird deutlich, dass in dieser Fallserie nur unvollständig auf tumorgenetische Veränderungen getestet wurde, obwohl dies ein sehr wichtiger Bestandteil für die Etablierung einer effektiven Therapie bei Kindern und Jugendlichen ist (Voggel et al., 2021, Balzer et al., 2018). Lediglich einer der beiden Pat. mit einem Adenokarzinom wurde jeweils negativ auf eine EGFR– Mutation und ALK - Translokation getestet, was inkongruent zur aktuellen Literatur ist (Voggel et al., 2021). In dieser werden vor allem bei jungen Erwachsenen mit einem Adenokarzinom vermehrt tumorgenetische Aberrationen beschrieben (Wang et al., 2015). Die EGFR - Mutation, ALK - Translokation, ROS1 - Rekombination und NTRK1 - Rekombination sind typisch für jüngere Pat. und Nichtraucher, während davon die EGFR - Mutation und ALK - Translokation bei jüngeren Pat. am häufigsten vorkommen (Michels and Wolf, 2016, Sholl, 2015, Wang et al., 2008, Voggel et al., 2021). Verschuldet durch die niedrige

Fallzahl und inkonsistente Testung dieser Serie, kann hier keine Bestätigung dieser Beobachtungen dargestellt werden. Auch unter den beiden Fällen mit einem Plattenepithelkarzinom wurde lediglich der Tumor eines Pat. negativ auf eine EGFR- und KRAS-Mutation getestet (Voggel et al., 2021). Mittlerweile sind viele Strukturen bekannt, welche für eine zugelassene oder in klinischen Studien erforschte zielgerichtete Therapie infrage kommen. Für einen Teil sind bereits Medikamente wie Tyrosinkinaseinhibitoren oder Antikörper zur Therapie zugelassen. Erwachsene Pat. mit anderen Treibermutationen werden in Studien eingeschlossen. Randomisierte Therapiestudien, um eine Evidenz und Leitlinien zu generieren, sind bei dieser niedrigen Fallzahl des Lungenkarzinoms in der Pädiatrie nicht möglich. Hier wäre der Einschluss in sogenannte „Basket-Trials“ eine Lösung. Dies bedeutet, dass unterschiedliche Entitäten mit der gleichen Mutation mit dem gleichen zielgerichteten Medikament behandelt werden. Dies umgeht das Problem der Seltenheit und hilft, Therapieoptionen auszuschöpfen und die Prognose der Pat. eventuell zu verbessern (Voggel et al., 2021).

Außerdem trägt die tumorgenetische Untersuchung dazu bei, die Ätiologie, Tumorbilogie und -charakterisierung speziell in der Pädiatrie besser zu verstehen und zu differenzieren. Besonders Schlüsse auf die Ätiologie lassen sich vermehrt durch die Betrachtung der Tumorgenetik ziehen. Als einen ersten Schritt in diese Richtung gibt es bereits Evidenz, dass Translokationen bei pädiatrischen Karzinomen überrepräsentiert sind (Agaimy et al., 2021). Des Weiteren wird angenommen, dass onkogene Genfusionen in einigen pädiatrischen epithelialen Tumorgenen überrepräsentiert sind (Agaimy et al., 2021). Weiterhin bleiben die tumorgenetischen Untersuchungen wichtiger Gegenstand von weiterführenden Studien. Die Ursache jedoch, wieso die Entwicklung von pädiatrischen Karzinomen mutmaßlich nur wenige Monate / Jahre benötigt, während bei den Erwachsenen eine Latenzzeit von Jahrzehnten bekannt ist, bleibt unbekannt (Agaimy et al., 2021).

4.2.6. Prognose

In der Erwachsenenmedizin ist aufgrund der hohen Inzidenz der Erkrankung die Prognose des Lungenkarzinoms gut bekannt. Im Gegensatz dazu gibt es in der Pädiatrie der Seltenheit geschuldet nur wenig internationale und erst recht keine europäisch bzw. deutsch veröffentlichten Daten dazu. Die Prognose ist je nach Histologie des Lungenkarzinoms bedeutend verschieden, so dass sich dessen differenzierte Betrachtung lohnt (RKI, 2016).

Alle sieben Pat. dieser Fallserie mit einem MEC waren im Schnitt 33 Monate nach Diagnose mit einem Intervall von 12 bis 66 Monaten noch ohne Anzeichen auf die Erkrankung (Voggel et al., 2021). Bis auf einen Patienten, dessen Tumor intermediär differenziert war, waren ansonsten alle Tumoren dieser Pat. gut differenziert (Voggel et al., 2021). Außerdem wurden alle Pat. in einem lokal begrenzten Stadium diagnostiziert (Voggel et al., 2021). Diese Tendenz zum 100 % OS wird in einigen anderen Publikationen zu den MECs ebenso beschrieben und begründet durch langsames Wachstum und, im Vergleich zu Erwachsenen, einem höheren Anteil an einem lokal begrenzten Stadium (Neville et al., 2009, Rojas et al., 2015, Granata et al., 1997, Giuseppucci et al., 2016, Voggel et al., 2021). In einer Publikation über erwachsene Pat. wird das OS der Pat. mit einem MEC nach lokal begrenztem oder fortgeschrittenem Stadium unterschieden. Während die Pat. mit einem lokal begrenzten MEC ein 5 - J OS von 81,25 % erreichen, sind es bei dem fortgeschrittenen MEC nur 28,6 % (Song et al., 2013). Insgesamt scheint somit die Prognose eines MECs der Lunge bei Kindern und Jugendlichen besser zu sein als bei Erwachsenen (Abele et al., 2022). Ein wichtiger Grund hierfür ist sicherlich der prozentual höhere Anteil von einem lokal begrenzten Stadium in der Pädiatrie (Abele et al., 2022).

Prozentual machen das Plattenepithelkarzinom zusammen mit dem Adenokarzinom den größten Anteil der Karzinome der Lunge bei Erwachsenen aus. Diese sind mit der schlechtesten Prognose vergesellschaftet. Das 5 - J OS des Plattenepithelkarzinoms bei Männern beträgt 19,8 % und bei Frauen 22,7 % (Eberle et al., 2015). Die beiden pädiatrischen Pat. dieser Fallserie mit einem

Plattenepithelkarzinom verstarben bereits zwei bzw. zehn Monate nach Diagnosestellung (Voggel et al., 2021). Beide wurden bereits mit einem metastasierten, fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert (Voggel et al., 2021). In den pädiatrischen Daten des SEER – Registers wird für das Plattenepithelkarzinom bei Kindern und Jugendlichen ein medianes OS mit 14 Monaten und ein medianes DFS von 20 Monaten beschrieben (Neville et al., 2009). Die Prognosedaten des SEER - Registers sind jedoch mit Vorsicht zu betrachten, da die Follow – up Erfassung passiv und somit inkomplett ist (Neville et al., 2009). In der größten Fallserie mit 19 pädiatrischen Pat. des NCDB der USA wurde ein 5 - J OS von 28 % beschrieben (Rojas et al., 2015). Beim Vergleich der Daten des SEER – Registers und des NCDB mit unseren beiden Pat. liegt das Überleben unserer Pat. deutlich unter deren Erwartungen, was jedoch im Rahmen der Normalverteilung erklärt werden könnte. Insgesamt ist die Erfassung der Prognose und der Vergleich mit den Erwachsenen aufgrund der niedrigen Fallzahl in der Pädiatrie mit einer geringen Aussagekraft verbunden (Abele et al., 2022). Die Plattenepithelkarzinome wachsen hoch aggressiv und schnell, was dazu führt, dass diese Erkrankung oftmals in einem bereits metastasierten Stadium diagnostiziert wird (Sharma et al., 2011, Tajiri et al., 1999, Wang et al., 2008). Dies lässt vermuten, dass die Prognose der Kinder und Jugendlichen ähnlich zu der der Erwachsenen ist (Voggel et al., 2021).

