

Aus der Klinik für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie  
Medizinische Fakultät der Universität des Saarlandes  
66421 Homburg  
Direktor: Prof. Dr. Norbert Graf

**Stellenwert einer referenzradiologischen Befundungsinstanz im Rahmen der  
Diagnostik und Therapieplanung von Nephroblastomen**

**Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin  
der Medizinischen Fakultät**

der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

2020

vorgelegt von: Gregor Matthias Metternich  
geb. am: 17.10.1989 in Frankfurt am Main

Tag der Promotion:	11. Februar 2021
Dekan:	Univ. - Prof. Dr. med. Michael D. Menger
Berichterstatter:	Prof. Dr. med. Norbert Graf
	Univ. - Prof. Dr. med. Arno Bucker

## Inhaltsverzeichnis

<b>1. Zusammenfassung</b> .....	<b>1</b>
<b>1.1. Deutsche Zusammenfassung</b> .....	<b>1</b>
<b>1.2. English Summary</b> .....	<b>3</b>
<b>2. Einleitung</b> .....	<b>5</b>
<b>2.1. Historische Einordnung</b> .....	<b>5</b>
<b>2.2. Epidemiologie und Inzidenz in Deutschland</b> .....	<b>5</b>
<b>2.3. Klinik und Symptome</b> .....	<b>6</b>
<b>2.4. Diagnostik des Nephroblastoms</b> .....	<b>7</b>
2.4.1. Klinische Untersuchung.....	7
2.4.2. Labordiagnostik .....	8
2.4.3. Bildgebende Diagnostik.....	8
Sonografie .....	8
MRT oder CT Abdomen .....	9
Röntgen Thorax in 2 Ebenen .....	9
MIBG-Szintigraphie .....	9
Skelettszintigraphie .....	10
Bildgebung zur Metastasensuche:.....	10
2.4.4. Referenzradiologie .....	10
<b>2.5. Stadieneinteilung des Nephroblastoms</b> .....	<b>11</b>
<b>2.6. Histologie</b> .....	<b>11</b>
2.6.1. Niedrige Malignität.....	12
2.6.1.1. Kongenitales mesoblastisches Nephrom (CMN).....	12
2.6.1.2. Zystisches, partiell differenziertes Nephroblastom (CPDN) .....	12
2.6.1.3. Komplett nekrotisches Nephroblastom .....	13
2.6.1.4. Nephrogene Reste und Nephroblastomatose .....	13
2.6.2. Intermediäre Malignität.....	13
2.6.3. Hohe Malignität.....	14
2.6.3.1. Blastemreiche Nephroblastome nach präoperativer Chemotherapie	14
2.6.3.2. Diffus anaplastische Nephroblastome .....	14
2.6.3.3. Klarzellsarkom der Niere (CCSK) .....	14
2.6.3.4. Maligner Rhabdoidtumor der Niere (MRTK).....	14
2.6.3.5. Nierenzellkarzinom (RCC).....	15

<b>2.7. Studienmodelle – SIOP und COG .....</b>	<b>15</b>
<b>2.8. Therapie .....</b>	<b>16</b>
2.8.1. Chemotherapie .....	16
2.8.2. Operative Therapie.....	18
2.8.3. Strahlentherapie .....	18
<b>2.9. Prognostische und molekulargenetische Faktoren – ein Ausblick .....</b>	<b>18</b>
<b>2.10. Ziele der Arbeit.....</b>	<b>20</b>
<b>3. Material und Methoden .....</b>	<b>21</b>
<b>3.1. Material .....</b>	<b>21</b>
3.1.1. Übersichtstabelle aller Patienten der Studiendokumentarin.....	21
3.1.2. Referenzradiologische Befundbögen .....	21
3.1.3. Befundbögen der Pathologie der behandelnden Kliniken und der Referenzpathologie .....	22
3.1.4. Datenbank .....	22
3.1.5. Meldebögen .....	23
3.1.6. Computerprogramme .....	24
<b>3.2. Methoden.....</b>	<b>25</b>
3.2.1. Datenerhebung.....	25
3.2.2. Gesamttabelle.....	26
3.2.3. Clearance of the Database.....	30
3.2.4. Definition der referenzradiologischen Befundungen.....	30
3.2.5. Definition der Klinikgröße nach Patienteneinschlusszahl .....	30
3.2.6. Angewandte statistische Methoden .....	31
3.2.6.1. T-Test für unabhängige Stichproben.....	31
3.2.6.2. Regressionsanalyse .....	31
3.2.6.3. Chi-Quadrat ( $X^2$ ) -Test.....	31
3.2.6.4. Konfidenzintervall, Signifikanzniveau ( $\alpha$ -Fehler) und p-Wert .....	32
3.2.6.5. Kaplan-Meier-Schätzer.....	32
3.2.6.5.1. Log-Rank .....	33
3.2.6.5.2. Populationen in der Verwendung des Kaplan-Meier-Schätzers....	33
<b>4. Ergebnisse .....</b>	<b>36</b>
<b>4.1. Gesamtpopulation .....</b>	<b>36</b>
4.1.1. Patienten mit und ohne referenzradiologische Beurteilung .....	36
4.1.2. Verhältnis der Patienten mit RRB 1 und RRB 2 zu Therapiebeginn .....	37

4.1.3.	Weiterführende Differenzierung der RRB 1 und 2 vor Therapiebeginn ....	38
4.1.3.1.	Diagnose-Zeitpunkt .....	38
<b>4.1.3.2.</b>	<b>Präoperative Chemotherapie</b> .....	<b>38</b>
<b>4.1.3.3.</b>	<b>Rezidiv</b> .....	<b>39</b>
4.1.4.	Compliance der Kliniken.....	40
4.1.5.	Zeitintervalle zwischen Diagnosestellung der Klinik und Therapiebeginn in Abhängigkeit von erfolgter oder nicht erfolgter RRB .....	40
4.1.5.1.	Patienten ohne RRB: n = 367 Patienten.....	41
4.1.5.2.	Patienten mit RRB 1 vor Therapiebeginn: n = 780 Patienten .....	42
4.1.5.3.	Für Patienten mit RRB 2 vor Therapiebeginn: n = 60 Patienten .....	43
4.1.5.4.	Kumulation der Zeitintervalle.....	44
4.1.5.5.	Statistische Auswertung .....	45
4.1.6.	Zusammenfassung zu 4.1 .....	46
<b>4.2.</b>	<b>Patienten mit erster referenzradiologischer Beurteilung (RRB 1) vor Therapiebeginn</b> .....	<b>47</b>
4.2.1.	Anteil der RRB 1 vor Therapiebeginn, bei der initial eine Diagnose gestellt werden konnte .....	47
4.2.2.	Anteil der nicht beurteilbaren Bildgebungen in RRB 1 vor Therapiebeginn, differenziert nach teilnehmenden Kliniken .....	48
4.2.3.	Eindeutige Diagnosen der RRB 1 v. T. differenziert nach Jahren.....	49
4.2.4.	Eindeutige Diagnosen in RRB 1 vor Therapiebeginn, differenziert nach prozentualem Anteil der eingesetzten Bildgebungsverfahren .....	50
4.2.5.	Eingesetzte Bildgebungsverfahren pro Patient in RRB 1 v. T.....	51
4.2.6.	Eingesetzte Bildgebungsverfahren, nach Jahren für RRB 1 v. T. ....	53
4.2.7.	Eingesetzte Bildgebungsverfahren, differenziert nach Bildgebungen pro Patient für RRB 1 vor Therapiebeginn .....	55
4.2.8.	Zusammenfassung zu 4.2.....	57
<b>4.3.</b>	<b>Nachforderungen in RRB 1 vor Therapiebeginn</b> .....	<b>59</b>
4.3.1.	Nachforderungen differenziert nach Jahren .....	59
4.3.2.	Nachforderungen differenziert nach Bildgebungsverfahren .....	60
4.3.3.	Nachforderungen differenziert nach Anteil einzelner Nachforderungen an Gesamtnachforderungen pro Jahr .....	60
4.3.4.	Nachforderungen differenziert nach Tumolvolumen (laut erster referenzradiologischer Dokumentation) .....	62
4.3.4.1.	Statistische Auswertung .....	63

4.3.5. Unterschied in der Summe der Nachforderungen zwischen großen, mittleren und kleinen Kliniken.....	65
4.3.6. Compliance der Kliniken hinsichtlich der Übersendung der nachgeforderten Bildgebungen .....	66
4.3.7. Zusammenfassung zu 4.3. ....	69
<b>4.4. Patienten mit RRB 1 und RRB 2 vor Therapiebeginn .....</b>	<b>70</b>
4.4.1. Vergleich der Referenzradiologie zur Verfügung gestellten Bildgebungsverfahren in RRB 1 und 2 v. T., für die Population RRB 1 v. T. (n = 780) .....	70
4.4.1.1. Statistische Auswertung .....	73
T-Test für unverbundene Stichproben für die Kohorten: .....	73
Diagnose nicht beurteilbar gegen Diagnose WT .....	73
T-Test für unverbundene Stichproben für die Kohorten: .....	74
Diagnose WT gegen Diagnose kein WT .....	74
T-Test für unverbundene Stichproben für die Kohorten: .....	75
Diagnose nicht beurteilbar gegen Diagnose kein WT .....	75
4.4.2. Revidierung der Diagnosen in RRB 1 und 2 vor Therapiebeginn, differenziert nach zuweisenden Kliniken .....	77
4.4.3. Zusammenfassung zu 4.4. ....	78
<b>4.5. Alternativdiagnosen .....</b>	<b>79</b>
4.5.1. Angabe der Alternativdiagnosen .....	79
4.5.2. Histologische Bestätigung der referenzradiologisch eindeutigen Alternativdiagnosen der Kohorte: Nephroblastomdiagnose revidiert .....	80
4.5.3. Histologische Subtypen der Bestätigungsquote .....	81
4.5.4. Zusammenfassung zu 4.5. ....	82
<b>4.6. Metastasen .....</b>	<b>83</b>
4.6.1. paraaortale LK-Metastasen, Lungenmetastasen, Lebermetastasen .....	83
4.6.2. Anzahl der diagnostizierten Metastasen-Lokalisationen pro Jahr .....	84
4.6.3. Histologische Bewertung der Metastasen.....	84
4.6.4. Diagnostizierte Lungenmetastasen, differenziert nach Bildgebungsverfahren.....	86
4.6.4.1. RRB1 und RRB 2 vor Therapiebeginn .....	86
4.6.4.2. RRB 2 nach Therapiebeginn .....	87
4.6.5. Zusammenfassung zu 4.6. ....	87

<b>4.7. Sensitivität, Spezifität und Fehlerrate von RRB und Klinik vor dem Hintergrund der Diagnose der Pathologie .....</b>	<b>88</b>
<b>4.7.1. Evaluation der Diagnostik der Referenzradiologie .....</b>	<b>90</b>
4.7.1.1. RRB 1 vor Therapiebeginn.....	90
4.7.1.1.1. Histologische Evaluation der RR-Diagnose WT aus RRB 1 und 2 v. T. (ohne die Fälle mit Diagnoseänderung in RRB 2).....	90
4.7.1.1.1.1. Änderung der RR-Diagnose WT in RRB 2 n. T. ....	90
4.7.1.1.2. Histologische Evaluation der RR-Diagnose kein WT aus RRB 1 und / oder RRB 2 v. T. (ohne Fälle mit Diagnoseänderung in RRB 2). 90	
4.7.1.1.2.1. Änderung der RR-Diagnose kein WT in RRB 2 n. T. ....	91
4.7.1.1.3. Histologische Evaluation der RR-Diagnose WT nicht beurteilbar .... aus RRB 1 und / oder RRB 2 v. T. (ohne Fälle mit Diagnoseänderung in RRB 2) .....	91
4.7.1.1.4. Histologische Evaluation der Fälle ohne Diagnoseangabe in RRB 1 und RRB 2 v. T. (ohne Fälle mit Diagnoseänderung in RRB 2)....	91
4.7.1.2. RRB 1 nach Therapiebeginn.....	92
4.7.1.2.1. Histologische Evaluation der RR-Diagnose WT in RRB 1 und 2 nach Therapiebeginn.....	92
4.7.1.2.2. Histologische Evaluation der RR-Diagnose kein WT in RRB 1 und 2 nach Therapiebeginn.....	92
4.7.1.2.3. Histologische Evaluation der RR-Diagnose nicht beurteilbar in RRB 1 n. T. ....	93
4.7.1.2.4. Histologische Evaluation der Fälle ohne Diagnoseangabe in RRB 1 n. T.....	93
<b>4.7.2. Evaluation der Diagnostik der Kliniken .....</b>	<b>94</b>
4.7.2.1. Histologische Evaluation der Klinik-Diagnose WT für alle Patienten der Studie .....	94
4.7.2.1.1. Histologische Evaluation der Klinik-Diagnose WT für die Population RRB 1 v. T. ....	94
4.7.2.1.2. Histologische Evaluation der Klinik-Diagnose WT für die Population RRB 1 n. T .....	94
4.7.2.1.3. Histologische Evaluation der Klinik-Diagnose WT für die Population "ohne RRB" .....	95
4.7.2.1.4. Histologische Evaluation der Klinik-Diagnose für alle Patienten der Studie ohne Diagnosedatum .....	95

4.7.2.2.	Histologische Verifikation der WT-Diagnose der lokalen Kliniken, unterteilt nach kleinen, mittleren und großen Kliniken .....	96
<b>4.7.3.</b>	<b>Statistische Auswertung .....</b>	<b>97</b>
4.7.3.1.	Sensitivität für die Kohorte RRB 1 v. T. für RRB und Klinik .....	98
4.7.3.2.	Sensitivität für die Kohorte RRB 1 n. T. für RRB und Klinik .....	99
<b>4.7.4.</b>	<b>Evaluation der kumulierten referenzradiologischen Diagnostik,     bezogen auf die Tumorentitäten.....</b>	<b>100</b>
4.7.4.1.	Für Kohorte: "RRB 1 vor Therapiebeginn" (n = 780) .....	101
4.7.4.2.	Für Kohorte: "RRB 1 nach Therapiebeginn" (n = 635) .....	102
4.7.4.3.	Gegenüberstellung Diagnose korrekt in RRB 1 und 2 v. und n. T. ....	103
4.7.4.4.	Gegenüberstellung Diagnose falsch in RRB 1 und 2 v. und n. T. ....	104
4.7.5.	Zusammenfassung zu 4.7. ....	105
<b>4.8.</b>	<b>Überlebenszeitanalysen für den Zeitraum 5 Jahre nach Diagnosestellung</b>	<b>107</b>
4.8.1.	Überlebenszeitanalyse nach Kaplan-Meier für den 5-Jahres-Zeitraum nach Diagnosestellung der Patienten ohne RRB und aller Patienten mit RRB	107
4.8.2.	Überlebenszeitanalyse nach Kaplan-Meier für den 5-Jahres-Zeitraum nach Diagnosestellung der Patienten ohne RRB und mit RRB 1 v. T. ....	108
4.8.3.	Überlebenszeitanalyse nach Kaplan-Meier für den 5-Jahres-Zeitraum Diagnose bis Rezidiv der Patienten ohne RRB und aller Patienten mit RRB .....	109
4.8.4.	Überlebenszeitanalyse nach Kaplan-Meier für den 5-Jahres-Zeitraum Diagnose bis Rezidiv der Patienten ohne RRB und mit RRB 1 vor Therapiebeginn.....	110
<b>4.9.</b>	<b>Rezidivdiagnostik .....</b>	<b>111</b>
<b>5.</b>	<b>Diskussion.....</b>	<b>112</b>
<b>5.1.</b>	<b>Diskussion der Methoden.....</b>	<b>112</b>
5.1.1.	Gesamtpopulation .....	112
5.1.2.	Einschränkungen dieser Untersuchung .....	113
<b>5.2.</b>	<b>Diskussion der Ergebnisse .....</b>	<b>114</b>
5.2.1.	Gesamtpopulation .....	114
5.2.2.	Patienten mit RRB vor Therapiebeginn .....	115
5.2.3.	Nachforderungen der RR vor Therapiebeginn.....	117
5.2.4.	Durchschnittliche Anzahl Bildgebungen bei Patienten mit RRB v. T. ....	119
5.2.5.	Alternativdiagnose .....	119
5.2.6.	Lymphknoten- und Fernmetastasen .....	120



5.2.7. Sensitivität, Spezifität und Fehlerrate .....	123
5.2.8. Überlebenszeitanalysen für den Zeitraum 5 Jahre nach Diagnosestellung .. .....	127
5.2.9. Rezidivdiagnostik.....	127
5.2.10. Bedeutung der Patienteneinschlusszahl der Kliniken.....	128
<b>5.3. Diskussion der wirtschaftlichen Auswirkungen einer referenzradiologischen Befundung .....</b>	<b>129</b>
<b>5.4. Ausblick .....</b>	<b>132</b>
<b>6. Anhang.....</b>	<b>133</b>
<b>7. Literaturverzeichnis .....</b>	<b>144</b>
<b>8. Danksagung .....</b>	<b>156</b>
<b>9. Lebenslauf .....</b>	<b>157</b>

## **Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1: Alter und geschlechtsspezifische Inzidenzrate des Nephroblastoms pro Million in Deutschland, Betrachtungszeitraum 2008 – 2017.....	6
Abbildung 2: Flussdiagramm zur initialen Diagnostik bei Nierentumoren.....	7
Abbildung 3: Flowchart und Behandlungsplan kindlicher Nierentumore.....	16
Abbildung 4: Behandlungs-Flowchart für Nephroblastome.....	17
Abbildung 5: Anzahl der Patienten mit und ohne RRB.....	36
Abbildung 6: Anteil der referenzradiologischen Befundungen pro Patient, pro Jahr.....	36
Abbildung 7: Anzahl der referenzradiologischen Befundungen pro Patient.....	36
Abbildung 8: Anteil der Patienten mit RRB 1 vor und nach Therapiebeginn.....	37
Abbildung 9: Anteil der Patienten mit RRB 2 vor und nach Therapiebeginn.....	37
Abbildung 10: Vergleichende Darstellung der Zeitintervalle zwischen Diagnose und Therapiebeginn, abhängig von erfolgter referenzradiologischer Befundung.....	44
Abbildung 11: Darstellung der Zeitintervalle im Box Plot.....	44
Abbildung 12: Diagnose Nephroblastom durch die Referenzradiologie bewertet mit: Ja, nein, keine Angabe und nicht beurteilbar.....	47
Abbildung 13: Eingesetzte Bildgebungsverfahren in Prozent pro Jahr (2004 - 2017).....	53
Abbildung 14: Eingesetzte Bildgebungsverfahren, differenziert nach Jahren pro Patient .....	55
Abbildung 15: Nachforderungen unterteilt nach Jahren und Bildgebungen.....	61

Abbildung 16: Vergleich der Sensitivität zwischen Klinik und Referenzradiologie für die Kohorten RRB 1 v. T. und RRB 1 n. T. ....	95
Abbildung 17: Überlebenszeitanalyse nach Kaplan-Meier für den 5-Jahres-Zeitraum nach Diagnosestellung der Patienten ohne RRB, sowie aller Patienten mit RRB .....	107
Abbildung 18: Überlebenszeitanalyse nach Kaplan-Meier für den 5-Jahres-Zeitraum nach Diagnosestellung der Patienten ohne RRB und mit RRB 1 vor Therapiebeginn.....	108
Abbildung 19: Überlebenszeitanalyse nach Kaplan-Meier für den 5-Jahres-Zeitraum Diagnose bis Rezidiv der Patienten ohne RRB und aller Patienten mit RRB ....	109
Abbildung 20: Überlebenszeitanalyse nach Kaplan-Meier für den 5-Jahres-Zeitraum Diagnose bis Rezidiv der Patienten ohne RRB und mit RRB 1 vor Therapiebeginn .....	110

## **Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1: Stadieneinteilung des Nephroblastoms nach SIOP.....	11
Tabelle 2: Histologischer Aufbau des Wilms-Tumors .....	11
Tabelle 3: Klassifikation der Nierentumoren im Kindesalter .....	12
Tabelle 4: Erhobene Daten aus dem Vordruck der referenzradiologischen Befundbögen.....	22
Tabelle 5: Meldebögen der SIOP 2001 / GPOH Studie mit für die Arbeit erhobenen Datensätzen .....	23
Tabelle 6: Verwendete Computerprogramme .....	24
Tabelle 7: Tabelle zur Datenerhebung und Auswertung nach Spaltenname, Inhalt und angewandter Formel aufgelistet .....	26
Tabelle 8: RRB 1 in zeitlichem Bezug zu dem Datum der Tumor-Erstdiagnose .....	38
Tabelle 9: RRB 2 in zeitlichem Bezug zu dem Datum der Tumor-Erstdiagnose .....	38
Tabelle 10: RRB 1 in zeitlichem Bezug zu dem Beginn der präoperativen Chemotherapie .....	38
Tabelle 11: RRB 2 in zeitlichem Bezug zu dem Beginn der präoperativen Chemotherapie .....	39
Tabelle 12: RRB 1 der Rezidiv-Patienten, in Bezug auf Datum der Tumor-Erstdiagnose .....	39
Tabelle 13: Zeitraum RRB 1 bis Eintritt Rezidiv .....	39
Tabelle 14: Teilnahme der Kliniken, unterteilt nach Anzahl der in die Studie eingeschleusten Patienten in kleine, mittlere und große Studieneinschlusszahl .....	40

Tabelle 15 mit grafischer Darstellung: Zeitraum Diagnose bis Therapiebeginn für Patienten ohne RRB .....	41
Tabelle 16 mit grafischer Darstellung: Zeitraum Diagnose bis Therapiebeginn für Patienten mit RRB 1 vor Therapiebeginn .....	42
Tabelle 17 mit grafischer Darstellung: Zeitraum Diagnose bis Therapiebeginn für Patienten mit RRB 2 vor Therapiebeginn .....	43
Tabelle 18: Gruppenstatistiken, SPSS-Auswertung .....	45
Tabelle 19: Test bei unabhängigen Stichproben, SPSS-Auswertung .....	45
Tabelle 20: Gruppenstatistiken, SPSS-Auswertung .....	45
Tabelle 21: Test bei unabhängigen Stichproben, SPSS-Auswertung .....	46
Tabelle 22: Durch die Referenzradiologie nicht beurteilbare Patienten, unterteilt nach Einschlu�sraten der Kliniken in große, mittlere und kleine Patienteneinschlussrate .....	48
Tabelle 23 mit grafischer Darstellung: Eindeutige Diagnosen der RRB 1 vor Therapiebeginn, unterteilt nach Jahren .....	49
Tabelle 24 mit grafischer Darstellung: Bildgebende Verfahren bei eindeutiger Diagnosestellung in RRB 1 v. T. ....	50
Tabelle 25: Kombiniert eingesetzte Bildgebungsverfahren pro Patienten .....	51
Tabelle 26: Eingesetzte Bildgebungsverfahren in Prozent pro Jahr .....	54
Tabelle 27: Eingesetzte Bildgebungsverfahren, differenziert nach Jahren pro Patient ..	56
Tabelle 28 mit grafischer Darstellung: Anteil Patienten bei denen Bildgebungen nachgefordert wurden .....	59
Tabelle 29 mit grafischer Darstellung: Nachgeforderte Bildgebungen unterteilt nach bildgebenden Verfahren .....	60
Tabelle 30: Nachforderungen unterteilt nach Jahren und Bildgebungen .....	61
Tabelle 31 mit grafischer Darstellung: Nachforderungen unterteilt nach Tumorzvolumen laut erster referenzradiologischer Dokumentation .....	62
Tabelle 32: Modellzusammenfassung, SPSS-Auswertung .....	63
Tabelle 33: ANOVA <sup>a</sup> , SPSS-Auswertung .....	63
Tabelle 34: Koeffizienten <sup>a</sup> , SPSS-Auswertung .....	63
Tabelle 35: Modellzusammenfassung, SPSS-Auswertung .....	64
Tabelle 36: ANOVA <sup>a</sup> , SPSS-Auswertung .....	64
Tabelle 37: Koeffizienten <sup>a</sup> , SPSS-Auswertung .....	64
Tabelle 38: Anteil Nachforderungen der Referenzradiologie, unterteilt nach Einschlu�srate der Kliniken in große, mittlere und kleine Einschlu�srate .....	65
Tabelle 39: Nachgeforderte Bildgebungen bei Patienten für die in RRB 1 die Diagnosestellung nicht möglich war .....	66

Tabelle 40: Nachgeforderte Bildgebungen bei Patienten, für die in RRB 1 die Diagnose WT bestätigt wurde .....	67
Tabelle 41: Zugesandte Bildgebungen ohne Nachforderungen durch die Referenzradiologie in der Kohorte Diagnose WT bestätigt .....	67
Tabelle 42: Nachgeforderte Bildgebungen bei Patienten für die in RRB 1 die Diagnose WT nicht bestätigt wurde .....	68
Tabelle 43: Zugesandte Bildgebungen ohne Nachforderungen durch die Referenzradiologie in der Kohorte Diagnose WT nicht bestätigt .....	68
Tabelle 44: Durchschnittliche Bildgebungen pro Patient für die Gesamtpopulation (n = 780), mit RRB 1 und 2 v. T. ....	71
Tabelle 45: Durchschnittliche Bildgebungen pro Patient für die Subpopulation „Diagnose WT“ (n = 605), mit RRB 1 und 2 v. T. ....	71
Tabelle 46: Durchschnittliche Bildgebungen pro Patient für die Subpopulation „Diagnose kein WT“ (n = 135), mit RRB 1 und 2 v.T. ....	72
Tabelle 47: Durchschnittliche Bildgebungen pro Patient für die Subpopulation „Diagnose WT nicht beurteilbar“ (n = 36), mit RRB 1 und 2 v. T. ....	72
Tabelle 48: Durchschnittliche Bildgebungen pro Patient für die Subpopulation „keine Angabe zur Diagnose eines WT“ (n = 4), mit RRB 1 und 2 v. T. ....	73
Tabelle 49: Gruppenstatistiken, SPSS-Auswertung .....	73
Tabelle 50: Test bei unabhängigen Stichproben , SPSS-Auswertung .....	74
Tabelle 51: Gruppenstatistiken, SPSS-Auswertung .....	74
Tabelle 52: Test bei unabhängigen Stichproben, SPSS-Auswertung .....	75
Tabelle 53: Gruppenstatistiken, SPSS-Auswertung .....	75
Tabelle 54: Test bei unabhängigen Stichproben, SPSS-Auswertung .....	76
Tabelle 55: Anteil mit „nein“ revidierter und nicht beurteilbarer Diagnosen durch die Referenzradiologie, sowie fehlende Angaben durch die RR, unterteilt nach Einschussrate der Kliniken in große, mittlere und kleine Einschussrate .....	77
Tabelle 56: Alternativdiagnosen der Referenzradiologie in RRB 1 und 2 vor Therapiebeginn, in denen die Diagnose Nephroblastom revidiert wurde .....	79
Tabelle 57: Alternativdiagnosen der Referenzradiologie in RRB 1 und 2 v. T., in denen die Diagnose Nephroblastom nicht auszuschließen war .....	79
Tabelle 58 mit grafischer Darstellung: Histologische Bewertung der referenzradiologischen Alternativdiagnosen .....	80
Tabelle 59: Histologische Bestätigung der Alternativdiagnosen der Referenzradiologie .....	81
Tabelle 60: Histologische Angaben bei inkorrekt er Alternativdiagnose der Referenzradiologie .....	82

Tabelle 61 mit grafischer Darstellung: Metastasen-Lokalisationen .....	83
Tabelle 62: Metastasen-Lokalisationen erst in RRB 2 nach Therapiebeginn gesehen ..	83
Tabelle 63 mit grafischer Darstellung: Metastasierungskombinationen .....	83
Tabelle 64 mit grafischer Darstellung: Diagnostizierte Metastasen-Lokalisationen nach Jahren .....	84
Tabelle 65 mit grafischer Darstellung: Histologische Bewertung der referenz- radiologisch gesehenen paraaortalen LK-Metastasen .....	85
Tabelle 66 mit grafischer Darstellung: Histologische Bewertung der referenz- radiologisch gesehenen Lungen-Metastasen .....	85
Tabelle 67 mit grafischer Darstellung: Histologische Bewertung der referenz- radiologisch gesehenen Leber-Metastasen .....	85
Tabelle 68 mit grafischer Darstellung: Eingesetzte Bildgebungen zur Diagnose von Lungenmetastasen für RRB 1 und 2 vor Therapiebeginn .....	86
Tabelle 69 mit grafischer Darstellung: Eingesetzte Bildgebungen zur Diagnose von Lungenmetastasen für RRB 2 nach Therapiebeginn .....	87
Tabelle 70: Patienten ohne RRB (n = 367), histologische Verifikation der Diagnose unterteilt nach Einschussrate der Kliniken in große, mittlere und kleine Einschlussrate .....	96
Tabelle 71: Verarbeitete Fälle, SPSS-Auswertung .....	98
Tabelle 72: Diagnostiker * Histologie – Kreuztabelle, SPSS-Auswertung .....	98
Tabelle 73: Chi-Quadrat-Tests, SPSS-Auswertung .....	98
Tabelle 74: Verarbeitete Fälle, SPSS-Auswertung .....	99
Tabelle 75: Diagnostiker - Histologie - Kreuztabelle, SPSS-Auswertung .....	99
Tabelle 76: Chi-Quadrat-Tests, SPSS-Auswertung .....	99
Tabelle 77: Histologische Bestätigung bzw. Revision der referenzradiologischen Diagnose der Kohorte RRB 1 v. T. ....	101
Tabelle 78: Histologische Bestätigung bzw. Revision der referenzradiologischen Diagnose der Kohorte RRB 1 n. T. ....	102
Tabelle 79: Gegenüberstellung der korrekten Diagnosen der Referenzradiologie für RRB 1 und 2 vor und nach Therapiebeginn .....	103
Tabelle 80: Gegenüberstellung der falschen Diagnosen der Referenzradiologie für RRB 1 und 2 vor und nach Therapiebeginn .....	104
Tabelle 81: Zusammenfassung der Fallverarbeitung, SPSS-Auswertung .....	107
Tabelle 82: Gesamtvergleiche, SPSS-Auswertung .....	107
Tabelle 83: Zusammenfassung der Fallverarbeitung, SPSS-Auswertung .....	108
Tabelle 84: Gesamtvergleiche, SPSS-Auswertung .....	108
Tabelle 85: Zusammenfassung der Fallverarbeitung, SPSS-Auswertung .....	109

Tabelle 86: Gesamtvergleiche, SPSS-Auswertung .....	109
Tabelle 87: Zusammenfassung der Fallverarbeitung, SPSS-Auswertung .....	110
Tabelle 88: Gesamtvergleiche, SPSS-Auswertung .....	110
Tabelle 89: Kosten für radiologische Diagnostik nach GOÄ .....	130
Tabelle 90: Mögliche Abrechnungsziffern nach GOÄ für radiologische Zweitbefundung .....	130

## **Anhangsverzeichnis**

Anhang 1: Referenzradiologischer Befundbogen .....	133
Anhang 2: Zu 4.1.1 Abbildung 6: Anzahl der RRB pro Patient / Jahr .....	135
Anhang 3: Zu 4.1.4 Tabelle 14: Compliance der Kliniken .....	136
Anhang 4: Zu 4.2.2, Tabelle 22: Anteil der nicht beurteilbaren Patienten unterteilt nach Einschlussrate der Kliniken in große, mittlere und kleine Einschlussrate .....	139
Anhang 5: Zu 4.3.5, Tabelle 38: Anteil Nachforderungen der Referenzradiologie, unterteilt nach Einschlussrate der Kliniken in große, mittlere und kleine .....	140
Anhang 6: Zu 4.4.2 Tabelle 55: Anteil Revidierte Diagnosen durch die Referenz- radiologie, unterteilt nach Einschlussrate der Kliniken in große, mittlere und kleine Einschlussrate .....	142

## Abkürzungsverzeichnis

ADC	apparent diffusion coefficient
Bsp.	Beispiel
CCSK	Clear Cell Sarcoma of the kidney
CMN	Congenital mesoblastic nephroma
COG	Children's Oncology Group
CPDN	Cystic partially differentiated nephroblastoma
CT	Computertomographie
DRG	Diagnosis Related Group
DWI	Diffusion weighted images
EBM	einheitlicher Bewertungsmaßstab
EFS	Ereignisfreies Überleben (event free survival)
GOÄ	Gebührenordnung für Ärzte
KKR	Kinder-Krebs-Register
LK	Lymphknoten
LOH	Loss of Heterozygotie
MIBG	Metaiodbenzylguanidin
MRT	Magnetresonanztomographie
MRTK	Maligner Rhabdoidtumor der Niere
NWTSG	National Wilms Tumor Study Group
OS	Gesamtüberleben (overall survival)
RCC	Renal Cell Carcinoma
RR	Referenzradiologie
RRB	Referenzradiologische Befundung
RRB n. T.	Referenzradiologische Befundung nach Therapiebeginn
RRB v. T.	Referenzradiologische Befundung vor Therapiebeginn
SIOP	Société internationale d'Oncologie Pédiatrique
u.a.	unter anderem
Vgl.	Vergleich
WT	Wilms-Tumor

# 1. Zusammenfassung

## 1.1. Deutsche Zusammenfassung

Der Wilmstumor ist zwar der häufigste Nierentumor des Kindes, im Verhältnis zu anderen Tumorerkrankungen im Kindesalter jedoch eine seltene Entität und schwer von anderen benignen und malignen Nierentumoren zu differenzieren. Um die Gefahr von Tumorruptur und Streuung zu verringern, wird zur Reduktion des Tumolvolumens eine präoperative Chemotherapie eingesetzt. Da die angewandten Chemotherapeutika jedoch zum Teil schwere Nebenwirkungen haben können, ist eine initial korrekte Diagnose und damit die Rolle der Diagnostik vor Therapiebeginn um so bedeutsamer, um falsche Therapien zu vermeiden.

Diese Arbeit befasst sich mit der Rolle der referenzradiologischen Befundung in der Diagnostik des Wilmstumors, insbesondere vor Therapiebeginn, in den Jahren 2001 – 2017. Ausgewertet wurden 1832 Patienten aus ganz Deutschland, die im Rahmen der SIOP 2001 GPOH Therapieoptimierungsstudie behandelt wurden. Eine solch große prospektive Sammlung referenzradiologischer Befunde über 17 Jahre in einer einzigen kinderradiologischen Abteilung in Deutschland, macht die hier dargestellten Untersuchungsergebnisse einzigartig.

Die Ergebnisse zeigen, dass im obigen Zeitraum 80 % der deutschen Kliniken, die Kinder mit Wilmstumor behandeln, das Angebot einer referenzradiologischen Befundung nutzten. Dabei lag die diagnostische Sensitivität der Referenzradiologie (einen Wilmstumor korrekt als solchen zu diagnostizieren), signifikant zwischen 6 – 18 % über der Sensitivität der behandelnden Kliniken.

Insgesamt hatten 952 Patienten (52 % der Patienten der Studie) keine referenzradiologische Befundung erhalten oder ihre referenzradiologische Befundung lag erst nach Beginn der Therapie. Aus der bis zu 18 % höheren Sensitivität der Referenzradiologie kann rückgeschlossen werden, dass 84 – 95 dieser Kinder von einer Zweitbefundung hätten profitieren können, wenn ihre Bildgebungen vor Therapiebeginn durch die Referenzradiologie mitbeurteilt worden wären. Bei diesen Patienten hätte die Therapie im Zweifel optimiert werden können.

Wurde durch die Referenzradiologie eine eindeutige Alternativdiagnose zu der Wilmstumordiagnose der lokalen Klinik gestellt, stimmte diese in 57 % der Fälle mit der Histologie überein. Bei insgesamt 70 Patienten wurde so durch die Referenzradiologie



korrekt ein Wilmstumor ausgeschlossen und somit eine inkorrekte Chemotherapie noch vor Therapiebeginn verhindert.

Der referenzradiologisch bedingte Zeitverzug von 4 – 5 Tagen bis Therapiebeginn hatte keinen Einfluss auf den Outcome der Patienten. Da ein Wilmstumor bereits eine sehr gute Überlebensrate zeigt, ließ sich ebenfalls kein signifikanter Einfluss der Referenzradiologie auf das 5-Jahres-Überleben nachweisen.

Referenzradiologisch gesehene Metastasen, wie Lungenmetastasen, konnten nur in wenigen Fällen histologisch verifiziert werden, was auf das gute Ansprechen auf die präoperative Chemotherapie zurückzuführen ist.

Die Vollständigkeit der zugesandten Bildgebungen ist für eine adäquate Diagnostik unabdingbar. Nur 26 % der Patienten mit erster referenzradiologischer Beurteilung vor Therapiebeginn erhielten unmittelbar die im Studienprotokoll geforderte Bildgebungskombination aus Sonografie, MRT und Röntgen Thorax. Den daraus resultierenden Nachforderungen durch die Referenzradiologie kamen jedoch maximal 25,5 % der Kliniken nach.

Kliniken mit geringer Patienteneinschlusszahl (1 – 10 Patienten) wiesen die höchsten Abweichungen gegenüber der referenzradiologischen Befundung auf (Ablehnung der lokalen Wilmstumor Diagnose in 10 % d. F.). Sie konnten daher von der Referenzradiologie am meisten profitieren und fragten diese auch am häufigsten an. Kliniken mit großer Einschlusszahl (51 - 100 Patienten) hatten mit 2% die geringste Ablehnungsquote ihrer Diagnose durch die Referenzradiologie, nutzten das Angebot jedoch vor Therapiebeginn nur selten.

In dieser Arbeit konnte zusammenfassend gezeigt werden, dass die Referenzradiologie und die Expertise eines Referenzradiologen eine essenzielle Komponente in der Diagnostik und Therapieplanung von Wilmstumoren darstellen. Behandelnde Kliniken sollten vor Beginn der Therapie immer eine referenzradiologische Zweitmeinung einholen, um das Risiko einer fehlerhaften Behandlung so gering wie möglich zu halten.

## 1.2. English Summary

### **Importance of a reference center for radiology in the context of nephroblastoma for diagnosis and treatment planning**

Wilms' tumor is the most common kidney tumor in children, but in comparison to other cancer types, it is a rare entity and difficult to distinguish from benign or other malignant tumors of the kidney. Based on imaging alone, radiological tumor diagnosis needs to be as precise as possible if no histology is available. Otherwise there is a risk of incorrect treatment that starts with preoperative chemotherapy to downstage the tumor (tumor volume reduction with consecutive favorable local stage distribution and tumor rupture decrease during tumor nephrectomy).

This thesis deals with the role of reference radiology in diagnosis of Wilms' tumor in Germany during 2001 and 2017. Altogether 1832 patients from all over Germany who were treated in the SIOP 2001 GPOH Study were evaluated. Such a large collection of prospectively analysed kidney tumors by a single radiological reference center in Germany over a period of 17 years is unique.

The following results could be obtained: 80 % of German pediatric hospitals treating children with Wilms' tumor, send their images of kidney tumors to reference radiology. The accuracy of reference radiology was significantly higher (6 - 18 %) compared to the local hospital. In 952 patients (52% of all study patients) no reference radiology was done prospectively before start of treatment.

From the up to 18% higher accuracy of the reference radiology, it can be concluded that 84-95 of these children could have benefited from a second opinion, if their imaging had been assessed by reference radiology before the start of treatment. For these patients therapy could have been optimized in case of doubt in diagnosis.

If reference radiology provided a clear alternative diagnosis to the Wilms' tumor diagnosis of the local clinic, it was consistent with the histology in 57 % of cases. In a total of 70 patients, Wilms' tumor was correctly excluded by reference radiology, thus preventing incorrect chemotherapy before the start of therapy.

A time delay caused by reference radiology before start of treatment, was in medium 4 – 5 days and did not influence the outcome of the patients. As Wilms' tumor has an excellent survival rate the 5-year survival was not influenced by reference radiology.

A correct diagnosis of metastases, such as lung lesions, could not be verified by histology in most cases as a majority of the lung lesions did disappear under pre-operative chemotherapy or were rarely resected to gain histology.

An exact diagnosis of reference radiology depends on the completeness of high quality images received by local hospitals. In only 26% of the patients a complete set of requested imaging (sonography, MRI and chest X-ray) were available. Demands of providing missing imaging, was only fulfilled by 25,5 % of the local hospitals.

Clinics with a low number of patients (1 - 10 patients) showed the highest deviations from reference radiological findings (rejection of the local Wilms' tumor diagnosis in 10 % of cases). They were therefore able to benefit most from the experience of reference radiology and requested it most frequently. Clinics with a large inclusion number (51 - 100 patients) had the lowest rejection rate of their diagnosis by reference radiology (2 %), but rarely used the offer before the start of treatment.

Overall this study confirms, that reference radiology and the expertise of reference radiologists are essential for a correct diagnosis and treatment planning of Wilms tumors. It is recommended that treating hospitals should always obtain a second opinion from reference radiology before starting chemotherapy in order to keep the risk of an incorrect treatment as low as possible.

## **2. Einleitung**

### **2.1. Historische Einordnung**

Der Wilmstumor (WT), auch Nephroblastom genannt, ist mit 93 % die häufigste Tumorentität aller bekannten Nierentumore (PASTORE et al., 2006). Während diese seltene Erkrankung zu Zeiten ihrer Erstbeschreibung 1814 noch regelhaft zum Tode führte, ist sie heute dank umfassender Studien und interdisziplinärer sowie internationaler Zusammenarbeit von Kliniken mit pädiatrisch-onkologischer Erfahrung größtenteils heilbar.

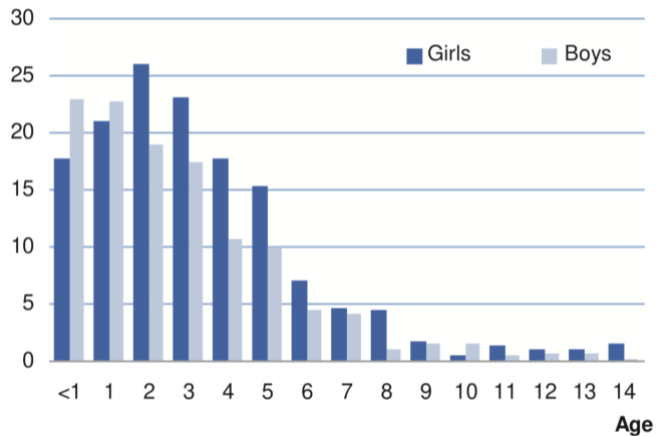
Erstmals von Rance 1814 als Nierentumor klassifiziert (RANCE, 1814) und von Cohnheim 1875 in Fallbeschreibungen weiter beschrieben, fasste Max Wilms diese Tumore verschiedener Morphologie zu einer Gruppe zusammen (VARAN, 2008). Wilms, ein Heidelberger Pathologe und Chirurg, beschrieb in seiner 90-seitigen Arbeit „Die Mischgeschwülste der Niere“ kindliche Nierentumore aus Zellen des mittleren Keimblattes und verglich das Tumorwachstum mit der Entwicklung eines Embryos aus undifferenzierten Keimzellen (WILMS, 1899). Seiner Arbeit zu Ehren trägt diese Erkrankung den Namen Wilms-Tumor.

### **2.2. Epidemiologie und Inzidenz in Deutschland**

In Deutschland entfallen 5,3 % aller kindlichen malignen Neoplasien auf Tumore der Niere. 97,5 % dieser Tumore sind Wilms-Tumore (KAATSCH P, 2018). Andere Nierentumore, wie das Klarzellsarkom (CCSK), der maligne Rhabdoidtumor der Niere (MRTK) oder das kongenitale mesoblastische Nephrom (CMN) treten deutlich seltener auf (REINHARD et al., 2004). 2017 erkrankte 1 von 7500 Kindern bis 14 Jahre an einem Nephroblastom, Mädchen knapp 10 % häufiger als Jungen (vgl. Abbildung 1). In Deutschland wurden in der Zeit von 1980 – 2017 insgesamt 3479 Kinder unter 15 Jahren mit dieser Tumorentität diagnostiziert.

Mit einer Langzeitüberlebensquote von 93 % hat das Nephroblastom eine sehr gute Prognose. Der Alters-Median der Erkrankung bei Diagnosestellung beträgt 3 Jahre (vgl. Abbildung 1) (KAATSCH P, 2018).

Insgesamt stieg die Zahl der Patienten in Deutschland, die im Rahmen der Behandlung in eine Studie eingeschlossen wurden, von 96 % im Jahr 2006 auf 99,6 % im Jahr 2017, sodass nun nahezu alle Patienten in Studien erfasst und betreut werden (KAATSCH P, 2018; KAATSCH P, 2008).



**Abbildung 1: Alter und geschlechtsspezifische Inzidenzrate des Nephroblastoms pro Million in Deutschland, Betrachtungszeitraum 2008 – 2017**

Quelle: Kinderkrebsregister Jahresbericht 2018, VI (a) Nephroblastoma and other non-epithelial renal tumours S. 43 (KAATSCH P, 2018)

### 2.3. Klinik und Symptome

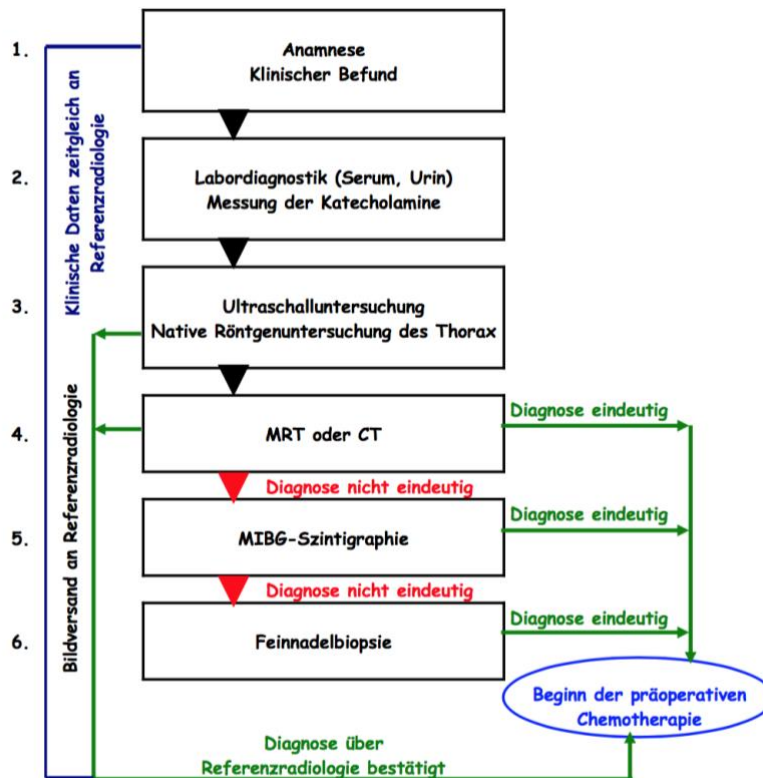
Erstsymptome kindlicher Tumore des Bauchraums sind meist unspezifisch: Obstipation, Diarrhö und diffuser Bauchschmerz sind führend. Allgemeinsymptome im Sinne von B-Symptomatik oder Schmerzen finden sich meist erst bei fortgeschrittener Erkrankung. Bei der Untersuchung fallen derbe abdominale Raumforderungen auf, die schwer abzugrenzen sind. 20 % der Patienten präsentieren Symptome wie Hämaturie, Bluthochdruck, Fieber und Flankenschmerz (IRTAN et al., 2016).

Bei Wilmstumoren im Speziellen können Ödeme des Skrotums oder der unteren Extremität auftreten, auch arterielle Hypertonie durch Nierenarterienkompression mit gesteigerter Ausschüttung von Katecholaminen oder Renin sind möglich (EGGERT et al., 2016). Die Metastasierung erfolgt primär in die Lunge (10 % aller WT (BRISSE et al., 2008; WARMANN et al., 2011)), nur selten finden sich Metastasen in Knochen, Leber, ZNS oder extraabdominalen Lymphknoten (EGGERT et al., 2016). Generell sind Patienten mit Lungenmetastasen älter und haben ein größeres Tumorausgangsvolumen (VERSCHUUR et al., 2012).

Insgesamt gilt für Wilms-Tumore eine „10er-Regel“: 10 % können histologisch ungünstig sein, 10 % der Tumore entstehen bilateral, 10% infiltrieren Gefäße, 10 % können Verkalkungen im CT aufweisen und 10 % sind bei Diagnosestellung bereits in die Lunge metastasiert (DAHNER W, 2011; DUMBA et al., 2015).

## 2.4. Diagnostik des Nephroblastoms

Das Studiendesign der Therapieoptimierungsstudie der SIOP 2001 / GPOH nennt Vorgaben für Umfang und Abfolge der Diagnostik (vgl. Abbildung 2).



**Abbildung 2: Flussdiagramm zur initialen Diagnostik bei Nierentumoren.**

MIBG = Metaiodbenzylguanidin, MRT = Magnetresonanztomographie, CT = Computertomographie

Quelle: Therapieoptimierungsstudie zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit einem Nephroblastom - SIOP 2001 / GPOHP - Version 3.0. Januar 2007, S.23. (GRAF N., REINHARD H., 2007)

Die nachfolgenden Abschnitte „klinische Untersuchung“ und „Laborparameter“ werden zitiert aus dem SIOP-Studienprotokoll der Therapieoptimierungsstudie zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit einem Nephroblastom (GRAF N., REINHARD H., 2007).

### 2.4.1. Klinische Untersuchung

In die klinische Untersuchung fließen folgende Komponenten ein.

- „Gewicht und Länge des Kindes
- Lokalisation und Größe des Tumors
- Größe von Leber und Milz

- Blutdruck
- Suspekte Lymphknoten und andere Schwellungen
- Kongenitale Anomalien (Aniridie, Hemihypertrophie, urogenitale Malformationen, etc.)“ (GRAF N., REINHARD H., 2007)

#### **2.4.2. Labordiagnostik**

Laborchemisch werden folgende Parameter bestimmt:

- „Blutbild: Thrombozytenzahl, Leukozytenzahl, Hämoglobin, Hämatokrit
- Klinische Chemie: Serumkreatinin, Harnstoff, Harnsäure, Kreatininclearance
- Blutgruppe und humorale Gerinnung
- Urinanalyse: Eiweiß, Leukozyten, Erythrozyten
- Katecholaminausscheidung im Urin; Katecholaminkonzentration im Serum
- Abnahme von 5 ml Vollblut bei Diagnosestellung, nach präoperativer Chemotherapie, 2 Wochen nach Operation sowie am Ende der Therapie zur Bestimmung der Proteomics als Tumormarker“ (GRAF N., REINHARD H., 2007)

#### **2.4.3. Bildgebende Diagnostik**

Ein Wilms tumor wird initial rein radiologisch diagnostiziert. Eine punktionshistologische Absicherung ist aufgrund der Gefahr von Tumorstreue und Ruptur nur in Ausnahmen indiziert, da sie zu der Einordnung in ein höheres Tumorstadium (Stadium III) führt (FURTWÄNGLER, GRAF, 2018). Vor diesem Hintergrund muss die Bildgebung von hoher Qualität sein und setzt diagnostische Erfahrung voraus (GRAF N., REINHARD H., 2007). Zur adäquaten radiologischen Befundung ist zusätzlich das Wissen um klinische, biologische und histopathologische Merkmale und ihr Einfluss auf das bildgebende Erscheinungsbild verschiedener Nierentumoren notwendig (CHUNG et al., 2017).

Folgende bildgebende Verfahren sind obligat:

##### *Sonografie*

Eine Ultraschalluntersuchung dient der Beschreibung von Tumorlokalisierung und Randbegrenzung, der Untersuchung der kontralateralen Niere und der Messung des Tumolvolumens. Durch sie erfolgt die Ausmessung zystischer Areale, der Nachweis von Tumorthromben in Vena renalis und Vena cava inferior sowie intraabdomineller Lymphknotenvergrößerungen und Leberherde (GRAF N., REINHARD H., 2007).

Der Tumor selbst ist zum Zeitpunkt der Diagnose meist groß, mit einem Mischbild aus hoher Echogenität und zystischen Bereichen, die das Bild dominieren. Natives Nierengewebe kann schwer erkennbar sein (MCHUGH, 2007).

### *MRT oder CT Abdomen*

Eine MRT-Untersuchung ist der CT aufgrund der fehlenden Strahlenbelastung vorzuziehen (FURTWÄNGLER, GRAF, 2018). Sie sollte immer durchgeführt werden bei:

- „Verdacht auf einen Thrombus der V. Cava
- Leber- und Zwerchfellinfiltration
- V. a. intrathorakale Tumorausdehnung
- Vorliegen einer Nephroblastomatose“ (GRAF N., REINHARD H., 2007)

Weitere Ziele einer MRT Bildgebung sind die Frage nach Tumorausmaß und Fernmetastasierung, sowie die Überwachung der präoperativen Chemotherapie mittels Volumen-Rendering und dreidimensionaler Nachbearbeitung (SCHENK et al., 2008). Durch die unterschiedlichen Tumorkomponenten mit Blut-, Fett- und Nekroseanteilen präsentiert sich der Tumor im MRT inhomogen (RENZ, MENTZEL, 2018).

Die diffusionsgewichtete Bildgebung (diffusion-weighted images - DWI) in der MRT ermöglicht, biophysikalische Eigenschaften von Geweben ( Zelldichte, Zellorganisation, Mikrostruktur, Mikrozirkulation) zu erkennen (SQUILLACI et al., 2004).

