

Aus der

Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin Tübingen

Abteilung Kinderheilkunde I mit Poliklinik

Hämatologie, Onkologie, Gastroenterologie,

Nephrologie und Rheumatologie

**Charakterisierung seltener pädiatrischer Pankreastumoren –  
eine Analyse im Rahmen des STEP-Registers**

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

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

**vorgelegt von**

**Jentsch, Christian Axel**

**2026**

Dekan: Professor Dr. B. Pichler

1. Berichterstatter: Privatdozentin Dr. I. Brecht

2. Berichterstatter: Professor Dr. C. P. Berg

Tag der Disputation: 03.11.2025

*für Jael, meine Eltern und Liv*

# Inhaltsverzeichnis

<b>ABBILDUNGS - UND TABELLENVERZEICHNIS .....</b>	<b>6</b>
<b>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....</b>	<b>8</b>
<b>1 EINLEITUNG .....</b>	<b>10</b>
1.1 DEFINITION SEHR SELTENER TUMORERKRANKUNGEN .....	10
1.2 STEP-REGISTER .....	12
1.3 PANKREASTUMOREN BEI ERWACHSENEN .....	13
1.3.1 Entitäten und Epidemiologie .....	13
1.3.2 Klinische Präsentation und Diagnostik .....	14
1.3.3 Ätiologie und Pathogenese .....	15
1.3.4 Tumorgenetik .....	15
1.3.5 Behandlungsoptionen und Prognose .....	16
1.3.6 Weitere Entitäten .....	17
1.4 PANKREASTUMOREN IM KINDES- UND JUGENDALTER .....	18
1.4.1 Epidemiologie und Häufigkeitsverteilung.....	18
1.4.2 Entitäten .....	20
1.4.2.1 Solid-pseudopapilläre Neoplasie .....	21
1.4.2.2 Pankreatoblastom .....	21
1.4.2.3 Azinuszellkarzinom .....	22
1.5 ZIELSETZUNG .....	23
<b>2 MATERIAL UND METHODEN .....</b>	<b>26</b>
2.1 ERKLÄRUNG ZUR GESCHLECHTERUNABHÄNGIGEN SPRACHE .....	26
2.2 STUDIENDESIGN .....	26
2.3 PATIENTENKOLLEKTIV SOWIE EIN- UND AUSSCHLUSSKRITERIEN.....	26
2.4 DATENKOLLEKTIVIERUNG .....	27
2.5 PATHOLOGISCHE KONTROLLUNTERSUCHUNG .....	28
2.6 KLASSIFIKATION.....	28
2.6.1 TNM-Klassifikation .....	29
2.7 AUSWERTUNG .....	29
2.7.1 Deskriptive Statistik .....	29
2.7.2 Datentabelle .....	31
2.7.3 Überlebenszeitanalyse .....	32
2.7.4 Literaturrecherche .....	33
<b>3 ERGEBNISSE.....</b>	<b>34</b>

3.1	EPIDEMIOLOGIE .....	34
3.1.1	Geschlechterverhältnis .....	35
3.1.2	Durchschnittsalter .....	35
3.2	ANAMNESTISCHE DATEN UND KÖRPERLICHER UNTERSUCHUNGSBEFUND .....	36
3.2.1	Symptomatik.....	36
3.2.2	Vorerkrankungen, Begleiterkrankungen und Familienanamnese .....	39
3.3	DIAGNOSTIK .....	41
3.3.1	Blutuntersuchungen .....	41
3.3.2	Bildgebende Verfahren.....	43
3.3.2.1	Primärdiagnostik .....	43
3.3.2.2	Verdachtsdiagnose nach primärer Bildgebung.....	43
3.3.2.3	Sekundärdiagnostik .....	44
3.3.2.4	Verdachtsdiagnosen nach Sekundärdiagnostik .....	45
3.3.2.5	Lokalisation .....	46
3.3.2.6	Tumorgröße.....	47
3.3.2.7	TNM – Stadium, AJCC – Einteilung, Metastasierungen .....	48
3.3.3	Diagnosesichernde Verfahren .....	51
3.3.4	Pathologie .....	53
3.3.4.1	Ergebnisse der pathologischen Begutachtungen .....	54
3.3.4.2	Vergleich initial gestellter Diagnose mit Referenzpathologie unter SPN.....	55
3.3.4.3	Vergleich initial gestellter Diagnose mit Referenzpathologien unter PB .....	55
3.3.4.4	Vergleich initial gestellter Diagnose mit Referenzpathologien unter .....	56
3.3.4.5	Histopathologische Befunde .....	57
3.3.4.6	Immunhistochemische Befunde.....	59
3.3.5	Molekulargenetik.....	62
3.4	THERAPIE.....	64
3.4.1	Chirurgie .....	68
3.4.1.1	Chirurgische Zugangswege .....	68
3.4.1.2	Operationsmethode und zusätzliche Chirurgie .....	68
3.4.1.3	Postoperative Komplikationen .....	72
3.4.1.4	Resektionsstatus .....	73
3.4.2	Chemotherapie .....	73
3.4.2.1	Chemotherapie – Protokolle .....	74
3.4.3	Radiotherapie .....	75
3.4.4	Immuntherapien/Targeted therapies.....	75
3.5	FOLLOW-UP, OUTCOME, LANGZEITERGEBNISSE .....	75
3.5.1	Rezidiv.....	76
3.5.2	Gesamtüberleben .....	77

3.6	EINZELFALLBESCHREIBUNG .....	78
<b>4</b>	<b>DISKUSSION .....</b>	<b>80</b>
4.1	PATIENTENCHARAKTERISTIKA .....	80
4.1.1	Epidemiologie .....	80
4.1.2	Klinische Präsentation .....	82
4.1.2.1	Metastasierungen und Einordnung der Malignität .....	84
4.1.3	Diagnostische Differenzierung .....	85
4.1.3.1	Laborchemische Untersuchungen zur ersten Fokussuche .....	85
4.1.3.2	Bildgebende Verfahren zur ersten Differenzierung .....	86
4.1.3.3	Pathologische Methoden zur Identifizierung der Entität .....	88
4.1.4	Tumorgenese, molekulare Analyse und ihre zukünftige Bedeutung .....	94
4.1.5	Therapeutische Strategien und Aussichten .....	97
4.1.5.1	Behandlung des Rezidivs .....	103
4.2	OUTCOME UND REZIDIVWAHRSCHEINLICHKEIT .....	105
4.3	PROGNOSE .....	106
4.3.1	Nachsorgeempfehlungen .....	108
<b>5</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG UND SCHLUSSFOLGERUNG .....</b>	<b>110</b>
5.1	AUSBLICK .....	112
5.2	LIMITATION .....	112
<b>6</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS .....</b>	<b>113</b>
<b>7</b>	<b>ERKLÄRUNG ZUM EIGENANTEIL .....</b>	<b>127</b>
<b>8</b>	<b>VERÖFFENTLICHUNGEN .....</b>	<b>128</b>
<b>9</b>	<b>DANKSAGUNG .....</b>	<b>129</b>

## **Abbildungsverzeichnis**

- Abbildung 1: Häufigkeiten der verschiedenen pankreatischen Neoplasien
- Abbildung 2: Geschlechterverteilung einzelner Entitäten
- Abbildung 3: Alter des Diagnosezeitpunktes einzelner Entitäten
- Abbildung 4: Primärdiagnostik einzelner Entitäten
- Abbildung 5: Sekundärdiagnostik einzelner Entitäten
- Abbildung 6: Tumordurchmesser einzelner Entitäten bei Diagnosestellung in cm
- Abbildung 7: Fernmetastasen der einzelnen Entitäten
- Abbildung 8: Erste Referenzpathologie in Abhängigkeit von der Entität
- Abbildung 9: Darstellung von mindestens zwei Referenzpathologien in Abhängigkeit von der Entität
- Abbildung 10: Durchgeführte Chemotherapie einzelner Entitäten
- Abbildung 11: Auftreten eines Rezidivs im Folow-Up einzelner Entitäten
- Abbildung 12: Gesamtüberleben einzelner Entitäten

## **Tabellenverzeichnis**

- Tabelle 1: Inzidenzen der Krebserkrankungen im Kindes- und Jugendalter nach ausgewählten Übersichtsarbeiten
- Tabelle 2: Häufigkeitsverteilung der Tumoren bei >30-Jährigen
- Tabelle 3: Relevante molekulargenetische Mutationen des Pankreaskarzinoms im Erwachsenenalter
- Tabelle 4: Verteilungshäufigkeiten der Subtypen unter Pankreastumoren
- Tabelle 5: TNM-Klassifikation nach UICC der 8. Edition
- Tabelle 6: Tabelle der deskriptiv erhobenen Daten
- Tabelle 7: Symptomatik unter initialer Vorstellung einzelner Entitäten
- Tabelle 8: Durchschnittliche Symptombdauer einzelner Entitäten
- Tabelle 9: Auffällige Laborwerte nach initialer Blutentnahme in Abhängigkeit der einzelnen Entitäten
- Tabelle 10: Verdachtsdiagnosen nach primärer Bildgebung
- Tabelle 11: Differentialdiagnosen nach Schnittbildgebung
- Tabelle 12: Lokalisationshäufigkeiten der einzelnen Entitäten

Tabelle 13: Verteilung der TNM-Klassifikation unter den einzelnen Entitäten  
Tabelle 14: AJCC-Stadien (nach der 8. Edition) einzelner Entitäten  
Tabelle 15: Lokalisation der Metastasen  
Tabelle 16: Art der Diagnosesicherung einzelner Entitäten  
Tabelle 17: Histopathologische Befunde einzelner Entitäten  
Tabelle 18: Immunhistochemische Befunde einzelner Entitäten  
Tabelle 19: Auflistung aller molekulargenetischen Untersuchungen des  
Patientenkollektivs  
Tabelle 20: Übersichtstabelle der Therapieschemata der PB-Patienten  
Tabelle 21: Übersichtstabelle der Therapieschemata der AZK-Patienten  
Tabelle 22: Operative Zugangswege einzelner Entitäten  
Tabelle 23: Operationsmethode in Abhängigkeit der jeweiligen Lokalisation der  
SPN  
Tabelle 24: Zusätzliche chirurgische Verfahren der PB-Patienten  
Tabelle 25: Zusätzliche chirurgische Verfahren der AZK-Patienten  
Tabelle 26 : Exokrine Pankreasinsuffizienzen (2x transient) in Abhängigkeit der  
jeweiligen Operationsverfahren  
Tabelle 27: Patienten unter Risiko, ein Rezidiv zu erleiden  
Tabelle 28: Patienten unter Risiko, an der Krankheit zu versterben

## Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Ausgeschrieben
AFP	Alpha-Fetoprotein
AJCC	American Joint Committee on Cancer
ALAT	Alanin-Aminotransferase
APC	Adenomatöse Polyposis
AP	Alkalische Phosphatase
ASAT	Aspartat-Aminotransferase
ATM	Ataxia Telangiectasia Mutated
AZK	Azinuszellkarzinom
BCL2/10	B-cell lymphoma/leukemia 2/10
BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit
BRCA	Breast Cancer gene
CA19-9	Carbohydrate Antigen 19-9
CDKN2A	Cyclin Dependent Kinase Inhibitor 2A
CEA	Carcinoembryonales Antigen
CK7	Zytokeratin 7
CK8	Zytokeratin 8
CK18	Zytokeratin 18
CK19	Zytokeratin 19
CRP	C-reaktives Protein
CT	Computertomographie
CTNNB1	Beta-Catenin 1
DHC	Ductus hepaticus communis
DKKR	Deutsches Kinderkrebsregister
DPC4	MAD Homolog 4, Deleted in Pancreatic Cancer 4 (auch bekannt als SMAD4)
DPPHR	Duodenum-erhaltende Pankreaskopfresektion
EN	Enukleation
ERCP	Endoskopische Retrograde Cholangiopankreatikographie
EXPeRT	European Cooperative Study Group for Pediatric Tumors
FAP	Familiäre Adenomatöse Polyposis
FAT4	FAT Atypical Cadherin 4
FOLFIRI-NOX	Chemotherapiekombination aus Folinsäure, Fluorouracil, Irinotecan und Oxaliplatin
FOLFOX	
GPOH	Gesellschaft für pädiatrische Onkologie und Hämatologie
GLI1	Glioma-associated oncogene 1
HIPEC	Hypertherme intraperitoneale Chemotherapie
IBM	International Business Machines Corporation
ICD	International Classification of Diseases
ICSI	Intrazytoplasmatische Spermieninjektion
ICE	Ifosamid, Carboplatin, Etoposid
IQR	Interquartilabstand (Interquartile Range)
JARC	European Union Joint Action on Rare Cancers
KRAS	Kirsten Rat Sarcoma Viral Oncogene Homolog

LDH	Laktat-Dehydrogenase
LFU	Lost to Follow-Up
MRCP	Magnet-Resonanz-Cholangiopankreatikographie
MSH	MutS-Homolog (ein Protein in der Mismatch-Reparatur der DNA)
MUC5B	Mucin 5B, Oligomeric Mucus/Gel-Forming
MYC	Myelocytomatose – assoziiertes Onkogen
NSE	Neuronenspezifische Enolase
NET	Neuroendokriner Tumor
OPSI	Overwhelming post splenectomy infection
OS	Overall Survival
PALB2	Partner and Localizer of BRCA2
PB	Pankreatoblastom
PDAC	Pankreatisches duktales Adenokarzinom
PLADO	Cisplatin, Doxorubicin
PPPD	Partielle Pyloruserhaltende Pankreatikoduodenektomie
PRSS1	Protease, Serine 1
RAF1	Rapidly Accelerated Fibrosarcoma 1
RAD51	RAD51 Recombinase
RB	Retinoblastom - Protein
Re. No.	Reference Number
RARECARE	Surveillance of Rare Cancers in Europe
RNF43	Ring finger protein 43
RKI	Robert Koch Institut
SBP	Sexual - binding Protein
SEER	Surveillance, Epidemiology, and End Results
SMAD4	siehe DPC4
SPINK1	Serine Peptidase Inhibitor, Kazal Type 1
SPN	Solid-Pseudopapilläre Neoplasie
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
STSK11	Serine/Threonine Kinase 11
STEP	Register für seltene Tumoren im Kindes- und Jugendalter
TACE	Transarterielle Chemoembolisation
TNM	Tumorgröße/ausdehnung, Nodus, Metastase
TREP	Tumori Rari in Età Pediatrica
TTN	Titin
TP53	Tumor Protein 53
UICC	Union for International Cancer Control
VAC	Vincristin, Actinomycin D und Cyclophosphamid
WHO	World Health Organisation
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten
ZFH3	Zinc Finger Homeobox 3
ZNS	Zentralnervensystem

# 1 Einleitung

## 1.1 Definition sehr seltener Tumorerkrankungen

Onkologische Erkrankungen bei Kindern und Jugendlichen liegen in Deutschland bei ca. 2.200 Neuerkrankungen im Jahr. Diese Zahl wurde dem Deutschen Kinderkrebsregister (DKKR) im Jahre 2019 übermittelt (Erdmann et al., 2020). Im Gegensatz dazu wurden dem Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) des Robert Koch Instituts (RKI) 2019 in allen Altersklassen 502.655 Krebsneuerkrankungen übermittelt, was einer Inzidenz von ca. 6.200/1.000.000 entspricht. Diese Zahlen zeigen deutlich, dass Krebserkrankungen unter Kindern selten auftreten. Unter den international registrierten Tumorentitäten geben Steliarova-Foucher et al. eine Übersicht über die jeweiligen Häufigkeiten. Als eine der wenigen publizierten Arbeiten zu internationalen Daten über die Inzidenz von Krebserkrankungen unter Kindern, wurde versucht, jegliche Registerdaten zu kollektivieren und zu veröffentlichen. In Deutschland wurde eine solche Datenerfassung durch Achajew et al. (2022) veröffentlicht auf Basis von Daten, die an das Bayerische Krebsregister übermittelt wurden. Die Inzidenzen in Tabelle 1 zeigen auf, dass Leukämien, Zentralnervensystem (ZNS) - Tumoren sowie Lymphome als auch renale Tumoren zu den international als auch deutschlandweit häufigsten Krebserkrankungen unter Kindern zählen. Zu den seltenen Tumoren zählen gemäß „Surveillance of Rare Cancers in Europe“ (RARECARE) - Definition Tumoren, die mit einer Inzidenz von  $<60/1.000.000$  auftreten; bei Anwendung dieser Definition zeigt sich, dass jegliche Tumorentitäten im Kindes- und Jugendalter als seltene Erkrankungen einzustufen sind (Ferrari et al., 2019). Dennoch stehen für einige dieser Tumorentitäten etablierte Behandlungsempfehlungen zur Verfügung. Anders sieht das bei den sogenannten „orphan diseases“ aus. Zu diesen werden Erkrankungen gezählt, die sehr selten vorkommen mit Inzidenzen von  $<2/1.000.000$  und/oder nicht in Entitäts-spezifischen Registern erfasst sind. Für diese Definition haben sich die European Cooperative Study Group for Pediatric Tumors (EXPeRT) als auch die European Union Joint Action on Rare Cancers (JARC) ausgesprochen (Bisogno et al., 2012, Ferrari et al., 2019).

Studie/Publication	Leukämie	Lymphome	ZNS-Tu- moren	Renale Tumoren	Sonstige/ n.n.b.* Tu- moren
Steliarova-Foucher et al. (0-14 Jahre)	46.4/ 1.000.000	15.2/ 1.000.000	28.2/ 1.000.000	8.2/ 1.000.000	1.2/ 1.000.000
Achajew et al. (0-17 Jahre)	42.8/ 1.000.000	24.2/ 1.000.000	29.1/ 1.000.000	6.6/ 1.000.000	1.5/ 1.000.000
DKKR, Jahresbericht, 2019	52/ 1.000.000	23/ 1.000.000	40/ 1.000.000	9/ 1.000.000	0/ 1.000.000

**Tabelle 1:** Inzidenzen der Krebserkrankungen im Kindes- und Jugendalter nach ausgewählten Übersichtsarbeiten; \*n.n.b.: nicht näher bezeichnet, DKKR – Deutsches Kinderkrebregister

Die Zahl der registrierten Patienten, die innerhalb eines Zeitraumes von 10 Jahren die Kriterien der „orphan diseases“ erfüllten und dem DKKR gemeldet wurden, betrug vor 10 Jahren nur 1,2% (Brecht et al., 2014). Allerdings wurden dem DKKR bis 2009 nur Patienten bis 14 Jahren gemeldet, weshalb „adult type cancers“ unter Jugendlichen dementsprechend nicht in diese Berechnung integriert wurden. Aktuellere Schätzungen gehen davon aus, dass diese seltenen Erkrankungen 8-14% der Krebserkrankungen im Kindes- und Jugendalter ausmachen, was die Relevanz strukturierter Behandlungsempfehlungen in den Vordergrund rücken lässt (Ferrari et al., 2007, Schneider et al., 2012, Mallebranche et al., 2022). Ein weiteres Problem besteht darin, dass diese besonders seltenen Tumoren über lange Zeit nicht in Registern und Studien der Gesellschaft für pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH) versorgt wurden. Aufgrund der Heterogenität der seltenen Tumoren unter Kindern, die von kinderspezifischen Tumoren bis hin zu Tumoren, die für das Erwachsenenalter typisch sind, reichen, fällt die Beschreibung der Inzidenz einzelner seltener Erkrankungen noch schwieriger (Hippert et al., 2022). Einzelne Forschungsgruppen wurden deshalb gegründet, um Strukturen für die Erfassung dieser seltenen Fälle aufzubauen und Therapieempfehlungen auf Basis kollektivierter sowie analysierter Daten geben zu können. Europäische Beispiele für solche sind unter anderem die italienische Arbeitsgruppe Tumori Rari in Età Pediatrica (TREP) sowie die deutsche Arbeitsgruppe „Register für seltene Tumoren im Kindes- und Jugendalter“ (STEP).

Letztere bildet die Grundlage für die Datenauswertung dieser Dissertation und soll nun näher beschrieben werden.

## **1.2 STEP-Register**

Neben Arbeitsgruppen wie TREP aus Italien oder epidemiologischen Krebsregistern wie der amerikanischen „Surveillance, Epidemiology, and End Results“ (SEER), deren Daten für die Analyse seltener Tumoren auch herangezogen werden können, hat sich in Deutschland die STEP-Arbeitsgruppe (2012) gebildet, um deutschlandweit jene „orphan diseases“ zu erfassen. Diese Arbeitsgruppe verfolgt die prospektive Erfassung aller verfügbaren Daten hinsichtlich von Kindern mit solchen seltenen Krebserkrankungen, kollektiviert und dokumentiert diese und wertet sie systematisch aus. Darüber hinaus soll neben der Etablierung eines Konsiliarnetzwerkes und unterstützender biologischer Begleitforschung auch die Entwicklung von Therapieempfehlungen ein zentraler Bestandteil des Registers bzw. der Arbeitsgruppe sein.

Seit 2008 existiert auch die sogenannte „European Cooperative Study Group on Pediatric Rare Tumors“ (EXPeRT), die mithilfe von Arbeitsgruppen wie STEP oder TREP internationale Zusammenarbeit schafft und Therapiekonzepte aufeinander abstimmt.

Mithilfe vorgefertigter Dokumentationsbögen fragen KoordinatorInnen und MitarbeiterInnen des STEP-Registers bei den jeweiligen Kliniken an und lassen sich die relevanten Informationen nach Einverständniserklärung der Eltern übermitteln (siehe Anhang). Mittlerweile wurde eine Online-Datenbank errichtet, die fortlaufend Patientendaten aufnimmt.

Ziele des STEP-Registers nach Brecht, Schneider et al. sind gemäß des Registerprotokolls unter anderem die verbesserte epidemiologische und klinisch prospektive Datenerfassung besonders seltener Tumoren, deren Datenanalyse und Veröffentlichungen, die Definition, Charakterisierung und Klassifikation der seltenen Tumorentitäten, Vermittlung des Zugangs zu modernen Therapieansätzen (Kooperation mit dem INFORM-Register) und besonders die daraus folgende Verbesserung der Qualität von Diagnostik und Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit besonders seltenen Tumorerkrankungen.

## 1.3 Pankreastumoren bei Erwachsenen

### 1.3.1 Entitäten und Epidemiologie

Zunächst soll eine Übersicht über die wichtigsten Entitäten sowie die Epidemiologie der Pankreastumoren bei Erwachsenen gegeben werden. Nach der 5. Auflage der World Health Organisation (WHO) - Klassifikation der Tumoren unterteilt man Pankreastumoren basierend auf ihren zellulären Differenzierungsformen, wozu unter anderem duktale, azinäre und neuroendokrine Formen zählen (Nagtegaal et al., 2020). Darüber hinaus werden sie aber auch hinsichtlich ihrer groben Erscheinungsformen klassifiziert (solide, intraduktal, zystisch, etc.). Diese epithelialen pankreatischen Neoplasien weisen eine Bandbreite an Differenzierungsmöglichkeiten auf, von denen Tabelle 2 die häufigsten aufzeigen soll. Mesenchymale sowie hämato-lymphatische Neoplasien des Pankreas sind selten und werden nach anderen Kriterien klassifiziert. Auf diese wird im Folgenden nicht eingegangen.

Entität	Häufigkeit in % >30 Jahre*	Häufigkeit in % Alle Altersklassen**
(Duktales) Adenokarzinom	92,1%	85%
<b>Weitere</b>		
Endokrine Neoplasien	4,5%	3-4%
Pankreatoblastome	0%	<1%
Solid-pseudopapilläre Neoplasien	0,2%	1-2%
Azinuszellkarzinome	0,3%	1-2%
Weitere	2,9%	5-9%

**Tabelle 2:** Häufigkeitsverteilung der Tumoren bei >30-Jährigen nach \*Ali et al., 2021 (SEER Database), sowie nach \*\*Klimstra et al., 2009 unter allen Altersklassen

Die grobe Verteilung verschiedener Pankreastumoren unter Erwachsenen bzw. allen Altersklassen zeigt auf, dass das duktale Adenokarzinom die häufigste Entität darstellt (Picado et al., 2020, Yu et al., 2009, Ali et al., 2021, Klimstra et al., 2009). Aufgrund seiner Häufigkeit wird es auch als „das Pankreaskarzinom“ bezeichnet. Von 2000 – 2019 betrug die durchschnittliche Inzidenz mit steigender Tendenz ca. 123/1.000.000 Einwohnern der USA, was somit deutlich über

derjenigen von Kindern- und Jugendlichen liegt (Abidoye et al., 2023). In Deutschland sind 2019 19.685 Menschen an einem Pankreaskarzinom erkrankt (ZfKD, RKI, 2019), wovon 9.638 Frauen und 9.584 Männer waren. Die Inzidenz unter Frauen betrug somit 112/1.000.000 und unter Männern 138/1.000.000 und zeigt auf, dass das Geschlechterverhältnis recht ausgeglichen erscheint. Da invasive duktale Adenokarzinome unter Erwachsenen nahezu 90% der Pankreasneoplasien ausmachen, wird sich im Folgenden auf diese Entität als Beispiel adulter Pankreastumoren bezogen.

### **1.3.2 Klinische Präsentation und Diagnostik**

Zu der klinischen Präsentation des Pankreaskarzinoms im Erwachsenenalter gehören Appetitlosigkeit, Verdauungsstörungen bzw. veränderte Stuhlgewohnheiten, Müdigkeit, Ikterus, Gewichtsverlust sowie durch die retroperitoneale Lage bedingter Rückenschmerz (Walter et al., 2016). Auch sollte bei Manifestation eines Diabetes mellitus (Typ 3c) ein Pankreaskarzinom ausgeschlossen werden (Hart et al., 2016).

Bildgebend werden Pankreastumoren des Erwachsenenalters initial am häufigsten mittels Multidetektor – Computertomographie (CT) erkannt (Zhang et al., 2018). Das MRT kann hilfreich sein zur empfindlicheren Charakterisierung von Lebermetastasen (Motosugi et al., 2011). Weiter kann eine Magnet-Resonanz-Cholangiopankreatikographie (MRCP) für die Darstellung der Gallengänge wichtig sein, wird initial aber nicht im Normalfall nicht verwendet. Der endoskopische Ultraschall (EUS) kann eine weitere wichtige Instanz der Diagnosestellung darstellen (Zhao and Liu, 2020). Unter Tumoren im Pankreaskopf wird das „double-duct“ Zeichen mittels Ultraschall (US), MRCP oder der Endoskopisch-retrograden Cholangio-Pankreatikographie (ERCP) als besonders indikativ genannt (Ahualli, 2007).

Spezifische Tumormarker zur initialen und einfachen Diagnosestellung fehlen bis heute selbst unter den Pankreastumoren der Erwachsenen. Carbohydrate Antigen 19-9 (CA 19-9) ist einer der bekannten Marker und dient bis heute aufgrund seines niedrigen positiven Prädiktionswertes nur zur Verlaufskontrolle (Fahrman et al., 2019, McGuigan et al., 2018).

Im Zuge der Diagnostik wird dem veränderten Genprodukt des *DPC4-Gens* (auch bekannt als *SMAD4*, *MAD-Homolog 4*) eine besondere Rolle zugesprochen, welches sehr spezifisch für das Pankreaskarzinom sein soll und in ca. 55% der pankreatischen Adenokarzinomen zu finden ist (Wilentz et al., 2000). Weitere Untersuchungen sind diesbezüglich allerdings erforderlich.

### **1.3.3 Ätiologie und Pathogenese**

Generell handelt es sich bei dem Pankreaskarzinom um eine Krebserkrankung, die entweder durch erworbene somatische oder vererbte (Keimbahn) genetische Alterationen verursacht wird. Bislang wurden zudem, anders als unter pädiatrischen Patienten, viele Einflussfaktoren für die Entstehung des Pankreaskarzinoms unter Erwachsenen untersucht. Dabei werden einige Risikofaktoren bis heute diskutiert. Diese reichen von familiärer Belastung über ein 2-3fach erhöhtes Risiko durch Rauchen bis hin zu übermäßigem Alkoholkonsum (Iodice et al., 2008, Genkinger et al., 2009) Daneben werden aber auch akute Pankreatitiden in der Vergangenheit, chronische Pankreatitiden sowie Diabetes mellitus und Adipositas als potenzielle Ursachen beschrieben. (Gardner et al., 2014, Samokhvalov et al., 2015, Downes et al., 2020, Hausmann et al., 2014).

In den letzten Jahre konnte jedoch auch gezeigt werden, dass das Pankreaskarzinom teilweise familiär bedingt ist und eine positive Familienanamnese das Risiko der Entstehung eines Pankreaskarzinoms deutlich erhöht (Wood and Hruban, 2012). Gene, die dabei diskutiert werden, sind unter anderem *BRCA2* (*Breast Cancer Antigen*), *ATM* (*Ataxia Telangiectasia Mutated*), *BRCA1*, *CDKN2A* (*Cyclin Dependent Kinase Inhibitor 2A*), *STSK11* (*Serine/Threonine Kinase 11*), *PRSS1* (*Protease, Serine 1*), *SPINK1* (*Serine Peptidase Inhibitor, Kazal Type 1*) und auch die Mismatch-Reparatur-Gene (Roberts et al., 2016, Shindo et al., 2017, Hata et al., 2018)

### **1.3.4 Tumorgenetik**

Etlliche molekulargenetische Studien bezüglich der Tumorgenetik pankreatischer Tumoren sind in den letzten Jahren veröffentlicht worden.

Nachfolgende Tabelle zeigt einen Überblick über die genetischen Alterationen, die unter Pankreastumoren bei Erwachsenen gefunden wurden.

Molekulargenetische Mutationen	Beschreibung
KRAS	onkogenetische Mutation auf Chromosom 12p
TP53	Loss-of-function Mutation und/oder Deletion auf Chromosom 17p
SMAD4 (DPC4)	Loss-of-function Mutation und/oder Deletion auf Chromosom 18q
CDKN2A	Loss-of-function Mutation und/oder Deletion auf Chromosom 9p
BRCA2	Genmutationen der DNA-Reparaturmechanismen
PALB2	Genmutationen der DNA-Reparaturmechanismen
ATM	Genmutationen der DNA-Reparaturmechanismen
CHEK2	Genmutationen der DNA-Reparaturmechanismen
RAD51	Genmutationen der DNA-Reparaturmechanismen

**Tabelle 3:** Relevante molekulargenetische Mutationen des Pankreaskarzinoms im Erwachsenenalter, nach (Kolbeinsson et al., 2023, Waddell et al., 2015, Wood et al., 2022)

Die häufigsten verschiedenen genetischen Alterationen, die unter dem Adenokarzinom des Pankreas schon gefunden wurden, erscheinen sehr heterogen. Die häufigsten Alterationen finden sich im *Kirsten Rat Sarcoma Viral Oncogene Homolog* – Onkogen (*KRAS*) sowie den Tumorsuppressorgenen *CDKN2A*, *TP53* (*Tumor Protein 53*) und *SMAD4* (Wood et al., 2022, Waddell et al., 2015). Weitere, weniger häufig auftretende Alterationen wie in dem *BRCA*-Reparaturgen sowie somatische Mutationen im *PALB2* (*Partner and Localizer of BRCA2*), *ATM*, *CHEK2* und *RAD51*-Gen (*RAD51 Recombinase*), zeigen sich ebenfalls unter Pankreaskarzinomen (Waddell et al., 2015). Gegen einzelne Alterationen wurden dementsprechend „targeted-therapies“ wie beispielsweise unter den *BRCA*-Mutationen (*PARP*-Inhibitoren) oder den *ATM*-Genmutationen (*ATR*-Inhibitoren) entwickelt, um jene Karzinome gezielter therapieren zu können (Wood et al., 2022). Viele weitere sind aktuell Gegenstand verschiedenster Studien (Kolbeinsson et al., 2023). Es wird deutlich, dass das Pankreaskarzinom, nicht zuletzt aufgrund seiner Häufigkeit und Mortalität im Erwachsenenalter einen besonders hohen Stellenwert der aktuellen Forschung darstellt.

### 1.3.5 Behandlungsoptionen und Prognose

Therapieziel ist primär die vollständige Genesung des Patienten. Das gilt uneingeschränkt für jeden Patienten, ob Erwachsener oder Kind. Das Pankreaskarzinom des Erwachsenen weist der gegenwärtigen Medizin allerdings bis heute

noch seine Grenzen auf, da es eine der aggressivsten Tumorerkrankungen weltweit bleibt. Die chirurgische Resektion des Tumors bleibt bis heute die einzige Methode, den Patienten kurativ zu behandeln. Verschiedene chirurgisch etablierte Verfahren zur Tumorentfernung im Pankreas werden hier verwendet. Daneben kann auch eine adjuvante Chemotherapie mit bspw. FOLFIRINOX (Chemotherapie-Kombination aus Folinsäure, Fluorouracil, Irinotecan und Oxaliplatin) oder Gemcitabine gegeben werden, die das Überleben verlängern soll (McGuigan et al., 2018). Auch neoadjuvante Verfahren mittels Radiochemotherapien können zum Einsatz kommen (Versteijne et al., 2018). Zielgerichtete Therapien, die das Überleben verbessern sowie kurativ eingesetzt werden können, bleiben bis heute Gegenstand der Forschung.

Auch deshalb ist bis heute das Pankreaskarzinoms bei Erwachsenen mit einer sehr schlechten Prognose verbunden. In den letzten 40 Jahren ist die 5-Jahres-Überlebensrate nur von 3% auf 8% gestiegen und verdeutlicht die Malignität des Tumors (Siegel et al., 2016). Unbehandelt überleben die Patienten meist nicht länger als einige Monate (Conlon et al., 1996).

### **1.3.6 Weitere Entitäten**

Im Hinblick auf die Entitäten der pädiatrischen Patienten sollen diese auch im Erwachsenenalter kurz beleuchtet werden. Solid-pseudopapilläre Neoplasien (SPN), Azinuszellkarzinome (AZK) sowie Pankreatoblastome (PB) wurden in den letzten Jahren ebenfalls unter älteren Patienten berichtet. Alle drei bilden unter Erwachsenen eine Gruppe seltener maligner epithelialer Neoplasien, deren Ätiologie bis heute unbekannt und Gegenstand der Forschung bleibt. Generell treten SPN bei Erwachsenen besonders häufig unter jungen Frauen auf, die sich im gebärfähigen Alter befinden. Unter Erwachsenen machen diese dennoch nur 0,2% unter allen Pankreastumoren im Erwachsenenalter aus. Die Inzidenz ist in den letzten Jahren gestiegen, was allerdings dadurch begründet wird, dass das Bewusstsein für diese Entität in den letzten Jahren zugenommen hat (La Rosa and Bongiovanni, 2020). Als einzige, gut charakterisierte epitheliale Neoplasie des Pankreas bleibt die Histogenese der SPN auch unter Erwachsenen bis heute

unklar, da eine oder mehrere Differenzierungslinien nicht nachgewiesen werden konnten (Calvani et al., 2019).

PB wurden in etwas mehr als 70 erwachsenen Patienten beschrieben, unter denen eine leichte männliche Dominanz zu finden ist. (Omiyale, 2021). Ursachen für das Auftreten eines solchen embryonalen Tumors im Erwachsenenalter wurden bis heute nicht gefunden, können also im Erwachsenenalter auch nicht auf klassische Risikofaktoren wie dem Rauchen oder dem Alkoholkonsum bisher zurückgeführt werden. Unter Erwachsenen präsentieren sich diese Tumoren als aggressive, lokal invasiv wachsende Tumoren, die zu lokalen Rezidiven sowie Fernmetastasierungen neigen (Omiyale, 2021).

AZK machen insgesamt ca. 2% aller pankreatischen Neoplasien aus und werden am Häufigsten unter Männern mit einem Durchschnittsalter von 58 Jahren diagnostiziert (Thompson and Wood, 2020). Zur Ätiologie ist bis heute auch unter den Erwachsenen wenig bekannt, obwohl Assoziationen zu Tabakkonsum und DNA-Reparaturdefekten diskutiert werden (Jäkel et al., 2017). Genetische Alterationen zeigten chromosomale Instabilitäten durch allelische Verluste sowie Zugewinne, die viele Chromosomen-Regionen (von 1p-20q) betreffen. Weitere Alterationen wurden in *MYC* (Myelocytomatose – assoziiertes Onkogen), *BRCA1*, *BRCA2*, *ATM*, *PALB2* und *MSH2* (MutS-Homolog (ein Protein in der Mismatch-Reparatur der DNA)) sowie *BRAF* und *RAF1* (Rapidly Accelerated Fibrosarcoma 1) identifiziert (Chmielecki et al., 2014, Furukawa et al., 2015, Bergmann et al., 2014). Die Prognose dieser Tumoren ist im Erwachsenenalter ungünstig, die 5-Jahres Überlebensrate wird mit 25% angegeben (Duorui et al., 2020).

## **1.4 Pankreastumoren im Kindes- und Jugendalter**

### **1.4.1 Epidemiologie und Häufigkeitsverteilung**

Auch die Pankreastumoren im Kindes- und Jugendalter gehören zu den sogenannten „orphan diseases“. Publierte Daten zu pankreatischen Tumoren unter Kindern und Jugendlichen bleiben bis heute rar. Achajew et al. haben in ihrer Studie einen Anteil von 0,3% der Pankreaskarzinome sowie 1% von Solid-pseudopapillären Neoplasien aller pädiatrischer Tumore beschrieben (Achajew et al.,

2022). Pankreatoblastome sowie weitere Entitäten wurden nicht beschrieben. Die ermittelten Daten wurden von 2002 – 2012 gesammelt. Im Jahresbericht 2019 des DKKR wurden fünf PB - Patienten beschrieben, die über einen Zeitraum von 1980 bis heute berichtet worden sind (Erdmann et al., 2020). Dies zeigt deutlich auf, dass die Häufigkeit dieser Tumoren unter Kindern und Jugendlichen enorm gering ist. Die SEER Database der USA kollektiviert alle Tumordaten aus vielen Bundesstaaten (ca. 50% der US-Population) und gibt Aufschluss über die Häufigkeit dieser in einer großen Kohorte. Brecht et al. haben 2011 eine Studie auf Basis dieser Datensammlung der SEER Database zu der Verteilung Pankreastumoren unter Kindern sowie jungen Erwachsenen veröffentlicht (Brecht et al., 2011). Unter 228 Patienten, die der amerikanischen Datenbank von 1973 bis 2004 übermittelt wurden, ermittelte man eine Inzidenz von 0,46/1.000.000. Diese Studie schloss allerdings Patienten unter 30 Jahren mit ein, was mit einer höheren Inzidenzrate einhergeht. Dagegen wurde in einer weiteren Studie dieselbe Kohorte bis zu einem Alter von 19 Jahren untersucht und eine Inzidenz von 0,18/1.000.000 ermittelt (Perez et al., 2009). Tabelle 4 soll die Verteilung unter pädiatrischen Patienten und junger Erwachsener auf Basis dieser beiden Studien aufzeigen. Man erkennt, dass sich die Verteilung der Entitäten schon im jungen Erwachsenenalter auf die Karzinome verlagert. Diese beinhalten hier die Pankreatischen Duktalen Adenokarzinome (PDAC) und unter anderem auch die AZK sowie weitere Subtypen. Unter den jungen Patienten zeigt sich in der Verteilung, dass besonders SPN sowie PB neben endokrinen Tumoren zu finden sind.

Die WHO-Klassifikation für pädiatrische Pankreastumoren beschreibt in der 5. Edition drei Entitäten. Darunter fallen ebenfalls die SPN, die PB als auch die AZK.

Die Einteilung basiert auch hier auf zellulärer Differenzierung (duktal, azinär, etc.) als auch auf grober Konfiguration (solide, zystisch, etc.). PB werden darüber hinaus auch noch als embryonale Tumoren klassifiziert. Neuroendokrine Tumoren werden in der WHO-Klassifikation für Kinder noch nicht mitberücksichtigt, wurden aber schon beschrieben.

Entität	Verteilungshäufigkeit	
	0-19 Jahre*	0-30 Jahre**
<b>Karzinome</b>	19%	43,9%
<b>Weitere</b>		
Endokrine Tumoren	32,8%	37,3%
Pankreatoblastome	17,2%	4,8%
Solid-pseudopapilläre Neoplasien	17,2%	3,5%
Sarkome	8,6%	1,7%
Andere	5,2%	8,8%
<b>gesamt</b>	<b>100%</b>	<b>100%</b>

**Tabelle 4:** Verteilungshäufigkeiten der Subtypen unter Pankreastumoren; \*nach Perez et al, 2009 (SEER); \*\*nach Brecht et al., 2011 (SEER)

In der vorliegenden Analyse werden jene nicht betrachtet, da diese über das GPOH MET-Register gemeldet und analysiert werden. Die Tumoren des Pankreas werden wie beschrieben mittels ICD-O-3 Codierung (International Classification of Diseases) hinsichtlich ihrer Topographie und der Morphologie eingeteilt. Im Methodikteil werden diese kurz aufgeführt. Darunter fallen die SPN, die PB und die AZK. Die genannten Karzinome sind allerdings nicht die einzigen unter pädiatrischen Patienten beschriebenen Entitäten. Berichtet wird von Histologien, die neben den oben genannten auch Adenokarzinome, weitere endokrine Tumoren bis hin zu mesenchymalen Tumoren wie Sarkome des Pankreas beinhalten (siehe Tabelle 4) . Diesen Tumoren sollte zukünftig ebenfalls Beachtung geschenkt werden. Sie werden in dieser Dissertation jedoch nicht behandelt, da die Kohorte des STEP-Registers nur Daten zu den SPN, den PB sowie den AZK erhielt.

#### 1.4.2 Entitäten

Die drei genannten Entitäten sollen im Hinblick auf die Auswertung dieser Studie im Folgenden kurz skizziert werden. Anders als unter den Erwachsenen, wo diese Entitäten in der Verteilung am seltensten vorkommen, zählen sie unter den pädiatrischen Patienten zu den Häufigsten. Diese Verteilung macht eine einzelne Betrachtung jener Entitäten im Kindes- und Jugendalter umso wichtiger.

#### **1.4.2.1 Solid-pseudopapilläre Neoplasie**

Frantz et al. beschrieb diese Entität erstmal um 1959, woher sich die alternative Bezeichnung als „Frantz-Tumor“ herleitet (Frantz, 1959). SPN stellen bis heute die häufigste Entität pankreatischer Neoplasien im Kindes- und Jugendalter dar (Dall'igna et al., 2010, Ellerkamp et al., 2012, Mylonas et al., 2018b, Nasher et al., 2015, Vasudevan et al., 2020). Die WHO-Klassifikation stuft sie mittlerweile als low-grade maligne Tumoren ein. Dabei finden sich die SPN in den meisten Fällen im Bereich des Pankreaskopfes, gefolgt vom Körper und Schwanz (Jung et al., 1999, Choi et al., 2006, Yalçın et al., 2019). Treten diese unter Kindern und Jugendlichen auf, so trifft es häufiger Mädchen im Jugendlichenalter (Raffel et al., 2004, Yalçın et al., 2019). Unspezifische Beschwerden sind neben Traumata rupturen des Tumors häufig erst nach längerer Zeit Grund für eine Vorstellung beim Arzt. Über bildgebende Verfahren kann in einigen Fällen dann ein erster Hinweis auf eine zystisch-solide Raumforderung im retroperitonealen Raum gegeben werden, die anschließend histopathologisch abgeklärt werden sollte (Shet et al., 2014, Yang et al., 2021, Ardengh et al., 2021). Namensgebend stellen sich histopathologisch besonders solide sowie pseudopapilläre Anteile dar, der sich immunhistochemisch besonders eine Akkumulation des beta-Catenins anschließt (Yalçın et al., 2019, Kim et al., 2008). Dies wird durch die häufige genetisch nachgewiesene Mutation des Beta-Catenin 1 (*CTNNB1*) Gens erklärt. Die genaue Ätiologie bleibt hier bis heute allerdings unklar. Einige Fälle wurden jedoch mit der Familiären Adenomatösen Polyposis (FAP) sowie dem Lynch-Syndrom in Verbindung gebracht (Inoue et al., 2015, Cuglievan et al., 2018). Therapeutisch steht aufgrund der niedrigen Metastasierungsrate die definitive Chirurgie im Vordergrund. In seltensten Fällen musste unter Kindern auf Chemotherapien zurückgegriffen werden. Die Prognose stellt sich bis heute als gut bis sehr gut dar.