Minimal besser ist die Prognose des Adenokarzinoms der Lunge bei den Erwachsenen mit einem 5 - J OS für Männer von 18,2 % und für Frauen von 24,8 % (Eberle et al., 2015). Überraschenderweise waren beide pädiatrische Pat. dieser Fallserie mit einem Adenokarzinom 30 bzw. 55 Monate nach Diagnosestellung noch in Remission, obwohl einer von beiden mit einem lokal fortgeschrittenen Stadium mit Lymphknoten– und kontralateralen Lungenmetastasen diagnostiziert wurde (Voggel et al., 2021). Die andere Patientin wurde in einem lokal begrenzten Stadium, ohne Lymphknoten- und Fernmetastasen diagnostiziert (Voggel et al., 2021). Die Daten des SEER – Registers und der NCDB der USA sind vergleichbar mit jeweils einem 5 - J OS des Adenokarzinoms bei Kindern und Jugendlichen von 26 % (Neville et al.,

2009, Rojas et al., 2015). Das mediane Überleben liegt bei 14 Monaten (Neville et al., 2009, Rojas et al., 2015). Dahingegen ist das Gesamtüberleben in dem Review von Balzer und Kollegen mit 50 % deutlich höher, als in den beiden Fallserien der USA (Balzer et al., 2018, Neville et al., 2009, Rojas et al., 2015). Eine Erklärung hierfür könnte eine verzerrte Sicht auf die einzelnen Fallberichte des Reviews sein. Die Datenlage bezüglich der Prognose der pädiatrischen Pat. mit einem Adenokarzinom der Lunge zeigt sich insgesamt als inkonsistent. Dennoch scheint sie tendenziell besser zu sein als bei den Erwachsenen (Voggel et al., 2021). Unsere Pat. liegen deutlich über den 14 Monaten medianes Überleben. Ein zentraler Aspekt ist hierbei, dass einer der Pat. in einem lokal begrenzten Stadium diagnostiziert wurde (Voggel et al., 2021). Bei dem anderen Pat. scheint ein aggressives Therapiekonzept mit multiplen Re-Resektionen zum aktuellen Erkrankungsstatus bedeutend beigetragen zu haben (Voggel et al., 2021). Insgesamt kann man festhalten, dass alle vorhandenen Daten zur Prognose bei Kindern / Jugendlichen, wenn auch teilweise nur durch einen kleinen Unterschied, besser im Vergleich zu den Erwachsenen sind (Voggel et al., 2021). Auch innerhalb der Erwachsenengruppe haben die jüngeren Pat. insgesamt eine bessere Prognose, was die Annahme, dass dies in der Pädiatrie ebenfalls zutrifft, nochmals verstärkt (Eberle et al., 2015).

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass die Prognose jeder Histologie in der Pädiatrie, aufgrund des jungen Alters, zumindest ein wenig besser zu sein scheint als bei den Erwachsenen. Die von dem „Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland“ aufgeführte Abhängigkeit der Prognose von Histologie, Alter und dem UICC – Stadium kann, wie vorausgehend dargestellt, wohl auf das Lungenkarzinom im Kindes – und Jugendalter übertragen werden (RKI, 2016). Die lokal begrenzten Lungenkarzinome zeigen ein höheres Gesamtüberleben auf, was ein zentraler Aspekt darstellt. Während die MECs eine sehr gute Prognose mit einem OS von bis zu 100 % haben, nähert sich die Prognose der Plattenepithel- und Adenokarzinome der eher schlechten Prognosen der Erwachsenen an, weshalb sich eine getrennte Betrachtung als sehr sinnvoll erweist (Voggel et al., 2021). Die tendenziell bessere Prognose der

Lungenkarzinome in der Pädiatrie unterstreicht nochmal die Notwendigkeit der näheren Betrachtung der Tumorbilogie und dessen Vergleichbarkeit mit dem Lungenkarzinom bei den Erwachsenen.

4.2.7. Limitationen

Insgesamt lässt die niedrige Fallzahl, besonders in Bezug auf das Plattenepithel- und Adenokarzinom nur schwache Aussagen zu. Dies wird zusätzlich begrenzt durch ebenso wenig Literatur.

4.3. Ausblick

Insgesamt wird deutlich, dass vor allem Jugendliche mit einem Lungenkarzinom, welches typisch ist für das Erwachsenenalter, in der Erwachsenenmedizin behandelt werden (Abele et al., 2022). Die fehlenden Erfahrungen zur Behandlung des Lungenkarzinom in der Pädiatrie legen die Behandlung angelehnt an die Evidenz - basierten Therapien der Erwachsenen nahe. Kinder und Jugendlichen sind jedoch keine kleinen Erwachsenen. Die Erkrankung des Lungenkarzinoms in der Pädiatrie sollte unter den Aspekten einer vermutlich anderen Ätiologie, Tumorbilogie und Langzeitwirkungen betrachtet werden (Ferrari and Sultan, 2010, Abele et al., 2022). Die Ätiologie von malignem Geschehen in jungem Alter ist eher mit syndromalen Erkrankungen und Genmutationen zu begründen als mit exogenen Faktoren (Brecht and Merks, 2012). Die primäre Behandlung in einer pädiatrischen Onkologie ist essentiell: die auf Kinder und Jugendlichen ausgerichteten zentralen Aspekte in der Onkologie, die auf Kinder und Jugendliche spezialisierte Versorgung und die Beachtung der psychosozialen Aspekte sind unverzichtbar. Bei der Therapie sollte neben einer vermutlich anderen Tumorbilogie immer bedacht werden, dass die Langzeitfolgen bei jungen Pat. bei einer noch langen Lebenserwartung eine große Rolle spielen (Ferrari and Sultan, 2010). Es kommen viele Fragen auf: Ist die Ansprechrate auf Chemotherapeutika überhaupt vergleichbar mit den Erwachsenen (Olson et al., 2012)? Ist die Pharmakokinetik vergleichbar (Olson et al., 2012)? Wer operiert die Kinder und Jugendlichen mit einem Lungenkarzinom? Der Kinderchirurg ohne Erfahrung mit dem Lungenkarzinom oder der erfahrene Thoraxchirurg ohne Erfahrung mit Kindern (Olson et al., 2012)? Die Zusammenarbeit von pädiatrischen Onkologen mit den für das Lungenkarzinom erfahrenen Erwachsenen - Onkologen ist essentiell im Umgang mit dem Lungenkarzinom in der Pädiatrie (Olson et al., 2012). Solch eine Kooperation ist erstrebenswert, um eine bestmögliche Versorgung der Kinder und Jugendlichen unter fachlichen und psychosozialen Aspekten zu gewährleisten (Olson et al., 2012, Abele et al., 2022).