### *Röntgen Thorax in 2 Ebenen*

Da der Wilmstumor primär in die Lunge metastasiert, ist ein Röntgen-Thorax im Rahmen des Tumor-Stagings notwendig. Die thorakale CT sollte aufgrund der Strahlenbelastung nur bei unklarem Befund erfolgen (GRAF N., REINHARD H., 2007).

Nachfolgende Bildgebungen sind fakultativ:

### *MIBG-Szintigraphie*

Die Metaiodbenzylguanidin (MIBG) - Szintigraphie dient dem Ausschluss eines Neuroblastoms und sollte erfolgen, wenn keine Destruktion des Hohlsystems erkennbar ist, die Niere verdrängt erscheint, die großen Gefäße ummauert sind oder Verkalkungen im Tumor nachgewiesen werden können (GRAF N., REINHARD H., 2007).



### *Skelettszintigraphie*

Die Durchführung einer Skelettszintigraphie ist nur bei klinischer Symptomatik wie Knochenschmerzen oder Schwellung angebracht, da hier ein Klarzellsarkom zu Grunde liegen kann (GRAF N., REINHARD H., 2007).

### *Bildgebung zur Metastasensuche:*

Bei Metastasenverdacht ist eine Computertomographie von Thorax, Leber, Gehirn und anderen Loci indiziert. Zur Darstellung der peripheren und basalen Thoraxabschnitte wird ein CT-Fenster von 1500 – 2000 Hounsfield Einheiten (HE) und Breite von ca. -400 bis -600 HE empfohlen (GRAF N., REINHARD H., 2007).

Lungenmetastasen, die auf dem Röntgenbild nicht sichtbar sind, werden als „CT-Only-Metastasen“ bezeichnet. Eine mögliche Fehlinterpretation stellt die Verkennung verkalkter Knötchen als Metastasen dar. Gelegentlich vorkommende lineare Trübungen sind am ehesten Atelektasen (BRISSE et al., 2008). Gerade vor dem Hintergrund der schwierigen Befundung der Lunge, ist eine Mitbeurteilung durch die Referenzradiologie notwendig, insbesondere um kleine Knoten zu detektieren (IRTAN et al., 2016, VUJANIC et al., 2018). Lange wurde eine routinemäßige Thorax-CT für einseitige Wilmstumore nicht empfohlen (SMETS et al., 2012), diese Meinung wurde jedoch inzwischen revidiert (GRAF N. et al., 2018).

Eine MRT- oder CT-Diagnostik des Gehirns zur Metastasensuche sind postoperativ bei Nachweis eines Klarzellsarkoms oder malignem Rhabdoidtumors durchzuführen (GRAF N., REINHARD H., 2007).

### **2.4.4. Referenzradiologie**

Da der Wilmstumor eine verhältnismäßig seltene Tumorerkrankung ist, wurde mit dem Einsatz der Referenzradiologie ein Vier-Augen-System geschaffen, dessen Rolle im Ethikvotum zur Studienplanung besonders betont wurde. Ziel ist die Qualitätssicherung sowie die Vermeidung und Verringerung klinischer Fehldiagnosen mit nachfolgend falscher Therapie. Eine 2006 durchgeführte Studie mit 97 Patienten konnte durch den Einsatz der Referenzradiologie eine Verbesserung der therapielevanten Diagnosegenauigkeit bestätigen (SCHENK et al., 2006).

Sämtliche der unter 2.4.3. genannten Bildgebungen sollten der Referenzradiologie nach Durchführung im Original, als gleichwertige Kopie (nicht Papierkopie) oder elektronisch im DICOM Format zugesandt werden (vgl. Abbildung 2). Die Koordination in Deutschland läuft hierbei über die Studienzentrale in Homburg. Die Aufgabe der

Referenzradiologie übernehmen in Deutschland Professor Dr. J. Tröger und Professor Dr. J.-P. Schenk aus Heidelberg (GRAF N., REINHARD H., 2007).

## 2.5. Stadieneinteilung des Nephroblastoms

Die Stadien werden nach SIOP eingeteilt (GRAF N., 2016).

**Tabelle 1: Stadieneinteilung des Nephroblastoms nach SIOP (GRAF N., 2016)**

<b>Stadium I</b>	Tumor auf die Niere beschränkt; Tumorkapsel nicht überschritten; Tumorentfernung in toto möglich
<b>Stadium II</b>	Tumor überschreitet die Tumorkapsel, kann jedoch vollständig entfernt werden; kein Lymphknotenbefall
<b>Stadium III</b>	Tumor unvollständig entfernt, bei Fehlen hämatogener Metastasen; regionale Lymphknoten befallen.
<b>Stadium IV</b>	Fernmetastasen in Lunge, Leber, Knochen und Gehirn
<b>Stadium V</b>	Bilaterales Nephroblastom

Durch Einsatz einer offenen Biopsie oder bei Tumorrupatur wird der Tumor in Stadium 3 eingestuft (EGGERT et al., 2016).

## 2.6. Histologie

Histologisch wird das Nephroblastom in die drei Komponenten der drei Keimblätter unterteilt und setzt sich aus diesen zusammen:

**Tabelle 2: Histologischer Aufbau des Wilms-Tumors (RIEDE, HÖPKER, 2017)**

<b>Blastemische Komponente</b>	Hyperchromatische Zellkerne, bei zytoplasmaarmen Zellen
<b>Epitheliale Komponente</b>	Tubulär und glomerulär nicht ausgereifte Strukturen
<b>Stromale Komponente</b>	Myxoid-fibröses Gewebe mit der Möglichkeit der weiteren Differenzierung zu Knochen-, Knorpel-, Fett-, Binde-, Muskelgewebe

Allgemein werden kindliche Nierentumore in niedrige, intermediäre und hohe Malignität unterteilt (VUJANIC et al., 2002). Beim Nephroblastom erfolgt nach präoperativer Chemotherapie die weitere Einteilung anhand der histologischen Faktoren - Nekrose, Blastem, Epithel und Stroma (FURTWÄNGLER, GRAF, 2018).

**Tabelle 3: Klassifikation der Nierentumoren im Kindesalter (GRAF, REINHARD, 2003)**  
Kursivgeschriebene Tumore gehören nicht zur Gruppe der Nephroblastome

nach präoperativer Chemotherapie	Primär resezierte Tumoren
<b>I. Low-risk Gruppe</b>	<b>I. Low-risk Gruppe</b>
<i>Mesoblastisches Nephrom</i>	<i>Mesoblastisches Nephrom</i>
Zystisches, partiell differenziertes Nephroblastom	Zystisches, partiell differenziertes Nephroblastom
Komplett nekrotisches Nephroblastom	
<b>II. intermediate-risk Gruppe</b>	<b>II. intermediate-risk Gruppe</b>
Nephroblastom – epithelialer Typ	Nephroblastom – epithelialer Typ
Nephroblastom – stromareicher Typ	Nephroblastom – stromareicher Typ
Nephroblastom – Mischtyp	Nephroblastom – blastemreicher Typ
Nephroblastom – regressiver Typ	Nephroblastom – Mischtyp
Nephroblastom mit fokaler Anaplasie	Nephroblastom – regressiver Typ
	Nephroblastom mit fokaler Anaplasie
<b>III. High-risk Gruppe</b>	<b>III. High-risk Gruppe</b>
Nephroblastom – blastemreicher Typ	Nephroblastom mit diffuser Anaplasie
Nephroblastom mit diffuser Anaplasie	<i>Klarzellensarkom der Niere (CCSK)</i>
<i>Klarzellensarkom der Niere (CCSK)</i>	<i>Rhabdoidtumor der Niere (MRTK)</i>
<i>Rhabdoidtumor der Niere (MRTK)</i>	

Quelle: Graf N, Reinhard H (2003): Wilms-Tumoren. Diagnostik und Therapie. Der Urologe 42: 391-409

## 2.6.1. Niedrige Malignität

### 2.6.1.1. Kongenitales mesoblastisches Nephrom (CMN)

Das CMN wurde 1967 als eigenständige Entität von der Gruppe der Wilmstumoren abgegrenzt (BOLANDE et al., 1967). Kinder mit einem mesoblastischen Nephrom sind meist jünger als 6 Monate und haben ein Gesamtüberleben (overall survival = OS) von 96 – 100 % (VAN DEN HEUVEL-EIBRINK et al., 2008). Durch die häufige und charakteristische ETV6 / NTRK3 - Translokation (VOKUHL et al., 2018) ist die Unterscheidung zu dem histologisch ähnlichen Klarzellensarkom, dem malignen Rhabdoidtumor und dem blastemreichen Nephroblastom möglich (ARGANI et al., 2000).

### 2.6.1.2. Zystisches, partiell differenziertes Nephroblastom (CPDN)

Das CPDN besitzt ein komplett zystisch durchsetztes Gewebe, mit verbleibenden Tumorzellen zwischen den Zysten. Diese Tumorzellen fehlen bei der wichtigsten Differenzialdiagnose, dem zystischen Nephrom, sodass die Diagnose nur histologisch

gestellt werden kann (LUTHLE et al., 2007). Auch dieser Tumor hat ein OS von bis zu 100 % (BLAKELY et al., 2003).

### **2.6.1.3. Komplett nekrotisches Nephroblastom**

Diese histologische Form entsteht nach komplettem Ansprechen auf präoperative Chemotherapie, mit vollständiger Nekrose des Tumors und einem OS bis 100 % (REINHARD et al., 2004).

### **2.6.1.4. Nephrogene Reste und Nephroblastomatose**

Nephrogene Reste sind Überbleibsel des metanephritischen Blastems, das über die 36. Schwangerschaftswoche im Nierenparenchym persistiert. Intralobäre Reste besitzen meist eine WT1-, perilobäre Reste meist eine 11p15-Mutation. Besonders aus der hyperplastischen, perilobären Form, kann sich im Verlauf ein WT entwickeln.

Zeigt die Veränderung eine Pseudokapsel, die die Läsion von der Niere trennt, spricht dies für ein blastemreiches Nephroblastom (PERLMAN et al., 2006). Da diese jedoch bioptisch nicht sicher getroffen werden kann, ist im Zweifel eine Tumorsektion das Mittel der Wahl, die besonders bei bilateralen Tumoren nierenerhaltend erfolgen muss (FURTWÄGLER et al., 2014).

Als Nephroblastomatose werden die multilokulären oder diffusen Infiltrationen nephrogener Reste bezeichnet. Die fokale Form ist eine eigenständige Entität (FURTWÄGLER, GRAF, 2018).

## **2.6.2. Intermediäre Malignität**

Unterteilt werden diese Tumorsubtypen nach Nekrose, Stroma, Epithel und Blastem. Sind die Verhältnisse der Untergruppen gleich, liegt ein Mischtyp vor. Macht ein Subtyp zwei Drittel des Tumors aus, erfolgt die Klassifikation nach dem jeweiligen Typ. Das Tumolvolumen bei stromareichen- und epithelialen-Subtypen ist weniger sensibel für die präoperative Chemotherapie als andere Subtypen, das OS ist mit fast 100 % dennoch höher als für die restlichen intermediär malignen Subtypen (VERSCHUUR et al., 2010).

### **2.6.3. Hohe Malignität**

Nephroblastome mit hoher Malignität zeigen entweder einen hohen Blastemanteil nach präoperativer Therapie oder eine diffuse Anaplasie. Auch seltene Non-Wilms-Tumore werden in der SIOP Studie erfasst, hierzu zählen maligne Rhabdoidtumore der Niere (MRTK) und Klarzellsarkome der Niere (CCSK).

#### **2.6.3.1. Blastemreiche Nephroblastome nach präoperativer Chemotherapie**

Tumore, die auch nach Chemotherapie noch über 67 % Blastemanteil im vitalen Gewebe tragen, haben ein erhöhtes Rezidivrisiko. Bei einem Blastemvolumen > 20 ml sinkt das ereignisfreie Überleben (eventfree survival, EFS) von 92 % auf 78 %. Ebenso sinkt das OS (GRAF et al., 2012). Der hohe Blastemanteil ist somit ein wichtiger negativer Prädiktor. Durch präoperative Therapie wird sensibles Blastem nekrotisch, dies ermöglicht die Unterteilung in chemotherapeutisch sensibel oder resistent.

#### **2.6.3.2. Diffus anaplastische Nephroblastome**

Bei 5 – 7 % der Nephroblastome entsteht eine Anaplasie. Bei dieser kommt es zu einer Hyperplasie des Zellkerns um das 3-fache, atypischen Mitosen und Vermehrung des nukleären Chromatins. Die fokale Form hat eine 4-Jahres-Überlebensrate von 75 %, gegenüber 45 % bei der diffusen Form (VUJANIĆ et al., 1999).

#### **2.6.3.3. Klarzellsarkom der Niere (CCSK)**

Das Klarzellsarkom betrifft 2 – 5 % der kindlichen Nierentumore und zeigte in den letzten SIOP Studien ein 5-Jahres EFS von 79 % bei einem OS von 86 % (FURTWÄNGLER et al., 2013). Da diese Tumore zumeist Metastasen in Knochen und ZNS setzen, sind eine Knochenszintigrafie und ein MRT des Schädels Teil der initialen Diagnostik (FURTWÄNGLER, GRAF, 2018).

#### **2.6.3.4. Maligner Rhabdoidtumor der Niere (MRTK)**

Der MRTK hat mit einem 5-Jahres EFS von 22 % und einem OS von bis 27 % eine sehr schlechte Prognose (REINHARD et al., 2008; VAN DEN HEUVEL-EIBRINK et al., 2011). Ein wichtiges Unterscheidungsmerkmal ist die klinische Symptomatik, da diese Tumore vom Wilmstumor bildgebend nicht sicher zu differenzieren sind (SCHENK JP, 2004). Die meist jungen Patienten zeigen Fieber, Hämaturie und Anämie (AMAR et al., 2001).

Finden sich Metastasen bei Diagnosestellung, sinkt das OS sogar auf 11 % (REINHARD et al., 2008).

#### **2.6.3.5. Nierenzellkarzinom (RCC)**

2 % aller kindlichen und jugendlichen Nierentumoren sind RCCs, bei Erwachsenen sind sie der häufigste Nierentumor. Der Tumor manifestiert sich meist erst ab dem 10. Lebensjahr. Auch sie sind, anders als das Nephroblastom, meist durch Schmerzen und Hämaturie symptomatisch. In einer Studie betrug die 5-Jahres-EFS für die lokalisierte Erkrankung (N0, M0) 96 %, bei Befall regionaler Lymphknoten 68 % und bei Fernmetastasen 25 % (SELLE et al., 2006).

### **2.7. Studienmodelle – SIOP und COG**

Die hohe Gesamtüberlebensrate für Patienten mit Wilmstumor basiert vorrangig auf der Arbeit von Studiengruppen wie der National Wilms Tumor Study Group (NWTSG), die 2002 von der Children's Oncology Group (COG), der International Society of Pediatric Oncology (SIOP - für Société internationale d'Oncologie Pédiatrique) und weiteren nationalen Studiengruppen abgelöst wurde.

Innerhalb und teils außerhalb Europas wird vor allem die Therapieoptimierungsstudie der SIOP angewandt. Die Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH) im deutschsprachigen Raum beteiligt sich an der SIOP. Mit dem Umbrella Protokoll der Renal Tumor Study Group der SIOP werden seit 2016 Daten zu allen pädiatrischen Primärtumoren der Niere in einem multidimensionalen Register gesammelt (VAN DEN HEUVEL-EIBRINK et al., 2017). Der Fokus liegt hier auf der biologischen Charakterisierung jedes individuellen Tumortyps für diagnostische und therapeutische Ansätze, in Kombination mit adäquater Bildgebung (SPREAFICO et al., 2017).

Die Studienprotokolle von SIOP und COG unterscheiden sich im Behandlungsansatz. SIOP präferiert eine initiale Chemotherapie mit nachfolgender Operation und adjuvanter Chemotherapie und / oder Radiatio (vgl. Abbildung 4). COG-Protokolle empfehlen die initiale Nephrektomie mit anschließender adjuvanter Chemotherapie oder Bestrahlung.

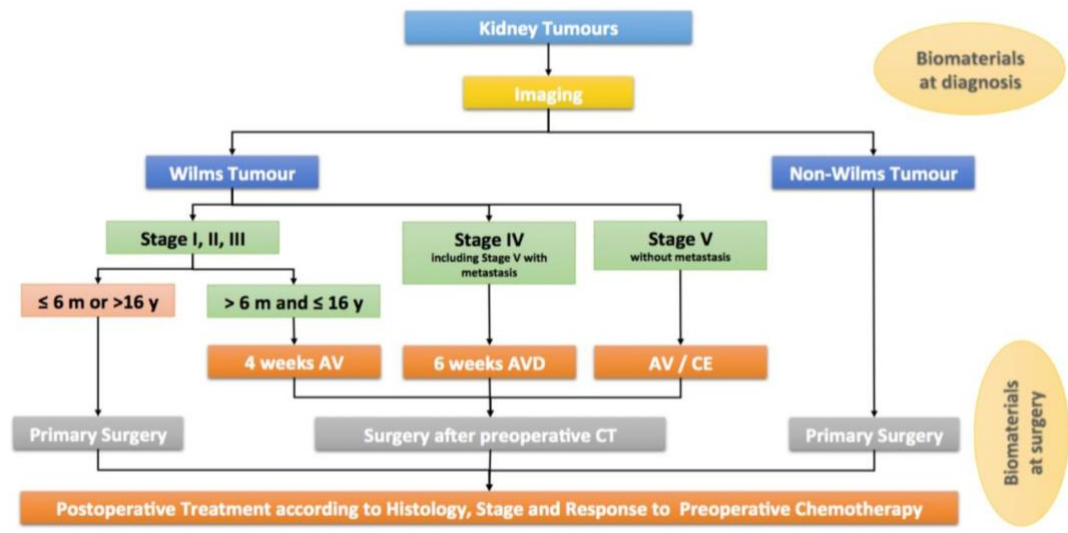
Beide Studienmodelle führen zu sehr guten ereignisfreien Überlebensraten (EFS) und Gesamtüberlebensraten (OS) (IRTAN et al., 2016). Jedoch kann die Herkunft der

Patienten Einfluss auf den Therapieansatz nehmen. In Entwicklungsländern, in denen viele Kinder aufgrund der Lebensumstände bereits schwerer erkrankt und entkräftet sind, kann eine präoperative Chemotherapie Zeit geben, den Allgemeinzustand der Kinder durch Ernährung und Flüssigkeitszufuhr zu stabilisieren. D'Angio et al. postulieren daher, dass ein präoperativer Ansatz mehr Kindern auf der ganzen Welt helfen werde (D'ANGIO, 2008).

Die Datensätze dieser Arbeit entstammen der Datenbank zur SIOP 2001 / GPOH Studie, diese Dissertation nimmt somit keinen Bezug auf Konzepte der COG Protokolle.

## 2.8. Therapie

Die Diagnostik und Therapie kindlicher Nierentumore folgt vorgegebenen Algorithmen (vgl. Abbildung 3).



**Abbildung 3: Flowchart und Behandlungsplan kindlicher Nierentumore:**

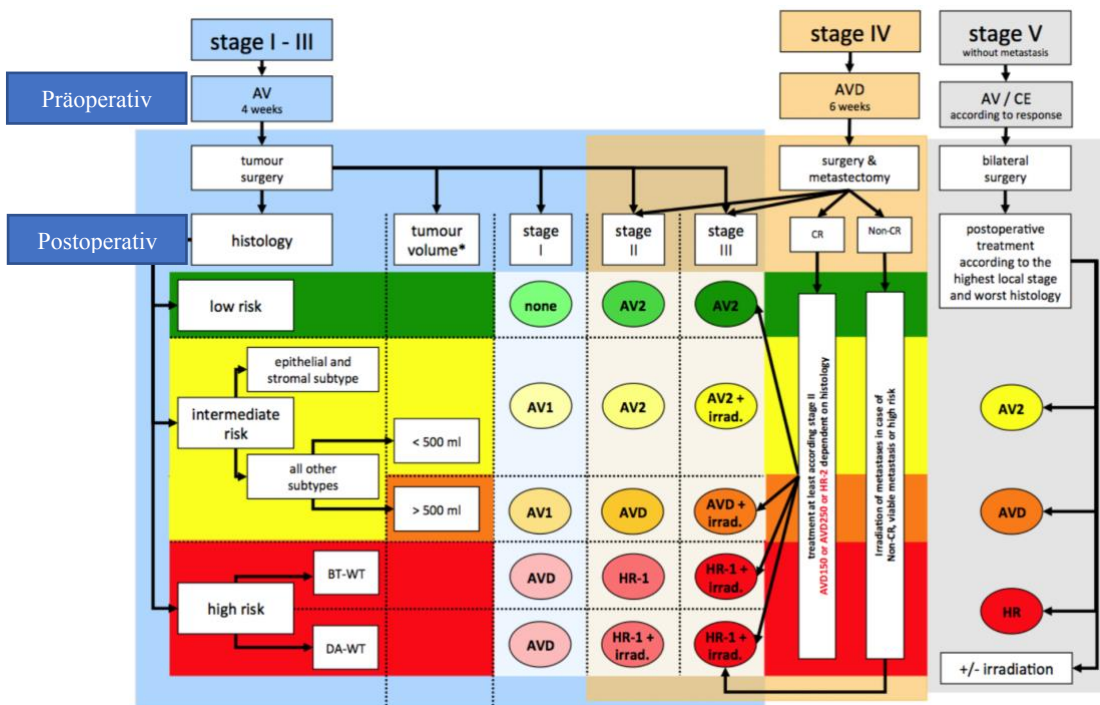
Wird ein Wilms Tumor bildgebend diagnostiziert, folgt stadienabhängig die entsprechende präoperative Chemotherapie. Bei Non-Wilms Tumoren erfolgt die primäre Operation. m = month, y = years, A = Actinomycin D, V = Vincristin, D = Doxorubicin, E = Etoposid, C = Carboplatin oder Cyclophosphamid

Quelle: Umbrella Protocol SIOP-RTSG 2016, Version 2.0 Oktober 2018 (GRAF N. et al., 2018)

### 2.8.1. Chemotherapie

Eine präoperative Chemotherapie erhöht die Anzahl der Patienten mit postoperativem Tumorstadium I und senkt die Rate der Tumorrupuren. Sie erfolgt immer als Kombinationschemotherapie. Im Ansatz haben sich die Chemotherapieregime seit den späten 1990er Jahren kaum geändert. Ausgangstherapeutika sind Actinomycin-D und Vincristin. Handelt es sich um einen hochmalignen oder metastasierten Tumor, werden Anthracycline ergänzt. Die postoperative Chemotherapie richtet sich nach

histologischem Subtyp und postoperativem Tumorstadium (vgl. Abbildung 4), wobei ihre Dauer zwischen 4 – 40 Wochen liegt (GRAF N., 2016). Doxorubicin wird in der postoperativen Chemotherapie bei Tumoren des Stadiums III nach sofortiger Nephrektomie, sowie bei Stadium II und III nach präoperativer Chemotherapie ergänzt. Die schwerwiegendste Nebenwirkung von Doxorubicin ist die Kardiotoxizität (GRUNDY et al., 2012b; PRITCHARD-JONES et al., 2015). Nach Hol et al. hat das Alter der Patienten bei Chemotherapie prognostische Relevanz. Ein optimales Alter für den Beginn einer Therapie mit gutem Outcome ist bislang jedoch noch nicht beschrieben (HOL et al., 2019). Trotz der guten Überlebensrate haben fast 25 % der überlebenden Patienten schwere chronische Gesundheitsfolgen durch die Behandlung (DOME et al., 2015; VAN WAAS et al., 2012). Das Ansprechen des Tumorgewebes auf Chemotherapie kann mittels apparent diffusion coefficient (ADC) bewertet werden (LITTOOIJ et al., 2015; MCDONALD et al., 2011).



**Abbildung 4: Behandlungs-Flowchart für Nephroblastome**

Bei allen Tumoren im Stadium I mit low risk Histologie wird keine postoperative Chemotherapie verabreicht. A = Actinomycin D, V = Vincristin, D = Doxorubicin, E = Etoposid, C = Cyclophosphamid, oder Carboplatin, HR = Hoch Risiko Histologie, BT = Blastemal typ, DA = diffuse Anaplasie. CR = komplette Remission

Quelle: In Anlehnung an: Umbrella Protocol SIOP-RTSG 2016, Version 2.0 Oktober 2018 (GRAF N. et al., 2018)



### **2.8.2. Operative Therapie**

Bei der operativen Therapie wird mittels transperitonealem, transversalem Zugang das Abdomen freigelegt. Standardmäßig wird eine vollständige Nephrourektomie mit Lymphknotenentnahme durchgeführt. Eine minimalinvasive Chirurgie ist vergleichbar mit einer offenen Operation, wobei jedoch die Lymphknotenentnahme zumeist nicht ausreichend scheint (WARMANN et al., 2014). Insgesamt gibt es keine Vorgabe für die Anzahl der zu entfernenden Lymphknoten (IRTAN et al., 2016). Ab sieben entnommenen Lymphknoten steigt zwar die Wahrscheinlichkeit, einen positiven Lymphknoten zu detektieren, dies hat jedoch keinen Einfluss auf das ereignisfreie Überleben (EFS) nach Operation (KIERAN et al., 2012). Unterbleibt die Lymphknotenextirpation jedoch, ist das Risiko für ein Rezidiv erhöht (SHAMBERGER et al., 1999). Bei bilateralem Wilms-Tumor hat die beidseitige nephronsparende Operation das Ziel, das Nierenparenchym maximal zu erhalten (DAVIDOFF et al., 2015). Jedoch sind auch Operationen am Nierenparenchym nicht ohne Risiko, wie eine Studie der COG zeigen konnte. Durch Tumorruptur, inadäquate Lymphknotenbiopsie und in wenigen Fällen unnötige Nephrektomie, entstehen teils weitere Belastungen der jungen Patienten durch zusätzliche Chemo- oder Strahlentherapie (EHRlich et al., 2016).

### **2.8.3. Strahlentherapie**

Der Einsatz einer Radiotherapie erfolgt bei intermediärer Malignität nur im lokalen Stadium III, bei hoher Malignität ab Stadium II (vgl. Abbildung 4). Durch präoperative Chemotherapie konnte die Zahl der zu bestrahlenden Patienten gesenkt werden (GRAF, REINHARD, 2003).

Jedoch haben Patienten nach abdominaler Bestrahlung ein erhöhtes Risiko, Teile eines metabolischen Syndroms zu entwickeln (VAN WAAS et al., 2012).

## **2.9. Prognostische und molekulargenetische Faktoren – ein Ausblick**

Um eine Prognose der WT Erkrankung stellen zu können, gibt es mehrere relevante Marker. Neben dem histologischen Subtyp (VUJANIC et al., 2002), der lokalen und systemischen Ausbreitung des Tumors und dem Tumolvolumen (GRAF et al., 2012), hat auch das Ansprechen auf die präoperative Therapie eine hohe Bedeutung. Ebenfalls Einfluss auf die Prognose hat das Alter der Patienten: Kinder unter 2 Jahren haben eine bessere Prognose (FURTWÄNGLER, GRAF, 2018). Dies ist ein diametraler Unterschied zum malignen Rhabdoid-Tumor, bei dem ein Alter unter 2 Jahren ein wichtiger negativer

prognostischer Faktor für das Überleben ist (vgl. 2.6.3.4) (VAN DEN HEUVEL-EIBRINK et al., 2011). Die Prognose von Patienten mit primären Wilmstumor Lungenmetastasen ist abhängig von der Biologie der primären Tumore und der Metastasen. Durch Metastasektomie kann eine vollständige Remission erreicht werden, was die Prognose deutlich verbessert (WARMANN et al., 2011).

Molekulargenetisch muss auf folgende Veränderungen eingegangen werden: Besteht ein kombinierter Verlust der Heterozygotie (Loss of heterozygotie - LOH) der Chromosomen 1p und 16q, beeinflusst dies signifikant EFS und OS dieser Patienten (GRUNDY et al., 2005). Auch die vermehrte Expression von 1q (Gain of 1q), führte in Studien zu einer Verringerung des EFS und wird voraussichtlich als neuer Bio- und prognostischer Marker für das Rezidivrisiko zukünftig Einfluss auf Therapieschemata nehmen (CHAGTAI et al., 2016; GRATIAS et al., 2016). Dies erfordert jedoch zunächst die Bewertung der Heterogenität der Expression innerhalb des Tumors in nachfolgenden Studien (CRESSWELL et al., 2016).

Durch Keimbahnmutationen besonders in der chromosomalen Region 11p 13-15, mit Verstärkung durch das WT1-Tumorsuppressorgen, sowie die zugehörigen Syndrome (WAGR Syndrom, Beckwith-Wiedemann-Syndrom) wird besonders die Entstehung bilateraler Nephroblastome verstärkt (EGGERT et al., 2016). Weitere genetische Marker sind Mutationen im SIX1/2-Signalweg bei Tumoren mit hohem Proliferationspotenzial sowie Mutationen in den Mikroprozessorgenen DROSHA/DGCR8 mit Veränderung der miRNA-Expressionsmuster in Tumoren (WEGERT et al., 2015).

## 2.10. Ziele der Arbeit

Die vorliegende Arbeit hat zum Ziel, die umfassenden Datensätze von 1832 Patienten im Zeitraum von 2001 – 2017 hinsichtlich der Rolle der Referenzradiologie, im Rahmen der SIOF 2001 / GPOH Studie zu bewerten. Folgendes sind die Leitfragen:

1. Wie intensiv wird die Option einer referenzradiologischen Zweitbefundung durch die behandelnden Kliniken genutzt und welchen Einfluss hat dies auf den Zeitraum zwischen Diagnosestellung und Therapiebeginn?
2. Welche Bildgebungen werden der Referenzradiologie zugesandt, sind diese dem Studienprotokoll nach vollständig oder müssen Bildgebungen zur Diagnosestellung nachgefordert werden?
3. Welche Bildgebungen sind für eine eindeutige Diagnosestellung notwendig und zeigt sich eine Veränderung der bereitgestellten bildgebenden Verfahren über die Jahre?
4. In wie vielen Fällen wird die Diagnose der behandelnden Kliniken revidiert oder ist nicht beurteilbar?
5. Welche Alternativdiagnosen zum Wilms tumor werden durch die Referenzradiologie vorgeschlagen und werden diese histologisch bestätigt?
6. Wie effizient ist die Diagnostik von Metastasen durch die referenzradiologische Befundung?
7. Wie sensitiv ist die Referenzradiologie beim Erkennen eines WT und wie ist ihre Spezifität beim Ausschluss eines WT? Jeweils im Vergleich mit der lokalen Radiologie der therapierenden Kliniken und vor dem Hintergrund der histologischen Befunde.
8. Welche histologischen Subtypen werden durch die Referenzradiologie besser, welche schlechter erkannt?
9. Hat die Referenzradiologie einen Einfluss auf das 5-Jahres-Überleben sowie das Auftreten von Rezidiven im Vergleich mit Patienten ohne referenzradiologische Befundung?
10. Spielt die Referenzradiologie eine Rolle bei der Diagnosestellung von Rezidiven, obschon nicht im Studienprotokoll gefordert?
11. Wie wird das Angebot einer Referenzradiologie durch die lokalen Kliniken angenommen? Unterteilt in kleine (1 – 10), mittlere (10 – 50) und große (51 – 100) Patienteneinschlusszahl der lokalen Kliniken.

## **3. Material und Methoden**

Diese Arbeit betrachtet Patienten, bei denen in den Jahren 2001 - 2017 von Kliniken in Deutschland ein Nephroblastom diagnostiziert wurde.

Alle ausgewerteten Patientendaten entstammen der SIOF 2001 / GPOH - Therapieoptimierungsstudie zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit einem Nephroblastom. Die Daten wurden durch die Klinik für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie des Universitätsklinikums des Saarlandes zur Verfügung gestellt.

Da zur Verarbeitung der Daten eine Einwilligung durch die Eltern, den Vormund oder den Patienten selbst notwendig war, wurden Patienten, bei denen die Einwilligung - auch im Laufe der Studie - widerrufen wurde, nicht in diese Arbeit integriert. Insgesamt werden somit 1832 Patienten untersucht.

### **3.1. Material**

#### **3.1.1. Übersichtstabelle aller Patienten der Studiendokumentarin**

Als Ausgangstabelle wurde die zur Studiendokumentation bestehende Tabelle der Studiendokumentarin genutzt. Diese wurde an die Fragestellungen angepasst und um zusätzliche Spalten und Spaltenkombinationen erweitert.

#### **3.1.2. Referenzradiologische Befundbögen**

Durch die Referenzradiologie werden standardisierte Befundbögen zur Bewertung der zugesandten Bildgebung eingesetzt. Diese werden nach dem Ausfüllen an die Studienzentrale geschickt, welche dann den jeweiligen Kliniken eine Therapieempfehlung ausspricht.

Die Datenerhebung beschränkt sich auf zwei unterschiedliche Vordrucke „Referenzradiologische Beurteilung der bildgebenden Diagnostik zum Diagnosezeitpunkt“ (vgl. Anhang 1) und Freitext-Dokumente. Es wurden pro Patient nur die ersten zwei eingegangenen referenzradiologischen Befundbögen ausgewertet (vgl. 4.1.2.). Alle weiteren Befundbögen wurden als Gesamtsumme vermerkt.

Folgende Daten wurden extrahiert:

**Tabelle 4: Erhobene Daten aus dem Vordruck der referenzradiologischen Befundbögen**

US = Ultraschall, CT = Computertomographie, NMR = Magnetresonanztomographie

	Inhalt	Ankreuzfeld / Freitext
1	Datum der referenzradiologischen Befunderhebung	Freitext
2	Datum und Art der unterschiedlichen Bildgebungen. die der Referenzradiologie übersandt wurden	Freitext
3	„Die uns vorliegende Bildgebung ist ausreichend“	Ja, Nein
4	„Die Bildgebung muss ergänzt werden durch suffiziente...“	US, CT, NMR, Freitext
5	„Ein Nephroblastom liegt mit hoher Wahrscheinlichkeit vor“	Ja, Nein, nicht beurteilbar
6	„Das Volumen beträgt“	Freitext
7	„Verdacht auf paraaortale Lymphknotenmetastasen“	Ja, Nein, nicht beurteilbar
8	„Es liegen Lungenmetastasen vor“	Ja, Nein, nicht beurteilbar
9	„Es liegen Metastasen vor in“	Ankreuzfeld „Leber“
10	„Besonderheiten und abschließende bildgebende Beurteilung“	Freitext

### 3.1.3. Befundbögen der Pathologie der behandelnden Kliniken und der Referenzpathologie

Die Befundbögen der Pathologie sind komplette Freitextdokumente. Sie wurden nur in den Fällen eingesehen, in denen die Referenzradiologie eine Metastase diagnostizierte, um zu überprüfen ob die Diagnose histologisch bestätigt werden konnte. Angaben zum histologischen Subtyp der Tumore wurden der Datenbank der Studie entnommen.

### 3.1.4. Datenbank

Ziel der Datenbank ist die chronologische Darstellung der Patientenberatungen im Rahmen der Studie. Die relationale SQL-fähige Datenbank bildet alle Case Report Forms (CRF) der Studien SIOP 9, SIOP 93-01 und SIOP 2001 der GPOH ab. Durch die remote data entry (RDE)-Fähigkeit kann sie online an allen Arbeitsplätzen der Studienleitung eingesehen werden.

Die interne SIOP-Nummer dient der Patientenverschlüsselung. Nachfolgend sind die SIOP-Nummern nach Studien aufgelistet:

SIOP 9:	SIOP-Nummern < 9700
SIOP 93 / 01:	SIOP-Nummern 9700 bis 10999
SIOP 93 / 01 (Österreich):	SIOP-Nummern > 14999
SIOP 2001:	SIOP-Nummern > 10999 bis 14999

In dieser Arbeit werden ausschließlich Daten von Patienten der SIOP 2001 Studie verwendet.

### 3.1.5. Meldebögen

Teil der Therapieoptimierungsstudie sind Meldebögen, deren Daten zum Teil aus der Datenbank exportiert wurden. Abgefragt wurden Daten der folgenden Bögen:

**Tabelle 5: Meldebögen der SIOP 2001 / GPOH Studie mit für die Arbeit erhobenen Datensätzen**

Befundbogen	Titel	Entnommene Datensätze
F1	Ersterhebung	"Datum der definitiven bildgebenden Diagnose"
		"Beginn der Protokolltherapie"
F4	Pathologiebogen	„Lokale histologische Diagnose“
		„Lokales SIOP Stadium“
		Lymphknoten (hiläre, periaortale oder andere abdominale Lokalisationen)?
F9	Statuserhebung	„Datum der letzten Untersuchung“
		„Datum des Rezidivs“
		„War Patient symptomatisch?“
		„Wurde Rückfall durch Routineuntersuchung diagnostiziert?“
		„Rückfall diagnostiziert durch klinische Untersuchung“
		„Rückfall diagnostiziert durch Bildgebung“
		„Sterbedatum“

### 3.1.6. Computerprogramme

Tabelle 6: Verwendete Computerprogramme

<b>Programm</b>	<b>Entwickler</b>	<b>Verwendungszweck</b>
Apple Numbers Version 5.2 (5869)	Apple.inc	Für die Datenerhebung wurde in Numbers auf einem Macbook Pro eine Tabelle mit 77 Spalten und 1834 Zeilen angelegt
Apple Pages Version 7.2. (5869)	Apple.inc	Für das Erarbeiten von Exposé und Operationalisierung sowie Auswertung und Schreiben der Ergebnisse
SPSS-Statistics Version 25.0.0.1	IBM corp.	Zur Auswertung der statistischen Fragestellungen
Microsoft Word für Mac Version 16.27	Microsoft Corporation	Zum Schreiben der Dissertation
Endnote X8.2 (Bld 13302)	Clarivate Analytics	Literaturrecherche und Erstellen des Literaturverzeichnisses

## **3.2. Methoden**

### **3.2.1. Datenerhebung**

Vor Beginn der Datenerhebung wurde zunächst ein Exposé mit den Leitfragen der Arbeit erstellt und in einem umfassenden Operationalisierungsdokument ausgearbeitet. Anhand dieses Dokumentes wurde die nachfolgend beschriebene Studententabelle erstellt (vgl. 3.2.2.). Somit konnte sichergestellt werden, dass nicht im Verlauf der Arbeit zusätzliche Fragen aufkamen, deren Daten eine erneute Sichtung des Materials erfordert hätte.

Die Datenerhebung erfolgte nach einem klaren Schema. Das Apple Programm Numbers bietet auf dem iPad die Möglichkeit, alle Spalten einer Zeile untereinander abzubilden, sodass nach der Eingabe in Spalte A mit Betätigung der Enter-Taste automatisch in Spalte B gesprungen wird. So konnte sichergestellt werden, Fehler bei der Datenerhebung zu minimieren, da nicht versehentlich in eine falsche Zeile gewechselt werden konnte. Nach Abschluss der Datenerhebung jeder einzelnen Akte wurden die Daten erneut durchgesehen und auf Vollständigkeit und Korrektheit überprüft, bei Fehlern korrigiert oder - falls nötig - ergänzt. Patienten wurden nur nach SIOP Nummern verschlüsselt in der Tabelle dokumentiert. Die Daten wurden in der Studienzentrale pseudonymisiert und anschließend zur Auswertung exportiert, um den Datenschutz zu gewährleisten. In der Auswertungsdatei finden sich keine personenbezogenen Daten.

Für den Abgleich der referenzradiologisch diagnostizierten Metastasen mit der Histologie mussten bei diesen Patienten alle Pathologiebefundbögen gesichtet werden, bei denen es sich um teils mehrseitige Freitextdokumente handelte. Zwar gab es innerhalb des Studienprotokolls einen Erfassungsvordruck zu Metastasen, dieser wurde jedoch durch die dokumentierenden Ärzte nicht vollumfänglich genutzt (vgl. 3.2.3.).

Aufgrund der unzureichenden Dokumentation auf den referenzradiologischen Befundbögen in den Anfangsjahren der Studie 2001 – 2003, auf denen die vorgelegten Bildgebungen nicht genannt wurden, konnten diese Jahre nicht in allen Fragen berücksichtigt werden.



### 3.2.2. Gesamttabelle

Im Folgenden wird die zur Datenerhebung erstellte Tabelle nach Spalten aufgelistet:

**Tabelle 7: Tabelle zur Datenerhebung und Auswertung nach Spaltenname, Inhalt und angewandter Formel aufgelistet.**

Spalte	Name	Inhalt	Formel
<b>A</b>	SIOP Nr.		Zahl
<b>B</b>	Bearbeitet	Zur Übersicht: Spalte übernimmt den Haken aus Spalte BY	(WENN(BZ) = √; wenn wahr dann „√“, wenn falsch dann „(leer)“)
<b>C</b>	Klinik Nummer		Zahl
<b>D</b>	Verschlüsselung Klinikum		Zahl
<b>E</b>	Klinikum	Kliniken die an der Studie teilnehmen	Name
<b>F</b>	Diagnose Datum	Datum der Erstdiagnose	Datumsangabe
<b>G</b>	Jahr Erstdiagnose		(JAHR (F))
<b>H</b>	Sono RRB 1	Befundete Bildgebungen in RRB 1	Datumsangabe
<b>I</b>	MRT RRB 1		
<b>J</b>	CT Abdomen RRB 1		
<b>K</b>	Röntgen Thorax RRB 1		
<b>L</b>	CT Thorax RRB 1		
<b>M</b>	Sonstige Untersuchungen RRB 1		Freitext + Datumsangabe
<b>N</b>	Anzahl Untersuchungen RRB 1	Summe Bilgebungen (Zeile H - M)	(Anzahl2 (H,I,J,K,L,M))
<b>O</b>	Bildgebung RRB 1 ausreichend	Ja, nein, keine Angabe	Einblendmenü („Ja“, „Nein“, „/“)
<b>P</b>	Sono ergänzen	Nachforderungen in RRB 1 („1“ = Nachforderung, „/“ = keine Angabe)	Einblendmenü („1“, „/“)
<b>Q</b>	Röntgen Thorax ergänzen		
<b>R</b>	CT Thorax ergänzen		
<b>S</b>	MIBG-S ergänzen		
<b>T</b>	Sonstige Ergänzungen		Freitext + Datumsangabe
<b>U</b>	Summe Nachforderungen		(Summe (P-T))
<b>V</b>	WT Diagnose in RRB 1	Ja, nein, nicht beurteilbar, keine Angabe	Einblendmenü („Ja“ = „1“, „Nein“ = „2“, „nicht beurteilbar“ = 10, „keine Angabe“ = „/“)

<b>W</b>	Alternativdiagnose in RRB 1		Freitext
<b>X</b>	Datum RRB 1		Datumsangabe
<b>Y</b>	Sono RRB 2	Befundete Bildgebungen in RRB 2	Datumsangabe
<b>Z</b>	MRT RRB 2		
<b>AA</b>	CT Abdomen RRB 2		
<b>AB</b>	Röntgen Thorax RRB 2		
<b>AC</b>	CT Thorax RRB 2		
<b>AD</b>	Sonstige Untersuchungen RRB 2		
<b>AE</b>	Anzahl Untersuchungen RRB 2		Anzahl2 (Y, Z, AA, AB, AC, AD)
<b>AF</b>	WT Diagnose in RRB 2	Ja, nein, nicht beurteilbar, keine Angabe	Einblendmenü („Ja“ = „1“, „Nein“ = „2“, „nicht beurteilbar“ = 10, „keine Angabe“ = „/“)
<b>AG</b>	Alternativdiagnose in RRB 2		Freitext
<b>AH</b>	Datum RRB 2		Datumsangabe
<b>AI</b>	Summe RRB 1 + 2	0, 1, 2	Anzahl2 (X, AH)
<b>AJ</b>	Röntgen + CT Thorax		Anzahl (K, L, AB, AC)
<b>AK</b>	Rö Th. 1 + Rö Th. 2		Anzahl (K, AB)
<b>AL</b>	CT Th. 1 + CT Th. 2		Anzahl (L, AC)
<b>AM</b>	WT Diagnose RRB 1 & 2		Summe (V, AF)
<b>AN</b>	RRB 1 nach Therapiebeginn	„nach Therapiebeginn“, „(keine Angabe)“	WENN(X > AW; wenn wahr dann "nach Therapiebeginn"; wenn falsch „(leer)“)
<b>AO</b>	RRB 2 nach Therapiebeginn	„nach Therapiebeginn“, „(keine Angabe)“	WENN(AH > AW; wenn wahr dann "nach Therapiebeginn"; wenn falsch „(leer)“)
<b>AP</b>	Summe Bilgebungen RRB 1 + 2		Anzahl2 (H, I, J, K, L, M, Y, Z, AA, AB, AD)
<b>AQ</b>	Rezidiv vorhanden	Rezidiv vorhanden (Übersichtsfunktion für Auswertung)	WENN(ISTLEER (BF));Wenn wahr dann"leer"; wenn falsch dann „Rezidiv“)
<b>AR</b>	Gesamtzahl RRBen		Zahl
<b>AS</b>	Letzte RRB vor Rezidiv		Freitext; Datumsangabe
<b>AT</b>	Tumor Volumen initial		Volumenangabe

<b>AU</b>	Tumor-Volumen laut Referenzradiologie		Volumenangabe in ml
<b>AV</b>	Präoperative Therapie von - bis		Datumsangabe
<b>AW</b>	Präoperative Therapie ab		Datumsangabe
<b>AX</b>	Zeit Diagnose / Therapiebeginn		DATUMDIF (F;AW; in Tagen „D“)
<b>AY</b>	Histo lokal	Angabe des histologischen Typs laut lokaler Pathologie	Zahl
<b>AZ</b>	Stadium Histo lokal		Zahl
<b>BA</b>	Histo Ref		Zahl
<b>BB</b>	Stadium Histo Ref	Angabe des histologischen Typs laut Referenzpathologie	Zahl
<b>BC</b>	Status	„Alive“, „†“	Freitext
<b>BD</b>	Todesdatum		Datumsangabe
<b>BE</b>	Todesursache		Freitext
<b>BF</b>	Rezidiv		Datumsangabe
<b>BG</b>	Art des Rezidives		Freitext
<b>BH</b>	Paraaortale LK - Metastasen	Ja, nein, keine Angabe	Einblendmenü (Ja = „1“, Nein = „2“, Keine Angabe = „/“)
<b>BI</b>	Lungenmetastasen		
<b>BJ</b>	Lebermetastasen		
<b>BK</b>	Metastase vorhanden	1, 2, 3 = Ja, 0 = Nein	SUMME(BH;BI;BJ)
<b>BL</b>	Histo Metastasen LK-paraaortal	Bestätigt, nicht bestätigt, keine Angabe	Einblendmenü („bestätigt“, „nicht bestätigt“, keine Angabe = „/“)
<b>BM</b>	Histo Metastasen Lunge		
<b>BN</b>	Histo Metastasen Leber		
<b>BO</b>	Datum der letzten Untersuchung		Datumsangabe
<b>BP</b>	Zeitraum Diagnose - Tod		DAUERINTAGEN(BD – F)
<b>BQ</b>	Zeitraum Diagnose - Rezidiv		DAUERINTAGEN(BF – F)
<b>BR</b>	Zeitraum Diagnose - letztes Follow Up		DAUERINTAGEN(BO – F)
<b>BS</b>	Symptomatischer Patient		

<b>BT</b>	Durch Routineuntersuchung	Ja = „2“, Nein = „1“, Keine Abgabe = „Null“	Zahlen und Text: „1“, „2“, „Null“
<b>BU</b>	Durch klin. Untersuchung		
<b>BV</b>	Durch Bildgebung		
<b>BW</b>	RRB in Bezug zur Rezidivdiagnose		DAUERINTAGEN(BF – AS)
<b>BX</b>	Keine RRB		Einblendmenü („Keine RRB“, „/“)
<b>BY</b>	Notizen		Freitext
<b>BZ</b>	Bearbeitet		Einblendmenü („√“, „/“)

Die Daten der Spalten H - M, O - T, V- AD, AF- AH, AR, AS, AU, BH - BJ, BL - BN, BX und BY, wurden den **referenzradiologischen Befundbögen**, sowie den Briefen der **Pathologie** entnommen.

Die Daten der Spalten F, AW, AY - BB, BD, BF, BO und BS - BV, wurden aus der **Datenbank** extrahiert.

Die Daten der Spalten G, N, U, AE, AI - AQ, AX, BK, BP - BR und BW, entstanden durch **Kombination** der angegebenen Spalten miteinander.

Die Daten der Spalten A, C, E, AT, BC, BE, BG, wurden aus der **Übersichtstabelle** der **Studiendokumentarin** entnommen und dienen der Übersicht des Datenmaterials. Spalte D wurde in die Auswertung eingeschlossen. Sie dient der Verschlüsselung der Kliniken und ist somit an Spalte E angelehnt.

Die Daten der Spalten B und BZ, dienen der strukturierten Datenerhebung und sind **nicht Teil der Auswertung**.

### **3.2.3. Clearance of the Database**

Im Rahmen der Datenauswertung konnten fehlerhafte Datenbankeingaben detektiert und ausgebessert werden.

So konnte bei Frage 4.1.5., bei dem Datensatz der Kohorte „keine RRB“, im Box-Plot ein Ausreißer-Wert von 153 Tagen zwischen Diagnose und Therapiebeginn (Norm bis 80 Tage) als Datenbankfehler identifiziert werden. Dieser wurde in der Datenbank korrigiert und in der Auswertung nicht berücksichtigt.

Bei der Datenerhebung zu 4.6, der Frage nach Metastasen, fand sich bei der Durchsicht der Freitextdokumente der Pathologie-Befunde eine Diskrepanz zwischen Akten und Datenbank. So wurden bei einigen Patienten durch die Pathologen Metastasen diagnostiziert, Einträge in der Datenbank fehlten jedoch. Sie konnten durch die Studienleitung nachträglich eingefügt werden.

Durch diese Arbeit war es somit möglich, Umfang und Genauigkeit der Datenbank weiter zu verbessern.

### **3.2.4. Definition der referenzradiologischen Befundungen**

In dieser Arbeit bezeichnet RRB jeweils einen referenzradiologischen Befundbogen. Dieser kann mehrere Bildgebungen bewerten. Patienten mit einer RRB haben somit einen Befundbogen erhalten, Patienten mit zwei RRBen erhielten zwei Befundbögen etc. Somit bedeuten mehrere RRBen nicht zwangsläufig immer auch eine hohe Zahl eingesetzter bildgebender Verfahren. Im besten Fall kann die erste RRB bereits alle Untersuchungen in optimaler Qualität umfassen, während mehrere referenzradiologische Befundungen durch die gemäß Studienprotokoll quantitativ und ggf. auch qualitativ unzureichende Bildgebungsübermittlung erforderlich werden konnten.

Unabhängig davon führen aber auch Rezidive zu erneuten RRBen im Krankheitsverlauf.

### **3.2.5. Definition der Klinikgröße nach Patienteneinschlusszahl**

Um die lokalen Kliniken für die Auswertung in Gruppen einzuteilen, wurden sie nach ihrer Patienteneinschlussgröße in der Studie untergliedert.

Studieneinschlusszahl klein:	1 – 10 Patienten
Studieneinschlusszahl mittel:	11 – 50 Patienten
Studieneinschlusszahl groß:	51 – 100 Patienten.

### 3.2.6. Angewandte statistische Methoden

Für die statistische Auswertung und Überprüfung der Ergebnisse wurden folgende Verfahren gewählt:

- Box-Plot (siehe 4.1.5.4)
- T-Test für unabhängige Stichproben (siehe 4.1.5.5 und 4.4.1.1)
- Regressionsanalyse (siehe 4.3.4.1)
- Chi-Quadrat ( $\chi^2$ ) Test (siehe 4.7.3)
- Kaplan-Meier-Überlebensschätzer (siehe 4.8)
- Log Rank Test (siehe 4.8)

#### 3.2.6.1. T-Test für unabhängige Stichproben

Im T-Test für unabhängige Stichproben wird getestet, ob sich die Mittelwerte zweier unabhängiger Stichproben unterscheiden.

Die Nullhypothesen in den angewandten Fragen lauteten:

$H_0$ : Es gibt keinen Unterschied in dem Zeitintervall zweier Gruppen.

$H_0$ : Es gibt keinen Unterschied in der Zahl der eingesetzten Bildgebungen zweier Gruppen.

#### 3.2.6.2. Regressionsanalyse

Die Regressionsanalyse wird in der Medizin unter anderem für Ursachen- und Wirkungsanalysen, sowie Zeitreihenanalysen angewandt. Durch sie wird eine mathematische Gleichung hergeleitet, welche die Art des Zusammenhangs zwischen zwei quantitativen Merkmalen optimal beschreiben soll. Mit dieser Gleichung ist es anschließend möglich, mit einem bekannten Wert für das x-Merkmal einen entsprechenden Wert für das y-Merkmal vorherzusagen (WEIS, RZANY, 2013).

Die Nullhypothese in der angewandten Fragestellung lautete:

$H_0$ : Es gibt keinen Zusammenhang zwischen den beiden beobachteten Ereignissen.

#### 3.2.6.3. Chi-Quadrat ( $\chi^2$ ) -Test

Durch den Chi Quadrat Test wird der Anteil innerhalb einer Stichprobe mit einem (vermuteten) Anteil in der Grundgesamtheit verglichen. Er ermöglicht eine Aussage

darüber, ob die Stichprobendaten mit dem angegebenen Anteil vereinbar sind (ROWE, HEINISCH, 2012).

