

Aus dem

Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Medizinische Informatik

Universität des Saarlandes, Homburg/Saar

Kommissarischer Leiter: PD Dr. med. Stefan Gräber

und der

Klinik für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie

Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar

Direktor: Prof. Dr. med. Norbert Graf

**Risikoanalysen und Ereigniszeitanalysen bei Nephroblastom
nach SIOP 9/GPO, SIOP 93-01/GPOH und SIOP 2001/GPOH**

Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

der

Medizinischen Fakultät

der

UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

2007

vorgelegt von: Christian Illya Letter

geboren am: 17. Mai 1969 in Niedermendig

Meinen Eltern

Inhalt

1	Zusammenfassung	1
2	Einleitung	5
2.1	Das Nephroblastom, synonym der Wilms-Tumor	5
2.1.1	Historische Bemerkungen	5
2.1.2	Epidemiologie	5
2.1.3	Ätiologie und Genetik	6
2.1.4	Pathogenese	7
2.1.5	Pathologie	8
2.1.6	Differenzialdiagnose	10
2.1.7	Klinik	11
2.1.8	Diagnostik	12
2.1.9	Therapie	14
2.1.10	Prognose	15
2.2	Stand der Forschung	15
2.2.1	Allgemeines	15
2.2.2	Vorläuferstudien in Europa, USA und England	16
2.2.3	SIOP 2001/GPOH	19
2.2.3.1	Ziele	19
2.2.3.2	Therapieverfahren	21
2.2.3.3	Prognose	23
2.2.3.4	Folgeschäden	23
2.2.3.5	Verlaufskontrollen	24
2.3	Fragestellungen und Ziel der Arbeit	25
3	Methoden und Material	26
3.1	Datenverarbeitung	26
3.1.1	Datenextraktion	26
3.1.2	Datenzusammenführung	28
3.2	Statistische Methoden der Risikoanalyse	30
3.2.1	Kaplan-Meier-Verfahren	30
3.2.2	Modellierung von Einflussgrößen	31

3.2.3	Logistische Regression.....	31
3.2.4	Cox-Regression.....	34
3.2.5	Konfidenzintervall, Signifikanzniveau und p-Wert	36
3.2.6	Statistische Tests.....	36
3.2.7	Datenauswertung.....	36
4	Ergebnisse	38
4.1	Beschreibung des Basisdatensatzes	38
4.2	Analysen unter Verwendung der logistischen Regression.....	40
4.2.1	Univariate Analysen.....	40
4.2.2	Multivariate Analysen	42
4.3	Analysen nach Kaplan-Meier	43
4.3.1	Analysen zu Stadium IV in Bezug auf die Überlebenszeit	43
4.3.2	Analysen zu den lokalen Stadien I-III in Bezug auf die Überlebenszeit.....	52
4.3.3	Analysen zur Entwicklung des ersten Lokalrezidivs bzw. Metastase im Stadium IV	65
4.3.4	Analysen zur Entwicklung des ersten Lokalrezidivs bzw. Metastase in den lokalen Stadien I bis III	77
4.4	Analysen unter Verwendung der Cox-Regression	87
4.4.1	Analyse zur Entwicklung des ersten Lokalrezidivs bzw. Metastase.....	87
4.4.2	Analyse zur Prognose der Überlebenszeit	88
5	Diskussion	90
5.1	Risikofaktoren	90
5.1.1	Univariate Analysen.....	90
5.1.2	Multivariate Analysen	92
5.2	Ergebnisse unter Verwendung des Kaplan-Meier-Verfahren	93
5.2.1	Ergebnisse zur Überlebenszeit im Stadium IV	93
5.2.1.1	Komplette Remission	93
5.2.1.2	Lokale Stadien.....	93
5.2.1.3	Histologische Subtypen	94
5.2.2	Ergebnisse zur Überlebenszeit in den lokalen Stadien I-III	95
5.2.2.1	Anaplastisches Nephroblastom/Subtypen	95
5.2.2.2	Art des Therapiebeginns	95

5.2.2.3	Vergleich SIOP-Studien	96
5.2.2.4	Histologische Subtypen	96
5.2.3	Ergebnisse zur rezidivfreien Zeit im Stadium IV	97
5.2.3.1	Komplette Remission	97
5.2.3.2	Histologische Subtypen	98
5.2.3.3	Lokale Stadien.....	99
5.2.3.4	Anaplastisches Nephroblastom/Subtypen	99
5.2.4	Ergebnisse zur rezidivfreien Zeit in den lokalen Stadien I bis III	99
5.2.4.1	Anaplastisches Nephroblastom/Subtypen	99
5.2.4.2	Art des Therapiebeginns	100
5.2.4.3	Vergleich SIOP-Studien	100
5.2.4.4	Histologische Subtypen	100
5.3	Cox-Risikomodelle	102
5.3.1	Modell zur Entwicklung des ersten Lokalrezidivs bzw. Metastase	102
5.3.2	Modell zur Überlebensprognose	103
5.4	Zusammenfassung der Diskussion.....	103
6	Verzeichnisse.....	105
6.1	Literatur.....	105
6.2	Abbildungen	115
6.3	Tabellen.....	117
6.4	Abkürzungen	120
7	Anhang.....	123
7.1	Codierungsübersicht	123
7.2	Dokumentationsübersicht.....	126
8	Dank.....	131
9	Lebenslauf.....	132

1 Zusammenfassung

Der häufigste maligne Nierentumor im Kindesalter, der Wilms-Tumor, gilt heute als Vorzeigebeispiel einer heilbaren bösartigen Erkrankung. Daran haben die in Europa durchgeführten Studien der Wilms Tumour Study Group der Society of Paediatric Oncology and Haematology (SIOP) einen wesentlichen Anteil.

Ziel der Arbeit war es, mit Hilfe von Daten aus den Studien SIOP 9, SIOP 93-01 und SIOP 2001 für den Wilms-Tumor unter Verwendung der logistischen Regression (in univariaten und multivariaten Analysen), dem Kaplan-Meier-Verfahren und der Cox-Regression bekannte Risikofaktoren zu verifizieren und neue Risikofaktoren und Risikomodelle zu identifizieren.

Auf Basis von 1434 Fällen (Stichtag 8. März 2005) wurde untersucht, welche histologischen Subtypen mit der jetzigen Therapiemethode eine sehr gute Prognose, eine relativ gute Prognose oder eine schlechte Prognose haben und ob ihre Einteilung in die jeweilige Risikogruppe gerechtfertigt ist. Es wurde das Ansprechen der einzelnen histologischen Subtypen aller drei Malignitätsgrade in Abhängigkeit des lokalen Stadiums auf die Chemotherapie untersucht und es wurde die Art des Therapiebeginns – präoperative Chemotherapie oder primäre Operation – bezüglich ihres Einflusses auf die Prognose verglichen. Ferner wurde geprüft, ob eine ständige Verbesserung von Studie zu Studie vorliegt.

Die Kernaussagen aufgrund der durchgeführten Analysen können wie folgt festgehalten werden. Die Prognose der Patienten in Bezug auf die Überlebenszeit und das rezidivfreie Überleben ist umso besser, je jünger sie sind (ein Alter über 2 Jahren ist ein 12-faches Risiko) und umso schlechter, je höher das lokale Stadium (4,3-faches Risiko) ist. Patienten ohne Metastasen haben eine bessere Prognose als solche mit Metastasen. Ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Rezidiven und Metastasen und für eine Verkürzung der Überlebenszeit stellt ein Tumolvolumen über 500ml, sowohl bei Diagnosestellung als auch nach präoperativer Chemotherapie, dar. Im Gegensatz zu bisher publizierten Analysen konnte die Größe der Risiken hier quantifiziert werden. Es besteht ein 2,5-faches Risiko in Bezug auf das Entwickeln eines Rezidivs oder einer Metastase und ein 3,9-faches Risiko für ein verkürztes Überleben.

Primäre Operation und präoperative Chemotherapie haben die gleiche Prognose für die Entwicklung eines Rezidivs oder einer Metastase und für das Überleben. Die Chemotherapie bietet aber im Gegensatz zur Operation wesentliche Vorteile. Es kann ein niedrigeres lokales Stadium erreicht werden („downstaging“), welches eine bessere Prognose aufweist. Durch einen frühzeitigen Beginn der Chemotherapie können eine Rückbildung und sogar eine Verhinderung des Auftretens von Metastasen erzielt werden. Die Abnahme des Tumolvolumens kann als Maß für das Ansprechen auf die Chemotherapie genutzt werden. Wird durch die präoperative Chemotherapie eine komplette Remission erreicht, ist die Prognose für das rezidivfreie Überleben mit 81,4% und das Gesamtüberleben mit 94,7% sehr gut. Für die einzelnen histologischen Subtypen ist das Spektrum für das Ansprechen auf die jeweilige Therapie aber unterschiedlich.

Als ein besonders ungünstiges Risikoprofil stellt sich die Kombination Alter über zwei Jahre, hohes lokales Stadium/Stadium III, diffuse Anaplasie und ein Tumolvolumen nach präoperativer Chemotherapie von über 500ml dar. Solche Risikoprofile sollen in Zukunft eine auf den individuellen Patienten ausgerichtete Therapie ermöglichen.

Es wurde bestätigt, dass die Durchführung der SIOP-Studien ab 1971 und die daraus entwickelten Therapieschemata zu einer deutlichen Verbesserung der Prognose – das rezidivfreie Überleben liegt bei 94% und das Gesamtüberleben bei 97,5% – von Patientinnen und Patienten mit einem Nephroblastom geführt haben.

Summary

The Wilms' is the most frequent malignant neoplasm of kidney in childhood. Today the disease may be cured nearly completely. The main reasons for this very good prognosis are refined therapeutic methods developed by the trials of the Society of Paediatric Oncology and Haematology (SIOP) since 1971.

The objectives of this thesis were the verification of well-known risk factors for the Wilms' tumour and the identification of new risk factors resp. risk profiles using data from the trials SIOP 9, SIOP 93-01, and SIOP 2001. The following statistical methods were applied: logistic regression, Kaplan-Meier analysis, and Cox-regression. 1434 cases were included (deadline 08.03.05).

The prognosis measured by overall, relapse-free and metastasis-free survival depending on

- histological subtypes,
- the kind of initial therapy (chemotherapy versus surgery), and
- stage and local stage

(and among others) has been evaluated.

The most important results are:

- As younger the patients, as better the prognosis (odds ratio = 12 for children older than 2 years compared with children younger than 2 years).
- As lower the local stage, as better the prognosis.
- Patients without metastases have a better prognosis than patients with metastases.
- The risk is high, if the tumour volume is more than 500ml (odds ratio = 2,5 for relapse-free survival, odds ratio = 3,9 for reduced overall survival).
- The kind of initial therapy does not influence the prognosis.
- If chemotherapy before surgery leads to complete remission (evaluated by tumour volume) the prognosis is very good (odds ratio = 2,9 for incomplete remission).

- The risk profile, consisting of local stage = III, metastasis in primary diagnosis, and tumour volume more than 500ml after initial chemotherapy, has a bad prognosis. This fact may be considered in planning the individual therapy.
- The continuous improvement of outcome in the course of the several SIOP trials could be verified. The event free survival increased from 89,6% (SIOP 9) to 92,5% (SIOP 93-01) to 95,9% (SIOP 2001).

2 Einleitung

2.1 Das Nephroblastom, synonym der Wilms-Tumor

2.1.1 Historische Bemerkungen

Das Nephroblastom (NB) ist der häufigste maligne Nierentumor im Kindesalter, welcher früher immer letal endete. Heute ist er aufgrund der Fortschritte und der interdisziplinären Zusammenarbeit in Anästhesie, Chirurgie, Strahlentherapie und Chemotherapie das Paradebeispiel einer bösartigen Erkrankung, welche heilbar ist.

1814 wurde zum ersten Mal das Nephroblastom von Rance als renale Neoplasie klassifiziert [Rance, 1814]. 1875 wurden einzelne Fallbeschreibungen von kindlichen Nierentumoren durch Cohnheim veröffentlicht [Cohnheim, 1875]. In seinem Werk von 1899 „Die Mischgeschwülste der Niere“ nahm der Heidelberger Pathologe und Chirurg Max Wilms detailliert dazu Stellung [Wilms, 1899]. Er arbeitete damals an der Charité in Berlin und aufgrund seiner Verdienste wurde das Nephroblastom zukünftig auch als Wilms-Tumor bezeichnet.

2.1.2 Epidemiologie

Die Inzidenz des Wilms-Tumors liegt bei Kindern unter 15 Jahren bei 9/100.000. Insgesamt sind 6% aller Malignome im Kindesalter Nephroblastome [Kaatsch et al., 1999]. Die Häufigkeit des Auftretens ist bei Mädchen etwas größer als bei Jungen. Weiterhin zeigen sich bei unterschiedlicher geographischer Herkunft sowie unterschiedlicher Rasse Differenzen bei der Inzidenz. Hierbei liegt die Rate in Europa und den USA deutlich über der Rate in asiatischen Ländern [Breslow et al., 1993]. Der Gipfel der Altersverteilung liegt zwischen dem 2. und 3. Lebensjahr. Kinder mit bilateralem Tumor – dies sind ca. 5 % – sind meistens jünger.

2.1.3 Ätiologie und Genetik

Die Wilms-Tumore treten in überwiegender Mehrzahl sporadisch auf, einige seltene familiär auftretende Erkrankungen haben jedoch wesentliche Erkenntnisse zur Onkogenese – so z. B. die „two-hit Hypothese“ von Knudson [Knudson et al., 1972] – und Entstehung begleitender Fehlbildungen beigetragen. Bei ca. 30% der Wilms-Tumoren findet sich molekulargenetisch auf Chromosom 11 eine Mutation oder Deletion der rezessiven Genloci WT1 (Wilms Tumor Gen 1) oder WT2 (Wilms Tumor Gen 2) [Reinhardt, 2004]. Einen Transkriptionsfaktor der normalen urogenitalen Entwicklung (Nierenentwicklung und gonadale Entwicklung) kodiert das Tumorsuppressorgen WT1 [Pelletier et al., 1991; Kreidberg et al., 1993], welches 1990 zum ersten Mal beschrieben wurde [Call et al., 1990; Gessler et al., 1990]. Beim WAGR-Syndrom und Denys-Drash-Syndrom (siehe unten) sowie bei einigen bilateralen Wilms-Tumoren wurden Keimbahnmutationen von WT1 entdeckt und erbrachten so das erste Hinweiszeichen auf die Mitwirkung eines Genes an der Entstehung des Nephroblastoms. Auf der Chromosomenbande 11p15-5 findet sich das Tumorsuppressorgen WT2, welches einerseits für die Entstehung des Wilms-Tumors andererseits auch für die Entstehung des Beckwith-Wiedemann-Syndrom mitwirkt [Reinhardt, 2004].