Zur Verbesserung der Diagnostik und Zentralisierung der Datensammlung sollte jedes Lungenkarzinom bei Kindern und Jugendlichen und jeder seltene Tumor durch einen für pädiatrische Tumoren / Lungenkarzinome spezialisierten zentralen Pathologen im Rahmen von nationalen und internationalen Arbeitsgruppen, wie das STEP-Register oder die European Cooperative Study Group for Paediatric Rare Tumours – Gruppe (EXPeRT - Gruppe), untersucht werden (Olson et al., 2012). Dies ermöglicht bei solch einer seltenen Erkrankung, fehlenden Empfehlungen und rarer Datenlage die höchstmögliche Qualität an Diagnostik und Datensammlung zur Ätiologie und Tumorbilogie der Erkrankung in der Pädiatrie. Vielfältige Fragestellungen können u.a. in diesem Rahmen unter anderem dabei überprüft werden: (1) kann bei einer erhöhten Frequenz von TP53-Mutationen im Tumorgewebe auf die Keimbahn geschlossen werden? (2) Welche tumorgenetischen Aberrationen kommen vorrangig beim Lungenkarzinom im Kindes- und Jugendalter, bei entsprechend kurzen Latenzzeiten und niedriger Exposition, vor und welche Ursachen liegen schließlich diesen tumorgenetischen Aberrationen zugrunde? (4) Welche Rollen spielt die DNA-Methylierung?

Die Darstellung klinischer und epidemiologischer Aspekte über das Lungenkarzinom im Kindes- und Jugendalter in dieser Dissertation soll einen ersten Überblick über dieses seltene Krankheitsbild in der Pädiatrie in Deutschland geben. Den Grundstein hierfür wurde durch das STEP – Register gelegt, welches 2012 gegründet wurde (Brecht and Schneider, 2019). Klinische Analysen, wie diese, stellen ein erster Schritt für eine Datengrundlage dar. Ein weiterer wichtiger Schritt in diese Richtung ist eine enge internationale Zusammenarbeit mit europäischen Registern, um europaweit Daten über seltene Tumoren in der Pädiatrie zusammenführen, auswerten und somit evidente Handlungsempfehlungen und Leitlinien etablieren zu können (Olson et al., 2012, Voggel et al., 2021, Abele et al., 2022). Eine Basis hierfür bietet momentan bereits die EXPeRT - Gruppe (Voggel et al., 2021, Abele et al., 2022).

5. Zusammenfassung

Der Inhalt der Zusammenfassung wurde bereits teilweise veröffentlicht in den folgenden Publikationen: „Primary lung carcinoma in children and adolescents – clinical characteristics and outcome of 12 cases from the German registry for rare paediatric tumours (STEP)“ (Voggel et al., 2021) und „Incidences and characteristics of primary lung malignancies in childhood in Germany: An analysis of population-based data from German cancer registries“ (Abele et al., 2022).

Hintergrund Primäre Lungenkarzinome gehören zu der Gruppe der seltenen pädiatrischen Tumoren mit einer Inzidenz von $< 2 / 1.000.000$, weshalb es nur sehr wenige Veröffentlichungen und keine evidenzbasierten Empfehlungen zu Diagnostik und Behandlung existieren. Dieses stellt die behandelnden Ärzte vor große Herausforderungen.

Methoden Für die epidemiologische Auswertung wurden Daten von pädiatrischen Patienten und Patientinnen (Pat.) mit einem Lungenkarzinom, die dem Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) beziehungsweise dem Deutschen Kinderkrebsregister (DKKR) gemeldet wurden, verwendet. Für die klinische Auswertung wurden Daten von zwölf Pat. mit einem Lungenkarzinom, welche beim deutschen Register für seltene Tumorerkrankungen in der Pädiatrie (STEP-Register) zwischen 2009 und 2019 registriert wurden, analysiert.

Ergebnisse Epidemiologische Register Die primären Lungenkarzinome bilden einen Anteil von rund 20 % der Lungentumoren bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland. Während im Datensatz des DKKR das mukoepidermoide Karzinom (MEC) den größten Anteil einnimmt, ist es bei den Daten des ZfKDs das Adenokarzinom. Dem ZfKD wurden außerdem fünf Fälle mit einem kleinzelligen Lungenkarzinom gemeldet, nicht jedoch dem DKKR. Das Plattenepithel- und Adenokarzinom tritt eher ab dem Jugendalter auf, während das MEC bereits im Kindesalter vorkommt. Das männliche Geschlecht dominiert bei den Lungenkarzinomen in der Pädiatrie. **STEP – Register** Die Pat. des STEP-Registers zeigten initial eine unspezifische Symptomatik. Hierdurch und

durch die Seltenheit der Erkrankung bei Kindern und Jugendlichen kam es teilweise zu einer initialen Fehldiagnose und einer verzögerter Diagnosestellung. Unter den Pat. des STEP-Registers wurden sieben mit einem MEC diagnostiziert. Diese Pat. hatten keine Metastasen und durch eine komplette Resektion konnte in allen Fällen eine Remission erreicht werden. Das Gesamtüberleben bei Kindern mit einem MEC ist sehr gut, es kann mit einem 5 - Jahres Gesamtüberleben von 100 % im Falle einer R0 – Resektion gerechnet werden. Zwei Pat. mit einem Plattenepithelkarzinom wurden mit multiplen Metastasen diagnostiziert und verstarben innerhalb eines Jahres nach der Diagnosestellung. Weitere zwei Pat. mit einem Adenokarzinom und eine Patientin mit einem adenosquamösen Karzinom erreichten nach einer multimodalen Therapie die Remission, obwohl einer der Pat. mit einem Adenokarzinom in einem fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert wurde. Da es keine spezifischen pädiatrischen Empfehlungen gibt werden die Empfehlungen für Erwachsene zur Operation und adjuvanten Therapie angewandt. Das Outcome der Pat. mit einem Adeno- und Plattenepithelkarzinom ist wie im Erwachsenenalter mit einem 5 - Jahres Gesamtüberleben von ungefähr 25 % schlecht.

Schlussfolgerung Die Epidemiologie des Lungenkarzinoms bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland ist vergleichbar mit internationalen Daten. Die Verteilung der histologischen Subentitäten ist unterschiedlich zu der im Erwachsenenalter und es muss von einer anderen Tumorätiologie und -biologie ausgegangen werden. Daher sollte das Lungenkarzinom im Kindes- und Jugendalter differenziert von dem Lungenkarzinom im Erwachsenenalter betrachtet werden. Aufgrund des schlechten Gesamtüberlebens bei Kindern und Jugendlichen mit einem Adeno- oder Plattenepithelkarzinom sollte routinemäßig eine frühzeitige breite molekulargenetische Analyse zur Eruiierung einer möglichen zielgerichteten Therapie, idealerweise im Rahmen von klinischen Studien, angestrebt werden. Eine konsequente Meldung in die epidemiologischen Register und das klinische STEP - Register ist anzustreben, um die Registrierungslücken zu schließen und das Wissen über das Lungenkarzinom in der Pädiatrie, dessen Ätiologie, Symptomatik / Klinik,

Charakteristika, optimale Therapie und Prognose zu verbessern. Aufgrund der Seltenheit ist zudem eine internationale sowie interdisziplinäre Zusammenarbeit unter Einbeziehen der Erwachsenenmedizin notwendig. Nur so kann die Grundlage geschaffen werden für die Entwicklung evidenzbasierter Empfehlungen für Diagnostik und Therapie und spezifischer Therapieprotokolle sowie weitere Erkenntnisgewinne erlangt werden, um die Prognose insbesondere im Falle eines Adeno- oder Plattenepithelkarzinoms zu verbessern.