In der vorliegenden Arbeit wird mit diesem Test überprüft, ob die beobachteten Häufigkeiten statistisch signifikant unterschiedlich von den erwarteten Häufigkeiten sind. Die Nullhypothese  $H_0$  lautet in allen angewandten Fragen somit gleich:

$H_0$ : Es besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beobachteten und erwarteten Häufigkeiten.

#### **3.2.6.4. Konfidenzintervall, Signifikanzniveau ( $\alpha$ -Fehler) und p-Wert**

Das Konfidenzintervall erlaubt die Angabe eines Bereiches, in dem der wahre Mittelwert (d.h. der Mittelwert der Grundgesamtheit) mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit liegt. Liegt das Konfidenzintervall bei 95 %, wird die Aussage in 95 % der Fälle korrekt sein. Um eine Nullhypothese zu überprüfen, bildet man ein 95 % - Konfidenzintervall für die Differenz der beiden Mittelwerte. Es bleibt ein 5 prozentiges Restrisiko, eine Stichprobe mit falsch positivem aber ebenfalls signifikantem Ergebnis zu erhalten. Diese Fälle werden „falsch-positiv“ genannt, „Fehler 1. Art“ oder „ $\alpha$ -Fehler“. Wenn für den Signifikanztest ein 95 % - Konfidenzniveau verwendet wird, beträgt  $\alpha = 5 \%$  (ROWE, HEINISCH, 2012).

Dieser  $\alpha$ -Fehler wird auch als Signifikanzniveau bezeichnet.

Der p-Wert beschreibt die Wahrscheinlichkeit, mit der sich die in der Nullhypothese dargestellten Ereignisse einstellen. Ist p kleiner als das festgelegte Signifikanzniveau, kann die Nullhypothese verworfen und die Alternativhypothese angenommen werden. Andernfalls wird die Nullhypothese auf dem vorgegebenen Signifikanzniveau beibehalten.

Für die Fragestellungen dieser Arbeit wurde das Signifikanzniveau auf  $p = 0,05$  festgesetzt, dementsprechend wurden 95%- Konfidenzintervalle angegeben.

#### **3.2.6.5. Kaplan-Meier-Schätzer**

Um das Outcome der Patienten mit und ohne Referenzradiologie zu bewerten, wird das Verfahren des Kaplan-Meier-Überlebensschätzers gewählt. Mit diesem können aus Ereigniszeiträumen (z.B. Diagnosestellung bis Tod oder Rezidiv) die Wahrscheinlichkeiten für das Eintreten eines Ereignisses geschätzt werden.

Da Patienten aus unterschiedlichen Gründen eine Studie abbrechen können (Drop-outs) und auch nicht bei jedem Patienten zum Zeitpunkt der Datenauswertung das Ergebnis

(Tod oder Rezidiv) eintreten wird, werden diese Werte zensiert. Somit hilft der Kaplan-Meier-Schätzer, Überlebenswahrscheinlichkeiten für eine Kohorte in einem festgesetzten Zeitraum zu bestimmen (WEIS, RZANY, 2013). Die Ergebnisse werden anschließend grafisch dargestellt.

#### **3.2.6.5.1. Log-Rank**

Durch den Log-Rank-Test können verschiedene Gruppen, die sich bezüglich einer Einflussgröße (in dieser Arbeit der Diagnostik bei Patienten mit und ohne RRB) unterscheiden, verglichen werden. Hierdurch ist es möglich, Unterschiede zwischen den Überlebenskurven zu erkennen. Ist der Unterschied signifikant, spricht dies dafür, dass die Gruppierungsvariable prognostische Relevanz haben könnte (WEIS, RZANY, 2013). Diese Funktion wurde ergänzend zum oben genannten Kaplan-Meier-Schätzer angelegt, um den Einfluss der Referenzradiologie auf das Outcome der Patienten auf Signifikanz zu überprüfen.

Für die Überlebenszeitanalysen musste zunächst die ausgewertete Subpopulation vorselektiert werden. Im Folgenden sind die Vorselektionen aufgeführt.

#### **3.2.6.5.2. Populationen in der Verwendung des Kaplan-Meier-Schätzers**

**Zu 4.8.1. Überlebenszeitanalyse nach Kaplan-Meier für den 5-Jahres-Zeitraum nach Diagnosestellung der Patienten ohne RRB, sowie aller Patienten mit RRB:**

1. 47 Patienten wurden aus der Grundpopulation von 1832 Patienten entfernt, bei denen kein Datum der Erstdiagnose in der Datenbank dokumentiert wurde. 5 dieser Patienten waren verstorben.
2. 131 Patienten wurden entfernt, bei denen in der Datenbank kein Datum der letzten Follow-Up-Untersuchung dokumentiert wurde.
3. 767 Patienten wurden aus der Gesamtpopulation entfernt, deren letztes Follow-Up vor Ende der 5 Jahre nach Diagnosestellung (1825 Tage) lag, ausgenommen die 94 Patienten, die in diesem Zeitraum verstarben. Ziel war es, für die verbleibende Population eine vollständige 5 Jahres-Dokumentation zu gewinnen. Bsp: Hatte ein Patient das letzte Follow-Up 3 Jahre nach Erstdiagnose erhalten, blieben 2 Jahre, in denen keine Dokumentation vorlag, in denen dieser Patient theoretisch verstorben sein konnte.
4. 12 Patienten verstarben nach dem 5-Jahres-Zeitraum. Sie wurden mit dem Wert „0“ zensiert.



Insgesamt wurden somit 5 der 111 verstorbenen Patienten (4,50 %) aus der Gesamtpopulation entfernt. Endergebnis: n = 887 Patienten mit und ohne RRB.

**Zu 4.8.2. Überlebenszeitanalyse nach Kaplan-Meier für den 5-Jahres-Zeitraum nach Diagnosestellung der Patienten ohne RRB und mit RRB 1 vor Therapiebeginn:**

1. 50 Patienten wurden aus der Gesamtpopulation von 1832 Patienten entfernt, bei denen kein Datum der präoperativen Therapie in der Datenbank dokumentiert wurde. 5 dieser Patienten waren verstorben.
2. 9 Patienten wurden entfernt, bei denen kein Datum der Erstdiagnose in der Datenbank notiert wurde. Einer dieser Patienten war verstorben.
3. 635 Patienten wurden entfernt, deren RRB Datum nach Therapiebeginn lag. 39 dieser Patienten waren verstorben.
4. 92 Patienten wurden entfernt, bei denen in der Datenbank kein Datum der letzten Follow-Up-Untersuchung dokumentiert wurde.
5. 464 Patienten wurden entfernt, deren letzten Follow-Up vor Ende des 5-Jahres-Zeitraumes lag. Nicht gelöscht wurden die Patienten, die in diesem Zeitraum verstarben. Ziel war es, für die verbleibende Population eine lückenlose Dokumentation zu gewinnen.
6. 9 Patienten verstarben nach dem 5-Jahres-Zeitraum. Sie wurden mit dem Wert „0“ zensiert.

Insgesamt wurden somit 45 der 111 verstorbenen Patienten (40,54 %) aus der Gesamtpopulation entfernt. Endergebnis: n = 582 Patienten mit RRB 1 v. T. und ohne RRB.

**Zu 4.8.3. Überlebenszeitanalyse nach Kaplan-Meier für den 5-Jahres-Zeitraum Diagnose bis Rezidiv der Patienten ohne RRB und aller Patienten mit RRB:**

1. 47 Patienten wurden aus der Gesamtpopulation von 1832 Patienten entfernt, bei denen kein Datum der Erstdiagnose in der Datenbank notiert wurde. 3 dieser Patienten hatten ein Rezidiv.
2. 131 Patienten wurden entfernt, bei denen in der Datenbank kein Datum der letzten Follow-Up-Untersuchung dokumentiert wurde.
3. 747 Patienten wurden aus der Gesamtpopulation entfernt, deren letztes Follow-Up vor Ende der 5 Jahre nach Diagnosestellung (1825 Tage) lag. Nicht gelöscht wurden die Patienten, bei denen in dieser Zeit ein Rezidiv

diagnostiziert wurde, oder die in diesem Zeitraum verstarben. Ziel war es, für diese Population eine lückenlose Dokumentation zu gewinnen.

4. 94 Patienten, die im Zeitraum bis 5 Jahre nach Diagnosestellung verstarben, wurden mit dem Wert „0“ zensiert, es sei denn sie hatten zuvor ein Rezidiv.

Insgesamt wurden somit 3 der 91 Patienten mit Rezidiv (3,30 %) aus der Gesamtpopulation entfernt. Endergebnis: n = 907 Patienten mit und ohne RRB.

#### **Zu 4.8.4. Überlebenszeitanalyse nach Kaplan-Meier für den 5-Jahres-Zeitraum Diagnose bis Rezidiv der Patienten ohne RRB und mit RRB 1 vor Therapiebeginn:**

1. 50 Patienten wurden aus der Gesamtpopulation von 1832 Patienten entfernt, bei denen kein Datum der präoperativen Therapie in der Datenbank notiert wurde, 3 dieser Patienten hatten ein Rezidiv.
2. 9 Patienten wurden entfernt, bei denen kein Datum der Erstdiagnose in der Datenbank notiert wurde. Ein Patient hatte ein Rezidiv.
3. 635 Patienten wurden entfernt, deren RRB Datum nach Therapiebeginn lag. 39 dieser Patienten hatten ein Rezidiv.
4. 92 Patienten wurden entfernt, bei denen in der Datenbank kein Datum der letzten Follow-Up-Untersuchung dokumentiert wurde.
5. 455 Patienten wurden entfernt, deren letztes Follow-Up vor Ende des 5-Jahres-Zeitraumes lag. Nicht gelöscht wurden die Patienten, bei denen in dieser Zeit ein Rezidiv diagnostiziert wurde, oder die in diesem Zeitraum verstarben. Ziel war es, für diese Patienten eine lückenlose Dokumentation zu gewinnen.
6. 3 Patienten hatten nach dem 5-Jahre-Zeitraum ein Rezidiv, sie wurden daher mit dem Wert „0“ zensiert.
7. 47 Patienten, die in dieser Kohorte verstarben und kein Rezidiv hatten, wurden ebenfalls mit dem Wert „0“ zensiert.

Insgesamt wurden somit 43 der 91 Patienten mit Rezidiv (47,25 %) aus der Gesamtpopulation entfernt. Endergebnis: n = 591 Patienten mit RRB 1 v. T. und ohne RRB.

## 4. Ergebnisse

### 4.1. Gesamtpopulation

#### 4.1.1. Patienten mit und ohne referenzradiologische Beurteilung

Von den 1832 Patienten der Gesamtpopulation, die im Zeitraum 2001 – 2017 in die Studie eingeschlossen wurden, erhielten 1465 (79,92 %) eine referenzradiologische Befundung (RRB). 367 (20,02 %) Patienten waren ohne RRB therapiert worden (vgl. Abbildung 5).

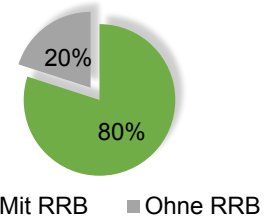


Abbildung 5: Anzahl der Patienten mit und ohne RRB

Der geringste Anteil referenzradiologischer Befundungen pro Patient, lag im Jahr 2003 (61,76 %). Er stieg bis zum Jahr 2010 auf den höchsten Wert (92,31 %) an. Ein Wert von 80,88 % im Jahr 2015 wurde danach nicht mehr unterschritten (vgl. Abbildung 6).

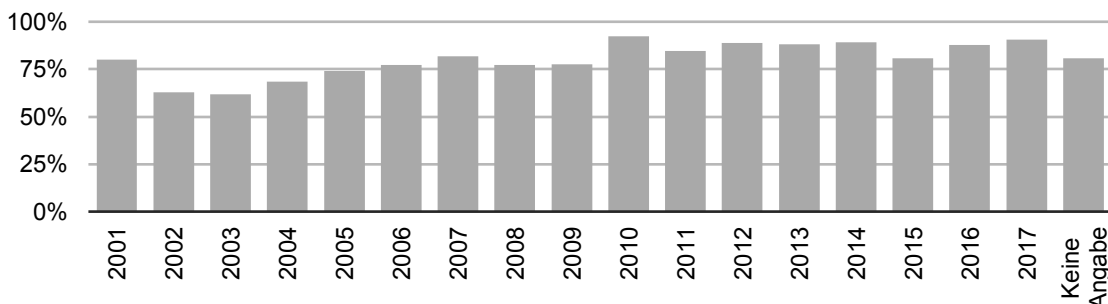


Abbildung 6: Anteil der referenzradiologischen Befundungen pro Patient, pro Jahr

Die Tabelle hierzu findet sich im Anhang der Arbeit (vgl. Anhang 2)

Differenziert nach der Anzahl der referenzradiologischen Befundungen (RRBen) pro Patient erhielten 1494 der 1832 Patienten (81,55 %) 0 bis 2 RRBen. 367 Patienten wurden nicht referenzradiologisch befundet. Nur eine RRB erhielten 742 Patienten, nur zwei RRBen 385 Patienten (vgl. Abbildung 7).

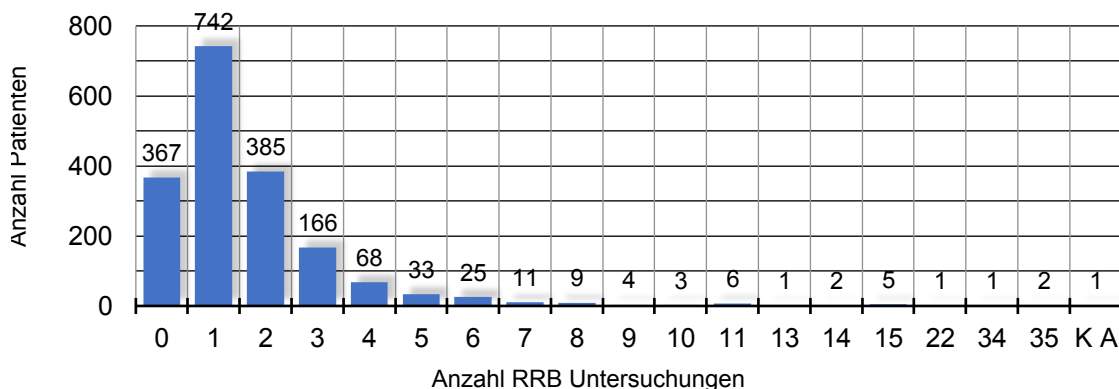


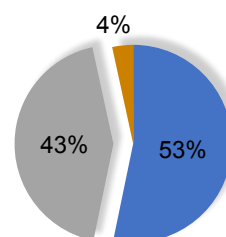
Abbildung 7: Anzahl der referenzradiologischen Befundungen pro Patient, KA = Keine Angabe

#### 4.1.2. Verhältnis der Patienten mit RRB 1 und RRB 2 zu Therapiebeginn

Da die Referenzradiologie durch Bestätigung oder Ablehnung einer bestehenden Diagnose wesentlichen Einfluss auf die Therapieplanung der Patienten nimmt, galt es festzustellen, wie viele der 1465 Patienten mit referenzradiologischem Befund eine RRB vor oder nach Therapiebeginn erhielten. Somit also Einfluss auf die Therapieplanung durch die RRB genommen werden konnte.

Es zeigte sich, dass in 780 Fällen (53,24 %) die erste RRB vor Therapiebeginn lag (RRB 1 v. T.). In 635 Fällen (43,34 %) lag das Datum der RRB 1 nach Beginn der Therapie.

In 50 Fällen (3,41 %) wurden keine Angaben zum Datum des Therapiebeginns dokumentiert (vgl. Abbildung 8).



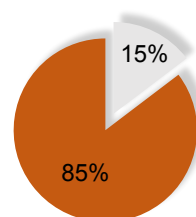
■ RRB1 vor Therapiebeginn  
■ RRB1 nach Therapiebeginn  
■ keine Datumsangabe zu Therapiebeginn

**Abbildung 8: Anteil der Patienten mit RRB 1 vor und nach Therapiebeginn**

Da nur die RRB 1 vor Therapiebeginn Einfluss auf Therapieentscheidungen nehmen konnte, wurde der Fokus dieser Arbeit auf diese Subpopulation gelegt.

Von allen 780 Patienten mit RRB 1 vor Therapiebeginn, erhielten 409 Patienten auch eine RRB 2.

Bei 60 Patienten (14,67 %) lag diese RRB 2 vor Therapiebeginn (RRB 2 v. T.), bei 349 Patienten (85,33 %) lag die RRB 2 nach Therapiebeginn (vgl. Abbildung 9).



■ RRB 2 vor Therapiebeginn  
■ RRB 2 nach Therapiebeginn

**Abbildung 9: Anteil der Patienten mit RRB 2 vor und nach Therapiebeginn**

Der Anteil der RRB 2 vor Therapiebeginn (n = 60) an der Gruppe der Patienten mit RRB 1 vor Therapiebeginn (n = 780) betrug 7,69 %.

Es erfolgte also in knapp 8 % der Fälle mit RRB 1 vor Therapiebeginn auch RRB 2 noch vor Therapiebeginn.

Insgesamt lag der Anteil der RRB 2 vor Therapiebeginn (n = 60) an der Gesamtpopulation aller Patienten mit RRB (n = 1465) somit bei 4,10 %.

Daher wurde in dieser Arbeit die differenzierte Untersuchung auf die referenzradiologische Befundungen 1 und 2 begrenzt.

### 4.1.3. Weiterführende Differenzierung der RRB 1 und 2 vor Therapiebeginn

#### 4.1.3.1. Diagnose-Zeitpunkt

In den 1465 Fällen in denen eine RRB 1 erfolgte, lag das Datum der RRB 1:

**Tabelle 8: RRB 1 in zeitlichem Bezug zu dem Datum der Tumor-Erstdiagnose**

vor Diagnosedatum	54	3,69 %
am Diagnosedatum	151	10,31 %
nach Diagnosedatum	1222	83,41 %
fehlende Angabe zum Diagnosedatum	38	2,59 %

In den 723 Fällen in denen eine RRB 2 erfolgte, lag das Datum der RRB 2:

**Tabelle 9: RRB 2 in zeitlichem Bezug zu dem Datum der Tumor-Erstdiagnose**

vor Diagnosedatum	2	0,28 %
am Diagnosedatum	3	0,41 %
nach Diagnosedatum	706	97,37 %
fehlende Angabe zum Diagnosedatum	12	1,66 %

Dies zeigt, dass eine referenzradiologische Befundung selten Einfluss auf die Diagnosestellung nehmen konnte, da sie meist erst nach Diagnosestellung erfolgte.

#### 4.1.3.2. Präoperative Chemotherapie

Von allen 1465 Patienten, die eine RRB 1 erhielten, lag die RRB 1:

**Tabelle 10: RRB 1 in zeitlichem Bezug zu dem Beginn der präoperativen Chemotherapie**

vor präoperativer Chemotherapie	780	53,24 %
nach präoperativer Chemotherapie	635	43,34 %
fehlende Angabe zu präoperativer Chemotherapie	50	3,41 %

Von allen 723 Patienten, die eine RRB 2 erhielten, lag die RRB 2:

**Tabelle 11: RRB 2 in zeitlichem Bezug zu dem Beginn der präoperativen Chemotherapie**

vor präoperativer Chemotherapie	60	8,30 %
nach präoperativer Chemotherapie	643	88,93 %
fehlende Angabe zu präoperativer Chemotherapie	20	2,77 %

Für den Anteil der RRB 2 an Patienten mit RRB 1 vor Therapiebeginn siehe 4.1.2.

#### **4.1.3.3. Rezidiv**

Von den 91 Patienten der Gesamtpopulation, die an einem Rezidiv erkrankten, erhielten 77 Patienten eine RRB 1. Bei diesen 77 Patienten erfolgte die RRB1 in Bezug auf die Erstdiagnose des Tumors:

**Tabelle 12: RRB 1 der Rezidiv-Patienten, in Bezug auf Datum der Tumor-Erstdiagnose**

vor Diagnosedatum	4	5,90 %
am Diagnosedatum	6	7,79 %
bis 14 Tage nach Diagnosedatum	45	58,44 %
14 bis 1670 Tage nach Diagnosedatum	20	25,97 %
ohne Diagnosedatum	2	2,60 %

In Bezug auf das Rezidivdatum dieser 77 Patienten lag die RRB 1:

**Tabelle 13: Zeitraum RRB 1 bis Eintritt Rezidiv**

31 - 100 Tagen vor Rezidivdatum	4	5,19 %
100 bis 2176 Tagen vor Rezidivdatum	67	87,01 %
bis 14 Tage nach Rezidivdatum	3	3,90 %
14 bis 604 Tage nach Rezidivdatum	3	3,90 %

Dies zeigt, dass die Referenzradiologie keinen Einfluss auf die Diagnose von Rezidiven nehmen konnte.

#### 4.1.4. Compliance der Kliniken

Um zu untersuchen, in welchem Umfang die an der Studie teilnehmenden Kliniken dem Angebot einer referenzradiologischen Zweitmeinung vor Therapiebeginn nachkamen, wurden die Kliniken nach Anzahl der in die Studie eingeschleusten Patienten in drei Gruppen unterteilt. Diese fand im Verlauf der Auswertung wiederholt Anwendung:

Studieneinschlusszahl klein = 1 - 10 Patienten  
 Studieneinschlusszahl mittel = 11 - 50 Patienten  
 Studieneinschlusszahl groß = 51 - 100 Patienten

Es zeigte sich, dass Kliniken mit kleiner Patienteneinschlusszahl die RRB 1 vor Therapiebeginn mit 63 % am häufigsten nutzten. In 10 % der Fälle wurde die Referenzradiologie nicht angefragt.

Kliniken mit großer Patienteneinschlusszahl nutzten mit 11 % die RRB 1 vor Therapiebeginn seltener und hatten mit 40 % ohne RRB die höchste Quote nicht angefragter referenzradiologischer Zweitmeinungen.

Kliniken mit mittlerer Patienteneinschlusszahl nahmen eine Mittelstellung ein (vgl. Tabelle 14).

**Tabelle 14: Teilnahme der Kliniken, unterteilt nach Anzahl der in die Studie eingeschleusten Patienten in kleine, mittlere und große Studieneinschlusszahl, Pat. = Patienten**  
 Die Tabelle hierzu findet sich im Anhang der Arbeit (vgl. Anhang 3)

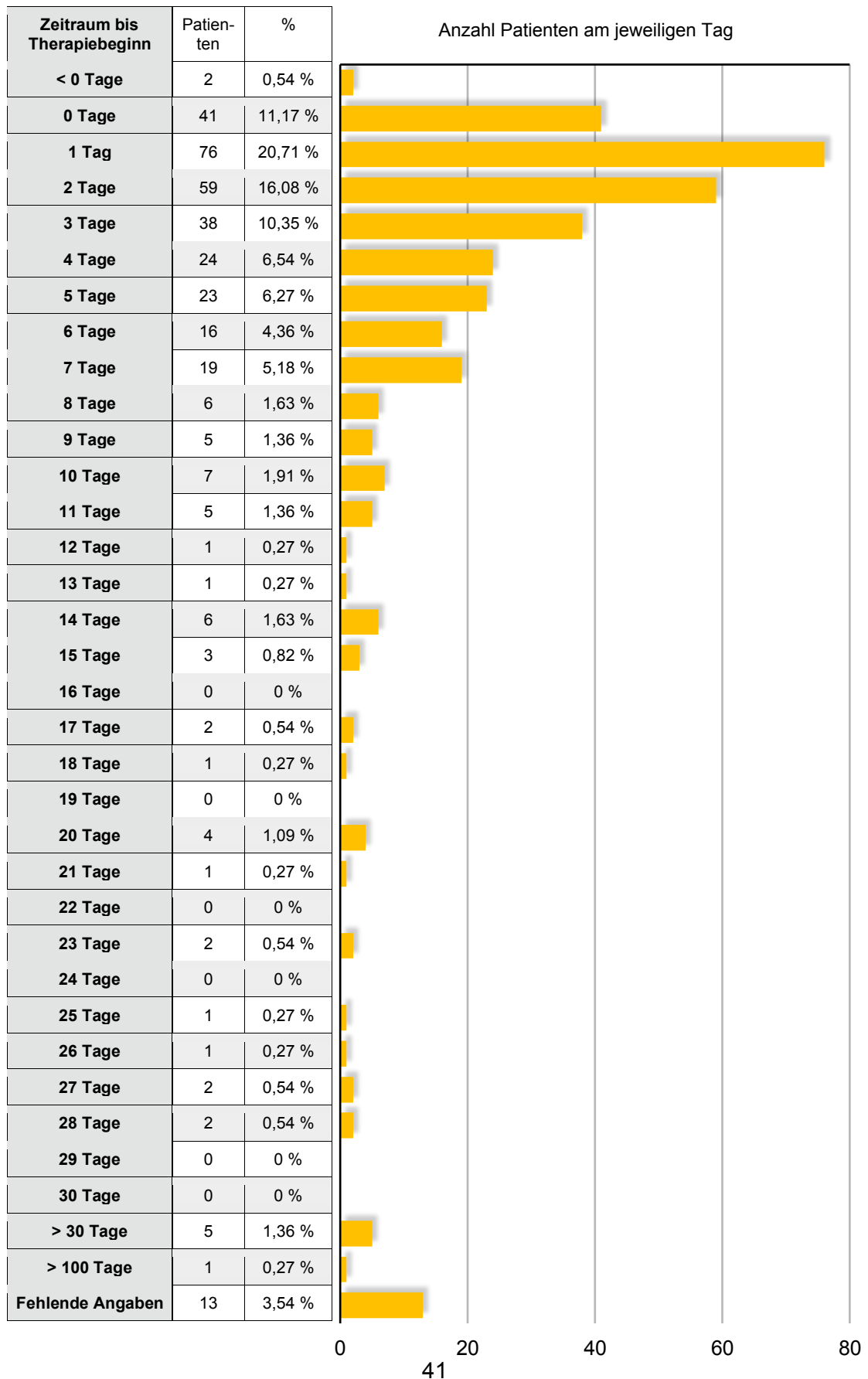
Σ Kliniken		Σ Pat	RRB 1 vor Therapiebeginn		RRB 1 nach Therapiebeginn		Ohne RRB		Kein Datum des Therapiebeginns	
Klein	30	106	67	63,21 %	23	21,7 %	11	10,38 %	5	4,72 %
Mittel	44	1253	661	52,75 %	384	30,65 %	167	13,33 %	41	3,27 %
Groß	7	473	52	10,99 %	228	48,2 %	189	39,96 %	4	0,85 %
Σ	81	1832	780	42,58 %	635	34,66 %	367	20,03 %	50	2,73 %

#### 4.1.5. Zeitintervalle zwischen Diagnosestellung der Klinik und Therapiebeginn in Abhängigkeit von erfolgter oder nicht erfolgter RRB

Um zu überprüfen, ob sich durch den Einsatz der Referenzradiologie der Beginn der präoperativen Chemotherapie verschob, wurde die Population in 3 Kohorten unterteilt:

#### 4.1.5.1. Patienten ohne RRB: n = 367 Patienten

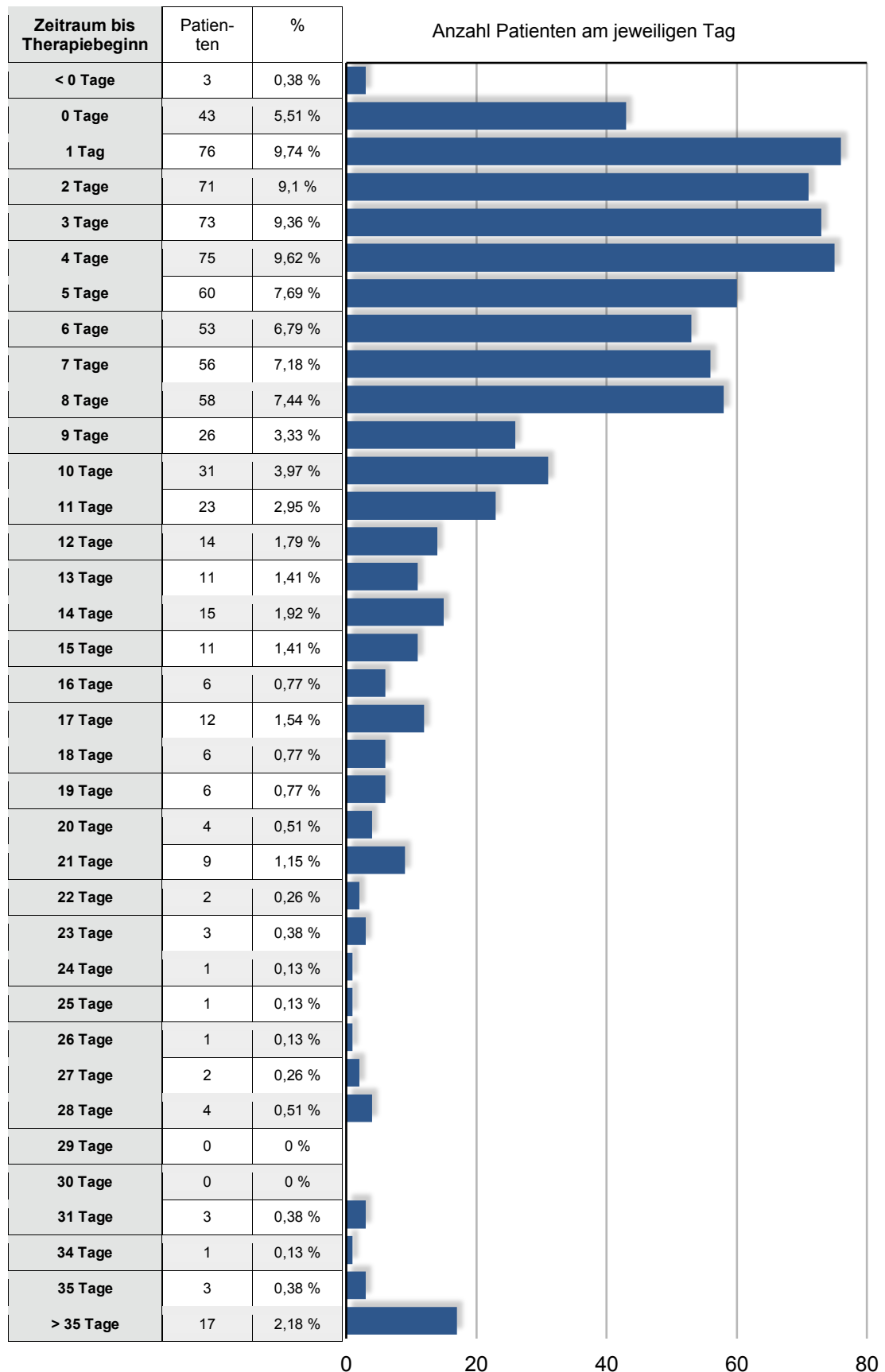
Tabelle 15 mit grafischer Darstellung: Zeitraum Diagnose bis Therapiebeginn für Patienten ohne RRB





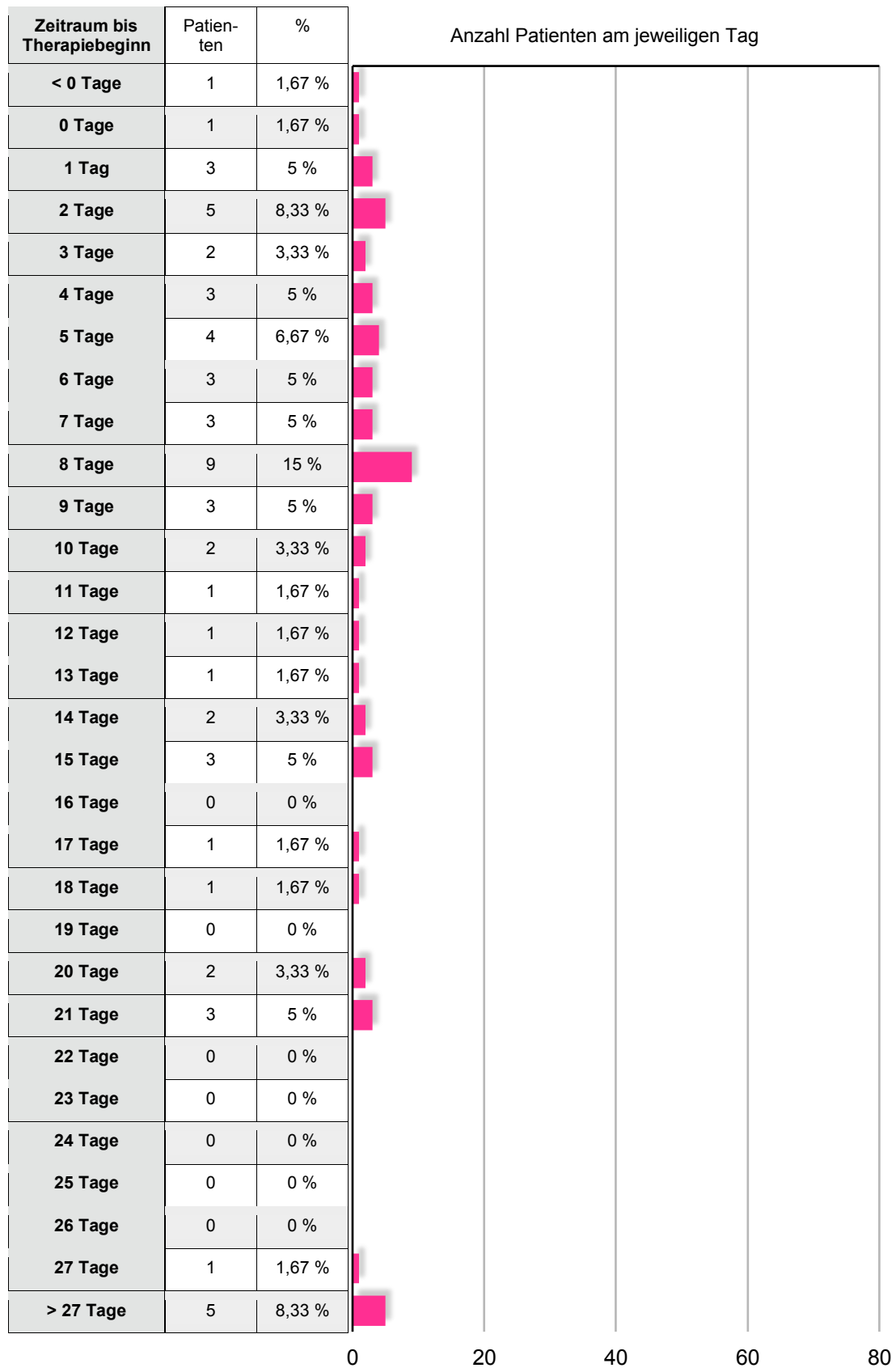
#### 4.1.5.2. Patienten mit RRB 1 vor Therapiebeginn: n = 780 Patienten

Tabelle 16 mit grafischer Darstellung: Zeitraum Diagnose bis Therapiebeginn für Patienten mit RRB 1 vor Therapiebeginn



#### 4.1.5.3. Für Patienten mit RRB 2 vor Therapiebeginn: n = 60 Patienten

Tabelle 17 mit grafischer Darstellung: Zeitraum Diagnose bis Therapiebeginn für Patienten mit RRB 2 vor Therapiebeginn



#### 4.1.5.4. Kumulation der Zeitintervalle

Da eine Befundung durch den Referenzradiologen vor Therapiebeginn Zeit kostete, verschob sich der Therapiebeginn bei dieser Patientenpopulation um einen bis mehrere Tage (vgl. 4.1.5.2, 4.1.5.3 und Abbildung 10).

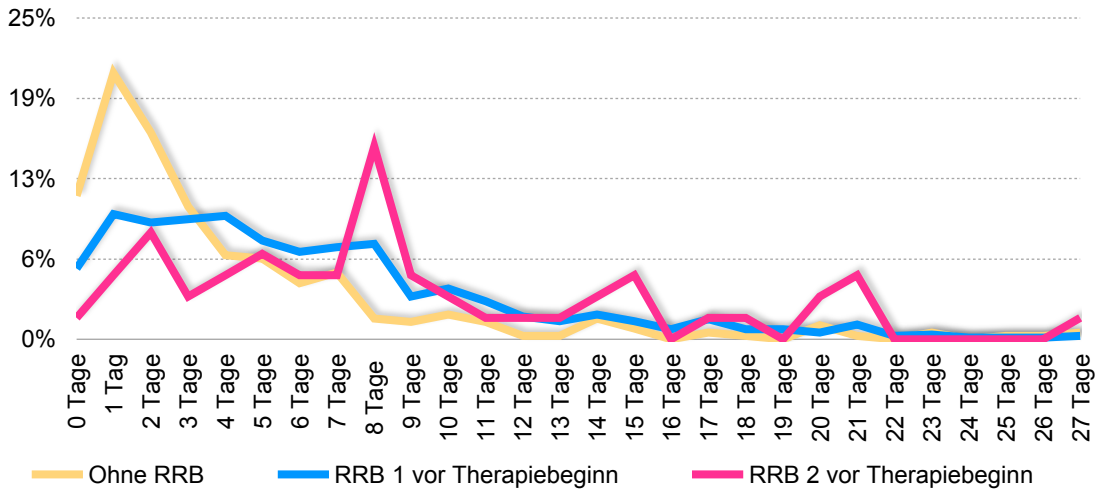


Abbildung 10: Vergleichende Darstellung der Zeitintervalle zwischen Diagnose und Therapiebeginn, abhängig von erfolgter referenzradiologischer Befundung (RRB)

Es zeigte sich, dass bei den Patienten ohne RRB das Intervall zwischen Diagnose und Therapiebeginn am kürzesten war. Bei dieser Kohorte wurde, bis Tag 2 nach Diagnosestellung, bereits in 48,5 % d. F. eine Therapie eingeleitet (vgl. 4.1.5.1).

In RRB 1 v.T. wurde dieser Wert zwischen Tag 4 und 5 erreicht, bei RRB 2 v. T. zwischen Tag 7 und 8 (vgl. 4.1.5.2, Abbildung 10 und Abbildung 11).

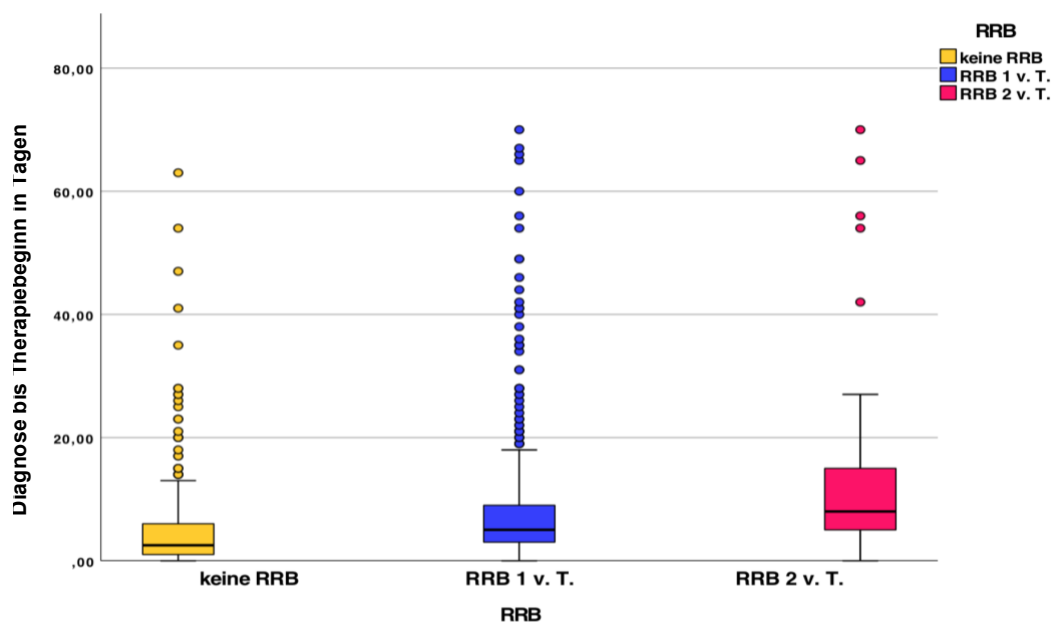


Abbildung 11: Darstellung der Zeitintervalle im Box Plot

#### 4.1.5.5. Statistische Auswertung

Der T-Test für unabhängige Stichproben bestätigte zwischen den Kohorten der Patienten **ohne RRB** und **mit RRB 1 vor Therapiebeginn** eine signifikante Änderung des Zeitintervalls zwischen Diagnose und Therapiebeginn von  $p < 0,05$  (vgl. Tabelle 19).

**Tabelle 18: Gruppenstatistiken, SPSS-Auswertung, Pat. = Patienten, v. T. = vor Therapiebeginn**

	RRB	N	Mittelwert	Standard- Abweichung	Standardfehler des Mittelwertes
Pat.	ohne RRB	352	5,3210	10,82741	0,57710
	RRB 1 v. T.	777	7,6384	8,89453	0,31909

**Tabelle 19: Test bei unabhängigen Stichproben, SPSS-Auswertung, Pat. = Patienten, df = degrees of freedom, sig. = Signifikanz**

	Levene-Test der Varianz- gleichheit	T-Test für die Mittelwertgleichheit								
		F	Signi- fikanz	T	df	Sig. (2- seitig)	Mittlere Differenz	Standard- fehler der Differenz	95% Konfidenzintervall der Differenz	
									Untere	Obere
Pat.	Varianzen sind gleich	1,083	0,298	- 3,781	1127	0,000	- 2,31733	0,61284	- 3,51977	- 1,11489
	Varianzen sind nicht gleich			- 3,514	574,1 46	0,000	- 2,31733	0,65944	- 3,61255	- 1,02211

Im Levene-Test der Varianzgleichheit für die Kohorten **RRB 1 vor Therapiebeginn** und **RRB 2 vor Therapiebeginn** lag die Signifikanz bei 0,000015. Somit waren die Varianzen dieser Gruppen nicht gleich, der Unterschied des Zeitintervalls zwischen diesen beiden Gruppen war aber dennoch im T-Test für unabhängige Stichproben signifikant ( $p < 0,05$ ) (vgl. Tabelle 21).

**Tabelle 20: Gruppenstatistiken, SPSS-Auswertung, Pat. = Patienten, v. T. = vor Therapiebeginn**

	RRB	N	Mittelwert	Standard- Abweichung	Standardfehler des Mittelwertes
Pat.	RRB 1 v. T.	777	7,6384	8,89453	0,31909
	RRB 2 v. T.	59	13,0508	15,15486	1,97299

**Tabelle 21: Test bei unabhängigen Stichproben, SPSS-Auswertung, Pat. = Patienten, df = degrees of freedom, sig. = Signifikanz**

		Levene-Test der Varianzgleichheit		T-Test für die Mittelwertgleichheit						
		F	Signifikanz	T	df	Sig. (2-seitig)	Mittlere Differenz	Standardfehler der Differenz	95% Konfidenzintervall der Differenz	
Pat									Untere	Obere
	Varianzen sind gleich	19,021	0,000	-4,235	834	0,000	-5,41249	1,27814	-7,92125	-2,90374
	Varianzen sind nicht gleich			-2,708	61,071	0,009	-5,41249	1,99863	-9,40891	-1,41608

#### 4.1.6. Zusammenfassung zu 4.1

1. Von den 1832 in dieser Arbeit untersuchten Patienten erhielten 1465 eine RRB. 367 Patienten erhielten keine RRB.
2. Im Verlauf der Studie von 2001 - 2017 zeigt sich eine prozentuale Zunahme der Patienten mit RRB 1.
3. 1494 der 1832 Patienten (81,55 %) der Gesamtpopulation erhielten keine RRB (n = 367), nur eine (n = 742) oder nur 2 RRBen (n = 385).
4. In 780 Fällen erfolgte die erste RRB vor Therapiebeginn, in 635 Fällen nach Beginn der Therapie, in 50 Fällen wurden keine Angaben zum Datum des Therapiebeginns dokumentiert.
5. In 60 Fällen erfolgte auch die RRB 2 rechtzeitig vor Therapiebeginn, 349 Fälle lagen nach Beginn der Therapie. Somit erfolgte in knapp 8 % der Fälle mit RRB 1 vor Therapiebeginn auch RRB 2 noch vor Therapiebeginn.
6. Die RRB konnte selten Einfluss auf die Diagnosestellung nehmen, auch wurde sie bei Rezidivpatienten kaum zu Rate gezogen.
7. Kliniken mit kleiner Patienteneinschlusszahl nutzten die RRB 1 vor Therapiebeginn mit 63 % am häufigsten, in 10 % der Fälle wurde die Referenzradiologie nicht angefragt. Kliniken mit großer Patienteneinschlusszahl nutzten mit 11 % die RRB vor Therapiebeginn seltener und hatten mit 40 % ohne RRB die höchste Quote nicht angefragter referenzradiologischer Zweitbefundungen. Kliniken mit mittlerer Patienteneinschlusszahl nehmen eine Mittelstellung ein.
8. Bei Patienten mit RRB verschob sich der Therapiebeginn im Vergleich zu Patienten ohne RRB signifikant um wenige Tage.

## 4.2. Patienten mit erster referenzradiologischer Beurteilung (RRB 1) vor Therapiebeginn

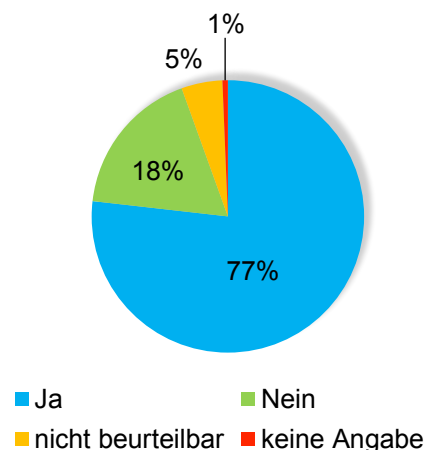
Laut Studiendesign sollte dem Referenzradiologen als bildgebende Basisdiagnostik Sonografie Abdomen und Schnittbild Abdomen (primär MRT / alternativ CT), zum Nachweis von Lungenmetastasen Röntgen-Thorax und - bei unklarem Befund - ein CT-Thorax zur Verfügung gestellt werden. Dies erfolgte jedoch nicht in allen Fällen sofort, wodurch Nachforderungen durch die Referenzradiologie erforderlich wurden. Frage 4.2. untersuchte, inwieweit diese Anforderungen im klinischen Alltag umgesetzt wurden und welche Bildgebungen für die Diagnosestellung des Referenzradiologen ausreichend waren. Der Fokus lag hierbei auf der Population RRB 1 vor Therapiebeginn, da diese noch Einfluss auf die präoperative Therapie nehmen konnte.

### 4.2.1. Anteil der RRB 1 vor Therapiebeginn, bei der initial eine Diagnose gestellt werden konnte

Von 780 Patienten mit RRB 1 vor Therapiebeginn wurde die Diagnose „Nephroblastom“ in 599 Fällen (76,79 %) mit ja bestätigt, in 138 Fällen (17,69 %) mit „nein“ revidiert.

Insgesamt konnte somit bei 737 Patienten (94,94 %) die Nephroblastom-Diagnose sofort bestätigt oder verworfen werden.

Bei 38 Patienten (4,87 %) war die Diagnose nicht beurteilbar, in weiteren 5 Fällen (0,64 %) erfolgte keine Angabe auf dem Auswertungsbogen (vgl. Abbildung 12).



**Abbildung 12: Diagnose Nephroblastom durch die Referenzradiologie bewertet mit: Ja, nein, keine Angabe und nicht beurteilbar**

#### 4.2.2. Anteil der nicht beurteilbaren Bildgebungen in RRB 1 vor Therapiebeginn, differenziert nach teilnehmenden Kliniken

Um zu prüfen, bei welcher Kliniks-Kohorte die eingesandten Bildgebungen am häufigsten nicht zu beurteilen waren, wurden diese erneut nach großer, mittlerer und kleiner Patienten-Einschlusszahl unterteilt (siehe 4.1.4.)

Es zeigte sich, dass Kliniken mit kleiner Patienteneinschlusszahl mit 3,77 % die größte Rate an nicht beurteilbaren Patienten, gemessen an ihrer Gesamtpatientenzahl hatten. Diese Patienten wurden jedoch nur von 13,33 % der Kliniken dieser Kohorte eingeschlossen.

Kliniken mit großer Patienteneinschlusszahl hatten mit 0,63 % die niedrigste Rate an nicht beurteilbaren Patienten. Diese Patienten wurden von 28,57 % der Kliniken dieser Kohorte eingeschlossen.

Kliniken mit mittlerer Patienteneinschlusszahl lagen mit 2,47 % zwischen den ersten beiden Gruppen. Diese Patienten wurden von 45,45 % der Kliniken dieser Kohorte eingeschlossen (vgl. Tabelle 22).

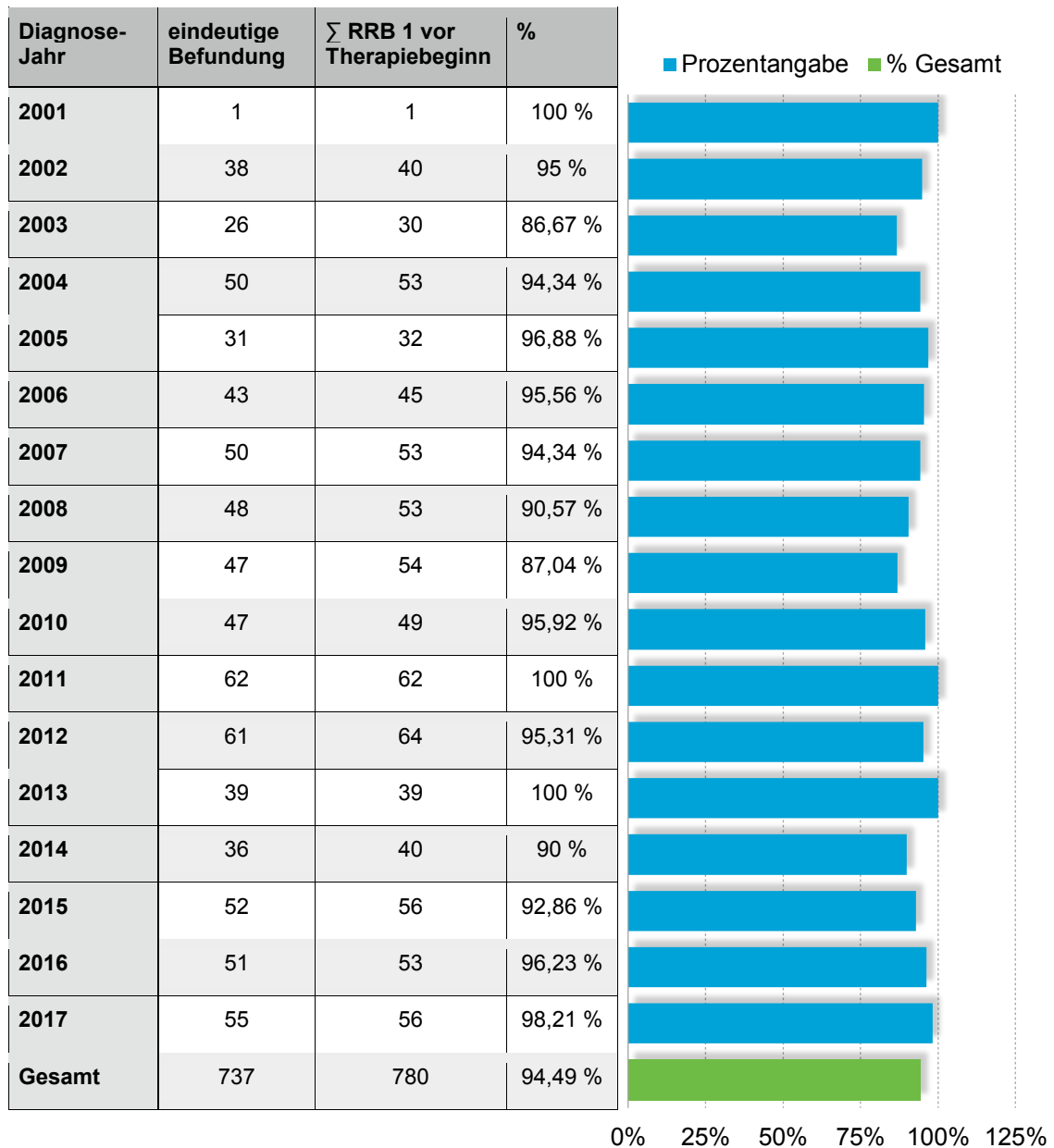
**Tabelle 22: Durch die Referenzradiologie nicht beurteilbare Patienten, unterteilt nach Einschlussraten der Kliniken in große, mittlere und kleine Patienteneinschlussrate**  
Die Tabelle hierzu findet sich im Anhang der Arbeit (vgl. Anhang 4)

$\Sigma$ Kliniken gesamt		$\Sigma$ Patienten gesamt		nicht beurteilbare Patienten		
				Patienten		Kliniken
<b>Kleine</b>	30	106	4	3,77 %	4	13,33 %
<b>Mittlere</b>	44	1253	31	2,47 %	20	45,45 %
<b>Große</b>	7	473	3	0,63 %	2	28,57 %
$\Sigma$	81	1832	38	2,07 %	26	32,1 %

### 4.2.3. Eindeutige Diagnosen der RRB 1 vor Therapiebeginn, differenziert nach Jahren

In den Jahren 2001 bis 2017 änderte sich die Zahl der eindeutigen Diagnosestellungen, also Diagnosen die klar mit Ja bestätigt oder mit Nein revidiert worden waren, in RRB 1 v. T. nur unwesentlich. Von Beginn der Studie an, war die Bestätigung oder Ablehnung der Nephroblastomdiagnose in der ersten RRB immer zu über 85 % (im Durchschnitt zu 94,5 %) gegeben (vgl. Tabelle 23).