Weitere Wilms-Tumor-Kandidatengene werden lokalisiert auf den folgenden Chromosomen [Graf et al., 2003]:

- 16q (WT3),
- 17q12-q21 (WT4; FWT1) und
- 7q15-p11.2 (WT5).

Ultraschallkontrollen sollten deswegen regelmäßig bei folgenden Syndromen vorgenommen werden [Reinhardt, 2004]:

- Perlman-Syndrom:
 - Wilms-Tumor, Nephroblastomatose, bilaterale renale Hamartome, Makrosomie, Mikrognathie, Langerhans-Zell-Hyperplasie (Hyperinsulinismus), Hydrops fetalis, Corpus-callosum-Agnésie, unterbrochener Aortenbogen

- Denys-Drash-Syndrom:
 - Wilms-Tumor, Intersex-Syndrome, Nephropathie
- Wiedemann-Beckwith-Syndrom:
 - Wilms-Tumor, Hepatoblastom, Gonadoblastom, Hemihypertrophie, Makroglossie, Omphalozele, neonatale Hypoglykämie, Kardiomyopathie
- WAGR-Syndrom:
 - Wilms-Tumor, Aniridie, Genitalmissbildungen, geistige Retardierung
- Simpson-Golabi-Behmel-Syndrom:
 - Wilms-Tumor, Nierenzysten, Makrosomie, Makrozephalus, Makroglossie, Hypertelorismus, präaurikuläre Anhängsel, Herzfehler, Zwerchfellhernie, Polysplenie, Skelettfehlbildungen
- Neurofibromatose (Recklinghausen-Krankheit).

2.1.4 Pathogenese

Als Vorstufen eines Nephroblastoms können sowohl eine Nephroblastomose, sowie nephrogene Reste auftreten bzw. diagnostiziert werden [Carli et al., 1997]. Dabei ist als Definition der Nephroblastomose das diffuse oder multifokale Auftreten von nephrogenen Resten anzusehen, während unter „nephrogenen Resten“ alle dabei entsprechenden Läsionen zusammengefasst werden.

Die Nephroblastomose besteht aus Ansammlungen von embryonalen Zellen, die auch nach der 36. Schwangerschaftswoche weiterhin existieren [Beckwith et al., 1990; Beckwith et al., 1993], d.h. es liegt eine abnormale Persistenz von Zellen des renalen Blastems vor. Diese Zellen werden bei ca. 25-40% der Patienten mit einem Nephroblastom gefunden, während bei Kindern ohne Wilms-Tumor das Vorkommen solcher Zellen unter 1% liegt.

Je nach Lage im Nierenlobulus werden zwei Haupttypen der Nephroblastomose unterschieden: perilobulär und intralobulär. Weiter unterteilt wird in dormante („ruhende“), sklerosierte oder hyperplastische Reste, wobei zusätzlich noch adenomatöse Reste auftreten können. Grundsätzlich können alle Arten von nephrogenen Resten in der Niere vorkommen. Nephrogene Reste können entweder zu Narbengewebe umgebaut werden, also verschwinden oder mit fortschreitender Zeit in einen Wilms-Tumor übergehen.

2.1.5 Pathologie

Der histologische Aufbau des klassischen Wilms-Tumor ist triphasisch (aus allen drei Keimblättern) und setzt sich wie ein Mosaik aus blastemischen, epithelialen und stromalen Zellen zusammen [Riede et al., 2004]:

- Blastemische Komponente: Sie ist sehr zellreich und besteht aus zytoplasmaarmen, mitotisch aktiven Zellen mit kleinen hyperchromatischen Kernen.
- Epitheliale Komponente: Sie ist aus unreifen tubulären und glomerulären Gebilden zusammengesetzt.
- Stromale Komponente: Sie besteht aus primitiven Stromazellen in einem myxoid - fibrösen Gewebe, die sich in alle mesenchymalen Ausrichtungen wie Binde-, Muskel-, Knorpel-, Fett- und Nervengewebe weiter differenzieren können.

Aufgrund der Übereinstimmung zwischen histologischem Erscheinungsbild und Prognose werden drei Hauptgruppen des Wilms-Tumors unterschieden.

Diese sind:

- Tumoren mit niedriggradiger Malignität
- Tumoren mit intermediärer Malignität und
- Tumoren mit hochgradiger Malignität.

Eine weitere Unterscheidung in der histologischen Einteilung besteht noch zwischen primär operierten Nephroblastomen und denen nach präoperativer Chemotherapie (siehe Tabelle 1, Seite 9). Darüber hinaus ist neben der exakten histologischen Subtypisierung eine sichere Stadieneinteilung (siehe Tabelle 2, Seite 9) absolut notwendig [Muianich et al., 2006].

A. Tumoren nach präoperativer Chemotherapie	B. Primär resezierte Tumoren
<p>1. Low-risk-Gruppe (niedrige Malignität):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mesoblastisches Nephrom • Zystisches, partiell differenziertes Nephroblastom • Komplette nekrotisches Nephroblastom 	<p>1. Low-risk-Gruppe (niedrige Malignität):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mesoblastisches Nephrom • Zystisches, partiell differenziertes Nephroblastom
<p>2. Intermediate-risk-Gruppe (Standardrisikotyp):</p> <ul style="list-style-type: none"> • NB – epithelialer Typ • NB – stromareicher Typ • NB – Mischtyp • NB – regressiver Typ • NB mit fokaler Anaplasie 	<p>2. Intermediate-risk-Gruppe (Standardrisikotyp):</p> <ul style="list-style-type: none"> • NB – epithelialer Typ • NB – stromareicher Typ • NB – blastemreicher Typ • NB – Mischtyp • NB – regressiver Typ • NB mit fokaler Anaplasie
<p>3. High-risk-Gruppe (hohe Malignität):</p> <ul style="list-style-type: none"> • NB – blastemreicher Typ • NB mit diffuser Anaplasie • Klarzellensarkom der Niere (CCSK) • Rhabdoidtumor der Niere (MRTK) 	<p>3. High-risk-Gruppe (hohe Malignität):</p> <ul style="list-style-type: none"> • NB mit diffuser Anaplasie • Klarzellensarkom der Niere (CCSK) • Rhabdoidtumor der Niere (MRTK)

Tabelle 1: Klassifikation der Nierentumoren im Kindesalter aus [Graf et al., 2003]

Stadium	Ausdehnung
Stadium I	Der Tumor ist auf die Niere beschränkt, die Tumorkapsel wird nicht überschritten. Der Tumor kann vollständig entfernt werden.
Stadium II	Der Tumor überschreitet die Tumorkapsel. Der Tumor kann vollständig entfernt werden. Lymphknoten sind nicht befallen.
Stadium III	Unvollständige Tumorentfernung bei Fehlen hämatogener Metastasen. Befall regionaler Lymphknoten.
Stadium IV	Fernmetastasen, insbesondere in Lunge, Leber, Knochen und Gehirn.
Stadium V	Bilaterales Nephroblastom

Tabelle 2: Stadieneinteilung des Nephroblastoms aus [Graf et al., 2003]

2.1.6 Differenzialdiagnose

Das Neuroblastom stellt die wichtigste Differenzialdiagnose zum Nephroblastom dar. Neben der Bildgebung mit Einschluss der MIBG (123-Jod-Metajodbenzylguanidin)-Szintigraphie ist die Untersuchung des Urins auf Katecholamine richtungsweisend. Das Nephroblastom ummauert die großen Gefäße in der Bildgebung nicht. Um einer Infiltration mit Neuroblastomzellen ausschließen zu können, ist bei unsicherer Abgrenzung eine Punktion des Knochenmarks angezeigt [Graf et al., 2003]. Des Weiteren sollte man an etwaige andere gutartige und bösartige abdominale Raumforderungen denken. In 7% der Fälle handelt es sich um histologisch benigne Varianten des Wilms-Tumors, die eine unterschiedliche Therapie erfordern bzw. eine unterschiedliche Prognose haben und sogar allein durch eine Operation geheilt werden. Auch entzündliche Nierenerkrankungen können gelegentlich einen Tumor vortäuschen; hier sollte man vor allem an die xanthogranulomatöse Pyelonephritis denken, die genau wie der Nierenabszess mit Fieberepisoden einhergehen kann. Untersuchungen des Urins können dabei zur Differenzierung Hilfestellung leisten [Gutjahr, 1993].

Andere abzugrenzende maligne Tumore sind [Graf et al., 2003]:

- Das Lymphom der Niere: Es stellt sich in der Bildgebung typischerweise homogen dar (nativ und nach Kontrast).
- Das Nierenzellkarzinom: Es muss insbesondere bei Jugendlichen über 16 Jahre daran gedacht werden.
- Die Histiozytosis X.
- Das Teratom.
- Das Ganglioneurom.

Nicht zu vergessen sind aber auch benigne Neubildungen bzw. Läsionen, wie [Graf et al., 2003]:

- Zystisches Nephrom,
- Hamartom,
- Nierenzysten und
- Hämatom.

2.1.7 Klinik

Wilms-Tumore treten typischerweise ohne Schmerzen in Erscheinung. Als Hauptsymptom und erstes klinisches Zeichen eines Nephroblastoms steht der asymptomatische palpable, sichtbare abdominale Tumor. Bei ansonsten unauffälligem Kleinkind berichten die Eltern, insbesondere die Mutter, über einen „dicken oder harten Bauch“, welcher noch völlig normal in den Tagen zuvor gewesen sei. Gelegentlich wird die tumorbedingte Vorwölbung als „besonders gutes Gedeihen“ verkannt.

Bei der U3- und U4-Vorsorgeuntersuchung werden ca. 10% aller Nephroblastome ausschließlich durch Palpation des Pädiateurs bei sonstiger Beschwerdefreiheit entdeckt. Die indolente Schwellung ist mit ca. 60% als erstes Zeichen am häufigsten (siehe Tabelle 3, Seite 11). Ein Befall der kontralateralen Seite wird bei bilateralen synchronen Wilms-Tumoren meist erst im Rahmen der stationären Ganzkörperuntersuchung verifiziert und nicht durch Tasten zweier unabhängiger Tumoren im Abdomen, da in der Regel unterschiedlich große Raumforderungen vorliegen.

Allgemeinsymptome wie Fieber, Schwäche und Müdigkeit kommen überwiegend bei weiter fortgeschrittener Erkrankung vor. Sie ist bei Wilms-Tumoren sehr viel seltener als z.B. bei Neuroblastomen.

Symptom	Häufigkeit in %
Asymptomatische Tumorschwellung	61,6
Hämaturie	15,1
Zufallsbefund bei Vorsorge	9,2
Obstipation	4,3
Gewichtsverlust	3,8
Harnwegsinfekt	3,2
Diarrhoe	3,2
Diagnose bei Trauma	2,7
Nausea, Erbrechen, Schmerz, Hernie, Pleuraerguß, hoher Blutdruck	selten

Tabelle 3: Erstsymptome bei Diagnose eines Nephroblastoms [Gutjahr et al., 1990]

2.1.8 Diagnostik

Aufgrund der Tatsache, dass für das Nephroblastom keine spezifischen Tumormarker bekannt sind und dass bei lokal beschränktem Tumor die Laborparameter meist ohne auffälligen Befund bleiben (lediglich im höheren Stadium sind Entzündungswerte erhöht und in beschriebenen Fällen wurde vermehrt Erythropoetin im Blut nachgewiesen), ist das Abtasten des Bauchbereiches die Basis der Diagnostik. Der Arzt sollte die Palpation möglichst vorsichtig durchführen, da die Gefahr eines Risses der Tumorkapsel besteht. Ist die Diagnose eines Bauchtumors gesichert, sollte die Überweisung in ein kinderonkologisches Zentrum erfolgen [Graf et al., 2003]. Die Diagnose kann durch bildgebende Verfahren bestätigt werden. Notwendig hierzu sind ein abdomineller Ultraschall und ein weiteres bildgebendes Schnittverfahren (Computertomographie/CT oder bevorzugt die Magnetresonanztomographie/MRT). Im Ultraschall wird der Tumor bei entsprechender (hier leberähnlichen) Schalldichte vermessen und durch die weiterführenden Verfahren die Zuordnung zu den Nieren sichergestellt, sowie beobachtet, ob andere Organe (wie z.B. das Zwerchfell oder die Vena Cava), die andere Niere oder bereits Lymphknoten befallen sind. Zum Schluss sollten noch mit Hilfe eines Röntgenthorax oder eines Spiral-CTs Metastasen in der Lunge ausgeschlossen werden und mit Untersuchung der Kreatininclearance die Funktion der Nieren überprüft werden. Ist die Eindeutigkeit der Diagnose gegeben, so ist bei Kindern über 6 Monaten und unter 16 Jahren keine primäre Tumorbiopsie notwendig.