#### **1.4.2.2 Pankreatoblastom**

Horie et al. bezeichnete diese seltene Tumorercheinung als Erstes als Pankreatoblastom (Horie et al., 1977). Das Pankreatoblastom gehört zu den embryonalen epithelialen Tumoren und tritt eher im frühen Kindesalter (medianes Alter 4-5 Jahre) auf. Bis heute wurden ca. 81 pädiatrische Patienten in der Literatur

beschrieben (Mylonas et al., 2018b). Parallel zu den Tumoren im Erwachsenenalter ist auch unter Kindern die Ätiologie zum Teil ungeklärt. Dennoch wurden einige Theorien geäußert. Assoziationen zu dem Beckwith-Wiedemann Syndrom sowie der FAP wurden auch unter Kindern gefunden, wobei zu den häufigen genetischen Veränderungen Allelverluste auf Chromosom 11p15 und Mutationen in dem beta-Catenin Signalweg zählen (Abraham et al., 2001), was eine Differenzierung gegenüber SPN hingegen schwieriger darstellen lässt. Hinweisend auf eine Erkrankung können nach Vorstellung aufgrund unspezifischer Symptome erste Auffälligkeiten in der Bildgebung (Sonographie, CT, MRT) sein (Shet et al., 2014, Yang et al., 2021). Bis heute bleibt die pathologische Diagnostik die wichtigste Nachweismethode. Dabei wird ebenfalls auf histopathologische sowie immunhistochemische Methoden zurückgegriffen. Wegweisend können sogenannte „squamoid bodies“ sowie verschiedene Differenzierungsstadien (bspw. azinäre Anteile) aus pankreatischem Gewebe sein (Bellizzi and Stelow, 2009, Bien et al., 2011). Immunhistochemisch fällt besonders der Nachweis des beta-Catenin sowie der Nachweis des Alpha-Fetoproteins (AFP) ins Auge. Dabei kann das erhöhte AFP im Serum auch initial schon mittels Laboruntersuchung einen ersten Hinweis auf das Vorliegen eines embryonalen Pankreastumor geben (Glick et al., 2012, Huang et al., 2019, Rajpal et al., 2006). Das PB kann neben AFP auch Hormone freisetzen und in seltenen Fällen zu einem Cushing Syndrom führen (Glick et al., 2012). Therapeutische Verfahren belaufen sich bis heute auf kurative chirurgische Optionen sowie individuelle Chemotherapie-Protokolle adjuvant und/oder neoadjuvant (Glick et al., 2012, Shorter et al., 2002, Bien et al., 2021). Auch heute stellen Pankreatoblastome im Kindesalter aufgrund von einer hohen Metastasierungsrate (ca. 1/3 unter Diagnosestellung) sowie der damit verbundenen schlechteren Prognose und mangelhafter Therapieempfehlungen eine große Herausforderung dar (Mylonas et al., 2018b). Die 5-Jahres Gesamtüberlebensrate liegt bei ungefähr 54% (Dhebri et al., 2004)

#### **1.4.2.3 Azinuszellkarzinom**

Azinuszellkarzinome treten noch seltener als die PB und die SPN auf. Sie stellen hinter den SPN und den PB die drittgrößte maligne Entität im Kindes- und Jugendalter unter Pankreastumoren dar und können dabei einen Anteil von bis zu

15% ausmachen (Klimstra and Adsay, 2016). Insgesamt wurden bis heute ca. 26 pädiatrische Patienten berichtet, die sich ähnlich wie die beiden anderen Entitäten mit unspezifischen Oberbauchbeschwerden (Übelkeit, Bauchschmerzen, Erbrechen) präsentieren können (Patterson et al., 2022). Darüber hinaus wurde ebenfalls von Gewichtsverlusten berichtet (Thompson and Wood, 2020). AZK werden ebenfalls mittels bildgebender Verfahren initial begutachtet, wobei eine Heterogenität zu erkennen ist, teils treten beispielsweise Kalzifikationen auf (Patterson et al., 2022). Grundsätzlich ähneln diese aber den PB und den SPN. Histopathologisch können sie Umkapselung, azinäre, trabekuläre sowie solide Muster zeigen, was mit SPN und den PB ebenfalls Überschneidungen aufweist (Tapia et al., 2008). Immunhistochemisch zeigen sich positive Anfärbungen für Trypsin, Chymotrypsin oder auch BCL-10 (B-cell lymphoma/leukemia 10) (La Rosa et al., 2015, Morikawa et al., 2016).

Die Ätiologie im Kindesalter bleibt auch hier bis heute ungeklärt. Zusammenhänge mit den genetischen Alterationen im Erwachsenenalter (Kapitel 1.3.4) liegen nahe, sind aber aufgrund der Seltenheit nicht hinreichend geklärt. Unter anderem zeigte Abraham et al. einen allelischen Verlust auf Chromosom 11p auf; *CTNNB1/APC* (*APC* - Adenomatöse Polyposis coli) Alterationen konnten, anders als unter Erwachsenen, nicht nachgewiesen werden (Abraham et al., 2002b, Furlan et al., 2014).

Unter Erwachsenen zeigt sich ein aggressiver, maligner Tumor, der sich im Kindesalter ähnlich maligne verhält, jedoch eine bessere Prognose als unter Erwachsenen zeigt (Klimstra et al., 1992). Die Therapie stützt sich bis heute auf individuelle Behandlungsverfahren mit der definitiven Resektion als primärem Ziel (Patterson et al., 2022). Studien unter Kindern bezüglich Chemotherapien sowie Radiotherapien blieben aufgrund der geringen Anzahl bis heute aus. Diese orientieren sich weiterhin an Therapieoptionen aus dem Erwachsenenalter.

## **1.5 Zielsetzung**

Es stellt sich heraus, dass die pankreatischen Tumorentitäten unter pädiatrischen Patienten deutliche Unterschiede zu den Entitäten bei den Erwachsenen

aufweisen, jedoch sehr wenige Informationen zu diesen Tumoren aufgrund deren Seltenheit existieren. Kinder stellen keine kleinen Erwachsenen dar, was sich in vielen Tumorentitäten besonders in der jeweiligen Therapie aber auch in der Prognose und dem Outcome widerspiegelt. Daher sollen die pädiatrischen Pankreastumoren zunächst separat betrachtet werden. Die hier behandelten Entitäten des Kindesalters finden sich in seltenen Fällen auch unter Erwachsenen, weshalb eine gemeinsame Betrachtung hinsichtlich des Umgangs mit diesen naheliegend ist. Daher sollen auch Ergebnisse aus Studien unter Erwachsenen mitbezogen und diskutiert werden, um ein besseres Verständnis über diese Entitäten zu erlangen. Diese Arbeit soll aber bewusst primär pädiatrische Pankreastumoren näher charakterisieren und fokussiert sich deshalb besonders darauf. Die drei zu behandelnden Entitäten weisen besonders untereinander Überschneidungen auf, die es zukünftig im Hinblick auf gezieltere Diagnostik, Therapien sowie der Klärung der Ätiologie dieser abzugrenzen gilt. Deshalb ist das besondere Ziel dieser Dissertation die systematische, retrospektive sowie teils prospektive Datenauswertung pankreatischer Neoplasien im Kinder- und Jugendalter aus Deutschland, Österreich und der Schweiz. Diese Daten wurden über einen Zeitraum von 2008-2023 im STEP-Register aufgenommen und anschließend ausgewertet.

Vor dem Hintergrund der sporadischen Datenlage und der Schwierigkeit der Entwicklung offizieller Therapieleitlinien auf Basis von randomisierten kontrollierten Studien aufgrund der Seltenheit pankreatischer Tumoren im Kindes- und Jugendalter soll diese Dissertation die bestehende Datenlücke verkleinern. Mittels strukturierter Analyse sollen Erkenntnisse und Vergleiche in Bezug auf die Epidemiologie, Ätiologie, Symptomatik, Diagnostik, mikroskopische und immunhistochemische Pathologie sowie Therapieoptionen und der Prognose sowie Nachsorge gewonnen werden. Am Ende sollen, neben der Präsentation des Outcomes und Follow-Up, Empfehlungen soweit möglich bezüglich einzelner Therapieoptionen aus diesem Patientenkollektiv, verglichen mit Therapien aus der Literatur der letzten Jahre und, sofern angebracht, Vergleiche zu Therapien der Erwachsenen gegeben werden. Die Entitäten sollen hierbei, sofern möglich, besonders untereinander sowie innerhalb der jeweiligen Entität verglichen werden.

## Fragen:

- Wie äußern sich klinisch einzelne Subentitäten der Pankreastumoren bei Kindern- und Jugendlichen? Bestehen Unterschiede zwischen den Entitäten in der Epidemiologie und Demographie?
- Wie werden die einzelnen Entitäten diagnostiziert? Gibt es hier Verfahren, die bevorzugt verwendet werden sollten?
- Welche histopathologischen bzw. immunhistochemischen Unterschiede bestehen zwischen den einzelnen Entitäten.
- Wurden molekulargenetische Alterationen gefunden? Wie sind diese in Bezug auf Studien aus der Literatur zu bewerten? Geben diese Hinweise auf die Ätiologie sowie die Pathogenese dieser Entitäten?
- Welche bestehenden Therapieoptionen wurden in dieser Kohorte angewendet? Decken sich diese mit bisherigen Erfahrungen und möglicherweise schon bestehenden Empfehlungen? Gibt es bevorzugte Therapiemethoden hinsichtlich eines optimalen Outcomes der Patienten?
- Welche Überlebenszeiten ergeben sich für die einzelnen Entitäten? Mit welcher Häufigkeit traten Rezidive auf?
- Können aus den Ergebnissen einzelne Hilfestellungen für die Nachsorge der Tumorpatienten gegeben werden?
- Welcher Ausblick kann gegeben werden für zukünftige Forschungsprojekte zur Verbesserung der Versorgung dieser Patienten?

## **2 Material und Methoden**

### **2.1 Erklärung zur geschlechterunabhängigen Sprache**

Um die Lesbarkeit dieser Arbeit zu verbessern und zu vereinfachen, sind alle geschlechtsabhängigen Begriffe so formuliert, dass sie sowohl die weibliche als auch männliche und diverse Form einschließen. Es ist wichtig zu betonen, dass alle Geschlechteridentitäten bei den geschlechtsabhängigen Begriffen explizit miteinbezogen sind.

### **2.2 Studiendesign**

Die vorliegende retrospektive Analyse basiert auf den Daten prospektiv im STEP-Register eingeschlossener pädiatrischer Patienten mit Pankreastumoren. Nach der Einholung des Einverständnisses zur Teilnahme am STEP-Register wurden Behandlungsdaten mittels vorgefertigter Erhebungsbögen durch Mitarbeiter der Studienzentrale des STEP-Registers bei den behandelnden Kliniken abgefragt. Anschließend erfolgte die Übersendung einzelner Behandlungsdokumente an das STEP-Register. Die Übertragung in die elektronische Datenbank erfolgte durch Mitarbeiter des STEP-Registers, sowie bei neueren Fällen selbst durch die behandelnden Kliniken in das STEP-Register. Darüber hinaus wurde eine detaillierte Durchsicht einzelner Behandlungsdokumente vorgenommen, um relevante Informationen (s.u.) zu extrahieren und in einer Excel-Tabelle systematisch zu erfassen. Die Datenauswertung erfolgte anschließend über SPSS (Version 29.0.0.) sowie Excel.

### **2.3 Patientenkollektiv sowie Ein- und Ausschlusskriterien**

In diese Analyse wurden alle Patienten eingeschlossen, die

- bei Diagnosestellung zwischen 0 und 19 Jahre alt waren und von 2008 – 2023 dem STEP-Register aus Deutschland, Österreich und der Schweiz gemeldet wurden (Erwachsene werden nicht regelhaft im STEP-Register erfasst; Ausnahme: Pat.ID 138, Diagnosealter 19 Jahre).

- eine Information über das STEP-Register und die nutzbaren Daten bekommen, eine Aufklärung darüber erhielten sowie eine schriftliche Einwilligung durch Patienten bzw. Sorgeberechtigten nach Einverständniserklärung des STEP-Registers erteilten.
- eine neu diagnostizierte pankreatische Neoplasie aufwiesen (exklusive der neuroendokrinen Tumoren, die dem MET-Register gemeldet wurden)

Die Einwilligung der Ethikkommission zur Durchführung und Datenanalyse des STEP-Registers liegt vor durch die Ethikkommission der Universität Tübingen (Re.No. 847/2019BO2), der Universität Erlangen (Re. No. 4340) und der teilnehmenden Krankenhäuser.

In die retrospektive Studie wurden von 60 übermittelten Patienten somit insgesamt 53 Patienten über einen Zeitraum von 2008-2023 eingeschlossen.

## **2.4 Datenkollektivierung**

Die Behandlungsdaten der eingeschlossenen Patienten wurden dem STEP-Register übermittelt. Kollektiviert wurden die Daten im STEP-Register an der Universität Tübingen. Die bestehenden Patientenakten wurden dabei bis Ende 2023 fortlaufend ergänzt. Hierbei dienten primär Erfassungs- sowie Fragebögen als Hilfestellung für die jeweils behandelnden Kliniken, um die relevanten Daten zu selektieren. Diese Erhebungsbögen hatten die Bezeichnungen: „basic-data and diagnosis form – solid tumor“, „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“. Zur Veranschaulichung ist der Bogen „basic–data and diagnosis form - solid tumour“ im Anhang aufgeführt. Zur detaillierten Datenanalyse wurden auch Kopien von Behandlungsdokumenten der jeweiligen Patienten bei den behandelnden Kliniken angefordert und im STEP-Register aufbewahrt. Diese dienten somit dieser Dissertation als wesentliche Datenquelle. Jegliche Patientendaten und -akten wurden auf Vollständigkeit geprüft. Dabei waren insbesondere folgende Dokumente

zur umfassenden klinischen Charakterisierung sowie Analyse seltener Pankreastumoren bei Kinder- und Jugendlichen relevant: *Initialer Arztbrief mit Anamnese, initiale Diagnostik, Laboruntersuchung, Verlaufsbeschreibung, radiologische Befundberichte, pathologische Befundberichte, molekulargenetische Befundberichte, Operationsberichte sowie Arztbriefe der Verlaufskontrollen*. Anschließend wurden einzelne Kriterien herausgearbeitet, die in einer Excel-Tabelle systematisch geordnet und nach Variablen sortiert worden sind. Dies diente zum einen der Übersicht und zum anderen gab es eine Struktur vor, welche die wichtigsten Daten im Rahmen dieser Studie beinhalten sollte. Nach vollständiger Ausarbeitung der Tabelle sowie der Datenübertragung wurde dann eine SPSS-Datei erstellt, um graphisch sowie statistisch relevante Ergebnisse darstellen zu können.

## **2.5 Pathologische Kontrolluntersuchung**

In der Mehrzahl der Fälle wurden die histopathologischen sowie immunhistochemischen Daten aus den Pathologieberichten der jeweiligen Patientenakten ausgewertet. In einem ausgewählten Fall wurde durch die Referenzpathologie des STEP-Registers für embryonale, seltene gonadale sowie Pankreastumoren (Prof. Vokuhl in Bonn) eine solche Untersuchung zur erneuten Untersuchung des Tumormaterials durchgeführt. Das Tumormaterial wurde nach Kontaktierung der jeweiligen behandelnden Kliniken an das STEP-Register gesendet, aufbewahrt und dann zur Untersuchung weitergeschickt. Der ausgewählte Fall wird in der Dissertation kenntlich gemacht.

## **2.6 Klassifikation**

Relevante Klassifikationsformen, auf die sich in dieser Dissertation bezogen wurde, sind die TNM-Klassifikation (Tumor, Nodus, Metastase) basierend auf der 8. Edition des UICC/AJCC (Union for International Cancer Control/ American Joint Committee on Cancer) zur Stadieneinteilung für epitheliale Pankreastumoren.

### 2.6.1 TNM-Klassifikation

Basierend auf der aktuellen 8. Edition des UICC/AJCC zur Stadieneinteilung der Tumore, zeigt Tabelle 5 diese für epitheliale Pankreastumoren auf. Anhand dieser Einteilung wurden die TNM-Stadien dieser Kohorte einheitlich nach histopathologischen bzw. radiologischen Begutachtungen aufgeführt und beschrieben.

---

<b>Primärtumor (T)</b>	
TX	Tumor kann nicht gemessen werden
T0	Keine Evidenz für einen Primärtumor
Tis	Karzinoma in situ
T1	Tumor $\leq 2$ cm in größtem Durchmesser
T1a	Tumor $\leq 0,5$ cm in größtem Durchmesser
T1b	Tumor $>0,5$ cm und $>1$ cm in größtem Durchmesser
T1c	Tumor 1-2cm in größtem Durchmesser
T2	Tumor $>2$ cm und $\leq 4$ cm in größtem Durchmesser
T3	Tumor $>4$ cm in größtem Durchmesser
T4	Tumor infiltriert den Truncus coeliacus, A. mesenterica superior und/oder die A. communis hepatica
<b>Regionale Lymphknoten (N)</b>	
NX	Ausbreitung in regionale Lymphknoten kann nicht beurteilt werden
N0	Keine regionalen Lymphknotenmetastasen
N1	Metastasen in 1 – 3 regionalen Lymphknoten
N2	Metastasen in 4 oder mehr regionalen Lymphknoten
<b>Fernmetastasen (M)</b>	
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

---

**Tabelle 5:** TNM-Klassifikation nach UICC der 8. Edition (Brierley et al., 2017), TNM-Klassifikation für maligne, exokrine Pankreastumoren

## 2.7 Auswertung

### 2.7.1 Deskriptive Statistik

Die kollektivierten Daten wurden in einer Excel-Tabelle systematisch erfasst und Entitäts-spezifisch aufgeteilt. Die deskriptive Statistik erfolgte somit mittels Excel-

Tabellen und dem Statistikprogramm SPSS. Das Follow-Up bzw. das „Outcome“ der Patienten wurde ebenfalls mittels SPSS unter Verwendung von Kaplan-Meier Kurven dargestellt. Für kontinuierliche Variablen mit „n (Min-Max)“ wurde, da von keiner Normalverteilung ausgegangen werden konnte, der Median und die Interquartilrange berechnet. Kategoriale Variablen wurden als „n“ in Anzahl und %“ in absoluter und relativer Häufigkeit angegeben. Verwendete Tests zur Testung auf Signifikanz waren der Chi-Quadrat Test sowie Fisher-Exakt Test für 2x2 kategoriale, der Freeman-Halton Test als Erweiterung des Fisher-Exakt Test für beliebige kategoriale, der Kruskal-Willis-Test für quantitative Variablen, sowie der log-Rank Test. Mithilfe dieser Tests sollten die einzelnen Charakteristika der Entitäten miteinander verglichen werden. Dabei belief sich der verwendete p-Grenzwert auf  $p < 0,05$  (Irrtumswahrscheinlichkeit von  $\alpha = 5\%$ , Signifikanzniveau). Dabei wurden die Kohorten untereinander auf statistische Unabhängigkeit bzw. Abhängigkeit in der Verteilung einzelner kategorialer Variablen sowie in einem paarweisen Vergleich untersucht und mit einer hochgestellten Ziffer notiert.

Hinsichtlich postoperativer Komplikationen wurden die Entitäten zusammengefasst und nicht miteinander verglichen, da hierbei besonders auf das jeweilige chirurgische Resektionsverfahren fokussiert wurde. Hinsichtlich postoperativer pankreatischer Insuffizienzen wurde zwischen transienten sowie manifesten Insuffizienzen differenziert. Patienten mit transienten Insuffizienzen erhielten dabei eine Enzyersatztherapie über einen vorübergehenden Zeitraum nach der Operation, während Patienten mit manifesten Insuffizienzen eine Dauertherapie auch im längeren Follow-Up erhielten.

Um die Tumoren zu charakterisieren, wurden unter anderem immunhistochemische Daten ausgewertet, die in Kapitel 3.3.4.6 aufgeführt werden. Dabei wurden die Marker nach den Unterkategorien CD-Antigene, Hormone/Neurotransmitter/Rezeptoren, Zytokeratine/Intermediärfilamente, Sonstige und zuletzt nach dem Proliferationsindex Ki67/Mib-1 aufgeteilt, um Übersichtlichkeit zu schaffen. Dabei wurde der positive Nachweis als auch der negative Nachweis der Marker notiert. In den meisten Fällen wurde sich allerdings in den Pathologiebefunden ausschließlich auf das Aufführen der positiven Marker beschränkt, weshalb

häufig unbekannt war, ob der Marker wirklich negativ ausfiel oder grundsätzlich nicht bestimmt wurde. Dies wird dementsprechend ebenfalls aufgeführt.

Hinsichtlich des Outcomes muss erwähnt werden, dass sich unter der PB-Kohorte zwei Patienten während der Erstellung dieser Dissertation in Ersttherapie befinden. Aus diesem Grund können keine aussagekräftigen Outcome- sowie Follow-Up Daten erhoben werden.

Die Prozentangaben beziehen sich nur auf vorhandene Daten, weshalb die einzelnen Kategorien unterschiedliche Maximalanzahlen aufweisen können. Fehlende Werte sind nicht in Prozent abgebildet. Alle statistischen Analysen wurden mit dem IBM® SPSS® Statistikpaket (Version 29.0.0.0) durchgeführt.

In der Arbeit werden die rohen Inzidenzraten berechnet, d. h. die jährliche Anzahl der Fälle pro Personenjahr, berechnet als durchschnittliche Bevölkerungszahl der 0 – 18-Jährigen zwischen 2008 und 2023 in Deutschland.

### 2.7.2 Datentabelle

Hauptmerkmal dieser Arbeit besteht in der Analyse aller vorliegender Daten der seltenen Pankreastumoren. Dafür war es relevant, strukturiert die Behandlungsdaten zu bearbeiten, um Einheitlichkeit zu schaffen und folgende, auch vergleichende Analysen durchführen zu können. Zur Orientierung und Dateneinarbeitung diene folgende Excel-Tabelle. Aus jener Tabelle wurden anschließend die relevanten Informationen in SPSS übertragen, um statistische Analysen durchführen zu können. Detaillierte Einzelfallberichte wurden ebenfalls in die Tabelle eingetragen und anschließend hier präsentiert.

Kategorie/Variable	Auszuwertende Daten
Diagnose aus STEP-DB	Solide-pseudopapilläre Neoplasie, Pankreastoblastom, Azinuszellkarzinom, Adenokarzinom (ICD-10-Codes noch?)
Anamnestische Daten	Familienanamnese/Konsanguinität, Vorerkrankungen, Medikamentenanamnese
Klinische Charakteristika	Paraneoplastische Syndrome, Symptome, Symptombdauer vor Diagnose,
Diagnostik	Körperliche Untersuchungsbefunde, Bildgebende Verfahren, Verdachtsdiagnose nach primärer Bildgebung, Verdachtsdiagnose nach

	sekundärer Bildgebung, Laborbefunde (inkl. Tumormarker), Metastasen (Lymphknoten- sowie Fernmetastasen, Anzahl, Ausprägung Lokalisation), Tumorgöße (falls kein Pathologiebericht mit exakter Tumorausdehnung vorlag)
Diagnose	aus Pathologiebericht, Referenzpathologische Berichte
Art der Diagnosesicherung bzw. Art der Gewebegewinnung	Intraoperativ (offen-chirurgisch, laparoskopisch), präoperativ (endoskopisch, bioptische Verfahren, etc.)
Lokalisation	Pankreaskopf, Pankreaskörper, Pankreasschwanz, Übergang Pankreaskorpus/Pankreasschwanz, extrapankreatisch
Pathologie	Tumormarker, mikroskopischer Resektionsstatus, spezielle Färbungen, Immunhistochemie, Histologie, Tumorprädisposition, Tumorgöße, Vaskularisation, Residuen, pTNM (sofern gegeben)
Therapie	Operation (offenchirurgisch, laparoskopisch, da-Vinci-assistiert), Operationsverfahren, zusätzliche Chirurgie, chirurgische Resektionsstatus, postoperative Komplikationen Chemotherapie, Radiotherapie, zielgerichtete Therapie
Verlauf	Ansprechen der Therapie, Folgeuntersuchungen, Kontrolluntersuchungen, Datum Last Follow-Up, Langzeitfolgen, Rezidiv (inkl. Metastasen im Rezidiv)
Genetik	Verfügbarkeit, Keimbahngenetik/Tumorprädisposition, Molekulargenetik
Status last follow-up	verstorben, Remission, in Therapie, im Rezidiv

**Tabelle 6:** Tabelle der deskriptiv erhobenen Daten. Hierbei wurden die Relevanten Daten sowie dazugehörige Unterkategorien übersichtlich zusammengefasst. An obiger Aufteilung wurde sich in der Dissertation orientiert, um die klinische Charakterisierung zu objektiv

### 2.7.3 Überlebenszeitanalyse

Mittels der Statistiksoftware SPSS wurde für jede Entität das Gesamtüberleben (OS) graphisch dargestellt, um einen Überblick über die Sterblichkeit zu generieren. Dafür wurde in den Akten der genaueste Erstdiagnosezeitpunkt herausgesucht und der Zeitraum bis zum Endpunkt der Datenaufzeichnung ermittelt (letztes Follow-Up bzw. Tod des Patienten). Die Follow-Up Daten wurden dem STEP-Register sehr unregelmäßig unter den einzelnen Patienten übermittelt. Es wurde

dennoch versucht, mittels Kaplan-Meier-Kurven das Gesamtüberleben der Patienten einzelner Entitäten darzustellen. Mittels log-rank Test wurde dabei auf statistisch relevante Unterschiede im Gesamtüberleben untersucht. Unter den Follow-Up Daten konnten ebenfalls Rezidive registriert und ausgewertet werden. Mittels Kaplan-Meier Kurve wurde die Rezidivquote dargestellt, wobei hier besonders auf die „Patienten unter Risiko“ geachtet werden und einschränkend erwähnt werden muss, dass die Nachverfolgungszeit zwischen einzelnen Patienten stark variierte (insbesondere ab Weiterbehandlung in der Erwachsenenmedizin häufig keine Follow-up Daten mehr). Außerdem gab es vereinzelt Fälle des Lost to Follow-Up (LFU).

#### **2.7.4 Literaturrecherche**

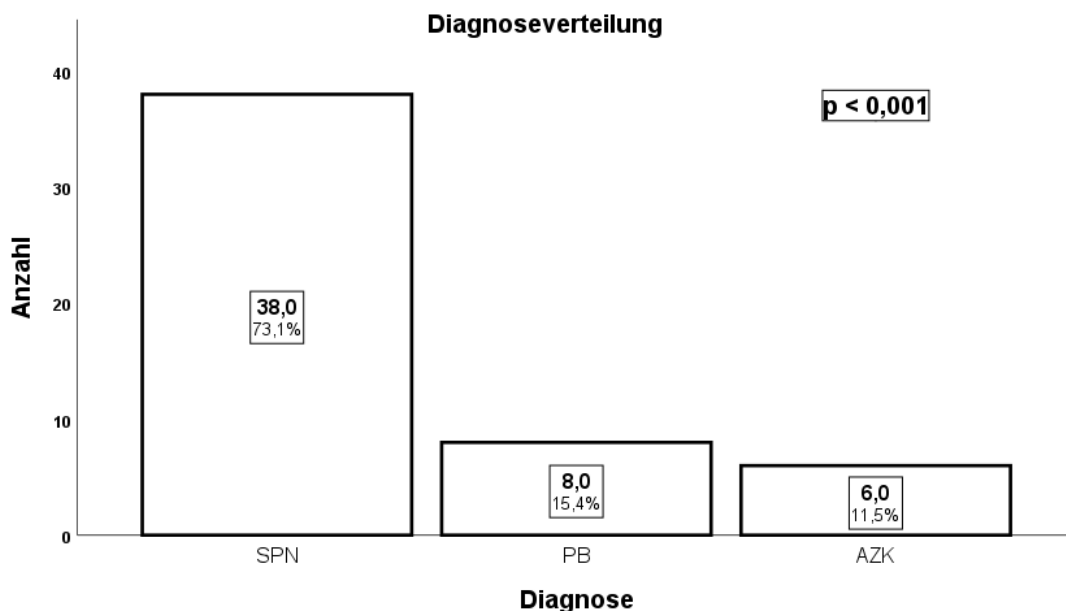
Die Literaturrecherche erfolgte auf PubMed und verwendete folgende Stichwörter: „pancreas“, „pancreaticoblastoma“, „children“, „solid“, „pseudopapillary“, „neoplasm“, „treatment“, „tumors“, „adenocarcinoma“, „genetics“, „adults“, „rare“, „WHO“, „molecular“, „genome“, „exome“, „acinus“, „cell“, „carcinoma“, „therapy“, „diagnostic“, „epidemiology“, „immunohistochemical“, „pathologic“, „histopathology“, „malignant“, „prognostic“, „survival“, „outcome“, „exocrine“, „endocrine“, „characteristics“, „strategy“.

### 3 Ergebnisse

Die Ergebnisse zu den SPN wurden als einzelne Entität in folgender Publikation veröffentlicht: „Solid pseudopapillary neoplasms of the pancreas in childhood and adolescence – an analysis of the German Registry for Rare Pediatric Tumors (STEP)“ JENTZSCH, C., FUCHS, J., AGAIMY, A., VOKUHL, C., ESCHERICH, G., BLATTMANN, C., WARMANN, S. W., SCHMIDT, A., SCHÄFER, J., BRECHT, I. B., SCHNEIDER, D. T. & ABELE, M Eur J Pediatr (2023). Eine Abbildung wurde im Original aus der Publikation übernommen und entsprechend zitiert.

#### 3.1 Epidemiologie

Zwischen 2008 und 2023 wurden dem STEP bis heute 60 pankreatische Neoplasien im Kindes- und Jugendalter gemeldet, von denen 53 (inklusive Extrafallbeschreibung) die Kriterien für die Auswertung dieser Studie erfüllten. Die berechnete jährliche rohe Inzidenz der zusammengefassten Entitäten betrug somit ungefähr 0,24/1.000.000, was den Kriterien für das Auftreten sehr seltener Erkrankungen entspricht. Abbildung 1 zeigt die einzelne Verteilung auf die jeweiligen Entitäten innerhalb pankreatischer Neoplasien auf. Hierbei fällt ein signifikanter Unterschied in der Verteilung dieser auf, wonach die SPN mit n=38 (73,1%) die häufigste Entität ausmachen. Danach folgen die PB mit n=8 (15,4%) übermittelten Patienten und die AZK mit n=6 (11,5%) Patienten.



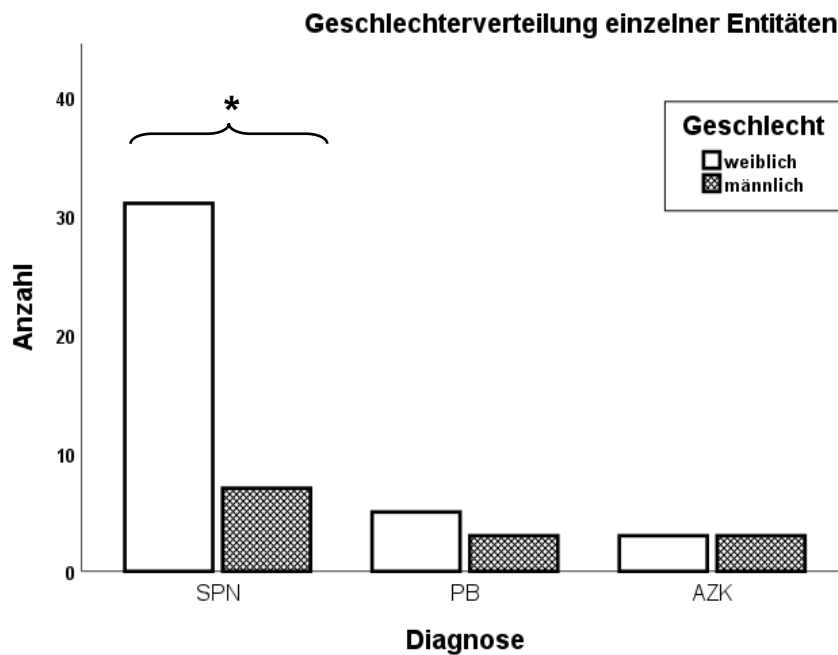
**Abbildung 1:** Häufigkeiten der verschiedenen pankreatischen Neoplasien; die Verteilung dieser unterschied signifikant voneinander ( $p < 0,001$ )

### 3.1.1 Geschlechterverhältnis

Neben der allgemeinen Epidemiologie wurde anschließend die Geschlechterverteilung ermittelt. Diese wird im nachfolgenden Diagramm dargestellt.

Unter den SPN ist zu erkennen, dass die Geschlechterverteilung deutlich auf Seiten der weiblichen Personen liegt, wobei hier mit 31/38 eine Häufigkeit von 81,6% auftritt, im Gegensatz zu 7/38 (18,4%) männlichen Patienten. Innerhalb der SPN war diese unterschiedliche Verteilung statistisch signifikant ( $p = 0,001$ ).

. Zwischen den einzelnen Entitäten konnte in der Geschlechterverteilung kein signifikanter Unterschied festgestellt werden. Deutliche Geschlechterverteilungsunterschiede innerhalb der PB und AZK sind in dieser Kohorte nicht zu erkennen.

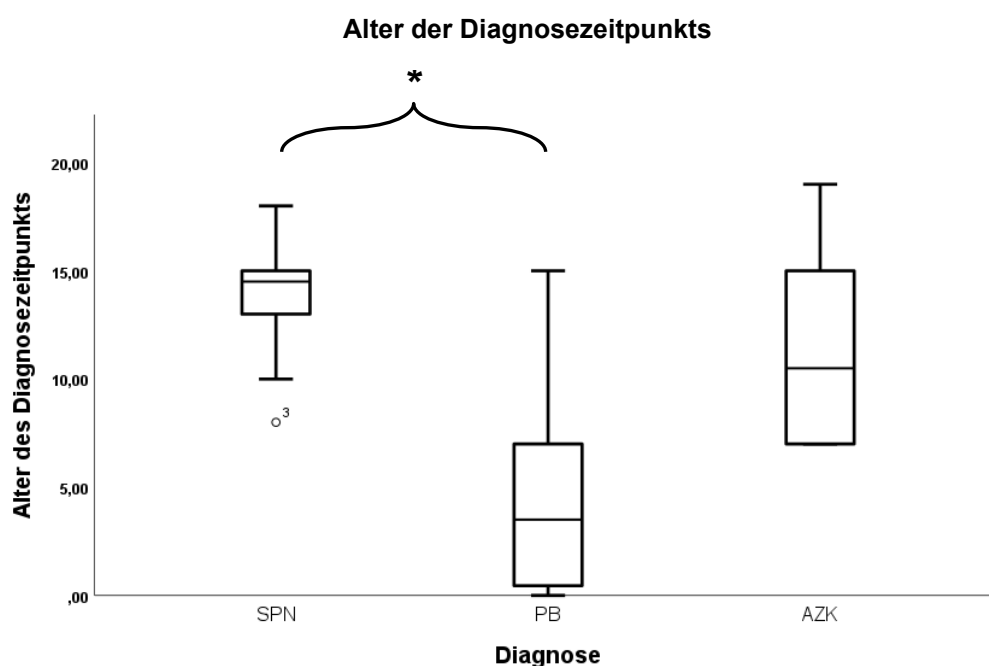


**Abbildung 2:** Geschlechterverteilung einzelner Entitäten, \*hier unter SPN signifikanter Unterschied ( $p=0,001$ ) mehr weibliche als männliche Patienten

### 3.1.2 Durchschnittsalter

Neben dem Geschlecht wurde zunächst das Durchschnittsalter bei Diagnosestellung ermittelt und ebenfalls entitätsspezifisch aufgeteilt. Die nachfolgende Abbildung zeigt dies unter Hilfe des Medians sowie des Interquartilsabstand auf.

Wie in Abbildung 3 dargestellt, ergibt sich für die SPN ein Median für das Alter des Diagnosezeitpunktes von 14,5 Jahren (Interquartilsabstand (IQR): 13-15,3), bei den PB ein Alter von 3,5 Jahren (IQR: 0,28 – 7,5) und bei den AZK ein Durchschnitt von 10,5 Jahren (IQR: 7 – 16). Somit treten die SPN in dieser Kohorte eher in fortgeschrittenem Alter auf, wohingegen besonders die PBs eher im niedrigen Kindesalter auftraten. Auch hier muss einschränkend auf die Kohortengröße sowie die ausgeprägte Streuung einzelner Werte hingewiesen werden. Mittels Kruskal-Wallis Test konnte ein signifikanter Unterschied bezüglich der Verteilung des Alters des Diagnosezeitpunkts zwischen den Entitäten festgestellt werden: im paarweisen Vergleich zeigte sich ein signifikanter Unterschied in der Altersverteilung zwischen den SPN und den PB.



**Abbildung 3:** Alter des Diagnosezeitpunktes einzelner Entitäten; Kruskal-Wallis  $p$ -Wert  $< 0,001$ ; \*Paarweiser Vergleich PB-SPN  $p$ -Wert  $< 0,001$  (Signifikanzniveau 0,05)

## 3.2 Anamnestische Daten und körperlicher Untersuchungsbefund

### 3.2.1 Symptomatik

Erfasst wurden ebenfalls die Symptome, mit denen sich die Patienten initial vorstellten. Tabelle 8 zeigt diese zusammengefasst auf. Auffällig waren hierbei allgemeine Bauchschmerzen, die unter den SPN und den AZK bei über 50% der

Patienten und unter 37,5% der PB-Patienten auftraten. Eine begleitende Übelkeit zeigte sich in nur 8/36 (22,2%) Patienten der SPN sowie in einem PB-Patienten. Mehrere B-Symptome parallel traten nicht auf, wobei in Einzelfällen Gewichtsverlust, Nachtschweiß sowie subfebrile Temperaturen berichtet wurden. Auffällig erschien der Ikterus, der bei 2/8 (25%) Patienten der PB sowie einem AZK-Patienten (20%) an den Skleren sowie der Haut aufgetreten ist. Dagegen zeigte keiner der SPN-Patienten ikterische Hauterscheinungen. Die Verteilung des Ikterus als dermales sowie sklerales Symptom wies signifikante Unterschiede in der Verteilung unter den Entitäten auf ( $p < 0,05$ ). Besonders verglichen zu den SPN wiesen die PB signifikant häufiger ikterische Befunde auf ( $p < 0,05$ ). Eine weitere statistisch auffällige Verteilung unter den Entitäten lieferte die Obstipation sowie die Diarrhoe. Hierbei wurde verglichen mit den SPN unter den PB-Patienten ein statistisch signifikanter Unterschied in dem Auftreten dieses Symptoms festgestellt. Signifikante Unterschiede zwischen den AZK und PB konnten aufgrund der geringen Patientenzahl nicht gezeigt werden.

Symptom	SPN	PB	AZK	p-Wert
	N=Anzahl (%)	N=Anzahl (%)	N=Anzahl (%)	
<b>Gastrointestinale Beschwerden</b>				
Bauchschmerzen	20/36 (55,6%)	3/8 (37,5%)	3/5 (60%)	0,640
Übelkeit	8/36 (22,2%)	1/8 (12,5%)	0/5 (0%)	0,607
Erbrechen	6/36 (16,7%)	1/8 (12,5%)	0/5 (0%)	1,000
Obstipation	0/36 (0%)	2/8 (25%) <sup>1</sup>	1/5 (20%)	<b>0,016</b>
Diarrhoe	2/36 (5,6%)	2/8 (25%)	2/5 (40%)	<b>0,041</b>
Völlegefühl	2/36 (5,6%)	0/8 (0%)	0/5 (0%)	1,000
Meläna	2/36 (5,6%)	0/8 (0%)	0/5 (0%)	1,000
<b>B-Symptomatik</b>				
Fieber	0/36 (0%)	0/8 (0%)	0/5 (0%)	-
Subfebrile Temperaturen	4/36 (11,1%)	0/8 (0%)	1/5 (16,7%)	0,555
Nachtschweiß	1/36 (2,8%)	1/8 (12,5%)	1/5 (20%)	0,168
Gewichtsverlust	3/36 (8,3%)	2/8 (25%)	1/5 (20%)	0,251
Appetitlosigkeit	1/36 (2,8%)	2/8 (25%)	1/5 (20%)	0,052

<b>Weitere</b>				
Sklerenikterus	0/36 (0%)	2/8 (25%) <sup>1</sup>	1/5 (20%)	<b>0,016</b>
Hautikterus	0/36 (0%)	2/8 (25%) <sup>1</sup>	1/5 (20%)	<b>0,016</b>
Tastbare Resistenz	7/36 (19,4%)	2/8 (25%)	1/5 (16,7%)	0,587
Flankenschmerzen	2/36 (5,6%)	0/8 (0%)	0/5 (0%)	1,000
Müdigkeit	3/36 (8,3%)	1/8 (12,5%)	0/5 (0%)	0,670
Kopfschmerzen	5/36 (13,2)	0/8 (0%)	0/5 (0%)	0,778
Schwächegefühl	3/36 (7,9%)	0/8 (0%)	0/5 (0%)	1,000
Pankreatitis	0/36 (0%)	1/8 (12,5%)	1/5 (16,7%)	0,066
<b>Zufallsbefund</b>	8/36 (22,2%)	3/8 (37,5%)	2/5 (40%)	0,081

---

<i>Fehlend</i>	2	-	1
----------------	---	---	---

---

**Table 7:** Symptomatik unter initialer Vorstellung einzelner Entitäten; 1: vs SPN  $p < 0,05$

Auch tastbare Resistenzen konnten festgestellt werden, was besonders in fortgeschrittenen Stadien von Bedeutung war. Zuletzt muss allerdings auch der Zufallsbefund ohne jegliche Symptomatik erwähnt werden. Hierbei waren die Patienten aufgrund anderer Diagnosen zu Routineuntersuchungen oder auch Vorsorgeuntersuchungen gekommen. Darüber hinaus wurden fünf Zufallsbefunde von SPN nach abdominellen Traumata festgestellt (Scooter-Unfall, Trauma nach Hockey- sowie Handballspielen, Sturztraumata). Zufallsbefunde traten zusammengefasst in 8/36 (22,2%) Patienten mit SPN, in 3/8 (37,5%) Patienten mit PB und in 2/4 (50%) der Patienten mit AZK auf. Unter den PB wurde der Tumor zufällig besonders postnatal im Rahmen von Untersuchungen hinsichtlich anderer Gründe zufällig entdeckt.