Tabelle 23 mit grafischer Darstellung: Eindeutige Diagnosen der RRB 1 vor Therapiebeginn, unterteilt nach Jahren





#### 4.2.4. Eindeutige Diagnosen in RRB 1 vor Therapiebeginn, differenziert nach prozentualem Anteil der eingesetzten Bildgebungsverfahren

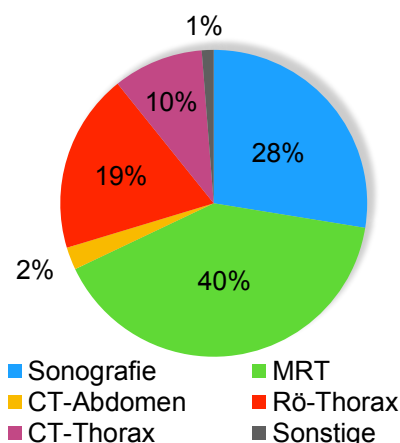
Bei den 737 Patienten mit RRB 1 vor Therapiebeginn und klarer Diagnosestellung (Nephroblastomdiagnose bestätigt oder revidiert), wurden insgesamt 1523 unterschiedliche Bildgebungsverfahren befundet.

In den Fällen, in denen Bildgebungsverfahren mehrfach in die Erstbefundung des Referenzradiologen eingingen, wurde jeweils nur der erste Befund der jeweiligen Bildgebung ausgewertet. Als Beispiel: Wurden bei einem Patienten 4 Sonografien an 4 verschiedenen Tagen durchgeführt, wurde hier nur die erste Sonografie eingeschlossen. Ziel war, die Frage nach der Vollständigkeit der bildgebenden Verfahren nach Studienprotokoll zu eruieren.

Von diesen 1523 Bildgebungen entfielen auf:

**Tabelle 24 mit grafischer Darstellung: Bildgebende Verfahren bei eindeutiger Diagnosestellung in RRB 1 v. T., Rö = Röntgen, CT = Computertomografie**

Bildgebung	Patienten	%
Sonografie	417	27,38 %
MRT	611	40,12 %
CT-Abdomen	36	2,36 %
Rö.-Thorax	286	18,77 %
CT-Thorax	144	9,46 %
Sonstige	19	1,25 %



Es zeigte sich, dass entgegen der Vorgabe des Studienprotokolls, bei 320 Patienten eine Sonografie (43,42 %) und bei 99 Patienten (13,43 %) ein Schnittbildverfahren des Abdomens (MRT oder CT) fehlte.

Dies jeweils rückgerechnet von den 737 Patienten der oben genannten Gesamtpopulation.

9 Patienten hatten sowohl eine MRT als auch eine CT Untersuchung. Die weiteren Bildgebungen verteilen sich wie angegeben (vgl. Tabelle 24).

#### 4.2.5. Eingesetzte Bildgebungsverfahren pro Patient in RRB 1 vor Therapiebeginn

In der Kohorte RRB 1 v. T. und klarer Diagnosestellung erfolgte bei 195 der 737 Patienten (26,46 %) die Befundung durch die Referenzradiologie mit der Bildgebungskombination: Sonografie, MRT und Röntgen-Thorax. Bei 122 Patienten wurde nur eine MRT (16,55 %), bei 112 Patienten Sonografie + MRT befundet (15,2 %). Insgesamt macht der Anteil dieser drei häufigsten Bildgebungskombinationen 58,21 % aus.

19 Patienten hatten individuelle Diagnostikkombinationen, die sich nicht in einer Gruppe zusammenfassen ließen. Insgesamt erhielten diese Patienten 64 Bildgebungen, im Schnitt 3,4 Bildgebungen pro Patient.

Die Art und Anzahl der kombinierten Bildgebungsverfahren zeigt Tabelle 25.

**Tabelle 25: Kombiniert eingesetzte Bildgebungsverfahren pro Patienten**, MIBG-S = Metaiodbenzylguanidin Szintigrafie, MCU = Miktionszystourethrogramm, Rö = Röntgen, CT = Computertomografie, MRT = Magnetresonanztomografie, BWS = Beckenwirbelsäule, WS = Wirbelsäule, Abd. = Abdomen, US = Unterschenkel, Th = Thorax

Bildgebungsverfahren / Patient	∑ Patienten	%
Sono + MRT + Rö.-Th.	195	26,46
MRT	122	16,55
Sono + MRT	112	15,2
Ohne Bildgebungen	86	11,67
Sono + MRT + CT-Th.	49	6,65
MRT + Rö.-Th.	43	5,83
MRT + CT-Th.	37	5,02
Sono + MRT + Rö Th. + CT-Th.	25	3,39
MRT + Rö Th. + CT-Th.	9	1,22
Sono + CT Abd. + CT-Th.	8	1,09
CT Abd. + CT-Th.	7	0,95
Sono	5	0,68
Sono + CT Abd. + Rö Th. + CT-Th.	4	0,54
MRT + CT Abd.	4	0,54
CT Abd.	4	0,54
Sono + CT Abd.	2	0,27
Sono + CT Abd. + Rö.-Th.	2	0,27
Sono + MRT + CT Abd. + Rö.-Th.	2	0,27
Sono + Rö.-Th.	2	0,27

Bildgebungsverfahren / Patient	∑ Patienten	%
Sono + MRT + CT Abd. + CT-Th. + Rö. WS	1	0,14
Sono + MRT + CT Abd. + CT-Th.	1	0,14
Sono + Rö. Th. + CT-Th.	1	0,14
Sono + MRT + Rö-Th. + MIBG-S	1	0,14
Sono + MRT + Rö-Th. + Rö Abd.	1	0,14
Sono + CT-Th. + MRT Hals	1	0,14
Sono + MRT + MCU	1	0,14
Sono + MRT + Rö.-Th. + Rö. Abd.	1	0,14
Sono + MRT + Rö.-Th. + Rö. US	1	0,14
Sono + MRT + Rö.-Th. + MRT Schädel	1	0,14
Sono + MRT + Rö. BWS	1	0,14
Sono + MRT + Rö.-Th. + CT Th. + Sono Schädel	1	0,14
Sono + MRT + MIBG-S	1	0,14
Sono + MRT + Rö. Abd.	1	0,14
MRT + MRT Schädel	1	0,14
MRT + MRT Knie	1	0,14
MRT + Rö.-Th. + Ganzkörperszintigramm	1	0,14
MRT + CT Abd. + CT Th. + CT Schädel	1	0,14
Pränatale Sono	1	0,14
∑	737	

#### 4.2.6. Eingesetzte Bildgebungsverfahren, differenziert nach Jahren für RRB 1 vor Therapiebeginn

In den ersten 3 Jahren der Studie wurde durch die Referenzradiologie nicht generell dokumentiert, welche Bildgebungen zur Befundung zugesandt wurden, die Grafik beginnt daher erst 2004.

Von 2004 bis 2011 war eine kontinuierliche Zunahme der durchschnittlich eingesetzten bildgebenden Verfahren pro Patient von 1,72 auf 2,52 zu verzeichnen.

Mit 2,56 wurde im Jahr 2013 die höchste Zahl von Bildgebungsverfahren pro Patient erreicht. Zwischen 2012 - 2017 pendelten die Werte zwischen 2,12 (2017) und 2,56 (2013) (vgl. Tabelle 26).

In allen Jahren (2004 bis 2017) überstieg die Zahl der MRT-Bildgebungen (40,6 %) die der Sonografien (27,57 %) und die der Röntgen-Thorax-Aufnahmen (18,73 %) (vgl. Abbildung 13 und Tabelle 26).

**Hinweis:** Korrespondierend stellten Sonografien und Röntgen-Thorax-Untersuchungen die größten Gruppen der Nachforderungen dar (vgl. 4.3.2).

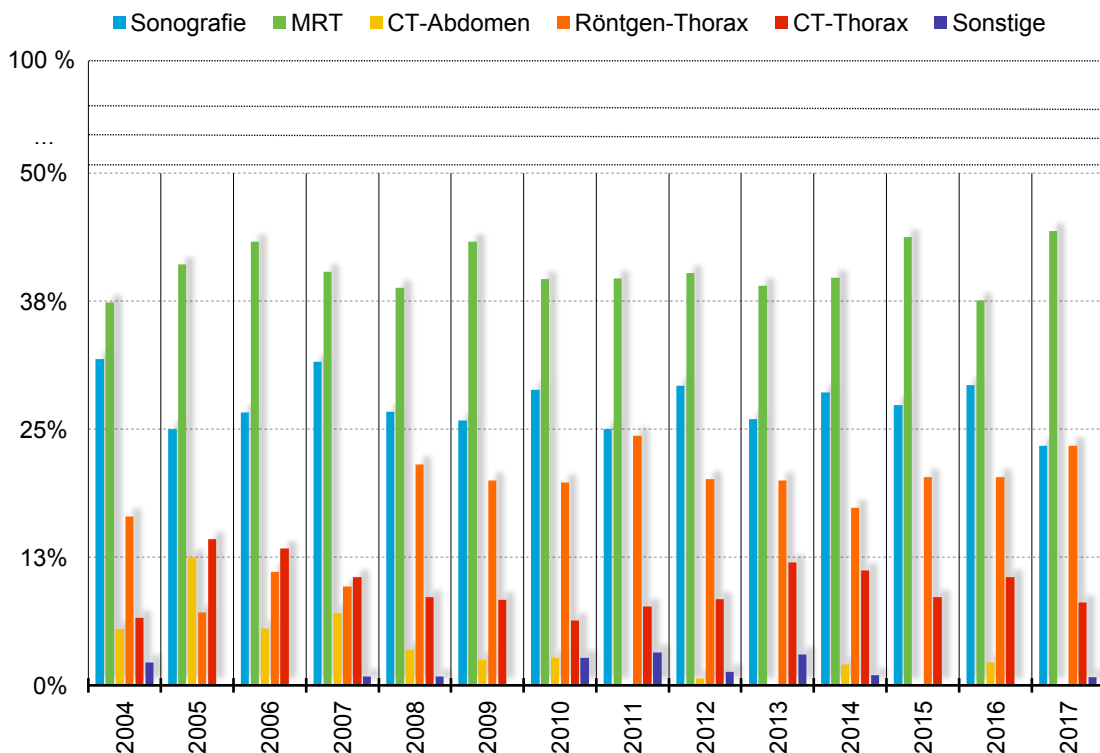


Abbildung 13: Eingesetzte Bildgebungsverfahren in Prozent pro Jahr (2004 - 2017)

Tabelle 26: Eingesetzte Bildgebungsverfahren in Prozent pro Jahr, Bild = Bildgebungen, Pat = Patienten

Diagnose Jahr	Sonografie Abdomen		MRT		CT-Abdomen		Röntgen-Thorax		CT-Thorax		Sonstige		Σ Bild	Σ Pat	Bild / Pat
2001	0	0 %	0	0 %	0	0 %	0	0 %	0	0 %	0	0 %	0	1	0
2002	0	0 %	1	100 %	0	0 %	0	0 %	0	0 %	0	0 %	1	40	0,03
2003	2	50 %	1	25 %	1	25 %	0	0 %	0	0 %	0	0 %	4	30	0,13
2004	29	31,87 %	34	37,36 %	5	5,49 %	15	16,48 %	6	6,59 %	2	2,2 %	91	53	1,72
2005	14	25 %	23	41,07 %	7	12,5 %	4	7,14 %	8	14,29 %	0	0 %	56	32	1,75
2006	24	26,67 %	39	43,33 %	5	5,56 %	10	11,11 %	12	13,33 %	0	0 %	90	45	2
2007	36	31,58 %	46	40,35 %	8	7,02 %	11	9,65 %	12	10,53 %	1	0,88 %	114	53	2,15
2008	31	26,72 %	45	38,79 %	4	3,45 %	25	21,55 %	10	8,62 %	1	0,86 %	116	53	2,19
2009	31	25,83 %	52	43,33 %	3	2,5 %	24	20 %	10	8,33 %	0	0 %	120	54	2,22
2010	32	28,83 %	44	39,64 %	3	2,7 %	22	19,82 %	7	6,31 %	3	2,7 %	111	49	2,27
2011	39	25 %	62	39,74 %	0	0 %	38	24,36 %	12	7,69 %	5	3,21 %	156	62	2,52
2012	45	29,22 %	62	40,26 %	1	0,65 %	31	20,13 %	13	8,44 %	2	1,3 %	154	64	2,41
2013	26	26 %	39	39 %	0	0 %	20	20 %	12	12 %	3	3 %	100	39	2,56
2014	28	28,57 %	39	39,8 %	2	2,04 %	17	17,35 %	11	11,22 %	1	1,02 %	98	40	2,45
2015	35	27,34 %	56	43,75 %	0	0 %	26	20,31 %	11	8,59 %	0	0 %	128	56	2,29
2016	39	29,32 %	50	37,59 %	3	2,26 %	27	20,3 %	14	10,53 %	0	0 %	133	53	2,51
2017	29	23,39 %	55	44,35 %	0	0 %	29	23,39 %	10	8,06 %	1	0,81 %	124	56	2,21
Σ	440	27,57 %	648	40,6 %	42	2,63 %	299	18,73 %	148	9,27 %	19	1,19 %	1596	780	2,05

FC

#### 4.2.7. Eingesetzte Bildgebungsverfahren, differenziert nach Bildgebungen pro Patient für RRB 1 vor Therapiebeginn

In den Jahren 2004 bis 2017 überstieg die Zahl der Patienten, die eine MRT Bildgebung erhielten (83,08 %), die Zahl der Patienten, die eine Sonografie (56,41 %) und die der Patienten, die eine Röntgen-Thorax-Aufnahme (38,33 %) erhielten (vgl. Tabelle 27).

In den Jahren 2011, 2013 und 2015 erhielten alle Patienten eine MRT-Untersuchung.

Die Bildgebungen pro Patient, verteilen sich wie angegeben in der zugehörigen Zeile (vgl. Abbildung 14 und Tabelle 27).

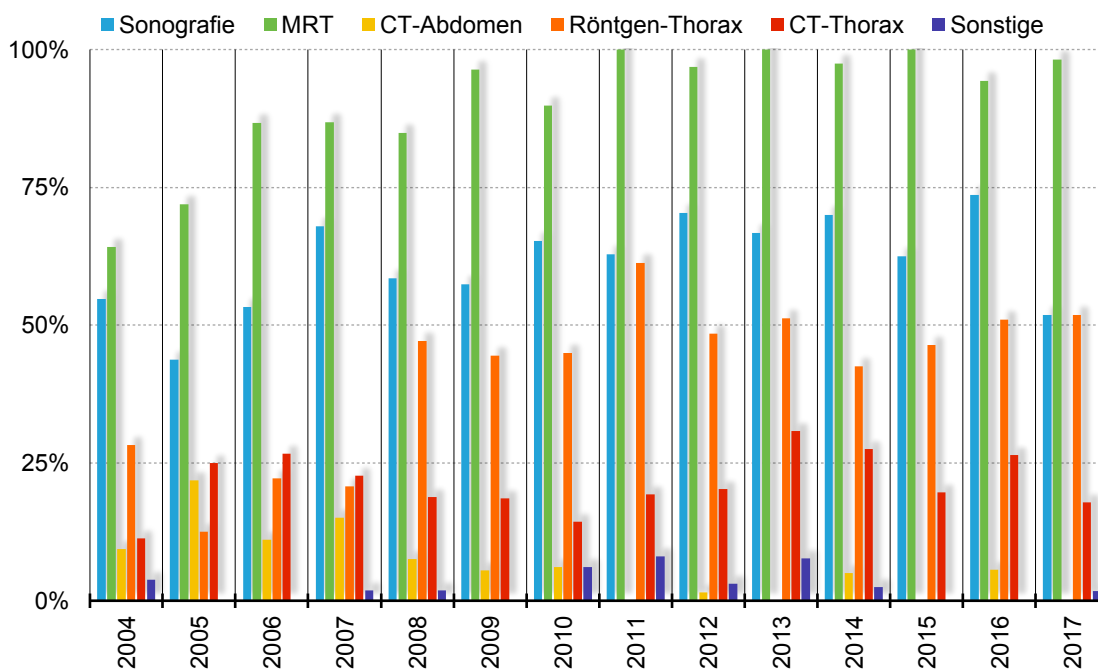


Abbildung 14: Eingesetzte Bildgebungsverfahren, differenziert nach Jahren pro Patient

Tabelle 27: Eingesetzte Bildgebungsverfahren, differenziert nach Jahren pro Patient, Bild = Bildgebungen, Pat = Patienten

Diagnose Jahr	Sonografie Abdomen		MRT		CT-Abdomen		Röntgen-Thorax		CT-Thorax		Sonstige		Σ Bild	Σ Pat	Bild / Pat
2001	0	0 %	0	0 %	0	0 %	0	0 %	0	0 %	0	0 %	0	1	0
2002	0	0 %	1	2,5 %	0	0 %	0	0 %	0	0 %	0	0 %	1	40	0,03
2003	2	6,67 %	1	3,33 %	1	3,33 %	0	0 %	0	0 %	0	0 %	4	30	0,13
2004	29	54,72 %	34	64,15 %	5	9,43 %	15	28,3 %	6	11,32 %	2	3,77 %	91	53	1,72
2005	14	43,75 %	23	71,88 %	7	21,88 %	4	12,5 %	8	25 %	0	0 %	56	32	1,75
2006	24	53,33 %	39	86,67 %	5	11,11 %	10	22,22 %	12	26,67 %	0	0 %	90	45	2
2007	36	67,92 %	46	86,79 %	8	15,09 %	11	20,75 %	12	22,64 %	1	1,89 %	114	53	2,15
2008	31	58,49 %	45	84,91 %	4	7,55 %	25	47,17 %	10	18,87 %	1	1,89 %	116	53	2,19
2009	31	57,41 %	52	96,3 %	3	5,56 %	24	44,44 %	10	18,52 %	0	0 %	120	54	2,22
2010	32	65,31 %	44	89,8 %	3	6,12 %	22	44,9 %	7	14,29 %	3	6,12 %	111	49	2,27
2011	39	62,9 %	62	100 %	0	0 %	38	61,29 %	12	19,35 %	5	8,06 %	156	62	2,52
2012	45	70,31 %	62	96,88 %	1	1,56 %	31	48,44 %	13	20,31 %	2	3,13 %	154	64	2,41
2013	26	66,67 %	39	100 %	0	0 %	20	51,28 %	12	30,77 %	3	7,69 %	100	39	2,56
2014	28	70 %	39	97,5 %	2	5 %	17	42,5 %	11	27,5 %	1	2,5 %	98	40	2,45
2015	35	62,5 %	56	100 %	0	0 %	26	46,43 %	11	19,64 %	0	0 %	128	56	2,29
2016	39	73,58 %	50	94,34 %	3	5,66 %	27	50,94 %	14	26,42 %	0	0 %	133	53	2,51
2017	29	51,79 %	55	98,21 %	0	0 %	29	51,79 %	10	17,86 %	1	1,79 %	124	56	2,21
Σ	440	56,41 %	648	83,08 %	42	5,38 %	299	38,33 %	148	18,97 %	19	2,44 %	1596	780	2,05

#### 4.2.8. Zusammenfassung zu 4.2.

##### Sofort zur Verfügung gestellte Bildgebungen:

1. In 737 von 780 Fällen (94,49 %) konnte die Referenzradiologie sofort die Diagnose Nephroblastom bestätigen oder verwerfen. In 38 Fällen war die Bildgebung nicht beurteilbar (4,87 %), in 5 Fällen erfolgte keine Angabe (0,64 %).
  2. In der Kohorte der nicht beurteilbaren Patienten, unterteilt nach Größe der Patienteneinschlusszahl der Kliniken, zeigte sich, dass:
    - I. Kliniken mit kleiner Patienteneinschlusszahl die größte Rate nicht beurteilbarer Bildgebungen pro Patient hatten. Nur 13 % der Kliniken dieser Gruppe schlossen diese Patienten ein.
    - II. Kliniken mit mittlerer Patienteneinschlusszahl hatten eine mittlere Rate an nicht beurteilbaren Bildgebungen pro Patient. Sie wurden von 45 % der Kliniken dieser Gruppe eingeschlossen.
    - III. Kliniken mit großer Patienteneinschlusszahl hatten die niedrigste Rate an nicht beurteilbaren Bildgebungen pro Patient. 29 % der Kliniken dieser Kohorte schlossen diese Patienten ein.
  3. In den Jahren 2001 bis 2017 änderte sich die Zahl der eindeutigen Diagnosestellungen in RRB 1 nur unwesentlich. Von Beginn der Studie an, war die klare Bestätigung oder Ablehnung der Diagnose Nephroblastom in der ersten RRB immer zu über 85 % (im Durchschnitt zu 94,5 %) möglich.
  4. Entgegen der Vorgabe des Studienprotokolls fehlte bei den 737 Patienten mit eindeutiger Diagnose in RRB 1
    - in 320 Fällen (43,42 %) eine Sonografie
    - in 99 Fällen (13,43 %) ein Schnittbildverfahren des Abdomen (MRT oder CT)
  5. Die 737 Patienten mit eindeutiger Diagnosestellung in RRB 1 erhielten folgende teils kombinierte Bildgebungsverfahren:

- Sonografie + MRT + Röntgen Thorax:	195 Patienten (26,46 %)
- MRT:	122 Patienten (16,55 %)
- Sono + MRT:	112 Patienten (15,02 %)
- Insgesamt 58,21 %. Für weitere Bildgebungen siehe Tabelle 25.



## **Veränderung der eingesetzten Bildgebungen**

### 6. Unterteilt nach Jahren:

- I. In den ersten 3 Jahren der Studie (2001 - 2003) wurde nicht dokumentiert, welche Bildgebungen dem Referenzradiologen zur Befundung zugesandt wurden.
- II. Von 2004 bis 2011 war eine kontinuierliche Zunahme der durchschnittlich eingesetzten bildgebenden Verfahren pro Patient von 1,72 auf 2,52 zu verzeichnen.
- III. Mit 2,56 Bildgebungen pro Patient wurde 2013 der höchste Wert erreicht.
- IV. Zwischen 2012-2017 pendelten die Werte zwischen 2,12 (2017) und 2,56 (2013).
- V. In allen Jahren (2004 bis 2017) überstieg die Zahl der MRT Bildgebungen (40,6 %) die der Sonografien (27,57 %) und der Röntgen Thorax-Aufnahmen (18,73 %).

### 7. Unterteilt nach Bildgebungsverfahren pro Patient pro Jahr:

- I. In allen dokumentierten Jahren (2004 bis 2017) überstieg die Zahl der Patienten die eine MRT Bildgebung erhielten (83,08 %), die Zahl der Patienten, die eine Sonografie (56,41 %) oder Röntgen-Thorax Untersuchung (38,33 %) erhielten.
- II. 2011, 2013 und 2015 erhielten alle Patienten eine MRT-Untersuchung.

### 4.3. Nachforderungen in RRB 1 vor Therapiebeginn

Um die Nachforderungen besser definieren zu können, wurden sie im Folgenden weiter unterteilt.

#### 4.3.1. Nachforderungen differenziert nach Jahren

Tendenziell sank der prozentuale Anteil der Patienten bei denen Bildgebungen nachgefordert wurden, seit dem Maximum 2007 (64,15 %), auf das Minimum 2016 (30,19 %). 2017 stieg dieser Wert erneut auf 57,14 % an. Somit erfolgte im Jahresmittel bei fast jedem zweiten Patienten eine Nachforderung (vgl. Tabelle 28).

**Tabelle 28 mit grafischer Darstellung: Anteil Patienten bei denen Bildgebungen nachgefordert wurden**

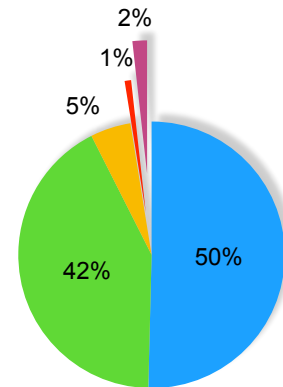


### 4.3.2. Nachforderungen differenziert nach Bildgebungsverfahren

Von allen 510 Nachforderungen des Referenzradiologen entfielen auf:

**Tabelle 29 mit grafischer Darstellung: Nachgeforderte Bildgebungen unterteilt nach bildgebenden Verfahren, MIBG-S = Metaiodbenzylguanidin-Szintigrafie**

Nachgeforderte Bildgebungen	Patienten	%
Sonografie	257	50,39 %
Röntgen-Thorax	215	42,16 %
CT-Thorax	25	4,90 %
MIBG-S	4	0,78 %
Sonstige (incl. MRT Abd.)	9	1,76 %



Somit musste, trotz der Vorgabe des Studienprotokolls, bei über 50 % der Nachforderungen eine Sonografie ergänzt werden.

Ein Röntgenbild des Thorax wurde in 42 % der Fälle nachgefordert, war jedoch nicht zwingender Bestandteil des Studienprotokolls (vgl. Tabelle 29).



### 4.3.3. Nachforderungen differenziert nach Anteil einzelner Nachforderungen an Gesamtnachforderungen pro Jahr

In den Anfangsjahren der Studie (2002 / 2003) stellte die Sonografie den Hauptanteil der Nachforderungen, seit 2004 wurde zunehmend auch ein Röntgen-Thorax nachgefordert (vgl. Tabelle 30 und Abbildung 15).

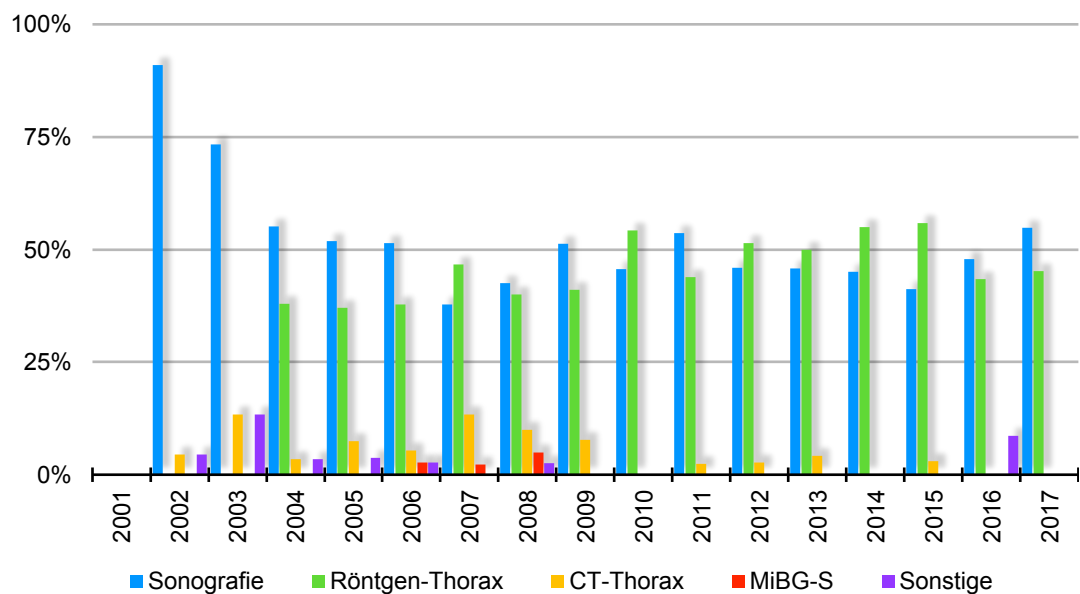


Abbildung 15: Nachforderungen unterteilt nach Jahren und Bildgebungen

Tabelle 30: Nachforderungen unterteilt nach Jahren und Bildgebungen  
MiBG-S = Metaiodbenzylguanidin-Szintigrafie

Diagnose Jahr	Sonografie Abdomen		Röntgen-Thorax		CT-Thorax		MiBG-S		Sonstige		Σ
	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent	
2001	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	0
2002	20	90,91%	0	0%	1	4,55%	0	0%	1	4,55%	22
2003	11	73,33%	0	0%	2	13,33%	0	0%	2	13,33%	15
2004	16	55,17%	11	37,93%	1	3,45%	0	0%	1	3,45%	29
2005	14	51,85%	10	37,04%	2	7,41%	0	0%	1	3,7%	27
2006	19	51,35%	14	37,84%	2	5,41%	1	2,7%	1	2,7%	37
2007	17	37,78%	21	46,67%	6	13,33%	1	2,22%	0	0%	45
2008	17	42,5%	16	40%	4	10%	2	5%	1	2,5%	40
2009	20	51,28%	16	41,03%	3	7,69%	0	0%	0	0%	39
2010	16	45,71%	19	54,29%	0	0%	0	0%	0	0%	35
2011	22	53,66%	18	43,9%	1	2,44%	0	0%	0	0%	41
2012	17	45,95%	19	51,35%	1	2,7%	0	0%	0	0%	37
2013	11	45,83%	12	50%	1	4,17%	0	0%	0	0%	24
2014	9	45%	11	55%	0	0%	0	0%	0	0%	20
2015	14	41,18%	19	55,88%	1	2,94%	0	0%	0	0%	34
2016	11	47,83%	10	43,48%	0	0%	0	0%	2	8,7%	23
2017	23	54,76%	19	45,24%	0	0%	0	0%	0	0%	42
Σ	257	50,39%	215	42,16%	25	4,9%	4	0,78%	9	1,76%	510

#### 4.3.4. Nachforderungen differenziert nach Tumorzvolumen (laut erster referenzradiologischer Dokumentation)

Entgegen der Erwartung zeigte sich keine Korrelation zwischen der Anzahl der Nachforderungen und dem Tumorzvolumen, da im Mittel 0,65 Nachforderungen pro Patient erfolgten und diese nicht tumorvolumenabhängig variierten (vgl. Tabelle 31).

Tabelle 31 mit grafischer Darstellung: Nachforderungen unterteilt nach Tumorzvolumen laut erster referenzradiologischer Dokumentation, Bild = Bildgebungen, Pat = Patient

Tumor Volumen	Σ Pat.	Σ Bild	Bild / Pat	Σ Nachforderungen	Nachforderung / Pat.
0 - 50 ml	99	192	1,94	71	0,72
50 - 100 ml	64	124	1,94	50	0,78
100 - 200 ml	88	178	2,02	54	0,61
200 - 300 ml	86	180	2,09	61	0,71
300 - 400 ml	78	158	2,03	50	0,64
400 - 500 ml	63	147	2,33	40	0,63
500 - 600 ml	55	133	2,42	27	0,49
600 - 700 ml	38	79	2,08	23	0,61
700 - 800 ml	36	78	2,17	26	0,72
800 - 900 ml	19	41	2,16	10	0,53
900 - 1000 ml	13	30	2,31	11	0,85
1000 - 2000 ml	44	93	2,11	34	0,77
> 2000 ml	3	8	2,67	2	0,67
Bilateral	36	61	1,69	35	0,97
Keine Angabe	58	94	1,62	16	0,28
Σ	780	1596	2,05	510	0,65

#### 4.3.4.1. Statistische Auswertung

##### Regressionsanalyse Tumorzellen gegen Anzahl der Nachforderungen in RRB 1

In der Regressionsanalyse lag  $R^2$  bei 0,001. Ein Zusammenhang zwischen Tumorzellen und Nachforderungen war daher nicht nachweisbar (vgl. Tabelle 32). Dies wurde in der ANOVA Tabelle bestätigt, da hier die Signifikanz mit  $p = 0,540$  über dem Signifikanzniveau von 0,05 lag (vgl. Tabelle 33). Die Null-Hypothese, dass es keinen Unterschied zwischen Tumorzellen und Nachforderungen gab, konnte daher nicht verworfen werden und bestätigte somit  $R^2$ .

In der Tabelle der Koeffizienten, war der T-Wert in der Zeile Nachforderungen schwach negativ, somit gab es zwar einen geringen Effekt, dieser war jedoch mit  $p = 0,540$  nicht signifikant (vgl. Tabelle 34).

**Tabelle 32: Modellzusammenfassung, SPSS-Auswertung:** a: ist definiert als Einflussvariable (Konstante) auf die Nachforderungen

R	R-Quadrat	korrigiertes R-Quadrat	Standardfehler des Schätzers
0,23 <sup>a</sup>	0,001	-0,001	388,49819

**Tabelle 33: ANOVA<sup>a</sup>, SPSS-Auswertung:** a: ist definiert als abhängige Variable für das Tumorzellen, b: ist definiert als Einflussvariable (Konstante) auf die Nachforderungen, df = degrees of freedom

	Quadratsumme	df	Mittel	F	Signifikanz
<b>Regression</b>	56694,466	1	56694,466	0,376	0,540 <sup>b</sup>
<b>nicht standardisierte Residuen</b>	103236700	684	150930,847		
<b>Gesamt</b>	103293394	685			

**Tabelle 34: Koeffizienten<sup>a</sup>, SPSS-Auswertung:** a: ist definiert als abhängige Variable für das Tumorzellen

	Nicht standardisierte Koeffizienten		Standardisierte Koeffizienten	T	Signifikanz
	Regressions-Koeffizient	Standard-Fehler	Beta		
<b>(Konstante)</b>	407,005	19,611		20,753	0,000
<b>Nachforderungen</b>	-11,907	19,428	-0,023	-0,613	0,540

## Regressionsanalyse Tumorstadium gegen Anzahl der Bildgebungen in RRB 1

In der Regressionsanalyse lag  $R^2$  bei 0,005. Ein Zusammenhang zwischen Tumorstadium und Bildgebungen war daher nicht nachweisbar (vgl. Tabelle 35). Dies wurde in der ANOVA Tabelle bestätigt, da hier die Signifikanz mit  $p = 0,057$  über dem Signifikanzniveau von 0,05 lag. Die Null-Hypothese, dass es keinen Unterschied zwischen Tumorstadium und Bildgebungen gab, konnte daher nicht verworfen werden und bestätigte somit  $R^2$  (vgl. Tabelle 36).

In der Tabelle der Koeffizienten, war der T-Wert in der Zeile Nachforderungen schwach positiv. Somit gab es zwar einen geringen Effekt, dieser war jedoch mit  $p = 0,057$  nicht signifikant (vgl. Tabelle 37).

**Tabelle 35: Modellzusammenfassung, SPSS-Auswertung:** a: ist definiert als Einflussvariable (Konstante) auf die Bildgebungen in RRB 1

R	R-Quadrat	korrigiertes R-Quadrat	Standardfehler des Schätzers
0,073 <sup>a</sup>	0,005	0,004	387,57917

**Tabelle 36: ANOVA<sup>a</sup>, SPSS-Auswertung:** a: ist definiert als abhängige Variable das Tumorstadium, b: ist definiert als Einflussvariable (Konstante) auf die Bildgebungen in RRB 1, df = degrees of freedom

	Quadratsumme	df	Mittel	F	Signifikanz
<b>Regression</b>	544545,116	1	544545,116	3,625	0,057 <sup>b</sup>
<b>nicht standardisierte Residuen</b>	102748849	684	150217,615		
<b>Gesamt</b>	103293394	685			

**Tabelle 37: Koeffizienten<sup>a</sup>, SPSS-Auswertung:** a: ist definiert als abhängige Variable für das Tumorstadium

	Nicht standardisierte Koeffizienten		Standardisierte Koeffizienten	T	Signifikanz
	Regressions-Koeffizient	Standard-Fehler	Beta		
<b>(Konstante)</b>	345,597	31,779		10,875	0,000
<b>Bildgebungen</b>	25,491	13,388	0,073	1,904	0,057

#### 4.3.5. Unterschied in der Summe der Nachforderungen zwischen großen, mittleren und kleinen Kliniken

Um zu prüfen, von welcher Klinikskohorte die Referenzradiologie die meisten Bildgebungen nachforderte, wurden diese erneut nach großer, mittlerer und kleiner Patienten-Einschlusszahl unterteilt (vgl. 4.1.4). Es zeigte sich, dass Kliniken mit mittlerer Patienteneinschlusszahl die höchste Rate an Nachforderungen pro Patient (26,82 %) hatten. Diese Patienten wurden von 97,73 % der Kliniken dieser Kohorte eingeschlossen.

Kliniken mit kleiner Patienteneinschlusszahl hatten eine mittlere Rate an Nachforderungen pro Patient (18,87 %). Diese Patienten wurden von 50 % der Kliniken dieser Kohorte eingeschlossen.

Kliniken mit großer Patienteneinschlusszahl hatten die niedrigste Rate der Nachforderungen pro Patient (5,5 %). Diese Patienten wurden von allen Kliniken dieser Kohorte (100 %) eingeschlossen (vgl. Tabelle 38).

**Tabelle 38: Anteil Nachforderungen der Referenzradiologie, unterteilt nach Einschussrate der Kliniken in große, mittlere und kleine Einschussrate, Pat. = Patienten.** Die Tabelle hierzu findet sich im Anhang der Arbeit (vgl. Anhang 5).

			Nachforderungen pro Patient			
$\Sigma$ Kliniken gesamt	$\Sigma$ Pat. gesamt	Patienten		Kliniken		
<b>Kleine</b>	30	106	20	18,87 %	15	50 %
<b>Mittlere</b>	44	1253	336	26,82 %	43	97,73 %
<b>Große</b>	7	473	26	5,5 %	7	100 %
$\Sigma$	81	1832	382	20,85 %	65	80,25 %



#### 4.3.6. Compliance der Kliniken hinsichtlich der Übersendung der nachgeforderten Bildgebungen

An die vorherige Fragestellung anschließend, galt es nun zu prüfen, ob und wie umfangreich Kliniken der Bitte um weitere Bildgebungen nachkamen.

In den 38 Fällen, in denen die **Diagnosestellung** in RRB 1 **nicht möglich** war, wurden 24 Bildgebungen nachgefordert, 4 Bildgebungen (16,67 %) wurden anschließend zugesandt. Sie verteilten sich wie in Tabelle 39 angegeben:

**Tabelle 39: Nachgeforderte Bildgebungen bei Patienten für die in RRB 1 die Diagnosestellung nicht möglich war, MIBG-S = Metaiodbenzylguanidin-Szintigrafie**

Bildgebung	$\Sigma$ Nachforderungen	Anteil an Gesamtnachforderungen	Compliance der Kliniken	%
<b>Sonografie</b>	11	45,83 %	3	27,27 %
<b>Röntgen-Thorax</b>	11	45,83 %	1	9,09 %
<b>CT-Thorax</b>	0	0 %	/	/
<b>MiBG-S</b>	1	4,17 %	0	0 %
<b>Sonstige (MRT)</b>	1	4,17 %	0	0 %
$\Sigma$	24		4	<b>16,67 %</b>

Ergänzung: In 2 Fällen konnte durch die Übersendung der nachgeforderten Bildgebungen in RRB 2 die Diagnose WT binnen 6 bzw. 15 Tagen bestätigt werden. Trotzdem erfolgte auch in diesen Fällen die Bestätigung erst nach Therapiebeginn.

In weiteren 12 Fällen, in denen in RRB 2 die Diagnose WT bestätigt oder revidiert wurde, wurden unabhängig von den Nachforderungen des Referenzradiologen Bildgebungen zugesandt, die eine Diagnosestellung ermöglichten.

In den verbleibenden 24 Fällen wurde auch in RRB 2 keine Diagnose gestellt.

In den 599 Fällen, in denen in RRB 1 die **Diagnose WT bestätigte**, wurden 396 Bildgebungen nachgefordert, 101 Bildgebungen (25,51 %) wurden anschließend zugesandt. Sie verteilen sich wie in Tabelle 40 angegeben:

**Tabelle 40: Nachgeforderte Bildgebungen bei Patienten, für die in RRB 1 die Diagnose WT bestätigt wurde, MIBG-S = Metaiodbenzylguanidin-Szintigrafie**

Bildgebung	$\Sigma$ Nachforderungen	Anteil an Gesamtnachforderungen	Compliance der Kliniken	%
Sonografie	206	52,02 %	40	19,42 %
Röntgen-Thorax	160	40,4 %	50	31,25 %
CT-Thorax	24	6,06 %	8	33,33 %
MIBG-S	2	0,51 %	0	0 %
Sonstige (MRT)	4	1,01 %	3	75 %
$\Sigma$	396		101	<b>25,51 %</b>

In dieser Kohorte wurden auch weitere Bildgebungen ohne vorherige Nachforderung an die Referenzradiologie versandt, sie wurden zur Vollständigkeit ebenfalls hier aufgeführt (vgl. Tabelle 41):

**Tabelle 41: Zugesandte Bildgebungen ohne Nachforderungen durch die Referenzradiologie in der Kohorte Diagnose WT bestätigt**

Sonografie	57
Röntgen Thorax	45
CT Thorax	121
MRT	156
CT Abdomen	12
Sonstige Untersuchungen	12

In den 138 Fällen, in denen in RRB 1 die **Diagnose WT nicht bestätigt** wurde, wurden 86 Bildgebungen nachgefordert, 17 Bildgebungen (19,77 %) wurden anschließend zugesandt. Sie verteilen sich wie in Tabelle 42 angegeben:

**Tabelle 42: Nachgeforderte Bildgebungen bei Patienten für die in RRB 1 die Diagnose WT nicht bestätigt wurde, MIBG-S = Metaiodbenzylguanidin-Szintigrafie, Th. = Thorax**

Bildgebung	$\Sigma$ Nachforderungen	Anteil an Gesamtnachforderungen	Compliance der Kliniken	%
Sonografie	38	44,19 %	10	26,32 %
Röntgen-Th.	44	51,16 %	6	13,64 %
CT-Thorax	1	1,16 %	0	0 %
MIBG-S	1	1,16 %	0	0 %
Sonstige (MRT)	2	2,33 %	1	50 %
Sonstige	1	1,16 %	0	0 %
$\Sigma$	86		17	<b>19,77 %</b>

In dieser Kohorte wurden ebenfalls weitere Bildgebungen ohne vorherige Nachforderung an die Referenzradiologie versandt, sie wurden zur Vollständigkeit hier aufgeführt (vgl. Tabelle 43):

**Tabelle 43: Zugesandte Bildgebungen ohne Nachforderungen durch die Referenzradiologie in der Kohorte Diagnose WT nicht bestätigt**

Sonografie	18
Röntgen-Thorax	6
CT-Thorax	8
MRT	32
CT-Abdomen	3
Sonstige Untersuchungen	5

Dies zeigte: Nur in wenigen Fällen kamen die Kliniken der Aufforderung zur Nachreichung einzelner Bildgebungen nach.

In den Fällen, in denen die Referenzradiologie die Frage nach dem Vorliegen eines WT mit „nicht beurteilbar“ beantwortete, lag die Compliance der Kliniken bei 17 %.

In den Fällen, in denen die Referenzradiologie die Frage nach dem Vorliegen eines Wilmstumors mit „Ja“ bestätigte, lag die Compliance der Kliniken bei 26 %.

In den Fällen, in denen die Referenzradiologie die Frage nach dem Vorliegen eines Wilmstumors mit „Nein“ revidierte, lag die Compliance der Kliniken bei 20 %.

#### **4.3.7. Zusammenfassung zu 4.3.**

1. Mit Ausnahme des Jahres 2017 (75 %) war die Zahl der Nachforderungen seit dem Höhepunkt 2007 (84,91 %) rückläufig.
2. Trotz der Vorgabe des Studienprotokolls, musste bei über 50 % der Nachforderungen eine Sonografie ergänzt werden. Ein Röntgenbild des Thorax wurde in 42 % der Fälle nachgefordert, war jedoch nicht zwingender Bestandteil des Studienprotokolls.
3. In den Anfangsjahren der Studie (2002 / 2003) stellte die Sonografie den Hauptteil der Nachforderungen, seit 2004 wurde zunehmend auch ein Röntgen Thorax nachgefordert.
4. Es konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Zahl der Nachforderungen und dem Tumervolumen nachgewiesen werden.
5. Unterteilt nach der Patienteneinschlusszahl der Kliniken zeigte sich, dass:
  - Kliniken mit mittlerer Patienteneinschlusszahl die höchste Rate an Nachforderungen hatten. Diese Patienten wurden von 98 % dieser Kliniken eingeschlossen.
  - Kliniken mit kleiner Patienteneinschlusszahl hatten eine mittlere Rate an Nachforderungen. Diese Patienten wurden von 50 % der Kliniken dieser Kohorte eingeschlossen.
  - Kliniken mit großer Patienteneinschlusszahl hatten die niedrigste Rate der Nachforderungen. Diese Patienten wurden von allen Kliniken (100 %) dieser Kohorte eingeschlossen.
6. Nur in wenigen Fällen kamen die Kliniken der Aufforderung zur Nachreichung einzelner Bildgebungen nach:
  - In den Fällen, in denen ein WT durch die Referenzradiologie als „nicht beurteilbar“ bewertet wurde, lag die Compliance der Kliniken bei 17 %.
  - In den Fällen, in denen ein WT durch die Referenzradiologie mit „Ja“ bestätigt wurde, lag die Compliance der Kliniken bei 26 %.
  - In den Fällen, in denen ein WT durch die Referenzradiologie mit „Nein“ revidiert wurde, lag die Compliance der Kliniken bei 20 %.

## **4.4. Patienten mit RRB 1 und RRB 2 vor Therapiebeginn**

### **4.4.1. Vergleich der Referenzradiologie zur Verfügung gestellten Bildgebungsverfahren in RRB 1 und 2 v. T., für die Population RRB 1 v. T. (n = 780)**

Im Folgenden stellte sich die Frage, wie viele Bildgebungen pro Patient der Referenzradiologie zur Bewertung zur Verfügung stand, abhängig von der referenzradiologischen Diagnose: WT bestätigt, WT nicht bestätigt, nicht beurteilbar oder keine Angabe zur Diagnose.

Hierfür wurden erneut die Bildgebungsverfahren unabhängig von der Anzahl möglicher Einzeluntersuchungen des gleichen Verfahrens bewertet. Beispiel: Wurden 3 Sonografien vorgelegt, wurde dies nur 1x gewertet, da bereits mit der ersten Ultraschalluntersuchung die Bedingung "Untersuchungsverfahren eingesetzt" erfüllt wurde.

Es zeigte sich, dass in der Gesamtpopulation im Schnitt 2,12 Bildgebungsverfahren pro Patient befundet wurden (vgl. Tabelle 44). Wurde ein WT durch die Referenzradiologie diagnostisch bestätigt, lagen 2,14 Bildgebungen vor (vgl. Tabelle 45). Wurde die Diagnose WT referenzradiologisch nicht bestätigt, waren durchschnittlich 2,10 bildgebende Verfahren zugesandt worden (vgl. Tabelle 46). In der Gruppe der Patienten, deren Diagnose nicht beurteilbar war, wurden mit durchschnittlich 1,86 die wenigsten Bildgebungsverfahren pro Patient an die Referenzradiologie gesendet (vgl. Tabelle 47). In 4 Fällen wurde keine Angabe zur Diagnose durch die Referenzradiologie gemacht. Hier wurden 2,25 Bildgebungen pro Patient zugesandt (vgl. Tabelle 48).

### **Gesamtpopulation: RRB 1 und 2 vor Therapiebeginn (n = 780)**

**Tabelle 44: Durchschnittliche Bildgebungen pro Patient für die Gesamtpopulation (n = 780), mit RRB 1 und 2 vor Therapiebeginn (v. T.), Rö. = Röntgen**

	<b>RRB 1 v. T.</b>	<b>RRB 2 v. T.</b>	<b>Σ</b>	<b>ø</b>
<b>Sonografie</b>	440	21	461	0,59
<b>MRT</b>	648	13	661	0,85
<b>CT-Abdomen</b>	42	1	43	0,06
<b>Rö.-Thorax</b>	299	11	310	0,4
<b>CT-Thorax</b>	148	11	159	0,2
<b>Sonstige</b>	19	3	22	0,03
<b>Σ</b>	1596	60	1656	<b>2,12</b>

### **Diagnose WT in RRB 1 und 2 vor Therapiebeginn (n = 605)**

**Tabelle 45: Durchschnittliche Bildgebungen pro Patient für die Subpopulation „Diagnose WT“ (n = 605), mit RRB 1 und 2 vor Therapiebeginn (v. T.), Rö. = Röntgen**

	<b>RRB 1 v. T.</b>	<b>RRB 2 v. T.</b>	<b>Σ</b>	<b>ø</b>
<b>Sonografie</b>	339	14	353	0,58
<b>MRT</b>	502	6	508	0,84
<b>CT-Abdomen</b>	26	1	27	0,04
<b>Rö.-Thorax</b>	248	10	258	0,43
<b>CT-Thorax</b>	127	10	137	0,23
<b>Sonstige</b>	12	2	14	0,02
<b>Σ</b>	1254	43	1297	<b>2,14</b>

### Diagnose kein WT in RRB 1 und 2 vor Therapiebeginn (n = 135)

Tabelle 46: Durchschnittliche Bildgebungen pro Patient für die Subpopulation „Diagnose kein WT“ (n = 135), mit RRB 1 und 2 vor Therapiebeginn (v. T.), Rö. = Röntgen

	RRB 1 v. T.	RRB 2 v. T.	$\Sigma$	$\emptyset$
Sonografie	81	5	86	0,64
MRT	115	6	121	0,9
CT-Abdomen	9	0	9	0,07
Rö.-Thorax	41	1	42	0,31
CT-Thorax	18	0	18	0,13
Sonstige	6	1	7	0,05
$\Sigma$	270	13	283	2,1

### Diagnose nicht beurteilbar in RRB 1 und 2 vor Therapiebeginn (n = 36)

Tabelle 47: Durchschnittliche Bildgebungen pro Patient für die Subpopulation „Diagnose WT nicht beurteilbar“ (n = 36), mit RRB 1 und 2 vor Therapiebeginn (v. T.), Rö. = Röntgen

	RRB 1 v. T.	RRB 2 v. T.	$\Sigma$	$\emptyset$
Sonografie	17	2	19	0,53
MRT	29	1	30	0,83
CT-Abdomen	5	0	5	0,14
Rö.-Thorax	9	0	9	0,25
CT-Thorax	2	1	3	0,08
Sonstige	1	0	1	0,03
$\Sigma$	63	4	67	1,86

### Keine Angabe zu Diagnose in RRB 1 und 2 vor Therapiebeginn (n = 4)

Tabelle 48: Durchschnittliche Bildgebungen pro Patient für die Subpopulation „keine Angabe zur Diagnose eines WT“ (n = 4), mit RRB 1 und 2 vor Therapiebeginn (v. T.), Rö. = Röntgen

	RRB 1 v. T.	RRB 2 v. T.	$\Sigma$	$\emptyset$
Sonografie	3	0	3	0,75
MRT	2	0	2	0,5
CT-Abdomen	2	0	2	0,5
Rö.-Thorax	1	0	1	0,25
CT-Th.	1	0	1	0,25
Sonstige	0	0	0	0
$\Sigma$	9	0	9	<b>2,25</b>

#### 4.4.1.1. Statistische Auswertung

##### T-Test für unverbundene Stichproben für die Kohorten: Diagnose nicht beurteilbar gegen Diagnose WT

Die Nullhypothese des Levene-Tests (vgl. Tabelle 50) besagte, dass die angegebenen Varianzen gleich seien. Da die Signifikanz mit  $p = 0,630$  größer als 0,05 war, konnte diese Nullhypothese nicht abgelehnt werden. Die Varianzen waren somit gleich. Wir konnten diese Zeile daher weiter betrachten.

Da die Nullhypothese lautete, dass die Anzahl der bildgebenden Verfahren keinen Einfluss auf die Frage der Beurteilbarkeit und somit auf die Diagnose der Referenzradiologie hatte, konnte diese zum Niveau  $p = 0,041$  der 2-seitigen Signifikanz verworfen werden. Somit konnte statistisch signifikant gezeigt werden, dass die Anzahl der Bildgebungen einen Einfluss auf diese Diagnosestellung nahm.

Tabelle 49: Gruppenstatistiken, SPSS-Auswertung, Pat = Patient

	RRB	N	Mittelwert	Standard- Abweichung	Standardfehler des Mittelwertes
Pat	nicht beurteilbar	41	1,6341	1,15664	0,18064
	Diagnose WT	645	2,0109	1,14135	0,04494



**Tabelle 50: Test bei unabhängigen Stichproben , SPSS-Auswertung, df = degrees of freedom, Pat = Patient**

		Levene-Test der Varianzgleichheit		T-Test für die Mittelwertgleichheit						
		F	Signifikanz	T	df	Signifikanz (2-seitig)	Mittlere Differenz	Standardfehler der Differenz	95% Konfidenzintervall der Differenz	
									Untere	Obere
Pat	Varianzen sind gleich	0,232	0,630	- 2,048	684	0,041	- 0,37671	0,18397	- 0,73792	- 0,01549
	Varianzen sind nicht gleich			- 2,024	45,049	0,049	- 0,37671	0,18614	- 0,75160	- 0,00182

**T-Test für unverbundene Stichproben für die Kohorten:  
Diagnose WT gegen Diagnose kein WT**

Die Nullhypothese des Levene-Tests (vgl. Tabelle 52) besagte, dass die angegebenen Varianzen gleich seien. Da die Signifikanz mit  $p = 0,287$  größer als 0,05 war, konnte diese Nullhypothese nicht abgelehnt werden. Die Varianzen waren somit gleich. Wir konnten diese Zeile daher weiter betrachten.

Da die Nullhypothese lautete, dass die Anzahl der bildgebenden Verfahren keinen Einfluss auf die Frage der Beurteilbarkeit und somit auf die Diagnose der Referenzradiologie hatte, konnte diese hier zum Niveau  $p = 0,224$  der 2-seitigen Signifikanz nicht verworfen werden. Somit konnte für diese Kohorten kein statistisch signifikanter Einfluss auf die Diagnosestellung WT oder kein WT gezeigt werden.