Folgendes Ablaufdiagramm zeigt das Vorgehen zur Diagnostik von Nierentumoren aus [SIOP 2001/GPOH, 2003]:

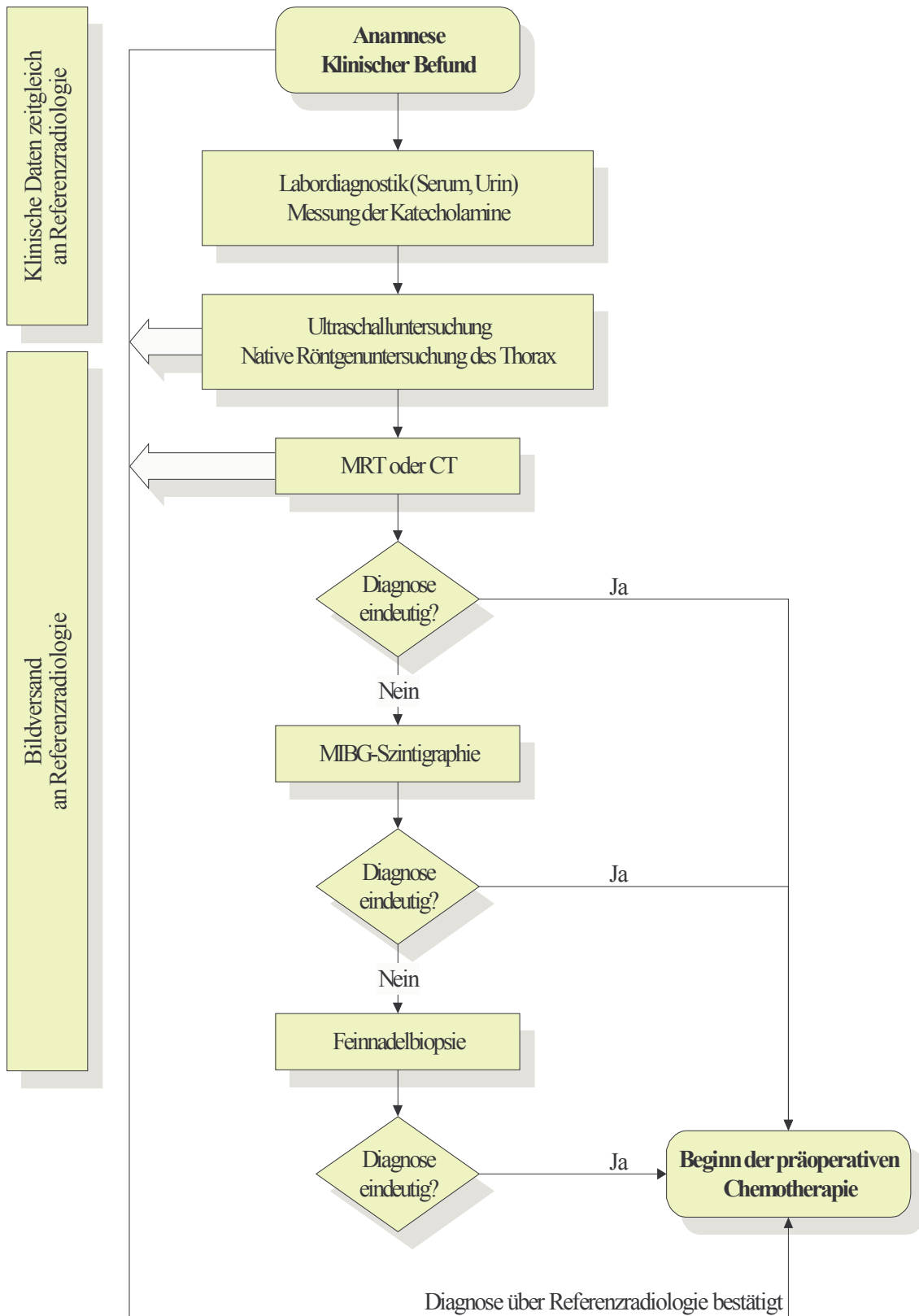


Abbildung 1: Ablaufdiagramm zur initialen Diagnostik

2.1.9 Therapie

Im Grundsatz wird hierbei zwischen zwei Ansätzen unterschieden: die National Wilms' Tumor Study (NWTS, USA) präferiert ein primär operatives Vorgehen, während die International Society of Pediatric Oncology (SIOP) und die Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH) einen präoperativen chemotherapeutischen Ansatz verfolgen [Graf et al., 2000; Green et al., 1995].

Durch Erkenntnisse Anfang der 70er Jahre in prospektiven Studien der NWTS und SIOP sind die Grundlagen heutiger Therapiestudien geschaffen worden. Hauptsächlich werden in der Chemotherapie Vincristin und Actinomycin D zur Behandlung des Nephroblastoms eingesetzt. Bei höheren Stadien und hoher Malignität kommen Anthrazykline zum Einsatz. Außerdem sind bei hoher Malignität und im Rezidiv Etoposid, Carboplatin und Alkylantien (Cyclophosphamid, Ifosfamid) wichtige Medikamente. Bei der präoperativen Chemotherapie ist eine deutliche Reduktion des Tumolvolumens zu erzielen und die Gefahr einer Tumorroptur wird gesenkt. In erster Linie ist das Ansprechen vom histologischen Subtyp abhängig [Graf et al., 2000]. Auf Basis von operativem Stadium und histologischem Grading erfolgt die postoperative Behandlung bzw. die postoperative Chemotherapie [Graf et al., 2000].

Relativ selten ist die Operation eines Wilms-Tumors mit Komplikationen verbunden, sehr selten handelt es um einen notfallmäßigen Eingriff wie bei traumatischer oder spontaner Tumorroptur. Es ist fast immer ein elektiver Eingriff [Godzinski et al., 1998; Ritchey et al., 1992]. Grundsätzlich ist der Tumor onkologisch radikal zu entfernen. Gleichzeitig muss zuverlässig die Ausbreitung des Tumors festgestellt werden, um die postoperative Therapie sicher und in möglichst niedriger Intensität planen zu können.

2.1.10 Prognose

In den letzten Jahrzehnten hat sich die Prognose dieses Tumors deutlich verbessert [Metzger et al., 2005]. Die interdisziplinäre Zusammenarbeit und prospektive multizentrische Studien haben einen wesentlichen Teil dazu beigetragen.

Da die entsprechende fachliche Kompetenz in kideronkologischen Zentren anzutreffen ist, sollte die Therapie in diesen erfolgen. Auch Untersuchungen auf molekulargenetischer Ebene werden in Zukunft immer mehr an Bedeutung gewinnen, da sie eine spezifische und gezielte Individualbehandlung des Nephroblastoms ermöglicht und zur weiteren prognostischen Verbesserung und zur Verhinderung von Spätschäden eingesetzt werden kann. Einer Strahlenbehandlung müssen sich etwa 18% der Kinder unterziehen und 90% der an einem Wilms-Tumor erkrankten Kinder können auf lange Sicht bei entsprechender kompetenter Therapie ohne schwerwiegende Nebenwirkungen geheilt werden [Graf et al., 2003].

2.2 Stand der Forschung

2.2.1 Allgemeines

Um eine optimale Behandlung für Patientinnen und Patienten mit einem Wilms-Tumor ermöglichen zu können, werden seit 1971 die SIOP-Studien durchgeführt. Aktuelle Studie ist seit 2001 bis heute die SIOP 2001/GPOH-Studie. Die SIOP-Studien entwickeln dabei zuverlässige Therapieverfahren, die sich als wirksam erwiesen haben und setzen diese in Form von Therapieprotokollen um. Sie bilden dabei die Basis der Nephroblastombehandlungen in Europa und einigen anderen Länder, während in Nordamerika die National Wilms' Tumor Study Group (NWTSG) und in England die United Kingdom Children's Cancer Study Group (UKCCSG) diese Aufgabe übernehmen. Es handelt sich dabei um prospektive randomisierte Studien. Nicht zuletzt aufgrund der verschiedenen in Studien zusammenarbeitenden Fachrichtungen wie Kinderonkologen, Kinderchirurgen und Strahlentherapeuten ist das Nephroblastom zu einem heilbaren Tumor in der ganzen Welt geworden.

2.2.2 Vorläuferstudien in Europa, USA und England

Folgende Studien in den einzelnen Ländern sind Vorläuferstudien in Bezug auf die aktuelle Studie SIOP 2001/GPOH.

Die Studien in Europa sind (siehe Tabelle 4, Seite 17):

- SIOP 1
- SIOP 2
- SIOP 5
- SIOP 6
- SIOP 9
- SIOP 93-01.

Die Studien in Nordamerika sind (siehe Tabelle 5, Seite 17/18):

- NWTS 1
- NWTS 2
- NWTS 3.

Die Studien in Großbritannien sind (siehe Tabelle 6, Seite 18):

- UKW 1
- UKW 2.

Name, Zeitraum, Anzahl (n)	Fragestellung (randomisierte Studie, wenn nicht anders angegeben)	Ergebnisse	Literatur
SIOP 1, 1971-74, 398	1. Präoperative Bestrahlung vs. Primäre OP 2. Ein vs. Mehrere postoperative Kurse ACT-D	1. Vorbehandlung reduziert Anzahl der Tumorrup-turen und führt zu einem „downstaging“ 2. Mehr ACT-D in der post-operativen Therapie ohne Prognoseverbesserung	[Lemerle et al., 1976]
SIOP 2, 1974-76, 138	Nicht randomisierte Studie. 86 Patienten erhielten präoperative Bestrahlung plus 5 Tage ACT-D, 52 Patienten wurden primär operiert.	Bestätigung der Ergebnisse der SIOP 1 Studie. Auch kleine Tumoren ruptieren bei primärer Operation häufig.	[Voûte et al., 1978]
SIOP 5, 1977-79, 397	PräOP ChT mit VCR und ACT-D vs. präoperative Bestrahlung plus ACT-D	Gleiche Wirksamkeit bezüglich der Stadienverteilung und der Prognose.	[Lemerle et al., 1983]
SIOP 6, 1980-87, 1095	1. Stadium I: 17 Wochen vs. 38 Wochen postoperative Therapie mit VCR und ACT-D 2. Stadium II N: 20 Gy vs. lokale Bestrahlung 3. Stadium II N +/- III: Doxorubicin vs. intens. VCR	1. Kein Unterschied in der Prognose. 2. Kein Unterschied in der Prognose. 3. Unterschied im DFS, nicht im Gesamtüberleben.	[Tournade et al., 1993]
SIOP 9, 1987-91, 852	4 Wochen vs. 8 Wochen präoperative ChT.	Verlängerung der präoperativen ChT führt zu weiterer Tumolvolumenreduktion, aber nicht zu günstigerer Stadieneinteilung.	[Tournade et al., 2001]
SIOP 93-01, 1993-01, 2162	1 Kurs vs. 3 Kurse VCR plus ACT-D im Stadium I bei intermediärer Malignität und Anaplasie.	Kurzer und langer post-operativer Therapiearm haben die gleiche Prognose.	[de Kraker et al., 2003]

Tabelle 4: Übersicht über die bisher durchgeführten multizentrischen prospektiven Studien der SIOP [Graf et al., 2004]

Name, Zeitraum, Anzahl (n)	Ergebnisse	Literatur
NWTS 1, Okt.1969-Dez.1973, 606	1. Radiotherapie ist für selektierte Patienten effektiv. 2. Kombination von VCR und ACT-D ist besser als Einzelgabe.	[D'Angio et al., 1976]

Name, Zeitraum, Anzahl (n)	Ergebnisse	Literatur
NWTS 2, Jun.1975-Juli1978, 755	1. Eine lange postoperative Therapie im Stadium I führt zu einer besseren Prognose. 2. Doxorubicin ist ein wirksames Medikament beim Nephroblastom.	[D'Angio et al., 1981]
NWTS 3, Mai1979-Mai1985, 2496	In niedrigen Stadien ist eine kurze postoperative Bestrahlung ausreichend. Zur Bestrahlung werden keine hohen Dosen benötigt. Doxorubicin trägt zur Prognoseverbesserung in hohen Stadien bei. Cyclophosphamid führt zu keiner Prognoseverbesserung bei ungünstiger Histologie und Stadium IV.	[D'Angio et al., 1989]
Aug.1986-Sept.1994, 2402	Sowohl eine kurze Therapiedauer, als auch die unterschiedlichen Applikationsformen der Medikamente („standard vs. pulse intensiviert“) sind gleich effektiv. Hierdurch entstehen deutlich niedrigere Behandlungskosten.	[Green et al., 1998a]; [Green et al., 1998b]

Tabelle 5: Übersicht über die bisher durchgeführten Studien der NWTS

Name, Zeitraum, Anzahl (n)	Ergebnisse	Literatur
UKW 1, 1980-1986, 384	1. Prognose für Stadium I günstige Histologie ist identisch mit der Prognose der Stadien NWTS 2-4 bei Vermeidung von ACT-D. 2. Ähnliche Prognose der Stadien II und III im Vergleich zu NWTS 2 und 3. 3. Ungünstige Prognose für Stadium IV ist über die niedrigere Anzahl von Patienten mit Bestrahlung der Lunge (4/ 40) im Vergleich zum NWTS-Behandlungsplan zu sehen.	[Pritchard et al., 1995]
UKW 2, 1986-1991, 448	1. Prognose für Stadium I bleibt auch mit nur 10 postoperativen Gaben von VCR ausgezeichnet. 2. Im Stadium II ist Zweimitteltherapie (ACT-D/VCR) ausreichend und auf lokale Bestrahlung kann verzichtet werden. 3. Verbesserung der Prognose im Stadium IV, wobei diese immer noch schlechter ist als im NWTS-Stadium. Mögliche Ursache könnte die bei nicht allen Patienten durchgeführte Lungenbestrahlung (37/60) sein.	[Mitchell et al., 2000]

Tabelle 6: Übersicht über die bisher durchgeführten Studien der UKCCSG

2.2.3 SIOP 2001/GPOH

Bei der SIOP 2001/GPOH handelt es sich um die aktuelle prospektive, randomisierte multizentrische Therapieoptimierungsstudie. Sie setzt damit konsequent die Reihe der vorangegangenen SIOP-Studien fort. Die Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH) hat ihr gesamtes Patientenmaterial dabei in die internationale SIOP-2001-Studie eingebracht, dies entspricht etwa $\frac{1}{4}$ der Patienten aus der SIOP 2001/GPOH Studie. Die Therapieoptimierungsstudie SIOP/GPOH benutzt dabei als Basis die Ergebnisse der SIOP-, NWTS- und UKCCSG-Studien. Damit ist eine Zusammenarbeit auf nationaler und internationaler Ebene gegeben, sodass größtmögliche Datensammlungen von Patienten mit gleicher Grunderkrankung erhoben werden konnten. Diese Daten ermöglichen durch die Studie wertvolle Aussagen in Bezug auf die Prognose für die Patienten, sowie zur Findung neuer Risikofaktoren.

2.2.3.1 Ziele

Folgende Zielsetzungen hat sich die Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie gesetzt [SIOP 2001/GPOH, 2003]:

- Stratifikation der Therapie nach dem individuellen Risiko des Patienten
 - Verbesserung der Prognose durch Therapieintensivierung für
 - Patienten mit einem blastemreichen Subtyp nach präoperativer Chemotherapie.
 - Patienten mit einem Tumor über 500 ml nach präoperativer Chemotherapie und intermediärer Malignität (Ausnahme: epithelreiche, stromareiche und blastemreiche Subtypen) (nur GPOH).
 - Minimierung akuter Toxizität und Spätfolgen ohne die Prognose zu verschlechtern durch Therapiereduktion für
 - Patienten mit fokaler Anaplasie.
 - Patienten mit Stadium I, intermediäre Malignität.
 - Patienten mit Stadium II und III, intermediäre Malignität durch Randomisation von Doxorubicin.