Die Symptombdauer vor Diagnosestellung betrug unter den SPN meist 1-2 Monate, mit einer Spanne von 2-Tagen - 9 Monaten. Neben drei Zufallsbefunden unter den PB sowie zwei unter den AZK wich auch hier die übermittelte Symptombdauer einzelner Patienten weit auseinander. Erwähnt werden soll darüber hinaus, dass unter den Zufallsbefunden besonders unter den SPN bei sechs Patienten ein Tumordurchmesser  $\geq 7$  cm ermittelt wurde und es hierbei zu keinerlei subjektiver sowie objektivierbarer Symptomatik gekommen ist. Unter den PB -

Patienten zeigten die Patienten mit Zufallsdiagnose einen kleineren Tumordurchmesser von <2,3 cm auf. Metastasen wurden bei keinem Patienten in diesem Stadium gefunden.

Parameter	SPN	PB*	AZK*
<b>Symptombdauer in Tagen, Median (IQR)</b>	14 (4 - 67,5)	2x ca. 30 Tage 1x ca. 180 Tage 1x 7 Tage	1x 30 Tage 1x ca. 270 Tage 1x ca. 90 Tage
<b>Zufallsbefund</b>	8	3	2
<i>Unbekannt</i>	2	1	1

**Table 8:** Durchschnittliche Symptombdauer einzelner Entitäten, \* aufgrund zu geringer Anzahl an Daten wird hier auf die Berechnung des Medians verzichtet

### 3.2.2 Vorerkrankungen, Begleiterkrankungen und Familienanamnese

Im Folgenden sollen Vorerkrankungen, Begleiterkrankungen sowie Familienanamnestisch-relevante Informationen aus der Datenanalyse erläutert werden, sofern diese angegeben wurden.

*Patient 1 (m, 19)* erkrankte an einem Pankreatoblastom und wies in der Familienanamnese eine Auffälligkeit auf. Die Großmutter väterlicherseits verstarb an einem Pankreaskarzinom. Vorerkrankungen wies der Patient nicht auf.

*Patient 2 (m, 15)* erkrankte an einem PB und konnte in der Familienanamnese einen weiteren onkologischen Fall aufzeigen. Sein Onkel väterlicherseits verstarb nach Lymphdrüsenkarzinom (Sekundär malignom, Primärtumor: Nierenzellkarzinom) mit 34 Jahren. Der Patient wies eine Pankreatitis in der Vergangenheit auf.

*Patient 3 (w, 7)* erkrankte an einem AZK, wobei eine Hemihypertrophie mit diskreter Arm- und Beinlängendifferenz festgestellt werden konnte. Daneben war die rechte Hand größer als die linke, eine Atlasasymmetrie sowie eine Vergrößerung der rechten Niere von Geburt an wurde ebenfalls diagnostiziert. Darüber hinaus ist zu erwähnen, dass der Patient durch Intrazytoplasmatische Spermieninjektion (ICSI) gezeugt wurde und einen Ikterus neonatorum zeigte.

*Patient 4 (m, 15)* erkrankte an einer SPN. Die Mutter sowie die Tante des Vaters litten an Darmkrebs.

*Patient 5 (w, 11)* erkrankte an einem AZK. Ihre Familie mütterlicherseits wies ein polyzystisches Nierensyndrom auf, ihr Urgroßvater väterlicherseits verstarb an einem Kolonkarzinom. Sie zeigte eine GERD, Fruktose-Unverträglichkeit, Asthma bronchiale, Dyskalkulie und Lese-Rechtschreibschwäche sowie einen IgA-Mangel.

*Patient 6 (w, 13)* erkrankte an einer SPN. Ihre Großmutter litt an Darmkrebs mit Lebermetastasen, ihr Großvater an einem Lungenkarzinom, der Urgroßvater ebenfalls an Darmkrebs und ihre Mutter erkrankte an einem Mammakarzinom. Welche Linie betroffen war, wurde nicht angegeben.

*Patient 7 (w, 10m)* erkrankte an einem PB und wies eine Hypertrophie des linken Armes auf. In der Familienanamnese war Epilepsie bekannt. Daneben wurde zusätzlich im Alter von 4 Jahren eine Hereditäre sensomotorische Neuropathie Typ I (Morbus Charcot-Marie-Tooth) festgestellt. Es konnte keine typische genetische Alteration hinsichtlich Beckwith-Wiedemann-Syndrom festgestellt werden.

*Patient 8 (w, 15)* erkrankte an einer SPN. In der Familienanamnese sind einige Krebserkrankungen bekannt. Dabei erhielt der Bruder die Diagnose eines seltenen Fibroms der Zunge (Präkanzerose), in der Familie mütterlicherseits traten Lungen-, Leber-, sowie Zervixkarzinome auf.

*Patient 9 (w, 11)* erkrankte an einer SPN und wies ebenfalls einige Krebserkrankungen in der Familie auf. Darunter fiel ein Mammakarzinom der Mutter, ein Schilddrüsenkarzinom der Großmutter (mütterlicherseits, 65J) sowie ein Lungenkarzinom des Großvaters (väterlicherseits, 65) auf.

*Patient 10 (w, 15)* erkrankte ebenfalls an einer SPN. Ihr Onkel väterlicherseits erhielt in seinem 4. Lebensjahrzehnt die Diagnose Darmkrebs.

*Patient 11 (w, 1 Woche alt)*, wurde im Rahmen des V. a. auf ein Beckwith-Wiedemann-Syndrom postnatal sonographisch untersucht. Dabei wurde die Raumforderung des Pankreas in Form eines azinär differenzierten Pankreatoblastoms festgestellt. Nebenbefundlich zeigte sich im Rahmen des Syndroms (molekulargenetisch gesichert) eine Makroglossie, eine Hemihypertrophie, eine transiente

Hypoglykämie, eine Nephromegalie, eine Rektusdiastase sowie ein Naevus simplex.

Auffällig war darüber hinaus, dass sechs Patienten mit SPN eine manifeste Adipositas zeigten, zwei weitere waren präadipös.

### 3.3 Diagnostik

#### 3.3.1 Blutuntersuchungen

Blutwerte lagen in 28/38 Patienten der SPN, in allen 8/8 Patienten der PB und in 5/6 Patienten der AZK vor. Dabei dienten die im Folgenden beschriebenen Laborwerte zur ersten Fokussuche sowie einer ersten Eingrenzung möglicher Ursachen.

Parameter	SPN	PB	AZK	p-Wert
	N=Anzahl (%)	N=Anzahl (%)	N=Anzahl (%)	
ASAT	3/28 (10,7%)	3/8 (37,5%)	1/5 (20%)	0,137
ALAT	3/28 (10,7%)	2/8 (25%)	1/5 (20%)	0,406
Gamma-GT	2/28 (7,1%)	5/8 (62,5%) <sup>1</sup>	1/5 (20%)	<b>0,003</b>
Bilirubin gesamt	1/28 (3,6%)	0/8 (0%)	1/5 (20%)	0,266
AP	2/28 (7,1%)	0/8 (0%)	0/5 (0%)	1,000
Fibrinogen	4/28 (14,3%)	1/8 (12,5%)	0/5 (0%)	1,000
Erniedrigter Quick	1/28 (3,6%)	0/8 (0%)	0/5 (0%)	1,000
D-Dimere	2/28 (7,1%)	1/8 (12,5%)	0/5 (0%)	0,642
Amylase	1/28 (3,6%)	2/8 (25%)	1/5 (20%)	0,123
Lipase	3/28 (10,7%)	2/8 (25%)	3/5 (60%) <sup>3</sup>	<b>0,021</b>
LDH	1/28 (3,6%)	3/8 (37,5%) <sup>1</sup>	0/5 (0%)	<b>0,025</b>
Mikrozytäre Anämie	4/28 (14,3%)	1/8 (12,5%)	0/5 (0%)	1,000
CRP	5/28 (17,9%)	1/8 (12,5%)	1/5 (20%)	1,000
BSG	4/28 (14,3%)	0/8 (0%)	1/5 (20%)	0,607
Leukozytose	4/28 (14,3%)	0/8 (0%)	1/5 (20%)	0,787
NSE	2/28 (7,1%)	3/8 (37,5%)	2/5 (60%)	<b>0,034</b>

AFP	0/28 (0%)	5/8 (62,5%) <sup>1*</sup>	4/5 (80%) <sup>2</sup>	<b>&lt;0,001</b>
Chromogranin A	0/28 (0%)	0/8 (0%)	1/5 (20%)	0,12
<i>Fehlend</i>	10	0	1	

**Table 9:** Auffällige Laborwerte nach initialer Blutentnahme in Abhängigkeit der einzelnen Entitäten; mittels Fisher-Exakt Test wurden signifikante Unterschiede untersucht (Signifikanzniveau  $\alpha < 0,05$ ); 1 : vs SPN  $p < 0,05$  ( $1^* p < 0,001$ ); 2 : vs SPN  $p < 0,001$ ;

Zunächst muss erwähnt werden, dass unter den SPN in 9/28 (32,1%) Patienten gänzlich unauffällige Laborwerte zu finden und andere Werte nur sporadisch auffällig waren. Tabelle 11 gibt diese zusammengefasst an. Signifikante Unterschiede in der Häufigkeitsverteilung unter den Entitäten wiesen Gamma-GT, Laktat-Dehydrogenase (LDH), Lipase, Neuronenspezifische Enolase (NSE) sowie das AFP auf ( $p < 0,05$ ). Ein Patient unter den SPN zeigte einen auffälligen Wert des Sexual-bindenden Hormons (SBG). CA 19-9 sowie Carcinoembryonales Antigen (CEA) konnte in keiner der drei Entitäten im Blut nachgewiesen werden.

Neben den recht heterogen verteilten Werten unter den SPN, traten spezifischere Tumormarker wie AFP oder NSE unter den PB in mehreren Patienten auf. Verglichen mit den SPN wies allerdings nur das AFP unter den PB signifikant höhere Level auf ( $p < 0,001$ ). Darüber hinaus wurden ebenfalls signifikant häufiger erhöhte LDH- sowie Gamma-GT-Werte unter den PB gefunden. Cholestaseparameter traten hingegen unter den SPN trotz fortgeschrittener Tumorgrößen nur vereinzelt auf.

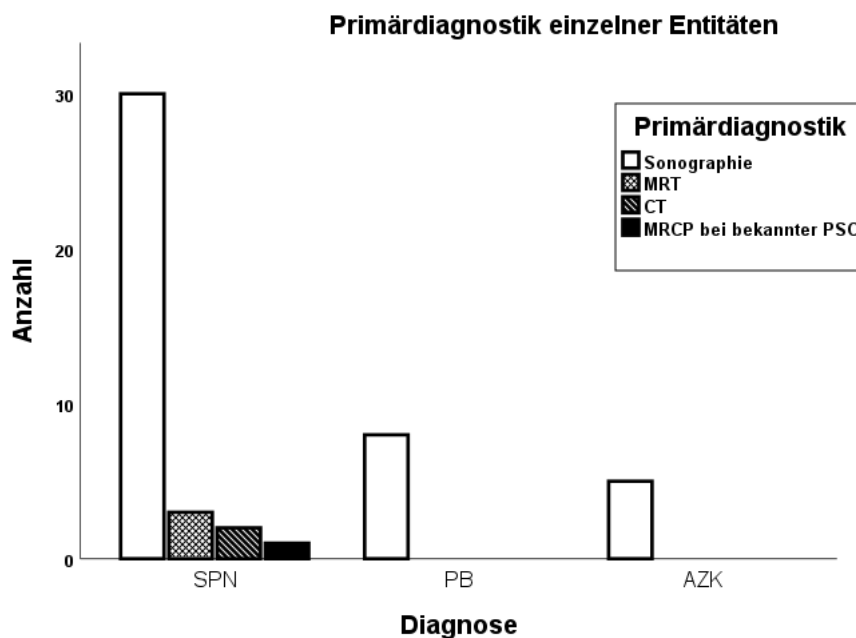
Unter den fünf AZK-Patienten, bei denen vorhandene Laborwerte analysiert werden konnten, wurde ebenfalls verglichen mit den SPN signifikant häufiger ein erhöhtes AFP festgestellt. Die NSE fiel in zwei Patienten im Blut erhöht auf, jedoch konnte kein signifikant häufigeres Auftreten gezeigt werden. Verglichen mit den PB konnte der Nachweis des AFP sowie der NSE allerdings nicht als Unterscheidungsparameter genutzt werden, da es in beiden Kohorten in etwa gleicher Verteilung zu finden war. Cholestase- sowie Leberparameter blieben negativ. Chromogranin A als Tumormarker wurde bei einem Patienten mit AZK dieser Kohorte nachgewiesen. Ein weiterer Blutwert, der verglichen zu den SPN signifikant häufiger unter den AZK festgestellt werden konnte, war die Lipase (3/5, 60%). In Abgrenzung zu den PB konnte sie allerdings ebenfalls nicht zur Unterscheidung

genutzt werden, da auch bei 2/6 (33,3%) der PB-Patienten ein erhöhter Wert im Blut festgestellt werden konnte.

### 3.3.2 Bildgebende Verfahren

#### 3.3.2.1 Primärdiagnostik

Mittels bildgebender Verfahren wurde zunächst das Auftreten einer Raumforderung im Abdomen evaluiert, wobei hierfür Abbildung 4 aufzeigt, dass die Sonographie die primäre Diagnostik darstellte. Unter den SPN war dies in 30/36 (83,3%), unter den PB in 8/8 (100%) und unter den AZK in 5/6 (83,3%) Fällen zutreffend.



**Abbildung 4:** Primärdiagnostik einzelner Entitäten, MRT – Magnet-Resonanz-Tomographie, CT – Computertomographie, MRCP - Magnet-Resonanz-Cholangiopankreatikographie, PSC – Primär sklerosierend Cholangitis

Nur in Einzelfällen wurde die Raumforderung schon zu Beginn mittels MRT, CT oder auch MRCP durch Schnittbildgebung festgestellt. Dies konnte allerdings in den meisten Fällen auf eine Diagnostik im Rahmen anderer Diagnosen wie beispielsweise der Primär-sklerosierenden Cholangitis (PSC) zurückgeführt werden.

#### 3.3.2.2 Verdachtsdiagnose nach primärer Bildgebung

Nach primärdiagnostischer Bildgebung, wurden ebenfalls die anschließend folgenden Verdachtsdiagnosen notiert und in Tabelle 12 aufgezeigt.

Hierbei fällt deutlich auf, dass in den meisten Fällen (76,5% der SPN, 50% der PB, 80% der AZK) eine recht unspezifische Verdachtsdiagnose in Form einer unklaren Raumforderung gegeben wurde. Unter den SPN war diese Verteilung verglichen mit den anderen (zusammengefasst) im Chi-Quadrat Test statistisch signifikant. Die Raumforderung wurde primär allgemein gehalten, dem Pankreas somit nicht direkt zugeordnet, sondern als „Oberbauchtumor“ klassifiziert.

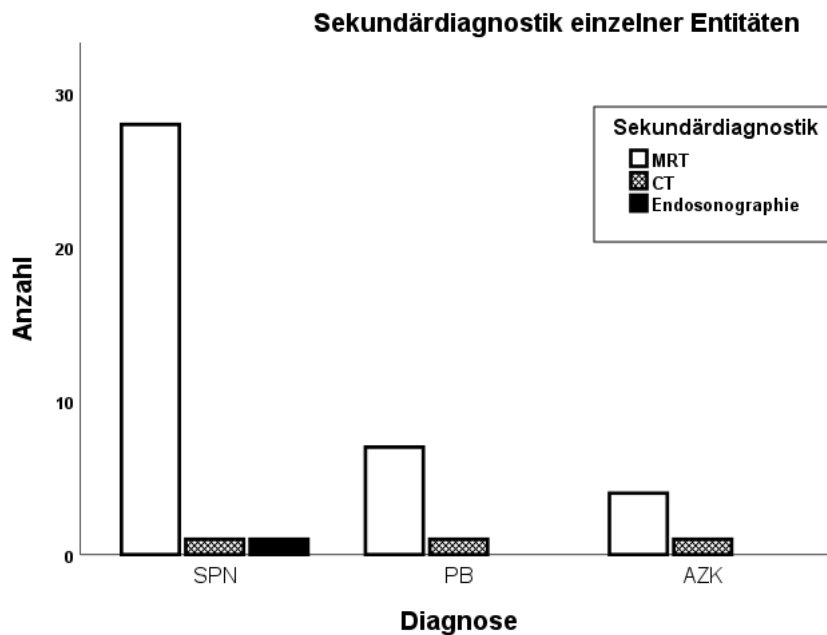
Verdachtsdiagnose	SPN	PB	AZK
	N=Anzahl (%)	N=Anzahl (%)	N=Anzahl (%)
Unklare Raumforderung	26/34 (76,5%)*	4/8 (50%)	4/5 (80%)
Neuroblastom	1/34 (2,9%)	3/8 (37,5%)#	0/5 (0%)
Rhabdomyosarkom	0/34 (0%)	0/8 (0%)	1/5 (20%)
Raumforderung der linken Niere	0/34 (0%)	1/8 (12,5%)	0/5 (0%)
SPN	2/34 (5,9%)	0/8 (0%)	0/5 (0%)
<i>Fehlend</i>	4	0	1

**Tabelle 10:** Verdachtsdiagnosen nach primärer Bildgebung; \*p-Wert <0,001; signifikanter Unterschied in der Verteilung der Verdachtsdiagnose unter den SPN (Chi-Quadrat-Test auf Unabhängigkeit in der Verteilung), # vs. SPN p < 0,05

In 3/8 (37,5%) Patienten der PB wurde initial an ein Neuroblastom gedacht. Weitere Verdachtsdiagnose waren die Pankreasruptur (SPN), Rhabdomyosarkom (AZK), Phäochromozytom (SPN), ein solider Tumor (SPN), unspezifischer Oberbauchtumor, Raumforderungen der linken Niere (3x SPN) sowie ein papillär-zystischer Tumor (SPN). In zwei Fällen war initial schon ein spezifischer Verdacht auf ein SPN unter den SPN gegeben. Allerdings wurde bei beiden Patienten initial ein MRT durchgeführt.

### 3.3.2.3 Sekundärdiagnostik

Nachdem bei den meisten Patienten initial eine Sonographie durchgeführt wurde und die Verdachtsdiagnose nur sehr unspezifisch beschrieben wurde, bestand in dieser Kohorte die Sekundärdiagnostik in den meisten Fällen in einem MRT, um die Raumforderung näher charakterisieren zu können. In wenigen Fällen wurde auf die Computertomographie zurückgegriffen (3 Patienten insgesamt). Abbildung 5 zeigt zusammengefasst die Häufigkeitsverteilung der Sekundärdiagnostik einzelner Entitäten auf.



**Abbildung 5:** Sekundärdiagnostik einzelner Entitäten, MRT – Magnetresonanztomographie, CT – Computertomographie noch anpassen nach SPN, PB und AZK

Somit ist zu erkennen, dass das MRT in 28/30 (93,3%) der SPN, in 7/8 (87,5%) der PB sowie in 4/5 (80%) der AZK-Patienten als sekundäre Bildgebung eingesetzt worden ist.

### 3.3.2.4 Verdachtsdiagnosen nach Sekundärdiagnostik

Um die weitere bildgebende Charakterisierung des Tumors hinsichtlich der Diagnosefindung nachzuvollziehen, wurden die Differentialdiagnosen nach sekundärer Bildgebung evaluiert und in Tabelle 11 zusammengefasst. Dabei wurden je Patient teilweise mehrere Verdachtsdiagnosen bzw. Differentialdiagnosen in den Befundberichten aufgeführt, welche somit alle genannt werden.

Unter den SPN wurde mittels Schnittbildgebung in n=13 Fällen die richtige Diagnose vermutet. Ein Teratom wurde dabei in n=5 Fällen als zweithäufigste Verdachtsdiagnose unter MRT bzw. CT genannt. In zwei Fällen wurde darüber hinaus auch ein PB als Verdachtsdiagnose geäußert.

Unter den PB wurde nach Schnittbildgebung am häufigsten in n=4 Fällen das PB als korrekte Diagnose genannt, gefolgt vom Neuroblastom als weitere Verdachtsdiagnose in drei Fällen. Unter den AZK wurde in n=3 Fällen das Lymphom als Verdachtsdiagnose genannt, das PB in einem Fall sowie in keinem Patienten das

AZK als korrekte Diagnose. Weitere Verdachtsdiagnose sind Tabelle 11 zu entnehmen.

<b>Diagnose</b>	<b>Differentialdiagnosen nach Schnittbildgebung (MRT/CT)</b>
<b>SPN</b>	<b>SPN, N=13</b> ; Teratom, N=5; Pseudotumor, N=4; Pankreastumor, N=4; Sarkom, N=3; GIST, N=3; PB, N=2; Lymphom, N=2; Neuroendokriner Tumor (NET), N=2; Zystischer Tumor, N=2; Fibroblastischer Pseudotumor, N=2; Eingeblutete Pankreaspseudozyste, N=2; Neuroblastom, N=1
<b>PB</b>	<b>PB, N=4</b> ; Neuroblastom, N=3; Teratom, N=1; Hypodenser Tumor, N=1; NET, N=1; Insulinom, N=1, Lymphom N=1, lymphangiomatöse Malformation N=1, zystische Dysplasie N=1
<b>AZK</b>	Lymphom, N=3; PB, N=1; Teratom, N=1; Rhabdomyosarkom, N=1; SPN, N=1, solide Raumforderung, N=1

**Tabelle 11:** Differentialdiagnosen nach Schnittbildgebung; diese Tabelle fasst die aufgeführten Differentialdiagnosen nach Schnittbildgebung nach absteigender Häufigkeit zusammen und teilt diese nach den jeweiligen Entitäten auf; hervorgehoben sind die Häufigkeiten

### 3.3.2.5 Lokalisation

Tabelle 12 zeigt die Lokalisationshäufigkeiten einzelner Entitäten im Pankreas auf. Während unter den SPN der Tumor am häufigsten im Pankreasschwanz (n=19, 50%), gefolgt vom Pankreaskopf (n=14, 36,8%) lokalisiert war, konnten unter den PB keine größeren Auffälligkeiten in der Verteilung der Lokalisation festgestellt werden (Honore et al., 2012). Ein Patient unter den PB wies eine extrapankreatische Lage seines PB auf; in diesem Fall konnte der Primarius der Patientin nicht eindeutig dem Pankreas zugeordnet werden.

<b>Lokalisation</b>	<b>SPN</b>	<b>PB</b>	<b>AZK</b>
	<b>N=Anzahl (%)</b>	<b>N=Anzahl (%)</b>	<b>N=Anzahl (%)</b>
Pankreasschwanz	19/38 (50%)	3/8 (37,5%)	1/6 (16,7%)
Pankreaskopf	14/38 (36,8%)	3/8 (37,5%)	4/6 (66,7%)
Pankreaskörper	3/38 (7,9%)	1/8 (12,5%)	1/6 (16,7%)
Übergang Korpus/Schwanz	2/38 (5,3%)	0/8 (0%)	0/6 (0%)
extrapankreatisch	0/38 (0%)	1/8 (12,5%)	0/6 (0%)

**Tabelle 12:** Lokalisationshäufigkeiten der einzelnen Entitäten

Histopathologische Untersuchungen ergaben dann die Diagnose eines Pankreatoblastoms. Auch ein weiterer Patient mit der Diagnose eines PB zeigte keine eindeutige Lokalisation des Tumors im Pankreas auf. Er wurde dem Pankreaskorpus zugeschrieben, erwies sich allerdings als ein Tumor mit einer Lokalisation zwischen Magen und Pankreaskorpus. Letztendlich wurde er dem Pankreaskorpus zugeschrieben. Die AZK waren überwiegend im Pankreaskopf lokalisiert (n=4, 66,7%).

### **3.3.2.6 Tumorgröße**

Abbildung 6 zeigt die Tumorgröße bei Diagnosestellung auf, wobei hier auf Daten bildgebender Verfahren wie der Sonographie oder dem MRT/CT als Verfahren zur Messung der Größenausdehnung zurückgegriffen wird. Exaktere Tumorgrößenbestimmung wurde in einigen Fällen anschließend mittels pathologischer Begutachtung des Tumorpräparates durchgeführt. Dabei wichen die pathologisch ermittelten Größen des Tumors nur marginal von der initial radiologischen Größenbestimmung ab. Die Tumorgröße wurde postoperativ in deutlich weniger Patienten von Pathologen angegeben, weshalb sich hier auf die bildgebende Feststellung der Größe bezogen wird. Zusammengefasst erschienen die SPN in einer fortgeschrittenen Größe mit einem Median von 8 cm und einem Interquartilabstand von 5,3 – 9,65 cm.

Die PB erreichten einen Median von 2,3 cm und einer IQR von 1,5 cm – 7,5 cm bei Diagnosestellung. Die AZK wiesen bei Diagnosestellung ein Median von 8,6 cm und einer IQR von 3,9 cm – 10,67 cm auf. Auch hier kann der Median des Tumordurchmessers der AZK und der PB aufgrund der kleinen Fallzahl nicht als besonders aussagekräftig gesehen werden. Zur Orientierung werden sie dennoch erwähnt. Statistisch signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen waren nicht nachzuweisen.

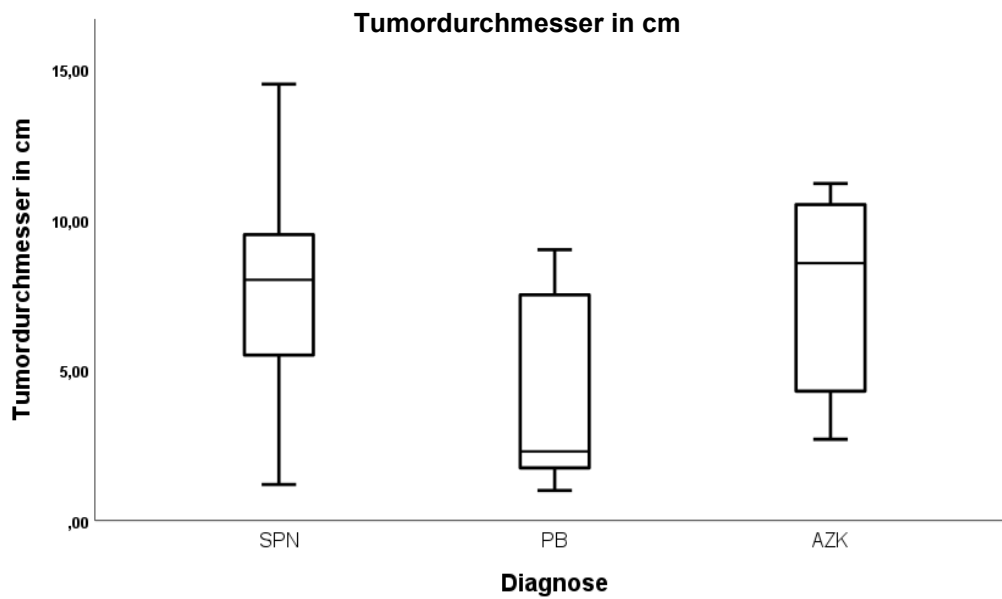


Abbildung 6: Tumordurchmesser einzelner Entitäten bei Diagnosestellung in cm

### 3.3.2.7 TNM – Stadium, AJCC – Einteilung, Metastasierungen

Folgende TNM-Klassifikation lässt sich nach AJCC, 8. Edition für exokrine Pankreastumoren für diese Kohorte darstellen.

TNM-Status	SPN	PB	AZK
	N=Anzahl (%)	N=Anzahl (%)	N=Anzahl (%)
<b>T – Status</b>			
(p)T1	2/38 (5,3%)	3/7 (60%)	0/6 (0%)
(p)T2	6/38 (15,8%)	1/7 (0%)	0/6 (0%)
(p)T3	30/38 (78,9%)	3/7 (40%)	4/6 (66,7%)
(p)T4	0/38 (0%)	0/7 (0%)	2/6 (33,3%)
<b>N – Status</b>			
(p)N0	37/38 (97,4%)	4/7 (57,1%)	5/6 (83,3%)
(p)N1	0/38 (0%)	3/7 (42,9%)	1/6 (16,7%)
(p)Nx	1/38 (2,6%)	0/7 (0%)	0/6 (0%)
<b>M – Status</b>			
(p)M0	37/38 (97,4%)	6/8 (75%)	5/6 (83,3%)
(p)M1	0/38 (0%)	2/8 (25%)	1/6 (16,7%)
(p)Mx	1/38 (2,6%)	0/8 (0%)	0/6 (0%)
Fehlend	0	1 (nur T- und N)	0

Tabelle 13: Verteilung der TNM-Klassifikation unter den einzelnen Entitäten

AJCC-Stadium	SPN	PB	AZK
	N=Anzahl (%)	N=Anzahl (%)	N=Anzahl (%)
0	0/38 (0%)	0/7 (0%)	0/6 (0%)
IA	2/38 (5,3%)	2/7 (28,6%)	0/6 (0%)
IB	6/38 (15,8%)	1/7 (14,3%)	0/6 (0%)
IIA	30/38 (78,9%)	0/7 (0%)	4/6 (66,7%)
IIB	0/38 (0%)	3/7 (42,9%)	0/6 (0%)
III	0/38 (0%)	0/7 (0%)	1/6 (16,7%)
IV	0/38 (0%)	2/7 (28,6%)	1/6 (16,7%)
<i>Fehlend</i>	0	1	0

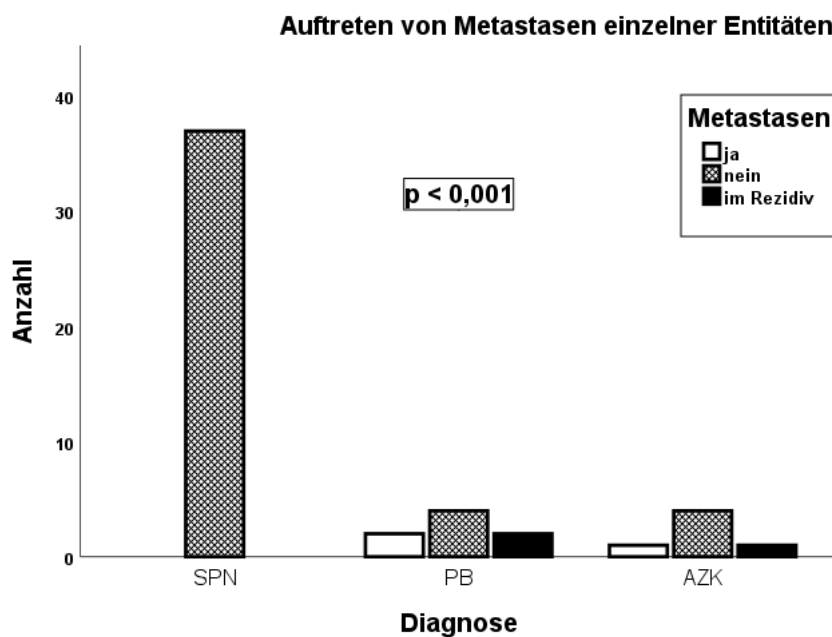
**Tabelle 14:** AJCC-Stadien (nach der 8. Edition) einzelner Entitäten

Eine pathologisch verifizierte Klassifikation lag dabei nur in den wenigsten Fällen vor, weshalb sich hauptsächlich an den klinischen Kriterien orientiert wurde. Dort, wo keine TNM-Stadien angegeben waren, wurde auf die entsprechenden Kriterien im Rahmen der Datenanalyse zurückgegriffen (Tumorgröße, Infiltrationen, Lymphknotenmetastasen, Fernmetastasen) und das Stadium entsprechend ermittelt.

Unter den SPN wurden 78,9% der Patienten dem T3-Stadium zugeteilt, was der Durchschnittsgröße im fortgeschrittenen Stadium initial entspricht. Nur 2 Patienten wurden in einem T1-Stadium diagnostiziert. Lymphknoten- sowie Fernmetastasen traten nicht auf, wobei ein Patient ein Nx sowie ein weiterer ein Mx-Stadium aufwies. Die Infiltration der Milz sowie des peripankreatischen Gewebe und des Omentum majus bei einem Patienten wird in 3.4.1.2 (zusätzliche Chirurgie) näher beschrieben. Im Gegensatz dazu traten initial in 3/7 (42,9%) der bekannten PB-Patienten und in einem AZK-Patienten (16,7%) Lymphknotenmetastasen auf. Daneben traten ebenfalls bei zwei weiteren PB-Patienten (25%) Fernmetastasen auf. Der AZK-Patient mit N1-Status zeigte darüber hinaus als einziger unter der AZK-Kohorte auch Fernmetastasen. In 6/8 (75%) der Patienten unter den PB wurde initial das M0 Stadium angegeben, wobei darauf hinzuweisen ist, dass hiervon wiederum zwei Patienten im Rezidiv eine multiple Metastasierung zeigten. Beide Patienten zeigten bei Erstdiagnose einen N1-Status. Zusammengefasst stellen sich somit zwei PB-Patienten heraus, die initial keine Fernmetastasen aufwiesen und im Verlauf auch kein Rezidiv zeigten. Beide waren unter

einem Jahr alt bei Diagnosestellung mit einem T1-Stadium. Zwei weitere befinden sich aktuell in Ersttherapie, weshalb zum Verlauf noch keine Angaben gemacht werden können. Bei den AZK-Patienten konnte, anders als bei den PB-Patienten, nur in einem Fall ein N1- sowie ein M1-Stadium gefunden werden. Der Tumor zeigte dabei nur einen Durchmesser von 2,7cm, wies allerdings, entsprechend des T4-Stadiums, Infiltrationen in umliegende Gewebe sowie Blutgefäße auf.

Folgendes Diagramm zeigt auf, welche Entitäten Metastasen aufwiesen. Dabei wurde auf Metastasen jeglicher Form geachtet, die von Durchbruchsmetastasen über regionale Metastasen bis hin zu Fernmetastasen reichten. Unter den SPN fand sich kein Patient mit Metastasen. Allein ein Patient wies eine Infiltration des Tumors in peripeankreatisches Gewebe auf, was allerdings nicht als Durchbruchsmetastase gewertet worden ist. Dieses Gewebe wurde in toto mitentfernt. Metastasen traten in dieser Kohorte somit ausschließlich unter den PB sowie den AZK auf. Insgesamt zeigten 2/8 (25%) der PB-Patienten sowie 1/6 (16,7%) der AZK-Patienten initial Fernmetastasen. Darüber hinaus wiesen zwei weitere PB-Patienten (25%) und ein AZK-Patient (16,7%) Fernmetastasen im Rezidiv auf.



**Abbildung 7:** Fernmetastasen der einzelnen Entitäten; Exakter Test nach Fisher auf Unterschiede in der Verteilung

Häufigere Lokalisationen waren hierbei die Leber, das Peritoneum sowie die Lunge und die Milz. Die Verteilung hinsichtlich des Vorliegens von Fernmetastasen unter den einzelnen Entitäten unterschied sich signifikant voneinander ( $p < 0,001$ ). Dabei ist zu erkennen, dass diese besonders unter den PB sowie den AZK auftraten, während die SPN keinerlei Fernmetastasen aufzeigten. Folgende Tabelle zeigt nochmal ausführlicher die verschiedenen Metastasierungsformen der einzelnen Patienten jeweiliger Entitäten auf. Dazu wurden ebenfalls die Lymphknotenmetastasen sowie deren Lokalisation aufgelistet.

Entität	Patient	Metastasierungsweg/Lokalisation der Metastasen
PB	Patient 1	<i>Hämatogen</i> : Leber (diffus), Lunge (Mikrometastasen, diffus)
PB	Patient 2	<i>Lymphogen</i> : Lymphknoten (1) im Abdomen  <b>Rezidivtumor:</b> <i>Hämatogen</i> : Peritonealkarzinose (diffus)
PB	Patient 3	<i>Hämatogen/lymphogen/Abklatschmetastase</i> : Milz (1)
PB	Patient 4	<i>Lymphogen</i> : Lymphknoten (1)  <b>Rezidivtumor:</b> <i>Hämatogen</i> : Lunge (diffus), li. Nebenniere, Magenwand
PB	Patient 5	<i>Lymphogen</i> : Lymphknoten (1)
AZK	Patient 1	<i>Hämatogen</i> : Leber (2) <i>Lymphogen</i> : Lymphknoten (A. hepatica communis)
AZK	Patient 2	<b>Rezidivtumor:</b> <i>Hämatogen</i> : Leber (1), Peritoneum (1), M. rectus abdominis (1)

**Tabelle 15:** Lokalisation der Metastasen, Häufigkeit in Klammern sowie Metastasierungsweg der einzelnen Patienten in Bezug auf deren Entität

### 3.3.3 Diagnosesichernde Verfahren

Mittels bildgebender Verfahren konnte bei vielen Patienten der Verdacht auf eine Tumorerkrankung des Pankreas begründet werden. Eine definitive Diagnose wurde in dieser Kohorte allerdings erst durch pathologische Untersuchungen gestellt. Die Modalitäten der Gewinnung der Gewebeproben zur Durchführung

histopathologischer sowie immunhistochemischer Diagnostik ist in Tabelle 16 dargestellt.

Methode	SPN	PB	AZK
	N=Anzahl (%)	N=Anzahl (%)	N=Anzahl (%)
<b>Intraoperative Gewebegewinnung</b>	<b>25/32 (78,1%)</b>	<b>7/8 (87,5%)</b>	<b>3/6 (50%)</b>
Laparotomie mit/ohne Biopsie	21/32 (65,6)#	7/8 (87,5%)	3/6 (50%)
Da-Vinci-Operation	1/32 (3,1%)	0/7 (0%)	0/6 (0%)
Laparoskopie	3/32 (9,4%)	0/7 (0%)	0/6 (0%)
<b>Präoperative Gewebegewinnung</b>	<b>7/32 (25,9%)</b>	<b>1/8 (12,5%)</b>	<b>3/6 (50%)</b>
CT - gestützte Biopsie	1/32 (3,1%)	1/8 (12,5%)	0/6 (0%)
MRT – gestützte Biopsie	1/32 (3,1%)	0/1 (0%)	0/6 (0%)
Endosonographie mit Biopsie	3/32 (9,4%)	0/1 (0%)	0/6 (0%)
Fine-needle Aspiration	0/32 (0%)	0/1 (0%)	0/6 (0%)
Endoskopie mit Biopsie	1/32 (3,1%)	0/1 (0%)	1/6 (16,7%)
Sonographie gestützte Biopsie	1/32 (3,1%)	0/1 (0%)	1/6 (16,7%)
Stanzbiopsie	0/32 (0%)	0/1 (0%)	1/6 (16,7%)
<i>Fehlend</i>	6	0	0

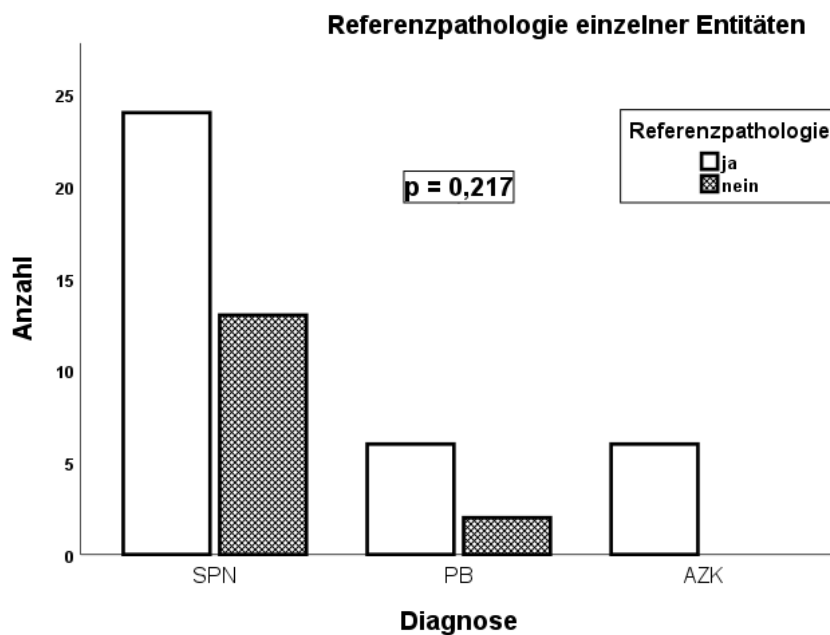
**Tabelle 16:** Art der Diagnosesicherung einzelner Entitäten, #Laparatomie wurde unter den SPN signifikant häufiger durchgeführt als die anderen Verfahren, \* Intraoperative Gewebegewinnung vs. Präoperative Gewebegewinnung SPN  $p = 0,001$ ; PB  $p < 0,05$ ; AZK  $p > 0,05$

Es kann gezeigt werden, dass in den meisten Fällen auf eine präoperative Biopsie verzichtet wurde. Dahingegen wurde der Tumor operativ, sofern möglich, entfernt und das Gewebe erst postoperativ untersucht. Unter den SPN war dies unter 25/32 (78,1%) Patienten der Fall und wurde signifikant häufiger durchgeführt als eine präoperative Biopsie ( $p = 0,001$ ). Auch unter den PB sowie den AZK wurde häufiger eine intraoperative Gewebegewinnung einer präoperativen Biopsie vorgezogen. Die metastasierten Patienten erhielten intraoperative Biopsien. Hierbei wurde bei einem PB-Patienten die Laparotomie als Variante zur biopsischen Sicherung gewählt trotz Inoperabilität des Tumors aufgrund diffuser Leber- sowie pulmonaler Metastasierung, bei dem zweiten PB-Patienten wurde sich intraoperativ aufgrund des ausgeprägten Befundes (Infiltration des Omentum, Magen und Milz) gegen eine definitive Resektion und der Durchführung einer neo-adjuvanten Therapie entschieden. Es erfolgte dementsprechend nur eine

intraoperative Biopsie. Weitere Verfahren, die in Einzelfällen komplikationslos durchgeführt wurden, waren Endosonographie-gestützte Biopsien, CT-gestützte Biopsien, MRT-gestützte Biopsien, sowie Stanzbiopsien oder „fine-needle“-Aspirationen.

### 3.3.4 Pathologie

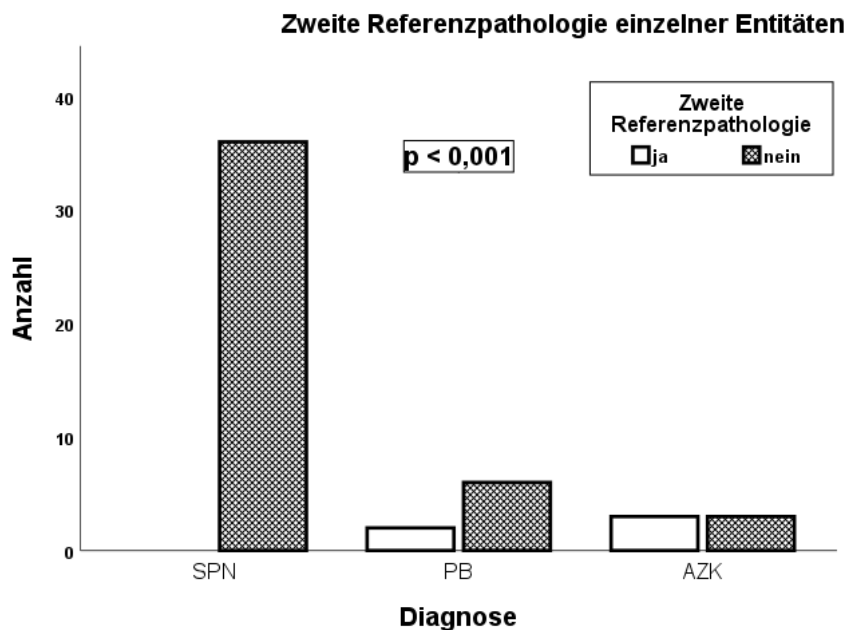
Um die einzelnen Tumorentitäten näher zu charakterisieren bzw. eine endgültige Diagnose zu stellen, wurden in dieser Kohorte histopathologische sowie immunhistochemische Untersuchungen unternommen. In einigen Fällen wurden ergänzende Beurteilungen durch Referenzpathologien zusätzlich zur lokalen Pathologie durchgeführt. Abbildung 8 zeigt, bei wie vielen Patienten Referenzpathologien hinzugezogen worden sind.