**Tabelle 51: Gruppenstatistiken, SPSS-Auswertung, Pat = Patient**

	RRB	N	Mittelwert	Standard-Abweichung	Standardfehler des Mittelwertes
Pat	Diagnose WT	645	2,0109	1,14135	0,04494
	Diagnose kein WT	150	1,8867	1,05256	0,08594

**Tabelle 52: Test bei unabhängigen Stichproben, SPSS-Auswertung, df = degrees of freedom, Pat. = Patienten**

		Levene-Test der Varianzgleichheit		T-Test für die Mittelwertgleichheit						
		F	Signifikanz	T	df	Signifikanz (2-seitig)	Mittlere Differenz	Standardfehler der Differenz	95% Konfidenzintervall der Differenz	
Pat									Untere	Obere
	Varianzen sind gleich	1,135	0,287	1,218	793	0,224	0,12419	0,10200	- 0,07603	0,32440
	Varianzen sind nicht gleich			1,281	237,520	0,202	0,12419	0,09698	- 0,06687	0,31524

**T-Test für unverbundene Stichproben für die Kohorten:  
Diagnose nicht beurteilbar gegen Diagnose kein WT**

Die Nullhypothese des Levene-Tests (vgl. Tabelle 54) besagte, dass die angegebenen Varianzen gleich seien. Da die Signifikanz mit  $p = 0,280$  größer als  $0,05$  war, konnte diese Nullhypothese nicht abgelehnt werden. Die Varianzen waren somit gleich. Wir konnten daher diese Zeile weiter betrachten.

Da die Nullhypothese lautete, dass die Anzahl der bildgebenden Verfahren keinen Einfluss auf die Frage der Beurteilbarkeit und somit auf die Diagnose der Referenzradiologie hatte, konnte diese zum Niveau  $p = 0,184$  der 2-seitigen Signifikanz nicht verworfen werden. Somit konnte für diese Kohorten kein statistisch signifikanter Einfluss auf die Diagnosestellung nicht beurteilbar oder kein WT gezeigt werden.

**Tabelle 53: Gruppenstatistiken, SPSS-Auswertung, Pat = Patient**

	RRB	N	Mittelwert	Standard-Abweichung	Standardfehler des Mittelwertes
Pat	nicht beurteilbar	41	1,6341	1,15664	0,18064
	Diagnose kein WT	150	1,8867	1,05256	0,08594

**Tabelle 54: Test bei unabhängigen Stichproben, SPSS-Auswertung** df = degrees of freedom, Pat. = Patienten

		Levene-Test der Varianzgleichheit		T-Test für die Mittelwertgleichheit						
		F	Signifikanz	T	df	Signifikanz (2-seitig)	Mittlere Differenz	Standardfehler der Differenz	95% Konfidenzintervall der Differenz	
Pat									Untere	Obere
	Varianzen sind gleich	1,173	0,280	- 1,332	189	0,184	- 0,25252	0,18952	- 0,62637	0,12133
	Varianzen sind nicht gleich			- 1,262	59,342	0,212	- 0,25252	0,20004	- 0,65275	0,14771

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Anzahl der bildgebenden Verfahren einen signifikanten Einfluss auf die Wilmstumor-Diagnose der Referenzradiologie nimmt. Wird die Diagnose WT revidiert, ist dies hingegen nicht signifikant zu trennen von den Fällen, in denen die WT-Diagnose nicht beurteilbar ist.

#### 4.4.2. Revidierung der Diagnosen in RRB 1 und 2 vor Therapiebeginn, differenziert nach zuweisenden Kliniken

Um zu prüfen, bei welcher Klinikskohorte die Referenzradiologie Diagnosen mit Nein revidierte oder eine Diagnose nicht beurteilbar war, wurden diese erneut nach großer, mittlerer und kleiner Patienten-Einschlusszahl unterteilt (siehe 4.1.4).

Es zeigte sich, dass Kliniken mit kleiner Patienteneinschlusszahl den höchsten Anteil an revidierten Diagnosen und nicht beurteilbaren Fällen durch die RRB hatten. Diese Fälle wurden jedoch nur von 30 % bzw. 13 % der Kliniken eingebracht.

Kliniken mit mittlerer Patienteneinschlusszahl hatten den mittleren Anteil an revidierten Diagnosen und nicht beurteilbaren Fällen durch die RRB. Diese Fälle wurden von 89 % bzw. 43 % der Kliniken eingebracht.

Kliniken mit großer Patienteneinschlusszahl hatten den geringsten Anteil an revidierten Diagnosen und nicht beurteilbaren Fällen durch die RRB. Diese Fälle wurden von 100 % bzw. 14 % der Kliniken eingebracht (vgl. Tabelle 55).

Ergänzung: Die Diagnosen von zwei Kliniken, die jeweils nur 1 bzw. 3 Patienten in die Studie einschlossen, wurden zu 100 % durch die Referenzradiologie revidiert.

Bei weiteren 5 Kliniken (2 aus der Gruppe kleine, 3 aus der Gruppe mittlere Patienteneinschlusszahl) wurde in  $\geq 20$  % die Diagnose durch die Referenzradiologie revidiert.

Umgekehrt bestätigte die Referenzradiologie für die verbleibenden 74 Kliniken in RRB 1 und 2 vor Therapiebeginn die Diagnose zu  $> 80$  %. (26 aus der Gruppe kleine, 41 aus der mittlere und alle 7 aus der Gruppe große Patienteneinschlusszahl). Näheres siehe Tabelle im Anhang (vgl. Anhang 6).

**Tabelle 55: Anteil mit „nein“ revidierter und nicht beurteilbarer Diagnosen durch die Referenzradiologie, sowie fehlende Angaben durch die RR, unterteilt nach Einschlussrate der Kliniken in große, mittlere und kleine Einschlussrate. Pat = Patienten**  
Die Tabelle hierzu findet sich im Anhang der Arbeit (vgl. Anhang 6)

Diagnose WT →			Nein				Nicht beurteilbar				Keine Angabe			
Σ Kliniken	Σ Pat		Patienten		Kliniken		Patienten		Kliniken		Patienten		Kliniken	
Klein	30	106	11	10,38 %	9	30 %	4	3,77 %	4	13,33 %	1	0,94 %	1	3,33 %
Mittel	44	1253	113	9,02 %	39	88,64 %	30	2,39 %	19	43,18 %	3	0,24 %	3	6,82 %
Groß	7	473	12	2,54 %	7	100 %	2	0,42 %	1	14,29 %	0	0 %	0	0 %
Σ	81	1832	136	7,42 %	55	67,9 %	36	1,97 %	24	29,63 %	4	0,22 %	4	4,94 %

#### **4.4.3. Zusammenfassung zu 4.4.**

##### **Bildgebungsverfahren pro Patient in RRB 1 und 2 vor Therapiebeginn**

1. In der Gesamtpopulation wurden im Schnitt 2,12 Bildgebungsverfahren pro Patient durch die Referenzradiologie befundet:
  - Bei WT-Diagnose: 2,14 Verfahren
  - Bei Revision der WT Diagnose: 2,10 Verfahren
  - Bei nicht beurteilbarer Diagnose 1,86 Verfahren
2. Der T-Test für unverbundene Stichproben zeigte in der Kohorte „Diagnose nicht beurteilbar“ gegen die Kohorte „Diagnose WT“ einen signifikanten Unterschied ( $p = 0,041$ ) in der Anzahl der eingesetzten Bildgebungen pro Patient.
3. In der Kohorte „Diagnose WT“ gegen „Diagnose kein WT“ zeigte sich im T-Test für unverbundene Stichproben kein signifikanter Unterschied ( $p = 0,224$ ) in der Anzahl der eingesetzten Bildgebungen pro Patient.
4. In der Kohorte „Diagnose nicht beurteilbar“ gegen „Diagnose kein WT“ zeigte sich im T-Test für unverbundene Stichproben ebenfalls kein signifikanter Unterschied ( $p = 0,184$ ) in der Anzahl der eingesetzten Bildgebungen pro Patient.

##### **Revidierte und nicht beurteilbare Diagnosen der Kliniken:**

5. Die Kohorte der revidierten und nicht beurteilbaren Diagnosen der Referenzradiologie wurde erneut nach Größe der Patienteneinschlusszahl der Kliniken unterteilt:
  - Kliniken mit kleiner Patienteneinschlusszahl hatten den höchsten Anteil an revidierten Diagnosen und nicht beurteilbaren Fällen durch die RR. Diese Fälle wurden von 30 % bzw. 13 % der Kliniken eingebracht.
  - Kliniken mit mittlerer Patienteneinschlusszahl hatten den mittleren Anteil an revidierten Diagnosen und nicht beurteilbaren Fällen durch die RR. Diese Fälle wurden von 89 % bzw. 43 % der Kliniken eingebracht.
  - Kliniken mit großer Patienteneinschlusszahl hatten den geringsten Anteil an revidierten Diagnosen und nicht beurteilbaren Fällen durch die RR. Diese Fälle wurden von 68 % bzw. 30 % der Kliniken eingebracht.

## 4.5. Alternativdiagnosen

### 4.5.1. Angabe der Alternativdiagnosen

In den Fällen, in denen die Referenzradiologie die Diagnose eines Wilms Tumors revidierte oder die Diagnose nicht auszuschließen war, wurde meist eine Alternativdiagnose durch die RR gestellt. Bei nur einer Alternativdiagnose, wurde dies als „Eindeutig“, bei mehrere Alternativen als „Mehrdeutig“ zusammengefasst und bewertet.

In den 135 Fällen, in denen die Diagnose Nephroblastom in RRB 1 und 2 vor Therapiebeginn mit „Nein“ revidierte wurde, nannte die RR folgende Alternativdiagnosen (vgl. Tabelle 56):

**Tabelle 56: Alternativdiagnosen der Referenzradiologie in RRB 1 und 2 vor Therapiebeginn, in denen die Diagnose Nephroblastom revidiert wurde**

Eindeutig	72	53,33 %
Mehrdeutig	29	21,48 %
Nicht möglich: keine Alternativdiagnose	14	10,37 %
Nicht möglich: Bildgebung insuffizient	8	5,93 %
Histologie oder Nephrektomie vor RRB	0	0,00 %
WT möglich aber statistisch unwahrscheinlich	9	6,67 %
Andere	3	2,22 %

In den 36 Fällen, in denen ein WT in RRB 1 und 2 vor Therapiebeginn **nicht auszuschließen** war, wurden folgende Alternativdiagnosen durch die RR angegeben: (vgl. Tabelle 57):

**Tabelle 57: Alternativdiagnosen der Referenzradiologie in RRB 1 und 2 vor Therapiebeginn, in denen die Diagnose Nephroblastom nicht auszuschließen war**

Eindeutig	1	2,78 %
Mehrdeutig	16	44,44 %
Nicht möglich: keine Alternativdiagnose	2	5,56 %
Nicht möglich: Bildgebung insuffizient	12	33,33 %
Histologie oder Nephrektomie vor RRB	0	0,00 %
WT möglich aber statistisch unwahrscheinlich	4	11,11 %
Andere	1	2,78 %

Es konnte somit in den Fällen, in denen die Referenzradiologie die WT-Diagnose klar ablehnte, in 53 % der Fälle eine eindeutige Alternativdiagnose gestellt werden. In 21 % war die Alternativdiagnose mehrdeutig.

In den Fällen, in denen die Referenzradiologie die WT-Diagnose nicht ausschließen konnte, war in 44 % die Alternativdiagnose mehrdeutig. In 33 % war die Bildgebung nicht ausreichend für eine Diagnose.

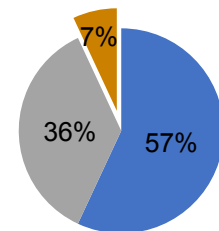
#### 4.5.2. Histologische Bestätigung der referenzradiologisch eindeutigen Alternativdiagnosen der Kohorte: Nephroblastomdiagnose revidiert

Um zu überprüfen, in wie vielen Fällen der Referenzradiologe eine korrekte Alternativdiagnose stellte, wurde dies im Folgenden untersucht.

In 72 der 135 Fälle, in denen die Referenzradiologie einen WT ablehnte und gleichzeitig eine eindeutige Alternativdiagnose formulierte, wurde dies durch die Histologie wie folgt bewertet (vgl. Tabelle 58):

**Tabelle 58 mit grafischer Darstellung: Histologische Bewertung der referenzradiologischen Alternativdiagnosen**

Bestätigt	41	56,94 %
Verworfen	26	36,11 %
Keine Angabe	5	6,94 %



■ Bestätigt  
 ■ Verworfen  
 ■ Keine Angabe

In der Kohorte, in der die Referenzradiologie die WT-Diagnose ablehnte, konnte deren definierte Alternativdiagnose somit in 57 % der Fälle histologisch bestätigt werden.

### 4.5.3. Histologische Subtypen der Bestätigungsquote

Die 72 eindeutigen Alternativdiagnosen der Referenzradiologie wurden mit den histologischen Befunden verglichen und nachfolgend aufgeführt (vgl. Tabelle 59).

**Tabelle 59: Histologische Bestätigung der Alternativdiagnosen der Referenzradiologie**

RRB Diagnosen	Σ Diagnosen	histologisch						Σ
		bestätigt		verworfen		keine Angabe		
CMN	45	29	64,44 %	15	33,33 %	1	2,22 %	45
CPDN	4	1	25 %	3	75 %	0	0 %	4
Nephroblastomatose	8	3	37,5 %	2	25 %	3	37,5 %	8
Nierenzell-Karzinom	3	3	100 %	0	0 %	0	0 %	3
Neuroblastom	1	0	0 %	1	100 %	0	0 %	1
Zystisches Nephrom	4	2	50 %	2	50 %	0	0 %	4
Adenom	1	0	0 %	1	100 %	0	0 %	1
Angiomyolipom	2	1	50 %	0	0 %	1	50 %	2
Zystisch eingebluteter WT	1	1	100 %	0	0 %	0	0 %	1
Zystischer Wilmstumor	1	1	100 %	0	0 %	0	0 %	1
Sarkom der Nierenkapsel	1	0	0 %	1	100 %	0	0 %	1
zystisches Nephroblastom	1	0	0 %	1	100 %	0	0 %	1
Σ	72	41	56,94 %	26	36,11 %	5	6,94 %	72



In den Fällen, in denen die eindeutige Alternativdiagnose der RR durch die Histologie revidiert wurde, nannte die Histologie folgende Diagnosen (vgl. Tabelle 60):

**Tabelle 60: Histologische Angaben bei inkorrektter Alternativdiagnose der Referenzradiologie**

Alternativdiagnose der Referenzradiologie	Histologische Diagnosen
CMN	CPDN (2) (1 x); Epithelialer Typ (4) (5x); Mischtyp (6) (2 x); Blastemreicher Typ nach primärer Op. (9) (6x), Nephroblastomatose (15) (1 x)
CPDN	Blast. Typ nach primärer Op. (9) (1x); Zystisches Nephrom (19) (2x)
Nephroblastomatose	Mischtyp (6) (1x)
Neuroblastom	Epithelialer Typ (4) (1x)
Zystisches Nephrom	CPDN (2) (2x)
Adenom	Regressiver Typ (7) (1x)
zystisch eingebluteter WT	Mischtyp (6) (1x) - als korrekt gewertet da WT Subtyp
zystischer Wilmstumor	Mischtyp (6) (1x) - als korrekt gewertet da WT Subtyp
Sarkom d. Nierenkapsel	Blastemreicher Typ nach primärer Op. (9) (1x)
zystisches Nephroblastom	Stromareicher Typ (5) (1x)

#### 4.5.4. Zusammenfassung zu 4.5.

1. In den 135 Fällen, in denen die Referenzradiologie die WT-Diagnose klar revidierte, wurde in 72 Fällen (53 %) eine eindeutige Alternativdiagnose gestellt. In 29 Fällen (21 %) war die Alternativdiagnose mehrdeutig.
2. In den 36 Fällen, in denen die Referenzradiologie die WT-Diagnose nicht ausschließen konnte, war in 16 Fällen (44 %) die Alternativdiagnose mehrdeutig. In 12 Fällen (33 %) war die Bildgebung nicht ausreichend für eine Diagnose.
3. Die 72 eindeutigen Alternativdiagnosen wurden durch die Histologie:
  - in 57 % der Fälle bestätigt
  - in 36 % der Fälle nicht bestätigt
  - in 7 % wurde keine Angabe zur Histologie in der Datenbank gemacht.
4. Das CMN war mit 45 Fällen die häufigste Alternativdiagnose, diese Diagnose wurde in 64 % der Fälle histologisch bestätigt.
5. Eine Nephroblastomatose war mit 8 Fällen die zweithäufigste Alternativdiagnose, die in 3 Fällen (38 %) histologisch bestätigt wurde. Die weiteren Alternativdiagnosen verteilten sich wie in der Tabelle angegeben (vgl. Tabelle 59).

## 4.6. Metastasen

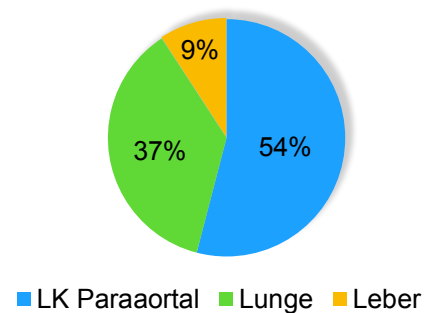
Auch Metastasen-Lokalisationen wurden durch die Referenzradiologie bewertet. Im Folgenden wurden die 3 häufigsten Loci untersucht.

### 4.6.1. paraaortale LK-Metastasen, Lungenmetastasen, Lebermetastasen

Bei 147 der 780 Patienten der Kohorte RRB 1 vor Therapiebeginn wurden durch die RR in RRB 1 und 2 v. T. 185 Metastasen gesehen. Diese verteilten sich wie folgt:

**Tabelle 61 mit grafischer Darstellung: Metastasen-Lokalisationen, LK = Lymphknoten**

LK-Paraaortal	100	54,05 %
Lunge	68	36,76 %
Leber	17	9,19 %
Summe	<b>185</b>	



18 Metastasen-Loci wurden erst in RRB 2 nach Therapiebeginn durch die RR gesehen:

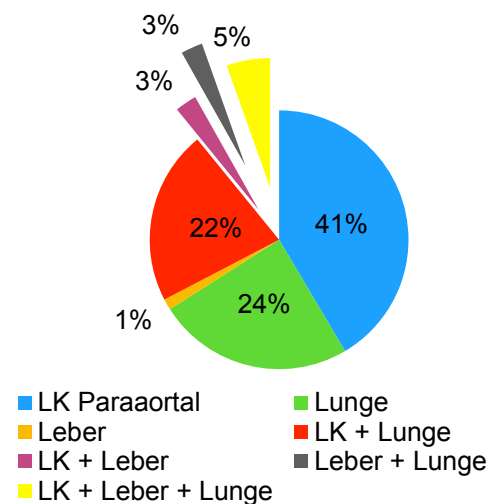
**Tabelle 62: Metastasen-Lokalisationen erst in RRB 2 nach Therapiebeginn gesehen,**

LK-Paraaortal	5
Lunge	12
Leber	1

Folgende Metastasierungen wurden referenzradiologisch dokumentiert:

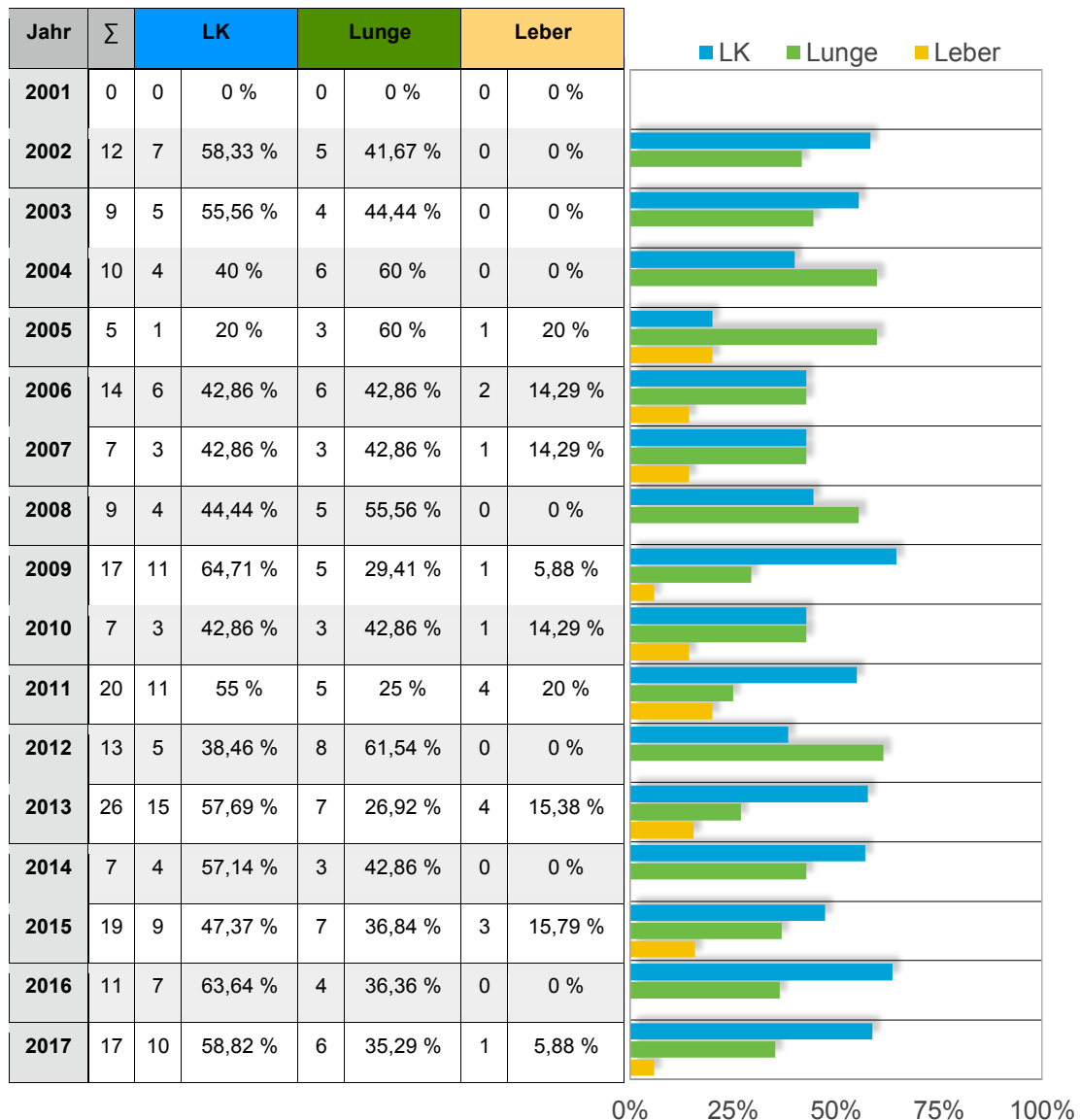
**Tabelle 63 mit grafischer Darstellung: Metastasierungskombinationen, LK = Lymphknoten**

Metastasenlokalisierung	Σ Patienten
LK Paraaortal	61
Lunge	36
Leber	2
LK + Lunge	32
LK + Leber	4
Leber + Lunge	4
LK + Leber + Lunge	8
Σ Patienten	<b>147</b>



#### 4.6.2. Anzahl der diagnostizierten Metastasen-Lokalisationen pro Jahr

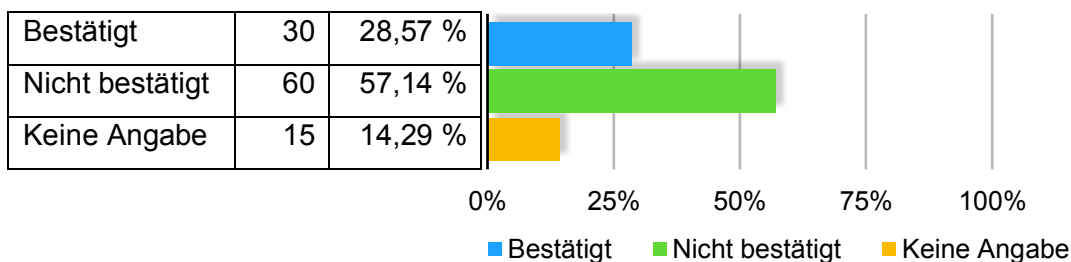
Tabelle 64 mit grafischer Darstellung: Diagnostizierte Metastasen-Lokalisationen nach Jahren, LK = Lymphknoten



#### 4.6.3. Histologische Bewertung der Metastasen

In den 105 Fällen, in denen referenzradiologisch **paraaortale LK-Metastasen** diagnostiziert worden waren, verteilte sich die histologische Bewertung wie folgt:

**Tabelle 65 mit grafischer Darstellung: Histologische Bewertung der referenzradiologisch gesehenen paraortalen Lymphknoten-Metastasen**

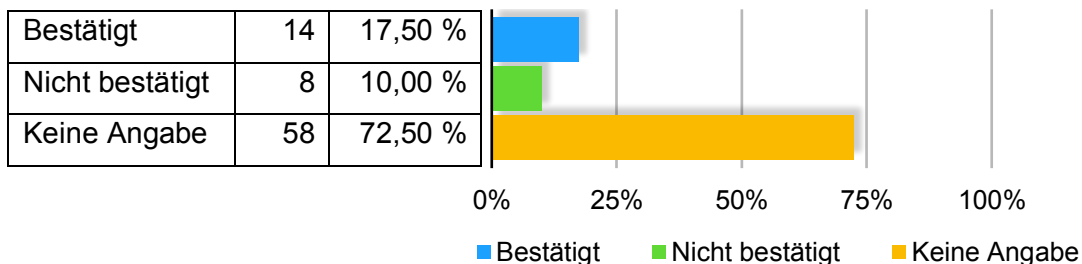


In 28 weiteren Fällen, wurden wiederum durch die Pathologie Lymphknotenmetastasen diagnostiziert, die durch die Referenzradiologie nicht erwähnt wurden.

Da das Datum der Biopsie nicht vermerkt wurde, kann die Metastasen-Biopsie jedoch auch nach RRB 1 und 2 erfolgt sein. Ein Bezug zu der RRB ist somit nicht möglich.

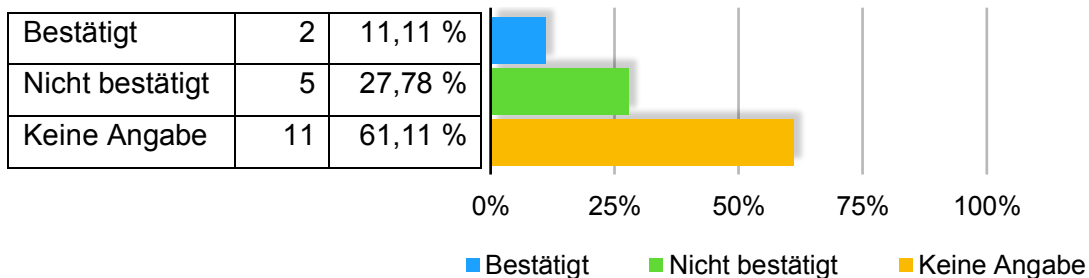
In den 80 Fällen in denen referenzradiologisch **Lungen-Metastasen** diagnostiziert worden waren, verteilte sich die histologische Bewertung wie folgt:

**Tabelle 66 mit grafischer Darstellung: Histologische Bewertung der referenzradiologisch gesehenen Lungen-Metastasen**



In den 18 Fällen, in denen referenzradiologisch **Leber-Metastasen** diagnostiziert worden waren, verteilte sich die histologische Bewertung wie folgt:

**Tabelle 67 mit grafischer Darstellung: Histologische Bewertung der referenzradiologisch gesehenen Leber-Metastasen**



In den insgesamt 84 Fällen, bei denen somit keine Angabe zu der Histologie vorlag, ist davon auszugehen, dass diese Patienten nicht operiert wurden.

#### 4.6.4. Diagnostizierte Lungenmetastasen, differenziert nach Bildgebungsverfahren

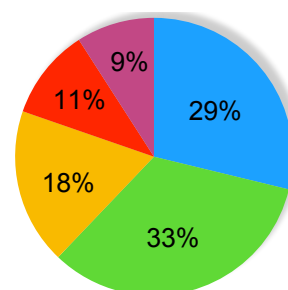
##### 4.6.4.1. RRB1 und RRB 2 vor Therapiebeginn

Da Lungenmetastasen für die Therapieplanung Relevanz haben, wurden diese im Folgenden weiter untersucht.

Bei den 66 Patienten, bei denen in **RRB 1 vor Therapiebeginn** Lungenmetastasen diagnostiziert wurden, erfolgte dies durch folgende Bildgebungsverfahren (vgl. Tabelle 68):

**Tabelle 68 mit grafischer Darstellung: Eingesetzte Bildgebungen zur Diagnose von Lungenmetastasen für RRB 1 und 2 vor Therapiebeginn**

Röntgen-Thorax	19	28,79 %
CT-Thorax	22	33,33 %
Röntgen + CT-Thorax	12	18,18 %
Keine Angabe	7	10,60 %
MRT	6	9,09 %



■ Rö-Th.      ■ CT-Th.  
■ Rö. + CT-Th.    ■ Keine Angabe  
■ MRT

Hierzu waren 258 Röntgen-Thorax-Untersuchungen

(Metastasen-Findung in 7,36 %) und 107 CT-Thorax-Untersuchungen (Metastasen-Findung in 20,56 %) erforderlich. Die Kombination Röntgen- + CT-Thorax erfolgte in 41 Fällen (Metastasen-Findung in 29,27 %). Es konnte dabei kein Vergleich gezogen werden zwischen „CT-only“ Metastasen und Metastasen im Röntgenbild, da in den meisten Fällen nicht beide Bildgebungen vorlagen.

In den 2 Fällen, in denen in **RRB 2 vor Therapiebeginn** Lungenmetastasen diagnostiziert wurden, erfolgte dies durch CT-Thorax-Aufnahmen. Nur in einem der beiden Fälle lag aus RRB 1 ein Röntgen-Thorax-Bild vor.

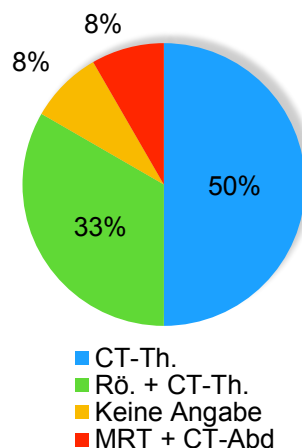
Somit wurden bei 24 Patienten in RRB 1 und 2 vor Therapiebeginn mittels CT-Thorax - Untersuchung Lungenmetastasen diagnostiziert. Insgesamt wurden bei 109 Patienten CT-Thorax-Untersuchungen befundet, mit einer Metastasen Detektionsrate von 22 %.

#### 4.6.4.2. RRB 2 nach Therapiebeginn

Bei den 12 Patienten dieser Gruppe handelte es sich um eine sehr heterogene Population. Zwischen RRB1 und 2 streute das Zeitintervall zwischen 6 und 664 Tagen. Die Diagnose von Lungenmetastasen erfolgte in diesen Fällen wie in Tabelle 69 dargestellt:

**Tabelle 69 mit grafischer Darstellung: Eingesetzte Bildgebungen zur Diagnose von Lungenmetastasen für RRB 2 nach Therapiebeginn**

CT-Thorax	6	50,00 %
Röntgen + CT-Thorax	4	33,34 %
Keine Angabe	1	8,34 %
MRT + CT-Abdomen	1	8,34 %



Hierzu wurden 98 CT-Thorax-Untersuchungen (Metastasen-Findung in 6,25 %) befundet. Die Kombination Röntgen- + CT-Thorax erfolgte in 38 Fällen (Metastasen-Findung in 10,52 %). Eine alleinige Röntgenuntersuchung erfolgte nicht.

#### 4.6.5. Zusammenfassung zu 4.6.

##### Metastasen gesamt:

1. Von den 780 Patienten mit RRB 1 vor Therapiebeginn wurden durch die Referenzradiologie in 147 Fällen insgesamt 203 Metastasen-Lokalisationen diagnostiziert. Hiervon entfielen auf paraaortale LK 105 (51,72 %), Lunge 80 (39,41 %) und Leber 18 (8,87 %).
2. Die verschiedenen Metastasen-Lokalisationen wurden durch die Histologie wie folgt bestätigt: LK-paraaortal 28,57 %, Lunge 17,50 %, Leber 11,11 %.

##### Lungenmetastasen:

3. Zur Diagnose von Lungenmetastasen in RRB 1 und 2 vor Therapiebeginn wurden 258 Röntgen-Thorax-Untersuchungen (Metastasen-Findung in 7,36 %) und 109 CT-Thorax-Untersuchungen (Metastasen-Detektion in 22,02 %) durch die Referenzradiologie befundet. Die Kombination Röntgen- + CT-Thorax erfolgte in 41 Fällen (Metastasen-Findung in 29,27 %).
4. Zur Diagnose von Lungenmetastasen in RRB 2 nach Therapiebeginn wurden 98 CT-Thorax-Untersuchungen (Metastasen-Detektion in 6,25 %) ausgewertet. Die Kombination Röntgen + CT-Thorax erfolgte in 38 Fällen (Metastasen-Findung in 10,52 %).

## 4.7. Sensitivität, Spezifität und Fehlerrate von RRB und Klinik vor dem Hintergrund der Diagnose der Pathologie

Nach der Analyse der eingesetzten bildgebenden Verfahren in den vorangegangenen Fragen galt es nun, Sensitivität, Spezifität und Fehlerrate der Referenzradiologie einerseits und der die Bildgebungen übersendenden Kliniken andererseits zu evaluieren. Hierbei wurde primär die Diagnose des Referenzpathologen zu Grunde gelegt. Wenn keine referenzpathologische Befundung durchgeführt worden war, wurde ersatzweise auf die Diagnose des Pathologen der behandelnden Klinik zurückgegriffen.

Die Ergebnisse dieser Frage sind nach 4.7.1 – 4.7.4 untergliedert und werden nachfolgend kurz nach Leitfragen geordnet skizziert.

Die unter 4.7.1. aufgeführten Ergebnisse befassten sich mit der Evaluation der Diagnostik der Referenzradiologie, jeweils unterteilt in:

- 4.7.1.1.: RRB 1 vor Therapiebeginn und
- 4.7.1.2.: RRB 1 nach Therapiebeginn.

Diese wurden wiederum danach untergliedert, welche Diagnose durch die Referenzradiologie gestellt wurde:

- Diagnose Wilmstumor
- Diagnose kein Wilmstumor
- Diagnose nicht beurteilbar.

Die unter 4.7.2. aufgeführten Ergebnisse befassen sich mit der Evaluation der Kliniken. Sie erfolgten für alle Patienten der Studie und wurden in folgende Subpopulationen gegliedert:

- RRB 1 vor Therapiebeginn
- RRB 1 nach Therapiebeginn
- Patienten ohne RRB
- Patienten ohne Diagnosedatum.

In 4.7.3. wurden die obigen Ergebnisse statistisch ausgewertet.

Punkt 4.7.4. evaluiert die verschiedenen Tumorentitäten und überprüft, wie häufig die Referenzradiologie einzelne histologische Subtypen korrekt als WT erkannte oder

fälschlicherweise ablehnte, sowie Non-WT-Entitäten korrekt ausschloss oder fälschlicherweise als WT diagnostizierte.

Im Studienprotokoll der SIOP 2001 / GPOH-Studie wurden histologisch mehrere Subtypen des Wilmstumors aber auch anderer kindlicher Nierentumore aufgeführt (GRAF N., REINHARD H., 2007):

1. Unter dem Überbegriff Wilmstumor / Nephroblastom wurden folgende Subtypen mit der jeweiligen Studien-Verschlüsselungsnummer (in Klammern) aufgeführt:

- Cystisch partiell differenziertes Nephroblastom (CPDN) (2)
- Komplettnekrotisches Nephroblastom (3)
- Epithelialer Typ (4)
- Stromareicher Typ (5)
- Mischtyp (6)
- Regressiver Typ (7)
- Fokale Anaplasie (8)
- Blastemreicher Typ nach primärer Op. (9)
- Blastemreicher Typ nach präoperativer Chemotherapie (10)
- Diffuse Anaplasie (11)

2. Folgende Tumorentitäten, die kein Wilmstumor / Nephroblastom sind, wurden mit der folgenden Verschlüsselungsnummer aufgeführt:

- Mesoblastisches Nephrom (1)
- Klarzellsarkom (CCSK) (12)
- Rhabdoid-Tumor (13)
- Unklassifizierbar (14)
- Nephroblastomatose (15)
- Primär neuroektodermaler Tumor (PNET) (16)
- Nierenzellkarzinom (17)
- Anderer maligner Tumor (18)
- Zystisches Nephrom (19)
- Adenom (20)
- Andere benigne Diagnose (21)
- Nein (0)

Entsprechend dieser Angaben beschränkt sich die Auswertung auf diese beiden Kohorten: 1. Wilmstumor und 2. kein Wilmstumor.



## **4.7.1. Evaluation der Diagnostik der Referenzradiologie**

### **4.7.1.1. RRB 1 vor Therapiebeginn**

#### **4.7.1.1.1. Histologische Evaluation der RR-Diagnose Wilmstumor (WT) aus RRB 1 und 2 v. T. (ohne die Fälle mit Diagnoseänderung in RRB 2)**

Von den 548 Patienten, die in RRB 1 oder RRB 2 vor Therapiebeginn die Diagnose WT erhielten, wurde die Diagnose histologisch in 494 (90,15 %) Fällen bestätigt und in 54 Fällen (9,85 %) nicht bestätigt.

Die Sensitivität der RRB v. T. lag somit bei 90 %, die Fehlerrate lag bei 10 %.

55 weitere Patienten konnten nicht evaluiert werden, da in der Datenbank keine Angaben zu der Histologie dokumentiert wurden.

##### **4.7.1.1.1.1. Änderung der RR-Diagnose WT in RRB 2 n. T.**

Von den 10 Patienten, die in RRB 2 nach Therapiebeginn eine definierte Diagnoseänderung erfuhren, wurde diese neue Diagnose histologisch in 9 Fällen bestätigt (90 %) und in einem Fall nicht bestätigt (10 %).

In 2 weiteren Fällen, wurde die Diagnose WT aus RRB 1 zu „nicht beurteilbar“ in RRB 2 geändert. In einem Fall ergab die Histologie einen WT, im anderen Fall ergab die Histologie keinen WT.

Wären diese Werte zu der Population 4.5.A.1.1 hinzugezählt worden, hätte dies eine Verminderung der Bestätigungsquote um 0,003 % ergeben. Die Sensitivität der Referenzradiologie hätte unverändert 90 % betragen.

#### **4.7.1.1.2. Histologische Evaluation der RR-Diagnose kein WT aus RRB 1 und / oder RRB 2 v. T. (ohne die Fälle mit Diagnoseänderung in RRB 2)**

Von den 124 Patienten, bei denen in RRB 1 oder RRB 2 die Diagnose WT revidiert wurde, wurde dies histologisch in 70 Fällen (56,45 %) bestätigt und in 54 Fällen (43,55 %) nicht bestätigt.

Die Spezifität der RRB lag somit bei 56 %, die Fehlerrate lag bei 44 %.

10 weitere Patienten konnten nicht evaluiert werden, da in der Datenbank keine Angaben zu der Histologie dokumentiert wurden.

#### **4.7.1.1.2.1. Änderung der RR-Diagnose kein WT in RRB 2 n. T.**

In 2 Fällen, in denen in RRB 1 die WT-Diagnose nicht zu beurteilen war, wurde die Diagnose in RRB 2 nach Therapiebeginn in kein WT geändert. Dies wurde in einem Fall durch die Histologie bestätigt, in einem Fall wurde keine Angabe zur Histologie in der Datenbank gemacht.

#### **4.7.1.1.3. Histologische Evaluation der RR-Diagnose WT nicht beurteilbar aus RRB 1 und / oder RRB 2 v. T. (ohne Fälle mit Diagnoseänderung in RRB 2)**

Von den 24 Patienten, die in RRB 1 oder RRB 2 die Diagnose „nicht beurteilbar“ erhielten, wurde histologisch ein WT in 16 Fällen bestätigt (66,67 %) und in 8 Fällen nicht bestätigt (33,33 %).

2 weitere Patienten konnten nicht evaluiert werden, da in der Datenbank keine Angaben zu der Histologie dokumentiert wurden.

#### **4.7.1.1.4. Histologische Evaluation der Fälle ohne Diagnoseangabe in RRB 1 und RRB 2 v. T. (ohne die Fälle mit Diagnoseänderung in RRB 2)**

In 3 Fällen wurde weder in RRB 1 noch in RRB 2 das Diagnosefeld durch die Referenzradiologie ausgefüllt. Histologisch wurde ein WT in 2 Fällen bestätigt (66,67 %) und in 1 Fall nicht bestätigt (33,33 %).

#### **4.7.1.2. RRB 1 nach Therapiebeginn**

##### **4.7.1.2.1. Histologische Evaluation der RR-Diagnose WT in RRB 1 und 2 n. T.**

Von den 497 Patienten, die in RRB 1 n.T. die Diagnose WT erhielten, wurde histologisch ein WT in 463 Fällen bestätigt (93,16 %) und in 34 Fällen nicht bestätigt (6,84 %).

In einem Fall wurde in RRB 2, unter Verweis auf die dann vorliegende Histologie, die Diagnose in kein WT geändert. Dieser Fall wurde hier entsprechend der Diagnose aus RRB 1 (WT) eingeordnet.

Die Sensitivität der RRB n. T. lag somit bei 93 %, die Fehlerrate lag bei 7 %.

38 weitere Patienten konnten nicht evaluiert werden, da in der Datenbank keine Angaben zu der Histologie dokumentiert wurden.

In einem weiteren Fall wurde die Diagnose WT aus RRB 1 zu „nicht beurteilbar“ in RRB 2 geändert. In diesem Fall ergab die Histologie ein Nephroblastom.

##### **4.7.1.2.2. Histologische Evaluation der RR-Diagnose kein WT in RRB 1 und 2 n. T.**

Von den 39 Patienten bei denen in RRB 1 n. T. die Diagnose WT revidiert wurde, wurde dies histologisch in 25 Fällen bestätigt (64,10 %) und in 14 Fällen nicht bestätigt (35,90 %).

Die Spezifität der RRB n. T. lag somit bei 64 %, die Fehlerrate lag bei 36 %.

9 weitere Patienten konnten nicht evaluiert werden, da in der Datenbank keine Angaben zu der Histologie dokumentiert wurden.

In einem weiteren Fall wurde die Diagnose kein WT aus RRB 1, zu „nicht beurteilbar“ in RRB 2 geändert. In diesem Fall wurde histologisch keine Angabe gemacht.

#### **4.7.1.2.3. Histologische Evaluation der RR-Diagnose nicht beurteilbar in RRB 1 n. T.**

Von den 11 Patienten die in RRB 1 oder RRB 2 die Diagnose „nicht beurteilbar“ erhielten, wurde histologisch ein WT in 6 Fällen bestätigt (54,55 %) und in 5 Fällen nicht bestätigt (45,45 %).

1 weiterer Patient konnte nicht evaluiert werden, da in der Datenbank keine Angaben zu der Histologie dokumentiert wurden.

#### **4.7.1.2.4. Histologische Evaluation der Fälle ohne Diagnoseangabe in RRB 1 n. T.**

In 36 Fällen wurde weder in RRB 1 nach Therapiebeginn noch in RRB 2 eine Diagnose gestellt. Histologisch wurde ein WT in 31 Fällen bestätigt (86,11 %) und in 5 Fällen nicht bestätigt (13,89 %).

2 weitere Patienten konnten nicht evaluiert werden, da in der Datenbank keine Angaben zu der Histologie dokumentiert wurden.

## **4.7.2. Evaluation der Diagnostik der Kliniken**

### **4.7.2.1. Histologische Evaluation der Klinik-Diagnose WT für alle Patienten der Studie**

Bei den 1667 Patienten die durch die Kliniken in die Studie eingeschlossen wurden, wurde die WT-Diagnose histologisch in 1368 Fällen bestätigt (82,06 %) und in 299 Fällen nicht bestätigt (17,94 %).

Die Sensitivität der Kliniken lag somit bei 82 %, die Fehlerrate lag bei 18 %.

165 weitere Patienten konnten nicht evaluiert werden, da in der Datenbank keine Angaben zu der Histologie dokumentiert wurden.

Diese Gesamtpopulation unterteilte sich nach Subpopulationen wie folgt:

#### **4.7.2.1.1. Histologische Evaluation der Klinik-Diagnose WT für die Population RRB 1 v. T.**

In den 712 Fällen in denen die RRB 1 v. T. lag, wurde die WT-Diagnose der Kliniken histologisch in 577 Fällen bestätigt (81,04 %) und in 135 Fällen nicht bestätigt (18,96 %).

Die Sensitivität der Kliniken der Kohorte RRB 1 v. T. lag somit bei 81 %,  
die Fehlerrate lag bei 19 %.

68 weitere Patienten konnten nicht evaluiert werden, da in der Datenbank keine Angaben zu der Histologie dokumentiert wurden.

#### **4.7.2.1.2. Histologische Evaluation der Klinik-Diagnose WT für die Population RRB 1 n. T.**

In den 585 Fällen in denen die RRB 1 n. T. erfolgte, wurde die WT-Diagnose der Kliniken histologisch in 516 Fällen bestätigt 88,21 % und in 69 Fällen nicht bestätigt (11,79 %).

Die Sensitivität der Kliniken der Kohorte RRB 1 n. T. lag somit bei 88 %,  
die Fehlerrate lag bei 12 %.

50 weitere Patienten konnten nicht evaluiert werden, da in der Datenbank keine Angaben zu der Histologie dokumentiert wurden.

#### 4.7.2.1.3. Histologische Evaluation der Klinik-Diagnose WT für die Population "ohne RRB"

In den 336 Fällen in denen keine RRB erfolgte, wurde die WT-Diagnose der Klinik histologisch in 253 Fällen bestätigt (75,30 %) und in 83 Fällen nicht bestätigt (24,70 %).

Die Sensitivität der Kliniken der Kohorte keine RRB lag somit bei 75 %, die Fehlerrate lag bei 25 %.

31 weitere Patienten konnten nicht evaluiert werden, da in der Datenbank keine Angaben zu der Histologie dokumentiert wurden.

#### 4.7.2.1.4. Histologische Evaluation der Klinik-Diagnose für alle Patienten der Studie ohne Diagnosedatum

In den von den Kliniken in die Studie eingeschlossenen 34 Fällen ohne Diagnosedatum wurde die WT-Diagnose histologisch in 22 Fällen bestätigt (64,71 %) und in 12 Fällen nicht bestätigt (35,29 %).

Die Sensitivität der Kliniken der Kohorte ohne Diagnosedatum lag somit bei 65 %, die Fehlerrate lag bei 35 %.

16 weitere Patienten konnten nicht evaluiert werden, da in der Datenbank keine Angaben zu der Histologie dokumentiert wurden.

**Fazit:** Die Sensitivität der Referenzradiologie lag somit in allen Kohorten über der der behandelnden Kliniken (vgl. Abbildung 16).

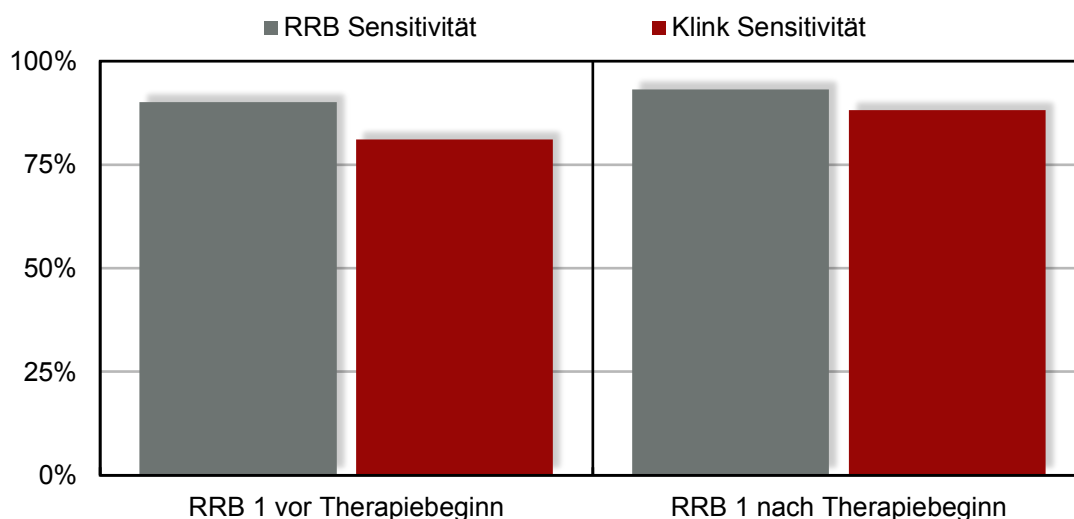


Abbildung 16: Vergleich der Sensitivität zwischen Klinik und Referenzradiologie für die Kohorten RRB 1 vor Therapiebeginn und RRB 1 nach Therapiebeginn

#### 4.7.2.2. Histologische Verifikation der WT-Diagnose der lokalen Kliniken, unterteilt nach kleinen, mittleren und großen Kliniken

Um zu prüfen, ob bei den 367 Patienten ohne Mitbefundung durch die Referenzradiologie, die Ausgangsdiagnose Wilmstumor korrekt war, wurden diese erneut nach großer, mittlerer und kleiner Patienten-Einschlusszahl unterteilt (vgl. 4.1.4.)

Es zeigte sich, dass Kliniken mit kleiner Patienteneinschlusszahl jeweils in 45 % der Fälle die WT Diagnose korrekt, bzw. inkorrekt gestellt hatten. In 9 % der Fälle wurden keine histologischen Angaben gemacht.

Bei Kliniken mit mittlerer Patienteneinschlusszahl, wurde in 60 % der Fälle die WT Diagnose bestätigt, in 22 % jedoch die Diagnose durch die Histologie revidiert. In 18 % der Fälle wurden keine histologischen Angaben gemacht.

Kliniken mit großer Patienteneinschlusszahl hatten mit 66 % die höchste Rate an nicht beurteilbaren Patienten, auch hier wurde in 20 % der Fälle die WT Diagnose durch die Histologie revidiert. In 14 % lag keine histologische Angabe vor (vgl. Tabelle 70).

**Tabelle 70: Patienten ohne RRB (n = 367), histologische Verifikation der Diagnose unterteilt nach Einschlussrate der Kliniken in große, mittlere und kleine Einschlussrate, Pat = Patienten**

$\Sigma$ Kliniken	$\Sigma$ Pat	WT histologisch bestätigt		WT histologisch nicht bestätigt		Keine Angabe histologisch	
<b>Klein</b>	<b>11</b>	<b>5</b>	45,45 %	<b>5</b>	45,45 %	<b>1</b>	9,09 %
<b>Mittel</b>	<b>167</b>	<b>101</b>	60,48 %	<b>36</b>	21,56 %	<b>30</b>	17,96 %
<b>Groß</b>	<b>189</b>	<b>125</b>	66,14 %	<b>38</b>	20,11 %	<b>26</b>	13,76 %
$\Sigma$	<b>367</b>	<b>231</b>	62,94 %	<b>79</b>	21,53 %	<b>57</b>	15,53 %

### 4.7.3. Statistische Auswertung

Die Nullhypothese für den nachfolgenden Chi<sup>2</sup> Test lautete, dass es keine Unterschiede zwischen erwarteter und beobachteter Anzahl der Häufigkeiten gab.

Als Häufigkeiten wurden hierbei die histologische Bestätigung bzw. Ablehnung der Diagnosen der Referenzradiologie und der Kliniken gewählt.

Sowohl in der Kohorte RRB 1 vor Therapiebeginn (vgl. Tabelle 72) als auch in der Kohorte RRB 1 nach Therapiebeginn (vgl. Tabelle 75) zeigte sich bereits in der Kreuztabelle ein deutlicher Unterschied zwischen den erwartbaren Ergebnissen und den tatsächlichen Angaben des Datensatzes.

Dies wurde durch den Chi<sup>2</sup>-Test nach Pearson bestätigt.

Da die asymptotische Signifikanz in der Kohorte RRB 1 vor Therapiebeginn (vgl. Tabelle 73) mit 0,000 kleiner  $p = 0,05$  war, bestätigte dies einen signifikanten Unterschied der Sensitivität zwischen RRB und Klinik in dieser Population.

Gleiches galt für die Kohorte RRB 1 nach Therapiebeginn (vgl. Tabelle 76). Da die asymptotische Signifikanz hier mit 0,006 kleiner  $p = 0,05$  war, bestätigte dies ebenfalls einen signifikanten Unterschied der Sensitivität zwischen RRB und Klinik in dieser Population.