- Überprüfung der Hypothese, dass auf Doxorubicin in der Behandlung von Patienten mit intermediärer Malignität im Stadium II und III verzichtet werden kann (prospektive Randomisation).
- Prospektive Evaluation von Laborparametern für eine myokardiale Schädigung durch Anthrazykline. Laborparameter sind hier Troponin, BNP und maximale Konzentration von Doxorubicin.
- Analyse verschiedener histologischer Komponenten des Nephroblastoms auf ihre prognostische Relevanz. Insbesondere werden dabei folgende Punkte untersucht:
 - Bestätigung der ungünstigen Prognose des blastemreichen Subtyps nach präoperativer Chemotherapie.
 - Kann die Prognose des blastemreichen Subtyps durch Therapieintensivierung verbessert werden?
 - Untersuchung der Hypothese, dass der epithelreiche und stromareiche Subtyps eine günstige Prognose besitzen.
- Prospektive Untersuchung der prognostischen Bedeutung des Tumorzvolumens nach präoperativer Chemotherapie und die Beziehung zum histologischen Subtyp.
- Prospektive Untersuchung der prognostischen Bedeutung des Tumorgewichtes zum Zeitpunkt der Nephrektomie und die Beziehung zum histologischen Subtyp.
- Reduktion der Anzahl von Medikamentengaben, stationärer Aufenthalte und damit Versuch der Kostenreduktion.

- Sammlung von Tumormaterial zur Durchführung molekularbiologischer Untersuchungen, um neue Risikofaktoren zu finden. Dabei sollen insbesondere folgende Punkte bearbeitet werden:
 - Korrelation von LOH 16q, 1p, 22q und anderer chromosomaler Abberation mit:
 - dem rezidivfreien Überleben (RFS) und dem Gesamtüberleben von Kindern mit einem Nephroblastom,
 - anderen Faktoren (klinische Merkmale, Histologie, Tumolvolumen).
 - Unterstützung des Teilprojektes G „Molekularbiologische Marker bei embryonalen Tumoren“ des Kompetenznetzes Pädiatrische Onkologie und Hämatologie.

2.2.3.2 Therapieverfahren

Das Ziel der Therapie ist wie nachfolgend: Behandelt wird unter kurativer Absicht und dies unabhängig vom Stadium des Nierentumors und des histologischen Subtyps. Einzig Kinder unter sechs Monaten werden primär operiert, wenn der Verdacht auf einen Wilms-Tumor besteht. In den anderen Fällen wird präoperativ chemotherapiert, um den Tumor zu verkleinern, eine Tumorruptur zu verhindern sowie eine Fernmetastasierung zu unterdrücken. Sollten Tumoren mit hoher Malignität und in fortgeschrittenen Stadien vorliegen, so ist eine Heilung möglich, indem eine postoperative Chemotherapie und/oder Bestrahlung durchgeführt wird.

Abbildung 2 gibt eine Therapieübersicht nach SIOP 2001/GPOH:

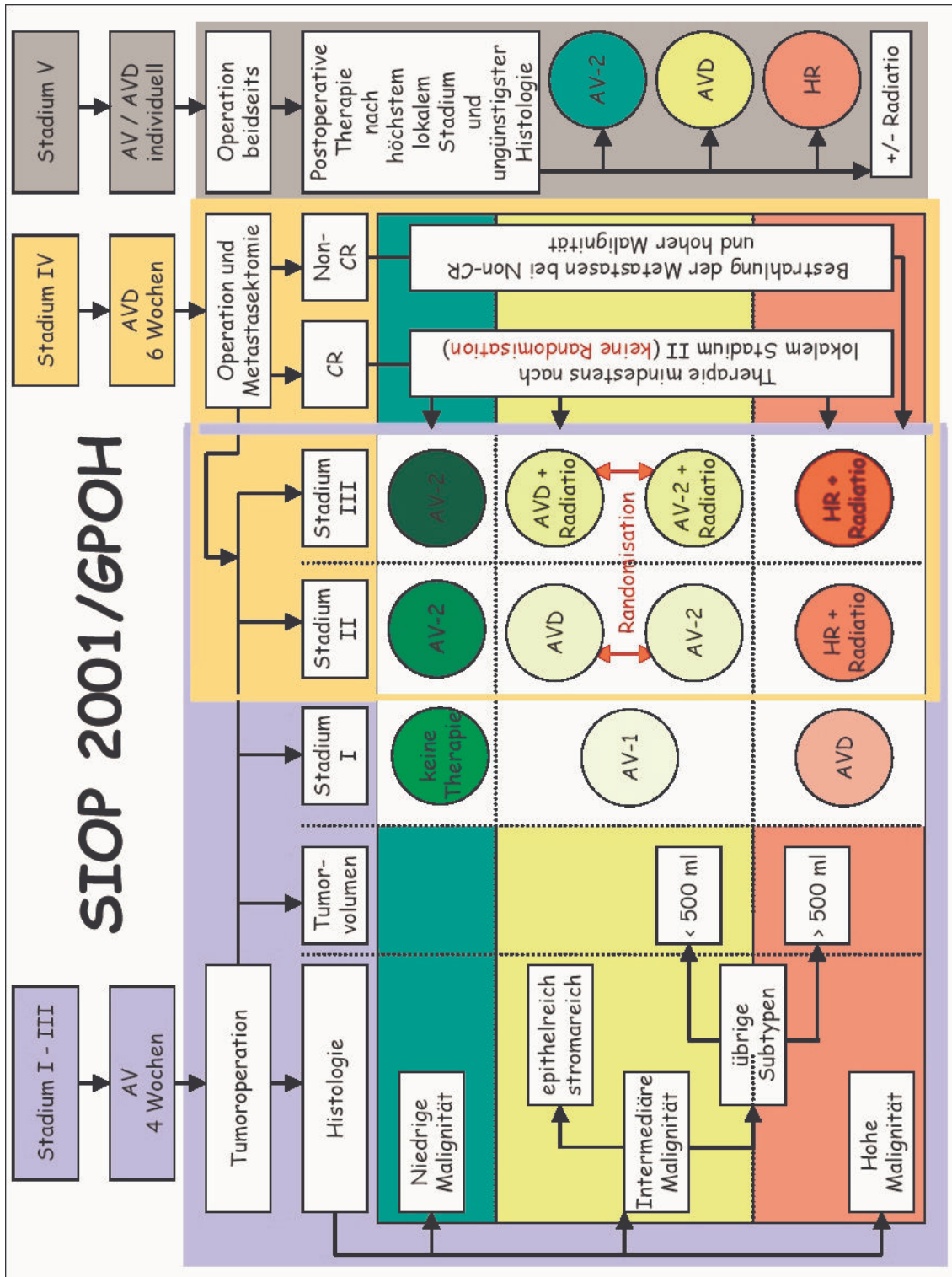


Abbildung 2: Therapieübersicht bei Nephroblastom aus [SIOP 2001/GPOH, 2003]

2.2.3.3 Prognose

Folgende prognostische Faktoren wurden in letzter Zeit beschrieben [Reinhardt, 2004]:

- In erster Linie hängt zurzeit die Prognose der Wilms-Tumoren vom Stadium bei Therapiebeginn ab, sowie vom Alter des Patienten und dem histologischen Typ.
- Bei 90% der Patienten ist im Stadium I und Stadium II eine Heilung zu erreichen, im Stadium III sinkt die Rate auf 70% und im Stadium IV auf 60%.
- Sind die Kinder jünger wie sechs Monate, haben sie die beste Prognose. Die Überlebensrate ist bei starker epithelialer Differenzierung größer als bei undifferenzierten Tumoren.
- Subtypen mit ungünstiger Prognose können durch die Gabe von zusätzlichen Zytostatika eine verbesserte Therapie erfahren.
- Das Risiko für ein Lokalrezidiv oder eine Fernmetastase ist drei Jahre nach Nephrektomie unter 10% gesunken.
- Sind bilaterale Nephroblastome optimal behandelt, haben sie eine Langzeitremissionsrate von 70%.
- Sind die Patienten älter als sechs Jahre, sinkt die Prognose merklich ab und auch bei Erwachsenen im Stadium I und einem histologisch günstigen Befund besteht eine zweifelhafte Prognose [Gutjahr et al., 1992; Zugor et al., 2007].

2.2.3.4 Folgeschäden

Wurde bei den Patienten eine Tumorbettbestrahlung vorgenommen, so ist noch nach etlichen Jahren mit Folgeschäden zu rechnen. Bei 75% der Tumorbettbestrahlten Patienten treten Skoliosen auf, meist in der größten Wachstumsphase, weswegen man sehr oft die ganzen Wirbelkörper in das Strahlenfeld einbezieht. Bei 25% der Patienten entstehen Kyphosen. Weitere Veränderungen des Skelettes sind Osteochondrome im Bestrahlungsfeld und eine einseitige Hypoplasie der Beckenschaufel [Pfeil et al., 1986; Thomas et al., 1983]. Werden große Flächen des Abdomens bestrahlt, kann eine akute Enteritis die Folge sein und bei Mädchen auf lange Sicht Sterilität. Werden die Nieren mit mehr als 20Gy bestrahlt, muss immer ein progressives Nierenversagen mit in Betracht gezogen werden [Reinhardt, 2004].

In einzelnen Fällen kann sich auch bei sehr viel kleineren Dosen eine Strahlennephritis ausbilden und dies noch 20 Jahre nach Therapieende. Kommen bei Patienten primäre und sekundäre Metastasen vor, können nach lokaler Bestrahlung Spätveränderungen der Lungen (Strahlenfibrose) und Brustwand (Hypoplasie, Asymmetrie, Pectus excavatum, Pectus carinatum) die Folge sein. Werden die Patienten mit Anthrazyklin behandelt, kann sich nach Therapieende noch nach 10 Jahren eine Kardiomyopathie zeigen. Nicht zu erwarten, ist ein gehäuftes Auftreten von Zweitmalignomen. Das Vorkommen liegt um 1% [Vujanic et al., 2002].

2.2.3.5 Verlaufskontrollen

Nachfolgeuntersuchungen müssen auf lange Sicht geplant werden, um rechtzeitig ein Rezidiv oder das Erscheinen von Zweittumoren zu erkennen. Des Weiteren müssen Spätschäden bedacht werden [Reinhardt, 2004].

Neben der alle zwei Monate eingehenden körperlichen Untersuchung und der jährlichen sozialen Anamnese sind regelmäßig (in Klammern angegebene Intervalle gelten für das erste Nachsorgejahr)

- Kreatinin (alle 2 Wochen),
- Harnsäure (alle 4 Wochen),
- Urinstatus (alle 4 Wochen),
- Blutdruck (alle 2 Monate),
- Ultraschall des Abdomens (alle 2 Monate),
- Ultraschall der Leber (alle 2 Monate),
- Ultraschall der Milz (alle 2 Monate),
- Ultraschall der Lymphknoten (alle 2 Monate) und
- Röntgenkontrollen des Thorax (alle 2 Monate)

anzufertigen.

2.3 Fragestellungen und Ziel der Arbeit

In dieser Arbeit sollen folgende Analysen durchgeführt werden:

- Bestätigung bekannter Risikofaktoren (z.B.: hohes Stadium oder ungünstiger histologischer Typ),
- Identifizierung bzw. Ausschluss neuer oder vermuteter Risikofaktoren (z.B.: komplette bzw. inkomplette Remission nach präoperativer Chemotherapie oder hohes Tumolvolumen nach präoperativer Chemotherapie),
- Ermittlung von Risikoprofilen durch unterschiedliche Kombinationen aus den zuvor ermittelten Risikofaktoren.

Diese Fragestellungen sollen mit den Methoden der logistischen Regression (sowohl in univariaten Analysen als auch in multivariaten Analysen) und der Cox-Regression beantwortet werden.

- Wie gut ist das Outcome in Abhängigkeit der einzelnen histologischen Subtypen aller drei Malignitätsgrade und des jeweiligen Stadiums?
- Gibt es Unterschiede im Outcome zwischen präoperativer Chemotherapie und primärer OP?
- Wird eine ständige Verbesserung der Wilms-Tumor-Behandlung von Studie zu Studie (hier SIOP) erzielt?
- Welche Risikoprofile lassen sich für die jeweiligen histologischen Subtypen ableiten?

Diese Fragestellungen sollen unter Verwendung des Kaplan-Meier-Verfahrens beantwortet werden.

Die Zielgrößen sind einmal die Überlebenszeit und zum anderen das rezidivfreie Überleben in Bezug auf die Entwicklung des ersten Lokalrezidivs bzw. Metastase.

Die Erkenntnisse aus diesen Analysen sollen letztlich eine weitere Optimierung der Behandlung und Therapie von Patientinnen und Patienten mit einem Nephroblastom ermöglichen.

3 Methoden und Material

3.1 Datenverarbeitung

3.1.1 Datenextraktion

Die Daten wurden von der Klinik für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie des Universitätsklinikums des Saarlandes (UKS) zur Verfügung gestellt. Als Quelle diente die Datenbank des Deutschen Kinderkrebsregisters, Langenbeckstrasse 1 in 55101 Mainz. Dieses existiert seit 1980 und ist ein wichtiger Bestandteil der Dokumentation kindlicher Krebserkrankungen. Mit dem Deutschen Kinderkrebsregister arbeiten die behandelnden Kliniken eng zusammen, d.h., dass personenbezogene und medizinische Daten an dieses übermittelt und dort elektronisch verarbeitet werden. Die Auswertungen erfolgen unter voller Wahrung der ärztlichen Schweigepflicht und des Datenschutzes. Nach den gesetzlichen Bestimmungen ist dazu eine schriftliche Einwilligung nötig, welche freiwillig ist und jederzeit widerrufen werden kann, ohne dass dadurch Nachteile entstehen.

Im Einzelnen wurden folgende Datensätze (Stichtag 8. März 2005) exportiert und in EXCEL-Tabellen gespeichert:

- 1 Datensatz (dieser wird im folgenden als Grunddatensatz bezeichnet) mit Daten folgender Studien:
 - SIOP 9/GPO,
 - SIOP 93-01/GPOH,
 - SIOP 2001/GPOH.

Die interne Patientenummer (SIOP-Nummer) der jeweiligen Studie ist der primäre Schlüssel. Dabei gilt:

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

Dieser Datensatz enthält Daten aus verschiedenen Meldebögen, die in der Therapieoptimierungsstudie zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit einem Nephroblastom (siehe Kapitel 8.2) entwickelt wurden.