**Abbildung 8:** Erste Referenzpathologie in Abhängigkeit von der Entität,  $p = 0,217$  nach Fisher Exakt Test auf Unabhängigkeit der Verteilung

In 24/37 (64,9%, n=1 fehlend) Patienten der SPN, sowie in 6/8 der PB (75%) und in allen (6/6, 100%) Patienten der AZK wurden diese hinzugezogen und bestätigen somit deren Relevanz in der Diagnostik. Hierbei konnte unter den einzelnen Entitäten kein signifikanter Unterschied in der Verteilung der Häufigkeiten festgestellt werden.

Darüber hinaus zeigt Abbildung 9 auf, dass in Einzelfällen unter den PB sowie den AZK auch noch eine zweite Referenzpathologie hinzugezogen wurde. Es wird somit deutlich, dass unter den SPN die endgültige Diagnose histopathologisch nach einer Referenzpathologie recht eindeutig nachgewiesen werden konnte, während sich dies unter den PB in einem Fall (16,7%) und unter den AZK in 2/6 (33,3%) Patienten als schwieriger erwies. In Kapitel 3.9.1.1. werden diese Fälle detaillierter präsentiert.



**Abbildung 9:** Darstellung von mindestens zwei Referenzpathologien in Abhängigkeit von der Entität; Fisher Exakt Test ( $p$ -Wert = 0,001; Signifikanzniveau von 0,05)

### 3.3.4.1 Ergebnisse der pathologischen Begutachtungen

Wie oben beschrieben lagen in einigen Fällen Ergebnisse der Referenzpathologien vor. Dabei soll folgender Fokus besonders auf der Übereinstimmung sowie der Abweichung von initial gestellten histopathologischen Diagnosen liegen. Anschließend werden unter den einzelnen Entitäten einzelne, in der Diagnosefindung komplex verlaufende, Fälle präsentiert.

#### **3.3.4.2 Vergleich initial gestellter Diagnose mit Referenzpathologie unter SPN**

Unter den SPN deckten sich die referenzpathologischen Befunde zu 100% mit der initial gestellten pathologischen Diagnose (meist von der jeweiligen behandelten Klinik). Für die somit recht eindeutige Diagnosestellung spricht auch die Tatsache, dass in nur 24/36 (66,7%) Patienten eine Referenzpathologie zu Rate gezogen wurde.

#### **3.3.4.3 Vergleich initial gestellter Diagnose mit Referenzpathologien unter PB**

Bei den PB-Patienten erhielten 66,67% die korrekte Diagnose im Rahmen der lokalen pathologischen Begutachtung. Ein Patient (16,67%) erhielt initial dagegen die Differentialdiagnose eines neuroendokrinen Tumors (NET), ein weiterer die Diagnose eines malignen Teratoms. Letzterer wurde in der ersten referenzpathologischen Begutachtung als Keimzelltumor mit Dottersackdifferenzierung näher klassifiziert und konnte somit erst nach einer zweiten Begutachtung als PB diagnostiziert werden. Es wird ersichtlich, dass die korrekte Diagnosestellung unter den PB im Vergleich zu den SPN deutlich schwieriger erschien.

Ein besonderer Verlauf soll im Folgenden kurz geschildert werden. Der Tumor des Patienten wurde aufgrund seiner extrapancreatischen Lage von zwei Referenzpathologien beurteilt, wobei hier neben „squamoid bodies“ und azinären Anteilen auch aufgrund immunhistochemischer Untersuchung (negativer Nachweis für Trypsin und Amylase) einiges für ein PB sprach. Fokal konnte darüber hinaus AFP nachgewiesen werden. Aufgrund der untypischen Lage stand primär noch ein Dottersacktumor mit azinärer Komponente sowie ein Keimzelltumor zur Diskussion. Letztendlich wurde die Diagnose eines extrapancreatischen PB gestellt, dessen Ursprung nach Ergebnis des zweiten Referenzpathologen von der Mesenterialwurzel hätte ausgehen können. Histologisch bestand aber hier eine besondere Herausforderung, den Tumor eindeutig zu differenzieren.

### **3.3.4.4 Vergleich initial gestellter Diagnose mit Referenzpathologien unter AZK**

Noch schwieriger gestaltete sich die exakte Diagnosestellung unter den AZK-Patienten.

Dabei wurden in der initialen pathologischen Diagnostik Diagnosen wie PB, PDAC, NET und in zwei Fällen (33,33%) die korrekte Diagnose eines AZK gestellt. 4/6 Patienten erhielten in der ersten referenzpathologischen Begutachtung die Diagnose eines AZK, der NET und das PB waren in jeweils einem Patienten weiterhin die Diagnosen. Bei drei Patienten wurde nach zwei Referenzpathologien die Diagnose eines AZK gestellt. Bei einem Patienten blieb die exakte Entität offen, wobei als Differentialdiagnosen ein AZK und ein PDAC aufgeführt wurden. Jener Fall wird in Kapitel 3.6 beschrieben.

Bei dem ersten Patienten wurden international ausgewiesene Spezialisten hinzugezogen, da Schwierigkeiten zwischen der Differenzierung von PB zu AZK bestanden. Initial stand zudem durch den lokalen Pathologen die Verdachtsdiagnose eines pNET aufgrund endokriner Strukturen im Raum. Eine erste Referenzpathologie sprach aufgrund des positiven Nachweises von Synaptophysin sowie Zytokeratin ebenfalls von einem endokrinen Tumor. Durch eine weitere Referenzpathologie wurde dann, nachdem der ganze Tumor begutachtet wurde, ein PB vermutet, was durch die erste Referenzpathologie bestätigt wurde. Nach dritter Begutachtung aus den USA durch Prof. Klimstra wurde die Diagnose eines AZK gestellt, da dieser keine „squamoid bodies“ identifizieren konnte. Daneben konnten außerdem Spindelzell- sowie sarkomatoide Komponenten gefunden werden, die für ein AZK jedoch wiederum untypisch erschienen. Aufgrund des fortgeschrittenen Alters des Patienten (19 Jahre) wurde dann die endgültige Diagnose eines regressiv (neoadjuvant vorbehandelt) veränderten AZK gestellt. AFP wurde, mit Ausnahme von der Lebermetastase, laborchemisch sowie immunhistochemisch nicht nachgewiesen.

Tumorgewebe eines zweiten Patienten, das als AZK diagnostiziert wurde, wurde ebenfalls international begutachtet, da auch hier keine eindeutige Abgrenzung zum PB festgestellt werden konnte. Aufgetretene Lebermetastasen zeigten Anteile, die an PB erinnern ließen (Pathologie Pittsburgh), wobei der

Ursprungstumor im Pankreas eine recht konventionelle Morphologie eines AZK aufwies. Neben azinären Anteilen zeigte der Tumor auch duktale Anteile, weshalb die Diagnose eines gemischt azinären pankreatischen Karzinoms mit duktaler Komponente gestellt wurde. AFP wurde in der Immunhistochemie positiv gefärbt.

Auch in einem dritten Fall konnte zwischen PB und AZK nur schwer differenziert werden, weshalb eine zweite Referenzpathologie hinzugezogen wurde. Die initiale pathologische Untersuchung stellte die Diagnose eines PB. Hinsichtlich der Ausbildung von „squamoid bodies“ kamen die Pathologien zu unterschiedlichen Ergebnissen. Aufgrund des Ergebnisses der zweiten Referenzpathologie mit fehlendem Nachweis plattenepithelialer Differenzierung sowie „squamoid bodies“ und positivem, immunhistochemischen Nachweis von Trypsin, wurde letztendlich die Diagnose eines Azinuszellkarzinoms gestellt.

Die histopathologischen sowie immunhistochemischen Befunde, die zur Differenzierung dienten, sollen nun im folgenden Kapitel systematisch aufgearbeitet werden.

#### **3.3.4.5 Histopathologische Befunde**

Nachfolgend soll nun auf die histopathologischen Befunde eingegangen werden. Tabelle 15 zeigt die Befunde systematisch auf. Mikroskopisch erscheinen die SPN in ihren soliden (25/32, 78,1%) und pseudopapillären (28/32, 87,5%) Formen. Letztere traten verglichen zu den PB und den AZK signifikant häufiger auf ( $p < 0,001$ ;  $p < 0,05$ ). Daneben fielen in dieser Kohorte allerdings auch zystische Veränderung (15/32, 46,9%) auf, die neben Einblutungen (16/32, 50%) auch in bildgebenden Verfahren wie dem MRT zu finden sein können. Die Verteilung beider Merkmale unterschied sich zwischen den drei Entitäten signifikant ( $p < 0,05$ ), wobei diese verglichen zu PB und AZK eher unter SPN zu finden waren. Kapselbegrenzungen (13/32, 40,6%) zählen neben fibrosierenden Anteilen (7/32, 21,9%) ebenfalls zu den häufigeren Befunden bei SPN, zeigten sich verglichen zu den PB und den AZK allerdings nicht signifikant häufiger auftretend.

Unter den PB fanden sich ebenfalls in 7/8 (87,5%) Patienten solide Anteile, „squamoid bodies“ in 4/8 (50%) sowie plattenepitheliale, rosettenartige,

kalkhaltige und nestartige Anteile in jeweils 2/8 (25%) Patienten. In 50% (3/8) der Patienten wurden nekrotische, kribriiforme sowie spindelzellartige Anteile vermerkt. Signifikant häufiger zeigten sich im Vergleich zu den SPN die spindelzellartigen, kribriiformen sowie plattenepithelialen Anteil. Hochsignifikant häufiger zeigten sich weiter die „squamoid-bodies“ sowie azinäre Anteile unter den PB verglichen mit den SPN.

Bei den AZK kamen besonders azinäre (5/6, 83,3%), solide (4/6, 66,7%), sowie nestartige Anteile (4/6, 66,7%) zum Vorschein, gefolgt von tubulösen Anteilen (3/6, 50%). Alle Charakteristika konnten signifikant häufiger unter den AZK im Vergleich zu den SPN gefunden werden ( $p < 0,05$ ). Hochsignifikant zeigten sich verglichen mit den SPN die azinären Anteile. Weiterhin zeigten sich trabekuläre Anteile in 2/6 (33,3%) der Patienten, die unter den PB nicht zu finden waren.

Mit Blick auf die Kern- sowie Zytoplasma-Morphologie erschienen in dieser Kohorte die PB im Vergleich zu den SPN sowie den AZK besonders mitosereich 3/8 (50%, vs. SPN  $p < 0,05$ ). Aufgelockertes Kernchromatin konnte man in allen Entitäten in ca. der Hälfte der übermittelten Fälle finden. Das Zytoplasma kann eosinophil und unter den AZK und PB auch granulär erscheinen.

Aufgrund kleiner Kohorten konnten die PB und die AZK gegeneinander nur schwer hinsichtlich statistisch signifikanter Unterschiede verglichen werden.

Parameter	SPN	PB	AZK	p-Wert
	N=Anzahl (%)	N=Anzahl (%)	N=Anzahl (%)	
<b>Mikroskopische Erscheinungsformen</b>				
pseudopapillär	34/38 (89,5%) <sup>1,3*</sup>	0/8 (0%)	0/6 (0%)	<b>&lt;0,001</b>
solide	31/38 (81,6%)	7/8 (87,5%)	4/6(66,7%)	0,719
Einblutungen	18/38 (47,4%)	1/8 (12,5%)	0/6 (0%)	<b>0,027</b>
zystisch	18/38 (47,4%)	1/8 (12,5%)	0/6 (0%)	<b>0,027</b>
kapselbegrenzt	17/38 (44,7%)	1/8 (12,5%)	1/6 (16,7%)	0,183
Fibrosierend	9/38 (23,7%)	1/8 (12,5%)	1/6 (16,7%)	0,864
Rosettenartig	6/38 (15,8%)	2/8 (25%)	2/6 (33,3%)	0,453

Nekrotisch	7/38 (18,4%)	3/8 (37,5%)	2/6 (33,3%)	0,419
Nestartig	5/38 (13,2%)	2/8 (25%)	4/6 (66,7) <sup>4</sup>	<b>0,018</b>
Myxoid	3/38 (7,9%)	0/8 (0%)	0/6 (0%)	1,000
Trabekulär	2/38 (5,3%)	0/8 (0%)	2/6 (16,7%)	0,094
kalkhaltig	1/38 (2,6%)	2/8 (25%)	0/6 (0%)	0,090
Kribriform	0/38 (0%)	3/8 (37,5%) <sup>2</sup>	0/6 (0%)	<b>0,003</b>
„Squamoid bodies“	0/38 (0%)	4/8 (50%) <sup>2*</sup>	1/6 (16,7%)	<b>&lt;0,001</b>
Hyaliner Anteil	8/30 (21,1%)	0/8 (0%)	0/6 (0%)	0,294
Tubulöser Anteil	1/38 (2,6%)	1/8 (12,5%)	3/6 (50%) <sup>4</sup>	<b>0,004</b>
Azinärer Anteil	0/38 (0%)	4/8 (50%) <sup>2*</sup>	5/6 (83,3%) <sup>4*</sup>	<b>&lt;0,001</b>
Neuroendokriner Anteil	0/38 (0%)	1/8 (12,5%)	0/6 (0%)	0,269
Plattenepithelialer Anteil	0/38 (0%)	2/8 (25%) <sup>2</sup>	0/6 (0%)	<b>0,032</b>
Kleinzelliger Anteil	0/38 (0%)	1/8 (12,5%)	1/6 (16,7%)	0,069
Spindelzelliger Anteil	0/38 (0%)	3/8 (37,5%) <sup>2</sup>	1/6 (16,7%)	<b>0,002</b>
<b>Zellkernmorphologie</b>				
Mitosereich	0/38 (0%)	3/8 (37,5%) <sup>2</sup>	0/6 (0%)	<b>0,003</b>
ZK monomorph	15/38 (39,5%)	3/8 (37,5%)	2/6 (33,3%)	1,000
ZK polymorph	0/38 (0%)	1/8 (12,5%)	1/6 (16,7%)	0,069
ZK rundlich - ovalär	17/38 (44,7%)	5/8 (62,5%)	3/6 (50%)	0,741
Chromatin aufgelockert	12/38 (31,6%)	2/8 (25%)	5/6 (66,7%)	0,280
<b>Zytoplasmamorphologie</b>				
Schaumiges ZP	3/38 (7,9%)	0/8 (0%)	0/6 (0%)	1,000
Granuläres ZP	0/38 (0%)	1/8 (12,5%)	2/6 (33,3) <sup>4</sup>	<b>0,009</b>
Eosinophiles ZP	13/38 (34,2%)	2/8 (25%)	2/6 (33,3%)	0,722

**Tabelle 17:** Histopathologische Befunde einzelner Entitäten; 1: vs PB  $p < 0,001$ ; 2: vs SPN  $p < 0,05$  (\*  $p < 0,001$ ); 3: vs AZK  $p < 0,05$  (\*  $p < 0,001$ ); 4: vs SPN  $p < 0,05$  (\*  $p < 0,001$ )

### 3.3.4.6 Immunhistochemische Befunde

Unter den SPN wurden immunhistochemisch dabei besonders CD56 und CD10 unter den CD-Antigenen nachgewiesen. Daneben fanden sich

Progesteronrezeptoren besonders nukleär, etwas weniger zellulär, Synaptophysin konnte in 20/38 Fällen nachgewiesen werden, NSE fand sich in 10/38 Patienten. Vimentin konnte unter den Zytokeratinen am häufigsten nachgewiesen werden. Panzytokeratine konnten unter den SPN in 15/38 Patienten nachgewiesen werden. Verwendete Marker waren dabei AE1/AE3 sowie MNF 116. Besonders auffällig fiel auch das beta-Catenin aus, welches nukleär in 35/38 Patienten nachzuweisen war (zellulär in 22/38). Cyclin D1 wurde in 27/38 der Patienten unter den SPN positiv markiert. Alpha-1-Antitrypsin war in 15/38 Fällen positiv. In 20 Fällen waren in Form von den Proliferationsindices Ki67 bzw. Mib-1 Daten angegeben, wobei unter den SPN diese in 11/20 (55%) unter 5% lagen und nur ein Patient einen Wert zwischen 10% und 50% aufwies.

Parameter	SPN	PB	AZK	p-Wert
	P = Positiv N = Negativ U = Unbekannt	P = Positiv N = Negativ U = Unbekannt	P = Positiv N = Negativ U = Unbekannt	
<b>CD-Antigene</b>				
CD10	P=23; N=0; U=15	P=0; N=0; U=8	P=2; N=0; U=4	<b>0,003</b>
CD56	P=18; N=0; U=20	P=1; N=1; U=6	P=2; N=1; U=3	<b>0,010</b>
CD117	P=0; N=3; U=35	P=0; N=1; U=7	P=1; N=5; U=0	0,225
CD99	P=5; N=2; U=31	P=0; N=1; U=7	P=1; N=1; U=4	0,386
<b>Hormone/ Neurotransmitter/ Rezeptoren</b>				
Trypsin	P=0; N=3; U=35	P=2; N=3; U=3	P=5; N=0; U=1	<b>&lt;0,001</b>
Synaptophysin	P=20; N=9; U=9	P=5; N=1; U=2	P=2; N=3; U=1	0,680
Progesteron RP, nukleär	P=28; N=2; U=8	P=0; N=0; U=8	P=1; N=2; U=3	<b>&lt;0,001</b>
Progesteron RP, zellulär	P=18; N=2; U=18	P=0; N=0; U=8	P=1; N=3; U=2	<b>0,002</b>
NSE	P=10; N=2; U=26	P=1; N=1; U=6	P=0; N=1; U=5	0,388
Chromogranin A	P=2; N=16; U=20	P=3; N=0; U=5	P=2; N=3; U=1	<b>0,005</b>
<b>Zytokeratine/ Intermediärfila- mente</b>				
Panzytokeratin	P=15; N=2; U=21	P=4; N=0; U=4	P=5; N=0; U=1	0,343

CK6	P=0; N=0; U=38	P=2; N=0; U=6	P=0; N=0; U=6	<b>0,032</b>
CK7	P=0; N=5; U=33	P=2; N=2; U=4	P=1; N=1; U=4	<b>0,017</b>
CK8	P=0; N=0; U=38	P=0; N=0; U=8	P=1; N=0; U=5	0,115
CK18	P=2; N=0; U=36	P=2; N=0; U=6	P=2; N=0; U=4	<b>0,047</b>
CK19	P=0; N=3; U=35	P=1; N=0; U=7	P=0; N=1; U=5	0,225
CK20	P=0; N=3; U=35	P=0; N=0; U=8	P=1; N=0; U=5	0,276
Vimentin	P=23; N=0; U=15	P=0; N=0; U=8	P=0; N=0; U=6	<b>&lt;0,001</b>
<b>Sonstige</b>				
Beta-Catenin, nukleär	P=35; N=1; U=2	P=4; N=1; U=3	P=4; N=0; U=2	<b>0,012</b>
Beta-Catenin, zellulär	P=22; N=1; U=15	P=3; N=0; U=5	P=3; N=0; U=3	0,669
Cyclin D1	P=27; N=1; U=10	P=1; N=0; U=7	P=0; N=2; U=4	<b>&lt;0,001</b>
AFP	P=0; N=4; U=34	P=4; N=3; U=1	P=3; N=1; U=2	<b>&lt;0,001</b>
(Onkofetales Antigen)				
FLI1 (Transkriptionsfaktor)	P=5; N=6; U=27	P=0; N=0; U=8	P=1; N=0; U=5	0,527
Alpha – 1 - Antitrypsin	P=15; N=1; U=22	P=0; N=1; U=7	P=2; N=0; U=4	0,123
Glypikan 3	P=1; N=0; U=37	P=1; N=0; U=7	P=0; N=1; U=5	0,141
NB84	P=0; N=0; U=38	P=1; N=0; U=7	P=0; N=0; U=6	0,269
Bcl10	P=0; N=0; U=38	P=2; N=0; U=6	P=0; N=0; U=6	<b>0,032</b>
CDCRX 4	P=0; N=0; U=38	P=0; N=0; U=8	P=1; N=0; U=5	0,115
<b>Proliferationsindices</b>				
<b>Ki67/MIB-1*</b>				<b>0,001</b>
<5%	11/20 (55%)	0/4 (0%)	1/4 (25%)	
>5%-10%	8/20 (40%)	0/4 (0%)	2/4 (50%)	
>10%-50%	1/20 (5%)	2/4 (50%)	1/4 (25%)	
>50%	0/20 (0%)	2/4 (50%)	0/4 (0%)	

**Tabelle 18:** Immunhistochemische Befunde einzelner Entitäten, \*fehlende Angaben wurden ausgeklammert

Unter den PB fielen besonders Synaptophysin (5/8), beta-Catenin nukleär (4/8) und zellulär (3/8), AFP (4/8) sowie Panzytokeratine (4/8) und Zytokeratin 7 (CK7) und Zytokeratin 18 (CK18) (jeweils 2/8) auf. Daneben wurde in 3/8 der Patienten Chromogranin A nachgewiesen. AFP konnte in vier Patienten als embryonaler Marker positiv markiert werden. Hier zeigte sich ein relevanter Unterschied in der Häufigkeit zu den SPN. Bezüglich der Proliferationsindices wurden

in zwei Patienten Raten zwischen 10% und 50% angegeben und in zwei weiteren sogar über 50%.

Betrachtet man zuletzt die AZK, so sollen besonders Trypsin (5/6), Panzytokera-tine (5/6) sowie AFP (3/6), beta-Catenin (nukleär 4/6, zellulär 3/6) CK 18 (2/6), Chromogranin A (2/6), Synaptophysin (2/6), CD 56 (2/6), CD 10 (2/6) und Alpha-1-Antitrypsin (2/6) erwähnt werden. Trypsin zeigte sich deutlich häufiger im Ver-gleich zu den SPN, während dieser Unterschied geringer im Vergleich zu den PB ausfiel. AFP und Chromogranin A zeigten sich ebenfalls als wichtige Marker in der Abgrenzung zu den SPN. Einer der drei Patienten mit positivem Nachweis des AFP zeigte dieses nur in der Lebermetastase des Rezidivs. Der in vier Pati-enten angegebene Ki67/Mib-1 war in keinem der Fälle über 25%. Die Aussage-kraft bleibt auch hier dennoch gering aufgrund der geringen Anzahl dieser Tumo-rentitäten.

Signifikante Unterschiede in der Verteilung konnten zwischen den Entitäten unter den CD-Antigenen 10 und 56, dem Progesteronrezeptor (zellulär), CK 6, 7, 18, Chromogranin A, beta-Catenin (nukleär), BCL10 sowie den Proliferationsindices Ki67/Mib1 festgestellt werden ( $p < 0,05$ ). Trypsin, Progesteron nukleär, AFP und Cyclin D1 wiesen sogar hoch signifikante Verteilungsunterschiede auf ( $p < 0,001$ ).

### **3.3.5 Molekulargenetik**

Bis auf wenige, im Folgenden beschriebene Ausnahmen wurden in der klinischen Routineversorgung keine molekulargenetischen Untersuchungen vorgenommen. Die im Folgenden dargestellten Befunde sollen dennoch Hinweise auf genetische Veränderungen geben.

Auffällig ist hier, dass unter den beschriebenen SPN-Patienten bis auf eine Aus-nahme in jedem der sechs Fälle eine Punktmutation auf dem *CTNNB1* – Gen gefunden wurde. Genauer handelte es sich hier um Exon 3 mit Veränderungen auf Abschnitt 32 – 43. In einem Fall fand sich eine weitere Mutation auf Exon 14 des *FGFR1* - Gens, gleichermaßen eine Punktmutation. Neben diesen Befunden wurden auch in 3/8 der PB molekulargenetische Analysen durchgeführt. Auch hier zeigten sich *CTNNB1* - Mutationen, wovon zwei ebenfalls Punktmutationen auf Exon 3 (Position 37) darstellten.

Daneben fand sich in einem Fall zusätzlich eine *Glioma-associated oncogene 1 (GLI1)* Mutation. Trotz fehlender Mutation im *CDKN1C* Gen in einem weiteren Fall präsentierte sich der Patient mit einem Hemihypertrophie-Syndrom. Ein dritter zeigte zusätzlich noch eine Methylierung auf 11p15 bei uniparentaler Disomie). Unter den zwei AZK-Patienten, die molekulargenetische Ergebnisse zeigten, konnte eine onkogene Strukturveränderung (Inversion *SND1:BRAF*) festgestellt werden.

PatientIn	Diagnose	Molekulargenetik
Patient 1	SPN	<i>CTNNB1</i> Exon 3, type p.S37F. (Punktmutation)
Patient 2	SPN	<i>CTNNB1</i> Exon 3, type p.G43R, c.100G>A (Punktmutation)
Patient 3	SPN	<i>CTNNB1</i> Exon 3, type p.D32N, c.94G>A (Punktmutation)
Patient 4	SPN	<i>CTNNB1</i> Exon 3, type p.G43R (Punktmutation)
Patient 5	SPN	<i>CTNNB1</i> Exon 3, type p.Asp32Tyr, c.94G>T (Punktmutation); <i>FGFR1</i> Exon14, type 9.Ile639Met, c.1917A>G (Punktmutation)
Patient 6	SPN	Keine molekulargenetischen Auffälligkeiten
Patient 7	PB	<i>FISH</i> -Analyse: <i>CTNNB1</i> Exon 3, type p.S37F (Punktmutation); <i>GLI1</i> type .P1062L (Mutation?)
Patient 8	PB	<i>CTNNB1</i> Exon 3, type pS37F., c110C>T (Phenylalanin anstatt Serin, Punktmutation); Keine Mutation im <i>CDKN1C</i> Gen (Assoziiert mit dem Beckwith - Wiedemann Syndrom)
Patient 9	PB	<i>CTNNB1</i> , Exon 3 (Punktmutation, type unbekannt), Methylierung 11p15 (uniparentale Disomie, Hypomethylierung der <i>KcDMR</i> sowie Hypermethylierung der <i>H19-DMR</i> )
Patient 10	AZK	NGS Transkriptomanalyse: onkogene Strukturveränderung <i>SND1::BRAF</i> , Inversion, Chr 7:127904819 Gen 1, Gen 2: Chr:140787584///Expression von unklaren Varianten: Gen: <i>ZNF343</i> , Veränderung: c.994C>Tp.Gln332Ter, Typ: stop_gained, Anteil: 0,43, mol. Signalweg: Transkription
Patient 11	AZK	Kein Nachweis <i>EWS-Fli/EWS-ERG</i> -Fusionstranskripte

**Tabelle 19:** Auflistung aller molekulargenetischen Untersuchungen des Patientenkollektivs, Die Tabelle wurde in Teilen schon in folgendem Paper veröffentlicht: „**Solid pseudopapillary neoplasms of the pancreas in childhood and adolescence – an analysis of the German Registry for Rare Pediatric Tumors (STEP)**“ (Jentzsch et al., 2023)

### **3.4 Therapie**

Folgende Kapitel sollen Aufschluss über verwendete Therapieverfahren geben. Dabei werden einerseits die Entitäten miteinander verglichen, um relevante Unterschiede aufzuzeigen, andererseits auch die PB- und AZK-Patienten in einer eigenen Tabelle zusammengefasst, um einen besseren Überblick über das jeweilige, individuelle Therapieschema aufzuzeigen.

Patient (Alter in Jah- ren)	Lokali- sation	TNM- Klassifika- tion	Chirurgie (Verfahren)	Resek- tionssta- tus	Chemotherapie	Radio- therapie	Rezidiv	Metastasen im Rezidiv	Rezidiv- behandlung	Status (follow- up-Zeit in Monaten)
1 (8)	Kopf	Tx, Nx, M1	Nein	Nicht resektabel	PLADO (6 Zyklen)	Nein	-	-	-	Verstorben (6)
2 (15)	Kopf	T1, N1 (1/42), M0	Ja (Whipple)	R0	Neoadjuvant: 2 Blöcke Cisplatin, Doxorubicin; Ad- juvant: 2 Blöcke Cisplatin, Doxo- rubicin	Ja	Ja	Ja	1. Chemotherapie (FOLFOX), 2. Chi- rurgie (s. Text) 3. Chemotherapie (ICE) 4. Autologe Stammzelltrans- plan-tation 5. Pembrolizumab	Verstorben (61)
3 (3)	Extra- pankre- atisch	T3, N0, M1	Ja (Schwanz- resektion)	R0	Neoadjuvant: 2 Blöcke Cisplatin, Etoposid, Ifosfamid, 1 Block PLADO	Nein	Nein	-	-	Lebt (12)
4 (0,1)	Korpus	T1, N0, M0	Ja (Enu- kleation)	R1	Nein	Nein	Nein	-	-	Lebt (13)
5 (4)	Schwanz	T3, N1 (1/15), M0	Ja (subtotale Pankreatek- tomie)	R0	Neoadjuvant: 3 Blöcke Cisplatin, Doxorubicin; Ad- juvant: reduzi- erte Dosis	Nein	Ja	Ja	Chemotherapie (Ifosfamid, Car- boplatin, Etopo- sid)	Rezidiv (52 – heute) palliative Situation
6 (0,8)	Schwanz	T1c(?), N0, M0	Ja (Schwanz- Resektion)	R0	Nein	Nein	Nein	-	-	Lebt (35)
7(6)	Kopf	T3, N1 (1/7), M0	Ja (PPPD)	R0	Neoadjuvant 2 Blöcke PLADO, adjuvant 2 Blöcke PLADO	Nein	-	-	-	Aktuell im Rezidiv

<b>8 (0)</b>	Schwanz	T2, N0, M0	Ja Schwanz- resektion	R0	Nein	Nein	-	-	-	In Ersttherapie
--------------	---------	------------	-----------------------------	----	------	------	---	---	---	-----------------

**Tabelle 20:** Übersichtstabelle der Therapieschemata der PB-Patienten; PPPD – Partielle Pyloruserhaltende Pankreatikoduodektomie, PLADO - Cisplatin und Doxorubicin, ICE – Ifosfamid, Cisplatin, Etoposid, FOLFOX – Chemotherapie Kombination aus Folinsäure, Fluorouracil und Oxaliplatin

Patient (Alter in Jahren)	Lokalisation	TNM-Klassifikation	Chirurgie (Verfahren)	Resektionsstatus	Chemotherapie	Radiotherapie	Rezidiv	Metastasen im Rezidiv	Rezidivbehandlung	Status (follow-up-Zeit in Monaten)
<b>1 (19)</b>	Kopf	T4, N0, M0	Ja (PPPD)	Unbekannt	Neoadjuvant: 1 Block Ifosfamid, Vincristin, Adramycin; 3 Tage Etoposid, Tag 2 und 3 zus. Cisplatin	Nein	Ja	Ja	Metastasektomie	Lebt (79)
<b>2 (15)</b>	Kopf	T2, N1, M1	Ja (Whipple)	R0	Neoadjuvant: unbekannt	Unbekannt	Unbekannt	Unbekannt	Unbekannt	unbekannt
<b>3 (7)</b>	Schwanz	T3, N0, M0	Ja (Schwanz- resektion)	R0	Nein	Nein	Nein	-	-	Lebt (34)
<b>4 (11)</b>	Körper	T3, N0, M0	Ja (Schwanz- resektion)	R0	Nein	Nein	Nein	-	-	Lebt (7)
<b>5 (10)</b>	Kopf	T3, N0, M0	Ja (Enukleation)	R0	Nein	Nein	Nein	-	-	Lebt (16)

6 (7)	Kopf	T3, N0, M0	Ja (PPPD)	R0	Neoadjuvant: 3 Blöcke Carboplatin, Docorubicin, 3 Blöcke Cisplatin; Wechsel auf 6 Blöcke Folfox, ab dem 2./3. Block inkl. Iri- notecan	Nein	Nein	-	-	Lebt (6)
-------	------	------------	-----------	----	--	------	------	---	---	----------

**Tabelle 21:** Übersichtstabelle der Therapieschemata der AZK-Patienten; PPPD – Partielle Pyloruserhaltende Pankreatikoduodektomie

### 3.4.1 Chirurgie

Im Folgenden wird auf mögliche Therapieoptionen eingegangen, die in dieser Kohorte angewendet wurden. Hierbei war die Operation in resektablen Fällen primär Mittel der Wahl. In ausgewählten Fällen unter den PB sowie den AZK wurden operative Verfahren durch neoadjuvante Chemotherapien möglich gemacht, die im 3.4.2.1 näher beschrieben werden.

#### 3.4.1.1 Chirurgische Zugangswege

Bevor einzelne spezifische Operationsmethoden aufgezeigt werden, soll zunächst der jeweils angewandte Zugangsweg hervorgehoben werden. Dabei wurden offen-chirurgische Zugangswege, laparoskopische sowie auch „da-Vinci-assistierte-Operationen“ angewandt. Tabelle 21 zeigt auf, dass unter den Entitäten die offen-chirurgische Methode Mittel der Wahl blieb (SPN 86,8%; PB 87,5%; AZK 83.3%). Unter den SPN kamen weniger invasive Verfahren wie die laparoskopische in n=3 sowie die „da-Vinci-assistierte“-Operation in n=2 Patienten zum Einsatz. Unter den SPN und den AZK blieb jeder Tumor resektabel, während ein Primärtumor der PB – Patienten aufgrund diffuser Metastasierung nicht resektabel war. Die anderen Patienten unter den PB wurden offen-chirurgisch operiert.

Operationsverfahren	SPN	PB	AZK
	N=Anzahl (%)	N=Anzahl (%)	N=Anzahl (%)
Offen-chirurgisch	33/38 (86,8%)	7/8 (87,5%)	6/6 (100%)
Laparoskopisch	3/38 (7,9%)	0/8 (0%)	0/6 (0%)
„da-Vinci-assistierte“ Operation	2/38 (5,3%)	0/8 (0%)	0/6 (0%)
Nicht resektabel	0/38 (0%)	1/8 (12,5%)	0/6 (0%)

*Tabelle 22: Operative Zugangswege einzelner Entitäten*

#### 3.4.1.2 Operationsmethode und zusätzliche Chirurgie

Nachdem der operative Zugangsweg oben dargestellt wurde, zeigt folgende Tabelle die Operationstechnik in Bezug auf die jeweilige Lokalisation des Tumors auf.

Unter den SPN wurde bei Lokalisation im Pankreasschwanz am häufigsten auf die Pankreaslinksresektion zurückgegriffen (15/19). Zwei Patienten erhielten eine

Exstirpation, einer eine Enukleation des Tumors. Ein weiterer erhielt eine kombinierte Pankreasschwanz- und korpusresektion.

Unter den SPN - Tumoren, die im Pankreaskopf lokalisiert waren (14/33), erhielten sechs Patienten eine pyloruserhaltende Pankreatikoduodektomie (PPPD). Drei Patienten unterzogen sich einer Whipple – OP (Pankreatikoduodektomie mit Entfernung der Gallenblase und z.T. Anteile des Magens). Weitere drei Patienten unterzogen sich einer Duodenum-sparenden Pankreaskopf Resektion (DPPHR).

Unter den PB sowie den AZK – Patienten wurden ähnliche Verfahren in Abhängigkeit ihrer Lokalisation durchgeführt, wobei aufgrund der geringen Anzahl keine spezifisch häufigeren Verfahren zu erkennen waren. Tabelle 21 zeigt die angewandten Verfahren jedes einzelnen Patienten auf.

Interessant ist die Tatsache, dass unter zwei Patienten der SPN, die mittels Enukleation therapiert wurden, einer einen R1-Status aufwies. Dieser blieb jedoch im Follow-up (3 Jahre) rezidivfrei. Die initiale Größe des Tumors betrug dabei 10cm. Ein weiterer SPN-Patient erhielt eine Tumorenukleation bei einer Größe von 1,2cm. Unter den PB-Patienten erhielt einer eine Tumorenukleation mit anschließendem R1-Status, blieb aber im Follow-up (13 Monate) ebenfalls rezidivfrei. Der Tumordurchmesser betrug hier nur 1,5cm. Eine Patientin unter den AZK erhielt eine Tumorenukleation und dadurch eine R0-Resektion ohne Rezidiv im Verlauf (16 Monate). Der Tumordurchmesser lag dabei bei 4,3cm. Sechs der Patienten mit Diagnose eines SPN im Pankreasschwanz erhielten parallel eine Splenektomie bei Pankreaslinksresektion, ein weiterer erhielt eine partielle Splenektomie. Ein anderer, dessen Tumor im Korpus lokalisiert war, erhielt ebenfalls eine simultane Splenektomie sowie eine Resektion der linken Kolonflexur. Obwohl kein Nachweis zu Lymphknotenmetastasen vorlag, erhielt ein SPN - Patient zusätzlich noch eine Lymphknotendissektion. Ein weiterer Patient mit SPN zeigte Infiltrationen des Tumors in das Omentum majus und die Milz, ein nächster Patient Infiltrationen der linken Kolonflexur, auf, die alle simultan mitreseziert wurden.

Lokalisation/Verfahren	Anzahl	Zusätzliche Chirurgie
<b>Pankreasschwanz</b>		
<i>Pankreaslinksresektion</i>	16/19 (84,2%)	Splenektomie (n=6, partiell n=1), Appendektomie (n=1), inguinale Lymphknotendissektion (n=1), Resektion von infiltriertem peripankreatischem Gewebe (n=1), Resektion des Omentum majus (n=1)
<i>Enukleation</i>	1/19 (5,3%)	-
<i>Tumorexstirpation</i>	2/19 (10,5%)	-
<b>Anteil</b>	<b>19/38 (50%)</b>	
<b>Pankreaskopf</b>		
<i>PPPD</i>	6/14 (42,9%)	Cholezystektomie (n=3), Resektion der V. mesenterica superior (n=1)
<i>Whipple – OP</i>	3/14 (21,4%)	Cholezystektomie (n=1)
<i>DPPHR</i>	3/14 (21,4%)	-
<i>Enukleation</i>	1/14 (7,1%)	-
<i>Pankreaskopfteilresektion</i>	1/14 (7,1%)	-
<b>Anteil</b>	<b>14/38 (36,8%)</b>	
<b>Pankreaskörper</b>		
<i>Pankreaslinksresektion</i>	1/3 (33,3%)	Splenektomie, Resektion der linken Kolonflexur
<i>PPPD</i>	1/3 (33,3%)	-
<i>Pankreaskopferhaltenende PR</i>	1/3 (33,3%)	-
<b>Anteil</b>	<b>3/38 (7,9%)</b>	
<b>Übergang Korpus/Schwanz</b>		
<i>Pankreaslinksresektion</i>	1/2 (50%)	-
<i>Whipple-OP</i>	1/2 (50%)	-
<b>Anteil</b>	<b>2/38 (5,3%)</b>	

**Tabelle 23:** Operationsmethode in Abhängigkeit der jeweiligen Lokalisation der SPN; PPPD – Pyloruserhaltende Pankreaskopfresektion, PD – Pankreatikoduodektomie

Die Patienten mit Zustand nach Splenektomie wurden alle hinsichtlich der Gefahr von der „Overwhelming postsplenectomy-infection“ (OPSI) mit Antibiotika- sowie Impfprophylaxe (Pneumokokken) therapiert. Unter Tumoren, die im Kopf lokalisiert waren, wurde in vier Fällen eine simultane Cholezystektomie durchgeführt. Dabei ist jedoch zu erwähnen, dass im Rahmen der klassischen Whipple-OP so-wieso eine Cholezystektomie integriert ist, über diese allerdings im Einzelfall neu

entschieden wurde. Auch hier gab es postoperativ sowie im Verlauf keine besonderen Komplikationen.

Patient	Lokalisation (Verfahren)	Metastasen	Zusätzliche chirurgische Verfahren
2	Pankreaskopf (Whipple-OP)	Lymphknoten (1/42)	Lymphknotendissektion (42), Hemikolektomie; Rezidiv: Dünndarmteilresektion, Splenektomie, Adhäsiolyse
3	Extrapankreatisch (Schwanzresektion)	Milz	Splenektomie, Exzision von Teilen der großen Kurvatur des Magens
5	Pankreasschwanz (subtotale Pankreatektomie)	Lymphknoten (1/15)	Splenektomie, Cholezystektomie, Magenresektion, subtotale Adrenalektomie, Lymphknotendissektion (15)
7	Pankreaskopf (PPPD)	Lymphknoten (1/7)	Simultane Cholezystektomie

**Tabelle 24:** Zusätzliche chirurgische Verfahren der PB-Patienten; Patientenummer nach Tabelle 18 „Therapie PB“

Patient	Lokalisation (Verfahren)	Metastasen	Zusätzliche chirurgische Verfahren
1	Pankreaskopf (PPPD)	Leber	Cholezystektomie, Hepatektomie, Living donor Transplantation (re. Hemi-leber)
2	Pankreaskopf (Whipple OP)	Im Rezidiv: Leber, Peritoneum	Keilresektion Lebersegmente 6, 5 und 4a, Keilresektion Bauchdecke
4	Pankreaskorpus (Schwanzresektion)		Splenektomie
6	Pankreaskopf (PPPD)		Cholezystektomie

**Tabelle 25:** Zusätzliche chirurgische Verfahren der AZK-Patienten; Patientenummer nach Tabelle 19 „Therapie AZK“

Anders als unter den SPN wurden besonders unter den AZK sowie den PB häufiger Lymphknotendissektionen sowie Metastasektomien durchgeführt. Tabelle 25 fasst die zusätzlich durchgeführten Resektionen zusammen. Dabei ist besonders zu erwähnen, dass viele dieser Patienten neoadjuvant vorbehandelt wurden, bevor definitive Operationen stattfanden. Ein Patient erhielt nach neoadjuvanter Chemotherapie eine totale Hepatektomie mit anschließender autologer

Transplantation der rechtsseitigen Lebersegmente. Leider liegen zu diesem Patienten keine Follow-Up Daten vor. Somit zeigt sich, dass unter den PB und den AZK individuelle Resektionen besonders hinsichtlich des Ausmaßes der Metastasen sowie der infiltrativen Eigenschaften der Tumoren neben den Standardverfahren durchgeführt worden sind.

### 3.4.1.3 Postoperative Komplikationen

Neben weiter unten aufgelisteten, einzelnen Komplikationen wurde besonderes Augenmerk auf das Auftreten exokriner sowie endokriner Pankreasinsuffizienzen in Abhängigkeit der Operationsverfahren nach Lokalisationen gelegt. Dabei wurden diese Insuffizienzen, die sich postoperativ entwickelten, unter den Entitäten zusammengefasst. Unter den SPN traten 9/34 (26,5%) unter den PB 1/5 (20%) sowie unter den AZK 1/5 (20%) exokrine Insuffizienzen auf. Der AZK-Patient (unbekannt, wie lange) sowie ein SPN-Patient (<7 Monate) zeigten dabei nur eine transiente Insuffizienz. Endokrine Insuffizienzen traten nicht auf.