#### 4.7.3.1. Sensitivität für die Kohorte RRB 1 vor Therapiebeginn für RRB und Klinik

Tabelle 71: Verarbeitete Fälle, SPSS-Auswertung

	Fälle					
	Gültig		Fehlend		Gesamt	
	N	Prozent	N	Prozent	N	Prozent
Diagnostiker * Histologie	1260	100,0 %	0	0,0 %	1260	100,0 %

Tabelle 72: Diagnostiker \* Histologie – Kreuztabelle, SPSS-Auswertung

			Histologie		Gesamt
			nicht bestätigt	bestätigt	
Diagnostiker	RRB 1 v. T.	Anzahl	54	494	548
		Erwartete Anzahl	82,2	465,8	548,0
	Klinik v. T.	Anzahl	135	577	712
		Erwartete Anzahl	106,8	605,2	712,0
Gesamt		Anzahl	189	1071	1260
		Erwartete Anzahl	189,9	1071,0	1260,0

Tabelle 73: Chi-Quadrat-Tests, SPSS-Auswertung: a: 0 Zellen (0,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 82,20; b: Wird nur für eine 2x2-Tabelle berechnet, df = degrees of freedom

	Wert	df	Asymptomatische Signifikanz (zweiseitig)	Exakte Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (1-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	20,142 <sup>a</sup>	1	0,000		
Kontinuitätskorrektur <sup>b</sup>	19,434	1	0,000		
Likelihood-Quotient	20,806	1	0,000		
Exakter Test nach Fischer				0,000	0,000
Zusammenhang linear mit linear	20,126	1	0,000		
Anzahl der gültigen Fälle	1260				

#### 4.7.3.2. Sensitivität für die Kohorte RRB 1 nach Therapiebeginn für RRB und Klinik

Tabelle 74: Verarbeitete Fälle, SPSS-Auswertung

	Fälle					
	Gültig		Fehlend		Gesamt	
	N	Prozent	N	Prozent	N	Prozent
Diagnostiker * Histologie	1082	100,0 %	0	0,0 %	1082	100,0 %

Tabelle 75: Diagnostiker - Histologie - Kreuztabelle, SPSS-Auswertung

			Histologie		Gesamt
			nicht bestätigt	bestätigt	
Diagnostiker	RRB 1 n. T.	Anzahl	34	463	497
		Erwartete Anzahl	47,3	449,7	497,0
	Klinik n. T.	Anzahl	69	516	585
		Erwartete Anzahl	55,7	529,3	585,0
Gesamt		Anzahl	103	979	1082
		Erwartete Anzahl	103,0	979,0	1082,0

Tabelle 76: Chi-Quadrat-Tests, SPSS-Auswertung: a = 0 Zellen (0,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 82,20; b = wird nur für eine 2x2-Tabelle berechnet, df = degrees of freedom

	Wert	df	Asymptomatische Signifikanz (zweiseitig)	Exakte Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (1-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	7,656 <sup>a</sup>	1	0,006		
Kontinuitätskorrektur <sup>b</sup>	7,092	1	0,008		
Likelihood-Quotient	7,839	1	0,005		
Exakter Test nach Fischer				0,007	0,004
Zusammenhang linear mit linear	7,649	1	0,006		
Anzahl der gültigen Fälle	1082				

#### 4.7.4. Evaluation der kumulierten referenzradiologischen Diagnostik, bezogen auf die Tumorentitäten

Mit der Frage, ob unterschiedliche Tumorentitäten auch unterschiedlich gut durch die Referenzradiologie zu detektieren waren, wurden die histologischen Diagnosen mit der referenzradiologischen Diagnose „Wilmstumor“ oder „kein Wilmstumor“ verglichen:

- Die höchste Sensitivität (> 80 %) in der Kohorte „Diagnose Wilmstumor“ wurde bei folgenden histologischen Subtypen erreicht: komplett nekrotisches Nephroblastom (3), stromareicher Typ (5), Mischtyp (6), regressiver Typ (7), fokale Anaplasie (8), blastemreicher Typ nach primärer Chemo (10), diffuse Anaplasie (11) (vgl. Tabelle 79).
- Die höchste Spezifität (> 80 %) in der Kohorte „Diagnose kein Wilmstumor“; fand sich bei mesoblastischem Nephrom (1) und zystischem Nephrom (19) (vgl. Tabelle 79).
- Die höchste Fehlerrate in der Kohorte „Diagnose Wilmstumor“ zeigte sich bei CPDN (2) und blastemreichem Typ nach primärer Operation (9) (vgl. Tabelle 80).
- Die höchste Fehlerrate (> 80 %) in der Kohorte „Diagnose kein Wilmstumor“; fand sich bei Klarzellsarkom (CCSK) (12), Rhabdoid Tumor (13) und Adenom (20) (vgl. Tabelle 80).

In der Gruppe der zystischen Tumore war die klare Diagnosestellung für die Referenzradiologie schwer zu treffen. So wurde in 8 Fällen der CPDN-Gruppe die Diagnose WT fälschlicherweise verworfen, gleichzeitig aber in 5 dieser 8 Fälle die richtige Diagnose CPDN als Alternativdiagnose in der Mitteilung an die Studienleitung aufgeführt. Korrespondierend dazu wurde in 12 von 13 Fällen des zystischen Nephroms, die Diagnose Nephroblastom korrekt revidiert aber gleichzeitig in 10 Fällen ein CPDN als Alternativdiagnose angegeben (vgl. Tabelle 79 und Tabelle 80).

Auch in der Gegenüberstellung von RRB 1 und 2 vor und nach Therapiebeginn zeigt sich, dass die Sensitivität der Referenzradiologie bei allen histologischen Subtypen des Nephroblastoms - mit Ausnahme des CPDN (2), sowie des blastemreichen Typs nach primärer Op. (9) - mit > 0,8 sehr hoch liegt (vgl. Tabelle 79).

Die Fehlerrate der Tumorentitäten, die nicht unter die Kohorte Wilmstumor fallen, streut stark. Während z.B. die Adenome (20) in 87,5 % fälschlich als WT diagnostiziert wurden, wird das zystische Nephrom (19) zu 100 % richtig als kein WT erkannt (vgl. Tabelle 80).

#### 4.7.4.1. Für Kohorte: "RRB 1 vor Therapiebeginn" (n = 780)

Tabelle 77: Histologische Bestätigung bzw. Revision der referenzradiologischen Diagnose der Kohorte RRB 1 vor Therapiebeginn, D. = Diagnose, K. A. = Keine Angabe

	Histologischer Subtyp	$\Sigma$	D. in RRB 1 und 2 korrekt		D. in RRB 1 und 2 falsch		D. nicht beurteilbar	K. A. in RRB 1 & 2
1	mesoblastisches Nephrom	35	32	91,43 %	3	8,57 %	0	0
2	CPDN	9	1	11,11 %	8	88,89 %	0	0
3	komplett nekrotisches Nephroblastom	25	22	88 %	0	0 %	3	0
4	epithelialer Typ	63	50	79,37 %	11	17,46 %	2	0
5	stromareicher Typ	51	45	88,24 %	4	7,84 %	2	0
6	Mischtyp	147	131	89,12 %	12	8,16 %	3	1
7	regressiver Typ	195	186	95,38 %	4	2,05 %	4	1
8	fokale Anaplasie	8	8	100 %	0	0 %	0	0
9	blastemreicher Typ nach primärer Op.	16	0	0 %	15	93,75 %	1	0
10	blastemreicher Typ nach primärer Chemo	42	42	100 %	0	0 %	0	0
11	diffuse Anaplasie	21	19	90,48 %	1	4,76 %	1	0
12	Klarzellsarkom (CCSK)	15	1	6,67 %	14	93,33 %	0	0
13	Rhabdoid Tumor	5	1	20 %	4	80 %	0	0
14	unklassifizierbar	4	1	25 %	3	75 %	0	0
15	Nephroblastomatose	23	10	43,48 %	11	47,83 %	1	1
16	primär neuroektodermaler Tumor (PNET)	0	0	0 %	0	0 %	0	0
17	Nierenzell-Karzinom	21	7	33,33 %	11	52,38 %	3	0
18	anderer maligner Tumor	7	2	28,57 %	3	42,86 %	2	0
19	zystisches Nephrom	13	12	92,31 %	0	0 %	1	0
20	Adenom	8	1	12,5 %	7	87,5 %	0	0
21	andere benigne Diagnose	4	3	75 %	1	25 %	0	0
	Keine histologische Angabe	68						

#### 4.7.4.2. Für Kohorte: "RRB 1 nach Therapiebeginn" (n = 635)

Tabelle 78: Histologische Bestätigung bzw. Revision der referenzradiologischen Diagnose der Kohorte RRB 1 nach Therapiebeginn, D. = Diagnose, K. A. = Keine Angabe

	Histologischer Subtyp	Σ	D. in RRB 1 und 2 korrekt		D. in RRB 1 und 2 falsch		D. nicht beurteilbar	K. A. in RRB 1 & 2
1	mesoblastisches Nephrom	15	11	73,33 %	4	26,67 %	0	0
2	CPDN	1	1	100 %	0	0 %	0	0
3	komplett nekrotisches Nephroblastom	21	20	95,24 %	1	4,76 %	0	0
4	epithelialer Typ	28	26	92,86 %	1	3,57 %	0	1
5	stromareicher Typ	57	51	89,47 %	4	7,02 %	0	2
6	Mischtyp	122	111	90,98 %	1	0,82 %	2	8
7	regressiver Typ	216	195	90,28 %	3	1,39 %	2	16
8	fokale Anaplasie	8	7	87,5 %	0	0 %	0	1
9	blastemreicher Typ nach primärer Op.	5	3	60 %	1	20 %	1	0
10	blastemreicher Typ nach primärer Chemo	29	27	93,1 %	0	0 %	1	1
11	diffuse Anaplasie	29	25	86,21 %	2	6,9 %	0	2
12	Klarzellsarkom (CCSK)	17	5	29,41 %	10	58,82 %	0	2
13	Rhabdoid Tumor	7	1	14,29 %	6	85,71 %	0	0
14	unklassifizierbar	0	0	0 %	0	0 %	0	0
15	Nephroblastomatose	14	2	14,29 %	8	57,14 %	1	3
16	primär neuroektodermaler Tumor (PNET)	0	0	0 %	0	0 %	0	0
17	Nierenzellkarzinom	6	2	33,33 %	3	50 %	1	0
18	anderer maligner Tumor	2	1	50 %	1	50 %	0	0
19	zystisches Nephrom	2	1	50 %	0	0 %	1	0
20	Adenom	0	0	0 %	0	0 %	0	0
21	andere benigne Diagnose	6	3	50 %	1	16,67 %	2	0
	Keine histologische Angabe	50						

#### 4.7.4.3. Gegenüberstellung Diagnose korrekt in RRB 1 und 2 vor und nach Therapiebeginn

Tabelle 79: Gegenüberstellung der korrekten Diagnosen der Referenzradiologie für RRB 1 und 2 vor und nach Therapiebeginn: Hier werden nur die korrekten Diagnosen genannt, inkorrekte und fehlende Diagnosen werden nicht aufgeführt. D. = Diagnose

	Histologischer Subtyp	Anzahl	D. in RRB v.T. korrekt		Anzahl	D. in RRB n.T. korrekt		Anzahl	RRB vor + nach T. Korrekt	
1	Mesoblastisches Nephrom	35	32	91,43 %	15	11	73,33 %	50	43	86 %
2	CPDN	9	1	11,11 %	1	1	100 %	10	2	20 %
3	komplett nekrotisches Nephroblastom	25	21	84 %	21	20	95,24 %	46	41	89,13 %
4	epithelialer Typ	63	49	77,78 %	28	26	92,86 %	91	75	82,42 %
5	stromareicher Typ	51	45	88,24 %	57	51	89,47 %	108	96	88,89 %
6	Mischtyp	147	128	87,07 %	122	111	90,98 %	269	239	88,85 %
7	regressiver Typ	195	183	93,85 %	216	195	90,28 %	411	378	91,97 %
8	fokale Anaplasie	8	7	87,5 %	8	7	87,5 %	16	14	87,5 %
9	Blastemreicher Typ nach primärer Op.	16	0	0 %	5	3	60 %	21	3	14,29 %
10	Blastemreicher Typ nach primärer Chemo	42	42	100 %	29	27	93,1 %	71	69	97,18 %
11	diffuse Anaplasie	21	19	90,48 %	29	25	86,21 %	50	44	88 %
12	Klarzellsarkom (CCSK)	15	1	6,67 %	17	5	29,41 %	32	6	18,75 %
13	Rhabdoid Tumor	5	1	20 %	7	1	14,29 %	12	2	16,67 %
14	unklassifizierbar	4	1	25 %	0	0	0 %	4	1	25 %
15	Nephroblastomatose	23	10	43,48 %	14	2	14,29 %	37	12	32,43 %
16	primär neuroektodermaler Tumor (PNET)	0	0	0 %	0	0	0 %	0	0	0 %
17	Nierenzellkarzinom	21	7	33,33 %	6	2	33,33 %	27	9	33,33 %
18	anderer maligner Tumor	7	2	28,57 %	2	1	50 %	9	3	33,33 %
19	zystisches Nephrom	13	12	92,31 %	2	1	50 %	15	13	86,67 %
20	Adenom	8	1	12,5 %	0	0	0 %	8	1	12,5 %
21	andere benigne Diagnose	4	3	75 %	6	3	50 %	10	6	60 %
	Keine histologische Angabe	68			50					

#### 4.7.4.4. Gegenüberstellung Diagnose falsch in RRB 1 und 2 vor und nach Therapiebeginn

Tabelle 80: Gegenüberstellung der falschen Diagnosen der Referenzradiologie für RRB 1 und 2 vor und nach Therapiebeginn: Hier werden nur die inkorrekten Diagnosen genannt, korrekte und fehlende Diagnosen werden nicht aufgeführt. D. = Diagnose

	Histologischer Subtyp	Anzahl	D. in RRB v. T. falsch		Anzahl	D. in RRB n. T. falsch		Anzahl	RRB vor + nach T. falsch	
1	mesoblastisches Nephrom	35	3	8,57 %	15	4	26,67 %	50	7	14 %
2	CPDN	9	8	88,89 %	1	0	0 %	10	8	80 %
3	komplett nekrotisches Nephroblastom	25	0	0 %	21	1	4,76 %	46	1	2,17 %
4	epithelialer Typ	63	11	17,46 %	28	1	3,57 %	91	12	13,19 %
5	stromareicher Typ	51	3	5,88 %	57	4	7,02 %	108	7	6,48 %
6	Mischtyp	147	12	8,16 %	122	1	0,82 %	269	13	4,83 %
7	regressiver Typ	195	4	2,05 %	216	3	1,39 %	411	7	1,7 %
8	fokale Anaplasie	8	0	0 %	8	0	0 %	16	0	0 %
9	blastemreicher Typ nach primärer Op.	16	15	93,75 %	5	1	20 %	21	16	76,19 %
10	blastemreicher Typ nach primärer Chemo	42	0	0 %	29	0	0 %	71	0	0 %
11	diffuse Anaplasie	21	1	4,76 %	29	2	6,9 %	50	3	6 %
12	Klarzellsarkom (CCSK)	15	14	93,33 %	17	10	58,82 %	32	24	75 %
13	Rhabdoid Tumor	5	4	80 %	7	6	85,71 %	12	10	83,33 %
14	unklassifizierbar	4	3	75 %	0	0	0 %	4	3	75 %
15	Nephroblastomatose	23	10	43,48 %	14	8	57,14 %	37	18	48,65 %
16	primär neuroektodermaler Tumor (PNET)	0	0	0	0	0	0 %	0	0	0 %
17	Nierenzellkarzinom	21	10	47,62 %	6	3	50 %	27	13	48,15 %
18	anderer maligner Tumor	7	3	42,86 %	2	1	50 %	9	4	44,44 %
19	zystisches Nephrom	13	0	0 %	2	0	0 %	15	0	0 %
20	Adenom	8	7	87,5 %	0	0	0 %	8	7	87,5 %
21	andere benigne Diagnose	4	1	25 %	6	1	16,67 %	10	2	20 %
	Keine histologische Angabe	68			50					

#### **4.7.5. Zusammenfassung zu 4.7.**

##### **4.7.1. Evaluation der Diagnostik der Referenzradiologie**

###### **RRB 1 vor Therapiebeginn**

- Die **Sensitivität** der RR lag bei 90 %. Die Fehlerrate lag bei 10 %, in weiteren 55 Fällen wurde keine Angabe zu der Histologie in der Datenbank dokumentiert.
- Die **Spezifität** der RR lag bei 56 %. Die Fehlerrate lag bei 44 %, in weiteren 10 Fällen wurde keine Angabe zu der Histologie in der Datenbank dokumentiert.

###### **RRB 1 nach Therapiebeginn**

- Die **Sensitivität** der RR lag bei 93 %. Die Fehlerrate lag bei 7 %, in weiteren 38 Fällen wurde keine Angabe zu der Histologie in der Datenbank dokumentiert.
- Die **Spezifität** der RR lag bei 64 %. Die Fehlerrate lag bei 36 %, in weiteren 9 Fällen wurde keine Angabe zu der Histologie in der Datenbank dokumentiert.

##### **4.7.2. Evaluation der Diagnostik der Klinik**

###### **Gesamt (alle Patienten der Studie)**

- Die Sensitivität der Kliniken lag bei 82 %. Die Fehlerrate lag bei 18 %, in weiteren 165 Fällen wurde keine Angabe zu der Histologie in der Datenbank dokumentiert.

###### **RRB 1 vor Therapiebeginn**

- Die Sensitivität der Kliniken lag bei 81 %. Die Fehlerrate lag bei 19 %, in weiteren 68 Fällen wurde keine Angabe zu der Histologie in der Datenbank dokumentiert.

###### **RRB 1 nach Therapiebeginn**

- Die Sensitivität der Kliniken lag bei 88 %. Die Fehlerrate der Kliniken lag bei 12 %. In 50 Fällen wurde keine Angabe zu der Histologie in der Datenbank dokumentiert.

###### **Ohne RRB**

- Die Sensitivität der Kliniken lag bei 75 %. Die Fehlerrate der Kliniken lag bei 25 %. In 31 Fällen wurde keine Angabe zu der Histologie in der Datenbank dokumentiert.



### **Statistische Auswertung:**

- Der Chi<sup>2</sup> Test bestätigte einen signifikanten Unterschied der Sensitivität zwischen RRB und behandelnden Kliniken für die Patienten mit RRB 1 vor und nach Therapiebeginn.

### **Sensitivität und Spezifität der Referenzradiologie der histologischen Subtypen**

- In der Gegenüberstellung von RRB 1 und 2 vor und nach Therapiebeginn zeigte sich, dass die Sensitivität der Referenzradiologie bei allen histologischen Subtypen des Wilmstumors - mit Ausnahme des CPDN (2), sowie des blastemreichen Typs nach primärer Op. (9) - mit > 80 % sehr hoch lag.
- Die Fehlerrate der Referenzradiologie bei Non-Wilmstumor-Entitäten war sehr unterschiedlich. Während z.B. Adenome (20) in 87,5 % fälschlich als WT diagnostiziert wurden, wurde das zystische Nephrom (19) zu 100 % korrekt als kein WT erkannt.

## 4.8. Überlebenszeitanalysen für den Zeitraum 5 Jahre nach Diagnosestellung

### 4.8.1. Überlebenszeitanalyse nach Kaplan-Meier für den 5-Jahres-Zeitraum nach Diagnosestellung der Patienten ohne RRB und aller Patienten mit RRB

Da die Signifikanz mit  $p = 0,957$  über dem Signifikanzniveau von  $p = 0,05$  lag, ließ sich kein signifikanter Einfluss der Referenzradiologie auf das 5-Jahres-Überleben der Patienten mit Wilms tumor nachweisen (vgl. Tabelle 82 und Abbildung 17).

Tabelle 81: Zusammenfassung der Fallverarbeitung, SPSS-Auswertung

Behandlung	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert	
			N	Prozent
Keine RRB	206	22	184	89,3 %
RRB gesamt	681	72	609	89,4 %
Gesamt	887	94	793	89,4 %

Tabelle 82: Gesamtvergleiche, SPSS-Auswertung

	Chi-Quadrat	Freiheitsgrade	Signifikanz
Log Rank (Mantel-Cox)	0,003	1	0,957

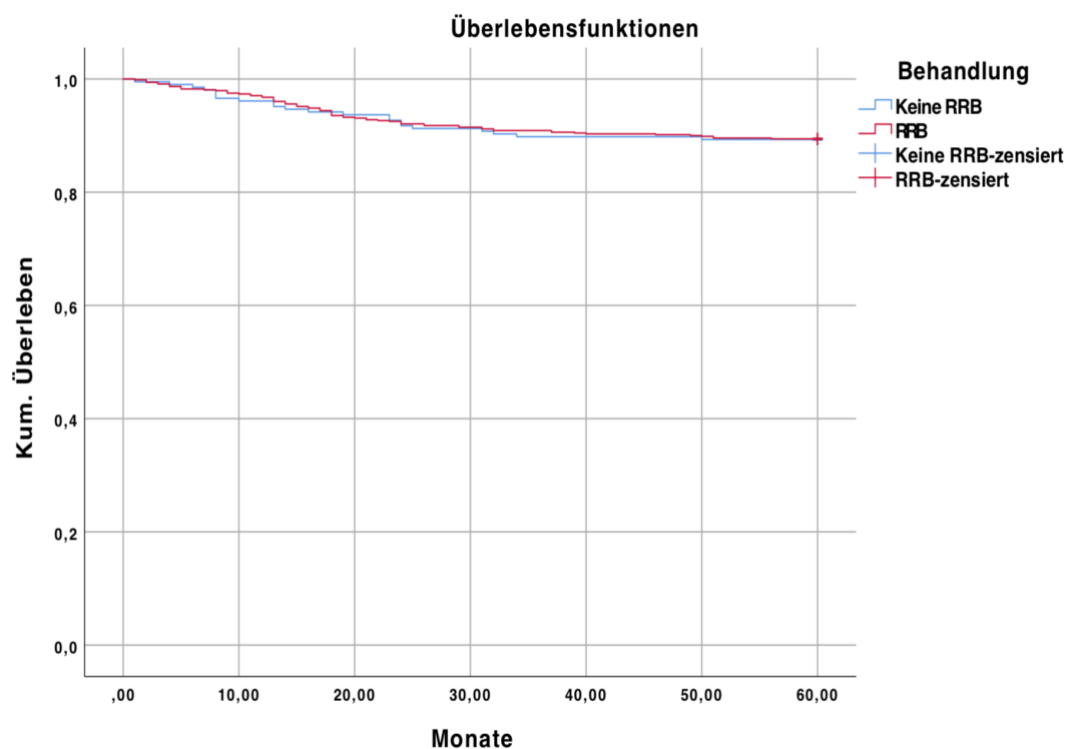


Abbildung 17: Überlebenszeitanalyse nach Kaplan-Meier für den 5-Jahres-Zeitraum nach Diagnosestellung der Patienten ohne RRB, sowie aller Patienten mit RRB, Kum. = kumuliertes

#### 4.8.2. Überlebenszeitanalyse nach Kaplan-Meier für den 5-Jahres-Zeitraum nach Diagnosestellung der Patienten ohne RRB und mit RRB 1 vor Therapiebeginn

Auch in dieser Kohorte lag die Signifikanz mit  $p = 0,589$  über dem Signifikanzniveau von  $p = 0,05$ . Somit hatte ein Einsatz der Referenzradiologie vor Therapiebeginn keinen signifikanten Einfluss auf das 5-Jahres-Überleben der Patienten mit Wilmstumor (vgl. Tabelle 84 und Abbildung 18).

Tabelle 83: Zusammenfassung der Fallverarbeitung, SPSS-Auswertung

Behandlung	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert	
			N	Prozent
Keine RRB	206	22	184	89,3 %%
RRB 1. v. T.	376	35	341	90,7 %%
<b>Gesamt</b>	<b>582</b>	<b>57</b>	<b>525</b>	<b>90,2 %%</b>

Tabelle 84: Gesamtvergleiche, SPSS-Auswertung

	Chi-Quadrat	Freiheitsgrade	Signifikanz
Log Rank (Mantel-Cox)	0,292	1	0,589

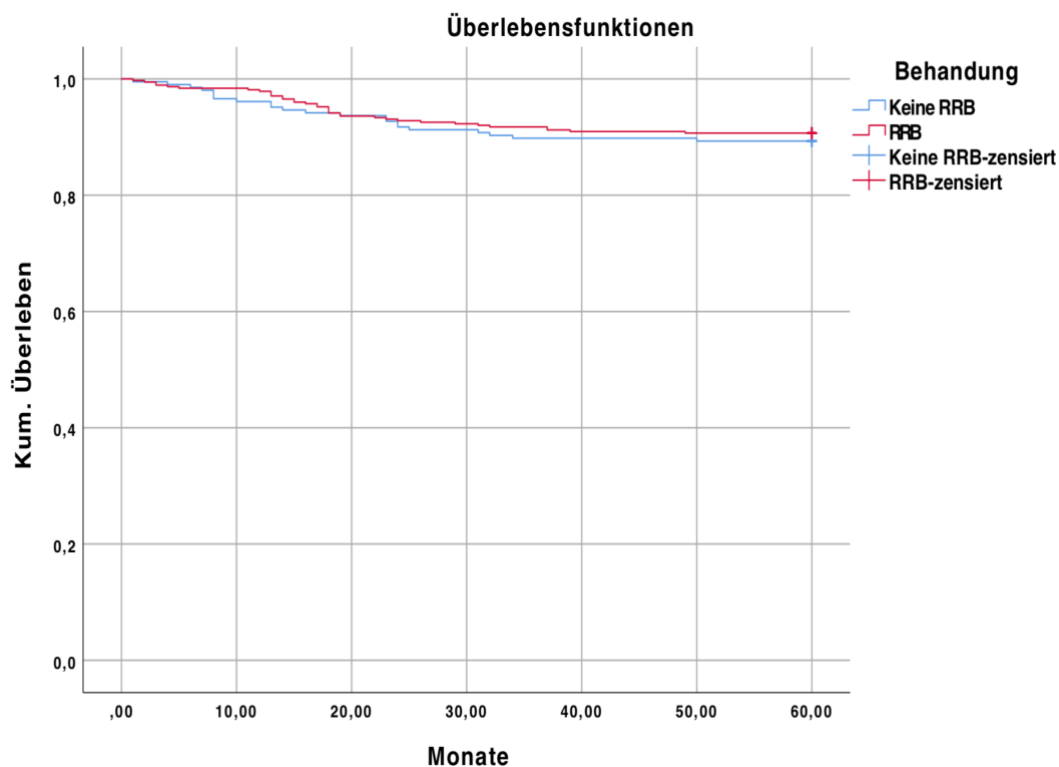


Abbildung 18: Überlebenszeitanalyse nach Kaplan-Meier für den 5-Jahres-Zeitraum nach Diagnosestellung der Patienten ohne RRB und mit RRB 1 vor Therapiebeginn, Kum. = kumuliertes

### 4.8.3. Überlebenszeitanalyse nach Kaplan-Meier für den 5-Jahres-Zeitraum Diagnose bis Rezidiv der Patienten ohne RRB und aller Patienten mit RRB

Ebenfalls zeigte sich, dass der Einsatz einer RRB mit  $p = 0,073$  keinen signifikanten Einfluss auf die Verhinderung von Rezidiven im 5-Jahres-Zeitraum nach Diagnosestellung bei Patienten mit Wilmstumor hatte (vgl. Tabelle 86 und Abbildung 19).

Tabelle 85: Zusammenfassung der Fallverarbeitung, SPSS-Auswertung

Behandlung	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert	
			N	Prozent
Keine RRB	206	13	193	93,7 %
RRB gesamt	701	75	626	89,3 %
Gesamt	907	88	819	90,3 %

Tabelle 86: Gesamtvergleiche, SPSS-Auswertung

	Chi-Quadrat	Freiheitsgrade	Signifikanz
Log Rank (Mantel-Cox)	3,215	1	0,073

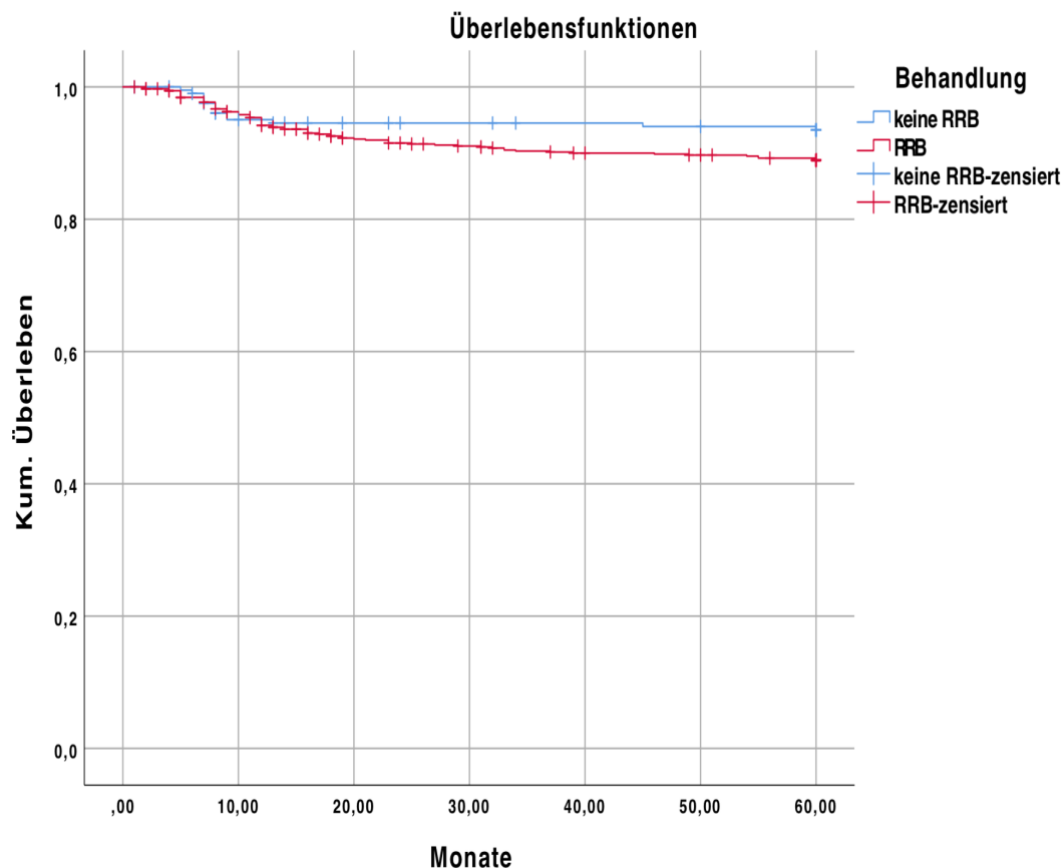


Abbildung 19: Überlebenszeitanalyse nach Kaplan-Meier für den 5-Jahres-Zeitraum Diagnose bis Rezidiv der Patienten ohne RRB und aller Patienten mit RRB, Kum. = kumuliertes

#### 4.8.4. Überlebenszeitanalyse nach Kaplan-Meier für den 5-Jahres-Zeitraum Diagnose bis Rezidiv der Patienten ohne RRB und mit RRB 1 vor Therapiebeginn

Der Einsatz der RRB 1 vor Therapiebeginn, zeigte mit  $p = 0,265$  keinen signifikanten Einfluss auf die Verhinderung von Rezidiven im 5-Jahres-Zeitraum nach Diagnosestellung bei Patienten mit Wilmsstumor (vgl. Tabelle 88 und Abbildung 20).

Tabelle 87: Zusammenfassung der Fallverarbeitung, SPSS-Auswertung

Behandlung	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert	
			N	Prozent
Keine RRB	206	12	194	94,2 %
RRB 1. v. T.	385	33	352	91,4 %
<b>Gesamt</b>	<b>591</b>	<b>45</b>	<b>546</b>	<b>92,4 %</b>

Tabelle 88: Gesamtvergleiche, SPSS-Auswertung

	Chi-Quadrat	Freiheitsgrade	Signifikanz
Log Rank (Mantel-Cox)	1,240	1	0,265

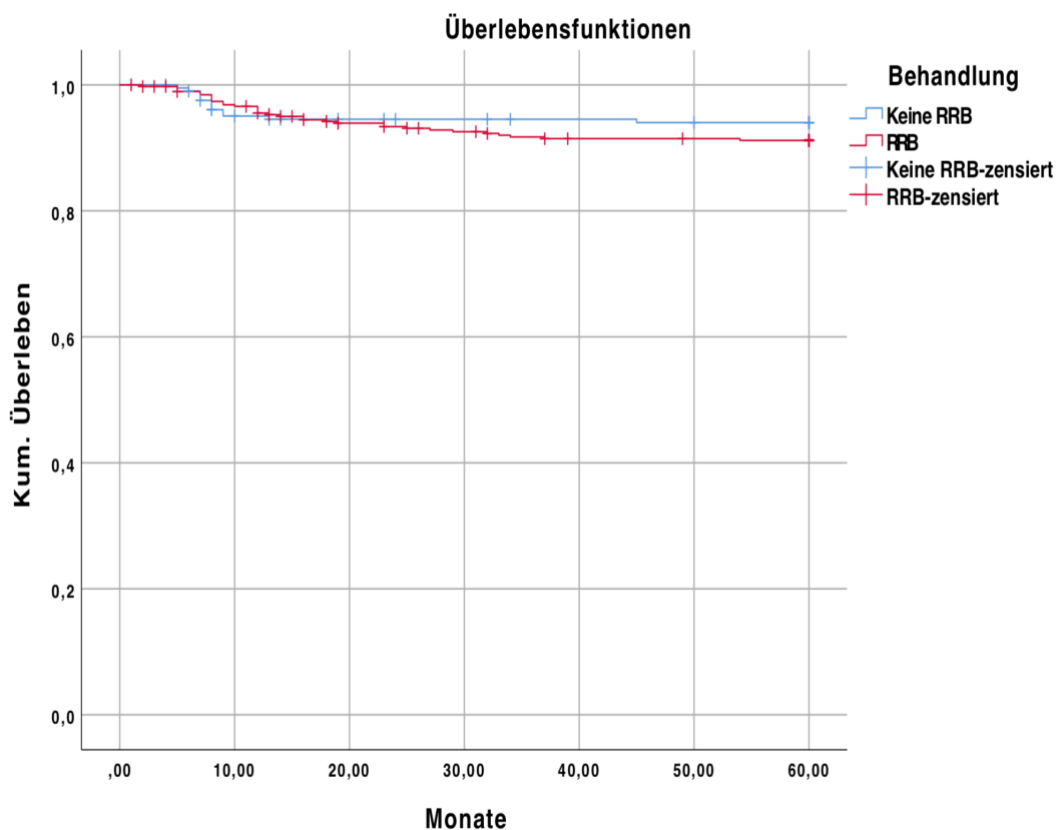


Abbildung 20: Überlebenszeitanalyse nach Kaplan-Meier für den 5-Jahres-Zeitraum Diagnose bis Rezidiv der Patienten ohne RRB und mit RRB 1 vor Therapiebeginn, Kum. = kumuliertes

## 4.9. Rezidivdiagnostik

Abschließend sollte die Frage beantwortet werden, durch welche diagnostische Konstellation Rezidive diagnostiziert wurden und ob der RR auch hier eine relevante Rolle zukam, auch wenn ihre Beteiligung im Studienprotokoll nicht gefordert wurde.

In der Gesamtpopulation aller in dieser Arbeit behandelten Patienten (n = 1832) hatten 91 Patienten (4,97%) bis Dezember 2017 ein Rezidiv.

In 19 Fällen (20,9 %) waren die Patienten **symptomatisch**: Von diesen 19 wurde in 15 Fällen (78,95 %) eine klinische Untersuchung dokumentiert. In 12 der 15 Fälle (80 %) wurde die klinische Diagnose durch Bildgebung ergänzt. Insgesamt wurde in 16 der 19 Fälle (84,21 %) eine Bildgebung dokumentiert. Eine referenzradiologische Befundung im Zeitfenster 2 Wochen vor Diagnosestellung erfolgte nicht.

In 55 Fällen wurde das Rezidiv bei einer **Routinenachsorge** diagnostiziert. Von diesen 55 Kindern waren bei der Routinenachsorge gleichzeitig 3 symptomatisch (5,45%). In 27 Fällen (49,09 %) wurde eine klinische Untersuchung dokumentiert. In 23 der 27 Fälle (85,19 %) wurde die klinische Diagnose durch Bildgebung ergänzt. Insgesamt wurde in 51 von 55 Fällen (92,73 %) eine durchgeführte Bildgebung dokumentiert.

In 20 Fällen wurde der Anlass zur Diagnostik (**symptomatischer Patient oder Routinenachsorge**) nicht dokumentiert. In 7 Fällen (35 %) wurde eine Bildgebung, in 4 dieser 7 Fälle (20 %) zusätzlich eine klinische Untersuchung dokumentiert. In den verbleibenden 13 Fällen (65 %) erfolgte keine Angabe zu klinischer und bildgebender Diagnostik.

Insgesamt wurde in 44 Fällen (48,35 %) der Rezidivdiagnostik eine klinische Untersuchung und in 71 Fällen (78,02 %) der Einsatz von Bildgebungsverfahren dokumentiert.

In 5 Fällen (5,5 %) erfolgte eine **referenzradiologische Untersuchung** im Zeitraum bis 2 Wochen vor der Rezidivdiagnose. Bei nur einem dieser 5 Kinder wurde eine klinische Untersuchung dokumentiert und widersprüchlicherweise das Feld Bildgebung nur in einem Fall angekreuzt.

Der Stellenwert der RR in der Rezidiv-Diagnostik kann daher so nicht bewertet werden.

## **5. Diskussion**

### **5.1. Diskussion der Methoden**

#### **5.1.1. Gesamtpopulation**

Bereits vorangegangene Nephroblastom-Studien befassten sich mit den Vorteilen einer radiologischen Zweitmeinung im Rahmen der Tumordiagnostik und Therapieplanung.

2006 konnte in einer Studie mit 96 Patienten gezeigt werden, dass eine referenzradiologische Befundung einen therapielevanten Einfluss auf die Diagnosegenauigkeit bei Kindern mit Nephroblastom hat (SCHENK et al., 2006).

Da jede Befundung einer Bildgebung immer subjektiv geprägt ist, sollte eine zentrale bildgebende Überprüfung durchgeführt werden, um eine Struktur korrekt als Tumor oder Metastase zu klassifizieren (BRISSE et al., 2008).

Eakins et al. forderten 2012, radiologische Zweitmeinungsinterpretationen als integralen Bestandteil optimaler Versorgung pädiatrischer Patienten mit unterschiedlichen Primärdiagnosen anzuerkennen. Sie konnten belegen, dass es eine signifikant höhere Korrelation zwischen der Diagnose der Referenzradiologen und der endgültigen histologischen Diagnose gab, als zwischen Erstbefunder und Histologie. Durch diese Zweit-Befundung würden wichtige klinische Informationen über den pädiatrischen Patienten geliefert, die „von den Kostenträgern als integraler Bestandteil einer optimalen Versorgung anerkannt werden sollten“ (EAKINS et al., 2012). Auf diesem Weg könnte eine bessere Steuerung der Therapie zu einer Verringerung unnötiger Patientenbelastung durch falsche Behandlung führen.

2016 wurde betont, dass eine Zweitmeinung zur Bildgebung bei neuroonkologischen Patienten durch spezialisierte Neuroradiologen, die Anzahl an Fehlern reduziert und insgesamt die Versorgung von Krebspatienten in diesem Bereich verbessert (HATZOGLOU et al., 2016).

Ähnliche Empfehlungen wurden auch in Arbeiten zu weiteren Fachgebieten wie Gynäkologie, Neurologie, Urologie, Notfallmedizin, Radiologie (bei muskuloskeletaler Fragestellung) und patienteninitiiertes Referenzurteil gestellt (BRIGGS et al., 2008; CHALIAN et al., 2016; ESPINOSA, NOLAN, 2000; GOLLUB et al., 1999; LAKHMAN et al., 2016; LOEVNER et al., 2002; LOUGHREY et al., 1999; LYSACK et al., 2013; PAYNE et al., 2014; WIBMER et al., 2015; ZAN et al., 2010).

Die vorliegende Arbeit bestätigt diese Ergebnisse auch für den Bereich der Wilmstumordiagnostik. Im Gegensatz zu den vorgenannten Arbeiten beruhen die vorgelegten Ergebnisse jedoch nicht auf einer Stichprobe, sondern resultieren aus einer

Vollerhebung aller 1847 Patienten zwischen Januar 2001 und Dezember 2017 mit einem kindlichen Nierentumor in Deutschland.

Der Ablauf bei Neudiagnose eines Wilms Tumors ist strukturiert operationalisiert:  
Nach Diagnosestellung erfolgt eine Meldung an das Kinderkrebsregister. Gleichzeitig liegen in den lokalen Kliniken sämtliche Materialien sowie Meldebögen für die unterschiedlichen Institute (z.B. Ersterhebungs-, Pathologie-, Operationsbogen etc.) vor, denen die behandelnden Ärzte folgen sollten.

Durch das Studienprotokoll wurde dabei auch die Zusendung der Bildgebung bei Diagnosestellung an die Referenzradiologie gefordert. Daher handelt es sich in dieser Arbeit um die Auswertung prospektiver Untersuchungen im Rahmen der Diagnostik eines kindlichen Nierentumors. Eine solche Sammlung referenzradiologischer Befunde über 17 Jahre in einer einzigen kinderradiologischen Abteilung in Deutschland (Heidelberg, Professor Tröger und Professor Schenk) macht die hier dargestellten Untersuchungsergebnisse einzigartig. Nicht nur vor dem Hintergrund der Anzahl der Referenzradiologien zu einer einzigen Tumorentität (1847 Patienten), sondern auch aufgrund der einheitlichen Beurteilung in einer kinderradiologischen Klinik.

Hierbei war der Anteil der Patienten, die nicht in die Auswertung eingingen, gering. Im Verlauf der Studie hatten nur die Eltern von 2 Patienten eine Studienteilnahme widerrufen (drop out), zudem waren die Akten von 13 Patienten zwar in der Datenbank gelistet, jedoch nicht in der Studienzentrale vorhanden (lost to follow). Sie wurden daher nicht in dieser Arbeit berücksichtigt. Diese 15 Patienten machen 0,81 % der Gesamtpopulation aus, sodass nicht von einem relevanten Einfluss auf die vorgelegten Ergebnisse auszugehen ist.

### **5.1.2. Einschränkungen dieser Untersuchung**

Im Rahmen prospektiver Studien können Lücken in der Datenhebung auftreten, wenn nicht alle im Studiendesign geforderten Untersuchungen vollumfänglich durchgeführt oder dokumentiert werden. Für den Auswertenden ist oft nicht nachvollziehbar, woran dies lag, daher weist der Datensatz teilweise Lücken auf.

Dies war besonders ausgeprägt bei der Nutzung der Follow-Up Diagnostik. Auf den entsprechenden Bögen waren viele Angaben nicht vollständig durch die lokale Klinik dokumentiert worden. So wurde beispielsweise bei 20 von insgesamt 91 Patienten mit



Rezidiv, der Anlass zur Diagnostik (symptomatischer Patient oder Routinenachsorge) nicht dokumentiert. In 13 der 20 Fälle (65 %) erfolgte keine Angabe zu klinischer und bildgebender Diagnostik. Diese Ungenauigkeit der Dokumentation zog sich durch alle Bereiche der Rezidivdiagnostik, sodass eine Bewertung der Bildgebung zum Rezidiv von Wilmstumoren deutlich eingeschränkt ist (vgl. 4.9.).

## **5.2. Diskussion der Ergebnisse**

### **5.2.1. Gesamtpopulation**

Von den 1832 Patienten der Gesamtpopulation erhielten knapp 80 % eine referenzradiologische Befundung (RRB).

Es konnte gezeigt werden, dass die Kliniken im Verlauf der Studie zunehmend häufiger die Option einer referenzradiologischen Zweitmeinung nutzten.

51 % aller Patienten mit referenzradiologischer Befundung erhielten nur eine RRB, 26 % erhielten zwei referenzradiologische Befundungen, der Rest drei oder mehr.

In 83 % der Fälle wurden Patienten vor einer RRB bereits an das Deutsche Kinderkrebsregister gemeldet, so dass hieraus abgeleitet werden kann, dass die lokale Klinik sich der Diagnose sicher war. In nur 14 % der Fälle erfolgte diese Meldung nach der referenzradiologischen Beurteilung. Nur in diesen Fällen, in denen die Kliniken vermutlich selbst in der Bewertung des Krankheitsbilds unsicher waren, war also die Referenzradiologie (RR) bereits in die Diagnosestellung involviert. In 3 % der Fälle lag kein Diagnosedatum des Wilmstumors vor.

Bei 43 % der Patienten wurde mit dem Therapiebeginn nicht gewartet, bis die Zweitmeinung durch die Referenzradiologie vorlag. Eine Ursache kann sein, dass sich die Kliniken in diesen Fällen eines Wilmstumors sicher waren oder aber der Zeitraum bis zur Antwort durch die Referenzradiologie zu lang war. Eine zweite referenzradiologische Befundung (RRB 2), bei unvollständiger Bildgebung, erfolgte nur in 15 % der Fälle vor Therapiebeginn. Dies unterstreicht die Relevanz einer initial vollumfänglichen Diagnostik und erspart Arbeit bezüglich Nachforderungen (vgl. 5.2.3.).

Da im Studienprotokoll keine RRB zur Rezidivdiagnostik gefordert wurde, erhielt die RR in dieser Situation nur bei 11 % der Patienten mit Rezidiv eine entsprechende Bildgebung vor Diagnosestellung.

Kliniken, die nur wenige Patienten (1 - 10) in die Studie einschlossen, nutzten mit 63 % die Referenzradiologie vor Therapiebeginn am häufigsten. Sie wiesen dabei auch die höchsten Abweichungen gegenüber der referenzradiologischen Befundung auf (Ablehnung der lokalen WT Diagnose in 10 % d. F.) und profitierten somit am meisten von der RR.

Kliniken, die viele Patienten (51 – 100) über die Jahre im Rahmen der Studie therapierten, fragten nur in 11 % eine RRB vor Therapiebeginn an. Offensichtlich hielten Kliniken mit großer Patienteneinschlusszahl aufgrund ihrer Erfahrung die Einholung einer Zweitmeinung vor Therapiebeginn häufiger für entbehrlich. Diese Kliniken zeigten dabei die größte Übereinstimmung mit der RR vor Therapiebeginn. Bei den Patienten, bei denen Kliniken mit großer Patientenzahl die Referenzradiologie nicht anfragten, wurde in 20 % die WT Diagnose durch die Histologie jedoch später revidiert. Für die Gegenüberstellung der Kliniken nach Patienteneinschlusszahl siehe 5.2.10.

Bei 367 Patienten, die keine RRB nach der Diagnosestellung erhielten, wurde unmittelbar die Behandlung in der lokalen Klinik begonnen. Bei 49 % dieser Patienten lag der Therapiestart bereits zwei Tage nach Diagnosestellung. Bei den 780 Patienten mit RRB vor Therapiebeginn verschob sich der Therapiebeginn signifikant auf Tag vier bis fünf nach Diagnosestellung. Dies hatte jedoch wiederum keinen signifikanten Einfluss auf die Prognose des Nephroblastoms (siehe 5.2.8). Die Referenzradiologie führte vielmehr zu einer sicheren Diagnose und somit zu einem Vorteil für die Patienten. Dies vor allem, da falsche Diagnosen und damit falsche Therapien ausgeschlossen wurden und sich die Sicherheit der Diagnostik erhöhte, ohne dass es durch Zeitverzögerung zu einer Prognoseverschlechterung kam. So konnte durch die RRB vor Therapiebeginn bei 56 % (70 von 124 Patienten) eine falsche Primärdiagnose der lokalen Kliniken rechtzeitig vor Chemotherapiegabe korrekt revidiert werden. Bei den 336 Patienten hingegen, die nie eine RRB erhielten, wurde die WT-Diagnose der lokalen Kliniken histologisch nur in 253 Fällen bestätigt (75 %) und in 83 Fällen nicht bestätigt (24 %). Diese Patienten hätten ebenfalls von einer Zweitbefundung vor Therapiebeginn profitieren können. Bei 31 Patienten dieser Gruppe lag keine Histologie vor. Für die umfangreiche Bewertung von Sensitivität und Spezifität der bildgebenden Diagnostik durch die RR und lokaler Kliniken siehe 5.2.7.

### **5.2.2. Patienten mit RRB vor Therapiebeginn**

Bei 95 % der Patienten mit RRB vor Therapiebeginn konnte durch die Referenzradiologie initial ein Nephroblastom sicher bestätigt oder ausgeschlossen

werden. Bei 5 % der Patienten war die Diagnose für die RR nicht beurteilbar. Dies betraf insbesondere Patienten aus kleinen Kliniken. Ursächlich könnte sein, dass diese Kliniken, die nur selten Patienten mit Wilmstumoren behandeln, unzureichende Erfahrung in der entsprechenden Bildgebung hatten, sodass eine Diagnosestellung lokal nicht sicher möglich war.

Entgegen der Vorgabe des Studienprotokolls fehlte der RR in 43 % der Fälle eine Sonografie zur Befundung, bei 13 % der Patienten fehlte ein Schnittbildverfahren des Abdomens.

Hierbei darf nicht übersehen werden, dass die Sonografie trotz ihrer Limitationen, wie der Erfahrung des Untersuchers (CHUNG et al., 2016), als First Line Diagnostik (DUMBA et al., 2015) weiterhin eine hohe Relevanz besitzt. Neben generellen diagnostischen Fragen (GRAF N., 2016) ist besonders die Beurteilung eines Tumorthrombus in der vena cava inferior bedeutsam (DUMBA et al., 2015; TRÖGER, 2004). Bei positivem Befund stellt dies die Indikation für eine anschließende Echokardiografie dar (GRAF N., 2016; MCMAHON, CARACHI, 2014; SHAMBERGER et al., 2001). Ein solcher Thrombus tritt bei 4-8 % der Patienten mit Wilmstumor auf (MCMAHON, CARACHI, 2014), daher bleibt dieses diagnostische Mittel von hoher Relevanz auch für den Referenzradiologen (TRÖGER, 2004).

In Bezug auf Thrombosen der V. cava ist ein MRT oder ein CT der Sonografie immer noch nicht ebenbürtig, da flottierende Thromben in der Sonografie wesentlich besser beurteilt werden können. Hinsichtlich Nierenvenenthrombosen zeigt sich jedoch das MRT oder die CT überlegen (DUMBA et al., 2015).

Die kontrastmittelverstärkte CT besitzt bei Thrombosen der V. cava eine hohe Sensitivität (KHANNA et al., 2012). Sie sollte jedoch wegen der Strahlenbelastung allen anderen bildgebenden Verfahren nachgeordnet werden (MCHUGH, ROEBUCK, 2014). Da Kinder aufgrund ihres hohen Zellumsatzes und längerer Lebenserwartung ein erhöhtes Risiko für strahlenbedingte Karzinombildung tragen (SICILIANO, 2017), sollten CT-Untersuchungen nur bei eindeutiger und notwendiger Indikation durchgeführt werden. Diese müssen dann auch vollständig und von hoher Qualität sein. Das strahlungsbedingte Risiko kann dadurch nach dem ALARA-Prinzip (as low as reasonably achievable) minimiert werden (SEMELKA et al., 2007; SICILIANO, 2017).

Der generelle Einsatz eines Schnittbildverfahrens ist für die umfassende Diagnostik von Nierentumoren, auch mit Blick auf die Alternativdiagnose von Non-Wilms-Tumoren, erforderlich (NOONE et al., 2004). So wird beispielsweise die diffusionsgewichtete

(DWI-) MRT benötigt, um u.a. einen Wilmstumor besser von einem Neuroblastom zu differenzieren, da die ADC-Werte (apparent diffusion coefficient) des Neuroblastoms signifikant unter denen des Wilmstumors liegen (ASLAN et al., 2017). Es wird angestrebt, DWI-MRT-Bildgebungen bei Patienten mit kindlichen Nierentumoren mit den histologischen Ergebnissen zu vergleichen (LITTOOIJ et al., 2017), um hierüber wichtige zusätzliche Informationen (MCDONALD et al., 2013) zu erhalten und dadurch eine noch sicherere Diagnose stellen zu können.

In den ersten 3 Studienjahren wurde nicht regelhaft dokumentiert, welche Bildgebungen bei der RR eingingen. Von 2004 – 2017 erhielt die Referenzradiologie von 83 % der Patienten eine MRT und von 56 % eine Sonografie zur Mitbeurteilung. Ein Röntgen-Thorax wurde nur in 38 % der Fälle der RR zugesandt. Da Lungenmetastasen die häufigste Form der Metastasen bei Wilmstumoren darstellen (ANAND et al., 2012), wird in der neuen Nierentumorstudie (UMBRELLA) auch eine regelhafte Übersendung dieser Bildgebungen gefordert (SMETS, DE KRAKER, 2010).

Insgesamt erhielten nur 26 % der Patienten dieser Kohorte die im Studienprotokoll geforderte Bildgebungskombination aus Sonografie, MRT und Röntgen-Thorax.

### **5.2.3. Nachforderungen der RR vor Therapiebeginn**

Seit 2007 ist die Zahl der nachgeforderten Bildgebungen durch die Referenzradiologie tendenziell rückläufig. Der prozentuale Anteil der Patienten, bei denen Bildgebungen nachgefordert werden, sank seit dem Maximum 2007 (64 %) auf das Minimum 2016 (30 %). 2017 stieg dieser Wert erneut auf 57 % an. Zu diesem Zeitpunkt war die Studie nur noch als Registerstudie offen, was eine schlechtere Compliance erklärt.

Im Untersuchungszeitraum erfolgte also bei fast jedem zweiten Patienten eine Nachforderung. Im schlechtesten Jahr benötigten 2 von 3 Patienten eine Nachforderung, im besten Jahr immer noch 1 von 3 Patienten.