Diese sind:

- F1 Ersterhebung
- F2a, b, c Präoperative Chemotherapie und Toxizität
- F3a, b Operationsbögen
- F3a_K Operative Komplikationen
- F4 Pathologiebogen
- F5 Randomisationsbogen
- F6 Postoperative Radiotherapie
- F7 Postoperative Chemotherapie und Toxizität
 - F7a Therapie AV-1
 - F7b Randomisationspatienten
 - F7c AVD und AV-2
 - F7d VP16/CARBO/CYCLO/DOX
 - F7c4 AVD, Stadium IV
 - F7d4 VP16/CARBO/CYCLO/DOX, Stadium IV
 - F7e Regime 1, primäre OP
 - F7f Regime 2, primäre OP
 - F7g Regime 3, primäre OP
 - F7h Regime 4, primäre OP
 - F7x individuelle Therapie
- F8a, b Kardiotoxizität, serious adverse events
- F9 Stuserhebung („follow-up“)

- 1 Datensatz mit Rezidivdaten (z.B. Eintritt des ersten Rezidivs)
- 1 Datensatz mit Todesdaten (z.B. Eintritt des Todes des Patienten während des „follow-up“)
- 1 Datensatz mit Nachbeobachtungsdaten (z.B. Auftreten von Metastasen)
- 1 Datensatz mit Angaben zur Überlebenszeit
- 1 Datensatz mit den Namen der Variablen und der entsprechenden Codierung (siehe Kapitel 8.1)

3.1.2 Datenzusammenführung

Die einzelnen EXCEL-Dateien wurden in das statistische Auswertungsprogramm SPSS übernommen. Dann wurden folgende Einzelschritte zur Erstellung des Rohdatengesamt-satzes vollzogen und die einzelnen Dateien miteinander verkettet, dies waren:

- Es wurden nur Patienten mit einseitigem Wilms-Tumor der Stadien I bis IV ausgewählt.
- Es wurde nach höchster vorliegender Pathologie-Stufe ausgewählt, d.h. es wurden histologische Befunde in folgender absteigender Reihenfolge beibehalten und die ausgesonderten Daten zur Kontrolle gespeichert. Es gilt: histologische Diagnose des Panels vor Referenzpathologie vor lokalem Pathologen. Damit wurde eine optimale Vollständigkeit der Daten erreicht, wie z.B. für Angaben zum Durchmesser oder Gewicht des Tumors.

- Es wurden alle histologischen Befunde (Histotyp, siehe Einteilung unten) ausgeschlossen, die kein Wilms-Tumor waren.

Es lagen folgende Einteilungen im Grunddatensatz vor:

- 1) niedrige Malignität – mesoblastisches Nephrom
- 2) niedrige Malignität – CPDN
- 3) niedrige Malignität – komplett nekrotisches Nephroblastom
- 4) intermediäre Malignität – Nephroblastom, epithelialer Typ
- 5) intermediäre Malignität – Nephroblastom, stromareicher Typ
- 6) intermediäre Malignität – Nephroblastom, Mischtyp
- 7) intermediäre Malignität – regessiver Typ
- 8) intermediäre Malignität – fokale Anaplasie
- 9) intermediäre Malignität – blastemreicher Typ, primäre OP
- 10) hohe Malignität – blastemreicher Typ, präoperative ChT
- 11) hohe Malignität – diffuse Anaplasie
- 12) hohe Malignität – Klarzellsarkome der Niere(CCSK)
- 13) hohe Malignität – Rhabdoidtumor der Niere
- 14) unklassifizierbar
- 15) Nephroblastomose
- 16) anderer maligner Tumor – primitiver Neuroektodermaler Tumor (PNET)
- 17) anderer maligner Tumor – Nierenzellkarzinom
- 18) andere maligner Tumor – sonstige
- 19) anderer benigner Tumor – zystisches Nephrom
- 20) anderer benigner Tumor – Adenom
- 21) andere benigne Diagnose

Es wurden nur die Kategorien 2 bis 11 übernommen, da diese einem Wilms-Tumor entsprechen. Die anderen Histotypen wurden entfernt.

- Es wurde das Tumorstadium überprüft, welches von den Pathologien angegeben war. Bei Nicht-Übereinstimmung und höherem Stadium wurde das Stadium der höheren Histologie übernommen.

- Es wurden die unterschiedlichen Stadieneinteilungen der jeweiligen Studien in eine einheitliche Form gebracht.
- Es wurden die Tumervolumina bei Diagnosestellung und nach präoperativer Chemotherapie in den Datensatz eingefügt. Danach wurde absolute und relative Tumorreduktion ausgerechnet und dem Grunddatensatz zugefügt.
- Es wurden die Datensätze mit Angaben zur Überlebenszeit, zum ersten Rezidiv oder zur ersten Metastase und zum Todeszeitpunkt angehängt. Hierbei wurde auf fehlende bzw. doppelte Nennungen und auf evtl. Dokumentationsfehler oder Eingabefehler geachtet und falls nötig Korrekturen vorgenommen.

Aufgrund der oben genannten Vorgehensweise ergab sich eine Fallzahl von 1434. Der Rohdatengesamtsatz wird im Folgenden auch als Basisdatensatz bezeichnet.

3.2 Statistische Methoden der Risikoanalyse

3.2.1 Kaplan-Meier-Verfahren

Das Kaplan-Meier-Verfahren erlaubt es, aus Ereigniszeiten die Wahrscheinlichkeit für das Eintreten eines Ereignisses zu schätzen. Unter Ereigniszeit versteht man die Zeitspanne von einem festgesetzten Anfangsdatum (z.B. Diagnosestellung) bis zum Eintritt eines bestimmten Ereignisses (z.B. Tod, Remission, Rezidiv). Ereigniszeiten werden oft zur Beurteilung therapeutischer Maßnahmen und deren Wirksamkeit betrachtet. Ist das Ereignis der Tod, spricht man anstatt von Ereigniszeit von Überlebenszeit.

Das Kaplan-Meier-Verfahren berücksichtigt die Informationen aller Beobachtungseinheiten so lange, wie diese beobachtet worden sind. Damit können also auch zensierte Daten, d.h. wenn das interessierende Ereignis noch nicht eingetreten ist oder aus anderen Gründen (z.B. fehlende Information) nicht mehr festgestellt werden kann, analysiert werden. Zur Veranschaulichung dient die graphische Darstellung der geschätzten Wahrscheinlichkeit für das Eintreten eines Ereignisses in Abhängigkeit von der Zeit. Falls das Zielereignis der Tod ist, spricht man von der Überlebensfunktion.

3.2.2 Modellierung von Einflussgrößen

Die Regressionsanalyse ist ein statistisches Verfahren, um den Einfluss eines oder mehrerer Merkmale (Einflussgröße = Einflussfaktor = Kovariable) auf ein anderes Merkmal (Zielgröße = Zielkriterium = Endpunkt = „Outcome“) zu untersuchen. Untersucht man den Einfluss eines Merkmales auf eine Zielgröße, spricht man von univariater Analyse. Untersucht man den Einfluss mehrerer Merkmale in Kombination („Modellfindung“) auf eine Zielgröße, spricht man von multivariater Analyse. Regressionsverfahren werden in der Medizin daher besonders für die Risikoanalyse verwendet, d.h. man kann damit die Größe eines oder mehrerer Risikofaktoren (Einflussgrößen) für das Auftreten einer Krankheit aus Daten einer Stichprobe schätzen.

Je nach Typ der Zielgröße existieren unterschiedliche Regressionsverfahren:

- Quantitative Zielgröße: lineare Regression.
- Dichotome Zielgröße: logistische Regression.
- Zielgröße ist Ereigniszeit: Cox-Regression.

Im Folgenden werden die logistische Regression und Cox-Regression näher beschrieben.

3.2.3 Logistische Regression

Untersucht man den Einfluss mehrerer Variablen X_1, X_2, \dots, X_p auf eine Zielgröße Y , wobei Y nur die Werte 0 (Ereignis nicht eingetreten) oder 1 (Ereignis eingetreten) annehmen kann, also binär ist, ist die logistische Regression die geeignete Auswertungsmethode [Schumacher et al., 2002; Bender et al., 2002].

Man benutzt folgendes statistisches Modell:

$$P(Y = 1 | X_1, X_2, \dots, X_p) = \frac{e^{\beta_0 + \beta_1 \cdot x_1 + \beta_2 \cdot x_2 + \dots + \beta_p \cdot x_p}}{1 + e^{\beta_0 + \beta_1 \cdot x_1 + \beta_2 \cdot x_2 + \dots + \beta_p \cdot x_p}} + \varepsilon$$

Der rechte Term der Gleichung (ohne ε = Fehlerterm) stellt die so genannte logistische Funktion dar (daher auch der Name „logistische Regression“), welche nur Werte zwischen 0 und 1 annimmt. Man versucht also eine quantitative Beschreibung des Zusammenhangs zwischen Y und X_1, X_2, \dots, X_p zu erheben, indem die Wahrscheinlichkeit für das Eintreten des Zielereignisses ($Y = 1$) unter der Bedingung der Ausprägungen von X_1, X_2, \dots, X_p geschätzt wird, d.h. die Regressionskoeffizienten $\beta_0, \beta_1, \dots, \beta_p$ werden aus der Stichprobe geschätzt. Daraus lassen sich dann sog. adjustierte Odds ratios berechnen, deren Werte als Maß für die Stärke der Risikofaktoren verwendet werden können.

Beispiel:

Die logistische Regression soll hier am Beispiel der sogenannten Reserpin-Studie erläutert werden, die in den siebziger Jahren zu einer weltweiten wissenschaftlichen Diskussion geführt hat. Es wurde aufgrund von Fall-Kontroll-Studien behauptet, dass Reserpin (Rauwolfia-Alkaloid und blutdrucksenkendes Mittel) bei Frauen Brustkrebs verursacht. Da Kewitz diese Annahme aus pharmakologischer Sicht für unglaubwürdig hielt, führte er eine eigene Fall-Kontroll-Studie mit 279 Fällen und 310 Kontrollen durch. Um neben der Reserpineinnahme auch das Alter als Risikofaktor zu berücksichtigen wurde eine logistische Regression durchgeführt [Kewitz et al., 1977].

Tabelle 7 gibt die Häufigkeitsverteilung wieder:

Reserpin- Einnahme	Bis 50 Jahre		Über 50 Jahre	
	Brustkrebs		Brustkrebs	
	Ja	Nein	Ja	Nein
Ja	2	14	30	43
Nein	42	221	107	130
Gesamt	44	235	137	173

Tabelle 7: Altersbezogene Fall-Kontroll-Studie (Reserpin-Studie) für Brustkrebs

Für die logistische Regression wurde folgendermaßen codiert:

- Für die Zielgröße galt:
 - $Y = 0$: Brustkrebs nicht eingetreten.
 - $Y = 1$: Brustkrebs eingetreten.
- Für die Einflussgrößen X_1 und X_2 galt:
 - Kovariable X_1 ist Einnahme von Reserpin mit der Codierung: 0 = nein, 1 = ja.
 - Kovariable X_2 ist das Alter der Frauen mit der Codierung: 0 = <50 Jahre, 1 = ≥ 50 Jahre.

Das Ergebnis der Regressionsanalyse zeigt Tabelle 8:

Einflussgröße	Odds Ratio	95%-Konfidenzintervall	
		Unterer Wert	Oberer Wert
Reserpin	0,84	0,51	1,38
Alter	4,37	2,92	6,55

Tabelle 8: Risikomaßzahlen für Brustkrebs (Reserpin-Studie)

Aus Tabelle 8 ist zu entnehmen, dass für die Reserpineinnahme ein odds ratio von 0,84 ermittelt wurde. Da aber das 95%-Konfidenzintervall die 1 mit einschließt, ist das Ergebnis nicht signifikant, d.h. Reserpin ist kein Risikofaktor. Betrachtet man aber das Alter als Exposition für Brustkrebs, so erhält man ein odds ratio (siehe Tabelle 8) von 4,37 mit einem 95%-Konfidenzintervall von 2,92 bis 6,55, das den Wert 1 nicht enthält. Somit ist das Alter ein signifikanter Risikofaktor.

Aufgrund seiner Studie konnte Kewitz also nachweisen, dass nicht die Reserpineinnahme der eigentliche Risikofaktor war, sondern dass vielmehr Frauen, die älter als 50 Jahre sind, ein 4,37-faches Risiko für Brustkrebs haben im Vergleich zu Frauen, die jünger als 50 Jahre sind.

3.2.4 Cox-Regression

Die Cox-Regression wurde von dem britischen Statistiker David Cox entwickelt. Es ist ein Regressionsmodell zur Modellierung von Ereigniszeiten und basiert auf dem Konzept der Hazardrate. Deshalb wird es auch als proportionales Hazard-Modell bezeichnet. Analog zur logistischen Regression wird das Cox-Modell eingesetzt, wenn gleichzeitig der Effekt mehrerer Einflussgrößen auf eine Ereigniszeit (siehe Kapitel 3.2.1) untersucht werden soll [Ziegler et al., 2004].

Beim Cox-Modell wird davon ausgegangen, dass die Einflüsse verschiedener Variablen über den Zeitraum auf das Ereignis konstant sind. Hierdurch wird die Notwendigkeit der Annahme einer bestimmten Verteilung für die Ereigniszeit unnötig. Aus den Regressionskoeffizienten lassen sich sogenannte Hazard ratios ableiten als Maß für die Stärke des Effektes der Einflussvariablen auf die Ereigniszeit, d.h. die Cox-Regression erlaubt es, die Größe eines oder mehrerer Risiken für eine Ereigniszeit zu schätzen.

Beispiel:

Das Cox-Modell wird an einer Analyse einer Reihe von Einflussvariablen auf die Stilldauer von Müttern illustriert [Ziegler et al., 2004]. Die amerikanischen Daten von 927 erstgeborenen Kindern, deren Mütter stillen, sind im Internet frei verfügbar und wurden schon mehrfach als Beispiel in der Literatur verwendet [Klein et al., 1997]. Ziel der Analyse ist es, ein Modell zu entwickeln, mit dem eine Vorhersage der Zeit bis zum Abstillen möglich ist.

Aus einem Fragebogen wurden die folgenden potenziellen Variablen extrahiert:

- Indikator für den Wohlstand bei Geburt des Kindes,
- Rauchverhalten der Mutter bei Geburt des Kindes,
- Jahr der Geburt (1978 - 1986),
- Dauer der Ausbildung der Mutter (Schuljahre),
- Ethnizität der Mutter (Kaukasier, sonstige).