Operationsverfahren nach Lokalisation	Exokrine Pankreasinsuffizienz	
<b>Pankreaskopf</b>	10/21 (47,6%)	} $p=0,001$
OP nach Whipple	2/5 (40%)	
PPPD	4/9 (44,4%)	
DPPHR	3/3 (100%)	
Andere	0/4 (0%)	
<b>Pankreasschwanz</b>	1/23 (4,3%)	
Pankreaslinksresektion	2/18 (9,5%)	
Tumorenukleation	0/2 (0%)	
Andere	0/3 (0%)	

**Tabelle 26:** Exokrine Pankreasinsuffizienzen (2x transient) in Abhängigkeit der jeweiligen Operationsverfahren; signifikant häufigeres Auftreten nach Operationen bei Lokalisation des Tumors im Pankreaskopf als im Pankreasschwanz ( $p = 0,001$ )

Es konnte ein signifikant häufigeres Auftreten exokriner Insuffizienzen nach Tumorexzisionen bei Tumoren im Pankreaskopf aufgezeigt werden. Nach DPPHR wurden dabei sogar in allen drei Fällen die exokrinen Insuffizienzen therapiepflichtig, während in 44,4% nach PPPD und in 40% nach Whipple-OP diese mit

Enzymersatztherapie behandelt werden mussten. Eine Tumorenukleation führte in dieser Kohorte zu keinen Insuffizienzen.

Weitere Komplikationen waren Pleuraergüsse (n=5), Pankreatitiden in n=2, ein Pneumothorax, ein paralytischer Ileus, eine Pfortaderstenose, eine sekundäre Amenorrhoe, eine pankreatische Pseudozyste, ein Milzinfarkt, eine Pfortaderthrombose, Varizen des Fundus aufgrund einer Obliteration der Vena lienalis, eine diffus venöse Blutung, ein Aszites, eine infektiöse Retention in der Milzloge, wiederkehrendes Erbrechen nach Nahrungsaufnahme sowie ein PTBD nach Obstruktion des Ductus choledochus.

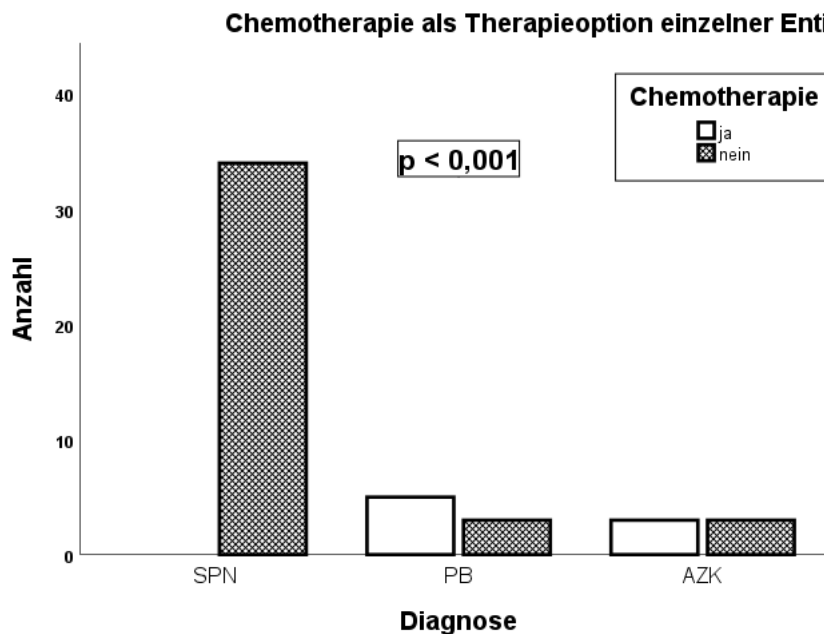
#### **3.4.1.4 Resektionsstatus**

In 35/37 (94,6%) Fälle der SPN wurde ein R0 Status erreicht, bei 2/37 (5,4%) Patienten wurde eine R1-Resektion festgestellt. Beide dieser Fälle zeigten jedoch im Verlauf (2 bzw. 2,5 Jahre) kein Rezidiv. Die verwendeten Resektionsverfahren waren dabei eine Enukleation eines Tumors im Kopf sowie die Resektion von Körper und Schwanz eines Tumors im Schwanz. Unter den PB erzielte ein Patient einen R1-Status postoperativ, wobei dieser bis zu einem Jahr später rezidivfrei blieb. Anschließend wurden keine Follow-up Daten mehr übermittelt, weshalb das Follow-Up sehr kurz bleibt. Das verwendete chirurgische Verfahren war eine Enukleation des Tumors im Korpus. Unter den AZK-Patienten wurde, bis auf einen Patienten mit einem Rx-Status, allen Patienten der R0-Status zugeschrieben.

#### **3.4.2 Chemotherapie**

Abbildung 10 zeigt, in welchen Entitäten eine Chemotherapie als Therapieelement eingesetzt wurde. Hierbei fällt direkt auf, dass unter den 38 übermittelten SPN-Patienten kein Patient (0%) eine Chemotherapie erhielt, wohingegen bei 5/8 (62,5%) PB-Patienten eine neo- bzw. adjuvante Chemotherapie appliziert wurde. Eingesetzt wurde die Chemotherapie bei nicht resektablen Tumoren, im metastasierten Stadium sowie neoadjuvant zur Tumorverkleinerung. Bei kleineren, operablen Tumoren und keiner Fern- sowie Lymphknotenmetastasierung wurde keine Chemotherapie angewandt. 3/6 (50%) Patienten der AZK benötigten

ebenfalls eine Chemotherapie, die Indikation dazu wurde analog zu der bei den PB gestellt. Die Indikation einer neo- bzw. adjuvanten Chemotherapie unterschied sich unter den Entitäten signifikant ( $p < 0,001$ ).



**Abbildung 10:** Durchgeführte Chemotherapie einzelner Entitäten; signifikanter Unterschied in der Häufigkeit unter den Entitäten  $p < 0,001$  (Signifikanzniveau  $p < 0,05$ )

### 3.4.2.1 Chemotherapie – Protokolle

Die verwendeten Chemotherapeutika sind in der Übersichtstabelle 18 und 19 aufgeführt. Die dafür verwendeten Protokolle sind unter anderem an die Protokolle für Weichteilsarkome (CWS Guidance), für Hepatoblastome (SIOPEL-1HR/4HR), für nicht testikuläre, maligne Keimzelltumoren (MAKEI 1996) und Neuroendokrine Tumoren angelehnt. Weitere verwendeten Chemotherapie-Regime waren PLADO, ICE (Ifosfamid, Cis-/Carboplatin, Etoposid) und FOLFOX (u.a. für Pankreaskarzinome). Unter neoadjuvanter Therapie in einigen Fällen konnte somit eine Resektabilität hergestellt werden. Dabei konnte beispielsweise bei einem PB-Patienten nach zwei Blöcken Cisplatin, Ifosfamid, Etoposid sowie einem weiteren Block PLADO eine Größenreduktion des Primärtumors um 90% erreicht werden mit anschließender definitiver Resektion sowie Remission (12 Monate Verlauf).

### **3.4.3 Radiotherapie**

Lediglich ein Patient mit PB erhielt neben anderen Therapieoptionen eine perkutane, fraktionierte Protonentherapie des Rezidivs am Leberhilus mit einer Gesamtdosis von 54 GyE und einer Fraktionierung über einen Zeitraum von 5 Wochen. Der Patient verstarb im weiteren Verlauf am Progress der Tumorerkrankung. Alle anderen Patienten erhielten keinerlei Strahlentherapien.

### **3.4.4 Immuntherapien/Targeted therapies**

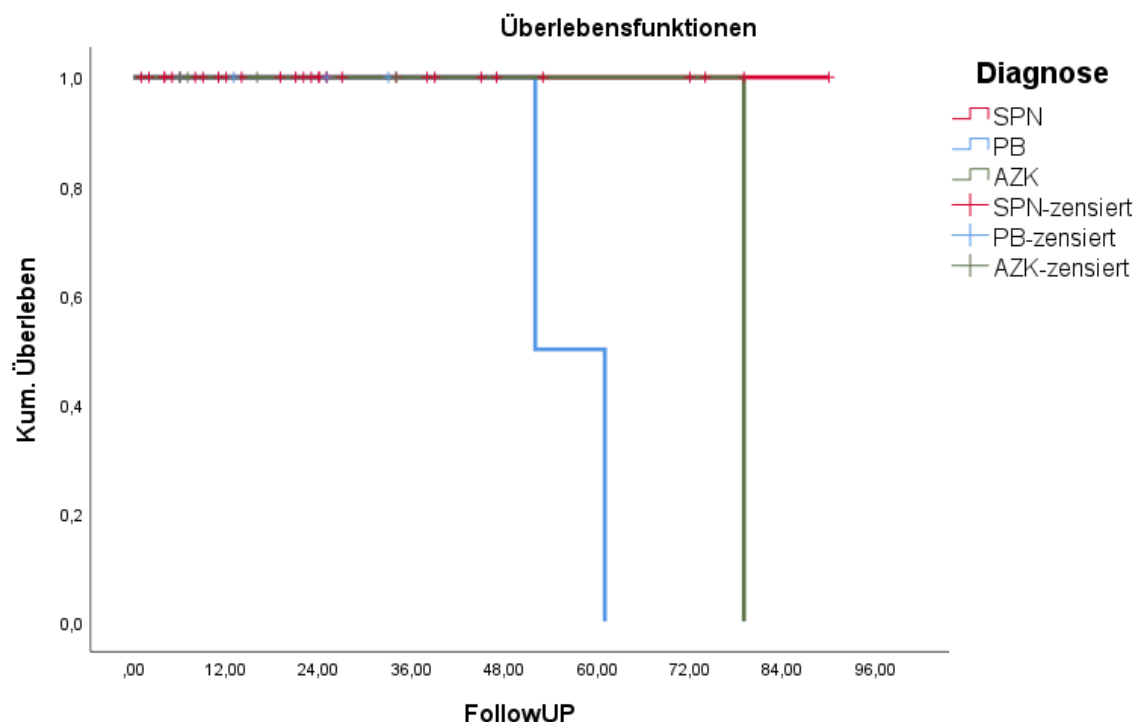
Bis auf einen Patienten erhielt kein Patient dieser Kohorte Immuntherapie sowie „targeted therapies“. Ein PB-Patient erhielt Pembrolizumab (PD-1 Antikörper) in seinem dritten Rezidiv, verstarb allerdings eine kurze Zeit später. Eine Information über seinen PD-L1 - Status lag nicht vor.

### **3.5 Follow-Up, Outcome, Langzeitergebnisse**

Dem STEP-Register wurden, sofern vorhanden, die Untersuchungsunterlagen der Nachbeobachtungstermine fortlaufend übermittelt und ausgewertet. Diese beinhalteten klinische Befunde sowie Befunde von Bildgebungen sowie Blutabnahmen. Es stellte sich heraus, dass keine einheitlichen Kriterien für die Nachsorge vorhanden waren, weshalb die zuständigen Kliniken individuelle Nachsorgeschemata verfolgten. Grundsätzlich betrug die mediane Nachbeobachtungszeit unter den SPN 23 Monate bei einer Interquartilrange von 11 - 39 Monaten. Für drei Patienten konnten dem STEP-Register keinerlei Daten über Nachsorgeuntersuchungen und dementsprechend auch nicht über den Status des jeweiligen Patienten übermittelt werden. Die mediane Nachbeobachtungszeit unter den PB betrug 29 Monate bei einer Interquartilrange von 11,25 – 54,25 Monaten. Die AZK wiesen eine mediane Nachbeobachtungszeit von 16 Monaten bei einer Interquartilrange von 6,5 – 56,5 Monaten auf. Für einen Patienten konnten keine Daten bezüglich seines Status sowie der Nachsorgeuntersuchungen geliefert werden.

### 3.5.1 Rezidiv

Es zeigt sich in Abbildung 11, dass 2/6 (33,3%) der PB-Patienten sowie ein AZK-Patient (14,3%) ein Rezidiv bekamen, während Patienten mit SPN in vorgegebenen Nachverfolgungszeiten keinerlei Rezidive zeigten. Zwischen allen drei Entitäten konnte dabei kein signifikanter Unterschied festgestellt werden; vergleicht man aber jeweils zwei Entitäten, konnte zwischen den SPN und den PB ein signifikanter Unterschied hinsichtlich des Auftretens eines Rezidivs über die Zeit festgestellt werden ( $p=0,019$ ). 2/6 Patienten der PB wiesen initial ein N1-Stadium auf, von denen beide ein Rezidiv entwickelten. Fernmetastasen wiesen sie bei Erstmanifestation der Erkrankung nicht auf. Zwei der PB-Patienten zeigten Metastasen bei Erstdiagnose, entwickelten allerdings kein Rezidiv nach Behandlungsende im weiteren Verlauf. Unter den AZK-Patienten gab es ebenfalls einen Patienten mit einem N1 und einem M1 Status. Follow-Up Angaben fehlten zu diesem Patienten jedoch.



**Abbildung 11:** Auftreten eines Rezidivs im Follow-Up einzelner Entitäten; Patienten unter Risiko einzelner Entitäten in Abhängigkeit von der Zeit in Monaten,  $p = 0,013 (<0,05)$

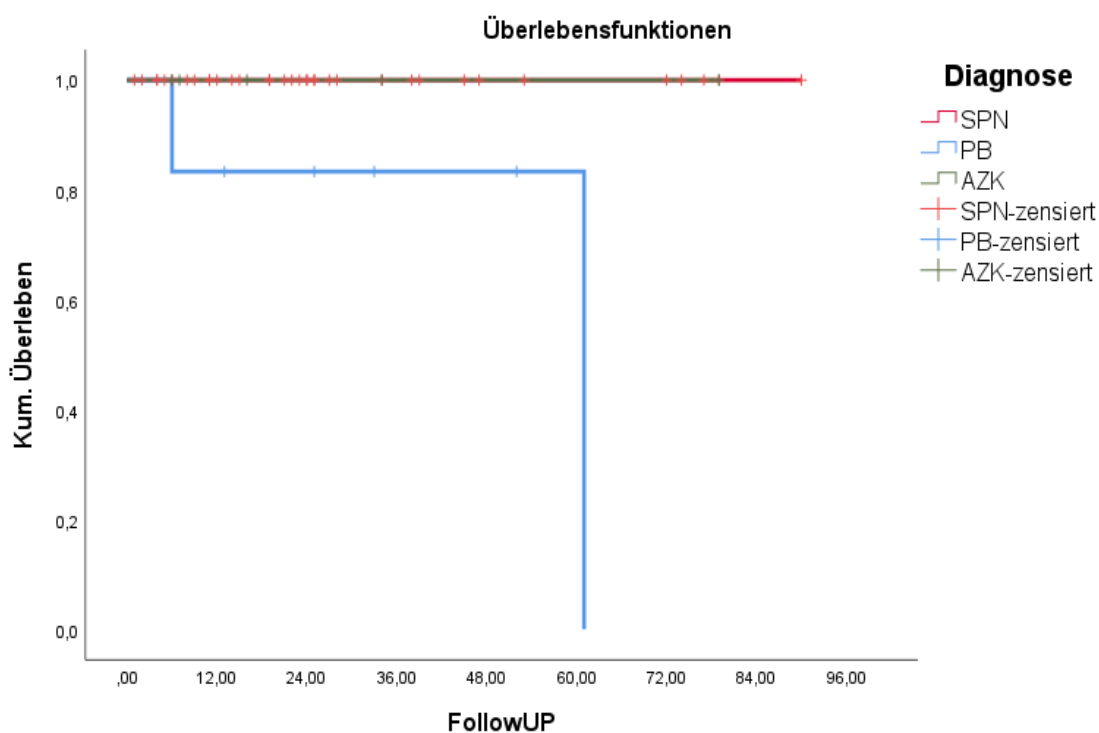
Month	0	12	24	36	48	60	72	84	96
<b>Number at risk</b>									
<b>SPN</b>	35	20	14	9	5	4	3	1	1
<b>PB</b>	6	5	4	2	2	1	0	0	0

<b>AZK</b>	5	3	2	1	1	1	1	0	0
------------	---	---	---	---	---	---	---	---	---

**Tabelle 27:** Patienten unter Risiko, ein Rezidiv zu erleiden

### 3.5.2 Gesamtüberleben

In Abbildung 12 ist das Gesamtüberleben in Abhängigkeit der Entität dargestellt. Während auf Basis der Daten Patienten mit SPN und AZK ein Overall survival (OS) von 1,0 aufwiesen, war das Überleben der Patienten mit PB eingeschränkt. 2/8 Patienten mit PB sind dabei verstorben (25%), zwei weitere Patienten befinden sich aktuell in Rezidivtherapie. Das unterschiedliche kumulative Überleben unterschied sich im log-Rank Test auf Gleichheit signifikant voneinander mit einem errechneten p-Wert von 0,003 ( $p < 0,05$ ).



**Abbildung 12:** Gesamtüberleben einzelner Entitäten; Patienten unter Risiko einzelner Entitäten in Abhängigkeit von der Zeit in Monaten,  $p = 0,003$  ( $< 0,05$ )

Month	0	12	24	36	48	60	72	84	96
<b>Number at risk</b>									
<b>SPN</b>	35	24	14	10	6	5	4	1	1
<b>PB</b>	6	5	4	2	2	1	0	0	0
<b>AZK</b>	5	3	2	1	1	1	1	0	0

**Tabelle 28:** Patienten unter Risiko, an der Krankheit zu versterben

### 3.6 Einzelfallbeschreibung

Zuletzt wird noch ein Patientenfall eines unklassifizierbaren Adenokarzinoms beschrieben. Der Patient stellte sich mit seit einer Woche bestehenden epigastrischen Schmerzen und tastbarer Resistenz vor. Er gab einen milden Gewichtsverlust in kürzerer Zeit an. Mittels Sonographie wurde ein dringender Verdacht auf einen Pankreasschwanz Tumor gestellt mit multiplen Lebermetastasen. Nach einer MRT- sowie CT- und PET-CT Untersuchung konnten weitere Metastasen im Os sacrum links, pararektal rechts und peritoneal festgestellt sowie der Verdacht auf ein Pankreaskarzinom erhärtet werden. Mittels „fine-needle Aspiration“ der Lebermetastasen konnte der Tumor dann histopathologisch sowie immunhistochemisch untersucht und charakterisiert werden. Allerdings erwies sich eine eindeutige Diagnose einer bestimmten Tumorentität als äußerst schwierig, obwohl auch Referenzpathologien hinzugezogen wurden. Der Tumor präsentierte sich als nicht kleinzelliger, epithelialer Tumor, der teils nestförmige Formationen aufzeigte. Daneben zeigten sich solide und teilweise tubulär wachsende Strukturen, die Tumorzellen selbst hatten rundliche Zellkern, die PAS-Reaktion war negativ. Zentral fielen auch nekrotische Anteile auf. Einschränkend muss darüber hinaus erwähnt werden, dass sich hierbei nur auf die Metastasen der Leber bezogen wurde (keine Angaben zu Untersuchungen des Primarius vorhanden). Immunhistochemisch zeigte sich eine Positivität für Panzytokeratin, Hep1, beta-Catenin zellulär und nukleär, CD56, Zytokeratin 8 (CK8) und CK20 sowie eine Negativität für CD10, Desmin, WT1, Synaptophysin, CK7, Glypikan, Trypsin und Chromogranin A. Aufgrund dieser untypischen Befunde wurde die Diagnose eines unklassifizierbaren Adenokarzinom des Pankreas gestellt. Dafür sprach besonders die CK8 Positivität. Der Nachweis von CD56 allerdings erschien für die Diagnose eines duktales Adenokarzinoms äußerst untypisch.

Therapeutisch wurde sich aufgrund des ausgeprägten Befundes für eine Chemotherapie nach FOLFIRINOX-Schema mit 2 Blöcken entschieden. Darunter zeigte sich ein Progress des Tumorgeschehens. Daraufhin wurde eine Salvage-Therapie angeschlossen mit Gemcitabin und nab-Paclitaxel. Nach dem 3. Zyklus verschlechterte sich der Zustand des Patienten, bis er schließlich nach Leber- und

Nierenversagen und einer Laktatazidose sechs Monate nach Diagnosestellung verstarb.

## **4 Diskussion**

Diese Analyse präsentiert eine Kohorte von seltenen Pankreastumoren bei Kindern, die mit einer Anzahl von 53 (inklusive Einzelfallbeschreibung) Patienten zu den größten publizierten Kohorten zu seltenen Tumorerkrankungen von Kindern- und Jugendlichen zählt. Aufgrund der Seltenheit solcher Tumorentitäten existieren, wie einleitend beschrieben, in der Literatur nur wenige Studien solcher Art. Im Folgenden sollen diese Ergebnisse mit vorhandenen Daten aus der Literatur systematisch verglichen und diskutiert werden.

### **4.1 Patientencharakteristika**

#### **4.1.1 Epidemiologie**

Zunächst wird auf die epidemiologischen Zahlen und Daten eingegangen. Mit einer Prävalenz dieser Entitäten, die deutlich unter 1% liegt, zählen die SPN, die PB und auch die AZK zu den sehr seltenen Tumorentitäten im Kindes- und Jugendalter (Ferrari et al., 2019). Signifikant häufiger traten die SPN im Vergleich zu den anderen beiden Entitäten auf, weshalb auch diese Studie erkennen lässt, dass SPN die häufigsten pädiatrischen Neoplasien des Pankreas darstellen. Mit acht Patienten bilden die PB in der Kohorte dieser Studie die zweitgrößte Entität ab. Bis 2018 wurden weltweit insgesamt 81 PB-Fälle berichtet (Mylonas et al., 2018a), von 2000-2020 wurden 63 pädiatrische Patienten international beschrieben (Liu et al., 2022). Noch seltener sind dagegen die AZK, die allerdings häufiger berichtet werden als das PDAC im Kindes- und Jugendalter (Klimstra et al., 1992, Morikawa et al., 2016, Thompson and Wood, 2020). Bis heute wurden ca. 26 Fälle beschrieben (Patterson et al., 2022).

Das Geschlechterverhältnis lag besonders unter den SPN auf Seiten der weiblichen Personen, was sich mit Ergebnissen vorheriger Studien deckt (Choi et al., 2006, Yalçın et al., 2019). Unter den PB sowie den AZK konnten diesbezüglich, möglicherweise auch bedingt durch die kleine Kohortengröße, keine großen Unterschiede festgestellt werden. In der Literatur finden sich dazu auch nur spärliche Aussagen aufgrund überwiegend kleiner Fallserien. Mylonas et. al. (2018)

zeigt in seinem Review von 81 Patienten mit PB tendenziell eine männliche Dominanz auf (63%) (Mylonas et al., 2018b). Von den acht Patienten der Kohorte dieser Studie waren nur drei männlich. Für die weibliche Dominanz unter den SPN könnten weibliche Geschlechtshormone im geschlechtsfähigen Alter ursächlich sein (Wu et al., 2020), wofür der positive Nachweis der Progesteronrezeptoren auch in der Kohorte dieser Arbeit sprechen könnte. Außerdem fiel bei einer Patientin das SBP im Blut erhöht auf, was ebenfalls dafürsprechen könnte. Weitere Studien hinsichtlich dieser Theorie könnten zukünftig forciert werden.

Die AZK fanden sich in sechs (11,5%) Patienten. Unter Erwachsenen zeigen diese eine Inzidenz von 2%, weshalb trotz geringer pädiatrischer Patientenzahlen zu sehen ist, dass diese im Kindesalter zu den häufigeren Pankreastumoren zählen, im Erwachsenenalter allerdings verglichen zu anderen Entitäten deutlich seltener auftreten (Patterson et al., 2022). Geschlechtsspezifische Unterschiede wurden in dieser Studie nicht gefunden, wobei hier auch wieder auf die geringe Anzahl hinzuweisen ist. Im Erwachsenenalter trifft man diese Entität häufig bei über 50-jährigen Männern an (Thompson and Wood, 2020, Klimstra et al., 1992).

Bezogen auf das Durchschnittsalter der Patienten bei Diagnosestellung wird in dieser Studie eine signifikant unterschiedliche Verteilung des medianen Durchschnittsalters aufgezeigt. Genauer gesagt konnte ein signifikanter Unterschied des medianen Alters zwischen den SPN und den PB festgestellt werden. Während die SPN sowie die AZK im fortgeschrittenen Jugendalter diagnostiziert worden sind, betrug das Durchschnittsalter der PB 3,5 Jahre. Einschränkend muss hier allerdings auf die große Spannweite unter den relativ geringen Patientenzahlen hingewiesen werden. Das Durchschnittsalter der PB dieser Arbeit steht dennoch im Einklang mit Studien in der Literatur, wo ein Durchschnittsalter von 4-5 Jahren beschrieben wird (Chung et al., 2006, Qiu et al., 2021, Reggiani et al., 2021, Mylonas et al., 2018b). Daneben passt auch das fortgeschrittene Alter der Kohorte der SPN-Patienten aus dieser Studie zu den international beschriebenen Fällen, worunter Dall'igna et al. beispielsweise einen Median von 13 Jahren ermittelten, was sich mit dem Ergebnis dieser Studie ungefähr deckt (Dall'igna et al., 2010). Es kann also als Abgrenzung besonders zwischen den SPN und den PB festgehalten werden, dass die SPN eher Tumoren des fortgeschrittenen Alters

unter Kindern- und Jugendlichen besonders unter Mädchen darstellen, wohingegen PB eher im jungen Kindesalter anzutreffen sind. Aufgrund der Seltenheit und der begrenzten Anzahl der Fälle, lassen sich diese allgemein gehaltenen Aussagen allerdings nur als richtungsweisende Ergebnisse betrachten.

#### **4.1.2 Klinische Präsentation**

Betrachtet man die Gründe für die initiale Vorstellung beim Arzt, so rücken primär die allgemeinen Oberbauchbeschwerden in den Vordergrund. Bauchschmerzen waren bei über 50% der Patienten präsent und deuteten somit auf eine Ursache im GI-Trakt hin. Darüber hinaus können Übelkeit sowie Erbrechen auftreten (Choi et al., 2006, Yalçın et al., 2019, Glick et al., 2012, Huang et al., 2019). Neben diesen recht unspezifischen Symptomen können tastbare Resistenzen den Verdacht auf eine Raumforderung im Oberbauchbereich verschärfen (Diaconescu et al., 2021, Yalçın et al., 2019, Chung et al., 2006). Tastbare Resistenzen verdeutlichen ebenfalls die Annahme, dass pankreatische Tumorentitäten häufig erst in fortgeschrittenen Stadien diagnostiziert werden und lange symptomlos oder unentdeckt bleiben. Hierfür spricht ebenfalls der Zufallsbefund von Tumoren, der in einigen der Patienten (18,2% der SPN, 28,6% der PB und 50% der AZK) auftrat und bei Diagnostikverfahren aus anderen Gründen gefunden wurde. Unter den SPN fiel weiterhin auf, dass 8 Patienten an Übergewicht litten, 6 davon sogar an einer manifesten Adipositas. Inwieweit Zusammenhänge mit weiblichen Geschlechtshormonen bestehen könnten, sollte zukünftig abgeklärt werden. Es spricht allerdings für die These, dass SPN in Verbindung mit Östrogenen oder Progesteron stehen, wobei letzteres besonders als onkogener Faktor diskutiert und vor allem unter Schwangeren beschrieben wird (Ganepola et al., 1999, Huang et al., 2013, Wu et al., 2020).

Unter den PB trat daneben in 2/8 der Patienten initial ein Haut- und Sklerenikterus auf, welcher dementsprechend für eine Infiltration der Leber bzw. des Gallenwegsystems unter Diagnosestellung sprechen könnte. Laut Patterson et al. ist eine Kompression der Gallenwege jedoch aufgrund der weichen Beschaffenheit der PB selten (Patterson et al., 2022). Die beiden hier analysierten PB-Patienten zeigten einen Tumor im Pankreaskopf, was eine posthepatische

Stauung allerdings wahrscheinlicher machen würde. Zusätzlich zeigte davon ein Patient initial Lebermetastasen, die ebenfalls für einen intra- bzw. posthepatischen Ikterus sprechen könnten. Zur Differenzierung, auch hinsichtlich möglicher Lebermetastasen, ist hierbei auf den laborchemischen Nachweis des Bilirubins gesamt sowie indirekt hinzuweisen. Unter den AZK fand sich ebenfalls ein Patient mit Skleren- sowie Hautikterus, der auch einen Tumor im Pankreaskopf aufzeigte. Auch im Rezidiv des einen PB-Patienten zeigte sich der Tumor aggressiv und infiltrativ, nachdem erneut cholestatische Zustände bei Untermauerung und Komprimierung der A. hepatica communis sowie ein Pfortaderverschluss und eine Kompression des Ductus hepaticus communis (DHC) aufgefallen waren. Umso interessanter ist dabei, dass der Ikterus als Symptom unter den PB in beschriebener Literatur in der Regel nicht aufgetreten ist (Chung et al., 2006, Klimstra et al., 1995), wohingegen Einzelfälle unter SPN beschrieben worden sind (Laje et al., 2013). Somit muss unbedingt bei Verdacht auf einen pankreatischen Tumor (besonders bei einer Lokalisation im Pankreaskopf) und simultanem Auftreten eines Ikterus an eine Leberbeteiligung in Form von Metastasen, als auch einen extrahepatischen Gallenstau bedingt durch verdrängendes, infiltratives Wachstum, gedacht werden.

Hinsichtlich Krebsprädispositionssyndromen konnten drei Patienten mit einer Hemihypertrophie einzelner Körperteile ausfindig gemacht werden. Dabei konnte ein Patient mit einem PB direkt nach der Geburt mit dem BWS diagnostiziert werden. Das BWS geht mit einer Hemihypertrophie, einer Makrosomie, Makroglossie, Organomegalie und abdominellen Wanddefekten einher (Weksberg et al., 2010). Ein weiterer mit PB zeigte ebenfalls ähnliche Auffälligkeiten, auch wenn das BWS molekulargenetisch nicht bestätigt werden konnte. Assoziationen mit dem Beckwith-Wiedemann Syndrom (BWS) und dem Pankreatoblastom wurden bis heute in acht Fällen berichtet (Kerr et al., 2002, Sorrentino et al., 2010, Lee et al., 2019). Interessanterweise zeigte sich das Hemihypertrophie Syndrom ebenfalls bei einem AZK-Patienten, unter denen bis dato noch keinerlei Assoziationen zu dem Beckwith-Wiedemann gezeigt worden sind. Dies unterstreicht allerdings die Ähnlichkeit beider Tumoren (PB vs. AZK) sowie die Schwierigkeit der Differenzierung. Ist ein Hemihypertrophie postnatal erkennbar, sollte somit auch

besonderes Augenmerk auf die Entwicklung pankreatischer Tumoren gelegt werden.

#### **4.1.2.1 Metastasierungen und Einordnung der Malignität**

Abgesehen von der lokalen Infiltration in Nachbarstrukturen sind Fern- und Lymphknotenmetastasen bei SPN in der pädiatrischen Altersgruppe selten anzutreffen (Crocoli et al., 2019, Irtan et al., 2016, Raffel et al., 2004). Dennoch können in seltenen Fällen vaskuläre als auch neurale Tumorinvasionen eine Metastasierung bis hin zur Fernmetastasierung bedingen (Serrano et al., 2014, van den Akker et al., 2012). Sollten diese bei MRT oder CT – Bildgebung schon auffällig sein, ist ein besonderer Fokus auf das Vorliegen extrapankreatischer Metastasen zu legen. Somit präsentieren sich die SPN in dieser Kohorte aufgrund fehlender Fernmetastasierung trotz teilweise fortgeschrittener Tumorgroße passend zu der WHO-Einteilung als low-grad maligne Tumoren. Aggressive Einzelfälle mit potenziell invasivem Charakter und möglicher Metastasierung gilt es aber zu berücksichtigen, weshalb ein achtsamer Umgang mit diesen Tumoren absolut notwendig ist.

Deutlich ausgeprägter erscheint dagegen das Metastasierungspotenzial der PB und der AZK. In vier der acht Patienten mit PB wurden Metastasen diagnostiziert, von denen zwei erst im Rezidiv auftraten. Liu et al. teilt die PB nach Risikofaktoren in low-grade, intermediate und high-grade Tumoren ein, wonach initiale Metastasen direkt für einen high-grade Tumor mit schlechterer Prognose sprechen (Liu et al., 2022). Es fiel besonders auf, dass schon unter Erstdiagnose Metastasen in Lymphknoten (n=3) und Milz (n=1) zu finden waren, was für eine rasche Metastasierung in regionale lymphatische Organe sprechen könnte. Huang et al. beschrieb ebenfalls 11/21 Patienten mit initial fortgeschrittener Tumorausbreitung (Huang et al., 2019). Andere sprechen in 17%-35% der Patienten von Metastasen bei Erstdiagnose (Dhebri et al., 2004, Klimstra et al., 1995), Fernmetastasen zeigten sich in hiesiger Analyse initial in einem Fall diffus in der Leber und der Lunge (Mikrometastasen). Lymphknotenmetastasen als regionale - sowie Lebermetastasen als Fernmetastasen und gehören, passend zu den Ergebnissen dieser Studie, zu den am häufigsten in der Literatur genannten Lokalisationen

der PB-Metastasen (Dhebri et al., 2004, Klimstra et al., 1995, Liu et al., 2022). Darüber hinaus wurden allerdings auch schon Gehirnetastasen beschrieben (Szerlip et al., 2007). Die Behandlung der Metastasen mittels Chirurgie bzw. systematischer Therapien wird 4.1.5 diskutiert. Eine direkte Korrelation mit der Tumorgöße konnte nicht festgestellt werden, da ein Patient mit einem Tumordurchmesser von 7,5cm beispielsweise keine initialen Metastasen aufwies, ein anderer mit einem Tumordurchmesser von 1cm allerdings schon.

AZK zeigten sich als weniger aggressive Tumor hinsichtlich ihrer Metastasierungsrate. Dies steht im Widerspruch zu Ergebnissen aus der Literatur, wo initiale Metastasierungsraten unter Erwachsenen, meistens in Leber und Lymphknoten, in bis zu 50% der Fälle angegeben sind (Klimstra et al., 1992, Patterson et al., 2022). Unter Kindern ist die Datenlage dazu spärlich. Es konnten zwei Patienten mit Metastasen des AZK gezeigt werden, wobei einer der beiden erst im Rezidiv Metastasen aufwies.

#### **4.1.3 Diagnostische Differenzierung**

In dieser Kohorte hat sich besonders im Hinblick auf die PB und AZK gezeigt, dass eine eindeutige Differenzierung zwischen diesen Entitäten teilweise sehr erschwert war. Eine solche Differenzierung ist aber nicht zuletzt mit Blick auf die jeweilige Therapieplanung sowie das Outcome der Patienten enorm relevant, weshalb nun im Folgenden auf die einzelnen Möglichkeiten der diagnostischen Differenzierung eingegangen werden soll.

##### **4.1.3.1 Laborchemische Untersuchungen zur ersten Fokussuche**

Stellen sich die Patienten mit ihren teils spezifischen, teils unspezifischen Beschwerden vor, so dient eine allgemeine Blutabnahme der schnellen Einordnung hinsichtlich potenzieller Ursachen. Zunächst zeigten allerdings 32,1% der SPN-Patienten ein komplett unauffälliges Labor, während nur 11,1% erhöhte Lipasewerte zeigten, die einen initialen Hinweis auf einen pankreatischen Ursprung geben konnten. Darüber hinaus gibt es bei den SPN praktisch keine spezifischen Laborauffälligkeiten. Weitere Tumormarker wie AFP, CEA und CA 19-9 fallen in der Regel nicht erhöht auf (Dall'igna et al., 2010, Liu et al., 2010, Mahida et al., 2015)

PB lassen sich laborchemisch in vielen Fällen (62,5%) mittels AFP initial charakterisieren und von den SPN abgrenzen. AFP dient hier als Tumormarker und deutet auf einen Ursprung aus embryonalem Gewebe hin. Andere Studien konnten AFP in bis zu jedem Patienten nachweisen (Xu et al., 2012, Huang et al., 2019). Eine Differenzierung gegenüber den AZK fällt allerdings schwerer, da 4/5 (80%) der AZK-Patienten einen ebenfalls erhöhten AFP-Spiegel aufzeigen konnten, was zu azinären Differenzierungsformen in beiden Entitäten passt (Cingolani et al., 2000). Auch muss beachtet werden, dass das AFP auch beim Hepatoblastom als (verglichen mit den PB) deutlich häufiger auftretendem pädiatrischen Tumor erhöht ist und daher bei AFP-Erhöhung oft nicht primär an ein PB gedacht wird. Nicht zuletzt kann das AFP darüber hinaus auch als Verlaufsparemeter dienen. Dieser sollte nach einer Behandlung sinken und kann im Falle eines Rezidivs ansteigen (Bien et al., 2011, Défachelles et al., 2001, Huang et al., 2019, Bergstraesser et al., 1998). NSE als neuroendokriner Marker wurde ebenfalls in 37,5% der PB gefunden, welcher gleichzeitig in 2/5 Fälle unter den AZK auffällig war. Einschränkend muss hier allerdings auf die Empfindlichkeit der NSE hingewiesen werden. Dabei kann schon bei einer etwas längeren Stauung bei der Blutentnahme ein erhöhter Wert auftreten. Als endokriner Marker wird dieser ebenfalls bei Neuroblastomen nachgewiesen, den die PB imitieren können (Bien et al., 2021). Die erhöhten Lipasewerte unter den AZK (3/5, 60%) sowie den PB (2/8, 25%) sprechen ebenfalls für ihre drüsigen Anteile, die unter den AZK stärker als unter den PB ausgeprägt sind und initial Hinweis auf einen pankreatischen Ursprung des Tumors geben könnten. Weitere Laborwerte, die auf einen höhergradigen Tumor hinweisen können, waren die LDH als Zellyseparameter sowie die gamma-GT als Korrelat zu cholestatischen Zuständen hinsichtlich infiltrativer Eigenschaften. Eine erhöhte LDH konnte unter den AZK-Patienten allerdings nicht festgestellt werden, was zu der geringen Proliferationsrate passt. Erhöhte Leberenzyme wie die Aspartat-Aminotransferase (ASAT) und die Alanin-Aminotransferase (ALAT) sprechen initial auch für eine Leberbeteiligung des Tumors.

#### **4.1.3.2 Bildgebende Verfahren zur ersten Differenzierung**

Zunächst wurde sonographisch bis auf Einzelfälle eine Raumforderung im oberen GI-Trakt festgestellt, wobei hier einige Differentialdiagnosen im Raum

standen, die sich als häufigere Ursachen im Kindes- und Jugendalter manifestieren. Dabei können sonographisch schon Hinweise auf einzelne Entitäten vorliegen, wobei hier unter den SPN zystische, klar begrenzte und echofreie Strukturen neben fibrösen Kapselbegrenzungen zu sehen sein können (Guo et al., 2011, Lee et al., 2001). Echoarme zystische Anteile korrespondieren mit intratumoralen Hämorrhagien (Nijs et al., 2005). Allerdings können daneben auch hyperechogene Anteile auftreten (Patterson et al., 2022).

Pankreatoblastome dagegen erscheinen als multilobuläre Massen, die unter erfahrenen Untersuchern im Ultraschall festgestellt werden können (Ozcan et al., 2014). Diese Septen umgeben hyper- sowie hypoechogene Zysten (Bien et al., 2021, Qiu et al., 2021). Auffällig zeigte sich unter den PB-Patienten in dieser Kohorte, dass in drei Fällen nach Sonographie die Verdachtsdiagnose eines Neuroblastoms gestellt wurde, was in keinem Fall der AZK sowie in nur einem Fall der SPN der Fall war.

Die Azinuszellkarzinome zeigten sich primär ebenfalls in den meisten Fällen der sonographischen Bildgebung als unklare Raumforderung. Sie sollen dabei hypoechogen und inhomogen definiert erscheinen (Patterson et al., 2022).

Mittels sonographischer Bildgebung können Raumforderung des Pankreas somit primär detektiert und in Einzelfällen weiter eingegrenzt werden.

Weitere bildgebende Diagnostik ist hinsichtlich lokaler Invasion sowie entsprechender Ausdehnung und potenzieller operativer Planung von hoher Relevanz. Dabei kamen in allen drei Entitäten hauptsächlich die MRT-Untersuchungen in Betracht. Unter den SPN wurde in 13 Fällen neben anderen Differentialdiagnosen schon die SPN als solche genannt. In vier Fällen konnte das MRT dasselbe unter den PB mit der Differentialdiagnose des PB erreichen. Unter den AZK wurde dagegen in keinem Fall mittels MRT oder CT die Differentialdiagnose des AZK gestellt, was die Seltenheit und die Heterogenität dieses Tumors unterstreicht (Chiou et al., 2004).

#### **4.1.3.3 Pathologische Methoden zur Identifizierung der Entität**

Dies führt nun zu den pathologischen Nachweismethoden, die als wichtigste Instanzen hinsichtlich der korrekten Diagnosefindung erscheinen. Diskutiert wird primär zunächst der Nutzen präoperativer Biopsien, die unter den SPN in sieben Patienten, unter den PB in einem und unter den AZK in drei Patienten komplikationslos durchgeführt wurden. Auf der einen Seite weisen Biopsien einen zusätzlichen Eingriff mit potenzieller Vollnarkose auf, auf der anderen Seite können präoperative Diagnosen hinsichtlich des optimalen Therapieverfahrens von hoher Bedeutung sein. In dieser Studie konnten keine zusätzlichen Komplikationen durch präoperative Biopsien aufgezeigt werden. Im Hinblick auf die Abgrenzung zu höher malignen Tumoren wie PB und AZK sollte somit eine eindeutige Diagnose auch hinsichtlich neoadjuvanter Therapien präoperativ, ggf. unter Einbeziehung von Biopsie-Verfahren, möglich sein. Sollten dann bilddiagnostisch Hinweise auf eine SPN (weiblich, jugendlich, solide, zystische Formationen, Fehlen von AFP) fehlen, können somit präoperative Biopsien in Betracht gezogen werden (Nasher et al., 2015, Huang et al., 2019). Daneben könnten allerdings auch erhöhte AFP-Werte laborchemisch eine erste Abgrenzung gegenüber den SPN sein und ein weiterer Eingriff potenziell verhindert werden. Einschränkend muss aufgrund der Heterogenität der PB sowie der AZK bei geringem Biopsiematerial die Schwierigkeit einer definitiven Diagnosestellung mithilfe präoperativer Biopsietechniken erwähnt werden, weshalb ausreichend Gewebe zur Verfügung stehen sollte. Unter fernmetastasierten Tumoren ist eine präoperative Diagnostik allerdings aufgrund der Inoperabilität des Tumors umso wichtiger, was präoperative Biopsien in diesen Fällen besondere Beachtung schenkt. Hinsichtlich der Gefahr von Stichkanalmetastasen können in dieser Kohorte ebenfalls keine Auffälligkeiten gefunden werden. Fais et al. sahen allerdings die potenzielle Gefahr einer Stichkanalmetastasierung. Diese Hypothese wurde durch Irtan et al. jedoch einige Jahre später verworfen (Fais et al., 2009, Irtan et al., 2016).

##### **4.1.3.3.1 Schwierigkeiten bei der Identifizierung der Entität**

Wie in dieser Kohorte gesehen werden konnte, wurden bei den meisten Patienten mindestens eine weitere Referenzpathologie hinzugezogen. Die Komplexität der Diagnosestellung unter den PB sowie den AZK wird durch das Hinzuziehen

eines zweiten Referenzpathologen in einigen Fällen verdeutlicht. Unter den SPN erschien die Diagnosestellung somit deutlich einfacher. Dass einige Proben international verschickt worden sind, verdeutlicht ebenfalls die Komplexität der Differenzierung beider Entitäten. Im Folgenden werden jegliche histopathologische sowie immunhistochemische Daten dieser Kohorte mit denen bestehender Literatur diskutiert.