Dies zeigt insgesamt, dass die Kliniken zunehmend besser die Vorgaben des Studienprotokolls erfüllten und auch die Qualität der Bildgebung zunahm, da auch Bilder mit schlechter Qualität wiederholt und neu zugesandt werden mussten. Gerade vor dem Hintergrund der hohen Relevanz einer standardisierten Bildgebung bei kindlichen Nierentumoren (MOREL et al., 2018) ist dies eine positive Tendenz.

Entsprechend der Anteile der zunächst durchgeführten Bildgebungen (vgl. 5.2.2.) wurden in 50% der Fälle Sonografie-Bilder nachgefordert. Bei Röntgen-Thorax-Untersuchungen lag die Nachforderungsrate bei 42 % der Patienten dieser Population.

Die Hypothese, dass Nachforderungen vom Tumolvolumen abhängen, konnte nicht bestätigt werden. In der Stadieneinteilung des Wilmstumors spielt das Tumolvolumen nur in Bezug zur Prognose eine Rolle. Die bei anderen Tumoren gebräuchliche TNM Klassifikation, in der "T" für die Ausdehnung des Primärtumors steht, findet hier, wie auch bei anderen kindlichen Tumoren, keine Anwendung (KEMBHAVI et al., 2013). Eine Studie von Barber et al. beschreibt, als einzigen größenbezogenen Risikofaktor, die prognostisch ungünstige intraoperative Tumorrupktur bei einem Tumolvolumen über 1000 cm<sup>3</sup> (BARBER et al., 2011), obwohl auch Tumoren mit kleinem initialem Tumolvolumen bei primärer Operation eine gleichhohe Rupturrate aufweisen (GRAF et al., 2000).

Eine Erfassung des Tumolvolumens hat somit zwar für Therapie und Prognose Relevanz, spielt für die RR jedoch eine untergeordnete Rolle. Da die RR in den meisten Fällen ihrerseits jedoch das Volumen des Tumors angibt, stellt dies eine Möglichkeit dar, diese Angabe standardisiert zu erhalten, was die Therapieplanung vereinheitlichen kann.

Kliniken mit großer Patienteneinschlusszahl (51 – 100 Patienten) hatten die niedrigste Rate an Nachforderungen pro Patient. Es kann vermutet werden, dass diese Kliniken so regelmäßig Patienten in die Studie einschlossen, dass die dem RR routinemäßig vorgelegten Bildgebungen ausreichend waren oder eine höhere Qualität aufwiesen. Sei es durch Erfahrung oder die Befundung durch klinkinterne Kinderradiologen.

Insgesamt wurden jedoch nur wenige Nachforderungen des Referenzradiologen durch die Kliniken erfüllt. Im besten Fall lag die Rückläuferquote der Nachforderungen bei 25,5 %. In der Kohorte der Patienten, bei denen die RR eine sichere Diagnose nicht stellen konnte, war die Compliance der Kliniken mit 16,7 % am niedrigsten (vgl. 4.3.6.). Eine Verbesserung der Compliance der Kliniken wäre jedoch gerade in dieser Gruppe wichtig gewesen, um zu einer besseren Diagnose zu kommen.

#### **5.2.4. Durchschnittliche Anzahl Bildgebungen bei Patienten mit RRB vor Therapiebeginn**

In dieser Population wurden im Durchschnitt 2,12 Bildgebungsverfahren (Sonografie und Schnittbild des Abdomens, CT und Röntgen-Thorax) pro Patienten befundet. Konnte ein WT durch die RR bestätigt werden, lagen dem RR 2,14 Bildgebungen vor. War eine Diagnosestellung nicht möglich, lagen nur 1,86 Bildgebungen vor - dieses Ergebnis ist signifikant unterschiedlich.

Somit konnte bestätigt werden, dass die Zahl der eingesetzten Bildgebungsverfahren einen wichtigen Einfluss auf die Diagnosestellung hat. Dies stützt die Forderung nach initial vollumfänglicher Zusendung der Bildgebungen.

Hinsichtlich revidierter lokal-radiologischer Diagnosen zeigte sich, dass Kliniken mit großer Patienteneinschlusszahl mit 2,5 % den geringsten Anteil hatten. Nur in 0,4 % der Fälle war eine sichere Diagnose bei diesen Kliniken nicht möglich. Dies kann auf die hohe Patienteneinschlusszahl und die damit einhergehende Expertise dieser Kliniken zurückgeführt werden.

Bezogen auf Kliniken mit kleiner Patienteneinschlusszahl verhielten sich die Zahlen entgegengesetzt (WT-Diagnoserevision = 10,4 % / nicht möglich 3,8%).

Patienten dieser Kliniken profitieren damit besonders von einer referenzradiologischen Befundung.

#### **5.2.5. Alternativdiagnose**

In der Kohorte „Diagnose WT revidiert“, stellte die RR in 53 % der Fälle eine eindeutige Alternativdiagnose. In 21 % der Fälle bestand die Alternativdiagnose aus mehreren differenzialdiagnostischen Vorschlägen. In der Kohorte „Diagnose WT nicht beurteilbar“, nannte die RR in 44% der Fälle mehrere Alternativdiagnosen. In 33 % der Fälle war auch eine Alternativdiagnose auf Grund insuffizienter Bildgebung nicht möglich.

Dies zeigt erneut, dass eine vollständige Zusendung suffizienter Bildgebungen für die Diagnostik der RR essentiell ist.

Mit 45 Fällen war das kongenitale mesoblastische Nephrom (CMN) die häufigste eindeutige Alternativdiagnose und wurde in 64 % (29 Patienten) histologisch bestätigt.

Da ein CMN im Alter unter sechs Monaten der häufigste Nierentumor ist (GLICK et al., 2004), erfolgte die Alternativdiagnose auch in Bezug auf das Patientenalter.

Allein in dieser Gruppe konnte also bei 29 Kindern eine inkorrekte Chemotherapie verhindert werden, da die Kliniken die Alternativdiagnose übernahmen und ihre Therapie umstellten.

Es zeigt sich, dass das Alter zumindest bei den Patienten mit CMN eine relevante Rolle in der Alternativdiagnose der RR spielte. Auch andere Nierentumoren treten altersassoziiert auf, so zum Beispiel das Nierenzellkarzinom jenseits des zehnten (FURTWÄNGLER, GRAF, 2018), der maligne Rhabdoidtumor der Niere meist vor dem zweiten (SCHENK JP, 2004) oder das CCSK vor dem dritten Lebensjahr (GOOSKENS et al., 2012). Da im Rahmen der Datenerhebung dieser Arbeit jedoch nicht die Geburtsdaten erfasst wurden, ist es leider nicht möglich, eine generelle Aussage zu der altersabhängigen Diagnostik der RR und etwaiger Diskrepanz zwischen RR und lokaler Klinik zu treffen. Da jedoch besonders das Alter ein charakteristischer Faktor bei Nierentumoren ist, bleibt dies ein spannender Ausblick für kommende Studien.

Insgesamt wurden die eindeutigen Alternativdiagnosen der RR in 57 % der Fälle durch die Histologie bestätigt. In 36 % der Fälle wurden sie nicht bestätigt.

Über der durchschnittlichen Bestätigungsquote der Alternativdiagnosen lagen das CMN (45 Fälle) mit 64 %. Das Nierenzellkarzinom (3 Fälle) wurde mit 100 %, der zystische und der zystisch eingeblutete WT ebenfalls zu 100 % (je 1 Fall) histologisch bestätigt. Angesichts der geringen Fallzahl kann dies jedoch statistisch nicht verwertet werden.

Die verbleibenden Alternativdiagnosen liegen unter der durchschnittlichen Bestätigungsquote. Insgesamt zeigt dies, dass eindeutige Alternativdiagnosen durch die Referenzradiologie von der behandelnden Klinik als relevant beachtet werden müssen.

#### **5.2.6. Lymphknoten- und Fernmetastasen**

Bei 147 der 780 Patienten der Kohorte RRB vor Therapiebeginn wurden referenzradiologisch 203 Metastasen, teilweise in unterschiedlichen Lokalisationen pro Patient, dokumentiert.

Die histologische Verifikation dieser von der RR detektierten Metastasen gestaltet sich jedoch schwierig, da Metastasen durch die Chemotherapie soweit regredient sein können, dass sie chirurgisch nicht mehr entfernt und damit nicht mehr histologisch aufgearbeitet werden können. Ferner können Metastasen nur inkomplett entfernbar oder inoperabel sein (GRAF N., REINHARD H., 2007).

Als Folge können jeweils nur Teilgruppen der ursprünglich befundeten Metastasen durch die Pathologie bewertet werden.

Zu Lymphknotenmetastasen: Die häufigste entsprechende Metastasenlokalisation laut RR war paraaortal. Von den in RRB v. T. beschriebenen 105 Lymphknotenmetastasen wurden 29 % histologisch bestätigt, 57 % wurden nicht bestätigt, in 16 % fanden sich keine Angaben in den Pathologiebefunden. Hieraus ist abzuleiten, dass ein radiologisch suspekter Lymphknoten nicht zwingend eine Lymphknotenmetastase ist. Diese Fehleinschätzung findet sich auch auf klinischer Ebene. Othersen et al. beschrieben, dass Chirurgen in bis zu 11 % der Fälle histologisch positive Lymphknoten als klinisch unauffällig bewerteten. Umgekehrt seien in 40 % der Fälle klinisch suspekter Lymphknoten histologisch negativ gewesen (BIEMANN OTHERSEN et al., 1990). Die histologische Lymphknotenuntersuchung hat somit Relevanz, gleichermaßen für adjuvante Therapieplanung wie für die Prognose (KIERAN et al., 2012). Diese Ergebnisse zeigen, dass aus der Bildgebung nicht abschließend auf eine Lymphknotenmetastasierung geschlossen werden kann. Dies gilt für die lokale wie auch für die Referenzradiologie und muss bei Diagnosestellung bedacht werden.

In vorangegangenen Studien fand sich, dass CT und MRT ähnliche gute Ergebnisse im Nachweis von Lymphknotenmetastasen und Kapselpenetration zeigten (SERVAES et al., 2015), was den im Studienprotokoll präferierten Einsatz von MRT-Bildgebungen bekräftigt.

Zu Lungenmetastasen: Lungenmetastasen wurden durch die RR insgesamt bei 10,64 % aller Patienten der Studie (195 von 1832 Patienten) im Zeitraum 2001 – 2017 diagnostiziert. In der Kohorte RRB vor Therapiebeginn wurden 68 der 195 Lungenmetastasen gesehen (34,87 %). In der gleichen Kohorte wurden weitere 12 Lungenmetastasen in der RRB nach Therapiebeginn diagnostiziert, sodass insgesamt 80 Lungenmetastasen in dieser Gruppe referenzradiologisch detektiert wurden.

Bei diesen 80 in der RR diagnostizierten Lungenmetastasen, erfolgte in 72,5 % der Fälle keine histologische Untersuchung, da es entweder unter der präoperativen Chemotherapie zu einer kompletten Remission der Lungenmetastasen gekommen war oder diese inoperabel blieben. Nur in 17,5 % der Fälle wurden Lungenmetastasen histologisch nach OP bestätigt, in 10 % aber nicht.

De Kraker et al. beschrieben 1990, dass eine Therapieintensivierung mit Dactinomycin, Vincristin und Doxorubicin bei 32 von 36 Patienten zu Komplettremissionen der Lungenmetastasen führte (KRAKER et al., 1990). Seither werden Patienten mit



Metastasen nach diesem Schema behandelt und erhalten anschließend eine Bildgebung zur Kontrolle (FURTWÄNGLER, GRAF, 2018). 2012 konnten diese Erfolge von Verschuur et al. bestätigt werden (VERSCHUUR et al., 2012).

Es kann daher angenommen werden, dass sich die Metastasen unter präoperativer Chemotherapie soweit zurückbilden, dass eine Operation nicht mehr notwendig wird. Gemäß Studienprotokoll hat eine Metastasektomie nur zu erfolgen, wenn keine komplette Remission der Metastasen durch die primäre Chemotherapie erzielt werden kann (GRAF N., REINHARD H., 2007).

Weitere Möglichkeiten bestehen darin, dass verkalkte Strukturen in der Lunge als Metastasen fehlgedeutet wurden (BRISSE et al., 2008), der Verdacht auf Metastasen im Verlauf revidiert wurde und daher keine Operation erfolgte oder dass es sich um benigne Läsionen handelte (COHEN et al., 1981; MCCARVILLE et al., 2006). Knoten von 1 - 2 mm werden im aktuellen SIOP Umbrella Protokoll von 2018 nicht als Lungenmetastasen definiert. Eine Unterscheidung zwischen Metastase und keiner Metastase bei dieser Größenordnung ist auch für die Referenzradiologie nicht möglich. Erst ab einer Größe von 3 - 5 mm werden Rundherde als Metastasen bezeichnet (GRAF N. et al., 2018).

In der Kohorte RRB vor Therapiebeginn (n = 780) wurden bei 7 % der Patienten Lungenmetastasen allein mit Röntgen-Thorax festgestellt (19 von 258 Patienten mit Röntgen Thorax). Bezogen auf die Gesamtkohorte waren dies 2,44 % (19 der 780 Patienten). Bei 22 % der Patienten wurden die Lungenmetastasen allein mit CT-Thorax diagnostiziert (24 von 109 Patienten mit CT-Thorax). Bezogen auf die Gesamtkohorte waren dies 3,08 % (24 von 780 Patienten). Bei 29 % der Patienten wurden Lungenmetastasen mit der Kombination aus Röntgen- + CT-Thorax diagnostiziert (12 von 41 Patienten mit dieser Bildgebungskombination). Bezogen auf die Gesamtkohorte waren dies 1,54 % (12 von 780 Patienten).

Somit konnten die Aussagen anderer Studien bestätigt werden, dass die Detektionsrate der Röntgen-Thorax-Untersuchung, insbesondere bei kleinen Lungenläsionen, unter der einer CT-Thorax-Untersuchung liegt (CHANG et al., 1979). Die Kombination beider Untersuchungsformen hatte die beste Erfolgsrate, wurde jedoch nur selten angewandt. Zwar galt lange Zeit ein Röntgen der Lunge als diagnostisches Mittel für Diagnose oder Ausschluss von Lungenmetastasen ausreichend (WOOTTON-GORGES et al., 2000), doch ist ein CT-Scan des Brustkorbs heute in den meisten Ländern Standard geworden (GRAF N. et al., 2018).

Für die Detektion von Lungenmetastasen postulierte 1967 das erste Studienprotokoll der National Wilms Tumor Study (NWTs) das Röntgenbild als diagnostisches Mittel der

Wahl (GRUNDY et al., 2012b). Mit Einführung der CT konnten jedoch auch Läsionen kleiner als 1 cm erkannt werden, die dem Röntgen entgingen, was eine Neubewertung der Diagnostik und Therapie erforderlich machte (CHANG et al., 1979; COHEN et al., 1982; GREEN et al., 1991; GRUNDY et al., 2012a; MEISEL et al., 1999; MUHM et al., 1977; OWENS CM, 15 June 2002; SCHANER et al., 1978; WILIMAS et al., 1988; WOOTTON-GORGES et al., 2000).

Die frühere Empfehlung, aufgrund der Strahlenbelastung ein Thorax-CT nicht routinemäßig einzusetzen (WOOTTON-GORGES et al., 2000), wurde inzwischen revidiert (GRAF N. et al., 2018). Gerade nach präoperativer Chemotherapie und Tumornephrektomie hat sie eine Bedeutung bei der Detektion persistierender pulmonaler Läsionen (SMETS et al., 2012), da die postoperative Behandlung sich nach diesem Befund richtet.

Zu Lebermetastasen: Von den 18 Lebermetastasen gab es in 61 % der Fälle keine Angabe zur Histologie, nur 11 % wurden histologisch bestätigt. Auch hier ist anzunehmen, dass keine Operation erfolgte, wenn sich die Metastasen bereits in Regression nach Chemotherapie befanden (SZAVAY et al., 2006) oder dass bei Inoperabilität bestrahlt werden musste.

Da in vielen Fällen die Histologie nicht vorlag, konnte die Trefferquote der RR im Blick auf Metastasen nicht bewertet werden. Das Verschwinden radiologisch metastasenverdächtiger Befunde nach erfolgter Chemotherapie ist allerdings als Diagnosesicherung zu werten. Das Hauptproblem stellen persistierende Läsionen in der Lunge nach präoperativer Chemotherapie dar. Sind diese inoperabel, wird im UMBRELLA Studienprotokoll gefordert, zumindest eine Läsion operativ zu reseziieren, um diese histologisch aufzuarbeiten. Bei Nachweis vitaler Tumorzellen muss die Lunge dann bestrahlt werden (GRAF N. et al., 2018).

### **5.2.7. Sensitivität, Spezifität und Fehlerrate**

In der referenzradiologischen Befundung stieg die Sensitivität der gestellten Diagnosen, also der Anteil der korrekt als an Nephroblastom erkannten Patienten, von 90 % in der Kohorte vor Therapiebeginn auf 93 % in der Kohorte nach Therapiebeginn.

Die Spezifität der RR, also der Anteil der korrekt als nicht an Nephroblastom erkrankten Patienten, stieg von 56 % (70 von 124 Patienten) in der Kohorte vor Therapiebeginn auf 64 % (25 von 39 Patienten) in der Kohorte nach Therapiebeginn.

Somit konnte bei 70 Patienten in der Kohorte RRB vor Therapiebeginn durch die RR verhindert werden, dass ein Patient ohne WT die falsche Therapie erhielt, da die behandelnden Kliniken der Diagnose der RR folgten.

Es ist anzunehmen, dass nach Therapiebeginn die Diagnosestellung aufgrund weiterer Diagnoseparameter differenzierter möglich war als vor Therapiebeginn, was erneut die Forderung nach vollumfänglicher Bildgebung vor Therapiebeginn entsprechend dem Studienprotokoll unterstreicht.

Die Sensitivität der bildgebenden Diagnostik der lokalen Kliniken liegt insgesamt für alle Patienten der Studie bei 82 %.

In der Kohorte „RRB vor Therapiebeginn“ lag diese Sensitivität bei 81 %. Die Sensitivität der RRB lag in der gleichen Population jedoch bei 90 % und war somit statistisch signifikant um 9 % besser als die der lokalen Kliniken.

In der Kohorte „RRB nach Therapiebeginn“ lag diese Sensitivität der lokalen Kliniken bei 88 %. Auch hier war die Diagnostik der RR mit 93 % signifikant besser.

Vermutlich erschien den Kliniken bei den 585 Patienten der Kohorte „RRB nach Therapiebeginn“ ein WT so sicher, dass eine ergänzende RRB nicht vor Therapiebeginn abgewartet wurde. Die vorgelegten Zahlen belegen jedoch, dass auch in diesen Fällen, bei Einbeziehung der Referenzradiologie, diese Sensitivität hätte verbessert werden können. Rückgerechnet betrifft dies ca. 29 der 585 Patienten.

In der Kohorte der Patienten ohne RRB (367 Patienten) betrug die Sensitivität der Bildgebung der lokalen Kliniken nur 75 %. In dieser Gruppe, in der die Kliniken die RRB nicht nutzten, lag die Genauigkeit der Bildgebung somit am niedrigsten. 31 Patienten dieser Kohorte konnten dabei nicht evaluiert werden, da in der Datenbank keine Angaben zu der Histologie dokumentiert wurden. In dieser Gruppe der Patienten ohne RRB zeigt die Auswertung das höchste Potenzial an möglicher Verbesserung. Es ist davon auszugehen, dass eine Unterstützung durch die Referenzradiologie (die maximal 93% erreichte) die Genauigkeit der Bildgebung um 15 - 18 % hätte erhöhen können. Dies betrifft ca. 55 bis 66 der 367 Patienten.

Insgesamt hätten somit ca. 84 bis 95 der 952 Patienten ohne RRB oder erst einer RRB nach Therapiebeginn von einer RRB vor Therapiebeginn profitieren können.

Die obigen Ergebnisse zu Sensitivität und Spezifität sind wichtige Erkenntnisse der vorliegenden Arbeit. Sie zeigen, welchen bedeutsamen Einfluss die Erfahrung eines Referenzradiologen in der Diagnostik vor Therapiebeginn haben kann und unterstützen die Aussage einer ähnlichen Arbeit von 2006, die eine wesentlich kleinere Patientenpopulation von 97 Patienten der Therapieoptimierungsstudie SIOF 2001/GPOH auswertete. Schon damals wurde postuliert, dass sich durch den Einsatz einer Referenzradiologie die Diagnosegenauigkeit therapie-relevant verbessern ließe (SCHENK et al., 2006).

Die Ergebnisse dieser Arbeit decken sich ebenfalls mit den Angaben der Children's Oncology Group (COG) in Nordamerika und der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH), die ihrerseits einen Unterschied zwischen lokalem und zentralem radiologischen Review von 15 % beschreiben (GRAF N. et al., 2018). Das Umbrella Protokoll der SIOF plant daher, zentralisierte radiologische Diagnostik bildgebender Studien europaweit einzuführen. Auch sollen zukünftig alle entstehenden Bildgebungen auf zentrale DICOM-Server geladen werden, um einen Zeitverzug in der Diagnostik zu vermeiden (VUJANIC et al., 2018).

Weitere Studien konnten auch in anderen Fachbereichen den diagnostischen Mehrwert einer Referenzradiologie belegen (vgl. 5.1.1.).

Diese Arbeit stützt somit die Empfehlung für andere Fachdisziplinen referenzradiologische Befunde bei seltenen Tumoren, besonders solchen mit präoperativer Chemotherapie, zu evaluieren und gegebenenfalls zu implementieren.

Es muss jedoch darauf hingewiesen werden, dass die Sensitivität der Bildgebung, auch der RR, in dieser Studie hinsichtlich der histologischen Tumorentitäten stark streut (vgl. 4.7.4).

Bei den histologischen Subtypen, die zu Wilmstumoren gezählt werden, liegt die Genauigkeit der RR mit Ausnahme des blastemreichen Typs nach primärer Operation (14.29 %) und dem zystisch partiell differenzierten Nephroblastom (CPDN) (20 %) oberhalb von 80 % (maximal 97 % bei dem blastemreichen Typ nach primärer Chemotherapie).

Die Sensitivität der befundeten Bildgebungen durch die RR bei histologischen Nierentumoren, die nicht zu Wilmstumoren gezählt werden, ist deutlich geringer. Nur das CMN (in 86 % der Fälle) und das zystische Nephrom (in 87 % der Fälle) wurden korrekt als nicht Wilms-Tumor diagnostiziert.

Gerade bei hochmalignen Tumoren, wie dem CCSK (19 %), dem RCC (33 %), dem Rhabdoid Tumor (17 %) oder anderen malignen Entitäten (33 %), fällt die Sensitivität der referenzradiologischen Beurteilung der Bildgebung wesentlich niedriger aus.

Bei der Auswertung wurde die Diagnose der RR (Diagnose WT bestätigt oder revidiert) mit den histologischen Befunden abgeglichen. So hatte die RR bei der histologischen Diagnose CPDN in 20 % der Fälle korrekt die Diagnose WT bestätigt, in den verbleibenden 80 % jedoch inkorrekt revidiert.

Das CPDN, ein potenziell maligner Tumor, ist jedoch nur histologisch von einem benignen zystischen Nephrom zu differenzieren (HAMMON et al., 2003), da die Tumorzellen, die zwischen den Zysten liegen, radiologisch nicht erkannt werden können (FURTWÄNGLER, GRAF, 2018). Bei Vorliegen eines zystischen Tumors, wurde in 80 % der Fälle (20 von 25 Patienten) durch die RR eine WT Diagnose revidiert, zugleich aber im Freitextfeld meist CPDN und zystisches Nephrom gemeinsam als Differentialdiagnosen notiert. Dies zeigt ebenfalls die Schwierigkeit der Abgrenzung des CPDN vom zystischen Nephrom und zystischen Nephroblastom auf, wie dies von van den Hoek et al. beschrieben wurde (VAN DEN HOEK et al., 2009).

Da die diagnostische Genauigkeit bei einem CMN stark mit dem Patientenalter bei Erstdiagnose verbunden ist (CANNING, 2019; FURTWÄNGLER et al., 2006; WANG et al., 2014), liegt die Genauigkeit der RR bei diesem Tumor über dem Durchschnitt der anderen Non-Wilmstumoren.

CCSK, RCC und der maligne Rhabdoidtumor sind nicht abschließend bildmorphologisch zu diagnostizieren. Es gilt, dass ab einer Kontrastmittelaufnahme von über 20 Hounsfield-Einheiten im CT, in einem Gewebe ohne makroskopischen Fettanteil, ein Malignom sehr wahrscheinlich ist (KRAMER et al., 2010). Jedoch kann Bildgebung alleine nicht mit Sicherheit zwischen Wilmstumoren und anderen malignen Neoplasien unterscheiden (SMETS, DE KRAKER, 2010).

Ein RCC kann durch CT und MRT nicht verlässlich von einem WT und anderen malignen oder benignen Entitäten wie dem Onkozytom abgegrenzt werden (CHOUDHARY et al., 2009; HINDMAN et al., 2012), da typische Veränderungen des Onkozytoms, wie eine zentrale narbige Einziehung, zwar häufig beschrieben werden, jedoch nur in wenigen Fällen vorhanden sind (CHOUDHARY et al., 2009). Daher muss die Diagnose mittels perkutaner Biopsie (LJUNGBERG et al., 2015) oder direkt mittels Tumornephrektomie

mit anschließend histologischer Untersuchung gesichert werden (CHOUDHARY et al., 2009).

Bei einem CCSK können bildgebende Studien ebenfalls nicht zwischen diesem Tumor und einem Wilmstumor unterscheiden (GOOSKENS et al., 2018; LOWE et al., 2000).

Ein Rhabdoidtumor kann zwar Merkmale wie subkapsuläre Flüssigkeitsansammlungen oder durch Nekrosen oder Blutungen getrennte Tumorläppchen aufweisen, doch bleibt auch seine Bildgebung der eines Wilms-Tumors sehr ähnlich (AGRONS et al., 1997).

Somit sind maligne Nierentumoren radiologisch schwer bildmorphologisch zu differenzieren. Daher ist eines der formulierten Ziele des neuen UMBRELLA Protokolls der SIOP im Rahmen der Sammlung von Bilddaten, radiologische Charakteristika des CCSK und des MRTK zu definieren, die sie von anderen renalen Tumoren abgrenzen (GRAF N. et al., 2018).

Bei Non-Wilmstumor-Entitäten liegt die Genauigkeit der RR somit deutlich unter der für Wilmstumoren.

#### **5.2.8. Überlebenszeitanalysen für den Zeitraum 5 Jahre nach Diagnosestellung**

Es zeigte sich, dass die Referenzradiologie keinen signifikanten Einfluss auf das 5-Jahres-Überleben oder das rezidivfreie 5-Jahres-Überleben der Patienten mit Wilmstumor hat. Da Wilmstumoren bereits heute mit einer Gesamtüberlebensrate von 90 % ein sehr gutes Outcome haben (FURTWÄNGLER, GRAF, 2018; GRAF et al., 2004; IRTAN et al., 2016; KALAPURAKAL et al., 2004), war dies auch nicht anzunehmen. Einzig Patienten mit ungünstiger Histologie, bilateralen oder rezidivierenden Erkrankungen haben eine schlechtere Prognose (DOME et al., 2015; KASTE et al., 2008), sie wurden in dieser Fragestellung jedoch nicht isoliert betrachtet.

#### **5.2.9. Rezidivdiagnostik**

Aufgrund der unzureichenden Dokumentation auf den Stuserhebungsbögen nach erfolgter Therapie, konnte keine adäquate Bewertung der Rezidivdiagnostik erfolgen. Dies ist ein Problem, da trotz der mit 4,97 % niedrigen Rezidivrate in diesem Kollektiv (91 von 1832 Patienten dieser Studie), gerade für diese Patienten mit Rezidiv eine ausreichend dokumentierte Nachbeobachtung Voraussetzung für die geplante Therapieoptimierung gewesen wäre (vgl. 5.1.4.). Denn auch bei erlittenem Rezidiv kann noch ein großer Prozentsatz der Patienten geheilt werden (EGGERT et al., 2016;

FURTWANGLER et al., 2011). Zu erwähnen ist, dass im Studienprotokoll die Involvierung der RR in die Rezidivdiagnostik nicht gefordert wird. Obwohl 14% der Patienten dennoch eine referenzradiologische Befundung im zeitlichen Zusammenhang mit der Rezidivdiagnose erhielten, sind die vorliegenden Daten für eine statistische Auswertung nicht ausreichend.

#### **5.2.10. Bedeutung der Patienteneinschlusszahl der Kliniken**

Kliniken mit großer Patienteneinschlusszahl (51 – 100 Patienten) forderten eine Befundung durch die RR vor Therapiebeginn bei nur 11 % ihrer Patienten an. Bei 48 % ihrer Patienten lag die RRB nach Therapiebeginn, 40 % erhielten gar keine referenzradiologische Befundung. Bei 20 % dieser Patienten ohne RRB wurde die ursprüngliche WT Diagnose der lokalen Kliniken durch die RR revidiert, was bedeutet, dass diese Patienten vermutlich eine initial falsche Therapie erhielten. Diese Patienten hätten von einer referenzradiologischen Befundung profitieren können.

Große Kliniken hatten mit 0,63 % die wenigsten durch die RR nicht beurteilbaren Patienten und auch die geringste Zahl an Nachforderungen durch die RR (5,5 % ihrer Patienten). Insgesamt hatten sie die größte Übereinstimmung mit der RRB, nur in 2,5 % wurde ihre lokale durch die RR Diagnose revidiert.

Bei Kliniken mit kleiner Patienteneinschlusszahl (1 – 10 Patienten) verhielt sich dies entgegengesetzt. Sie nutzten die RR vor Therapiebeginn am häufigsten (63 % ihrer Patienten) und profitierten damit prozentual am stärksten von der Implementierung einer referenzradiologischen Institution. 22 % ihrer Patienten erhielten die RRB nach Therapiebeginn, für 10 % ihrer Patienten wurde keine RRB angefordert. Von diesen 10 % wiederum wurde in 45 % der Fälle die WT-Diagnose histologisch revidiert.

Bei 3,8 % ihrer Patienten war die Diagnose bei Erstvorstellung durch die RR nicht beurteilbar. Entsprechend hoch war ihre Zahl an Nachforderungen (19 % ihrer Patienten). Bei Kliniken mit kleiner Patienteneinschlusszahl wurde die Ursprungsdiagnose in 10 % der Fälle durch die RR revidiert.

Somit zeigt sich, dass Kliniken mit kleiner Patienteneinschlusszahl stärker von einer Referenzradiologie profitierten, während große Kliniken zumindest ihre Diagnostikschärfe durch die Einholung einer Zweitmeinung weiter verbessern konnten.

### **5.3. Diskussion der wirtschaftlichen Auswirkungen einer referenzradiologischen Befundung**

Neben dem Anspruch, eine optimale Versorgung für Patienten zu erreichen, hat auch die Frage nach Wirtschaftlichkeit einen hohen Stellenwert in der medizinischen Versorgung. Hohe Kosten im Gesundheitssektor entstehen vorrangig durch die Therapie von Krebserkrankungen und medizinische Fehler (HATZOGLU et al., 2016). 2008 beliefen sich die Kosten für medizinische Fehler in den USA auf 19,5 Milliarden Dollar, neuere Studien errechneten sogar weit höhere Ausgaben (ANDEL et al., 2012). Die Kosten der Krebsbehandlung allein in den USA werden auf lange Sicht große soziale und wirtschaftliche Folgen haben (RAMSEY et al., 2013). Im Jahr 2020 werden sie auf 173 Milliarden US-Dollar geschätzt, was einem Anstieg um 39 % seit 2010 entspräche (MARIOTTO et al., 2011). In einer finnischen Studie wurden exemplarisch die Kosten für die Behandlung von Kindern mit einer akuten lymphatischen Leukämie (ALL) bewertet. Die direkten krankheitsspezifischen Ausgaben dieser Patienten würden sich durchschnittlich auf 103 250 US \$ belaufen (CREUTZIG U. et al., 2003). Hierzu zählten Betten- und Personalkosten, Kosten für Labor, Radiologie und Therapie (Chemotherapie, Radiatio, Operation, Transfusion, Antibiotika und Antimykotika). Indirekte Kosten wie Verdienstauffälle der Eltern, Reisekosten, Kinderbetreuung (KIM, 2007) wurden hierbei nicht berücksichtigt (CREUTZIG U. et al., 2003). Doch hat die Krebsdiagnose bei Kindern auch massiven Einfluss auf die finanzielle Sicherheit, die Lebensqualität und das Wohlergehen der gesamten Familie (MIEDEMA et al., 2008), die abhängig vom Gesundheitswesen bis zum Bankrott der Angehörigen führen kann (ELKIN, BACH, 2010; MEROPOL, 2013; SCOTT RAMSEY et al., 2013). Das Risiko einer hohen Kostenlast ist für Krebspatienten im Vergleich zu anderen chronischen Erkrankungen weit größer (BERNARD et al., 2011). Eine Studie von Langa et al. aus den USA ergab, dass die entstehenden Kosten für Personen mit niedrigem Einkommen bis zu 27 % des Jahreseinkommens betragen können (LANGA et al., 2004).

Da stationäre Behandlungsleistungen bei Wilmstumor-Patienten über Fallpauschalen / Diagnosis Related Groups (DRGs) honoriert werden, können die spezifischen Kosten einzelner diagnostischer Leistungen bei gesetzlich Krankenversicherten nicht einzeln angegeben werden.

Die Kosten der radiologischen Diagnostik bei Privatversicherten werden dagegen beim stationären Behandlungsfall auch nach der privatärztlichen Gebührenordnung (GOÄ) abgerechnet. Die einzelnen Posten sind im Folgenden aufgeführt und für den Standardsatz berechnet, höhere Sätze sind möglich:



**Tabelle 89: Kosten für radiologische Diagnostik nach GOÄ (Gebührenordnung für Ärzte)**

Untersuchung	GoÄ Ziffer	Einfacher GOÄ Satz	Standardfaktor	Summe
Sono-Abdomen, bestehend mindestens aus 4 Organen + Duplex Zuschlag	410 (1x)	11,66 €	2,3	26,81 €
	+ 420 (3x)	(3x) 4,66 €	2,3	32,16 €
	+ 401 (1x)	23,31 €	1,0	23,31 €
				<b>82,28 €</b>
CT-Hals / Thorax	5371	134,06	1,8	<b>241,31 €</b>
CT-Abdomen	5372	151,55	1,8	<b>272,79 €</b>
MRT-Abdomen / Becken	5720	256,46	1,8	<b>461,62 €</b>
Röntgen Brustorgane- Übersicht, mehrere Ebenen	5137	26,23	1,8	<b>47,21 €</b>

Somit belaufen sich die Kosten für die im Studienprotokoll geforderte Untersuchungskombination aus Sono-Abdomen, MRT-Abdomen und Röntgen-Thorax in Summe auf 998,20 €, mit CT-Thorax anstelle des Röntgen-Thorax auf 1347,56 €.

Für die Leistungen, die im Rahmen der Referenzradiologie anfallen (Zweitbefundung), gibt es keine spezielle Abrechnungsziffer in der GOÄ. Nach Abschnitt O Punkt I „Strahlendiagnostik“, allgemeine Bestimmungen Absatz 4, ist „die Beurteilung von Röntgenaufnahmen (auch Fremdaufnahmen) als selbständige Leistung ... nicht berechnungsfähig“ (KRANKENVERSICHERUNG-E.V., 09 / 2008).

Nach telefonischer Auskunft der Privatärztlichen Verrechnungsstelle Büdingen vom 15.06.2020 kann jedoch eine solche Zweitbefundung über einzelne Ziffern abgerechnet werden:

**Tabelle 90: Mögliche Abrechnungsziffern nach GOÄ für radiologische Zweitbefundung**

Untersuchung	GOÄ Ziffer	einfacher GOÄ Satz	2,3-facher Standard- GOÄ Satz	3,5-facher GOÄ Satz
<b>Konsiliarische Erörterung</b>	60	6,99 €	16,077 €	<b>24,47 €</b>
<b>Ausführlicher schriftlicher Bericht</b>	75	7,58 €	17,434 €	<b>26,53 €</b>

Hierbei sind jedoch die Ziffern 60 und 75 nicht am gleichen Tag kombiniert abrechenbar.

Bezüglich gesetzlich krankenversicherter Patienten erfolgte eine Anfrage bei der Hotline der Kassenärztlichen Vereinigung Hessen. Danach ist im Einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM) keine Ziffer abgebildet, mit der eine Zweitbefundung bereits erfolgter radiologischer Diagnostik ohne direkten Patientenkontakt abgerechnet werden kann. Nur bei einer erneuten persönlichen Beratung des Patienten wäre eine Gesprächsleistung nach EBM abrechenbar (persönliche Korrespondenz vom 16.06.2020 mit Frau Daniela Chapman, Abteilung Abrechnung Kassenärztliche Vereinigung Hessen). Dies ist jedoch bei der referenzradiologischen Zweitbefundung entsprechend dem Studienprotokoll nicht gegeben.

Die Einholung von Zweitmeinungen ist durch die Kostenträger in Deutschland nicht generell geregelt. Im ambulanten Bereich zahlen die gesetzlichen Krankenkassen Zweitmeinungen bei Gebärmutterentfernung und Mandeloperationen ohne Krebs (TECHNIKER-KRANKENKASSE, 06/ 2020).

Die Kosten für referenzradiologische Befundungen in der Kinderonkologie wurden durch die Krankenkassen lange Zeit nicht übernommen (TRÖGER, 2004). Seit wenigen Jahren besteht jedoch ein Budget, das nach Verhandlungen mit den Gesetzlichen Krankenkassen 2020 bei 14000,- € für die Referenzradiologie im Rahmen der SIOP 2001 GPOH-Studie liegt. Diese Ausgaben unterscheiden dabei nicht zwischen Kassen- oder Privatpatienten, da nur pseudonymisierte Meldungen an die Studienleitungen ohne Kassenbezug ergehen. Es erfolgt eine feste Zahlung an die Studienzentren, welche das Geld fallbezogen an die RR weiterleiten. Da die RR dabei keine eigenen Untersuchungen durchführt, werden nur schriftliche Befunde mit oder ohne interdisziplinäre Tumorkonferenz oder nur die Teilnahme an einer solchen durch die RR abgerechnet. (BEILKEN A et al., 2019).

Es ist allgemein davon auszugehen, dass medizinische Ausgaben durch Fehler erhöht werden. Solche Fehler wären: eine zunächst falsche Therapie aufgrund inkorrekt initialer Diagnosestellung, vermeidbare Kosten durch eine eventuelle zusätzliche Rezidivbehandlung oder durch Spätfolgen der Behandlung bei ungerechtfertigtem Einsatz von Chemotherapeutika wie Anthrazyklinen, mit dem Risiko einer Kardiomyopathie. Diese Ausgaben könnten durch die Nutzung einer referenzradiologischen Mitbefundung für Gesellschaft und Angehörige reduziert werden. Bei circa 100 Patienten in Deutschland mit einem Nierentumor fallen pro Jahr über die Referenzradiologie, wie oben dargelegt, insgesamt 14.000,- € an Kosten zusätzlich in

der Behandlung dieses Tumors an. Selbst ein einziges Rezidiv, das durch eine Referenzradiologie verhindert werden kann, ist teurer als dieser geringe Betrag.

#### **5.4. Ausblick**

Zusammenfassend zeigt diese Arbeit eine Diskrepanz zwischen der Interpretation von Bildgebungen durch lokale Radiologen und der Referenzradiologie im Sinne einer hohen Interobserver-Variabilität (unter anderem 15-18 % höhere Genauigkeit der Diagnose durch die RR). Diese Unterschiede können einen Einfluss auf das Patientenmanagement haben.

Die Ergebnisse stützen daher das Votum der Ethikkommission nach Einrichtung einer Referenzradiologie im Rahmen der hier ausgewerteten SIOF 2001 GPOH-Therapieoptimierungsstudie (GRAF N., REINHARD H., 2007).

All dies unterstreicht, dass Kliniken und Kostenträger eine Referenzradiologie auch bei anderen Tumorerkrankungen mit primärer Chemotherapie (ohne vorangehende Biopsie) evaluieren sollten.

Besonders mit Blick auf Nebenwirkungen und Folgen einer Tumorbehandlung oder ungerechtfertigter Radiatio bei falscher Primärdiagnose muss einer optimalen Diagnostik vor Therapiebeginn ein hoher Stellenwert eingeräumt werden.

Langfristig wird sich die Diagnostik von Wilmstumoren zusätzlich auch auf molekulargenetische Veränderungen stützen (VARAN, 2008; VUJANIC et al., 2018). Auch werden bildgebende Verfahren durch Machine-Learning, 3D-Bildanalyse und Radiomics zunehmend automatisiert, personalisiert und verfeinert (KABA et al., 2019; SKOUNAKIS et al., 2009). Die Entwicklung eines Nephroblastoms unter Chemotherapie kann inzwischen theoretisch vorhersagesagt werden (MÜLLER et al., 2020) und die diffusionsgewichtete MRT bietet Möglichkeiten der Differenzierung von Wilmstumor-Subtypen (HOTKER et al., 2020). Durch das zentrale Sammeln von Bilddaten mit der Auswertung durch künstliche Intelligenz und Big-Data-Analysen sollen des Weiteren Biomarker und Bildgebungscharakteristika als Stratifikationsmerkmale für kommende Studien gefunden werden (GRAF N. et al., 2018; MULLER et al., 2019).

Gleichwohl bleiben ein Vieraugen-System und die Expertise eines Referenzradiologen in der bildgebenden Diagnostik Fundament zur Detektion und Therapieplanung des Nephroblastoms, was durch diese Arbeit untermauert wird.

## 6. Anhang

### Anhang 1: Referenzradiologischer Befundbogen

#### Nephroblastomstudie SIOP 93-01 / GPOH

Studienleitung der GPOH :

Prof. Dr. N. Graf, Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin  
Abt. Pädiatrische Hämatologie und Onkologie, D-66421 Homburg/Saar  
Telefon : 06841 / 16 28000, 16 28047, 16 28399

Telefax : 06841 / 16 28302 E-mail : Norbert.Graf@uniklinik-saarland.de

WWW : [http://www.med-rz.uni-sb.de/med\\_fak/kinderklinik/wilms1.htm](http://www.med-rz.uni-sb.de/med_fak/kinderklinik/wilms1.htm)

Referenzradiologie der Nephroblastomstudie :

Prof. Dr. J. Tröger, Universitätsklinikum, Abt. Pädiatrische Radiologie  
Im Neuenheimer feld 153, 69120 Heidelberg



Gesellschaft für Pädiatrische  
Onkologie und Hämatologie

SOCIÉTÉ INTERNATIONALE  
D'ONCOLOGIE PÉDIATRIQUE



INTERNATIONAL SOCIETY  
OF PAEDIATRIC ONCOLOGY

#### Referenzradiologische Beurteilung der bildgebenden Diagnostik zum Diagnosezeitpunkt

Heidelberg, Homburg, den

**Betr.:**

Vielen Dank für die Zusendung der bildgebenden Diagnostik im Rahmen der Nephroblastomstudie.  
Die Bilder wurden in unserer gemeinsamen radiologischen Besprechung befundet.

Die uns vorliegende Bildgebung ist ausreichend :	ja	nein	
Die Bildgebung muß ergänzt werden durch suffiziente :	US	CT / NMR	
Ein Nephroblastom liegt mit hoher Wahrscheinlichkeit vor :	ja	nein	nicht beurteilbar
Die kontralaterale Niere ist unauffällig :	ja	nein	nicht beurteilbar
Es besteht der Verdacht auf Nephroblastomatoseherde :	nein	rechts	nicht beurteilbar links
Lokalisation :	einzelner Tumor rechts cranial	links caudal	multilokulär beidseits ventral
			extrarenal diffus
			zentral
Das Volumen beträgt :	cm x	cm x	cm = ml
Der Tumor ist	homogen	inhomogen	zystisch
Verdacht auf paraaortale Lymphknotenmetastasen :	ja	nein	nicht beurteilbar nicht ausschließbar
Ein Thrombus in der V. cava liegt vor :	ja	nein	nicht beurteilbar nicht ausschließbar
Es liegen Lungenmetastasen vor :	fehlende Bilder	ja	nicht beurteilbar
		rechts	links
		solitär	multipel
Es liegen Metastasen vor in :	Leber	Knochen	Gehirn
	extraabdominelle LK		
	nicht beurteilbar		

**Betr.:**

Besonderheiten und abschließende bildgebende Beurteilung :

**Die Durchführung der präoperativen Chemotherapie entsprechend der SIOP 93-01 / GPOH Studie kann empfohlen werden, vorausgesetzt auch die Ergebnisse der Untersuchung auf Katecholamine im Blut oder Urin liegen im Normbereich :**

**ja      nein**

**Eine primäre Operation ist indiziert :**

**ja      nein**

**Der Patient wird in der Studie geführt als :**

**Protokollpatient  
Beobachtungspatient**

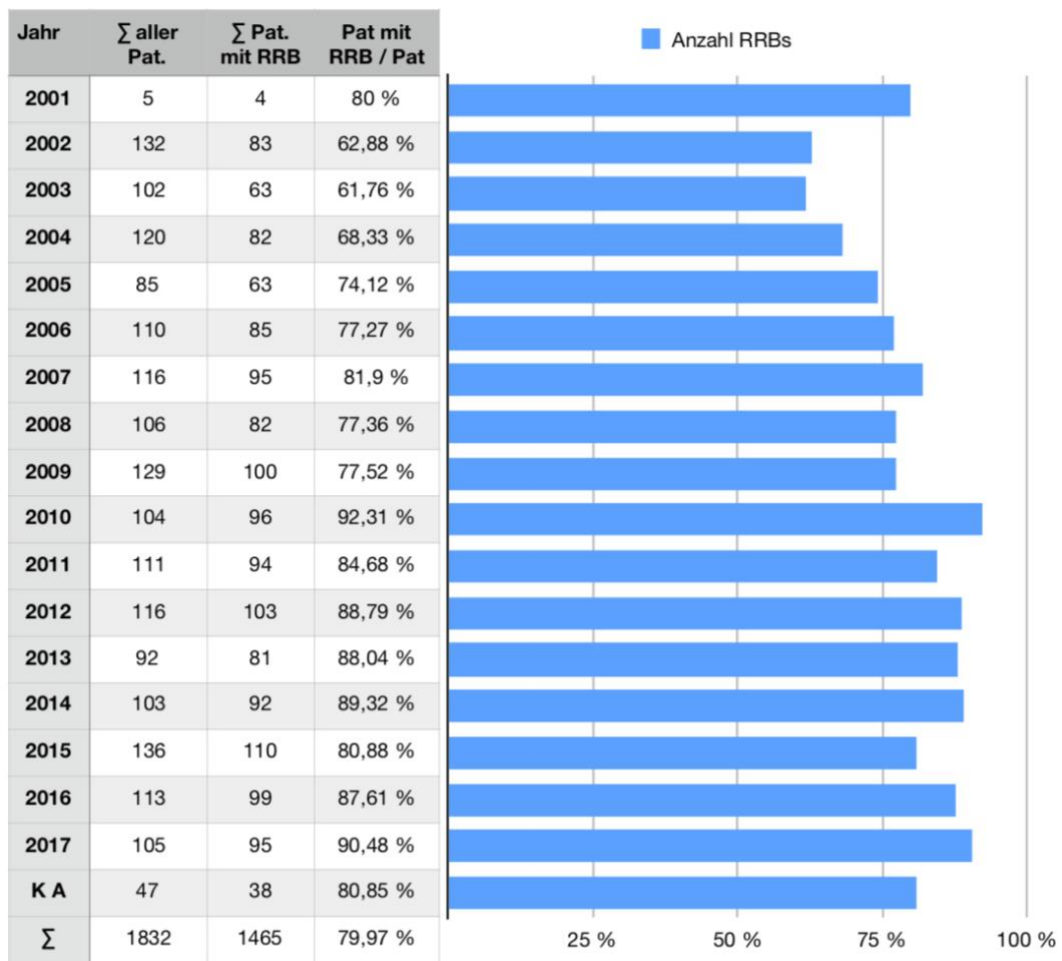
Für die gute Zusammenarbeit möchten wir uns bedanken. Falls eine präoperative Chemotherapie erfolgt bitten wir um Zusendung der Bildgebung vor Operation. Bei Rückfragen stehen wir Ihnen gerne zur Verfügung.