Tabelle 9 gibt die Ergebnisse der Analyse wieder:

Variable	Hazard Ratio (HR)	95%-Konfidenzintervall für das Hazard Ratio	p-Wert
Wohlstand (hoch vs. niedrig)	1,21	1,01 – 1,45	0,0417
Rauchen (ja vs. nein)	1,28	1,10 – 1,49	0,0017
Geburtsjahr (in Jahren)	1,07	1,03 – 1,11	0,0001
Dauer der Ausbildung (in Jahren)	0,94	0,90 – 0,98	0,0022
Ethnizität (Kaukasier vs. nicht Kaukasier)	0,80	0,68 – 0,93	0,0033

Tabelle 9: Ergebnisse des Cox-Modells für die Zeit bis zum Abstillen

Das Cox-Regressionsmodell (siehe Tabelle 9) zeigt in allen Variablen ein signifikantes Ergebnis: in keinem der Konfidenzintervalle ist die 1 enthalten und auch die p-Werte liegen unter 0,05. Daraus resultiert z.B., dass das Risiko für das Abstillen bei Müttern, die zum Zeitpunkt der Geburt rauchen, um 28% höher ist (HR = 1,28). Ferner zeigt sich, dass weiße Frauen ein um 20% geringeres Risiko (HR = 0,8) für das Abstillen als Frauen anderer Ethnizitäten haben. Ferner kann gesagt werden: findet die Geburt ein Jahr später statt bzw. dauert die Ausbildung ein Jahr länger, so ergibt sich eine Erhöhung um 7% (HR = 1,07) bzw. eine Verringerung um 6% (HR = 0,94) des Risikos.

3.2.5 Konfidenzintervall, Signifikanzniveau und p-Wert

Das Konfidenzintervall für einen statistischen Parameter ist ein geschätztes Intervall, welches den wahren Wert des unbekanntem Parameters (z.B. Erwartungswert) mit vorgegebener Wahrscheinlichkeit $1 - \text{Signifikanzniveau } (\alpha)$ überdeckt. Die Angabe eines Konfidenzintervalls ist erforderlich, um den zufälligen Fehler einer Risiko-Maßzahl zu quantifizieren. Das Signifikanzniveau α legt die obere Grenze der Irrtumswahrscheinlichkeit (Fehler 1. Art) eines statistischen Tests fest. Der p-Wert (Überschreitungswahrscheinlichkeit) gibt die Wahrscheinlichkeit an, mit der sich unter der Nullhypothese die gefundenen oder noch extremeren Ereignisse einstellen. Ist der p-Wert kleiner als das festgelegte Signifikanzniveau kann die Nullhypothese verworfen werden. Andernfalls wird die Nullhypothese auf dem vorgegebenen Signifikanzniveau beibehalten.

3.2.6 Statistische Tests

Bei den Regressionsanalysen kam der Chi-Quadrat-Test zur Anwendung (z.B. bei den univariaten Analysen unter Verwendung der logistischen Regression oder den Cox-Modellen). Beim Kaplan-Meier-Verfahren wurden mit dem Logrank-Test (auch bekannt als Mantel-Cox-Test) Unterschiede der Überlebenszeiten zwischen Untergruppen (unverbundene Stichproben) geprüft.

3.2.7 Datenauswertung

Alle Auswertungen wurden mit dem Statistikprogramm SPSS (Version 13, SPSS Inc., Chicago) durchgeführt.

Für die Ermittlung bzw. die Bestätigung der Risikofaktoren und das Erstellen von Modellen zur Kombination von Risiken galt: Bei den univariaten Analysen kam die logistische Regression zur Anwendung, bei den multivariaten Analysen sowohl logistische Regression als auch die Cox-Regression.

Das Kaplan-Meier-Verfahren wurde angewendet bei Untersuchungen zur Überlebenszeit („overall survival“/OS) im Stadium IV und den lokalen Stadien I bis III und bei den Analysen in Bezug auf die Entwicklung des ersten Lokalrezidivs bzw. der ersten Metastase (also auf die ereignisfreie Zeit, „event free survival“/EFS) im Stadium IV und den lokalen Stadien I bis III.

Das Signifikanzniveau wurde auf 0,05 festgesetzt und dementsprechend wurden 95%-Konfidenzintervalle angegeben.

4 Ergebnisse

4.1 Beschreibung des Basisdatensatzes

Die Anzahl der Patienten und deren Geschlecht verteilen sich wie folgt auf die jeweilige Studie:

- SIOP 9/GPO:
 - n = 445/100%
 - ♂ = 233/52,36%
 - ♀ = 212/47,64%
- SIOP 93-01/GPOH:
 - n = 688/100%
 - ♂ = 310/45,06%
 - ♀ = 378/54,94%
- SIOP 2001/GPOH:
 - n = 301/100%
 - ♂ = 138/45,85%
 - ♀ = 163/54,45%.

Nachfolgende Tabelle gibt die Häufigkeit der grundlegenden Variablen des Basisdatensatzes wieder (es können maximal 1434 Einträge pro Variable erfolgen, wenn die Gesamtzahl geringer ist, fehlen die Angaben).

Variable	Geschlecht		Gesamt
	m	w	
Alter bis ½ Jahr	44	38	82/5,7%
Alter bis 1 Jahr	75	69	144/10,0%
Alter bis 2 Jahre	111	69	218/15,3%
Alter über 2 Jahre	451	539	990/69,0%
			1434/100%
Stadium I	321	374	695/56,6%
Stadium II	140	141	281/22,9%
Stadium III	124	127	251/20,5%
			1227/100%

Variable	Geschlecht		Gesamt
	m	w	
Nied. Malig.-CPDN	17	18	35/2,4%
Nied. Malig.-komplett nekrotisches NB	21	22	43/3,0%
Interm. Malig.-epithelialer Typ	39	36	75/5,2%
Interm. Malig.-stromareicher Typ	44	53	97/6,8%
Interm. Malig.-Mischtyp	330	335	665/46,4%
Interm. Malig.-regressiver Typ	128	166	294/20,5%
Interm. Malig.-fokale Anaplasie	7	8	15/1,0%
Interm. Malig.-blastenreicher Typ, prim. OP	29	38	67/4,7%
Hohe Malig.-blastenreicher Typ, präOP ChT	39	61	100/7,0%
Hohe Malig.-diffuse Anaplasie	27	16	43/3,0%
			1434/100%
Pathologie, lokal	21	41	62/4,3%
Pathologie, Referenz	342	339	681/47,5%
Pathologie, Panel	318	373	691/48,2%
			1434/100%
Malignitätsgrad: niedrig	38	40	78/5,4%
Malignitätsgrad: intermediär	577	636	1213/84,6%
Malignitätsgrad: hoch	66	77	143/10,0%
			1434/100%
Metastasen bei Diagnose: nein	550	604	1154/83,4%
Metastasen bei Diagnose: ja	104	126	230/16,6%
			1384/100%
Therapiebeginn: Chemotherapie	539	606	1145/82,5%
Therapiebeginn: OP	118	125	243/17,5%
			1388/100%
Komplette Remission nach präOP ChT	24	36	60/44,4%
Inkomplette Remission nach präOP ChT	33	42	75/55,6%
			135/100%
Tumolvolumen bei Diagnose bis 500ml	377	461	838/66,3%
Tumolvolumen bei Diagnose über 500ml	217	209	426/33,7%
			1264/100%
Tumolvolumen postChT präOP bis 500ml	388	435	823/90,1%
Tumolvolumen postChT präOP über 500ml	45	45	90/9,9%
			913/100%
Tumorgewicht in Pathologie bis 500g	504	565	1069/86,7%
Tumorgewicht in Pathologie über 500g	76	88	164/13,3%
			1233/100%

Tabelle 10: Häufigkeitsverteilung der grundlegenden Variablen im Basisdatensatz

4.2 Analysen unter Verwendung der logistischen Regression

4.2.1 Univariate Analysen

Es wurden folgende Einflussgrößen als Risikofaktoren in Bezug auf die Zielgröße (Entwicklung des ersten Lokalrezidiv bzw. der ersten Metastase) untersucht, die sich aber als nicht signifikant erwiesen:

- Geschlecht,
- Zeitpunkt der Kapselruptur des Tumors,
- Lokalisation des Tumors (Seite),
- Vorliegen von Symptomen bei der Diagnose (z.B. Makrohämaturie),
- Risikoalter der Mutter: über oder unter 35 Jahren,
- Risikoalter des Vaters: über oder unter 40 Jahren,
- Anzahl der Geschwister,
- Mehrling: ja oder nein,
- Vorliegen eines Syndroms (z.B. Aniridie, WAGR- Syndrom...),
- Vorerkrankungen der Familie, z.B. Leukämie, Immundefekt, kongenitales Syndrom,
- Katecholamine im Urin im Normbereich bei Ersterhebung und
- Lymphknotenbefall bei Tumornachweis.

In Bezug auf das erste Lokalrezidiv bzw. die erste Metastase ergaben sich folgende signifikante Faktoren:

Einflussfaktor	Fälle n	p- Wert	Odds Ratio	95%-Konfidenzintervall für das Odds Ratio Unterer Wert/Oberer Wert	
SIOP 9/GPO gegenüber SIOP 93-01/GPOH	667	,049	1,5	1,001	2,132
SIOP 9/GPO gegenüber SIOP 2001/GPOH	251	,048	1,7	1,004	2,873
Alter bis ½ Jahr	76	,000			
Alter bis 1 Jahr	137	,196	n.sig.		
Alter bis 2 Jahre	212	,386	n.sig.		
Alter über 2 Jahre	925	,014	12,0	1,660	87,397

Einflussfaktor	Fälle n	p- Wert	Odds Ratio	95%-Konfidenzintervall für das Odds Ratio	
				Unterer Wert	Oberer Wert
Stadium I	659	,000			
Stadium II	273	,000	2,5	1,514	3,888
Stadium III	227	,000	4,3	2,717	6,679
Metastasen bei Ersterhebung	1306	,000	5,0	3,446	7,341
Inklompette Remission nach präOP Chemo	124	,014	2,9	1,242	6,827
Niedrige Malignität	73	,000			
Intermediäre Malignität	1145	,051	n.sig.		
Hohe Malignität	132	,001	29,1	3,903	217,050
Tumolvolumen bei Diagnose über 500 ml	1196	,000	2,1	1,443	3,041
Tumolvolumen nach präOP Chemo über 500 ml	871	,001	2,7	1,479	4,931
Tumorgewicht in Pathologie über 500 g	1187	,000	2,4	1,508	3,716
Tumorkapsel makros- kopisch nicht intakt	127	,047	5,3	,037	,979
Mikroskopische Randinfiltration des Präparates	128	,019	6,9	1,373	33,923
Beginn Chemotherapie gegen primäre OP	1308	,028	1,9	1,069	3,248
Blastenreicher Typ Hoch, präOP ChT geg. Intermediär, prim.OP	159	,010	3,1	1,302	7,268

Tabelle 11: Statistisch signifikante Risikofaktoren für das erste Lokalrezidiv bzw. Metastase

Anmerkung: Aufgrund von Abhängigkeiten zwischen dem Tumolvolumen bei Diagnose, dem Tumolvolumen nach präoperativer Chemotherapie und dem Tumorgewicht des Präparates in der Pathologie wird in den folgenden Analysen ausschließlich das Tumolvolumen nach präoperativer Chemotherapie als Risikofaktor betrachtet.

4.2.2 Multivariate Analysen

Um ein Modell zu entwickeln, welches verschiedene Einflussfaktoren zusammenfasst, wurden verschiedene Kombinationen untersucht. Hierzu wurden nur die statistisch signifikanten Risikofaktoren aus der univariaten Analyse verwendet (Kapitel 4.2.1). Dabei hat sich folgendes Modell als am besten zutreffend herauskristallisiert, welches für die Entstehung des ersten Lokalrezidivs bzw. Metastase herangezogen werden kann. In dieses Modell fließen von 1434 existierenden Fällen 743 ein, dies entspricht 51,8%.

Einflussfaktor	p-Wert	Odds Ratio	95%-Konfidenzintervall für das Odds Ratio Unterer Wert/Oberer Wert	
Alter bis ½ Jahr	,415			
Alter bis 1 Jahr	,999	n.sig.		
Alter bis 2 Jahre	,999	n.sig.		
Alter über 2 Jahre	,999	n.sig.		
Stadium I	,006			
Stadium II	,059	n.sig.		
Stadium III	,002	3,1	1,522	6,119
Metastasen bei Diagnose	,000	3,4	1,808	6,299
Niedrige Malignität	,002			
Intermediäre Malignität	,998	n.sig.		
Hohe Malignität	,998	n.sig.		
Art des Therapiebeginns	1,00	n.sig.		
Tumorvolumen nach präOP Chemotherapie über 500 ml	,013	2,5	1,212	5,125

Tabelle 12: Modell mehrerer Einflussfaktoren auf das erste Lokalrezidiv bzw. Metastase

Des Weiteren wurde das gleiche Modell wie zur Entwicklung des ersten Lokalrezidivs bzw. der ersten Metastase auf die Überlebenszeit angewendet, d.h. nur die statistisch signifikanten Einflussfaktoren aus der univariaten Analyse (Kapitel 4.2.1) wurden benutzt. In dieses Modell fließen von 1434 existierenden Fällen 745 ein, dies entspricht 52,0%.

Einflussfaktor	p-Wert	Odds Ratio	95%-Konfidenzintervall für das Odds Ratio Unterer Wert/Oberer Wert	
Alter bis ½ Jahr	,995			
Alter bis 1 Jahr	1,00	n.sig.		
Alter bis 2 Jahre	,999	n.sig.		
Alter über 2 Jahre	,999	n.sig.		
Stadium I	,009			
Stadium II	,551	n.sig.		
Stadium III	,003	3,8	1,567	8,969
Metastasen bei Diagnose	,139	n.sig.		
Niedrige Malignität	,001	n.sig.		
Intermediäre Malignität	,998	n.sig.		
Hohe Malignität	,998	n.sig.		
Art des Therapiebeginns	1,00	n.sig.		
Tumorvolumen nach präOP Chemotherapie über 500 ml	,001	3,9	1,732	8,696

Tabelle 13: Modell mehrerer Einflussfaktoren auf die Überlebenszeit

4.3 Analysen nach Kaplan-Meier

4.3.1 Analysen zu Stadium IV in Bezug auf die Überlebenszeit

Folgende Konstellationen wurden auf die Zielgröße Überlebenszeit untersucht:

- Komplette Remission gegen Inkomplette Remission
- Lokale Stadien I bis III
- Komplette nekrotisches Nephroblastom gegen Mischtyp
- Komplette nekrotisches Nephroblastom gegen regressiven Typ
- Komplette nekrotisches Nephroblastom gegen blastemreichen Typ, primäre OP
- Komplette nekrotisches Nephroblastom gegen blastemreichen Typ, präoperative Chemotherapie
- Komplette nekrotisches Nephroblastom gegen diffuse Anaplasie
- Blastemreicher Typ, präoperative Chemotherapie gegen diffuse Anaplasie.