6. Literaturverzeichnis

- ABELE, M., VOGGEL, S., BREMENSORFER, C., SPIX, C., ERDMANN, F., KUHLEN, M., REDLICH, A., EBINGER, M., LANG, P., SCHNEIDER, D. T. & BRECHT, I. B. 2022. Incidences and characteristics of primary lung malignancies in childhood in Germany: An analysis of population-based data from German cancer registries. *Pediatr Blood Cancer*, e29744.
- AGAIMY, A., STOEHR, R., TÖGEL, L., HARTMANN, A. & CRAMER, T. 2021. YAP1-MAML2-Rearranged Poroid Squamous Cell Carcinoma (Squamoid Porocarcinoma) Presenting as a Primary Parotid Gland Tumor. *Head Neck Pathol*, 15, 361-367.
- AWMF, DKG & DKH 2018. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms, Langversion 1.0. AWMF-Registernummer: 020/007OL ed.
- BALZER, B. W. R., LOO, C., LEWIS, C. R., TRAHAIR, T. N. & ANAZODO, A. C. 2018. Adenocarcinoma of the Lung in Childhood and Adolescence: A Systematic Review. *J Thorac Oncol*, 13, 1832-1841.
- 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. 2012. Rare cancers in children - The EXPeRT Initiative: a report from the European Cooperative Study Group on Pediatric Rare Tumors. *Klin Padiatr*, 224, 416-20.
- BRECHT, I. B., BREMENSORFER, C., SCHNEIDER, D. T., FRÜHWALD, M. C., OFFENMÜLLER, S., MERTENS, R., VORWERK, P., KOSCIELNIAK, E., BIELACK, S. S., BENESCH, M., HERO, B., GRAF, N., VON SCHWEINITZ, D. & KAATSCH, P. 2014. Rare malignant pediatric tumors registered in the German Childhood Cancer Registry 2001-2010. *Pediatr Blood Cancer*, 61, 1202-9.
- BRECHT, I. B. & MERKS, J. H. M. 2012. Biology and Etiology of Rare Pediatric Tumors. In: SCHNEIDER D., B. I., OLSON T., FERRARI A. (ed.) *Rare Tumors In Children and Adolescents*. Pediatric Oncology: Springer, Berlin, Heidelberg.
- BRECHT, I. B. & SCHNEIDER, D. 2019. Seltene Tumorerkrankungen in der Pädiatrie (STEP) 2.0.
- CASAGRANDE, A. & PEDERIVA, F. 2016. Association between Congenital Lung Malformations and Lung Tumors in Children and Adults: A Systematic Review. *J Thorac Oncol*, 11, 1837-1845.
- DIMDI Deutsches Institut für medizinische Dokumentation und Information.
- EBERLE, A., JANSEN, L., CASTRO, F., KRILAVICIUTE, A., LUTTMANN, S., EMRICH, K., HOLLECZEK, B., NENNECKE, A., KATALINIC, A. & BRENNER, H. 2015. Lung cancer survival in Germany: A population-based analysis of 132,612 lung cancer patients. *Lung Cancer*, 90, 528-33.
- FARAGO, A. F., TAYLOR, M. S., DOEBELE, R. C., ZHU, V. W., KUMMAR, S., SPIRA, A. I., BOYLE, T. A., HAURA, E. B., ARCILA, M. E., BENAYED, R., AISNER, D. L., HORICK, N. K., LENNERZ, J. K., LE, L. P., IAFRATE, A. J., OU, S. I., SHAW, A. T., MINO-KENUDSON, M. & DRILON, A. 2018. Clinicopathologic Features of Non-Small-Cell Lung Cancer Harboring an NTRK Gene Fusion. *JCO Precis Oncol*, 2018.
- 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. 2019. 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. *Eur J Cancer*, 110, 120-126.
- FERRARI, A. & SULTAN, I. 2010. When adult cancers occur in children. *Expert Rev Anticancer Ther*, 10, 1683-5.
- FRIEDLAENDER, A., BANNA, G., MALAPELLE, U., PISAPIA, P. & ADDEO, A. 2019. Next Generation Sequencing and Genetic Alterations in Squamous Cell Lung Carcinoma: Where Are We Today? *Front Oncol*, 9, 166.
- GELINAS, J. F., MANOUKIAN, J. & COTE, A. 2008. Lung involvement in juvenile onset recurrent respiratory papillomatosis: a systematic review of the literature. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 72, 433-52.
- GIUSEPPUCCI, C., REUSMANN, A., GIUBERGIA, V., BARRIAS, C., KRUGER, A., SIMINOVICH, M., BOTTO, H., CADARIO, M., BOGLIONE, M., STRAMBACH, J. & BARRENECHEA, M. 2016. Primary lung tumors in children: 24 years of experience at a referral center. *Pediatr Surg Int*, 32, 451-7.
- GRANATA, C., BATTISTINI, E., TOMA, P., BALDUCCI, T., MATTIOLI, G., FREGONESE, B., GAMBINI, C. & ROSSI, G. A. 1997. Mucoepidermoid carcinoma of the bronchus: a case report and review of the literature. *Pediatr Pulmonol*, 23, 226-32.
- HEITMILLER, R. F., MATHISEN, D. J., FERRY, J. A., MARK, E. J. & GRILLO, H. C. 1989. Mucoepidermoid lung tumors. *Ann Thorac Surg*, 47, 394-9.
- HUO, Z., WU, H., LI, J., LI, S., WU, S., LIU, Y., LUO, Y., CAO, J., ZENG, X. & LIANG, Z. 2015. Primary Pulmonary Mucoepidermoid Carcinoma: Histopathological and Molecular Genetic Studies of 26 Cases. *PLoS One*, 10, e0143169.
- IARC 1973. Some inorganic and organometallic compounds. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum*, 2.
- IARC 1980. Some metals and metallic compounds. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum* 23, 65-69; 118-120; 143-145.
- IARC 2004. Tobacco smoke and involuntary smoking. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum*, 83, 1181-1187.
- IARC 2016. Outdoor Air Pollution. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum*, 109, 434-436.
- JIELI, Z., YUNZHI, Z., NAN, Z., HENG, Z., HONGWU, W., JIANKUN, L., DONGMEI, L., HUI, W., JING, L., CHANGXIN, L. & MAO, J. 2021. Different effects of bronchoscopic interventions on children and adults with tracheobronchial mucoepidermoid carcinoma. *Tumori*, 300891621995898.
- KAATSCH, P., GRABOW, D. & SPIX, C. 2019. German Childhood Cancer Registry - Annual Report 2018 (1980 - 2017). Institute of Medical Biostatistics, Epidemiology and Informatics (IMBEI) at the University Medical Center of the Johannes Gutenberg University Mainz.
- KANG, H., TAN, M., BISHOP, J. A., JONES, S., SAUSEN, M., HA, P. K. & AGRAWAL, N. 2017. Whole-Exome Sequencing of Salivary Gland Mucoepidermoid Carcinoma. *Clin Cancer Res*, 23, 283-288.
- KARATAYLI-OZGURSOY, S., BISHOP, J. A., HILLEL, A., AKST, L. & BEST, S. R. 2016. Risk Factors for Dysplasia in Recurrent Respiratory Papillomatosis in an Adult and Pediatric Population. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 125, 235-41.
- KRAYWINKEL, K. & SCHÖNFELD, I. 2018. Epidemiologie des nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms in Deutschland. *Der Onkologe*, 24, 946-951.
- LICHTENBERGER, J. P., 3RD, BIKO, D. M., CARTER, B. W., PAVIO, M. A., HUPPMANN, A. R. & CHUNG, E. M. 2018. Primary Lung Tumors in Children:

- Radiologic-Pathologic Correlation From the Radiologic Pathology Archives. *Radiographics*, 38, 2151-2172.
- LUO, D. L., YAN, J. H., GE, Y., YAN, L. X., CHEN, J., XU, J., LUO, X. L. & LIU, Y. H. 2019. [Diagnostic and prognostic implications of MAML2 gene translocation in primary pulmonary mucoepidermoid carcinoma]. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi*, 48, 26-30.
- MAI, P. L., BEST, A. F., PETERS, J. A., DECASTRO, R. M., KHINCHA, P. P., LOUD, J. T., BREMER, R. C., ROSENBERG, P. S. & SAVAGE, S. A. 2016. Risks of first and subsequent cancers among TP53 mutation carriers in the National Cancer Institute Li-Fraumeni syndrome cohort. *Cancer*, 122, 3673-3681.
- MICHELS, S. & WOLF, J. 2016. Stratified Treatment in Lung Cancer. *Oncol Res Treat*, 39, 760-766.
- MULLINS, J. D. & BARNES, R. P. 1979. Childhood bronchial mucoepidermoid tumors: a case report and review of the literature. *Cancer*, 44, 315-22.
- NAGASHIMA, O., OHASHI, R., YOSHIOKA, Y., INAGAKI, A., TAJIMA, M., KOINUMA, Y., IWAKAMI, S., IWASE, A., SASAKI, S., TOMINAGA, S. & TAKAHASHI, K. 2013. High prevalence of gene abnormalities in young patients with lung cancer. *J Thorac Dis*, 5, 27-30.
- NEVILLE, H. L., HOGAN, A. R., ZHUGE, Y., PEREZ, E. A., CHEUNG, M. C., KONIARIS, L. G., THOMPSON, W. R. & SOLA, J. E. 2009. Incidence and outcomes of malignant pediatric lung neoplasms. *J Surg Res*, 156, 224-30.
- OLSON, T. A., SCHNEIDER, D. T., BRECHT, I. B. & FERRARI, A. Rare Tumors: A Different Perspective on Oncology. 2012.
- OU, S., SHAW, A., RIELY, G., CHIARI, R., BAUMAN, J., CLANCY, J., THURM, H., PELTZ, G., ABBATTISTA, A. & SOLOMON, B. 2018. OA02.03 Clinical Activity of Lorlatinib in Patients with ROS1+ Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: Phase 2 Study Cohort EXP-6. *Journal of Thoracic Oncology*, 13, S322-S323.
- PIRKER, R. & FILIPITS, M. 2012. Cetuximab in non-small-cell lung cancer. *Transl Lung Cancer Res*, 1, 54-60.
- PLANCHARD, D., BESSE, B., GROEN, H. J. M., SOUQUET, P. J., QUOIX, E., BAIK, C. S., BARLESI, F., KIM, T. M., MAZIERES, J., NOVELLO, S., RIGAS, J. R., UPALAWANNA, A., D'AMELIO, A. M., JR., ZHANG, P., MOOKERJEE, B. & JOHNSON, B. E. 2016. Dabrafenib plus trametinib in patients with previously treated BRAF(V600E)-mutant metastatic non-small cell lung cancer: an open-label, multicentre phase 2 trial. *Lancet Oncol*, 17, 984-993.
- 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., HETTNER, S., VON HOFF, K., 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., VON SCHWEINITZ, D., SIMON, T., SPARBER-SAUER, M., SPIX, C., STANULLA, M., STEINEMANN, D., STRAHM, B., TEMMING, P., THOMAY, K., VON BUEREN, A. O., VORWERK, P., WITT, O., WLODARSKI, M., WÖSSMANN, W., ZENKER, M., ZIMMERMANN, S., PFISTER, S. M. & KRATZ, C. P. 2017. Childhood cancer predisposition syndromes-A concise review and recommendations by the

- Cancer Predisposition Working Group of the Society for Pediatric Oncology and Hematology. *Am J Med Genet A*, 173, 1017-1037.
- RKI 2016. Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland. Online-Ressource.
- ROJAS, Y., SHI, Y. X., ZHANG, W., BEIERLE, E. A., DOSKI, J. J., GOLDFARB, M., GOLDIN, A. B., GOW, K. W., LANGER, M., VASUDEVAN, S. A. & NUCHTERN, J. G. 2015. Primary malignant pulmonary tumors in children: a review of the national cancer data base. *J Pediatr Surg*, 50, 1004-8.
- SHARMA, R., STEIN, D. & KHAN, W. 2011. Primary squamous cell carcinoma of lung in a 7-year-old boy: a case report. *J Pediatr Hematol Oncol*, 33, e307-9.
- SHOLL, L. M. 2015. Biomarkers in lung adenocarcinoma: a decade of progress. *Arch Pathol Lab Med*, 139, 469-80.
- SONG, Z., LIU, Z., WANG, J., ZHU, H. & ZHANG, Y. 2013. Primary tracheobronchial mucoepidermoid carcinoma--a retrospective study of 32 patients. *World J Surg Oncol*, 11, 62.
- SPIRO, S. G., GOULD, M. K. & COLICE, G. L. 2007. Initial evaluation of the patient with lung cancer: symptoms, signs, laboratory tests, and paraneoplastic syndromes: ACCP evidenced-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest*, 132, 149s-160s.
- SUBBIAH, V., HONG, D. S. & MERIC-BERNSTAM, F. 2016. Clinical activity of ceritinib in ROS1-rearranged non-small cell lung cancer: Bench to bedside report. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 113, E1419-20.
- TAJIRI, T., SUITA, S., SHONO, K., KUBOTA, M., TAGUCHI, T., YAMANOUCHI, K., NOGUCHI, S. & TSUNEYOSHI, M. 1999. Lung Cancer in a Child with a Substantial Family History of Cancer. *Eur J Pediatr Surg* 9, 409-412.
- TECHAVICHIT, P., HICKS, M. J., LÓPEZ-TERRADA, D. H., QUINTANILLA, N. M., GUILLERMAN, R. P., SARABIA, S. F., SAYEED, H., NUCHTERN, J. G., PAULINO, A. C., MUSCAL, J. A., OKCU, M. F. & CHINTAGUMPALA, M. 2016. Mucoepidermoid Carcinoma in Children: A Single Institutional Experience. *Pediatr Blood Cancer*, 63, 27-31.
- VANSTEENKISTE, J. F., VAN DE KERKHOVE, C., WAUTERS, E. & VAN MOL, P. 2019. Capmatinib for the treatment of non-small cell lung cancer. *Expert Rev Anticancer Ther*, 19, 659-671.
- VOGEL, S., ABELE, M., SEITZ, C., AGAIMY, A., VOKUHL, C., DIRKSEN, U., BIER, A., FLAADT, T., CLASSEN, C. F., CLAVIEZ, A., SCHNEIDER, D. T. & BRECHT, I. B. 2021. Primary lung carcinoma in children and adolescents - Clinical characteristics and outcome of 12 cases from the German registry for rare paediatric tumours (STEP). *Lung Cancer*, 160, 66-72.
- WANG, J. F., WANG, B., JANSEN, J. A., SANTOS, E. E. & SARMA, D. P. 2008. Primary squamous cell carcinoma of lung in a 13-year-old boy: a case report. *Cases J*, 1, 123.
- WANG, Y., CHEN, J., DING, W., YAN, B., GAO, Q. & ZHOU, J. 2015. Clinical Features and Gene Mutations of Lung Cancer Patients 30 Years of Age or Younger. *PLoS One*, 10, e0136659.
- WEISS, J., SOS, M. L., SEIDEL, D., PEIFER, M., ZANDER, T., HEUCKMANN, J. M., ULLRICH, R. T., MENON, R., MAIER, S., SOLTERMANN, A., MOCH, H., WAGENER, P., FISCHER, F., HEYNCK, S., KOKER, M., SCHÖTTLE, J., LEENDERS, F., GABLER, F., DABOW, I., QUERINGS, S., HEUKAMP, L. C., BALKE-WANT, H., ANSÉN, S., RAUH, D., BAESSMANN, I., ALTMÜLLER, J., WAINER, Z., CONRON, M., WRIGHT, G., RUSSELL, P., SOLOMON, B., BRAMBILLA, E., BRAMBILLA, C., LORIMIER, P., SOLLBERG, S., BRUSTUGUN, O. T., ENGEL-RIEDEL, W., LUDWIG, C., PETERSEN, I., SÄNGER, J., CLEMENT, J., GROEN, H., TIMENS, W., SIETSMA, H., THUNNISSEN, E., SMIT, E., HEIDEMAN, D., CAPPUZZO, F., LIGORIO, C.,