Mit freundlichen Grüßen

Prof. Dr. J. Tröger  
Referenzradiologe  
der Nephroblastomstudie

Prof. Dr. Graf  
Studienleiter

Anhang 2: Tabelle zu 4.1.1 Abbildung 6: Anzahl der RRB pro Patient pro Jahr



**Anhang 3: Zu 4.1.4 Tabelle 14: Compliance der Kliniken**  
 Aufsteigende Sortierung der Kliniken nach Zahl der eingeschleusten Patienten mit Angabe der referenzradiologischen Befundung

Klinik Nr.	Σ Pat.	RRB 1 vor Th.	RRB 1 nach Th.	Ohne RRB	Kein Dat. d. Therapiebeg.
1	79	1	1 100 %	0 0 %	0 0 %
2	69	1	1 100 %	0 0 %	0 0 %
3	63	1	1 100 %	0 0 %	0 0 %
4	57	1	0 0 %	0 0 %	1 100 %
5	51	1	1 100 %	0 0 %	0 0 %
6	32	1	1 100 %	0 0 %	0 0 %
7	48	1	0 0 %	0 0 %	1 100 %
8	50	1	0 0 %	0 0 %	1 100 %
9	21	1	0 0 %	0 0 %	1 100 %
10	66	1	1 100 %	0 0 %	0 0 %
11	68	1	0 0 %	0 0 %	1 100 %
12	47	1	1 100 %	0 0 %	0 0 %
13	78	1	0 0 %	1 100 %	0 0 %
14	80	1	1 100 %	0 0 %	0 0 %
15	27	2	1 50 %	0 0 %	1 50 %
16	19	2	0 0 %	0 0 %	2 100 %
17	45	3	3 100 %	0 0 %	0 0 %
18	4	4	2 50 %	2 50 %	0 0 %
19	3	4	0 0 %	4 100 %	0 0 %
20	14	5	5 100 %	0 0 %	0 0 %
21	38	5	2 40 %	2 40 %	1 20 %
22	58	5	2 40 %	3 60 %	0 0 %
23	9	5	3 60 %	0 0 %	2 40 %
24	77	6	6 100 %	0 0 %	0 0 %
25	33	6	2 33,33 %	3 50 %	1 16,67 %
26	16	8	7 87,5 %	1 12,5 %	0 0 %
27	70	8	6 75 %	1 12,5 %	1 12,5 %
28	43	9	8 88,89 %	0 0 %	1 11,11 %
29	10	10	7 70 %	1 10 %	2 20 %

Klinik Nr.	Σ Pat.	RRB 1 vor Th.		RRB 1 nach Th.		Ohne RRB		Kein Dat. d. Therapiebeg.	
		Count	%	Count	%	Count	%	Count	%
30	23	10	5 50 %	5 50 %	0 0 %	0 0 %	0 0 %	0 0 %	
<b>Σ kleine Kliniken</b>		<b>106</b>	<b>67 63,21 %</b>	<b>23 21,7 %</b>	<b>11 10,38 %</b>	<b>5 4,72 %</b>			
31	31	11	6 54,55 %	3 27,27 %	0 0 %	2 18,18 %	2 18,18 %		
32	74	11	8 72,73 %	2 18,18 %	0 0 %	1 9,09 %	1 9,09 %		
33	42	12	6 50 %	4 33,33 %	2 16,67 %	0 0 %	0 0 %		
34	46	12	6 50 %	4 33,33 %	0 0 %	2 16,67 %	2 16,67 %		
35	52	12	7 58,33 %	5 41,67 %	0 0 %	0 0 %	0 0 %		
36	11	12	9 75 %	2 16,67 %	1 8,33 %	0 0 %	0 0 %		
37	39	13	12 92,31 %	0 0 %	0 0 %	1 7,69 %	1 7,69 %		
38	72	14	7 50 %	3 21,43 %	1 7,14 %	3 21,43 %	3 21,43 %		
39	53	15	9 60 %	5 33,33 %	1 6,67 %	0 0 %	0 0 %		
40	30	15	9 60 %	4 26,67 %	2 13,33 %	0 0 %	0 0 %		
41	12	16	5 31,25 %	9 56,25 %	2 12,5 %	0 0 %	0 0 %		
42	44	16	10 62,5 %	2 12,5 %	3 18,75 %	1 6,25 %	1 6,25 %		
43	81	17	3 17,65 %	14 82,35 %	0 0 %	0 0 %	0 0 %		
44	61	19	17 89,47 %	1 5,26 %	1 5,26 %	0 0 %	0 0 %		
45	54	21	1 4,76 %	7 33,33 %	13 61,9 %	0 0 %	0 0 %		
46	22	22	7 31,82 %	8 36,36 %	7 31,82 %	0 0 %	0 0 %		
47	56	23	17 73,91 %	4 17,39 %	1 4,35 %	1 4,35 %	1 4,35 %		
48	28	25	11 44 %	11 44 %	2 8 %	1 4 %	1 4 %		
49	64	26	19 73,08 %	5 19,23 %	0 0 %	2 7,69 %	2 7,69 %		
50	1	26	18 69,23 %	4 15,38 %	3 11,54 %	1 3,85 %	1 3,85 %		
51	67	28	21 75 %	6 21,43 %	1 3,57 %	0 0 %	0 0 %		
52	41	28	10 35,71 %	16 57,14 %	2 7,14 %	0 0 %	0 0 %		
53	40	28	21 75 %	7 25 %	0 0 %	0 0 %	0 0 %		
54	35	28	17 60,71 %	3 10,71 %	5 17,86 %	3 10,71 %	3 10,71 %		
55	6	29	25 86,21 %	4 13,79 %	0 0 %	0 0 %	0 0 %		
56	73	29	17 58,62 %	8 27,59 %	4 13,79 %	0 0 %	0 0 %		
57	2	31	3 9,68 %	27 87,1 %	1 3,23 %	0 0 %	0 0 %		
58	37	31	20 64,52 %	9 29,03 %	1 3,23 %	1 3,23 %	1 3,23 %		



Klinik Nr.	Σ Pat.	RRB 1 vor Th.	RRB 1 nach Th.	Ohne RRB	Kein Dat. d. Therapiebeg.
59	13	32	29 90,63 %	1 3,13 %	1 3,13 %
60	76	38	21 55,26 %	13 34,21 %	3 7,89 %
61	29	39	24 61,54 %	12 30,77 %	2 5,13 %
62	15	40	32 80 %	6 15 %	2 5 %
63	8	42	30 71,43 %	12 28,57 %	0 0 %
64	71	42	7 16,67 %	30 71,43 %	5 11,9 %
65	65	42	29 69,05 %	6 14,29 %	3 7,14 %
66	59	43	22 51,16 %	10 23,26 %	8 18,6 %
67	36	43	20 46,51 %	14 32,56 %	6 13,95 %
68	24	44	6 13,64 %	8 18,18 %	29 65,91 %
69	26	44	8 18,18 %	20 45,45 %	16 36,36 %
70	20	46	26 56,52 %	19 41,3 %	1 2,17 %
71	25	46	16 34,78 %	7 15,22 %	23 50 %
72	18	47	26 55,32 %	16 34,04 %	2 4,26 %
73	62	47	20 42,55 %	20 42,55 %	5 10,64 %
74	34	48	24 50 %	13 27,08 %	8 16,67 %
<b>Σ mittlere Klinken</b>					
	1253	661	52,75 %	384 30,65 %	167 13,33 %
75	55	51	6 11,76 %	40 78,43 %	4 7,84 %
76	5	54	12 22,22 %	31 57,41 %	9 16,67 %
77	7	55	13 23,64 %	38 69,09 %	4 7,27 %
78	17	65	4 6,15 %	45 69,23 %	16 24,62 %
79	49	74	11 14,86 %	17 22,97 %	46 62,16 %
80	75	83	3 3,61 %	37 44,58 %	42 50,6 %
81	60	91	3 3,3 %	20 21,98 %	68 74,73 %
<b>Σ große Klinken</b>					
	473	52	10,99 %	228 48,2 %	189 39,96 %
<b>Σ</b>					
	1832	780	42,58 %	635 34,66 %	367 20,03 %

**Anhang 4: zu 4.2.2, Tabelle 22: Anteil der nicht beurteilbaren Patienten unterteilt nach Einschussrate der Kliniken in große, mittlere und kleine Einschussrate**

Hier angegeben sind nur die Kliniken bei denen Patienten nicht beurteilbar waren, nicht alle Kliniken der Gruppen kleine mittlere, große Patienteneinschlusszahl

Klinik Nr.	$\Sigma$ Pat	$\Sigma$ nicht beurteilbar	
77	6	1	16,67 %
43	9	1	11,11 %
10	10	1	10 %
23	10	1	10 %
<b><math>\Sigma</math> kleine Kliniken</b>	<b>35</b>	<b>4</b>	<b>11,43 %</b>
61	19	1	5,26 %
22	22	1	4,55 %
56	23	1	4,35 %
64	26	2	7,69 %
40	28	1	3,57 %
41	28	2	7,14 %
35	28	2	7,14 %
6	29	1	3,45 %
73	29	4	13,79 %
13	32	3	9,38 %
76	38	1	2,63 %
29	39	1	2,56 %
15	40	1	2,5 %
71	42	1	2,38 %
8	42	2	4,76 %
36	43	1	2,33 %
24	44	1	2,27 %
25	46	1	2,17 %
18	47	2	4,26 %
34	48	2	4,17 %
<b><math>\Sigma</math> mittlere Kliniken</b>	<b>693</b>	<b>31</b>	<b>4,47 %</b>
5	54	1	1,85 %
17	65	2	3,08 %
<b><math>\Sigma</math> große Kliniken</b>	<b>119</b>	<b>3</b>	<b>2,52 %</b>
<b><math>\Sigma</math></b>	<b>847</b>	<b>38</b>	<b>4,49 %</b>

Anhang 5: 4.3.5, Tabelle 38: Anteil Nachforderungen der Referenzradiologie, unterteilt nach Einschussrate der Kliniken in große, mittlere und kleine Einschussrate

Klinik	$\Sigma$ Pat	$\Sigma$ Nachforderungen	
79	1	1	100 %
63	1	1	100 %
32	1	1	100 %
47	1	1	100 %
27	2	1	50 %
45	3	1	33,33 %
4	4	1	25 %
58	5	1	20 %
9	5	2	40 %
77	6	1	16,67 %
33	6	1	16,67 %
16	8	2	25 %
70	8	3	37,5 %
10	10	2	20 %
23	10	1	10 %
<b><math>\Sigma</math> Kleine Kliniken</b>	<b>71</b>	<b>20</b>	<b>28,17 %</b>
31	11	2	18,18 %
74	11	6	54,55 %
46	12	2	16,67 %
42	12	1	8,33 %
52	12	5	41,67 %
11	12	2	16,67 %
39	13	8	61,54 %
72	14	1	7,14 %
53	15	6	40 %
30	15	6	40 %
12	16	3	18,75 %
44	16	5	31,25 %
81	17	2	11,76 %

Klinik	$\Sigma$ Pat	$\Sigma$ Nachforderungen	
61	19	13	68,42 %
22	22	6	27,27 %
56	23	9	39,13 %
28	25	4	16 %
64	26	4	15,38 %
1	26	9	34,62 %
67	28	11	39,29 %
41	28	5	17,86 %
40	28	12	42,86 %
35	28	9	32,14 %
6	29	18	62,07 %
73	29	5	17,24 %
2	31	2	6,45 %
37	31	8	25,81 %
13	32	21	65,63 %
76	38	12	31,58 %
29	39	7	17,95 %
15	40	27	67,5 %
8	42	9	21,43 %
71	42	5	11,9 %
65	42	8	19,05 %
59	43	18	41,86 %
36	43	2	4,65 %
24	44	4	9,09 %
26	44	7	15,91 %
20	46	9	19,57 %
25	46	7	15,22 %
18	47	14	29,79 %
62	47	12	25,53 %
34	48	10	20,83 %
<b><math>\Sigma</math> mittlere Kliniken</b>	<b>1232</b>	<b>336</b>	<b>27,27 %</b>
55	51	3	5,88 %
5	54	4	7,41 %
7	55	5	9,09 %
17	65	3	4,62 %
49	74	6	8,11 %
75	83	2	2,41 %
60	91	3	3,3 %
<b><math>\Sigma</math> große Kliniken</b>	<b>473</b>	<b>26</b>	<b>5,5 %</b>
<b><math>\Sigma</math></b>	<b>1776</b>	<b>382</b>	<b>21,51 %</b>

**Anhang 6: 4.4.2 Tabelle 55: Anteil revidierter Diagnosen durch die Referenzradiologie, unterteilt nach Einschussrate der Kliniken in große, mittlere und kleine Einschussrate.** Die Diagnose Nephroblastom wurde mit „Nein“ revidiert, oder als „nicht beurteilbar“ angekreuzt, die Bestätigung der Diagnose mit „Ja“ wird in dieser Tabelle nicht aufgeführt.

Klinik	Pat. Gesamt	Nein		Nicht beurteilbar		Keine Angabe	
51	1	1	100 %	0	0 %	0	0 %
45	3	3	100 %	0	0 %	0	0 %
14	5	1	20 %	0	0 %	0	0 %
38	5	1	20 %	0	0 %	0	0 %
77	6	0	0 %	1	16,67 %	0	0 %
33	6	1	16,67 %	0	0 %	0	0 %
16	8	1	12,5 %	0	0 %	0	0 %
70	8	1	12,5 %	0	0 %	0	0 %
43	9	1	11,11 %	1	11,11 %	1	11,11 %
10	10	0	0 %	1	10 %	0	0 %
23	10	1	10 %	1	10 %	0	0 %
<b>Σ kleine Kliniken</b>	<b>71</b>	<b>11</b>	<b>15,49 %</b>	<b>4</b>	<b>5,63 %</b>	<b>1</b>	<b>1,41 %</b>
31	11	1	9,09 %	0	0 %	0	0 %
42	12	1	8,33 %	0	0 %	0	0 %
46	12	2	16,67 %	0	0 %	0	0 %
11	12	2	16,67 %	0	0 %	0	0 %
39	13	1	7,69 %	0	0 %	0	0 %
72	14	2	14,29 %	0	0 %	0	0 %
30	15	2	13,33 %	0	0 %	0	0 %
12	16	1	6,25 %	0	0 %	0	0 %
81	17	2	11,76 %	0	0 %	0	0 %
61	19	6	31,58 %	1	5,26 %	0	0 %
22	22	1	4,55 %	1	4,55 %	0	0 %
56	23	3	13,04 %	1	4,35 %	0	0 %
28	25	2	8 %	0	0 %	0	0 %
64	26	1	3,85 %	2	7,69 %	0	0 %
1	26	1	3,85 %	0	0 %	1	3,85 %
67	28	4	14,29 %	0	0 %	0	0 %
41	28	6	21,43 %	2	7,14 %	0	0 %
40	28	2	7,14 %	1	3,57 %	0	0 %
35	28	4	14,29 %	2	7,14 %	0	0 %
6	29	1	3,45 %	2	6,9 %	0	0 %
73	29	1	3,45 %	4	13,79 %	1	3,45 %

Klinik	Pat. Gesamt	Nein		Nicht beurteilbar		Keine Angabe	
37	31	6	19,35 %	1	3,23 %	0	0 %
13	32	4	12,5 %	2	6,25 %	0	0 %
76	38	4	10,53 %	0	0 %	0	0 %
29	39	3	7,69 %	1	2,56 %	0	0 %
15	40	6	15 %	1	2,5 %	0	0 %
8	42	9	21,43 %	2	4,76 %	0	0 %
71	42	1	2,38 %	1	2,38 %	0	0 %
65	42	4	9,52 %	0	0 %	0	0 %
59	43	2	4,65 %	0	0 %	0	0 %
36	43	5	11,63 %	0	0 %	0	0 %
24	44	3	6,82 %	1	2,27 %	0	0 %
26	44	2	4,55 %	0	0 %	0	0 %
20	46	6	13,04 %	0	0 %	0	0 %
25	46	2	4,35 %	1	2,17 %	0	0 %
18	47	4	8,51 %	2	4,26 %	0	0 %
62	47	4	8,51 %	0	0 %	0	0 %
34	48	2	4,17 %	2	4,17 %	1	2,08 %
<b>∑ mittlere Kliniken</b>	<b>1147</b>	<b>113</b>	<b>9,85 %</b>	<b>30</b>	<b>2,62 %</b>	<b>3</b>	<b>0,26 %</b>
55	51	4	7,84 %	0	0 %	0	0 %
5	54	2	3,7 %	0	0 %	0	0 %
7	55	1	1,82 %	0	0 %	0	0 %
17	65	1	1,54 %	2	3,08 %	0	0 %
49	74	1	1,35 %	0	0 %	0	0 %
75	83	1	1,2 %	0	0 %	0	0 %
60	91	2	2,2 %	0	0 %	0	0 %
<b>∑ Große Kliniken</b>	<b>473</b>	<b>12</b>	<b>2,54 %</b>	<b>2</b>	<b>0,42 %</b>	<b>0</b>	<b>0 %</b>
<b>∑</b>	<b>1691</b>	<b>136</b>	<b>8,04 %</b>	<b>36</b>	<b>2,13 %</b>	<b>4</b>	<b>0,24 %</b>

## 7. Literaturverzeichnis

1. Agrons GA, Kingsman KD, Wagner BJ, Sotelo-Avila C (1997) Rhabdoid tumor of the kidney in children: a comparative study of 21 cases. *AJR Am J Roentgenol* 168:447-451
2. Amar AM, Tomlinson G, Green DM, Breslow NE, de Alarcon PA (2001) Clinical presentation of rhabdoid tumors of the kidney. *J Pediatr Hematol Oncol* 23:105-108
3. Anand R, Narula MK, Gupta I, Chaudhary V, Choudhury SR, Jain M (2012) Imaging spectrum of primary malignant renal neoplasms in children. *Indian J Med Paediatr Oncol* 33:242-249
4. Andel C, Davidow SL, Hollander M, Moreno DA (2012) The economics of health care quality and medical errors. *J Health Care Finance* 39:39-50
5. Argani P, Fritsch M, Kadkol SS, Schuster A, Beckwith JB, Perlman EJ (2000) Detection of the ETV6-NTRK3 chimeric RNA of infantile fibrosarcoma/cellular congenital mesoblastic nephroma in paraffin-embedded tissue: application to challenging pediatric renal stromal tumors. *Mod Pathol* 13:29-36
6. Aslan M, Aslan A, Arioz Habibi H, Kalyoncu Ucar A, Ozmen E, Bakan S, Kurugoglu S, Adaletli I (2017) Diffusion-weighted MRI for differentiating Wilms tumor from neuroblastoma. *Diagn Interv Radiol* 23:403-406
7. Barber TD, Derinkuyu BE, Wickiser J, Joglar J, Koral K, Baker LA (2011) Wilms tumor: preoperative risk factors identified for intraoperative tumor spill. *J Urol* 185:1414-1418
8. Beilken A, Kontny U, Reinhardt D, Schrappe M, Hilgenfeld E, A H (2019) Referenzleistungen im Rahmen von GPOH-Therapieoptimierungsstudien. Abgrenzung des Leistungsumfangs der GKV entsprechend der Vereinbarung des G-BA zur Kinderonkologie vom 16. Mai 2006.85, Kapitel 27.84
9. Bernard DS, Farr SL, Fang Z (2011) National estimates of out-of-pocket health care expenditure burdens among nonelderly adults with cancer: 2001 to 2008. *J Clin Oncol* 29:2821-2826
10. Biemann Othersen H, Jr., DeLorimer A, Hrabovsky E, Kelalis P, Breslow N, D'Angio GJ (1990) Surgical evaluation of lymph node metastases in Wilms' tumor. *J Pediatr Surg* 25:330-331
11. Blakely ML, Shamberger RC, Norkool P, Beckwith JB, Green DM, Ritchey ML (2003) Outcome of children with cystic partially differentiated nephroblastoma treated with or without chemotherapy. *J Pediatr Surg* 38:897-900
12. Bolande RP, Brough AJ, Izant RJ, Jr. (1967) Congenital mesoblastic nephroma of infancy. A report of eight cases and the relationship to Wilms' tumor. *Pediatrics* 40:272-278
13. Briggs GM, Flynn PA, Worthington M, Rennie I, McKinstry CS (2008) The role of specialist neuroradiology second opinion reporting: is there added value? *Clin Radiol* 63:791-795
14. Brisse HJ, Smets AM, Kaste SC, Owens CM (2008) Imaging in unilateral Wilms tumour. *Pediatr Radiol* 38:18-29
15. Canning DA (2019) Re: Recurrent and Metastatic Congenital Mesoblastic Nephroma: Where Does the Evidence Stand? *J Urol* 202:855

16. Chagtai T, Zill C, Dainese L, Wegert J, Savola S, Popov S, Mifsud W, Vujanic G, Sebire N, Le Bouc Y, Ambros PF, Kager L, O'Sullivan MJ, Blaise A, Bergeron C, Mengelbier LH, Gisselsson D, Kool M, Tytgat GA, van den Heuvel-Eibrink MM, Graf N, van Tinteren H, Coulomb A, Gessler M, Williams RD, Pritchard-Jones K (2016) Gain of 1q As a Prognostic Biomarker in Wilms Tumors (WTs) Treated With Preoperative Chemotherapy in the International Society of Paediatric Oncology (SIOP) WT 2001 Trial: A SIOP Renal Tumours Biology Consortium Study. *J Clin Oncol* 34:3195-3203
17. Chalian M, Del Grande F, Thakkar RS, Jalali SF, Chhabra A, Carrino JA (2016) Second-Opinion Subspecialty Consultations in Musculoskeletal Radiology. *AJR Am J Roentgenol* 206:1217-1221
18. Chang AE, Schaner EG, Conkle DM, Flye MW, Doppman JL, Rosenberg SA (1979) Evaluation of computed tomography in the detection of pulmonary metastases: a prospective study. *Cancer* 43:913-916
19. Choudhary S, Rajesh A, Mayer NJ, Mulcahy KA, Haroon A (2009) Renal oncocytoma: CT features cannot reliably distinguish oncocytoma from other renal neoplasms. *Clin Radiol* 64:517-522
20. Chung EM, Graeber AR, Conran RM (2016) Renal Tumors of Childhood: Radiologic-Pathologic Correlation Part 1. The 1st Decade: From the Radiologic Pathology Archives. *Radiographics* 36:499-522
21. Chung EM, Lattin GE, Jr., Fagen KE, Kim AM, Pavo MA, Fehringer AJ, Conran RM (2017) Renal Tumors of Childhood: Radiologic-Pathologic Correlation Part 2. The 2nd Decade: From the Radiologic Pathology Archives. *Radiographics* 37:1538-1558
22. Cohen M, Smith WL, Weetman R, Provisor A (1981) Pulmonary pseudometastases in children with malignant tumors. *Radiology* 141:371-374
23. Cohen M, Grosfeld J, Baehner R, Weetman R (1982) Lung CT for detection of metastases: solid tissue neoplasms in children. *AJR Am J Roentgenol* 139:895-898
24. Cresswell GD, Apps JR, Chagtai T, Mifsud B, Bentley CC, Maschietto M, Popov SD, Weeks ME, Olsen OE, Sebire NJ, Pritchard-Jones K, Luscombe NM, Williams RD, Mifsud W (2016) Intra-Tumor Genetic Heterogeneity in Wilms Tumor: Clonal Evolution and Clinical Implications. *EBioMedicine* 9:120-129
25. Creutzig U., Henze G., Bielack S., Herold R., Kaatsch P., Klussmann J., Graf N., Reinhardt D., Schrappe M., Zimmermann M., H. Jr (2003). *Krebserkrankungen bei Kindern - Erfolg durch einheitliche Therapiekonzepte seit 25 Jahren*. In *Dtsch Arztebl* 2003; 100: A 842–852 [Heft 13]
26. D'Angio GJ (2008) Pre- or postoperative therapy for Wilms' tumor? *J Clin Oncol* 26:4055-4057
27. Dahnert W (2011) Urogenital tract. *Radiology Review Manual* 7th edition, Lippincott Williams & Wilkins:895 - 1012
28. Davidoff AM, Interiano RB, Wynn L, Delos Santos N, Dome JS, Green DM, Brennan RC, McCarville MB, Krasin MJ, Kieran K, Williams MA (2015) Overall Survival and Renal Function of Patients With Synchronous Bilateral Wilms Tumor Undergoing Surgery at a Single Institution. *Ann Surg* 262:570-576
29. Dome JS, Graf N, Geller JI, Fernandez CV, Mullen EA, Spreafico F, Van den Heuvel-Eibrink M, Pritchard-Jones K (2015) *Advances in Wilms Tumor*



- Treatment and Biology: Progress Through International Collaboration. *J Clin Oncol* 33:2999-3007
30. Dumba M, Jawad N, McHugh K (2015) Neuroblastoma and nephroblastoma: a radiological review. *Cancer Imaging* 15:5
  31. Eakins C, Ellis WD, Pruthi S, Johnson DP, Hernanz-Schulman M, Yu C, Kan JH (2012) Second Opinion Interpretations by Specialty Radiologists at a Pediatric Hospital: Rate of Disagreement and Clinical Implications. *American Journal of Roentgenology* 199:916-920
  32. Eggert A, Simon T, von Schweinitz D, Timmermann B, Graf N (2016) Embryonale Bauchtumoren im Kindes- und Jugendalter. *Der Onkologe* 22:940-953
  33. Ehrlich PF, Hamilton TE, Gow K, Barnhart D, Ferrer F, Kandel J, Glick R, Dasgupta R, Naranjo A, He Y, Perlman EJ, Kalapurakal JA, Khanna G, Dome JS, Geller J, Mullen E (2016) Surgical protocol violations in children with renal tumors provides an opportunity to improve pediatric cancer care: a report from the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer* 63:1905-1910
  34. Elkin EB, Bach PB (2010) Cancer's next frontier: addressing high and increasing costs. *JAMA* 303:1086-1087
  35. Espinosa JA, Nolan TW (2000) Reducing errors made by emergency physicians in interpreting radiographs: longitudinal study. *BMJ* 320:737-740
  36. Furtwaengler R, Reinhard H, Leuschner I, Schenk JP, Goebel U, Claviez A, Kulozik A, Zoubek A, von Schweinitz D, Graf N, Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hamatologie Nephroblastoma Study G (2006) Mesoblastic nephroma--a report from the Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hamatologie (GPOH). *Cancer* 106:2275-2283
  37. Furtwangler R, Nourkami N, Alkassar M, von Schweinitz D, Schenk JP, Rube C, Siemer S, Leuschner I, Graf N (2011) Update on relapses in unilateral nephroblastoma registered in 3 consecutive SIOP/GPOH studies - a report from the GPOH-nephroblastoma study group. *Klin Padiatr* 223:113-119
  38. Furtwangler R, Schmolze M, Graber S, Leuschner I, Amann G, Schenk JP, Niggli F, Kager L, von Schweinitz D, Graf N (2014) Pretreatment for bilateral nephroblastomatosis is an independent risk factor for progressive disease in patients with stage V nephroblastoma. *Klin Padiatr* 226:175-181
  39. Furtwängler R, Gooskens SL, van Tinteren H, de Kraker J, Schleiermacher G, Bergeron C, de Camargo B, Acha T, Godzinski J, Sandstedt B, Leuschner I, Vujanic GM, Pieters R, Graf N, van den Heuvel-Eibrink MM (2013) Clear Cell Sarcomas of the Kidney registered on International Society of Pediatric Oncology (SIOP) 93-01 and SIOP 2001 protocols: A report of the SIOP Renal Tumour Study Group. *Eur J Cancer* 49:3497-3506
  40. Furtwängler R, Graf N (2018). Nierentumoren. In *Pädiatrische Hämatologie und Onkologie*, Niemeyer C, A Eggert, eds. (Berlin, Heidelberg, Springer Berlin Heidelberg), pp. 441-464.
  41. Glick RD, Hicks MJ, Nuchtern JG, Wesson DE, Olutoye OO, Cass DL (2004) Renal tumors in infants less than 6 months of age. *J Pediatr Surg* 39:522-525
  42. Gollub MJ, Panicek DM, Bach AM, Penalver A, Castellino RA (1999) Clinical Importance of Reinterpretation of Body CT Scans Obtained Elsewhere in Patients Referred for Care at a Tertiary Cancer Center. *Radiology* 210:109-112

43. Gooskens SL, Furtwangler R, Vujanic GM, Dome JS, Graf N, van den Heuvel-Eibrink MM (2012) Clear cell sarcoma of the kidney: a review. *Eur J Cancer* 48:2219-2226
44. Gooskens SL, Graf N, Furtwangler R, Spreafico F, Bergeron C, Ramirez-Villar GL, Godzinski J, Rube C, Janssens GO, Vujanic GM, Leuschner I, Coulomb-L'Hermine A, Smets AM, de Camargo B, Stoneham S, van Tinteren H, Pritchard-Jones K, van den Heuvel-Eibrink MM, International Society of Paediatric Oncology-Renal Tumour Study G (2018) Position paper: Rationale for the treatment of children with CCSK in the UMBRELLA SIOP-RTSG 2016 protocol. *Nat Rev Urol* 15:309-319
45. Graf N, Tournade MF, de Kraker J (2000) The role of preoperative chemotherapy in the management of Wilms' tumor. *The SIOP studies. International Society of Pediatric Oncology. Urol Clin North Am* 27:443-454
46. Graf N, Reinhard H (2003) Wilms-Tumoren. *Der Urologe, Ausgabe A* 42:391-409
47. Graf N, Semler O, Reinhard H (2004) Die Prognose des Wilms-Tumors im Verlauf der SIOP-Studien. *Der Urologe, Ausgabe A* 43:421-428
48. Graf N, van Tinteren H, Bergeron C, Pein F, van den Heuvel-Eibrink MM, Sandstedt B, Schenk J-P, Godzinski J, Oldenburger F, Furtwängler R, de Kraker J (2012) Characteristics and outcome of stage II and III non-anaplastic Wilms' tumor treated according to the SIOP trial and study 93-01. *Eur J Cancer* 48:3240-3248
49. Graf N., Reinhard H. (2007) Therapieoptimierungsstudie zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit einem Nephroblastom - SIOP 2001 : GPOHP - Version 3.0. Version 3.0.
50. Graf N. (2016) S1-Leitlinie 025:004 Nephroblastom (Wilms-Tumor).
51. Graf N., van den Heuvel-Eibrink M., Verschuur A., Bergeron C., de Camargo B., Chowdhury T., Spreafico F., Sune Brok J., van Tinteren H., Smets A., Godzinski J., Vujanic G., Rube C., Gessler M., K. P-J (2018) Umbrella Protocol SIOP-RTSG 2016. Version 2.0 Oktober
52. Gratias EJ, Dome JS, Jennings LJ, Chi YY, Tian J, Anderson J, Grundy P, Mullen EA, Geller JI, Fernandez CV, Perlman EJ (2016) Association of Chromosome 1q Gain With Inferior Survival in Favorable-Histology Wilms Tumor: A Report From the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol* 34:3189-3194
53. Green DM, Fernbach DJ, Norkool P, Kollia G, D'Angio GJ (1991) The treatment of Wilms' tumor patients with pulmonary metastases detected only with computed tomography: a report from the National Wilms' Tumor Study. *J Clin Oncol* 9:1776-1781
54. Grundy PE, Breslow NE, Li S, Perlman E, Beckwith JB, Ritchey ML, Shamberger RC, Haase GM, D'Angio GJ, Donaldson M, Coppes MJ, Malogolowkin M, Shearer P, Thomas PR, Macklis R, Tomlinson G, Huff V, Green DM (2005) Loss of heterozygosity for chromosomes 1p and 16q is an adverse prognostic factor in favorable-histology Wilms tumor: a report from the National Wilms Tumor Study Group. *J Clin Oncol* 23:7312-7321
55. Grundy PE, Green DM, Dirks AC, Berendt AE, Breslow NE, Anderson JR, Dome JS (2012a) Clinical significance of pulmonary nodules detected by CT and Not CXR in patients treated for favorable histology Wilms tumor on national Wilms tumor studies-4 and -5: A report from the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer* 59:631-635

56. Grundy PE, Green DM, Dirks AC, Berendt AE, Breslow NE, Anderson JR, Dome JS (2012b) Clinical significance of pulmonary nodules detected by CT and Not CXR in patients treated for favorable histology Wilms tumor on national Wilms tumor studies-4 and -5: a report from the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer* 59:631-635
57. Hammon G, Deeg KH, Wolf A, Seitz G, Spindler-Thiele S (2003) Multilokuläres zystisches Nephrom. *Monatsschrift Kinderheilkunde* 151:308-310
58. Hatzoglou V, Omuro AM, Haque S, Khakoo Y, Ganly I, Oh JH, Shukla-Dave A, Fatovic R, Gaal J, Holodny AI (2016) Second-opinion interpretations of neuroimaging studies by oncologic neuroradiologists can help reduce errors in cancer care. *Cancer* 122:2708-2714
59. Hindman N, Ngo L, Genega EM, Melamed J, Wei J, Braza JM, Rofsky NM, Pedrosa I (2012) Angiomyolipoma with minimal fat: can it be differentiated from clear cell renal cell carcinoma by using standard MR techniques? *Radiology* 265:468-477
60. Hol JA, Lopez-Yurda MI, Van Tinteren H, Van Grotel M, Godzinski J, Vujanic G, Oldenburger F, De Camargo B, Ramirez-Villar GL, Bergeron C, Pritchard-Jones K, Graf N, Van den Heuvel-Eibrink MM (2019) Prognostic significance of age in 5631 patients with Wilms tumour prospectively registered in International Society of Paediatric Oncology (SIOP) 93-01 and 2001. *PLoS One* 14:e0221373
61. Hötter AM, Lollert A, Mazaheri Y, Müller S, Schenk JP, Mildemberger PC, Akin O, Graf N, Staatz G (2020) Diffusion-weighted MRI in the assessment of nephroblastoma: results of a multi-center trial. *Abdom Radiol (NY)*; <https://doi.org/10.1007/s00261-020-02475-w>
62. Irtan S, Ehrlich PF, Pritchard-Jones K (2016) Wilms tumor: "State-of-the-art" update, 2016. *Semin Pediatr Surg* 25:250-256
63. Kaatsch P GD, Spix C (2018) German Childhood Cancer Registry - Annual Report 2018 (1980-2017).
64. Kaatsch P SC (2008) Annual Report 2006:07 (Jahresbericht 2006:07 des Deutschen Kinderkrebsregisters).pdf.
65. Kaba D, McFarlane N, Dong F, Graf N, Ye X (2019); Nephroblastoma Analysis in MRI images. 2019 38:11
66. Kalapurakal JA, Dome JS, Perlman EJ, Malogolowkin M, Haase GM, Grundy P, Coppes MJ (2004) Management of Wilms' tumour: current practice and future goals. *Lancet Oncol* 5:37-46
67. Kaste SC, Dome JS, Babyn PS, Graf NM, Grundy P, Godzinski J, Levitt GA, Jenkinson H (2008) Wilms tumour: prognostic factors, staging, therapy and late effects. *Pediatr Radiol* 38:2-17
68. Kembhavi SA, Qureshi S, Vora T, Chinnaswamy G, Laskar S, Ramadwar M, Arora B (2013) Understanding the principles in management of Wilms' tumour: can imaging assist in patient selection? *Clin Radiol* 68:646-653
69. Khanna G, Rosen N, Anderson JR, Ehrlich PF, Dome JS, Gow KW, Perlman E, Barnhart D, Karolczuk K, Grundy P (2012) Evaluation of diagnostic performance of CT for detection of tumor thrombus in children with Wilms tumor: a report from the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer* 58:551-555
70. Kieran K, Anderson JR, Dome JS, Ehrlich PF, Ritchey ML, Shamberger RC, Perlman EJ, Green DM, Davidoff AM (2012) Lymph node involvement in Wilms

- tumor: results from National Wilms Tumor Studies 4 and 5. *J Pediatr Surg* 47:700-706
71. Kim P (2007) Cost of cancer care: the patient perspective. *J Clin Oncol* 25:228-232
  72. Kraker Jd, Lemerle J, Voûte PA, Zucker JM, Tournade MF, Carli M (1990) Wilm's tumor with pulmonary metastases at diagnosis: the significance of primary chemotherapy. International Society of Pediatric Oncology Nephroblastoma Trial and Study Committee. *J Clin Oncol* 8:1187-1190
  73. Kramer U, Gakis G, Claussen CD (2010) Bildgebende Diagnostik des Nierenzellkarzinoms. *Der Onkologe* 16:121-130
  74. Krankenversicherung-e.V. V-d-P (09 / 2008) Gebührenordnung für Ärzte (GOÄ) mit verkürzten Leistungs- bezeichnungen – Kurz- GOÄ
  75. Lakhman Y, D'Anastasi M, Micco M, Scelzo C, Vargas HA, Nougaret S, Sosa RE, Chi DS, Abu-Rustum NR, Hricak H, Sala E (2016) Second-Opinion Interpretations of Gynecologic Oncologic MRI Examinations by Sub-Specialized Radiologists Influence Patient Care. *Eur Radiol* 26:2089-2098
  76. Langa KM, Fendrick AM, Chernew ME, Kabeto MU, Paisley KL, Hayman JA (2004) Out-of-Pocket Health-Care Expenditures among Older Americans with Cancer. *Value Health* 7:186-194
  77. Littooi AS, Humphries PD, Olsen OE (2015) Intra- and interobserver variability of whole-tumour apparent diffusion coefficient measurements in nephroblastoma: a pilot study. *Pediatr Radiol* 45:1651-1660
  78. Littooi AS, Nikkels PG, Hulsbergen-van de Kaa CA, van de Ven CP, van den Heuvel-Eibrink MM, Olsen ØE (2017) Apparent diffusion coefficient as it relates to histopathology findings in post-chemotherapy nephroblastoma: a feasibility study. *Pediatr Radiol* 47:1608-1614
  79. Ljungberg B, Bensalah K, Canfield S, Dabestani S, Hofmann F, Hora M, Kuczyk MA, Lam T, Marconi L, Merseburger AS, Mulders P, Powles T, Staehler M, Volpe A, Bex A (2015) EAU guidelines on renal cell carcinoma: 2014 update. *Eur Urol* 67:913-924
  80. Loevner LA, Sonners AI, Schulman BJ, Slawek K, Weber RS, Rosenthal DI, Moonis G, Chalian AA (2002) Reinterpretation of cross-sectional images in patients with head and neck cancer in the setting of a multidisciplinary cancer center. *AJNR Am J Neuroradiol* 23:1622-1626
  81. Loughrey GJ, Carrington BM, Anderson H, Dobson MJ, Lo Ying Ping F (1999) The value of specialist oncological radiology review of cross-sectional imaging. *Clin Radiol* 54:149-154
  82. Lowe LH, Isuani BH, Heller RM, Stein SM, Johnson JE, Navarro OM, Hernanz-Schulman M (2000) Pediatric renal masses: Wilms tumor and beyond. *Radiographics* 20:1585-1603
  83. Luithle T, Szavay P, Furtwangler R, Graf N, Fuchs J, Group SGS (2007) Treatment of cystic nephroma and cystic partially differentiated nephroblastoma--a report from the SIOP/GPOH study group. *J Urol* 177:294-296
  84. Lysack JT, Hoy M, Hudon ME, Nakoneshny SC, Chandarana SP, Matthews TW, Dort JC (2013) Impact of neuroradiologist second opinion on staging and management of head and neck cancer. *J Otolaryngol Head Neck Surg* 42:39

85. Mariotto AB, Yabroff KR, Shao Y, Feuer EJ, Brown ML (2011) Projections of the cost of cancer care in the United States: 2010-2020. *J Natl Cancer Inst* 103:117-128
86. McCarville MB, Lederman HM, Santana VM, Daw NC, Shochat SJ, Li CS, Kaufman RA (2006) Distinguishing benign from malignant pulmonary nodules with helical chest CT in children with malignant solid tumors. *Radiology* 239:514-520
87. McDonald K, Sebire NJ, Anderson J, Olsen OE (2011) Patterns of shift in ADC distributions in abdominal tumours during chemotherapy-feasibility study. *Pediatr Radiol* 41:99-106
88. McDonald K, Duffy P, Chowdhury T, McHugh K (2013) Added value of abdominal cross-sectional imaging (CT or MRI) in staging of Wilms' tumours. *Clin Radiol* 68:16-20
89. McHugh K (2007) Renal and adrenal tumours in children. *Cancer Imaging* 7:41-51
90. McHugh K, Roebuck DJ (2014) Pediatric oncology surveillance imaging: two recommendations. Abandon CT scanning, and randomize to imaging or solely clinical follow-up. *Pediatr Blood Cancer* 61:3-6
91. McMahan S, Carachi R (2014) Wilms' tumor with intravascular extension: A review article. *J Indian Assoc Pediatr Surg* 19:195-200
92. Meisel JA, Guthrie KA, Breslow NE, Donaldson SS, Green DM (1999) Significance and management of computed tomography detected pulmonary nodules: a report from the National Wilms Tumor Study Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 44:579-585
93. Meropol NJ (2013) The imperative to address the cost of oncology care. *J Natl Cancer Inst* 105:1771-1772
94. Miedema B, Easley J, Fortin P, Hamilton R, Mathews M (2008) The economic impact on families when a child is diagnosed with cancer. *Curr Oncol* 15:173-178
95. Morel B, Jaudeau-Collart AC, Proisy M, Leiber LM, Tissot V, Quere MP, Mergy M, Pellier I, Vallin C, Sirinelli D (2018) Variability in Imaging Practices and Comparative Cumulative Effective Dose for Neuroblastoma and Nephroblastoma Patients at 6 Pediatric Oncology Centers. *J Pediatr Hematol Oncol* 40:36-42
96. Muhm JR, Brown LR, Crowe JK (1977) Detection of pulmonary nodules by computed tomography. *AJR Am J Roentgenol* 128:267-270
97. Muller S, Farag I, Weickert J, Braun Y, Lollert A, Dobberstein J, Hotker A, Graf N (2019) Benchmarking Wilms' tumor in multisequence MRI data: why does current clinical practice fail? Which popular segmentation algorithms perform well? *Journal of Medical Imaging* 6
98. Müller S., Weickert J., Graf N. (2020) Wilms' Tumor in Childhood: Can Pattern Recognition Help for Classification?. In: Zheng Y., Williams B., Chen K. (eds) *Medical Image Understanding and Analysis. MIUA 2019. Communications in Computer and Information Science*, vol 1065. Springer, Cham
99. Noone TC, Semelka RC, Chaney DM, Reinhold C (2004) Abdominal imaging studies: comparison of diagnostic accuracies resulting from ultrasound,

- computed tomography, and magnetic resonance imaging in the same individual. *Magn Reson Imaging* 22:19-24
100. Owens C. M., Veys P. A., Pritchard J., Levitt G., Imeson J., Dicks-Mireaux C. (2002), Role of chest computed tomography at diagnosis in the management of Wilms' tumor: a study by the United Kingdom Children's Cancer Study Group. *J Clin Oncol* Volume 20:Pages 2768-2773
  101. Pastore G, Znaor A, Spreafico F, Graf N, Pritchard-Jones K, Steliarova-Foucher E (2006) Malignant renal tumours incidence and survival in European children (1978-1997): report from the Automated Childhood Cancer Information System project. *Eur J Cancer* 42:2103-2114
  102. Payne VL, Singh H, Meyer AN, Levy L, Harrison D, Graber ML (2014) Patient-initiated second opinions: systematic review of characteristics and impact on diagnosis, treatment, and satisfaction. *Mayo Clin Proc* 89:687-696
  103. Perlman EJ, Faria P, Soares A, Hoffer F, Sredni S, Ritchey M, Shamberger RC, Green D, Beckwith JB (2006) Hyperplastic perilobar nephroblastomatosis: long-term survival of 52 patients. *Pediatr Blood Cancer* 46:203-221
  104. Pritchard-Jones K, Bergeron C, de Camargo B, van den Heuvel-Eibrink MM, Acha T, Godzinski J, Oldenburger F, Boccon-Gibod L, Leuschner I, Vujanic G, Sandstedt B, de Kraker J, van Tinteren H, Graf N (2015) Omission of doxorubicin from the treatment of stage II–III, intermediate-risk Wilms' tumour (SIOP WT 2001): an open-label, non-inferiority, randomised controlled trial. *The Lancet* 386:1156-1164
  105. Ramsey SD, Ganz PA, Shankaran V, Peppercorn J, Emanuel E (2013) Addressing the American health-care cost crisis: role of the oncology community. *J Natl Cancer Inst* 105:1777-1781
  106. Rance TF (1814) Case of Fungus Hæmatodes of the Kidnies. *The Medical and physical journal* 32:19-25
  107. Reinhard H, Semler O, Burger D, Bode U, Flentje M, Gobel U, Gutjahr P, Leuschner I, Maass E, Niggli F, Scheel-Walter HG, Stockle M, Thuroff JW, Troger J, Weirich A, von Schweinitz D, Zoubek A, Graf N (2004) Results of the SIOP 93-01/GPOH trial and study for the treatment of patients with unilateral nonmetastatic Wilms Tumor. *Klin Padiatr* 216:132-140
  108. Reinhard H, Reinert J, Beier R, Furtwangler R, Alkasser M, Rutkowski S, Fruhwald M, Koscielniak E, Leuschner I, Kaatsch P, Graf N (2008) Rhabdoid tumors in children: prognostic factors in 70 patients diagnosed in Germany. *Oncol Rep* 19:819-823
  109. Renz DM, Mentzel HJ (2018) [Imaging of abdominal tumors in childhood and adolescence : Part II: relevant intra-abdominal and retroperitoneal tumor entities]. *Radiologe* 58:673-686
  110. Riede U-N, Höpker K (2017). Nieren. In *Allgemeine und Spezielle Pathologie*, Riede U-N, M Werner, eds. (Berlin, Heidelberg, Springer Berlin Heidelberg), pp. 569-598.
  111. Rowe P, Heinisch C (2012) *Statistik für Mediziner und Pharmazeuten*, Wiley).
  112. Schaner EG, Chang AE, Doppman JL, Conkle DM, Flye MW, Rosenberg SA (1978) Comparison of computed and conventional whole lung tomography in detecting pulmonary nodules: a prospective radiologic-pathologic study. *Am J Roentgenol* 131:51-54

113. Schenk JP, Schrader C, Zieger B, Furtwangler R, Leuschner I, Ley S, Graf N, Troeger J (2006) [Reference radiology in nephroblastoma: accuracy and relevance for preoperative chemotherapy]. *Rofo* 178:38-45
114. Schenk JP, Graf N, Gunther P, Ley S, Goppl M, Kulozik A, Rohrschneider WK, Troger J (2008) Role of MRI in the management of patients with nephroblastoma. *Eur Radiol* 18:683-691
115. Schenk JP ED, Rohrschneider W, Zieger B, Semler O, Graf N, Tröger J (2004) Rhabdoidtumoren der Niere im Kindesalter. Eine retrospektive radiomorphologische Analyse von 22 im Rahmen der Nephroblastomstudie SIOP 93/01 - GPOH registrierten Fälle. *Fortschr Röntgenstr* 176: 965–971
116. Scott Ramsey, David Blough, Anne Kirchhoff, Karma Kreizenbeck, Catherine Fedorenko, Kyle Snell, Polly Newcomb, William Hollingworth, Overstreet K (2013) Washington State Cancer Patients Found To Be At Greater Risk For Bankruptcy Than People Without A Cancer Diagnosis. *Health Aff (Millwood)* 32:1143-1152
117. Selle B, Furtwängler R, Graf N, Kaatsch P, Bruder E, Leuschner I (2006) Population-based study of renal cell carcinoma in children in Germany, 1980–2005. *Cancer* 107:2906-2914
118. Semelka RC, Armao DM, Elias J, Jr., Huda W (2007) Imaging strategies to reduce the risk of radiation in CT studies, including selective substitution with MRI. *J Magn Reson Imaging* 25:900-909
119. Servaes S, Khanna G, Naranjo A, Geller JI, Ehrlich PF, Gow KW, Perlman EJ, Dome JS, Gratiás E, Mullen EA (2015) Comparison of diagnostic performance of CT and MRI for abdominal staging of pediatric renal tumors: a report from the Children's Oncology Group. *Pediatr Radiol* 45:166-172
120. Shamberger RC, Guthrie KA, Ritchey ML, Haase GM, Takashima J, Beckwith JB, D'Angio GJ, Green DM, Breslow NE (1999) Surgery-related factors and local recurrence of Wilms tumor in National Wilms Tumor Study 4. *Ann Surg* 229:292-297
121. Shamberger RC, Ritchey ML, Haase GM, Bergemann TL, Loechelt-Yoshioka T, Breslow NE, Green DM (2001) Intravascular extension of Wilms tumor. *Ann Surg* 234:116-121
122. Siciliano R (2017) Radiological Examinations in Pediatric Age. *Ann Ig* 29:134-140
123. Skounakis E, Sakkalis V, Marias K, Banitsas K, Graf N (2009). DoctorEye: A multifunctional open platform for fast annotation and visualization of tumors in medical images. Paper presented at: 2009 Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society.
124. Smets AM, de Kraker J (2010) Malignant tumours of the kidney: imaging strategy. *Pediatr Radiol* 40:1010-1018
125. Smets AMJB, Tinteren Hv, Bergeron C, Camargo BD, Graf N, Pritchard-Jones K, Kraker Jd (2012) The contribution of chest CT-scan at diagnosis in children with unilateral Wilms' tumour. Results of the SIOP 2001 study. *Eur J Cancer* 48:1060-1065
126. Spreafico F, van den Heuvel-Eibrink MM, Pritchard-Jones K, Bergeron C, Godzinski J, Smets A, Olsen O, Vujanic G, Rube C, van Tinteren H, Gessler M, Graf N, The SRTSG (2017) Paediatric renal tumours: perspectives from the SIOP–RTSG. *Nature Reviews Urology* 14:3-4

127. Squillaci E, Manenti G, Cova M, Di Roma M, Miano R, Palmieri G, Simonetti G (2004) Correlation of diffusion-weighted MR imaging with cellularity of renal tumours. *Anticancer Res* 24:4175-4179
128. Szavay P, Luithle T, Graf N, Furtwangler R, Fuchs J (2006) Primary hepatic metastases in nephroblastoma--a report of the SIOP/GPOH Study. *J Pediatr Surg* 41:168-172; discussion 168-172
129. Techniker-Krankenkasse (06/ 2020) Wer trägt die Kosten für die Zweitmeinung? | Die Techniker, <https://www.tk.de/techniker/leistungen-und-mitgliedschaft/informationen-versicherte/leistungen/arzt-und-krankenhausbesuch/zweitmeinung-vor-operationen/kosten-zweitmeinung-2034792>, Abgerufen am 23.06.2020.
130. Tröger J (2004) Vom Glück einer Referenzradiologie. *Kind & Radiologie Heft* 2:28 - 29
131. van den Heuvel-Eibrink MM, Grundy P, Graf N, Pritchard-Jones K, Bergeron C, Patte C, van Tinteren H, Rey A, Langford C, Anderson JR, de Kraker J (2008) Characteristics and survival of 750 children diagnosed with a renal tumor in the first seven months of life: A collaborative study by the SIOP/GPOH/SFOP, NWTSG, and UKCCSG Wilms tumor study groups. *Pediatr Blood Cancer* 50:1130-1134
132. van den Heuvel-Eibrink MM, van Tinteren H, Rehorst H, Coulombe A, Patte C, de Camargo B, de Kraker J, Leuschner I, Lugtenberg R, Pritchard-Jones K, Sandstedt B, Spreafico F, Graf N, Vujanic GM (2011) Malignant rhabdoid tumours of the kidney (MRTKs), registered on recent SIOP protocols from 1993 to 2005: a report of the SIOP renal tumour study group. *Pediatr Blood Cancer* 56:733-737
133. van den Heuvel-Eibrink MM, Hol JA, Pritchard-Jones K, van Tinteren H, Furtwangler R, Verschuur AC, Vujanic GM, Leuschner I, Brok J, Rube C, Smets AM, Janssens GO, Godzinski J, Ramirez-Villar GL, de Camargo B, Segers H, Collini P, Gessler M, Bergeron C, Spreafico F, Graf N, International Society of Paediatric Oncology - Renal Tumour Study G (2017) Position paper: Rationale for the treatment of Wilms tumour in the UMBRELLA SIOP-RTSG 2016 protocol. *Nat Rev Urol* 14:743-752
134. van den Hoek J, de Krijger R, van de Ven K, Lequin M, van den Heuvel-Eibrink MM (2009) Cystic nephroma, cystic partially differentiated nephroblastoma and cystic Wilms' tumor in children: a spectrum with therapeutic dilemmas. *Urol Int* 82:65-70
135. van Waas M, Neggens SJ, Raat H, van Rij CM, Pieters R, van den Heuvel-Eibrink MM (2012) Abdominal radiotherapy: a major determinant of metabolic syndrome in nephroblastoma and neuroblastoma survivors. *PLoS One* 7:e52237
136. Varan A (2008) Wilms' tumor in children: an overview. *Nephron Clin Pract* 108:c83-90
137. Verschuur A, Van Tinteren H, Graf N, Bergeron C, Sandstedt B, de Kraker J (2012) Treatment of pulmonary metastases in children with stage IV nephroblastoma with risk-based use of pulmonary radiotherapy. *J Clin Oncol* 30:3533-3539



138. Verschuur AC, Vujanic GM, Van Tinteren H, Jones KP, de Kraker J, Sandstedt B (2010) Stromal and epithelial predominant Wilms tumours have an excellent outcome: The SIOP 93 01 experience. *Pediatr Blood Cancer* 55:233-238
139. Vokuhl C, Nourkami-Tutdibi N, Furtwangler R, Gessler M, Graf N, Leuschner I (2018) ETV6-NTRK3 in congenital mesoblastic nephroma: A report of the SIOP/GPOH nephroblastoma study. *Pediatr Blood Cancer* 65
140. Vujanic GM, Sandstedt B, Harms D, Kelsey A, Leuschner I, de Kraker J (2002) Revised International Society of Paediatric Oncology (SIOP) working classification of renal tumors of childhood. *Med Pediatr Oncol* 38:79-82
141. Vujanic GM, Gessler M, Ooms A, Collini P, Coulomb-I'Hermine A, D'Hooghe E, de Krijger RR, Perotti D, Pritchard-Jones K, Vokuhl C, van den Heuvel-Eibrink MM, Graf N, International Society of Paediatric Oncology-Renal Tumour Study G (2018) The UMBRELLA SIOP-RTSG 2016 Wilms tumour pathology and molecular biology protocol. *Nat Rev Urol* 15:693-701
142. Vujančić GM, Harms D, Sandstedt B, Weirich A, de Kraker J, Delemarre JFM (1999) New definitions of focal and diffuse anaplasia in Wilms tumor: The International Society of Paediatric Oncology (SIOP) experience. *Med Pediatr Oncol* 32:317-323
143. Wang ZP, Li K, Dong KR, Xiao XM, Zheng S (2014) Congenital mesoblastic nephroma: Clinical analysis of eight cases and a review of the literature. *Oncol Lett* 8:2007-2011
144. Warmann SW, Furtwangler R, Blumenstock G, Armeanu S, Nourkami N, Leuschner I, Schenk JP, Graf N, Fuchs J (2011) Tumor biology influences the prognosis of nephroblastoma patients with primary pulmonary metastases: results from SIOP 93-01/GPOH and SIOP 2001/GPOH. *Ann Surg* 254:155-162
145. Warmann SW, Godzinski J, van Tinteren H, Heij H, Powis M, Sandstedt B, Graf N, Fuchs J, Surgical Panel of the SRTSG (2014) Minimally invasive nephrectomy for Wilms tumors in children - data from SIOP 2001. *J Pediatr Surg* 49:1544-1548
146. Wegert J, Ishaque N, Vardapour R, Georg C, Gu Z, Bieg M, Ziegler B, Bausenwein S, Nourkami N, Ludwig N, Keller A, Grimm C, Kneitz S, Williams RD, Chagtai T, Pritchard-Jones K, van Sluis P, Volckmann R, Koster J, Versteeg R, Acha T, O'Sullivan MJ, Bode PK, Niggli F, Tytgat GA, van Tinteren H, van den Heuvel-Eibrink MM, Meese E, Vokuhl C, Leuschner I, Graf N, Eils R, Pfister SM, Kool M, Gessler M (2015) Mutations in the SIX1/2 pathway and the DROSHA/DGCR8 miRNA microprocessor complex underlie high-risk blastemal type Wilms tumors. *Cancer Cell* 27:298-311
147. Weiß C, Rzany B (2013) *Basiswissen Medizinische Statistik*, Springer Berlin Heidelberg).
148. Wibmer A, Vargas HA, Donahue TF, Zheng J, Moskowitz C, Eastham J, Sala E, Hricak H (2015) Diagnosis of Extracapsular Extension of Prostate Cancer on Prostate MRI: Impact of Second-Opinion Readings by Subspecialized Genitourinary Oncologic Radiologists. *Am J Roentgenol* 205:W73-78
149. Wilimas JA, Douglass EC, Magill HL, Fitch S, Hustu HO (1988) Significance of pulmonary computed tomography at diagnosis in Wilms' tumor. *J Clin Oncol* 6:1144-1146
150. Wilms M (1899) *Die Mischgeschwuelste der Niere*. Verlag von Arthur Georgi

151. Wootton-Gorges SL, Albano EA, Riggs JM, Ihrke H, Rumack CM, Strain JD (2000) Chest radiography versus chest CT in the evaluation for pulmonary metastases in patients with Wilms' tumor: a retrospective review. *Pediatr Radiol* 30:533-539
152. Zan E, Yousem DM, Carone M, Lewin JS (2010) Second-opinion consultations in neuroradiology. *Radiology* 255:135-141

## 8. Danksagung

Meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. Norbert Graf danke ich für die Bereitstellung des interessanten Themas, sowie der Datensätze und für die immer ausgesprochen zeitnahen und umfangreichen Antworten auf meine zahlreichen Fragen.

Danken möchte ich ebenfalls Frau Monika Schetting, die mir als Studiendokumentarin mit Rat und Tat bei der Datenerhebung zur Seite stand.

Abschließend möchte ich meinen Freunden und meiner Familie danken, für die immer wieder facettenreiche Unterstützung über die Jahre.

Ein besonderer Dank gilt meinen Eltern, ohne die all dies nicht möglich gewesen wäre. Ich hätte es nicht besser treffen können als mit Euch. Vielen Dank für eure hundertprozentige Rückendeckung zu jeder Zeit!

Aus datenschutzrechtlichen Gründen wird der Lebenslauf in der elektronischen Fassung der Dissertation nicht veröffentlicht.