Komplette Remission gegen inkomplette Remission (Stadium IV)

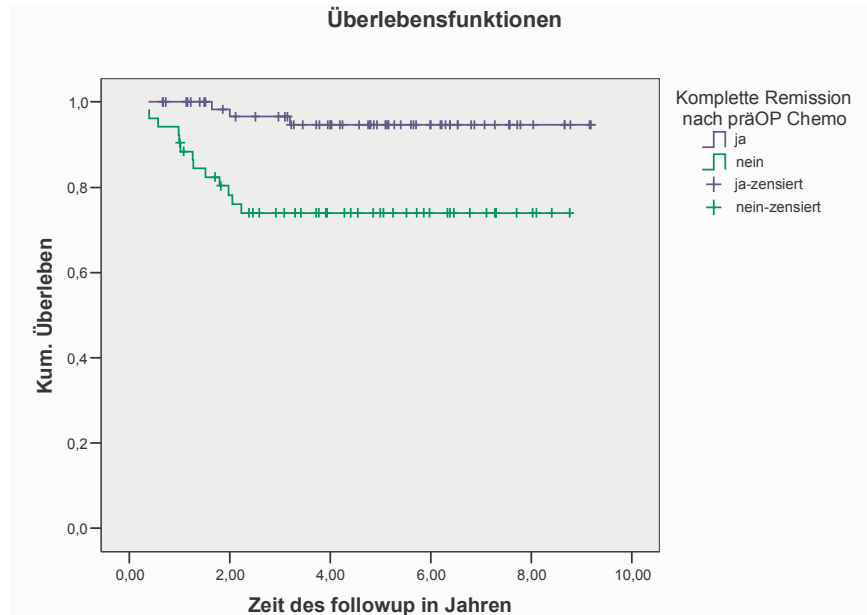
Log Rank: $p = 0,001 \rightarrow$ signifikant

Abbildung 3: Komplette Remission nach präOP ChT (Stadium IV/OS)

	Komplette Remission		Inkomplette Remission	
	Unter Risiko	ÜLW Kum.	Unter Risiko	ÜLW Kum.
Zu Beginn	68	1	52	1
Nach 1 Jahr	65	1	47	,904
Nach 2 Jahren	57	,983	37	,782
Nach 3 Jahren	53	,966	31	,740
Nach 4 Jahren	43	,947	24	,740
Nach 5 Jahren	33	,947	20	,740
Nach 6 Jahren	23	,947	13	,740
Nach 7 Jahren	13	,947	9	,740
Nach 8 Jahren	6	,947	4	,740
Nach 9 Jahren	2	,947	0	
Nach 10 Jahren	0			

Tabelle 14: Komplette Remission nach präOP ChT (Stadium IV/OS)

Lokale Stadien I – III (Stadium IV)

Log Rank: $p < 0,001$ für Stadium III gegen Stadium I → signifikant

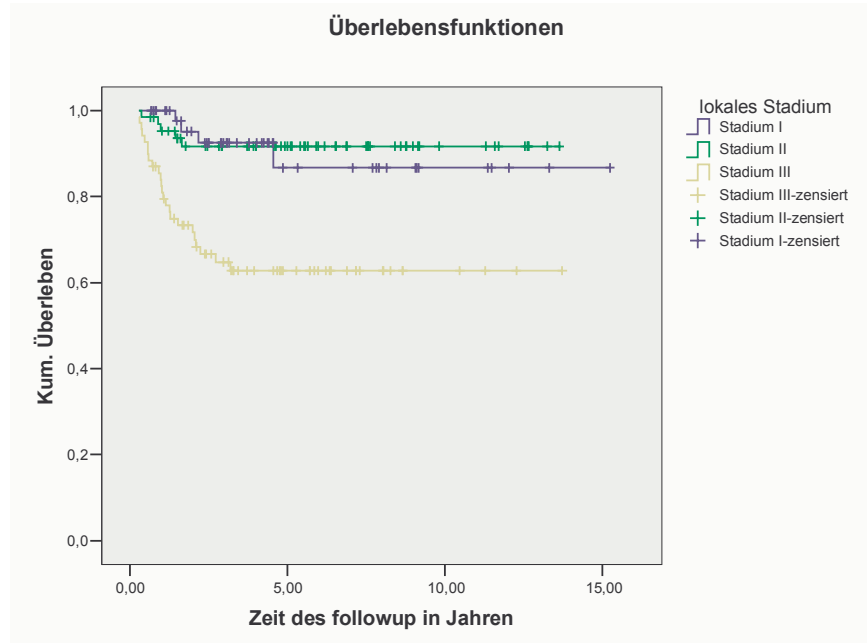


Abbildung 4: Lokale Stadien (Stadium IV/OS)

	Lokales Stadium I		Lokales Stadium II		Lokales Stadium III	
	Unter Risiko	ÜLW Kum.	Unter Risiko	ÜLW Kum.	Unter Risiko	ÜLW Kum.
Zu Beginn	50	1	64	1	69	1
Nach 1 Jahr	45	1	59	,952	55	,825
Nach 2 Jahren	36	,951	50	,917	44	,733
Nach 3 Jahren	28	,925	45	,917	34	,648
Nach 4 Jahren	23	,925	41	,917	26	,628
Nach 5 Jahren	14	,867	36	,917	21	,628
Nach 6 Jahren	13	,867	27	,917	16	,628
Nach 7 Jahren	13	,867	22	,917	12	,628
Nach 8 Jahren	9	,867	17	,917	9	,628
Nach 9 Jahren	8	,867	12	,917	4	,628
Nach 10 Jahren	5	,867	9	,917	4	,628
Nach 11 Jahren	5	,867	9	,917	3	,628
Nach 12 Jahren	3	,867	6	,917	2	,628
Nach 13 Jahren	2	,867	2	,917	1	,628
Nach 14 Jahren	1	,867	0		0	
Nach 15 Jahren	1	,867				
Nach 16 Jahren	0					

Tabelle 15: Lokale Stadien (Stadium IV/OS)

Niedrige Malignität, komplett nekrotisches Nephroblastom gegen intermediäre Malignität, Nephroblastom vom Mischtyp (Stadium IV)

Log Rank: $p = 0,093 \rightarrow$ nicht signifikant

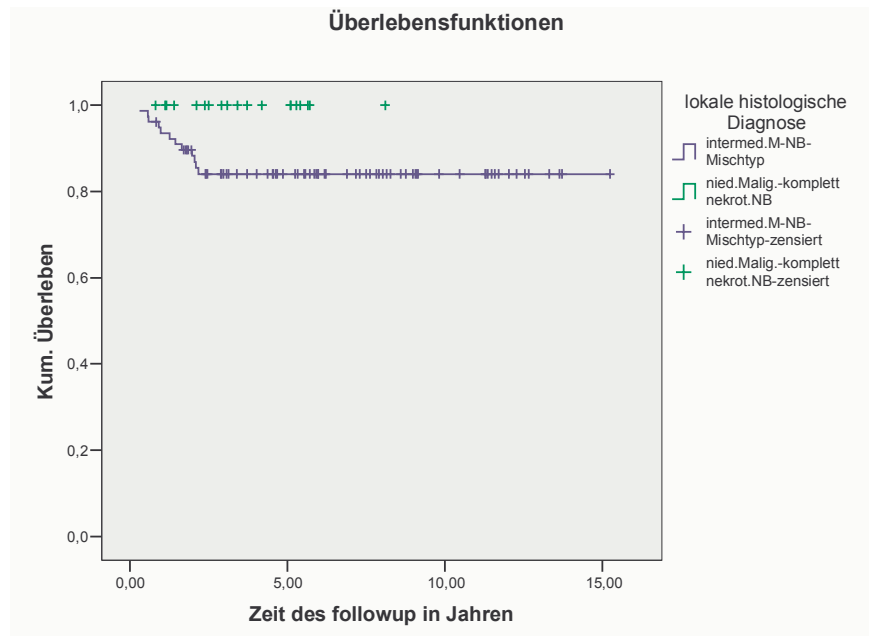


Abbildung 5: Kompl. nekrot. NB gegen Mischtyp (Stadium IV/OS)

	Komplett Nekrotisches NB		NB vom Mischtyp	
	Unter Risiko	ÜLW Kum.	Unter Risiko	ÜLW Kum.
Zu Beginn	19	1	78	1
Nach 1 Jahr	18	1	72	,936
Nach 2 Jahren	15	1	63	,883
Nach 3 Jahren	11	1	54	,841
Nach 4 Jahren	8	1	50	,841
Nach 5 Jahren	7	1	43	,841
Nach 6 Jahren	1	1	34	,841
Nach 7 Jahren	1	1	31	,841
Nach 8 Jahren	1	1	25	,841
Nach 9 Jahren	0		19	,841
Nach 10 Jahren			15	,841
Nach 11 Jahren			14	,841
Nach 12 Jahren			4	,841
Nach 13 Jahren			1	,841
Nach 14 Jahren			1	,841
Nach 15 Jahren			0	

Tabelle 16: Kompl. nekrot. NB gegen Mischtyp (Stadium IV/OS)

Niedrige Malignität, komplett nekrotisches Nephroblastom gegen intermediäre Malignität, Nephroblastom vom regressiven Typ (Stadium IV)

Log Rank: $p = 0,125 \rightarrow$ nicht signifikant

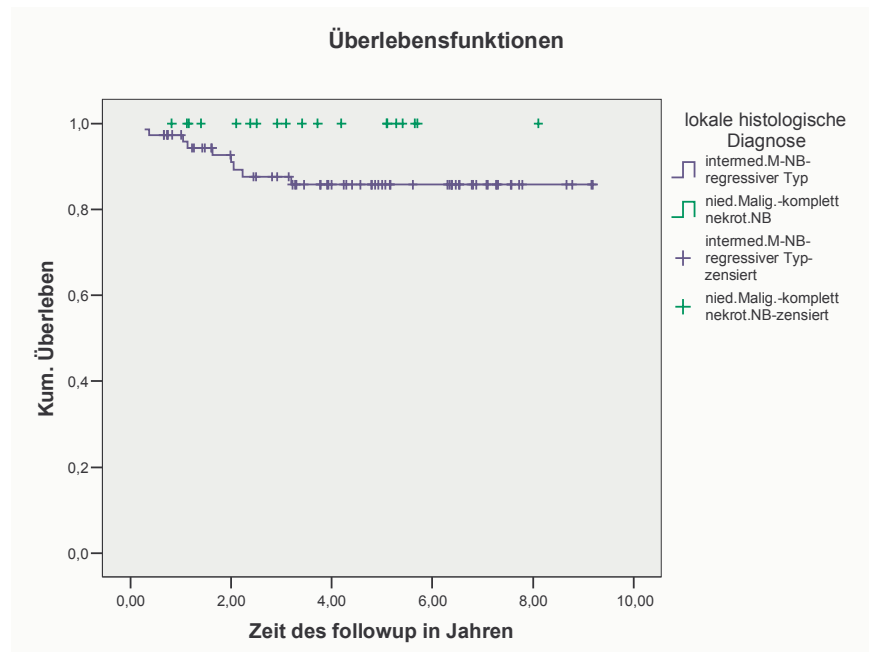


Abbildung 6: Kompl. nekrot. NB gegen regressiven Typ (Stadium IV/OS)

	Komplett Nekrotisches NB		NB vom Regressiven Typ	
	Unter Risiko	ÜLW Kum.	Unter Risiko	ÜLW Kum.
Zu Beginn	19	1	74	1
Nach 1 Jahr	18	1	66	,973
Nach 2 Jahren	15	1	55	,926
Nach 3 Jahren	11	1	48	,876
Nach 4 Jahren	8	1	38	,857
Nach 5 Jahren	7	1	29	,857
Nach 6 Jahren	1	1	24	,857
Nach 7 Jahren	1	1	13	,857
Nach 8 Jahren	1	1	4	,857
Nach 9 Jahren	0		2	,857
Nach 10 Jahren			0	

Tabelle 17: Kompl. nekrot. NB gegen regressiven Typ (Stadium IV/OS)

Niedrige Malignität, komplett nekrotisches Nephroblastom gegen intermediäre Malignität, Nephroblastom vom blastemreichen Typ, primäre OP (Stadium IV)

Log Rank: $p = 0,006 \rightarrow$ signifikant

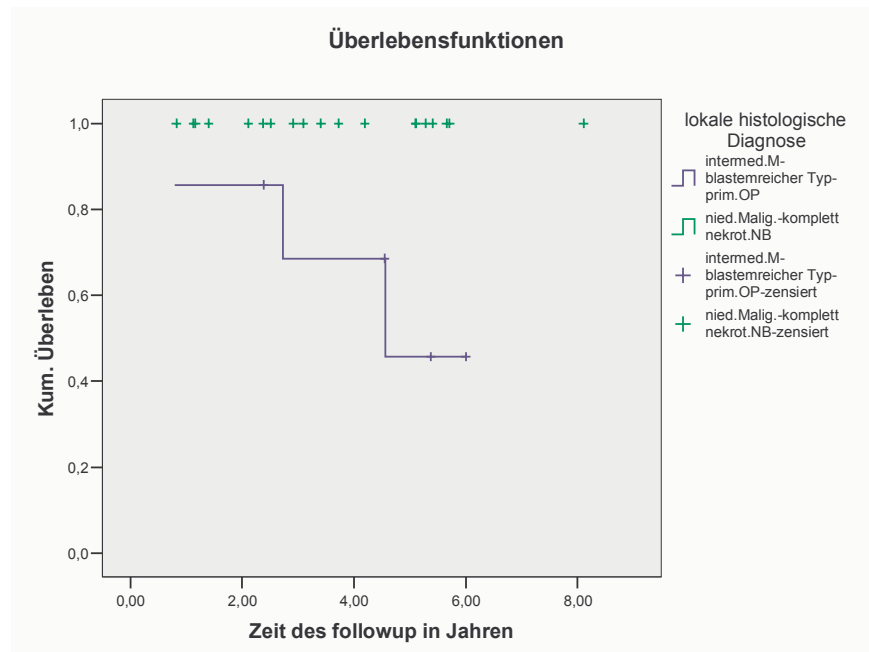


Abbildung 7: Kompl. nekrot. NB gegen blastemreichen Typ, primäre OP (Stadium IV/OS)