- DAMIANI, S., HALLEK, M., BEROUKHIM, R., PAO, W., KLEBL, B., BAUMANN, M., BUETTNER, R., ERNESTUS, K., STOELBEN, E., WOLF, J., NÜRNBERG, P., PERNER, S. & THOMAS, R. K. 2010. Frequent and focal FGFR1 amplification associates with therapeutically tractable FGFR1 dependency in squamous cell lung cancer. *Sci Transl Med*, 2, 62ra93.
- WITTEKIND, C. 2017. *TNM - Klassifikation maligner Tumoren H1 - Universitätsbibliothek H2 - 57 A 2070*, Weinheim, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA.
- YAMAMOTO, T., NAKAJIMA, T., SUZUKI, H., TAGAWA, T., IWATA, T., MIZOBUCHI, T., YOSHIDA, S., NAKATANI, Y. & YOSHINO, I. 2016a. Surgical treatment of mucoepidermoid carcinoma of the lung: 20 years' experience. *Asian Cardiovascular & Thoracic Annals*, 24(3), 257-261.
- YAMAMOTO, T., NAKAJIMA, T., SUZUKI, H., TAGAWA, T., IWATA, T., MIZOBUCHI, T., YOSHIDA, S., NAKATANI, Y. & YOSHINO, I. 2016b. Surgical treatment of mucoepidermoid carcinoma of the lung: 20 years' experience. *Asian Cardiovascular Thorac Ann*, 24, 257-61.
- YE, T., PAN, Y., WANG, R., HU, H., ZHANG, Y., LI, H., WANG, L., SUN, Y. & CHEN, H. 2014. Analysis of the molecular and clinicopathologic features of surgically resected lung adenocarcinoma in patients under 40 years old. *J Thorac Dis*, 6, 1396-402.
- YOULDEN, D. R., FORESTO, S. A. & AITKEN, J. F. 2020. Primary malignant lung tumors in children: A report from the Australian Childhood Cancer Registry, 1983-2015. *Pediatr Pulmonol*, 55, 719-722.
- ZFKD & GEKID 2019. Krebs in Deutschland für 2015/2016, 12. Ausgabe. Berlin: Robert-Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V.
- ZHOU, S. Y., XUE, Q., YING, J. M., HU, X. S., YANG, J. L., LIN, H. & SHI, Y. K. 2019. [The clinical and pathological features, biomarker characteristics and prognosis analysis of lung adenosquamous carcinoma]. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi*, 41, 50-55.

7. Erklärungen zum Eigenanteil

Die Arbeit wurde in der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin Tübingen, Abteilung I, allgemeine Pädiatrie, Hämatologie / Onkologie unter der Betreuung von PD Dr. Ines Brecht durchgeführt.

Die Konzeption der Studie erfolgte durch meine Betreuerin PD Dr. Ines Brecht und mich.

Die statistische Auswertung erfolgte in Teilen durch mich und in Teilen durch Dr. Michael Abele. Hierbei übernahm Dr. Michael Abele die Überlebenszeitanalyse.

Der Datensatz des ZfKD wurde mir freundlicherweise zur wissenschaftlichen Nutzung von Herrn Kraywinkel und dessen Kollegen des ZfKDs überlassen. Der Antrag zur Nutzung eines Datensatzes des Zentrums für Krebsdaten erfolgte durch mich.

Der Datensatz des DKKRs wurde mir freundlicherweise zur wissenschaftlichen Nutzung von Frau Spix und deren Kollegen des DKKRs überlassen. Die Kommunikation hierfür mit dem DKKR wurde von Frau PD Dr. Brecht initiiert und durch mich fortgeführt.

Die Registrierung und Ablage der Daten und Unterlagen der Patienten und Patientinnen (Pat.) des STEP – Registers wurde durch Mitarbeiter und Mitarbeiterinnen im Rahmen des STEP - Registers verwaltet. Die Vervollständigung der Patientendokumente und die damit verbundene Kontaktaufnahme mit den Kliniken erfolgte durch mich, unterstützt durch Frau Christine Mast.

Im Rahmen der Veröffentlichung „Primary lung carcinoma in children and adolescents – clinical characteristics and outcome of 12 cases from the German

registry for rare paediatric tumours (STEP)” (Voggel et al.) leistete ich folgende Beiträge:

- Heraussuchen der Pat. aus der Datenbank des STEP-Registers mit Überprüfung der Einschlusskriterien
- Überprüfung der Vollständigkeit der vorhandenen Unterlagen der Pat. beim STEP-Register, ggf. Nachforderung von Arztbriefen, OP-, Pathologieberichten, Chemo-, Radiotherapieprotokollen und Follow-up-Berichten bei den behandelnden Kliniken mit ggf. Kontaktaufnahme mit den behandelnden Ärzten
- Übertragen der Daten in eine Excel-Datei, wie in den Methoden beschrieben
- Auswertung der Daten aus der Excel-Datei (die Überlebenszeitanalyse wurde durch Dr. med. Michael Abele vorgenommen)
- Literaturrecherche
- Gestaltung aller Tabellen
- Verfassung des Originalentwurfes der Publikation in Zusammenarbeit mit und Supervision durch Dr. med. Michael Abele

Dabei wurde ich in allen Schritten von Dr. Michael Abele und PD Dr. med. Ines Brecht supervidiert. Die anderen Autoren trugen zu der Publikation bei durch Zurverfügungstellung der Daten der Pat., Recherche, Design, Konzeptualisierung und Überprüfung und Bearbeitung des Entwurfes (genauere Angaben zu den jeweiligen Personen entnehmen Sie bitte der Original-Publikation). Daten, Abschnitte, Sätze, Tabellen und Abbildung, welche im Rahmen dieser Publikation bereits veröffentlicht wurden, wurden entsprechend markiert und zitiert.