#### **4.1.3.3.2 Histopathologische Merkmale**

Unter den SPN können histopathologisch besonders die soliden (81,6%) und pseudopapillären (89,5%) Anteile erwähnt werden, die dementsprechend auch namensgebend für diese Entität geworden sind, was sich mit vielen Studien der letzten Jahre deckt. Diese sprechen, wie die Befunde dieser Studie, ebenfalls von zystischen, fibrotischen sowie hyalinisierten Anteilen (Brillantino et al., 2021, Chung et al., 2006, Ozcan et al., 2014, Qiu et al., 2021). Kleinere SPN sollen darüber hinaus nach Papavramidis et al. mehr solide Anteile aufweisen, größere dagegen hämorrhagisch und zystisch erscheinen (Papavramidis and Papavramidis, 2005). Solide Anteile werden darüber hinaus auch mit einem höheren malignen Potenzial in Verbindung gebracht (Hwang et al., 2014). Beides kann im Rahmen dieser Studie nicht bestätigt werden. Wie schon mittels bildgebender Verfahren vermutet, zeigen sich intratumorale Blutungen (47,4%) sowie kapselbegrenzte Ränder (44,7%) der SPN auch in der Histopathologie und deuten dementsprechend auf ein SPN hin (Cantisani et al., 2003, Yang et al., 2021, Chung et al., 2006, Ozcan et al., 2014). Hochsignifikant häufiger fanden sich dagegen die schon erwähnten pseudopapillären Strukturen bei den SPN verglichen zu den anderen beiden Entitäten, weshalb besonderes Augenmerk auf dem Nachweis dieser liegen sollte.

PB präsentieren sich hochsignifikant häufiger als die SPN mit „squamoid bodies“ welche das nestartige Wachstumsmuster der PB widerspiegeln. (Bellizzi and Stelow, 2009, Gu et al., 2008, Klimstra et al., 1995, Omiyale, 2021). „Squamoid bodies“ stellen Nester spindelzellartiger Strukturen mit schuppenartigem Aussehen und möglicher Verhornung dar (Klimstra et al., 1995). Dies kann ebenfalls ein erster wichtiger Unterschied zu den AZK sein, unter denen diese Studie nur

ein Patient mit „squamous bodies“ im Tumor identifizieren konnte, aufgrund der Kohortengröße dennoch keine Signifikanzen berechnet werden konnten. Weitere Nester können azinär (50%) sowie nach Hua et al. auch drüsenartig erscheinen und somit den Verdacht auch auf ein AZK lenken (Hua et al., 1996). Im Gegensatz zu den zystischen Anteilen unter SPN, sollten unter PB besonders nekrotische Anteile (37,5%) zu sehen sein (Bien et al., 2021). Auch neuroendokrine Anteile können PB aufweisen (Wood and Klimstra, 2014). Daneben wurde in 37,5% der Patienten ein kribriiformes Wachstum vorgefunden. Zystische Anteile fanden sich in dieser Studie unter den PB-Patienten nicht, werden allerdings bei Patienten mit PB bei Beckwith-Wiedemann-Syndrom in Verbindung gebracht (Chung et al., 2006). Plattenepitheliale Differenzierungen (hier: 25%), können von Spindelzellen (hier: 25%) sowie Clustern polygonaler Zellen umgeben sein (Klimstra et al., 1995, Nishimata et al., 2005). Diese verschiedenen Differenzierungsformen unter den PB könnten Hinweis auf einen Stammzellursprung darstellen und sich somit von den AZK und den SPN abgrenzen lassen. Hinsichtlich der Kernmorphologie sprechen die Ergebnisse der PB dieser Studie deutlich für eine höhermaligne Tumorentität. Diese zeigte sich in 37,5% der Fälle mitosereich.

Nestartige Anteil fielen auch unter den AZK in der Kohorte in 75% der Fälle auf, wobei diese in nur einem Fall als „squamous“ erschienen und somit eher von PB abzugrenzen sind (Chung et al., 2006). Wichtig ist hierbei, dass „squamous bodies“ in Biopsien nicht unbedingt erfasst werden müssen, was hinsichtlich der Diagnosestellung zu berücksichtigen ist und weiteres Argument gegenüber präoperativen Biopsien darstellt (Benhamida et al., 2022, Omiyale, 2021). Neben soliden Anteilen (66,7%) fand sich ein kapselbegrenzter Tumor und ein fibrosierender Anteil in jeweils einem Patienten, was Thompson et al. ebenfalls unter AZK berichten (Thompson and Wood, 2020). Tubulöse Anteile sowie azinäre Anteile traten im Vergleich zu den SPN signifikant häufiger auf. Beide spiegeln das drüsenartige bzw. azinäre Wachstum der AZK wider und sprechen, sollten „squamous bodies“ nicht vorliegen, eher für die Diagnose eines AZK. Granuläres Zytoplasma konnte im Vergleich zu den SPN unter AZK ebenfalls signifikant häufiger gefunden werden, zeigte sich allerdings auch in einem PB-Patienten. Der Zellkern ist im Wesentlichen einheitlich. Diese Datenanalyse konnte keine

mitosereichen Zellen unter den AZK feststellen, wird unter Erwachsenen aber beschrieben (La Rosa et al., 2015). Der letzte Aspekt könnte dazu passen, dass sich die AZK auch hier weniger aggressiv präsentierten als die PB. Hier könnte man darüber hinaus auch über biologische bzw. molekulargenetische Unterschiede zwischen pädiatrischen und adulten AZK mutmaßen.

#### **4.1.3.3 Immunhistochemische Merkmale**

Immunhistochemisch können die Tumoren weiter charakterisiert werden. Dabei sprechen die CD10 - Marker sowie die Akkumulation des beta-Catenins nukleär als auch zellulär stark für die Diagnose der SPN (Singhi et al., 2014). Besonders die nukleäre Expression ist mit ihrer Assoziation zu den mutierten *CTNNB1*-Genen hinsichtlich der Tumorgenese besonders relevant, was auch in anderen Studien gezeigt werden konnte (Kim et al., 2008, Wu et al., 2020). Die Verteilung des beta-Catenins zeigte sich unter den drei Entitäten allerdings nicht als signifikant unterschiedlich, da PB-Patienten ebenfalls eine beta-Catenin Akkumulationen durch *CTNNB1* Mutation aufzeigten. Dagegen konnte die Verteilung der zellulären als auch nukleären Progesteronrezeptoren signifikante Unterschiede mit deutlich häufigerem Auftreten unter den SPN gezeigt werden. Der Nachweis dieser könnte für den signifikant höheren Anteil unter Frauen sprechen, obwohl widersprüchliche Aussagen zu finden sind (Shorter et al., 2002, Mao et al., 1995, Klimstra et al., 2000). Shorter et al. sprechen deswegen auch von Tamoxifen als potenzielles Therapeutikum, dessen Bedeutung unter den SPN allerdings bis heute unklar bleibt. Die Akkumulation des beta-Catenin ist auf eine abnorme Proteinexpression zurückzuführen, die durch eine Mutation (Exon 3, Punktmutation) im beta-Catenin Gen verursacht wird (Liu et al., 2010). Das führt anschließend zu der nukleären Überexpression von Cyclin D1, welches in der hiesigen Studie unter den SPN ebenfalls häufiger nachgewiesen werden konnte (La Rosa and Bongiovanni, 2020). Singhi et al. definierten zudem einen weiteren Marker *LEF1* (lymphoid enhancer-binding factor 1), der als Transkriptionskomplex eine zentrale Rolle im Wnt-Signalweg spielt (Singhi et al., 2014). In der Kohorte dieser Arbeit wurde jener allerdings nicht mitbestimmt, sollte aber zukünftig als ein weiterer Marker hinsichtlich der Diagnostik von SPN berücksichtigt werden. Hinsichtlich Zytokeratinen und Intermediärfilamente spricht besonders der Nachweis von

Vimentin für die Diagnose einer SPN, der in der auch hier häufiger im Vergleich zu den PB und den AZK aufgetreten ist (Dinarvand and Lai, 2017, Ye et al., 2012). Hier konnte CD99 als letztes in nur fünf Patienten positiv nachgewiesen werden, wird allerdings in der Literatur als ein häufiger Marker unter den SPN beschrieben. (Laje et al., 2013, Ardengh et al., 2021, Park et al., 2014).

Beta-Catenin kann wie erwähnt aufgrund des hier ebenfalls mutierten *CTNNB1*-Gens jedoch auch unter den PB positiv angefärbt werden, was sowohl nukleär als auch zellulär der Fall war. Interessant ist hierbei, dass nur ein Patient eine Überexpression des Cyclin D1 zeigte, dessen Nachweis eher für eine SPN spricht. Tanaka et al. konnten allerdings eine Cyclin D1 Überexpression in „squamous bodies“ in allen sieben PB-Patienten nachweisen (Tanaka et al., 2003). In Abgrenzung zu SPN sollte somit gegebenenfalls auf eine auf „squamous bodies“ begrenzte Akkumulation des beta-Catenin sowie eine Überexpression von Cyclin D1 geachtet werden. Synaptophysin konnte gleichfalls in allen drei Entitäten angefärbt werden, wobei dies unter den PB prozentual häufiger der Fall war. Deutlich relevanter wird somit der Nachweis anderer Marker wie des AFP oder spezieller Zytokeratine, wie dem CK7 oder dem CK18. CK7 treten nach Nishimata et al. besonders in azinären sowie soliden Anteilen auf, wohingegen CK8, CK18 und Zytokeratin 19 (CK19) dazu auch in squamoiden Anteilen zu finden sein können (Nishimata et al., 2005). CK8 fand sich in bei keinem PB, sondern nur in einem AZK-Patienten. Unter den PB konnte in 3/8 der PB Patienten Chromogranin A nachgewiesen werden, was neben NSE sowie AFP besonders als neuroendokriner Marker beschrieben wird und auch neben azinären Markern wie Trypsin oder Bcl10 auftreten kann (Ohike et al., 2003, Glick et al., 2012). Letztere wurden hier in jeweils zwei PB-Patienten positiv markiert. Diese Marker zeigen einmal mehr das unterschiedliche Differenzierungspotenzial der PB auf.

AZK lassen besonders azinäre Marker in der Immunhistochemie erkennen, die, wie oben erwähnt auch in Teilen bei den PB vorkommen können. Dazu zählen Trypsin (5/6), sowie Chymotrypsin und Bcl-10, die nicht zu erkennen waren (Morikawa et al., 2016, Sigel and Klimstra, 2013, La Rosa et al., 2015). Färbung mit Anti-BCL10 Antikörpern soll nach La Rosa et a. ein sehr sensitiver und spezifischer Marker für den Nachweis eines AZK darstellen. Bcl-10 konnte diese

Arbeit allerdings wie oben erwähnt nur unter PB-Patienten wiederfinden und verdeutlicht einmal mehr die Schwierigkeit der Differenzierung beider Entitäten. Ein weiteres Enzym, welches von azinären Zellen sezerniert wird, ist Alpha-1-Antitrypsin, was in zwei der sechs Patienten positiv angefärbt werden konnte. Allerdings soll hier die Sensitivität verglichen zu Trypsin (Sensitivität bis zu 95%) geringer ausfallen (Hoorens et al., 1993, Klimstra et al., 1992). Eine Differenzierung zu den PB kann mittels AFP nicht gegeben werden, da es unter den AZK ebenfalls in drei der sechs Patienten positiv angefärbt wurde. Bezüglich SPN gelingt diese Abgrenzung hier allerdings, obwohl Mylonas et al. in ihrem Review von 300 Patienten in 19,4% der Fälle AFP im Serum feststellen konnten (Mylonas et al., 2018a). Weitere Studien bestätigen darüber hinaus auch die Positivität des AFP unter AZK (Ellerkamp et al., 2012, Morikawa et al., 2016). Passend dazu wird die AFP-Positivität auch einer azinären Differenzierung zugesprochen, was zu dem histopathologischen Nachweis azinärer Strukturen in beiden Entitäten passt (Cingolani et al., 2000). Somit bleibt die Unterscheidung zwischen den AZK und den PB bis hierhin eine Betrachtung verschiedener Parameter, die aus der Bildgebung, der Pathologie und der Immunhistochemie besteht.

Der Proliferationsmarker Ki67 bzw. Mib-1 gibt Aufschluss über die Proliferationsaktivität des Tumors und war in der Verteilung im Vergleich unter den Entitäten signifikant unterschiedlich. SPN präsentierten sich als Tumoren, die zu 55% der Patienten eine Aktivität von unter 5% aufwiesen, wohingegen PB 50% der Patienten einen Index von >10-50% sowie 50% einen Index über 50% aufzeigten. Die AZK zeigten in den meisten Fällen einen geringeren Index als die PB. Unter Erwachsenen konnten Yang et al. eine signifikante Assoziation des Überlebens von SPN-Tumoren ab einem Ki67 von >4% zeigen, sowie erhöhte Raten an Rezidiven (Yang et al., 2016). Die Ergebnisse dieser Arbeit können das in der Kohorte hiesiger Studie zunächst nicht zeigen, dies sollte aber zukünftig berücksichtigt werden. Unter diesen Patienten könnte man über intensivierete Nachsorgeprotokolle diskutieren.

Die Schwierigkeit der histopathologischen sowie immunhistochemischen Differenzierung zwischen PB und AZK rückt somit die Molekulargenetik in den

Vordergrund, die neben diagnostischen Vorteilen auch therapeutische Targets hervorbringen kann.

#### **4.1.4 Tumorgenese, molekulare Analyse und ihre zukünftige Bedeutung**

Sechs Patientendaten der SPN lieferten Informationen über die Molekulargenetik. Hierbei wurde in 5/6 Fällen eine Punktmutation im *CTNNB1*-Gen auf Exon 3 gefunden. Dies steht im Einklang mit anderen Studien, in denen über 90% der analysierten Tumorproben auf demselben Gen mutiert waren und durch Verhinderung einer Phosphorylierung im *Wnt*-Signalweg den Abbau von beta-Catenin blockierten (Hackeng et al., 2016, Rodriguez-Matta et al., 2020). Beide Studien wurden an Erwachsenen durchgeführt und zeigten eine *CTNNB1*-Alteration in über 90% der Tumorproben. Genauer gesagt baut hier das beta-Catenin einen Komplex mit *LEF1* und aktiviert, nach dem es in den Zellkern gelangt, die Transkription mehrerer Onkogene wie dem Cyclin D1 (Abraham et al., 2002b, Tanaka et al., 2001). Über Phosphorylierungsschritte wird das Retinoblastom-Protein ebenfalls phosphoryliert und sorgt für den Eintritt der Tumorzellen in die S-Phase. Interessanterweise fanden sich in Tieman et al.'s Studie keine hyperphosphorylierten Retinoblastom-Proteine (RB), was hinsichtlich des Nachweises des beta-Catenin sowie den ebenfalls mutierten *CTNNB1*-Genen auch in der vorliegenden Studie unter den PB die niedrige Malignität der SPN aufgrund geringer Proliferationsaktivität erklären könnte (Tiemann et al., 2007). Aufgrund fehlender pankreasspezifischer Transkriptionsfaktoren gehen Calvani et al. darüber hinaus auch nicht von einem pankreatischen Ursprung, sondern eher von einem Ursprung aus embryonalen Stammzellen des Genitalkamms aus, was die Positivität für Progesteronrezeptoren auch in hiesiger Kohorte erklären könnte (Terris and Cavard, 2014, Calvani et al., 2019). Weitere Arbeiten entdeckten Marker wie Inhibin-alpha, die die Hypothese stützen, SPN des Pankreas stammten von Genitalstämmen während der Embryogenese ab (Shirai et al., 2017). Shirai et al. entdeckten mit *Tcf-3* einen weiteren Marker, der die Pluripotenz der SPNs erklären soll und ihre Fähigkeit, Inhibin-alpha zu exprimieren (Shirai et al., 2017). Die Tatsache, dass beta-Catenin aufgrund von *CTNNB1* - Mutationen auch unter ovarialen SPN gefunden wurde, stützt diese Hypothese (Kominami et al., 2014). Der Nachweis von NSE, Alpha-1-Antitrypsin und Vimentin stützt allerdings die

Hypothese, dass diese Tumoren auch aus pluripotenten Pankreasstammzellen stammen könnten. (Mao et al., 1995, Raffel et al., 2004) Zukünftige Studien besonders unter pädiatrischen Patienten können weiterhin hilfreich sein, die genaue Ursache zu klären, vor allem, da die oben genannten publizierten Informationen sich primär auf SPN bei Erwachsenen beziehen. So wird beispielsweise diskutiert, ob diese pluripotenten Stammzellen in der Embryonalentwicklung in das Pankreasparenchym translozieren (Abraham et al., 2002a, Tanaka et al., 2001). Es sollte somit zukünftig der Fokus verstärkt auf extrapankreatische Ursachen gerichtet werden.

Zwei PB-Patienten wiesen eine *CTNNB1* - Genmutation (Punktmutation) auf, wie sie unter den SPN ebenfalls beschrieben wurde. Diese Mutationen erklären die Akkumulation des beta-Catenins sowie anschließender Aktivierung onkogener Transkriptionsfaktoren. Neben dieser genetischen Alteration finden andere Studien allerdings auch Assoziationen der Tumorgenese zu jener von Hepatoblastomen, wofür insbesondere Mutationen im *APC*, „loss of heterozygosity“ des Chromosoms *11p15.5* sowie die Dysregulation von *IGF2* spricht (Isobe et al., 2018). Grundsätzlich zählt also das PB zu einem embryonalen Tumor, der aus pluripotenten Pankreasstammzellen (möglicherweise anderer Ursprung als die SPN) aus Vormagenstrukturen entstanden sein soll (Bien et al., 2011, Klimstra et al., 1995). Isobe et al. registrierten dazu auch eine Hochregulierung des *R-Spondin/LGR5/RNF43*-Modul (siehe Abkürzungsverzeichnis) im PB, was sich ebenfalls bei Hepatoblastomen wiederfinden lässt (Cairo et al., 2008). Sie vermuten also, dass das PB von primitiven Zellpopulationen ausginge, die unabhängig von betroffenem Organ entstehen können (Isobe et al., 2018). In der Kohorte dieser Analyse fand sich eine weitere Mutation auf dem *GLI1* Gen (Zinkfinger protein *Gli1*, Glioma associated oncogene) welches erstmals aus einem Glioblastom isoliert wurde (Kinzler et al., 1987). Der Nachweis dieser Mutation, die unter PB noch nicht beschrieben wurde, spricht wie auch weitere Studien für die Heterogenität der PB und bekräftigt die Relevanz weiterer, zukünftiger größerer Genomanalysen, insbesondere unter pädiatrischen Patienten (Berger et al., 2020, Isobe et al., 2018, Wang et al., 2021).

Ähnlich wie bei den PB und SPN bleibt die genaue molekulargenetische Ursache von AZK unter Kindern unklar, weshalb sich die Daten aus der Literatur auch hauptsächlich auf Studien unter Erwachsenen beziehen. Die häufigste festgestellte Alteration ist der allelische Verlust auf Chromosom *11p* (ca. 50% der Fälle), wobei Mutationen im Wnt-Signalweg sowie im *APC*-Gen ebenfalls zu finden sind (Abraham et al., 2002b). Abraham et al. fand denselben *11p*-Allelverlust sowie dieselbe Mutation im *APC/beta-Catenin* Signalweg allerdings auch unter Pankreatoblastomen (Abraham et al., 2001). Die genetische Heterogenität der AZK wird deutlich, wenn man sich verschiedene Ergebnisse veröffentlichter Studien anschaut. Dabei fielen seltene Mutationen im *KRAS*, *TP53*, *SMAD4* sowie Mutationen in den Reparaturenzymen *BRCA1*, *BRCA2*, *ATM*, *PALB2* und *MSH2* auf (Abraham et al., 2002b, Jiao et al., 2014, Kryklyva et al., 2019). Letztere könnten, sollten diese auch unter pädiatrischen AZK auftreten, ein potenzielles Zielmolekül für „targeted therapies“ sein (Thompson and Wood, 2020). Liu et al. konnten unter 11 erwachsenen Patienten wiederum keine dieser Mutationen nachweisen, sie fanden allerdings Mutationen in *FAT4* (*FAT Atypical Cadherin 4*), *MUC5B* (*Mucin 5B, Oligomeric Mucus/Gel-Forming*), *TTN* (Titin) und *ZFH3* (*Zinc Finger Homeobox 3*), welche besonders die Rolle von Mutationen der DNA-Reparaturgene in den Vordergrund rücken lässt (Liu et al., 2021). Ein Ergebnis eines kürzlich erschienenen pädiatrischen Case Reports erkannte in dem Nachweis von der *AGAP3::BRAF* Fusion eine Überschneidung zwischen pädiatrischen und adulten AZK (Paoli et al., 2022). Zuvor konnten Cramer et al. einen Patienten mittels Dabrafenib und Tramatenib bei einer *BRAF (V600E)* mit positivem Ansprechen behandeln (Cramer et al., 2020). Auch einer der Patienten dieser Arbeit zeigte molekulargenetisch eine onkogene Strukturveränderung von *SND::BRAF* (Inversion). Hinsichtlich weiterer Therapieoptionen sind hier zukünftig weitere Molekularanalysen auch besonders zur Abgrenzung von PB äußerst interessant. Auch Mikrosatelliteninstabilitäten wurden bei einigen AZK unter Erwachsenen festgestellt, die ebenfalls therapeutische Optionen bieten könnten (Jiao et al., 2014, Liu et al., 2014). Epigenetisch sollen PB und AZK wohl ähnliche Merkmale aufweisen, was deren Differenzierung auf epigenetischer Ebene schwieriger, ihre Ähnlichkeiten aber deutlicher macht (Benhamida et al., 2022). Zusammengefasst

lässt sich vermuten, dass AZK sowie PB Neoplasien sind, die im Grunde weitgehend identische Merkmale aufweisen und sich vor allem in verschiedenen Entwicklungsstadien ausgehend von pankreatischen Vorläuferzellen manifestieren (Isobe et al., 2018, Tapia et al., 2008). Dass neben azinären Strukturen unter den PB auch neuroendokrine, duktales oder gar primitive Komponenten auftreten, spricht für einen Ursprung aus früheren Entwicklungsstufen und sollte somit zukünftig intensiver erforscht werden (Isobe et al., 2018, Jiao et al., 2014, Tapia et al., 2008).

#### **4.1.5 Therapeutische Strategien und Aussichten**

Zunächst wird hinsichtlich des chirurgischen Verfahrens unter den SPN die Lokalisation des Tumors berücksichtigt, was im Gegensatz zu anderen Studien, wo der Pankreaskopf am häufigsten betroffen war, in 50% der Patienten der Pankreasschwanz darstellte (Choi et al., 2006, Yalçın et al., 2019, Jung et al., 1999, Mylonas et al., 2018a). Als Methode der Wahl präsentiert sich die Pankreaslinksresektion (Patterson et al., 2022). Sollte eine simultane Splenektomie notwendig sein, was bspw. durch eine Infiltration der Milzgefäße begründet werden könnte, so muss diese postoperativ adäquat mittels Asplenie-Prophylaxe behandelt werden, um OPSIs zu vermeiden.

11 Patienten erhielten eine solche Splenektomie. Milzgewebe-schonendere Verfahren wie laparoskopische bzw. roboterassistierte milzerhaltende partielle Pankreatektomien könnten hier zukünftig in Betracht gezogen werden, was insbesondere postoperative Komplikationen reduzieren könnte (Kovler et al., 2019, Lalli et al., 2019). Fais et al. berichteten von einem erhöhten Rezidivrisiko unter laparoskopischer Resektion sowie laparoskopischer Biopsie (Fais et al., 2009), was allerdings, wie oben beschrieben, durch Irtan et al. relativiert worden ist (Irtan et al., 2016). Unter den hier analysierten Patienten wurden keine laparoskopischen Biopsien durchgeführt, Rezidive traten nach Resektionen unter den beiden Verfahren allerdings nicht auf, was sich auch mit weiteren Studienergebnissen deckt. Davon abgesehen, zeigen Analysen auch kürzere Hospitalisierungszeiten bei laparoskopischen Verfahren (Esposito et al., 2017, Namgoong et al., 2014). Somit können laparoskopische Resektionsverfahren unter Spezialisten in

Erwägung gezogen werden; der Nutzen präoperativer laparoskopischer Biopsien sollte hinsichtlich des potenziellen Rezidivrisikos aber streng abgewogen werden.

Methode der Wahl unter den SPN im Pankreaskopf war die PPPD, gefolgt von der Whipple-Op. Welches Verfahren hier das präferierte ist, wird bei geringer Datenlage kontrovers diskutiert, was besonders durch postoperative Morbiditäten begründet wird (Mylonas et al., 2018a, Vasudevan et al., 2020). Während Mylonas et al. die Whipple-OP aufgrund geringerer Raten an exokriner sowie endokriner Insuffizienzen im Vergleich zu der PPPD (45,7% vs. 2,9%) favorisierten, finden andere keinerlei Unterschiede zwischen beiden Verfahren (Hüttner et al., 2016, Vasudevan et al., 2020). Treten diese jedoch auf, so müssen sie mit einer Enzymersatztherapie lege artis behandelt werden. Postoperative endokrine Insuffizienzen (z.B. Diabetes mellitus) traten nicht auf, werden aber in seltenen Fällen nach PD beschrieben, wobei die Datenlage hierzu sehr überschaubar ausfällt und meist verschiedene Entitäten beschreibt (Bolasco et al., 2021, Lindholm et al., 2017). Es lässt sich zusammengefasst aufgrund der verschiedenen Datenlage zur postoperativen Morbidität ein Zusammenhang mit der Expertise der behandelnden Chirurgen vermuten. Das unterstreicht die Relevanz erfahrener Operateure hinsichtlich der Behandlung dieser seltenen Entitäten. Simultane Cholezystektomien können darüber hinaus parallel zu den jeweilig verwendeten Verfahren notwendig sein, führten aber zu keiner langfristigen postoperativen Morbidität.

Eine Alternative in der chirurgischen Therapie der Pankreaskopftumoren stellt die DPPHR dar (Ellerkamp et al., 2012, Zampieri et al., 2011). Im Gegensatz zu der PPPD oder der PD stellt dieses Verfahren eine Duodenum-schonende Alternative dar, die sich für weniger maligne Formen der Pankreastumoren als laparoskopische oder offen-chirurgische Verfahren sicher und wirksam erwiesen haben (Beger et al., 2008, Chen et al., 2020). Postoperative Komplikationen traten unter diesen Verfahren auf Basis der publizierten Daten ebenfalls nicht häufiger auf, wobei bei den drei Patienten in der vorliegenden Analyse jeweils eine manifeste pankreatische Insuffizienz auftrat (Mylonas et al., 2018a, Patterson et al., 2022). In einer Langzeitbeobachtung von pädiatrischen Patienten nach DPPHR konnte

gezeigt werden, dass diese Patienten eine bessere Entwicklung zeigten als Patienten mit alternativen Operationsmethoden (Snajdauf et al., 2009, Snajdauf et al., 2019). Somit stellt die DPPHR eine weitere, möglicherweise vorteilhafte Resektionsmethode bei entsprechender chirurgischer Expertise dar.

Kontrovers diskutiert wird die E nukleation als operative Tumorentfernung für kleinere Tumoren. Zur Minimierung des Verlusts von intaktem Bauchspeicheldrüsengewebe wird eine E nukleation des Tumors bei kleineren Tumoren befürwortet, wodurch die Wahrscheinlichkeit einer postoperativen Pankreasinsuffizienz sinkt (Cho et al., 2019, Wang et al., 2018). Die Gefahr der Entwicklung eines Rezidivs wird insbesondere bei positiven Resektionsrändern diskutiert, weshalb mitunter davon abgeraten wird (Hwang et al., 2014, Laje et al., 2013, Qiu et al., 2021). Deshalb nennt Cho et al. drei Kriterien, die gegeben sein müssen, um eine E nukleation in Erwägung ziehen zu können. Der Tumor sollte keine Malignitätszeichen in der Bildgebung bei einem Tumordurchmesser von <5cm aufzeigen. Darüber hinaus sollte er keine Invasionszeichen des Pankreashauptganges zeigen und zuletzt muss zudem noch die Lage des Tumors hinsichtlich des Resektionsvolumen berücksichtigt werden (Cho et al., 2019). In dieser Kohorte konnte bezüglich des besseren Outcomes der Patienten nach EN kein Vorteil gesehen werden, weshalb nur in Ausnahmefällen ein solches Verfahren in Erwägung gezogen werden sollte.

Sollten in Einzelfällen Metastasen auftreten, so stellt die radikale Metastasektomie im Rahmen eines kurativen Therapiekonzeptes das Mittel der Wahl dar (Lee et al., 2008). Fernmetastasen sind eine Rarität unter SPN im Kindes- und Jugendalter, auch wenn Ausnahmen berichtet wurden (Mylonas et al., 2018a, Raffel et al., 2004). Sollten diese Metastasen chirurgisch dann nicht in toto zu entfernen sein, beschreiben Einzelfallberichte eine zusätzliche Verwendung von Chemotherapeutika. Zum Einsatz kamen unter anderem 5-FU-Oxaliplatin adjuvant als auch neoadjuvant, auch Etoposid-Ifosfamid und Cisplatin wurden bei peritonealen Metastasen eines Rezidivs eingesetzt (Irtan et al., 2016, Rebhandl et al., 2001) Unter Kindern können eine Hypertherme intraperitoneale Chemotherapie (HIPEC) oder eine Transarterielle Chemoembolisation (TACE) bei Lebermetastasen in Einzelfällen im Rahmen individueller Therapiekonzepte bei

Nutzen-Risiko-Abwägung berücksichtigt werden (Honore et al., 2012, Shimizu et al., 1999).

Aufgrund ihrer Malignität mussten, im Gegensatz zu den SPN, die PB deutlich intensiver therapiert werden. Das Fundament bildet primär die Chirurgie, die in sieben der acht Patienten durchgeführt wurde. Hierbei sollte besonders auf eine R0-Resektion geachtet werden, da R1- oder R2 Resektionen mit einer höheren Rezidivquote einhergehen (Perez et al., 2009). Ein Patient wies einen R1-Status nach Enukleation des Tumors auf, zeigte bis 13 Monate im Follow-Up allerdings noch kein Rezidiv, wobei zu erwähnen ist, dass die anderen Rezidivtumoren oft noch mehrere Jahre nach Erstdiagnose auftreten. Bei Tumoren im Pankreaschwanz kann selbst bei Infiltration der Milzgefäße der obere Milzpol aufgrund seiner Versorgung durch die kurzen Magengefäße geschont werden und somit eine partielle bzw. subtotale Splenektomie simultan durchgeführt werden (Bien et al., 2021). Genau wie unter den SPN-Patienten, ist auch hier eine Nachsorge hinsichtlich der Prävention von OPSI obligat (Lee, 2020). Die vollständige Resektion zeigt sich als äußerst relevant hinsichtlich des Auftretens von Rezidiven. Wenn Splenektomien vermieden werden können, sollte dies besonders unter kleinen Kindern berücksichtigt werden (Bien et al., 2021). Aufgrund der Seltenheit sind größere Studien bezüglich des chirurgischen Verfahrens der Wahl noch nicht etabliert. Mylonas et al. analysierten 2018 81 pädiatrische PB und konnten hinsichtlich postoperativer Insuffizienzen sowie Rezidiven ähnlich wie unter den SPN einen Vorteil unter der Whipple OP im Gegensatz zu der PPPD aufzeigen (Mylonas et al., 2018a). Als Alternative käme wie unter den SPN darüber hinaus die DPPHR in Frage. Die Entscheidung zwischen den jeweiligen Verfahren obliegt somit dem Chirurgen und seiner Expertise.

Neben chirurgischen Verfahren, die sich ähnlich zu denen der SPN-Kohorte darstellten, kamen insbesondere Chemotherapien zum Einsatz. In der Literatur wurden diesbezüglich, wie auch in dieser Kohorte, in den letzten Jahren einige Protokolle anderer im Kindesalter auftretender Tumoren verwendet. Dabei wurde sich auf Weichteiltumoren, NET, Keimzelltumoren sowie Hepatoblastome bezogen und zeigt deutlich auf, dass bis vor einigen Jahren kein Konsens über die Chemotherapie der Wahl bestand und Therapien individuell gestaltet wurden. Ein

Patient erhielt in geringer Dosierung (Säuglingsalter) Chemotherapeutika nach ICE-Regime, die den Tumor um 90% verkleinern konnten. Zwei weitere Patienten erhielten ebenfalls neoadjuvante Chemotherapie mit Cisplatin und Doxorubicin und waren anschließend operabel, erhielten postoperativ darüber hinaus noch eine adjuvante Chemotherapie. Ein Patient verstarb nach Rezidiv, ein weiterer Patient befindet sich aktuell in palliativer Situation nach Rezidiv. Die vier Fälle verdeutlichen einmal mehr die individuellen Verläufe unter PB-Patienten. Trotz geringer Fallzahl kann festgehalten werden, dass neoadjuvante Chemotherapien positiven Einfluss auf Operabilität zeigen konnten. 2021 hat die EXPeRT – Gruppe (Bien et al.) erstmalig Therapieempfehlungen für pädiatrische PB veröffentlicht. Zunächst dienen neoadjuvante Chemotherapie-Zyklen bei initial festgestellter Inoperabilität als Methode zur Induktion einer Tumorregression, um Operationen möglich zu machen (Belletrutti et al., 2013, Brecht et al., 2011, Défachelles et al., 2001). Die verwendeten Chemotherapie-Regime sollten hierbei nach Bien et al. PLADO oder alternativ ICE sein.

Adjuvante Therapien sollten besonders bei nicht resektablem Tumor, R1 oder R2 Resektion berücksichtigt werden (Défachelles et al., 2001, Dhebri et al., 2004, Qiu et al., 2021, Bien et al., 2021). Die Notwendigkeit der adjuvanten Therapie bei R0 Resektion bleibt unklar. Bien et al. empfehlen nach R0 Resektion des Ersttumors dennoch zwei Zyklen PLADO, nach R1-Resektion oder bei N1-Status 4 Zyklen PLADO und bei inoperablem Tumor 6 Zyklen (äquivalent zu einem Patienten dieser Studie).

In der analysierten Kohorte wurde ein Patient mittels PLADO über 6 Zyklen behandelt, was dem EXPeRT-Schema in der Empfehlung für die ausgewählten Medikamente als auch für die Maximaldosis entspricht. Dieser Tumor war nicht resektabel, weshalb eine Operation ausblieb. Letztendlich ist der Patient am Ende allerdings aufgrund multipler Metastasierung (Leber/Lunge) verstorben. Eine Umstellung auf das ICE-Regime wurde bei diesem Patienten nicht vorgenommen, was sich nach Bien et al. als eine weitere Möglichkeit angeboten hätte (Bien et al., 2021).

Primäres Therapieziel unter den AZK ist ebenfalls die vollständige Resektion des Tumors, da nicht resektable Tumoren mit einer sehr schlechten Prognose einhergehen (Wisnoski et al., 2008). Selbst bei großen Tumoren, die für AZK in der Literatur bei Erwachsenen im Gegensatz zu dieser Studie beschrieben werden, ist für ein kuratives Therapieziel die vollständige Resektion anzustreben (Morikawa et al., 2016).

Hinsichtlich Chemotherapie konnte das AZK eines Patienten dieser Analyse nach neoadjuvanter Therapie nach CWS-guidance (Actinomycin D, Vincristin, Cyclophosphamid, Ifosfamid und Doxorubicin) sowie NET-Protokoll (Cisplatin, Etoposid) reseziert werden. Trotz Rezidivtumor ein Jahr später blieb der Patient weitere fünf Jahre in Remission. Der Rezidivtumor im Bereich von Leber und Peritoneum wurde mittels Metastasektomie chirurgisch behandelt, was somit unter Rezidivtumoren als kurative Option betrachtet werden kann.

Nach neoadjuvanter Chemotherapie wies ein weiterer AZK-Patient mit Lebermetastasen eine Tumorregression auf und es konnte anschließend eine Tumorresektion durchgeführt werden. Darüber hinaus erfolgte eine Lebertransplantation im Sinne einer Metastasektomie. Obwohl keine Informationen zum Follow-Up dieses Patienten vorlagen, könnten Lebertransplantationen bei isolierten Lebermetastasen und verfügbarer Spenderleber zur kurativen Heilung von AZK in Erwägung gezogen werden (Pfrommer et al., 2013).

Chemotherapien orientieren sich bis heute an den Behandlungsschemata von Erwachsenen und werden in der Regel im palliativen Setting bei fortgeschrittenen Erkrankungsstadien angewendet. Bis heute hat sich allerdings auch für Erwachsene noch keine einheitliche adjuvante Therapie etabliert. Holen et al. stufen in ihrer Studie am Memorial Sloan-Kettering Cancer Center darüber hinaus sogar keine einzige systemische Chemotherapie unter AZK als effektiv ein (Holen et al., 2002). Unter Erwachsenen fehlen ebenfalls prospektive Studien zur Entwicklung von Therapieleitlinien, weshalb sich die Chemotherapie von AZK an der Behandlung des PDAC sowie des kolorektalen Karzinoms orientiert, was durch den mutierten *APC-Gen/beta-Catenin-Weg* begründet wird (Ordóñez, 2001, Abraham et al., 2002b). Bevorzugte Therapien sind hier Fluorouracil-basierte

Medikamente gefolgt von Gemcitabin-basierten Medikamenten, die auch in der hier untersuchten Kohorte bei einem Patienten verwendet wurden (Xu et al., 2022). Platinhaltige Zytostatika wiesen in fortgeschrittenen Stadien einen größeren Benefit auf (Takahashi et al., 2021). Platinhaltige Chemotherapien könnten darüber hinaus auch in Kombination mit *PARP*-Inhibitoren wie Olaparib zukünftig bei Nachweis von *BRCA1/2*-Mutationen als gezielte Therapien dienen (Xu et al., 2022). Weitere molekulargenetische Analysen pädiatrischer AZK sollten durchgeführt werden, um perspektivisch eine spezifische Versorgung dieser Tumoren bei pädiatrischen Patienten mit potentiell differierender Tumorbiologie zu ermöglichen.

Diese Arbeit zeigt weitere Verläufe sowie deren Ansprechen auf Chemotherapien auf; zukünftig ist eine verstärkte internationale Zusammenarbeit erforderlich, um diesen Patienten eine optimale, möglichst standardisierte Primärtherapie zu ermöglichen. Empfehlungen wie bspw. der EXPeRT-Studiengruppe sind dabei von besonderer Bedeutung.

Eine Radiotherapie kam nur einmal zum Einsatz (PB-Patient). Der Patient verstarb. Der klinische Nutzen bleibt bis heute unbekannt (Défachelles et al., 2001, Mylonas et al., 2018a)

#### **4.1.5.1 Behandlung des Rezidivs**

Drei der acht Patienten mit PB zeigten Rezidive, die unterschiedlich behandelt wurden. Zunächst zählt auch unter den Rezidiven, dass der chirurgischen Resektion grundlegende Bedeutung zugeschrieben wird. Dies trifft nicht nur auf Lokalrezidive sondern auch auf Metastasen zu (Reggiani et al., 2021). Reggiani et al. sprechen in ihrer Meta-Analyse von 15 Patienten sogar davon, dass auf eine postoperative Chemotherapie bei R0-Resektion verzichtet werden kann, wenn die Metastasen oder Lokalrezidive gut zugänglich sind. (Reggiani et al., 2021). Die Rolle der primären Chirurgie sehen Bien et al. allerdings weniger zentral im Falle eines Rezidivs, außer es liegen offensichtliche Fälle einer Obstruktion, Perforation oder einer Hämorrhagie sowie der Lokalisation des Rezidivs im proximalen Anteil nach PD vor (Bien et al., 2021). Sie sprechen der neoadjuvanten Chemotherapie mit Rücksicht auf die kumulative Erstdosis sowie der verwendeten

Medikamente eine größere Rolle zu, um zeitlich verzögerte Resektionen zu ermöglichen (Bien et al., 2021). Dabei kann dann, bei erreichter Maximaldosis PLADO (6 Zyklen) im Rahmen der Ersttherapie, auf ICE, VAC (Vincristin, Actinomycin D und Cyclophosphamid) oder andere Schemata mit Anthrazyklinen umgestellt werden. Ein Patient erhielt initial nach „Siopel – 4HR“ - Protokoll PLADO neoadjuvant 3 Blöcke und wurde in seinem Rezidiv auf ICE umgestellt, obwohl man hier noch die PLADO Dosis intensivieren hätte können. Dabei muss allerdings stets auf Therapie-assoziierte Toxizität geachtet werden (Bien et al., 2021). Die verwendeten Medikamente als Zweitlinientherapie können den Tumor ebenfalls für eine Salvagetherapie zugänglich machen (Reggiani et al., 2021).

Einer der drei Patienten erhielt darüber hinaus auch eine Hochdosis-Chemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation; der Patient verstarb im weiteren Verlauf. Diese Möglichkeit wird auch von Reggiani et al. vor allem bei metastasierten Rezidiven beschrieben, bei denen fünf von sechs Patienten nach der letzten Nachuntersuchung (maximal 6 Jahre) noch lebten. Lebertransplantationen kämen in Einzelfällen mit weitgehend isoliertem hepatischem Befall darüber hinaus auch in Betracht (Pfrommer et al., 2013, Ghaffarian et al., 2018).

Aufgrund der molekularen Ähnlichkeit zu Hepatoblastomen könnten die aktuell untersuchten Zweitlinientherapien für diese Lebertumoren auch unter PB in Erwägung gezogen werden (Isobe et al., 2018, Zsíros et al., 2012, Marsh et al., 2012). Dazu muss zukünftig ein besonderer Fokus auf die molekulargenetische Charakterisierung dieser Tumoren liegen, um gezieltere Therapien, besonders auch für Rezidive, anbieten zu können.

Nicht zuletzt aufgrund der Ähnlichkeit zu den PB kann über eine Orientierung des Therapieregimes pädiatrischer AZK an den Empfehlungen der EXPeRT-Gruppe zu den PB zukünftig nachgedacht werden. In dieser Kohorte zeigte nur ein AZK-Patient ein Rezidiv, was im vorherigen Kapitel diskutiert wird.

## 4.2 Outcome und Rezidivwahrscheinlichkeit

Das Outcome der einzelnen Entitäten gibt unter anderem Auskunft über die Malignität des Tumors und nimmt somit Einfluss auf Nachsorgeempfehlungen. Die Aussagekraft ist jedoch abhängig von der medianen Nachbeobachtungszeit, die unter den SPN 23 Monate betrug. In dieser Zeit wurden dem STEP-Register keine Rezidive gemeldet, was nicht zuletzt auch daran liegen kann, dass einige dieser Patienten das Erwachsenenalter erreichten und die Daten dem Register dann nicht mehr übermittelt worden sind. Aus dieser Studie gehen somit keine Kriterien hervor, die mit einer höheren Rezidivwahrscheinlichkeit einhergehen könnten. Irtan et al. sprechen in ihrer Kohorte dagegen zum Beispiel einem Alter von unter 13,5 Jahren sowie einem R1-Status höhere Rezidivraten zu. Selbst die beiden Patienten mit R1-Status in vorliegender Kohorte wiesen nach 24 bzw. 38 Monaten kein Rezidiv auf. Tumorruptur sowie Trauma, männliches Geschlecht, peripankreatische oder vaskuläre Gewebsinvasion, Tumorgröße, präoperative Biopsien und die Tumorlokalisation werden in der Literatur ebenfalls als Risikofaktoren für höhere Rezidivwahrscheinlichkeiten geführt (Fais et al., 2009, Kang et al., 2014, Kim et al., 2011, Lee et al., 2008, Machado et al., 2008, van den Akker et al., 2012). Jedoch waren diese Risikofaktoren in anderen Kohorten, wie z.B. von Irtan et al., jeweils nicht reproduzierbar. Einschränkend muss allerdings erwähnt werden, dass Rezidive in der Literatur bei Kindern bis zu 10 Jahre nach Erstdiagnose auftreten können und somit möglicherweise spät auftretende Rezidive aufgrund der begrenzten Nachbeobachtungszeit nicht erfasst worden sein könnten (Dall'igna et al., 2010, Irtan et al., 2016).

Unter den PB-Patienten wiesen 2 von 6 (zwei weitere Patienten derzeit noch in Erstbehandlung) Patienten ein Rezidiv auf, wovon einer verstarb und der andere sich aktuell in einer palliativen Situation befindet. Dies zeigt die Schwere der Verläufe von PB, die besonders bei metastasierten Rezidiven häufig letal verlaufen. Reggiani et al. fassten einige wenige Studien zu Rezidiven bei PB zusammen und sprachen von einer 20-30%igen Häufigkeit für Rezidive bei PB (Reggiani et al., 2021). Andere Studien gehen von einer geringeren Rezidivquote für PB aus (Bien et al., 2021, Mylonas et al., 2018b). Beide Patienten dieser Studie waren männlich, einer 4 Jahre alt, der andere 15 Jahre alt. Ob männliches Geschlecht

ein Risikofaktor für die Entwicklung eines Rezidivs zu sehen ist, bleibt unklar. Liu et al. fanden darüber hinaus in 71% der untersuchten Patienten > 3 Jahre ein Rezidiv, was zu der Hypothese passt, dass PB mit zunehmendem Alter ein schlechteres Therapieansprechen und eine schlechtere Prognose aufweisen. Passend dazu zeigten 2/4 PB-Patienten mit einem Alter über drei Jahren ein Rezidiv.

Nur ein AZK-Patient zeigte ein Rezidiv, befindet sich allerdings fünf Jahre später in Remission. Grundsätzlich zeichnete sich ab, dass die Rezidivwahrscheinlichkeit unter den PB höher ausfällt als unter den AZK. Bei Erwachsenen wird im Gegensatz dazu von hohen Rezidivquoten gesprochen (Calimano-Ramirez et al., 2022). Größere Fallserien sowie Reviews von bestehender Literatur sind hier von hoher Relevanz.

Letale Verläufe traten unter den SPN erfreulicherweise nicht auf. Dennoch wird in der Literatur auch in seltenen Fällen von letalen Ausgängen unter pädiatrischen SPN berichtet. Mylonas et al. beschrieb in seinem systematischen Review drei letale Ausgänge unter 261 untersuchten Patienten. Die Letalität unter den PB-Patienten erscheint dagegen deutlich ausgeprägter. Unter pädiatrischen AZK-Patienten ist dazu wenig veröffentlicht, unter Erwachsenen werden 5-Jahres Überlebensraten von 50-80% angegeben (Matos et al., 2009).

### **4.3 Prognose**

Aus der Studie wird ersichtlich, dass die SPN unter den drei Entitäten deutlich die beste Prognose unter den Tumorerkrankungen des Pankreas im Kind- und Jugendalter aufweisen. Demnach wurde ein Langzeitüberleben von 100% ermittelt mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von 24 Monaten. Die Überlebenswahrscheinlichkeit liegt selbst bei Metastasierung sowie dem Auftreten eines Rezidivs bei über 95% (Crocoli et al., 2019, Irtan et al., 2016, Mylonas et al., 2018a). Auch im Vergleich zu Erwachsenen soll die Prognose ähnlich sein (Hu et al., 2012, Leraas et al., 2018).

Die analysierte Kohorte ergab, dass das Überleben unter den PB geringer war als unter den SPN und den AZK, wobei aufgrund der geringen Anzahl unter den AZK und den PB keine aussagekräftigen 5-Jahresüberlebensraten errechnet werden konnten. Dhebri et al. wiesen ein 5-Jahres Überleben von 54% unter 153 Patienten nach, wobei Erwachsene und Kinder in die Studie mit einbezogen wurden. Bien et al. berichten in der EXPeRT-Serie von einem 5-Jahres-OS bei pädiatrischen PB von 79,4% (Bien et al., 2011). R1-Resektion, Metastasen bei Diagnosestellung sowie nicht resektable Tumoren waren bei der Analyse von Dhebri et al. mit einer signifikant schlechteren Prognose verbunden. Auch der Patient mit nicht resektablem Primärtumor sowie ein weiterer Patient mit Rezidiv des PB überlebten in der Kohorte hiesiger Studie nicht. Ein weiterer Patient mit Diagnose eines Rezidivs befindet sich aktuell in palliativer Behandlung. Sollten die Tumoren einer Operation also gut zugänglich sein und der Tumor in einer R0-Resektion entfernt werden können, so erscheint darunter die Langzeitprognose am besten (Dhebri et al., 2004, Perez et al., 2009, Lee and Hah, 2007)

Unter PB sind die kongenitalen Tumoren bzw. Tumoren bei jüngeren Patienten mit der besten Prognose verbunden, was in dieser Studie bestätigt werden kann. (Chisholm et al., 2012). Es wurden vier Patienten identifiziert, darunter ein Neugeborenes, ein 1 Monat alter Säugling sowie ein 8 Monate und ein 3-Jahre altes Kind, die keine letalen Ausgänge aufwiesen. Zwei dieser Patienten wurden allerdings nur 12 bzw. 13 Monate lang nachverfolgt und zwei weitere befinden sich in Ersttherapie. Aufgrund der Tatsache, dass im Falle eines Rezidivs bei den ersten beiden Patienten dieses dem STEP-Register aller Voraussicht nach gemeldet worden wäre, ist von einer anhaltenden Remission ausgehen. Die Diagnose bei den beiden jüngsten Patienten erfolgte als Zufallsdiagnose im Rahmen der Vorsorgeuntersuchungen, weshalb hier auch der Tumor in seinem Durchmesser nicht größer als 2cm war und früh erkannt werden konnte. Dementsprechend ist die Wahrscheinlichkeit geringer, dass bei Diagnosestellung schon Fernmetastasen vorliegen, was die bessere Prognose von Säuglingen mit PB erklären könnte.

Unter den AZK-Patienten erschien die Prognose gut. Auf Grund geringer Fallzahlen lässt sich allerdings nur schwer eine aussagekräftige Schlussfolgerung im Vergleich zu den PB hinsichtlich der Prognose ziehen. Grundsätzlich scheinen

die PB allerdings aggressiver und mit einer schlechteren Prognose verglichen mit den AZK zu verlaufen.

#### **4.3.1 Nachsorgeempfehlungen**

Aufgrund der nicht standardisierten Empfehlungen für die Nachsorge dieser Entitäten wurden die Patienten unterschiedlich nachbehandelt, was eine definitive Aussage diesbezüglich deutlich schwieriger macht. Wie unter Abschnitt 4.2. gezeigt, wurde in der Literatur von Patienten berichtet, die unter den SPN nach vielen Jahren (bis zu 10 Jahren) ein Rezidiv entwickelten, was eine langfristige Nachsorge bedeutsam macht. In den ersten zwei Jahren nach Resektion sollten alle drei Monate klinische Kontrollen sowie Ultraschalluntersuchungen durchgeführt werden. Aufgrund mitunter spät auftretender Rezidive sollte diese Diagnostik anschließend alle sechs Monate bis zehn Jahre nach Diagnosestellung fortgeführt werden. Wird nur ein R1-Resektionsstatus erreicht, so sind auch im Hinblick auf die Studie von Irtan et al. darüber hinaus regelmäßige MRT-Bildgebungen zu erwägen. Zwecks postoperativer Komplikationen ist eine adäquate Therapie obligat. Hierbei sollte besonders Rücksicht auf postoperative exokrine sowie endokrine Insuffizienzen gelegt werden und, wenn zutreffend, Asplenie-Prophylaxen entsprechend der gängigen Empfehlungen erfolgen. Letztere Empfehlungen gelten Entitäts-übergreifend.

Bien et al. (2021) haben im Zuge der EXPeRT Analyse zu PB einen Vorschlag zur standardisierten Nachsorge definiert. Diese ähnelt der Empfehlung dieser Arbeit für die SPN und sieht Ultraschall sowie MRT/CT- Untersuchungen besonders für Patienten mit R1- oder R2-Resektion alle drei Monate bis zwei Jahre nach Erstdiagnose vor. Eine langfristige Nachsorge ist hier ebenso relevant, weshalb diese Diagnostik, nebst klinischer Untersuchung, alle 6 bzw. 12 Monate für die weiteren Jahre fortgeführt werden sollte (Bien et al., 2021). Im Hinblick auf potenzielle genetische Erkrankungen, die mit weiteren Tumorerkrankungen einhergehen könnten (z.B. Beckwith-Wiedemann-Syndrom), sollten darüber hinaus auch genetische Beratungen für die Kinder und deren Familien angeboten werden (Bien et al., 2021). Das AFP sollte für PB und, falls initial positiv, auch für

AZK im Rahmen der Nachsorge als laborchemischer Parameter regelmäßig bei den Verlaufskontrollen bestimmt werden (Liu et al., 2022).

Bezüglich der AZK empfiehlt sich aufgrund der geringen Anzahl publizierter Erfahrungen eine Orientierung an der von Bien et al. publizierten Nachsorgeempfehlung für PB.

## 5 Zusammenfassung und Schlussfolgerung

Die vorliegende Arbeit basiert auf der retro- sowie prospektiven Analyse von 53 pädiatrischen Patienten mit Pankreastumoren, die zwischen 2008 und 2023 im STEP-Register (Seltene Tumorerkrankungen in der Pädiatrie) aus Deutschland, Österreich und der Schweiz erfasst wurden. Behandlungsdaten wurden systematisch durch Erhebungsbögen und Patientenakten gesammelt und ausgewertet. Einbezogen wurden Kinder und Jugendliche im Alter von 0 bis 19 Jahren mit neu diagnostizierten pankreatischen Neoplasien, ausgenommen neuroendokrine Tumoren. Die Analyse umfasste unter anderem anamnestische Daten, diagnostische Verfahren, Therapieansätze, pathologische Befunde sowie Outcomes.

Die Ergebnisse zeigen, dass pädiatrische Pankreastumoren hauptsächlich Solide-pseudopapilläre Neoplasien (SPN, n=38), Pankreatoblastome (PB, n=8) und Azinuszellkarzinome (AZK, n=6) umfassen (n=1 undifferenziertes Adenokarzinom). PB treten in dieser Kohorte häufiger bei Jungen und SPN bei Mädchen auf. Die Diagnosestellung von SPN und AZK erfolgt typischerweise im fortgeschrittenen Jugendalter, während PB häufig im frühen Kindesalter diagnostiziert werden. Klinisch stehen unspezifische Symptome wie Bauchschmerzen, Übelkeit, Erbrechen und in einigen Fällen auch der Ikterus im Vordergrund, letzteres insbesondere bei PB und AZK-Patienten dieser Kohorte in fortgeschrittenem Stadium. Fernmetastasen traten bei den SPN als low-grade maligne Tumoren nicht auf. Im Gegensatz dazu wiesen PB und AZK ein höheres Potenzial zur Metastasierung auf, insbesondere PB mit Lymphknoten- und Leber-Metastasen. Die Diagnosestellung basiert auf Laboruntersuchungen wie AFP und Lipase sowie bildgebenden Verfahren wie Sonographie und MRT, die entscheidend für die Detektion und Charakterisierung der Tumoren sind. Besonders bei nicht eindeutiger Bildmorphologie können Biopsien eine wichtige Rolle zur Diagnosestellung und passenden Therapie-/Resektionsplanung einnehmen. Auch wenn solche Probenentnahmen in dieser Kohorte komplikationslos durchgeführt werden konnten und keine Stichkanalmetastasen erfasst wurden, muss die Indikation individuell diskutiert werden.

Die SPN der Kohorte ließen sich histopathologisch durch solide und pseudopapilläre Anteile und eine niedrige Proliferationsrate sowie immunhistochemisch durch Marker wie CD10 und Beta-Catenin gut von den anderen Entitäten abgrenzen. Histopathologisch sowie immunhistochemisch präsentieren sich die PB und AZK in der Analyse der Kohorte ähnlich; PB scheinen immunhistochemisch eher durch Synaptophysin, AZK eher durch Trypsin und Chymotrypsin charakterisiert zu werden. Die Proliferationsrate war bei PB signifikant höher als bei SPN und AZK. Im Rahmen zukünftiger molekulargenetischer Analysen beider Tumorentitäten könnten sich weitere Differenzierungsmerkmale ergeben. Molekulargenetisch zeigt die Auswertung unter den SPN häufig Mutationen im *CTNNB1*-Gen, was zu einer Blockierung des Abbaus von Beta-Catenin führt, und den Wnt-Signalweg aktiviert.

Therapeutisch liegt das Ziel auf der vollständigen Entfernung des Tumors. Ausmaß und Technik der Resektion werden durch die Lokalisation und Größe des Tumors bestimmt. Chemotherapeutisch kamen adjuvant als auch neoadjuvant unter anderem PLADO (Cisplatin/Doxorubicin) und ICE (Ifosfamid, Cis-/Carboplatin, Etoposid) sowie FOLFOX zum Einsatz. Gezielte Therapieansätze auf Basis molekularer Diagnostik wurden nicht verwendet.

Die Prognose zeigt sich unter den SPN am besten (100%) und unter den PB am schlechtesten (25% verstorben, weitere 25% mit Rezidiv), wobei eine langfristige Nachsorge bei allen Entitäten notwendig ist, um auch späte Rezidive zu detektieren.

Schlussfolgernd kann die umfassende klinische und pathologische Charakterisierung der verschiedenen Pankreastumoren bei Kindern und Jugendlichen im Rahmen dieser Arbeit einen wichtigen Beitrag zur besseren Differenzierung der Tumorentitäten liefern. Auch kann ein Beitrag zur Therapieoptimierung durch Vergleich der Therapieschemata sowie der Nachsorge gegeben werden.

## **5.1 Ausblick**

Perspektivisch ist für den weiteren wissenschaftlichen Fortschritt internationale Zusammenarbeit gefragt, um angesichts der Seltenheit dieser Tumoren noch umfangreichere Daten zu sammeln und Entwicklung klinischer Studien zu fördern. Auch die Etablierung standardisierter Diagnostik- und Nachsorgeprotokolle sind hierbei essentiell.

Für die Zukunft der Versorgung pädiatrischer Patienten mit Pankreastumoren eröffnen sich auch weitere Optionen: mittels molekulargenetischer Charakterisierung könnte die Diagnosestellung besonders bei den PB und den AZK optimiert sowie molekular-basierte Therapiestrategien identifiziert werden. Die Zukunft könnte somit durch Fortschritte in der personalisierten Medizin geprägt sein, welche individuelle Therapieansätze abgestimmt auf genetische Profile und tumorbiologische Merkmale der Patienten ermöglicht.

## **5.2 Limitation**

Die Studie charakterisiert sich durch einen retrospektiven Charakter, bei der vorhandene Behandlungsdaten von prospektiv im STEP-Register eingeschlossenen Patienten ausgewertet wurden. Dies macht aussagekräftige Empfehlungen hinsichtlich eines besseren Diagnostik- sowie Therapieregimes für die Patienten schwierig, da Diagnostik (Parameter, Untersuchungszeitpunkte), Therapie und Nachsorge nicht uniform waren. Darüber hinaus handelt es sich bei diese Tumorentitäten um sehr seltene Tumoren; die Fallzahl erschwert dabei signifikante Aussagen zum Beispiel hinsichtlich der Identifizierung von Unterschieden zwischen den Entitäten. Auch konnten trotz intensiver Nachforschung teils fehlende Daten wie bspw. Molekulargenetik nicht für alle Patienten ausgewertet werden, was primär an dem retrospektiven Charakter dieser Studie lag. Breite prospektive sowie experimentelle Studien stellen aufgrund geringer Fallzahlen eine große Hürde dar und scheinen bis heute noch schwer umsetzbar zu sein.

## 6 Literaturverzeichnis

- ABIDOYE, O., CHO, Y. M., BHUSHAN, S., ADEWUNMI, C. & CHOUDHURY, H. 2023. Trends in pancreatic cancer incidence and mortality in the United States from 2000 to 2019; a SEER based study. *F1000Research*, 12, 15.
- ABRAHAM, S. C., KLIMSTRA, D. S., WILENTZ, R. E., YEO, C. J., CONLON, K., BRENNAN, M., CAMERON, J. L., WU, T. T. & HRUBAN, R. H. 2002a. Solid-pseudopapillary tumors of the pancreas are genetically distinct from pancreatic ductal adenocarcinomas and almost always harbor beta-catenin mutations. *Am J Pathol*, 160, 1361-9.
- ABRAHAM, S. C., WU, T. T., HRUBAN, R. H., LEE, J. H., YEO, C. J., CONLON, K., BRENNAN, M., CAMERON, J. L. & KLIMSTRA, D. S. 2002b. Genetic and immunohistochemical analysis of pancreatic acinar cell carcinoma: frequent allelic loss on chromosome 11p and alterations in the APC/beta-catenin pathway. *Am J Pathol*, 160, 953-62.
- ABRAHAM, S. C., WU, T. T., KLIMSTRA, D. S., FINN, L. S., LEE, J. H., YEO, C. J., CAMERON, J. L. & HRUBAN, R. H. 2001. Distinctive molecular genetic alterations in sporadic and familial adenomatous polyposis-associated pancreatoblastomas : frequent alterations in the APC/beta-catenin pathway and chromosome 11p. *Am J Pathol*, 159, 1619-27.
- ACHAJEW, A., BRECHT, I. B., RADESPIEL-TRÖGER, M., MEYER, M., METZLER, M., BREMENSCHORFER, C., SPIX, C., ERDMANN, F., SCHNEIDER, D. T. & ABELE, M. 2022. Rare pediatric tumors in Germany - not as rare as expected: a study based on data from the Bavarian Cancer Registry and the German Childhood Cancer Registry. *Eur J Pediatr*, 181, 2723-2730.
- AHUALLI, J. 2007. The double duct sign. *Radiology*, 244, 314-5.
- ALI, H., PAMARTHY, R., VALLABHANENI, M., SARFRAZ, S., ALI, H. & RAFIQUE, H. 2021. Pancreatic cancer incidence trends in the United States from 2000-2017: Analysis of Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) database. *F1000Res*, 10, 529.
- ARDENGH, J. C., LOPES, C. V., VENCO, F. E. & MACHADO, M. A. 2021. Diagnosis of pancreatic solid pseudopapillary neoplasms using cell-blocks and immunohistochemical evaluation of endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration biopsy specimens. *Cytopathology*, 32, 50-56.
- BEGER, H. G., GANSAUGE, F., SIECH, M., SCHWARZ, M. & POCH, B. 2008. Duodenum-preserving total pancreatic head resection for cystic neoplastic lesions in the head of the pancreas. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*, 15, 149-56.
- BELLETRUTTI, M. J., BIGAM, D., BHARGAVA, R. & GRUNDY, P. 2013. Use of gemcitabine with multi-stage surgical resection as successful second-line treatment of metastatic pancreatoblastoma. *J Pediatr Hematol Oncol*, 35, e7-10.
- BELLIZZI, A. M. & STELOW, E. B. 2009. Pancreatic cytopathology: a practical approach and review. *Arch Pathol Lab Med*, 133, 388-404.
- BENHAMIDA, J. K., VYAS, M., TANAKA, A., WANG, L., BAHRAMI, A., OZCAN, K., BASTURK, O., VILLAFANIA, L., MATA, D. A., EL JABBOUR, T., SELENICA, P., ROEHRL, M. H. A., WEIGELT, B., REIS-FILHO, J. S., SCALTRITI, M. & KLIMSTRA, D. S. 2022. Pancreatoblastomas and mixed and pure acinar cell carcinomas share epigenetic signatures distinct from other neoplasms of the pancreas. *Mod Pathol*, 35, 956-961.
- BERGER, A. K., MUGHAL, S. S., ALLGÄUER, M., SPRINGFELD, C., HACKERT, T., WEBER, T. F., NAUMANN, P., HUTTER, B., HORAK, P., JAHN, A., SCHRÖCK, E., HAAG, G. M., APOSTOLIDIS, L., JÄGER, D., STENZINGER, A., FRÖHLING, S., GLIMM, H. & HEINING, C. 2020. Metastatic adult pancreatoblastoma: Multimodal treatment and molecular characterization of a very rare disease. *Pancreatology*, 20, 425-432.
- BERGMANN, F., AULMANN, S., SIPOS, B., KLOOR, M., VON HEYDEBRECK, A., SCHWEIPERT, J., HARJUNG, A., MAYER, P., HARTWIG, W., MOLDENHAUER, G., CAPPER, D., DYCKHOFF,

- G., FREIER, K., HERPEL, E., SCHLEIDER, A., SCHIRMACHER, P., MECHTERSHEIMER, G., KLÖPPEL, G. & BLÄKER, H. 2014. Acinar cell carcinomas of the pancreas: a molecular analysis in a series of 57 cases. *Virchows Arch*, 465, 661-72.
- BERGSTRAESSER, E., OHNACKER, H., STAMM, B., ANGST, R., IMBACH, P. & GNEHM, H. E. 1998. "Pancreatoblastoma in childhood: the role of alpha-fetoprotein". *Med Pediatr Oncol*, 30, 126-7.
- BIEN, E., GODZINSKI, J., DALL'IGNA, P., DEFACHELLES, A. S., STACHOWICZ-STENCEL, T., ORBACH, D., BISOGNO, G., CECCHETTO, G., WARMANN, S., ELLERKAMP, V., BRENNAN, B., BALCERSKA, A., RAPALA, M., BRECHT, I., SCHNEIDER, D. & FERRARI, A. 2011. Pancreatoblastoma: a report from the European cooperative study group for paediatric rare tumours (EXPERT). *Eur J Cancer*, 47, 2347-52.
- BIEN, E., ROGANOVIC, J., KRAWCZYK, M. A., GODZINSKI, J., ORBACH, D., CECCHETTO, G., BARTHLEN, W., DEFACHELLES, A. S., FERRARI, A., WELDON, C. B., BRECHT, I. B., SCHNEIDER, D. T., BISOGNO, G., KOLENOVA, A., BEN-AMI, T., MARTINOVA, K., VIRGONE, C., STACHOWICZ-STENCEL, T., KACHANOV, D. & REGUERRE, Y. 2021. Pancreatoblastoma in children: EXPERT/PARTNER diagnostic and therapeutic recommendations. *Pediatr Blood Cancer*, 68 Suppl 4, e29112.
- 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.
- BOLASCO, G., CAPRIATI, T., GRIMALDI, C., MONTI, L., DE PASQUALE, M. D., PATERA, I. P., SPADA, M., MAGGIORE, G. & DIAMANTI, A. 2021. Long-term outcome of pancreatic function following oncological surgery in children: Institutional experience and review of the literature. *World J Clin Cases*, 9, 7340-7349.
- BRECHT, I. B., BREMENSCHDORFER, 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., SCHNEIDER, D. T., KLÖPPEL, G., VON SCHWEINITZ, D., BARTHLEN, W. & HAMRE, M. R. 2011. Malignant pancreatic tumors in children and young adults: evaluation of 228 patients identified through the Surveillance, Epidemiology, and End Result (SEER) database. *Klin Padiatr*, 223, 341-5.
- BRILLANTINO, C., ROSSI, E., PIRISI, P., GAGLIONE, G., ERRICO, M. E., MINELLI, R., MENNA, B. F., ZECCOLINI, R. & ZECCOLINI, M. 2021. Pseudopapillary solid tumour of the pancreas in paediatric age: description of a case report and review of the literature. *J Ultrasound*.
- CAIRO, S., ARMENGOL, C., DE REYNIÈS, A., WEI, Y., THOMAS, E., RENARD, C. A., GOGA, A., BALAKRISHNAN, A., SEMERARO, M., GRESH, L., PONTOGLIO, M., STRICK-MARCHAND, H., LEVILLAYER, F., NOUET, Y., RICKMAN, D., GAUTHIER, F., BRANCHEREAU, S., BRUGIÈRES, L., LAITHIER, V., BOUVIER, R., BOMAN, F., BASSO, G., MICHIELS, J. F., HOFMAN, P., ARBEZ-GINDRE, F., JOUAN, H., ROUSSELET-CHAPEAU, M. C., BERREBI, D., MARCELLIN, L., PLENAT, F., ZACHAR, D., JOUBERT, M., SELVES, J., PASQUIER, D., BIOULAC-SAGE, P., GROTZER, M., CHILDS, M., FABRE, M. & BUENDIA, M. A. 2008. Hepatic stem-like phenotype and interplay of Wnt/beta-catenin and Myc signaling in aggressive childhood liver cancer. *Cancer Cell*, 14, 471-84.
- CALIMANO-RAMIREZ, L. F., DAOUD, T., GOPIREDDY, D. R., MORANI, A. C., WATERS, R., GUMUS, K., KLEKERS, A. R., BHOSALE, P. R. & VIRARKAR, M. K. 2022. Pancreatic acinar cell carcinoma: A comprehensive review. *World J Gastroenterol*, 28, 5827-5844.

- CALVANI, J., LOPEZ, P., SARNACKI, S., MOLINA, T. J., GIBALT, L., FABRE, M., SCHARFMANN, R., CAPITO, C. & GALMICHE, L. 2019. Solid pseudopapillary neoplasms of the pancreas do not express major pancreatic markers in pediatric patients. *Hum Pathol*, 83, 29-35.
- CANTISANI, V., MORTELE, K. J., LEVY, A., GLICKMAN, J. N., RICCI, P., PASSARIELLO, R., ROS, P. R. & SILVERMAN, S. G. 2003. MR imaging features of solid pseudopapillary tumor of the pancreas in adult and pediatric patients. *AJR Am J Roentgenol*, 181, 395-401.
- CHEN, X., CHEN, W., ZHANG, Y., AN, Y. & ZHANG, X. 2020. Short-Term Outcomes of Laparoscopic Duodenum-Preserving Total Pancreatic Head Resection Compared with Laparoscopic Pancreaticoduodenectomy for the Management of Pancreatic-Head Benign or Low-Grade Malignant Lesions. *Med Sci Monit*, 26, e927248.
- CHIOU, Y.-Y., CHIANG, J.-H., HWANG, J.-I., YEN, C.-H., TSAY, S.-H. & CHANG, C.-Y. 2004. Acinar cell carcinoma of the pancreas: clinical and computed tomography manifestations. *Journal of computer assisted tomography*, 28, 180-186.
- CHISHOLM, K. M., HSU, C. H., KIM, M. J., RANGASWAMI, A. & GRAY HAZARD, F. K. 2012. Congenital pancreatoblastoma: report of an atypical case and review of the literature. *J Pediatr Hematol Oncol*, 34, 310-5.
- CHMIELECKI, J., HUTCHINSON, K. E., FRAMPTON, G. M., CHALMERS, Z. R., JOHNSON, A., SHI, C., ELVIN, J., ALI, S. M., ROSS, J. S., BASTURK, O., BALASUBRAMANIAN, S., LIPSON, D., YELENSKY, R., PAO, W., MILLER, V. A., KLIMSTRA, D. S. & STEPHENS, P. J. 2014. Comprehensive genomic profiling of pancreatic acinar cell carcinomas identifies recurrent RAF fusions and frequent inactivation of DNA repair genes. *Cancer Discov*, 4, 1398-405.
- CHO, Y. J., NAMGOONG, J. M., KIM, D. Y., KIM, S. C. & KWON, H. H. 2019. Suggested Indications for Enucleation of Solid Pseudopapillary Neoplasms in Pediatric Patients. *Front Pediatr*, 7, 125.
- CHOI, S. H., KIM, S. M., OH, J. T., PARK, J. Y., SEO, J. M. & LEE, S. K. 2006. Solid pseudopapillary tumor of the pancreas: a multicenter study of 23 pediatric cases. *J Pediatr Surg*, 41, 1992-5.
- CHUNG, E. M., TRAVIS, M. D. & CONRAN, R. M. 2006. Pancreatic tumors in children: radiologic-pathologic correlation. *Radiographics*, 26, 1211-38.
- CINGOLANI, N., SHACO-LEVY, R., FARRUGGIO, A., KLIMSTRA, D. S. & ROSAI, J. 2000. Alpha-fetoprotein production by pancreatic tumors exhibiting acinar cell differentiation: study of five cases, one arising in a mediastinal teratoma. *Hum Pathol*, 31, 938-44.
- CONLON, K. C., KLIMSTRA, D. S. & BRENNAN, M. F. 1996. Long-term survival after curative resection for pancreatic ductal adenocarcinoma. Clinicopathologic analysis of 5-year survivors. *Ann Surg*, 223, 273-9.
- CRAMER, S., MARCUS, M. A., RAMKISSOON, S., SZABO, S. & PRESSEY, J. G. 2020. Pediatric BRAF (V600E)-Mutated Pancreatic Acinar Cell Carcinoma With Complete and Durable Response to Dabrafenib and Trametinib. *JCO Precis Oncol*, 4, 801-805.
- CROCOLI, A., GRIMALDI, C., VIRGONE, C., DE PASQUALE, M. D., CECCHETTO, G., CESARO, S., BISOGNO, G., CECINATI, V., NARCISO, A., ALBERTI, D., FERRARI, A., DALL'IGNA, P., SPADA, M. & INSERRA, A. 2019. Outcome after surgery for solid pseudopapillary pancreatic tumors in children: Report from the TREP project-Italian Rare Tumors Study Group. *Pediatr Blood Cancer*, 66, e27519.
- CUGLIEVAN, B., SUBBIAH, V., WANG, H., MORANI, A., MERIC-BERNSTAM, F., HOLLA, V. & HERZOG, C. E. 2018. Response to Mammalian Target of Rapamycin-Based Therapy and Incidental Finding of Lynch Syndrome in a Patient With Solid Pseudopapillary Neoplasm of the Pancreas With AKT1\_E17K Mutation. *JCO Precis Oncol*, 2.
- DALL'IGNA, P., CECCHETTO, G., BISOGNO, G., CONTE, M., CHIESA, P. L., D'ANGELO, P., DE LEONARDIS, F., DE SALVO, G., FAVINI, F. & FERRARI, A. 2010. Pancreatic tumors in

- children and adolescents: the Italian TREP project experience. *Pediatr Blood Cancer*, 54, 675-80.
- DÉFACHELLES, A. S., MARTIN DE LASSALLE, E., BOUTARD, P., NELKEN, B., SCHNEIDER, P. & PATTE, C. 2001. Pancreatoblastoma in childhood: clinical course and therapeutic management of seven patients. *Med Pediatr Oncol*, 37, 47-52.
- DHEBRI, A., CONNOR, S., CAMPBELL, F., GHANEH, P., SUTTON, R. & NEOPTOLEMOS, J. 2004. Diagnosis, treatment and outcome of pancreatoblastoma. *Pancreatology*, 4, 441-453.
- DIACONESCU, S., GÎLCĂ-BLANARIU, G. E., POAMANEAGRA, S., MARGINEAN, O., PADURARU, G. & STEFANESCU, G. 2021. Could the burden of pancreatic cancer originate in childhood? *World J Gastroenterol*, 27, 5322-5340.
- DINARVAND, P. & LAI, J. 2017. Solid pseudopapillary neoplasm of the pancreas: a rare entity with unique features. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*, 141, 990-995.
- DOWNES, D. P., DAURIO, N. A., MCLAREN, D. G., CARRINGTON, P., PREVIS, S. F. & WILLIAMS, K. B. 2020. Impact of Extracellular Fatty Acids and Oxygen Tension on Lipid Synthesis and Assembly in Pancreatic Cancer Cells. *ACS Chem Biol*, 15, 1892-1900.
- DUORUI, N., SHI, B., ZHANG, T., CHEN, C., FANG, C., YUE, Z., WU, P., WU, Z., HUANG, X. & LI, M. 2020. The contemporary trend in worsening prognosis of pancreatic acinar cell carcinoma: A population-based study. *PLoS One*, 15, e0243164.
- ELLERKAMP, V., WARMANN, S. W., VORWERK, P., LEUSCHNER, I. & FUCHS, J. 2012. Exocrine pancreatic tumors in childhood in Germany. *Pediatr Blood Cancer*, 58, 366-71.
- ERDMANN, F., KAATSCH, P., GRABOW, D. & SPIX, C. 2020. German Childhood Cancer Registry-Annual Report 2019 (1980-2018). *Institute of medical biostatistics, epidemiology and informatics (IMBEI) at the University Medical Center of the Johannes Gutenberg University Mainz*.
- ESPOSITO, C., DE LAGAUSIE, P., ESCOLINO, M., SAXENA, A., HOLCOMB, G. W., 3RD, SETTIMI, A., BECMEUR, F. & VAN DER ZEE, D. 2017. Laparoscopic Resection of Pancreatic Tumors in Children: Results of a Multicentric Survey. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*, 27, 533-538.
- FAHRMANN, J. F., BANTIS, L. E., CAPELLO, M., SCELO, G., DENNISON, J. B., PATEL, N., MURAGE, E., VYKOUKAL, J., KUNDNANI, D. L., FORETOVA, L., FABIANOVA, E., HOLCATOVA, I., JANOUT, V., FENG, Z., YIP-SCHNEIDER, M., ZHANG, J., BRAND, R., TAGUCHI, A., MAITRA, A., BRENNAN, P., MAX SCHMIDT, C. & HANASH, S. 2019. A Plasma-Derived Protein-Metabolite Multiplexed Panel for Early-Stage Pancreatic Cancer. *J Natl Cancer Inst*, 111, 372-379.
- FAIS, P. O., CARRICABURU, E., SARNACKI, S., BERREBI, D., ORBACH, D., BAUDOIN, V. & DE LAGAUSIE, P. 2009. Is laparoscopic management suitable for solid pseudo-papillary tumors of the pancreas? *Pediatr Surg Int*, 25, 617-21.
- FERRARI, A., BISOGNO, G., DE SALVO, G. L., INDOLFI, P., PERILONGO, G. & CECCHETTO, G. 2007. The challenge of very rare tumours in childhood: the Italian TREP project. *Eur J Cancer*, 43, 654-9.
- 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.
- FRANTZ, V. K. 1959. Papillary tumors of the pancreas: Benign or malignant? Tumors of the pancreas. *Atlas of tumor pathology, section 7*, 27, 32-33.
- FURLAN, D., SAHNANE, N., BERNASCONI, B., FRATTINI, M., TIBILETTI, M. G., MOLINARI, F., MARANDO, A., ZHANG, L., VANOLI, A., CASNEDI, S., ADSAY, V., NOTOHARA, K.,

- ALBARELLO, L., ASIOLI, S., SESSA, F., CAPELLA, C. & LA ROSA, S. 2014. APC alterations are frequently involved in the pathogenesis of acinar cell carcinoma of the pancreas, mainly through gene loss and promoter hypermethylation. *Virchows Arch*, 464, 553-64.
- FURUKAWA, T., SAKAMOTO, H., TAKEUCHI, S., AMERI, M., KUBOKI, Y., YAMAMOTO, T., HATORI, T., YAMAMOTO, M., SUGIYAMA, M., OHIKE, N., YAMAGUCHI, H., SHIMIZU, M., SHIBATA, N., SHIMIZU, K. & SHIRATORI, K. 2015. Whole exome sequencing reveals recurrent mutations in BRCA2 and FAT genes in acinar cell carcinomas of the pancreas. *Sci Rep*, 5, 8829.
- GANEPOLA, G. A., GRITSMAN, A. Y., ASIMAKOPOULOS, N. & YIENGPRUKSAWAN, A. 1999. Are pancreatic tumors hormone dependent?: A case report of unusual, rapidly growing pancreatic tumor during pregnancy, its possible relationship to female sex hormones, and review of the literature. *Am Surg*, 65, 105-11.
- GARDNER, T. B., HESSAMI, N., SMITH, K. D., RIPPLE, G. H., BARTH, R. J., KLIBANSKY, D. A., COLACCHIO, T. A., ZAKI, B., TSAPAKOS, M. J., SURIWINATA, A. A., PUTRA, J., TSONGALIS, G. J., MODY, K., GORDON, S. R. & PIPAS, J. M. 2014. The effect of neoadjuvant chemoradiation on pancreatic cancer-associated diabetes mellitus. *Pancreas*, 43, 1018-21.
- GENKINGER, J. M., SPIEGELMAN, D., ANDERSON, K. E., BERGKVIST, L., BERNSTEIN, L., VAN DEN BRANDT, P. A., ENGLISH, D. R., FREUDENHEIM, J. L., FUCHS, C. S., GILES, G. G., GIOVANNUCCI, E., HANKINSON, S. E., HORN-ROSS, P. L., LEITZMANN, M., MÄNNISTÖ, S., MARSHALL, J. R., MCCULLOUGH, M. L., MILLER, A. B., REDING, D. J., ROBIEN, K., ROHAN, T. E., SCHATZKIN, A., STEVENS, V. L., STOLZENBERG-SOLOMON, R. Z., VERHAGE, B. A., WOLK, A., ZIEGLER, R. G. & SMITH-WARNER, S. A. 2009. Alcohol intake and pancreatic cancer risk: a pooled analysis of fourteen cohort studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 18, 765-76.
- GHAFFARIAN, A. A., BOOK, L. & MEYERS, R. L. 2018. Liver transplant for metastatic pancreatoblastoma: 7-year event-free survival after chemotherapy, pancreatectomy, complete hepatectomy, and liver transplant. *Pediatr Transplant*, 22.
- GLICK, R. D., PASHANKAR, F. D., PAPPO, A. & LAQUAGLIA, M. P. 2012. Management of pancreatoblastoma in children and young adults. *J Pediatr Hematol Oncol*, 34 Suppl 2, S47-50.
- GU, W. Z., ZOU, C. C., ZHAO, Z. Y., LIANG, L. & TANG, H. F. 2008. Childhood pancreatoblastoma: clinical features and immunohistochemistry analysis. *Cancer Lett*, 264, 119-26.
- GUO, N., ZHOU, Q. B., CHEN, R. F., ZOU, S. Q., LI, Z. H., LIN, Q., WANG, J. & CHEN, J. S. 2011. Diagnosis and surgical treatment of solid pseudopapillary neoplasm of the pancreas: analysis of 24 cases. *Can J Surg*, 54, 368-74.
- HACKENG, W. M., HRUBAN, R. H., OFFERHAUS, G. J. & BROSENS, L. A. 2016. Surgical and molecular pathology of pancreatic neoplasms. *Diagn Pathol*, 11, 47.
- HART, P. A., BELLIN, M. D., ANDERSEN, D. K., BRADLEY, D., CRUZ-MONSERRATE, Z., FORSMARK, C. E., GOODARZI, M. O., HABTEZION, A., KORC, M., KUDVA, Y. C., PANDOL, S. J., YADAV, D. & CHARI, S. T. 2016. Type 3c (pancreatogenic) diabetes mellitus secondary to chronic pancreatitis and pancreatic cancer. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 1, 226-237.
- HATA, T., SUENAGA, M., MARCHIONNI, L., MACGREGOR-DAS, A., YU, J., SHINDO, K., TAMURA, K., HRUBAN, R. H. & GOGGINS, M. 2018. Genome-Wide Somatic Copy Number Alterations and Mutations in High-Grade Pancreatic Intraepithelial Neoplasia. *Am J Pathol*, 188, 1723-1733.
- HAUSMANN, S., KONG, B., MICHALSKI, C., ERKAN, M. & FRIESS, H. 2014. The role of inflammation in pancreatic cancer. *Adv Exp Med Biol*, 816, 129-51.