Im Rahmen der Veröffentlichung „Incidence and characteristics of primary lung malignancies in childhood in Germany: An analysis of population-based data from German cancer registries“ (Abele et al.) leistete ich folgende Beiträge:

- Anforderung und Verwaltung der Daten vom ZfKd und DKKR
- Definition der Ein- und Ausschlusskriterien der Pat. der Datensätze und entsprechende Reduktion der Datensätze

- Aufschlüsselung der Datensätze
- Teilweise Datenanalyse: Vergleich der histologischen Subgruppen
- Kontaktaufnahme mit den Registern bei Fragen zu den Datensätzen
- Beitrag zur Konzeptualisierung und zum Design
- Literaturrecherche
- Mitarbeit bei der Verfassung des Originalentwurfes

Dabei ist zu beachten, dass ich zu epidemiologischen Analysen dieser Dissertation dieselben Datensätze verwendete, jedoch teilweise andere Analysen mit anderen Einschlusskriterien durchführte. Im Rahmen der Publikation ist Dr. med. Michael Abele der Erstautor. Er nahm den größten Anteil an der Konzeptualisierung, Datenanalyse, Verfassung des Originalentwurfes, Materialvorbereitung und Design vor. Die Publikation wurde durch PD Dr. med. Ines Brecht supervidiert. Sie war ebenfalls beteiligt an der Konzeptualisierung, Datenanalyse, Verfassung des Originalentwurfes, Materialvorbereitung und am Design. Die anderen Autoren waren beteiligt an der Konzeptualisierung, Design, Material Vorbereitung, Datensammlung und -analyse und Überprüfung und Bearbeitung des Entwurfes. Genauere Angaben hierzu entnehmen sie bitte der Originalpublikation. Daten, Abschnitte, Sätze und Tabellen, welche im Rahmen dieser Publikation bereits veröffentlicht wurden, wurden entsprechend markiert und zitiert.

Ich versichere, das Manuskript selbstständig verfasst zu haben und keine weiteren, als die von mir angegebenen Quellen und die zwei oben genannten Publikationen, bei welchen ich Erstautorin und Koautorin bin, verwendet zu haben.

Tübingen, den 20.05.2022, Sarah Voggel

8. Veröffentlichungen

Teile der vorliegenden Dissertationsschrift wurden bereits in den folgenden Publikationen veröffentlicht:

1. „Primary lung carcinoma in children and adolescents – Clinical characteristics and outcome of 12 cases from the German registry for rare paediatric tumours (STEP)” Voggel S, Abele M, Agaimy A, Vokuhl C, Dirksen U, Bier A, Flaadt T, Classen CF, Claviez A, Schneider DT, Brecht IB – Elsevier – Lung cancer 160– 2021 – S. 66-72
2. „Incidences and characteristics of primary lung malignancies in childhood in Germany: An analysis of population-based data from German cancer registries” Abele M, Voggel S, Bremensdorfer C, Spix C, Erdmann F, Kuhlen M, Redlich A, Ebinger M, Lang P, Schneider DT, Brecht IB – Wiley – Pediatric Blood & Cancer – 2022 – e29744

Anhang

GPOH-PID: _____

Rare solid tumours Oct 2016

Seltene Tumorerkrankungen in der Pädiatrie – STEP
 Registry of the German Society for Pediatric Oncology and Hematology (GPOH)
BASIC DATA AND DIAGNOSIS FORM – SOLID TUMOUR

Dr. I. Brecht, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsklinikum, Hoppe-Seyler-Str. 1, 72076 Tübingen
 ☎ 07071/29-81380 / Fax 07071/29-5481

Prof. Dr. D. Schneider, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin Dortmund ☎ 0231/95321680 Fax: 0231-95321047
 In cooperation with the German Childhood Cancer Registry (IMBE), 55101 Mainz, ☎ 06131 / 17-6808 Fax: 17-4462

Name, Surname	Pat.-No.	Clinic	Sex	Date of birth	GPOH-PID
---------------	----------	--------	-----	---------------	----------

Please make sure that a consent form for processing / handling of data has been signed before sending this form

I. ADDRESSES (PLEASE FILL OUT, IF KNOWN YET)

Responsible Oncologist:	Name: _____	Dep./Clinic: _____	Street: _____	City: _____
	Phone: _____		Fax: _____	
Responsible Surgeon:	Name: _____	Dep./Clinic: _____	Street: _____	City: _____
	Phone: _____		Fax: _____	
Responsible Radiotherapist:	Name: _____	Dep./Clinic: _____	Street: _____	City: _____
	Phone: _____		Fax: _____	

II. PATIENT CHARACTERISTICS

Name patient's clinical diagnosis in words: _____

Date of first clinical diagnosis:

D	D	M	M	Y	Y	Y	Y	Y	Y

Duration of symptoms before diagnosis: _____ days / weeks / months

Please describe symptoms: _____

Paraneoplastic Syndromes: No Yes, which: _____

Earlier treatment in other hospital: No Yes, how: _____

Any malignant disease before: No Yes, when:

D	D	M	M	Y	Y	Y	Y	Y	Y

Yes, which: _____

Other disease, which might be related to current malignancy: No Yes, when:

D	D	M	M	Y	Y	Y	Y	Y	Y

Yes, which: _____

Syndromes: No Yes, which: _____

Hereditary diseases: No Yes, which: _____

Autoimmune Syndromes: No Yes, which: _____

Malformations: No Yes, which: _____

Please send forms directly to the STEP Registry in Tübingen – Thank you for your cooperation!

1

Family history (Leukaemia, tumours, immunodeficiencies or syndromes): No Yes

Parents: _____

Siblings: _____

Other: _____

Number of patients' siblings: Twin: No Yes, identical Yes, fraternal Yes, unknown

Consanguinity: No Yes, who: _____

Long term medication: No Yes, which: _____

Ethnicity: North/West European Eastern Europe Mediterranean
 African/Caribbean Indian/South Asian Chinese/Japanese/South East Asian
 Arabic Turkish Other

Weight at diagnosis: _____ kg Height at diagnosis: _____ cm

Start of therapy: _____ with chemotherapy RTX OP (not biopsy)
D D M M Y Y Y Y

Other: _____

III. TUMOR MARKERS (INITIALLY)

Date: _____
D D M M Y Y Y Y

β -HCG: _____ U/L NSE: _____ ng/ml

Inhibin: _____ ng/l CEA: _____ ng/ml

AFP: _____ ng/ml LDH: _____ U/L

PSA: _____ ng/ml CA-125: _____ U/ml

Others: _____

IV. TUMOR CHARACTERISTICS

ICD-O-3 site code: _____

Exact localisation in words: _____

Body side, if applicable right left

Arrosion of the bone: no yes unclear

Arrosion of the vessel: no yes unclear

Meningeal involvement: no yes unclear

Parameningeal involvement: no yes unclear tumor cells in liquor
 arrosion of the skull palsy of cerebral nerves

Intracranial tumor extension: no yes unclear

Intraspinal tumor extension: no yes unclear

Malignant effusion: no suspected verified by cytology where: pleura ascites
 other site: _____

Please send forms directly to the STEP Registry in Tübingen – Thank you for your cooperation!

V. PREOPERATIVE TNM-CLASSIFICATION (CLINICAL)

Tumour:	<input type="checkbox"/> No evidence for primary tumour <input type="checkbox"/> Tumour limited to tissue of origin <input type="checkbox"/> Tumour not limited to tissue of origin <input type="checkbox"/> Insufficient information	Imaging:	<input type="checkbox"/> MRI <input type="checkbox"/> CT <input type="checkbox"/> ultrasound <input type="checkbox"/> Other, _____
Tumour size:	_____ cm (diameter at maximum width)		
Tumor volume:	_____ cm ³ evaluated according to _____		
Lymph nodes:	<input type="checkbox"/> No evidence for regional lymph node involvement <input type="checkbox"/> Involvement of regional lymph nodes: which: _____ <input type="checkbox"/> Insufficient information	Imaging:	<input type="checkbox"/> MRI <input type="checkbox"/> CT <input type="checkbox"/> ultrasound <input type="checkbox"/> other, _____
Metastasis:	<input type="checkbox"/> No evidence of distant metastases <input type="checkbox"/> Distant metastases (see section below) <input type="checkbox"/> Insufficient information	Imaging:	<input type="checkbox"/> MRI <input type="checkbox"/> CT <input type="checkbox"/> ultrasound <input type="checkbox"/> other, _____
TNM Classification: _____			
Stage after diagnosis: _____			

VI. METASTASES

Metastases at diagnosis	<input type="checkbox"/> no	<input type="checkbox"/> yes			
Imaging:	<input type="checkbox"/> MRI	<input type="checkbox"/> CT	<input type="checkbox"/> ultrasound	<input type="checkbox"/> other, _____	
CNS:	<input type="checkbox"/> singular	<input type="checkbox"/> multiple	_____		
	<input type="checkbox"/> right hemisphere	<input type="checkbox"/> left hemisphere			
Liver:	<input type="checkbox"/> singular	<input type="checkbox"/> multiple	_____		
Bone marrow:	Percentage tumour cells:	_____ %			
Lung:	<input type="checkbox"/> singular	<input type="checkbox"/> multiple	<input type="checkbox"/> unilateral	<input type="checkbox"/> bilateral	_____
Skeleton:	<input type="checkbox"/> singular	<input type="checkbox"/> multiple	_____		
Lymph nodes (no regional)	_____				
Others:	_____				

VII. PRIMARY SURGERY

Type of primary tumor resection (please include surgical report!):				
<input type="checkbox"/> Biopsy:	Date: _____	<input type="checkbox"/> open biopsy	<input type="checkbox"/> fine needle	<input type="checkbox"/> laparoscopic
<input type="checkbox"/> Resection:	Date: _____	<input type="checkbox"/> organ preserved	<input type="checkbox"/> organ not preserved	
Please describe type of surgery: _____				
<input type="checkbox"/> Tumor macroscopically completely resected				
<input type="checkbox"/> Tumor macroscopically and microscopically completely resected				

Please send forms directly to the STEP Registry in Tübingen – Thank you for your cooperation!

Tumor macroscopically resected; microscopical residuals
 Tumor incompletely resected, macroscopical residuals or biopsy only

Margins of primary tumour definitely free of tumor: No Yes Unclear
 (histopathologically verified!)

Primary re-excision: No Yes, date:

D	D	M	M	Y	Y	Y	Y

 organ preserved organ not preserved

Please describe type of surgery: _____

Tumor macroscopically completely resected
 Tumor macroscopically and microscopically completely resected
 Tumor macroscopically resected; microscopical residuals
 Tumor incompletely resected, macroscopical residuals or biopsy only

Margins of primary tumour definitely free of tumor: No Yes Unclear
 (histopathologically verified!)

Biopsy of lymph nodes: No Yes, date:

D	D	M	M	Y	Y	Y	Y

 which: _____

Resection of lymph nodes: No Yes, date:

D	D	M	M	Y	Y	Y	Y

 which: _____

Complete lymphadenectomy: No Yes, date:

D	D	M	M	Y	Y	Y	Y

Surgery of metastases: No Yes, date:

D	D	M	M	Y	Y	Y	Y

 complete resection incomplete resection of metastases

Complications due to surgery: No Yes, which: _____

VIII. POSTOPERATIVE HISTOPATHOLOGICAL PTNM-CLASSIFICATION

Tumour: No evidence of primary tumour
 Tumour limited to tissue of origin, excision complete, margins histologically free of tumour
 Tumour with invasion beyond tissue of origin, excision complete, margins histologically free of tumour
 Tumour with or without invasion beyond tissue of origin,
 microscopical residuals
 gross tumour residual or biopsy
 malignant effusion
 Insufficient information

Lymph nodes: No evidence of tumour in histological evaluation of regional lymph nodes
 Involvement of regional lymph nodes
 completely resected incompletely resected or biopsied
 Insufficient information

Metastasis: No distant metastases Distant metastases Uncertain

pTNM Classification: _____

Stage after surgery: _____

Please send forms directly to the STEP Registry in Tübingen – Thank you for your cooperation!

IX. HISTOLOGY

Local pathologist: _____		Journal-No.: _____																	
Histological evaluation of central pathologist:																			
<input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/> yes:		<input type="checkbox"/> in Kiel, Kindertumorregister-Nr.: _____																	
		<input type="checkbox"/> other reference pathologist, where: _____																	
Date of definite diagnosis:																			
<table style="margin: auto;"> <tr> <td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; font-size: 8px;">D</td> <td style="text-align: center; font-size: 8px;">D</td> <td style="text-align: center; font-size: 8px;">M</td> <td style="text-align: center; font-size: 8px;">M</td> <td style="text-align: center; font-size: 8px;">Y</td> <td style="text-align: center; font-size: 8px;">Y</td> <td style="text-align: center; font-size: 8px;">Y</td> <td style="text-align: center; font-size: 8px;">Y</td> </tr> </table>										D	D	M	M	Y	Y	Y	Y		
D	D	M	M	Y	Y	Y	Y												
Fresh frozen tissue preserved?		<input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/> yes	<input type="checkbox"/> Biocase <input type="checkbox"/> Other: _____																
Blood sample preserved?		<input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/> yes	<input type="checkbox"/> Biocase <input type="checkbox"/> Erlangen <input type="checkbox"/> Other: _____																
Diagnosis (please include pathology report of local and central reference pathologist!!):																			
ICD-O-3 histology code: _____																			
Grading: <input type="checkbox"/> G1 <input type="checkbox"/> G2 <input type="checkbox"/> G3		Which classification? _____																	
Special evaluations:		performed at: _____																	
<input type="checkbox"/> Cytogenetics:		_____																	
<input type="checkbox"/> Translocation:		_____																	
<input type="checkbox"/> Others:		_____																	

X. THERAPY PLANNED

Therapy:	
Remarks:	
<input type="checkbox"/> Patient is alive <input type="checkbox"/> Patient has died	
Stamp	Date
Signature	

Please include, if available:
pathology report of local and reference pathology, surgery report, radiology report, discharge letter

Please send forms directly to the STEP Registry in Tübingen – Thank you for your cooperation!

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich PD Dr. med. Ines Brecht für das gestellte Thema und für die freundliche und engagierte Unterstützung bei dessen Bearbeitung danken. Außerdem möchte ich mich bedanken für die Ermöglichung der aktiven Mitarbeit im STEP-Register mit einem tollen Team.

In gleicher Weise gilt mein Dank Dr. med. Michael Abele für seine ebenfalls freundliche Unterstützung bei dieser Dissertation und für eine engagierte, konstruktive und kritische Zusammenarbeit bei der Erstellung der Publikationen.

Christine Mast und Monika Brommer danke ich für die stetige, freundliche, geduldige und engagierte Unterstützung beim Umgang mit den Daten im Rahmen des STEP-Registers.

Ich danke den Sorgeberechtigten der Kinder und Jugendlichen, die einwilligten, dass die Daten ihrer Kinder im STEP-Register aufgenommen werden und für wissenschaftliche Zwecke ausgewertet werden dürfen.

In gleicher Weise danke ich den behandelnden Kliniken und deren Dokumentationsassistenten und -assistentinnen für eine gute Zusammenarbeit und engagierter Zurverfügungstellung von Arztbriefen und sämtlichen anderen Berichten.

Dem ZfKd und den DKKR danke ich für die Übermittlung der epidemiologischen Daten und für die Unterstützung bei deren Auswertung, ebenso im Rahmen der Publikation zur Epidemiologie.