- HIPPERT, F., DESING, L., DIEZ, S., WITOWSKI, A., BERNBECK, B., ABELE, M., SEITZ, C., ERDMANN, F., BRECHT, I. & SCHNEIDER, D. T. 2022. Rare Tumors in Children and Adolescents - the STEP Working Group's Evolution to a Prospective Registry. *Klin Padiatr*, 234, 146-153.
- HOLEN, K. D., KLIMSTRA, D. S., HUMMER, A., GONEN, M., CONLON, K., BRENNAN, M. & SALTZ, L. B. 2002. Clinical characteristics and outcomes from an institutional series of acinar cell carcinoma of the pancreas and related tumors. *J Clin Oncol*, 20, 4673-8.
- HONORE, C., GOERE, D., DARTIGUES, P., BURTIN, P., DUMONT, F. & ELIAS, D. 2012. Peritoneal carcinomatosis from solid pseudopapillary neoplasm (Frantz's tumour) of the pancreas treated with HIPEC. *Anticancer Res*, 32, 1069-73.
- HOORENS, A., LEMOINE, N. R., MCLELLAN, E., MOROHOSHI, T., KAMISAWA, T., HEITZ, P. U., STAMM, B., RÜSCHOFF, J., WIEDENMANN, B. & KLÖPPEL, G. 1993. Pancreatic acinar cell carcinoma. An analysis of cell lineage markers, p53 expression, and Ki-ras mutation. *Am J Pathol*, 143, 685-98.
- HORIE, A., YANO, Y., KOTOO, Y. & MIWA, A. 1977. Morphogenesis of pancreatoblastoma, infantile carcinoma of the pancreas. Report of two cases. *Cancer*, 39, 247-254.
- HU, S., LIN, X., SONG, Q. & CHEN, K. 2012. Solid pseudopapillary tumour of the pancreas in children: clinical and computed tomography manifestation. *Radiol Med*, 117, 1242-9.
- HUA, C., SHU, X. K. & LEI, C. 1996. Pancreatoblastoma: a histochemical and immunohistochemical analysis. *J Clin Pathol*, 49, 952-4.
- HUANG, S. C., WU, T. H., CHEN, C. C. & CHEN, T. C. 2013. Spontaneous rupture of solid pseudopapillary neoplasm of the pancreas during pregnancy. *Obstet Gynecol*, 121, 486-8.
- HUANG, Y., YANG, W., HU, J., ZHU, Z., QIN, H., HAN, W. & WANG, H. 2019. Diagnosis and treatment of pancreatoblastoma in children: a retrospective study in a single pediatric center. *Pediatr Surg Int*, 35, 1231-1238.
- HÜTTNER, F. J., FITZMAURICE, C., SCHWARZER, G., SEILER, C. M., ANTES, G., BÜCHLER, M. W. & DIENER, M. K. 2016. Pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy (pp Whipple) versus pancreaticoduodenectomy (classic Whipple) for surgical treatment of periampullary and pancreatic carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev*, 2, Cd006053.
- HWANG, J., KIM, D. Y., KIM, S. C., NAMGOONG, J. M. & HONG, S. M. 2014. Solid-pseudopapillary neoplasm of the pancreas in children: can we predict malignancy? *J Pediatr Surg*, 49, 1730-3.
- INOUE, T., NISHI, Y., OKUMURA, F., MIZUSHIMA, T., NISHIE, H., IWASAKI, H., ANBE, K., OZEKI, T., KACHI, K., FUKUSADA, S., SUZUKI, Y., MIZUNO, A., KAJIKAWA, M., WATANABE, K. & SANO, H. 2015. Solid pseudopapillary neoplasm of the pancreas associated with familial adenomatous polyposis. *Intern Med*, 54, 1349-55.
- IODICE, S., GANDINI, S., MAISONNEUVE, P. & LOWENFELS, A. B. 2008. Tobacco and the risk of pancreatic cancer: a review and meta-analysis. *Langenbecks Arch Surg*, 393, 535-45.
- IRTAN, S., GALMICHE-ROLLAND, L., ELIE, C., ORBACH, D., SAUVANET, A., ELIAS, D., GUÉRIN, F., COZE, C., FAURE-CONTER, C., BECMEUR, F., DEMARCHE, M., GALIFER, R. B., GALLOY, M. A., PODEVIN, G., AUBERT, D., PIOLAT, C., DE LAGAUSIE, P. & SARNACKI, S. 2016. Recurrence of Solid Pseudopapillary Neoplasms of the Pancreas: Results of a Nationwide Study of Risk Factors and Treatment Modalities. *Pediatr Blood Cancer*, 63, 1515-21.
- ISOBE, T., SEKI, M., YOSHIDA, K., SEKIGUCHI, M., SHIOZAWA, Y., SHIRAISHI, Y., KIMURA, S., YOSHIDA, M., INOUE, Y., YOKOYAMA, A., KAKIUCHI, N., SUZUKI, H., KATAOKA, K., SATO, Y., KAWAI, T., CHIBA, K., TANAKA, H., SHIMAMURA, T., KATO, M., IGUCHI, A., HAMA, A., TAGUCHI, T., AKIYAMA, M., FUJIMURA, J., INOUE, A., ITO, T., DEGUCHI, T., KIYOTANI, C., IEHARA, T., HOSOI, H., OKA, A., SANADA, M., TANAKA, Y., HATA, K.,

- MIYANO, S., OGAWA, S. & TAKITA, J. 2018. Integrated Molecular Characterization of the Lethal Pediatric Cancer Pancreatoblastoma. *Cancer Res*, 78, 865-876.
- JÄKEL, C., BERGMANN, F., TOTH, R., ASSENOV, Y., VAN DER DUIN, D., STROBEL, O., HANK, T., KLÖPPEL, G., DORRELL, C., GROMPE, M., MOSS, J., DOR, Y., SCHIRMACHER, P., PLASS, C., POPANDA, O. & SCHMEZER, P. 2017. Genome-wide genetic and epigenetic analyses of pancreatic acinar cell carcinomas reveal aberrations in genome stability. *Nat Commun*, 8, 1323.
- JENTZSCH, C., FUCHS, J., AGAIMY, A., VOKUHL, C., ESCHERICH, G., BLATTMANN, C., WARMANN, S. W., SCHMIDT, A., SCHÄFER, J., BRECHT, I. B., SCHNEIDER, D. T. & ABELE, M. 2023. Solid pseudopapillary neoplasms of the pancreas in childhood and adolescence-an analysis of the German Registry for Rare Pediatric Tumors (STEP). *Eur J Pediatr*.
- JIAO, Y., YONESCU, R., OFFERHAUS, G. J., KLIMSTRA, D. S., MAITRA, A., ESHLEMAN, J. R., HERMAN, J. G., POH, W., PELOSOF, L., WOLFGANG, C. L., VOGELSTEIN, B., KINZLER, K. W., HRUBAN, R. H., PAPADOPOULOS, N. & WOOD, L. D. 2014. Whole-exome sequencing of pancreatic neoplasms with acinar differentiation. *J Pathol*, 232, 428-35.
- JUNG, S. E., KIM, D. Y., PARK, K. W., LEE, S. C., JANG, J. J. & KIM, W. K. 1999. Solid and papillary epithelial neoplasm of the pancreas in children. *World J Surg*, 23, 233-6.
- KANG, C. M., CHOI, S. H., KIM, S. C., LEE, W. J., CHOI, D. W. & KIM, S. W. 2014. Predicting recurrence of pancreatic solid pseudopapillary tumors after surgical resection: a multicenter analysis in Korea. *Ann Surg*, 260, 348-55.
- KERR, N. J., FUKUZAWA, R., REEVE, A. E. & SULLIVAN, M. J. 2002. Beckwith-Wiedemann syndrome, pancreatoblastoma, and the wnt signaling pathway. *Am J Pathol*, 160, 1541-2; author reply 1542.
- KIM, C. W., HAN, D. J., KIM, J., KIM, Y. H., PARK, J. B. & KIM, S. C. 2011. Solid pseudopapillary tumor of the pancreas: can malignancy be predicted? *Surgery*, 149, 625-34.
- KIM, M. J., JANG, S. J. & YU, E. 2008. Loss of E-cadherin and cytoplasmic-nuclear expression of beta-catenin are the most useful immunoprofiles in the diagnosis of solid-pseudopapillary neoplasm of the pancreas. *Hum Pathol*, 39, 251-8.
- KINZLER, K. W., BIGNER, S. H., BIGNER, D. D., TRENT, J. M., LAW, M. L., O'BRIEN, S. J., WONG, A. J. & VOGELSTEIN, B. 1987. Identification of an amplified, highly expressed gene in a human glioma. *Science*, 236, 70-3.
- KLIMSTRA, D. S. & ADSAY, V. 2016. Acinar neoplasms of the pancreas-A summary of 25 years of research. *Semin Diagn Pathol*, 33, 307-18.
- KLIMSTRA, D. S., HEFFESS, C. S., OERTEL, J. E. & ROSAI, J. 1992. Acinar cell carcinoma of the pancreas. A clinicopathologic study of 28 cases. *Am J Surg Pathol*, 16, 815-37.
- KLIMSTRA, D. S., PITMAN, M. B. & HRUBAN, R. H. 2009. An algorithmic approach to the diagnosis of pancreatic neoplasms. *Arch Pathol Lab Med*, 133, 454-64.
- KLIMSTRA, D. S., WENIG, B. M., ADAIR, C. F. & HEFFESS, C. S. 1995. Pancreatoblastoma. A clinicopathologic study and review of the literature. *Am J Surg Pathol*, 19, 1371-89.
- KLIMSTRA, D. S., WENIG, B. M. & HEFFESS, C. S. 2000. Solid-pseudopapillary tumor of the pancreas: a typically cystic carcinoma of low malignant potential. *Semin Diagn Pathol*, 17, 66-80.
- KOLBEINSSON, H. M., CHANDANA, S., WRIGHT, G. P. & CHUNG, M. 2023. Pancreatic Cancer: A Review of Current Treatment and Novel Therapies. *J Invest Surg*, 36, 2129884.
- KOMINAMI, A., FUJINO, M., MURAKAMI, H. & ITO, M. 2014.  $\beta$ -catenin mutation in ovarian solid pseudopapillary neoplasm. *Pathol Int*, 64, 460-4.
- KOVLER, M. L., BECKMAN, R. M., GOLDSTEIN, S. D. & STEWART, D. 2019. Laparoscopic Spleen-Preserving Distal Pancreatectomy for Solid Pseudopapillary Neoplasm in Adolescents. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*, 29, 1372-1377.

- KRYKLYVA, V., HAJ MOHAMMAD, N., MORSINK, F. H. M., LIGTENBERG, M. J. L., OFFERHAUS, G. J. A., NAGTEGAAL, I. D., DE LENG, W. W. J. & BROSENS, L. A. A. 2019. Pancreatic acinar cell carcinoma is associated with BRCA2 germline mutations: a case report and literature review. *Cancer Biol Ther*, 20, 949-955.
- LA ROSA, S. & BONGIOVANNI, M. 2020. Pancreatic Solid Pseudopapillary Neoplasm: Key Pathologic and Genetic Features. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*, 144, 829-837.
- LA ROSA, S., SESSA, F. & CAPELLA, C. 2015. Acinar Cell Carcinoma of the Pancreas: Overview of Clinicopathologic Features and Insights into the Molecular Pathology. *Front Med (Lausanne)*, 2, 41.
- LAJE, P., BHATTI, T. R. & ADZICK, N. S. 2013. Solid pseudopapillary neoplasm of the pancreas in children: a 15-year experience and the identification of a unique immunohistochemical marker. *J Pediatr Surg*, 48, 2054-60.
- LALLI, R., MERRITT, N., SCHLACHTA, C. M. & BÜTTER, A. 2019. Robotic-assisted, spleen-preserving distal pancreatectomy for a solid pseudopapillary tumour in a pediatric patient: a case report and review of the literature. *J Robot Surg*, 13, 325-329.
- LEE, C. T., TUNG, Y. C., HWU, W. L., SHIH, J. C., LIN, W. H., WU, M. Z., KUO, K. T., YANG, Y. L., CHEN, H. L., CHEN, M., SU, Y. N., JONG, Y. J., LIU, S. Y., TSAI, W. Y. & LEE, N. C. 2019. Mosaic paternal haploidy in a patient with pancreatoblastoma and Beckwith-Wiedemann spectrum. *Am J Med Genet A*, 179, 1878-1883.
- LEE, D. H., YI, B. H., LIM, J. W. & KO, Y. T. 2001. Sonographic findings of solid and papillary epithelial neoplasm of the pancreas. *J Ultrasound Med*, 20, 1229-32.
- LEE, G. M. 2020. Preventing infections in children and adults with asplenia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2020, 328-335.
- LEE, S. E., JANG, J. Y., HWANG, D. W., PARK, K. W. & KIM, S. W. 2008. Clinical features and outcome of solid pseudopapillary neoplasm: differences between adults and children. *Arch Surg*, 143, 1218-21.
- LEE, Y. J. & HAH, J. O. 2007. Long-term survival of pancreatoblastoma in children. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*, 29, 845-847.
- LEREAS, H. J., KIM, J., SUN, Z., EZEKIAN, B., GULACK, B. C., REED, C. R. & TRACY, E. T. 2018. Solid Pseudopapillary Neoplasm of the Pancreas in Children and Adults: A National Study of 369 Patients. *J Pediatr Hematol Oncol*, 40, e233-e236.
- LINDHOLM, E. B., ALKATTAN, A. K., ABRAMSON, S. J., PRICE, A. P., HEATON, T. E., BALACHANDRAN, V. P. & LA QUAGLIA, M. P. 2017. Pancreaticoduodenectomy for pediatric and adolescent pancreatic malignancy: A single-center retrospective analysis. *J Pediatr Surg*, 52, 299-303.
- LIU, B. A., LI, Z. M., SU, Z. S. & SHE, X. L. 2010. Pathological differential diagnosis of solid-pseudopapillary neoplasm and endocrine tumors of the pancreas. *World J Gastroenterol*, 16, 1025-30.
- LIU, T., ZHAO, T., SHI, C. & CHEN, L. 2022. Pancreatoblastoma in children: Clinical management and literature review. *Transl Oncol*, 18, 101359.
- LIU, W., SHIA, J., GÖNEN, M., LOWERY, M. A., O'REILLY, E. M. & KLIMSTRA, D. S. 2014. DNA mismatch repair abnormalities in acinar cell carcinoma of the pancreas: frequency and clinical significance. *Pancreas*, 43, 1264-70.
- LIU, Y., RAIMONDO, M., WALLACE, M. B., MODY, K., STAUFFER, J. A., ZHANG, L., JI, B. & BI, Y. 2021. Exome Sequencing of Pancreatic Acinar Carcinoma Identified Distinctive Mutation Patterns. *Pancreas*, 50, 1007-1013.
- MACHADO, M. C., MACHADO, M. A., BACCHELLA, T., JUKEMURA, J., ALMEIDA, J. L. & CUNHA, J. E. 2008. Solid pseudopapillary neoplasm of the pancreas: distinct patterns of onset, diagnosis, and prognosis for male versus female patients. *Surgery*, 143, 29-34.

- MAHIDA, J. B., THAKKAR, R. K., WALKER, J., SHEN, R., KENNEY, B. D., PRASAD, V. & ALDRINK, J. H. 2015. Solid pseudopapillary neoplasm of the pancreas in pediatric patients: A case report and institutional case series. *Journal of Pediatric Surgery Case Reports*, 3, 149-153.
- MALLEBRANCHE, C., REGUERRE, Y., FRESNEAU, B., ANDRE, N., BERGER, C., BRIANDET, C., CASTEX, M. P., DEFACHELLES, A. S., FAURE-CONTER, C., LEJEUNE, J., KLEIN, S., LEVERGER, G., MARIE-CARDINE, A., OUDOT, C., FREYCON, C., PROUST, S., ROUMY, M., THEBAUD, E., VERITE, C., LACOUR, B. & ORBACH, D. 2022. The French FRACTURE database: A way to improve knowledge on management of children with very rare tumors. *Pediatr Blood Cancer*, 69, e30003.
- MAO, C., GUVENDI, M., DOMENICO, D. R., KIM, K., THOMFORD, N. R. & HOWARD, J. M. 1995. Papillary cystic and solid tumors of the pancreas: a pancreatic embryonic tumor? Studies of three cases and cumulative review of the world's literature. *Surgery*, 118, 821-8.
- MARSH, A. M., LO, L., COHEN, R. A. & FEUSNER, J. H. 2012. Sorafenib and bevacizumab for recurrent metastatic hepatoblastoma: stable radiographic disease with decreased AFP. *Pediatr Blood Cancer*, 59, 939-40.
- MATOS, J. M., SCHMIDT, C. M., TURRINI, O., AGARAM, N. P., NIEDERGETHMANN, M., SAEGER, H. D., MERCHANT, N., JOHNSON, C. S., LILLEMOR, K. D. & GRÜTZMANN, R. 2009. Pancreatic acinar cell carcinoma: a multi-institutional study. *J Gastrointest Surg*, 13, 1495-502.
- MCGUIGAN, A., KELLY, P., TURKINGTON, R. C., JONES, C., COLEMAN, H. G. & MCCAIN, R. S. 2018. Pancreatic cancer: A review of clinical diagnosis, epidemiology, treatment and outcomes. *World J Gastroenterol*, 24, 4846-4861.
- MORIKAWA, M., NAKAZAWA, T., KATO, S., FUJIMOTO, D., KONERI, K., MURAKAMI, M., HIRONO, Y., MAEDA, H., GOI, T., KATAYAMA, K., IMAMURA, Y., TANIZAWA, A. & YAMAGUCHI, A. 2016. Acinar cell carcinoma of the pancreas in childhood. *Int Cancer Conf J*, 5, 140-145.
- MOTOSUGI, U., ICHIKAWA, T., MORISAKA, H., SOU, H., MUHI, A., KIMURA, K., SANO, K. & ARAKI, T. 2011. Detection of pancreatic carcinoma and liver metastases with gadoxetic acid-enhanced MR imaging: comparison with contrast-enhanced multi-detector row CT. *Radiology*, 260, 446-53.
- MYLONAS, K. S., DOULAMIS, I. P., TSILIMIGRAS, D. I., NASIOUDIS, D., SCHIZAS, D., MASIAKOS, P. T. & KELLEHER, C. M. 2018a. Solid pseudopapillary and malignant pancreatic tumors in childhood: A systematic review and evidence quality assessment. *Pediatr Blood Cancer*, 65, e27114.
- MYLONAS, K. S., NASIOUDIS, D., TSILIMIGRAS, D. I., DOULAMIS, I. P., MASIAKOS, P. T. & KELLEHER, C. M. 2018b. A population-based analysis of a rare oncologic entity: Malignant pancreatic tumors in children. *J Pediatr Surg*, 53, 647-652.
- NAGTEGAAL, I. D., ODZE, R. D., KLIMSTRA, D., PARADIS, V., RUGGE, M., SCHIRMACHER, P., WASHINGTON, K. M., CARNEIRO, F. & CREE, I. A. 2020. The 2019 WHO classification of tumours of the digestive system. *Histopathology*, 76, 182-188.
- NAMGOONG, J. M., KIM, D. Y., KIM, S. C., KIM, S. C., HWANG, J. H. & SONG, K. B. 2014. Laparoscopic distal pancreatectomy to treat solid pseudopapillary tumors in children: transition from open to laparoscopic approaches in suitable cases. *Pediatr Surg Int*, 30, 259-66.
- NASHER, O., HALL, N. J., SEBIRE, N. J., DE COPPI, P. & PIERRO, A. 2015. Pancreatic tumours in children: diagnosis, treatment and outcome. *Pediatr Surg Int*, 31, 831-5.
- NIJS, E., CALLAHAN, M. J. & TAYLOR, G. A. 2005. Disorders of the pediatric pancreas: imaging features. *Pediatr Radiol*, 35, 358-73; quiz 457.

- NISHIMATA, S., KATO, K., TANAKA, M., IJIRI, R., TOYODA, Y., KIGASAWA, H., OHAMA, Y., NAKATANI, Y., NOTOHARA, K., KOBAYASHI, Y., HORIE, H., HOSHIKA, A. & TANAKA, Y. 2005. Expression pattern of keratin subclasses in pancreatoblastoma with special emphasis on squamoid corpuscles. *Pathol Int*, 55, 297-302.
- OHIKE, N., JÜRGENSEN, A., PIPELEERS-MARICHAL, M. & KLÖPPEL, G. 2003. Mixed ductal-endocrine carcinomas of the pancreas and ductal adenocarcinomas with scattered endocrine cells: characterization of the endocrine cells. *Virchows Arch*, 442, 258-65.
- OMIYALE, A. O. 2021. Adult pancreatoblastoma: Current concepts in pathology. *World J Gastroenterol*, 27, 4172-4181.
- ORDÓÑEZ, N. G. 2001. Pancreatic acinar cell carcinoma. *Adv Anat Pathol*, 8, 144-59.
- OZCAN, H. N., OGUZ, B., SEN, H. S., AKYUZ, C. & HALILOGLU, M. 2014. Imaging features of primary malignant pancreatic tumors in children. *AJR Am J Roentgenol*, 203, 662-7.
- PAOLI, C., BUREL-VANDENBOS, F., COULOMB-L'HERMINE, A., CROS, J., PONDROM, M., KUBINIEK, V., PEDEUTOUR, F. & DADONE-MONTAUDIÉ, B. 2022. AGAP3: A novel BRAF fusion partner in pediatric pancreatic-type acinar cell carcinoma. *Genes Chromosomes Cancer*, 61, 734-739.
- PAPAVRAMIDIS, T. & PAPAVRAMIDIS, S. 2005. Solid pseudopapillary tumors of the pancreas: review of 718 patients reported in English literature. *J Am Coll Surg*, 200, 965-72.
- PARK, J. Y., KIM, S. G. & PARK, J. 2014. Solid pseudopapillary tumor of the pancreas in children: 15-year experience at a single institution with assays using an immunohistochemical panel. *Ann Surg Treat Res*, 86, 130-5.
- PATTERSON, K. N., TROUT, A. T., SHENOY, A., ABU-EL-HAIJA, M. & NATHAN, J. D. 2022. Solid pancreatic masses in children: A review of current evidence and clinical challenges. *Front Pediatr*, 10, 966943.
- PEREZ, E. A., GUTIERREZ, J. C., KONIARIS, L. G., NEVILLE, H. L., THOMPSON, W. R. & SOLA, J. E. 2009. Malignant pancreatic tumors: incidence and outcome in 58 pediatric patients. *J Pediatr Surg*, 44, 197-203.
- PFROMMER, S., WEBER, A., DUTKOWSKI, P., SCHÄFER, N. G., MÜLLHAUPT, B., BOURQUIN, J. P., BREITENSTEIN, S., PESTALOZZI, B. C., STENNER, F., RENNER, C., D'ADDARIO, G., GRAF, H. J., KNUTH, A., CLAVIEN, P. A. & SAMARAS, P. 2013. Successful Salvage Chemotherapy with FOLFIRINOX for Recurrent Mixed Acinar Cell Carcinoma and Ductal Adenocarcinoma of the Pancreas in an Adolescent Patient. *Case Rep Oncol*, 6, 497-503.
- PICADO, O., FERRANTELLA, A., ZABALO, C., RAO, K., THORSON, C. M., SOLA, J. E. & PEREZ, E. A. 2020. Treatment patterns and outcomes for pancreatic tumors in children: an analysis of the National Cancer Database. *Pediatr Surg Int*, 36, 357-363.
- QIU, L., TROUT, A. T., AYYALA, R. S., SZABO, S., NATHAN, J. D., GELLER, J. I. & DILLMAN, J. R. 2021. Pancreatic Masses in Children and Young Adults: Multimodality Review with Pathologic Correlation. *Radiographics*, 41, 1766-1784.
- RAFFEL, A., CUPISTI, K., KRAUSCH, M., BRAUNSTEIN, S., TRÖBS, B., GORETZKI, P. E. & WILLNOW, U. 2004. Therapeutic strategy of papillary cystic and solid neoplasm (PCSN): a rare non-endocrine tumor of the pancreas in children. *Surg Oncol*, 13, 1-6.
- RAJPAL, S., WARREN, R. S., ALEXANDER, M., YEH, B. M., GREINERT, J. P., HINTZEN, S., LJUNG, B. M. & BERGLAND, E. K. 2006. Pancreatoblastoma in an adult: case report and review of the literature. *J Gastrointest Surg*, 10, 829-36.
- REBHANDL, W., FELBERBAUER, F. X., PUIG, S., PAYA, K., HOCHSCHORNER, S., BARLAN, M. & HORCHER, E. 2001. Solid-pseudopapillary tumor of the pancreas (Frantz tumor) in children: report of four cases and review of the literature. *J Surg Oncol*, 76, 289-96.
- REGGIANI, G., AFFINITA, M. C., DALL'IGNA, P., VIRGONE, C., SORBARA, S. & BISOGNO, G. 2021. Treatment Strategies for Children With Relapsed Pancreatoblastoma: A Literature Review. *J Pediatr Hematol Oncol*, 43, 288-293.

- ROBERTS, N. J., NORRIS, A. L., PETERSEN, G. M., BONDY, M. L., BRAND, R., GALLINGER, S., KURTZ, R. C., OLSON, S. H., RUSTGI, A. K., SCHWARTZ, A. G., STOFFEL, E., SYNGAL, S., ZOGOPOULOS, G., ALI, S. Z., AXILBUND, J., CHAFFEE, K. G., CHEN, Y. C., COTE, M. L., CHILDS, E. J., DOUVILLE, C., GOES, F. S., HERMAN, J. M., IACOBUZIO-DONAHUE, C., KRAMER, M., MAKOHON-MOORE, A., MCCOMBIE, R. W., MCMAHON, K. W., NIKNAFS, N., PARLA, J., PIROOZNA, M., POTASH, J. B., RHIM, A. D., SMITH, A. L., WANG, Y., WOLFGANG, C. L., WOOD, L. D., ZANDI, P. P., GOGGINS, M., KARCHIN, R., ESHLEMAN, J. R., PAPADOPOULOS, N., KINZLER, K. W., VOGELSTEIN, B., HRUBAN, R. H. & KLEIN, A. P. 2016. Whole Genome Sequencing Defines the Genetic Heterogeneity of Familial Pancreatic Cancer. *Cancer Discov*, 6, 166-75.
- RODRIGUEZ-MATTA, E., HEMMERICH, A., STARR, J., MODY, K., SEVERSON, E. A. & COLON-OTERO, G. 2020. Molecular genetic changes in solid pseudopapillary neoplasms (SPN) of the pancreas. *Acta Oncol*, 59, 1024-1027.
- SAMOKHVALOV, A. V., REHM, J. & ROERECKE, M. 2015. Alcohol Consumption as a Risk Factor for Acute and Chronic Pancreatitis: A Systematic Review and a Series of Meta-analyses. *EBioMedicine*, 2, 1996-2002.
- SCHNEIDER, D. T., BRECHT, I. B., OLSON, T. A. & FERRARI, A. 2012. *Rare tumors in children and adolescents*, Springer.
- SERRANO, P. E., SERRA, S., AL-ALI, H., GALLINGER, S., GREIG, P. D., MCGILVRAY, I. D., MOULTON, C. A., WEI, A. C. & CLEARY, S. P. 2014. Risk factors associated with recurrence in patients with solid pseudopapillary tumors of the pancreas. *Jop*, 15, 561-8.
- SHET, N. S., COLE, B. L. & IYER, R. S. 2014. Imaging of pediatric pancreatic neoplasms with radiologic-histopathologic correlation. *AJR Am J Roentgenol*, 202, 1337-48.
- SHIMIZU, M., MATSUMOTO, T., HIROKAWA, M., MONOBE, Y., IWAMOTO, S., TSUNODA, T. & MANABE, T. 1999. Solid-pseudopapillary carcinoma of the pancreas. *Pathol Int*, 49, 231-4.
- SHINDO, K., YU, J., SUENAGA, M., FESHARAKIZADEH, S., CHO, C., MACGREGOR-DAS, A., SIDDIQUI, A., WITMER, P. D., TAMURA, K., SONG, T. J., NAVARRO ALMARIO, J. A., BRANT, A., BORGES, M., FORD, M., BARKLEY, T., HE, J., WEISS, M. J., WOLFGANG, C. L., ROBERTS, N. J., HRUBAN, R. H., KLEIN, A. P. & GOGGINS, M. 2017. Deleterious Germline Mutations in Patients With Apparently Sporadic Pancreatic Adenocarcinoma. *J Clin Oncol*, 35, 3382-3390.
- SHIRAI, ET AL., SHIRAI, Y., ENOMOTO, Y., HARADA, T., ASAI, K., ASHIZUKA, S., IKEGAMI, M., TAKAHASHI, K., SHIMIZU, N. & SEKINE, T. 2017. Solid pseudopapillary neoplasm expresses inhibin- $\alpha$  and Tcf-3. *Pathol Int*, 67, 228-229.
- SHORTER, N. A., GLICK, R. D., KLIMSTRA, D. S., BRENNAN, M. F. & LAQUAGLIA, M. P. 2002. Malignant pancreatic tumors in childhood and adolescence: The Memorial Sloan-Kettering experience, 1967 to present. *J Pediatr Surg*, 37, 887-92.
- SIEGEL, R. L., MILLER, K. D. & JEMAL, A. 2016. Cancer statistics, 2016. *CA Cancer J Clin*, 66, 7-30.
- SIGEL, C. S. & KLIMSTRA, D. S. 2013. Cytomorphologic and immunophenotypic features of acinar cell neoplasms of the pancreas. *Cancer Cytopathol*, 121, 459-70.
- SINGHI, A. D., LILO, M., HRUBAN, R. H., CRESSMAN, K. L., FUHRER, K. & SEETHALA, R. R. 2014. Overexpression of lymphoid enhancer-binding factor 1 (LEF1) in solid-pseudopapillary neoplasms of the pancreas. *Mod Pathol*, 27, 1355-63.
- SNAJDAUF, J., RYGL, M., PETRU, O., KALOUSOVA, J., KUKLOVA, P., MIXA, V., KEIL, R. & HRIBAL, Z. 2009. Duodenum-sparing technique of head resection in solid pseudopapillary tumor of the pancreas in children. *Eur J Pediatr Surg*, 19, 354-7.
- SNAJDAUF, J., RYGL, M., PETRU, O., NAHLOVSKY, J., FRYBOVA, B., DURILOVA, M., MIXA, V., KEIL, R., KYNCL, M., KODET, R. & WHITLEY, A. 2019. Indications and outcomes of

- duodenum-preserving resection of the pancreatic head in children. *Pediatr Surg Int*, 35, 449-455.
- SORRENTINO, S., CONTE, M., NOZZA, P., GRANATA, C., CAPRA, V., AVANZINI, S. & GARAVENTA, A. 2010. Simultaneous occurrence of pancreatoblastoma and neuroblastoma in a newborn with beckwith-wiedemann syndrome. *J Pediatr Hematol Oncol*, 32, e207-9.
- SZERLIP, N. J., FOX, E., MANOSCA, F., PEGRAM, L. D. & LONSER, R. R. 2007. Pancreatoblastoma metastases to the brain. Case illustration. *J Neurosurg*, 106, 169.
- TAKAHASHI, H., IKEDA, M., SHIBA, S., IMAOKA, H., TODAKA, A., SHIOJI, K., YANE, K., KOJIMA, Y., KOBAYASHI, S., ASAGI, A., OZAKA, M., TAKADA, R., NAGASHIO, Y., HORIGUCHI, S., KASUGA, A., SUZUKI, E., TERASHIMA, T., UENO, M., MORIZANE, C. & FURUSE, J. 2021. Multicenter Retrospective Analysis of Chemotherapy for Advanced Pancreatic Acinar Cell Carcinoma: Potential Efficacy of Platinum- and Irinotecan-Containing Regimens. *Pancreas*, 50, 77-82.
- TANAKA, Y., KATO, K., NOTOHARA, K., HOJO, H., IJIRI, R., MIYAKE, T., NAGAHARA, N., SASAKI, F., KITAGAWA, N., NAKATANI, Y. & KOBAYASHI, Y. 2001. Frequent beta-catenin mutation and cytoplasmic/nuclear accumulation in pancreatic solid-pseudopapillary neoplasm. *Cancer Res*, 61, 8401-4.
- TANAKA, Y., KATO, K., NOTOHARA, K., NAKATANI, Y., MIYAKE, T., IJIRI, R., NISHIMATA, S., ISHIDA, Y., KIGASAWA, H., OHAMA, Y., TSUKAYAMA, C., KOBAYASHI, Y. & HORIE, H. 2003. Significance of aberrant (cytoplasmic/nuclear) expression of beta-catenin in pancreatoblastoma. *J Pathol*, 199, 185-90.
- TAPIA, B., AHRENS, W., KENNEY, B., TOULOUKIAN, R. & REYES-MÚGICA, M. 2008. Acinar cell carcinoma versus solid pseudopapillary tumor of the pancreas in children: a comparison of two rare and overlapping entities with review of the literature. *Pediatr Dev Pathol*, 11, 384-90.
- TERRIS, B. & CAVARD, C. 2014. Diagnosis and molecular aspects of solid-pseudopapillary neoplasms of the pancreas. *Semin Diagn Pathol*, 31, 484-490.
- THOMPSON, E. D. & WOOD, L. D. 2020. Pancreatic Neoplasms With Acinar Differentiation: A Review of Pathologic and Molecular Features. *Arch Pathol Lab Med*, 144, 808-815.
- TIEMANN, K., HEITLING, U., KOSMAHL, M. & KLÖPPEL, G. 2007. Solid pseudopapillary neoplasms of the pancreas show an interruption of the Wnt-signaling pathway and express gene products of 11q. *Mod Pathol*, 20, 955-60.
- VAN DEN AKKER, M., ANGELINI, P., TAYLOR, G., CHAMI, R., GERSTLE, J. T. & GUPTA, A. 2012. Malignant pancreatic tumors in children: a single-institution series. *J Pediatr Surg*, 47, 681-7.
- VASUDEVAN, S. A., HA, T. N., ZHU, H., HEATON, T. E., LAQUAGLIA, M. P., MURPHY, J. T., BARRY, W. E., GOODHUE, C., KIM, E. S., ALDRINK, J. H., POLITES, S. F., LERAAS, H. J., RICE, H. E., TRACY, E. T., LAUTZ, T. B., SUPERINA, R. A., DAVIDOFF, A. M., LANGHAM, M. R., JR., MURPHY, A. J., BÜTTER, A., DAVIDSON, J., GLICK, R. D., GRIJALVA, J., GOW, K. W., EHRlich, P. F., NEWMAN, E. A., LAL, D. R., MALEK, M. M., LE-NGUYEN, A., PICHÉ, N., ROTHSTEIN, D. H., SHORT, S. S., MEYERS, R. & DASGUPTA, R. 2020. Pancreaticoduodenectomy for the treatment of pancreatic neoplasms in children: A Pediatric Surgical Oncology Research Collaborative study. *Pediatr Blood Cancer*, 67, e28425.
- VERSTEIJNE, E., VOGEL, J. A., BESSELINK, M. G., BUSCH, O. R. C., WILMINK, J. W., DAAMS, J. G., VAN EIJCK, C. H. J., GROOT KOERKAMP, B., RASCH, C. R. N. & VAN TIENHOVEN, G. 2018. Meta-analysis comparing upfront surgery with neoadjuvant treatment in patients with resectable or borderline resectable pancreatic cancer. *Br J Surg*, 105, 946-958.

- WADDELL, N., PAJIC, M., PATCH, A. M., CHANG, D. K., KASSAHN, K. S., BAILEY, P., JOHNS, A. L., MILLER, D., NONES, K., QUEK, K., QUINN, M. C., ROBERTSON, A. J., FADLULLAH, M. Z., BRUXNER, T. J., CHRIST, A. N., HARLIWONG, I., IDRISOGLU, S., MANNING, S., NOURSE, C., NOURBAKHS, E., WANI, S., WILSON, P. J., MARKHAM, E., CLOONAN, N., ANDERSON, M. J., FINK, J. L., HOLMES, O., KAZAKOFF, S. H., LEONARD, C., NEWELL, F., POUDEL, B., SONG, S., TAYLOR, D., WADDELL, N., WOOD, S., XU, Q., WU, J., PINESE, M., COWLEY, M. J., LEE, H. C., JONES, M. D., NAGRIAL, A. M., HUMPHRIS, J., CHANTRILL, L. A., CHIN, V., STEINMANN, A. M., MAWSON, A., HUMPHREY, E. S., COLVIN, E. K., CHOU, A., SCARLETT, C. J., PINHO, A. V., GIRY-LATERRIERE, M., ROOMAN, I., SAMRA, J. S., KENCH, J. G., PETTITT, J. A., MERRETT, N. D., TOON, C., EPARI, K., NGUYEN, N. Q., BARBOUR, A., ZEPS, N., JAMIESON, N. B., GRAHAM, J. S., NICLOU, S. P., BJERKVIG, R., GRÜTZMANN, R., AUST, D., HRUBAN, R. H., MAITRA, A., IACOBUIZIO-DONAHUE, C. A., WOLFGANG, C. L., MORGAN, R. A., LAWLOR, R. T., CORBO, V., BASSI, C., FALCONI, M., ZAMBONI, G., TORTORA, G., TEMPERO, M. A., GILL, A. J., ESHLEMAN, J. R., PILARSKY, C., SCARPA, A., MUSGROVE, E. A., PEARSON, J. V., BIANKIN, A. V. & GRIMMOND, S. M. 2015. Whole genomes redefine the mutational landscape of pancreatic cancer. *Nature*, 518, 495-501.
- WALTER, F. M., MILLS, K., MENDONÇA, S. C., ABEL, G. A., BASU, B., CARROLL, N., BALLARD, S., LANCASTER, J., HAMILTON, W., RUBIN, G. P. & EMERY, J. D. 2016. Symptoms and patient factors associated with diagnostic intervals for pancreatic cancer (SYMPTOM pancreatic study): a prospective cohort study. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 1, 298-306.
- WANG, X., CHEN, Y. H., TAN, C. L., ZHANG, H., XIONG, J. J., CHEN, H. Y., KE, N. W. & LIU, X. B. 2018. Enucleation of pancreatic solid pseudopapillary neoplasm: Short-term and long-term outcomes from a 7-year large single-center experience. *Eur J Surg Oncol*, 44, 644-650.
- WANG, Z., LI, X., LI, Q. & ZHOU, J. 2021. Genetic Analysis of Pediatric Pancreatoblastoma: A Case Report. *Pancreas*, 50, 1445-1449.
- WEKSBERG, R., SHUMAN, C. & BECKWITH, J. B. 2010. Beckwith-wiedemann syndrome. *European journal of human genetics*, 18, 8-14.
- WILENTZ, R. E., SU, G. H., DAI, J. L., SPARKS, A. B., ARGANI, P., SOHN, T. A., YEO, C. J., KERN, S. E. & HRUBAN, R. H. 2000. Immunohistochemical labeling for dpc4 mirrors genetic status in pancreatic adenocarcinomas : a new marker of DPC4 inactivation. *Am J Pathol*, 156, 37-43.
- WISNOSKI, N. C., TOWNSEND, C. M., JR., NEALON, W. H., FREEMAN, J. L. & RIAL, T. S. 2008. 672 patients with acinar cell carcinoma of the pancreas: a population-based comparison to pancreatic adenocarcinoma. *Surgery*, 144, 141-8.
- WOOD, L. D., CANTO, M. I., JAFFEE, E. M. & SIMEONE, D. M. 2022. Pancreatic Cancer: Pathogenesis, Screening, Diagnosis, and Treatment. *Gastroenterology*, 163, 386-402.e1.
- WOOD, L. D. & HRUBAN, R. H. 2012. Pathology and molecular genetics of pancreatic neoplasms. *Cancer J*, 18, 492-501.
- WOOD, L. D. & KLIMSTRA, D. S. 2014. Pathology and genetics of pancreatic neoplasms with acinar differentiation. *Semin Diagn Pathol*, 31, 491-497.
- WU, J., MAO, Y., JIANG, Y., SONG, Y., YU, P., SUN, S. & LI, S. 2020. Sex differences in solid pseudopapillary neoplasm of the pancreas: A population-based study. *Cancer Med*, 9, 6030-6041.
- XU, C., ZHONG, L., WANG, Y., WANG, W., YANG, Z., KANG, X. & WANG, C. 2012. Clinical analysis of childhood pancreatoblastoma arising from the tail of the pancreas. *J Pediatr Hematol Oncol*, 34, e177-81.

- XU, J. Y., GUAN, W. L., LU, S. X., WEI, X. L., SHI, W. J., REN, C., LI, Y. H., LI, S. P., QIU, M. Z. & WANG, F. H. 2022. Optimizing Chemotherapy of Pancreatic Acinar Cell Carcinoma: Our Experiences and Pooled Analysis of Literature. *Clin Med Insights Oncol*, 16, 11795549221090186.
- YALÇIN, B., YAĞCI-KÜPELİ, B., EKINCI, S., ORHAN, D., OĞUZ, B., VARAN, A., KUTLUK, T. & AKYÜZ, C. 2019. Solid pseudopapillary neoplasm of the pancreas in children: Hacettepe experience. *ANZ J Surg*, 89, E236-e240.
- YANG, F., YU, X., BAO, Y., DU, Z., JIN, C. & FU, D. 2016. Prognostic value of Ki-67 in solid pseudopapillary tumor of the pancreas: Huashan experience and systematic review of the literature. *Surgery*, 159, 1023-31.
- YANG, Z., GONG, Y., JI, M., YANG, B. & QIAO, Z. 2021. Differential diagnosis of pancreatoblastoma (PB) and solid pseudopapillary neoplasms (SPNs) in children by CT and MR imaging. *Eur Radiol*, 31, 2209-2217.
- YE, J., MA, M., CHENG, D., YUAN, F., DENG, X., ZHAN, Q., SHEN, B. & PENG, C. 2012. Solid-pseudopapillary tumor of the pancreas: clinical features, pathological characteristics, and origin. *J Surg Oncol*, 106, 728-35.
- YU, D. C., KOZAKEWICH, H. P., PEREZ-ATAYDE, A. R., SHAMBERGER, R. C. & WELDON, C. B. 2009. Childhood pancreatic tumors: a single institution experience. *J Pediatr Surg*, 44, 2267-72.
- ZAMPIERI, N., SCHIAVO, N., CAPELLI, P., SCARPA, A., BASSI, C. & CAMOGLIO, F. S. 2011. Pseudopapillary tumor in pediatric age: clinical and surgical management. *Pediatr Surg Int*, 27, 1271-5.
- ZHANG, L., SANAGAPALLI, S. & STOITA, A. 2018. Challenges in diagnosis of pancreatic cancer. *World J Gastroenterol*, 24, 2047-2060.
- ZHAO, Z. & LIU, W. 2020. Pancreatic Cancer: A Review of Risk Factors, Diagnosis, and Treatment. *Technol Cancer Res Treat*, 19, 1533033820962117.
- ZSÍROS, J., BRUGIÈRES, L., BROCK, P., ROEBUCK, D., MAIBACH, R., CHILD, M., MORLAND, B., CASANOVA, M., PARIENTE, D., PARIS, C., DE CAMARGO, B., RONGHE, M., ZIMMERMANN, A., PLASCHKES, J., CZAUDERNA, P. & PERILONGO, G. 2012. Efficacy of irinotecan single drug treatment in children with refractory or recurrent hepatoblastoma--a phase II trial of the childhood liver tumour strategy group (SIOPEL). *Eur J Cancer*, 48, 3456-64.

## **7 Erklärung zum Eigenanteil**

Die Arbeit wurde in der Klinik für Kinder- und Jugendheilkunde (Kinderheilkunde I, Hämatologie, Onkologie, Gastroenterologie, Nephrologie und Rheumatologie) unter Betreuung von PD. Dr. Ines Brecht durchgeführt.

Die Konzeption der Dissertationsarbeit erfolgte in Zusammenarbeit mit dem STEP-Register unter Betreuung von Dr. Michael Abele und der Leitung von PD Dr. Ines Brecht.

Die Datensammlung, Datenanalyse und nachfolgende Auswertung erfolgt durch mich mit unterstützender Hilfe von Dr. Michael Abele. Die statistische Auswertung erfolgte eigenständig durch mich.

Aus der Arbeit ist die unter Kapitel 7 aufgeführte Veröffentlichung hervorgegangen. Als gemeinsamer Erst-Autor übernahm Prof. Dr. Jörg Fuchs dabei - in Ergänzung zu den Leitern des STEP-Registers PD Dr. Ines Brecht und Prof. Dr. Dominik Schneider - die Konzeption und Supervision der Analyse für die Publikation. Außerdem analysierte er unterstützend besonders die Auswertung chirurgischer Therapieansätze sowie deren Komplikationen. Die formale Analyse sowie das Erstellen der Originalfassung erfolgte durch mich mit Unterstützung von Prof. Dr. Fuchs, Dr. Abele sowie PD Dr. Brecht. Die Beiträge der weiteren Co-Autoren zur Publikation sind in der Publikation aufgeführt.

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

Tübingen, den 03.11.2025

## 8 Veröffentlichungen

JENTZSCH, C., FUCHS, J., AGAIMY, A., VOKUHL, C., ESCHERICH, G., BLATTMANN, C., WARMANN, S. W., SCHMIDT, A., SCHÄFER, J., BRECHT, I. B., SCHNEIDER, D. T. & ABELE,.: „**Solid pseudopapillary neoplasms of the pancreas in childhood and adolescence – an analysis of the German Registry for Rare Pediatric Tumors (STEP)**“ *M Eur J Pediatr* (2023)

## 9 Danksagung

Zu Beginn bedanke ich mich besonders bei PD Dr. Ines Brecht für die Möglichkeit, in ihrer Arbeitsgruppe des STEP-Registers zu einem sehr spannenden Thema promoviert haben zu dürfen und für ihre Unterstützung beim Erstellen der Arbeit sowie der Publikation.

Ein ganz besonderer Dank geht an meinen Betreuer dieser Dissertation, Dr. Michael Abele, der von Anfang an und zu jeder Tageszeit zu erreichen war, mit überzeugtem Engagement tatkräftig unterstützt, Ideen eingebracht und für ein stetiges Begleiten beim Erstellen dieser Arbeit gesorgt hat. Auch beim Erstellen der Publikation hat er mich engagiert unterstützt und seine Ideen sowie Erfahrungen eingebracht.

Ich bedanke mich ebenfalls bei den Mitarbeitern der STEP-Arbeitsgruppe, die mich bei dem Zusammentragen der Daten unterstützt haben. Besonders bei Christine Mast möchte ich mich bedanken, die mir auch am Wochenende die Möglichkeit gab, die Räumlichkeiten der Arbeitsgruppe nutzen zu können.

Die Arbeit verdanke ich auch meiner Schwester Liv, meinem Vater Martin und meiner Mutter Annette Jentzsch, die mir während meines gesamten Studiums, als auch in der Zeit des Erstellens der Dissertation, stetig Begleitung, Unterstützung und Motivation waren.

Zum Ende will ich meiner Verlobten Jael Hertenstein danken. Besonders für die ruhige und dennoch unermüdlich ermunternde Art und Weise, mir auch in den schwierigeren Momenten Geduld, Verständnis und Unterstützung zu schenken.