	Komplett Nekrotisches NB		Blastemreicher Typ, primäre OP	
	Unter Risiko	ÜLW Kum.	Unter Risiko	ÜLW Kum.
Zu Beginn	19	1	7	1
Nach 1 Jahr	18	1	6	,857
Nach 2 Jahren	15	1	6	,857
Nach 3 Jahren	11	1	4	,686
Nach 4 Jahren	8	1	4	,686
Nach 5 Jahren	7	1	2	,457
Nach 6 Jahren	1	1	1	,457
Nach 7 Jahren	1	1	0	
Nach 8 Jahren	1	1		
Nach 9 Jahren	0			

Tabelle 18: Kompl. nekrot. NB gegen blastemreichen Typ, primäre OP (Stadium IV/OS)

Niedrige Malignität, komplett nekrotisches Nephroblastom gegen hohe Malignität, Nephroblastom vom blastemreichen Typ, präoperative Chemotherapie (Stadium IV)

Log Rank: $p < 0,001 \rightarrow$ signifikant

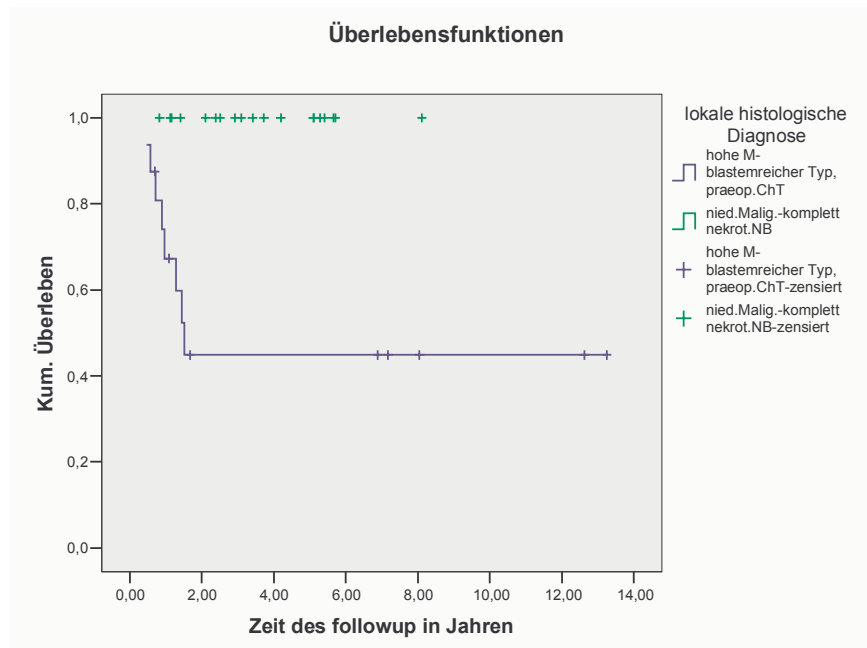


Abbildung 8: Kompl. nekrot. NB gegen blastemreichen Typ, präOP ChT (Stadium IV/OS)

	Komplett Nekrotisches NB		Blastemreicher Typ, präOP ChT	
	Unter Risiko	ÜLW Kum.	Unter Risiko	ÜLW Kum.
Zu Beginn	19	1	16	1
Nach 1 Jahr	18	1	10	,673
Nach 2 Jahren	15	1	5	,449
Nach 3 Jahren	11	1	5	,449
Nach 4 Jahren	8	1	5	,449
Nach 5 Jahren	7	1	5	,449
Nach 6 Jahren	1	1	5	,449
Nach 7 Jahren	1	1	4	,449
Nach 8 Jahren	1	1	3	,449
Nach 9 Jahren	0		2	,449
Nach 10 Jahren			2	,449
Nach 11 Jahren			2	,449
Nach 12 Jahren			2	,449
Nach 13 Jahren			1	,449
Nach 14 Jahren			0	

Tabelle 19: Kompl. nekrot. NB gegen blastemreichen Typ, präOP ChT (Stadium IV/OS)

Niedrige Malignität, komplett nekrotisches Nephroblastom gegen hohe Malignität, diffuse Anaplasie (Stadium IV)

Log Rank: $p < 0,001 \rightarrow$ signifikant

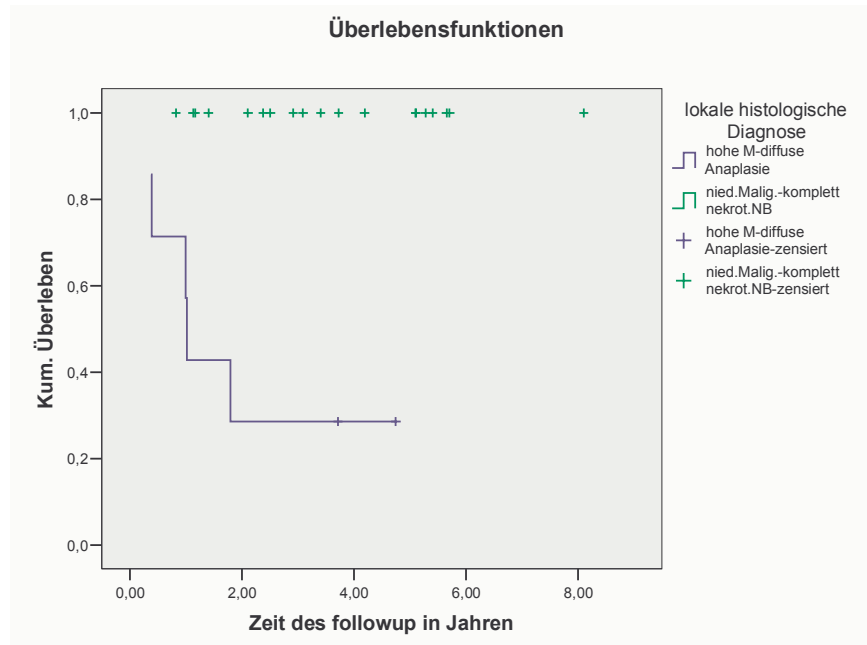


Abbildung 9: Kompl. nekrot. NB gegen diffuse Anaplasie (Stadium IV/OS)

	Komplett Nekrotisches NB		Diffuse Anaplasie	
	Unter Risiko	ÜLW Kum.	Unter Risiko	ÜLW Kum.
Zu Beginn	19	1	7	1
Nach 1 Jahr	18	1	4	,571
Nach 2 Jahren	15	1	2	,286
Nach 3 Jahren	11	1	2	,286
Nach 4 Jahren	8	1	1	,286
Nach 5 Jahren	7	1	0	
Nach 6 Jahren	1	1		
Nach 7 Jahren	1	1		
Nach 8 Jahren	1	1		
Nach 9 Jahren	0			

Tabelle 20: Kompl. nekrot. NB gegen diffuse Anaplasie (Stadium IV/OS)

Hohe Malignität, blastemreicher Typ, präOP ChT gegen hohe Malignität, diffuse Anaplasie - bei dieser Untersuchung wurden nur primär chemotherapierten Patienten betrachtet und die primär Operierten ausgesondert (Stadium IV)

Log Rank: $p = 0,449 \rightarrow$ nicht signifikant

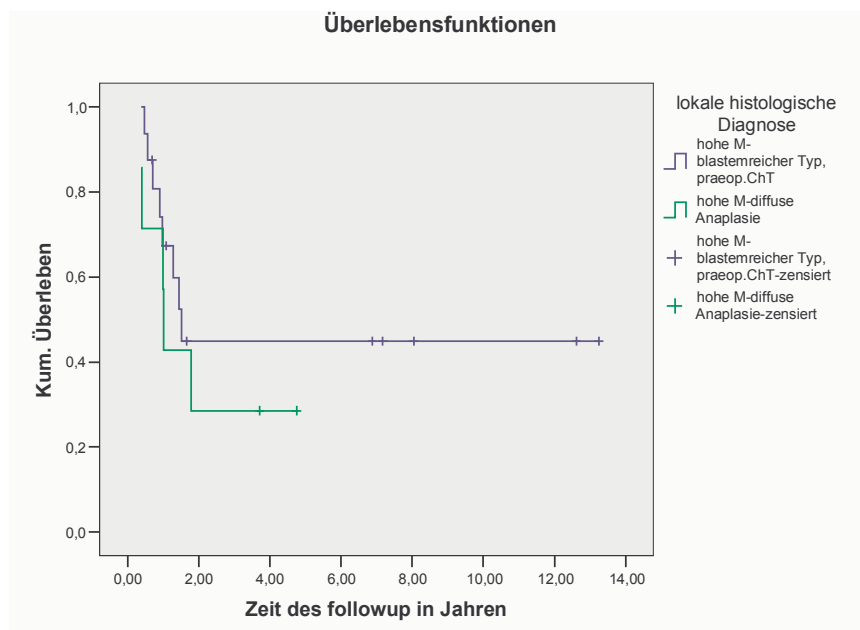


Abbildung 10: Blastemreicher Typ, präOP ChT gegen diffuse Anaplasie (Stadium IV/OS)

	Blastemreicher Typ, präOP ChT		Diffuse Anaplasie	
	Unter Risiko	ÜLW Kum.	Unter Risiko	ÜLW Kum.
Zu Beginn	16	1	7	1
Nach 1 Jahr	10	,673	4	,571
Nach 2 Jahren	5	,449	2	,286
Nach 3 Jahren	5	,449	2	,286
Nach 4 Jahren	5	,449	1	,286
Nach 5 Jahren	5	,449	0	
Nach 6 Jahren	5	,449		
Nach 7 Jahren	4	,449		
Nach 8 Jahren	3	,449		
Nach 9 Jahren	2	,449		
Nach 10 Jahren	2	,449		
Nach 11 Jahren	2	,449		
Nach 12 Jahren	2	,449		
Nach 13 Jahren	1	,449		
Nach 14 Jahren	0			

Tabelle 21: Blastemreicher Typ, präOP ChT gegen diffuse Anaplasie (Stadium IV/OS)

4.3.2 Analysen zu den lokalen Stadien I-III in Bezug auf die Überlebenszeit

Folgende Konstellationen wurden auf die Zielgröße Überlebenszeit untersucht:

- Anaplastisches Nephroblastom, fokaler Subtyp gegen diffusen Subtyp
- Art des Therapiebeginns: präoperative Chemotherapie gegen primäre OP
- Vergleich SIOP 9/GPO gegen SIOP 93-01/GPOH gegen SIOP 2001 /GPOH im Stadium I
- Vergleich SIOP 9/GPO gegen SIOP 93-01/GPOH gegen SIOP 2001 /GPOH im Stadium II
- Vergleich SIOP 9/GPO gegen SIOP 93-01/GPOH gegen SIOP 2001 /GPOH im Stadium III
- Blastemreicher Typ, primäre OP gegen blastemreichen Typ, präoperative Chemotherapie (einmal mit Metastasen und einmal ohne Metastasen)
- Komplettnekrotisches Nephroblastom in allen drei lokalen Stadien
- Epithelialer Typ in allen drei lokalen Stadien
- Stromareicher Typ in allen drei lokalen Stadien
- Mischtyp in allen drei lokalen Stadien
- Blastemreicher Typ, präoperative Chemotherapie in allen drei lokalen Stadien
- Diffuse Anaplasie in allen drei lokalen Stadien
- Epithelialer Typ gegen stromareichen Typ.

Anaplastisches Nephroblastom, fokaler Subtyp gegen diffusen Subtyp - bei dieser Betrachtung wurden die als „unklar“ definierten Fälle ausgesondert (Stadien I - III)

Log Rank: $p = 0,590 \rightarrow$ nicht signifikant

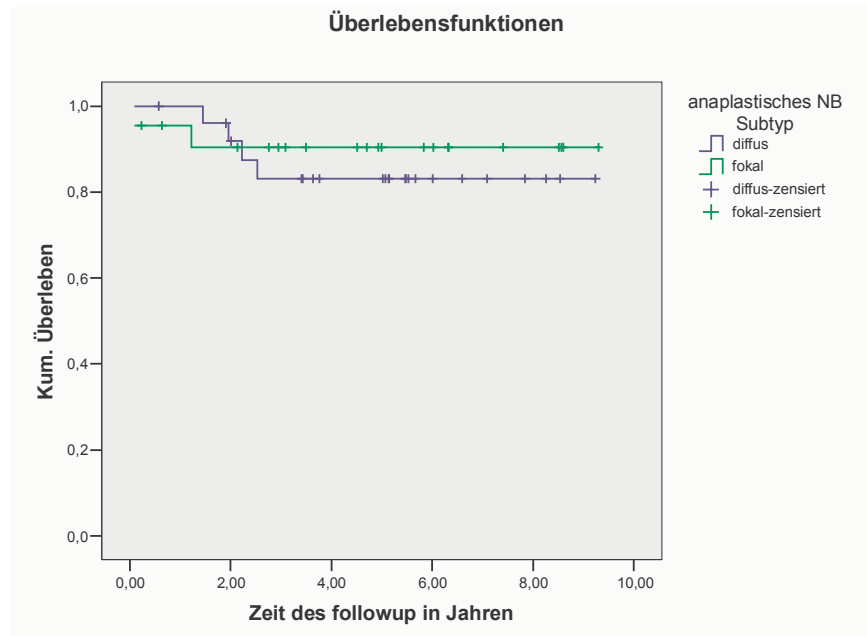


Abbildung 11: Fokaler Subtyp gegen diffusen Subtyp (Stadien I – III/OS)

	Fokaler Subtyp		Diffuser Subtyp	
	Unter Risiko	ÜLW Kum.	Unter Risiko	ÜLW Kum.
Zu Beginn	22	1	26	1
Nach 1 Jahr	19	,955	25	1
Nach 2 Jahren	18	,904	22	,918
Nach 3 Jahren	15	,904	19	,831
Nach 4 Jahren	13	,904	15	,831
Nach 5 Jahren	9	,904	15	,831
Nach 6 Jahren	8	,904	7	,831
Nach 7 Jahren	5	,904	5	,831
Nach 8 Jahren	4	,904	3	,831
Nach 9 Jahren	1	,904	1	,831
Nach 10 Jahren	0		0	

Tabelle 22: Fokaler Subtyp gegen diffusen Subtyp (Stadien I – III/OS)

Art des Therapiebeginns präoperative Chemotherapie gegen primäre OP (Stadien I - III)

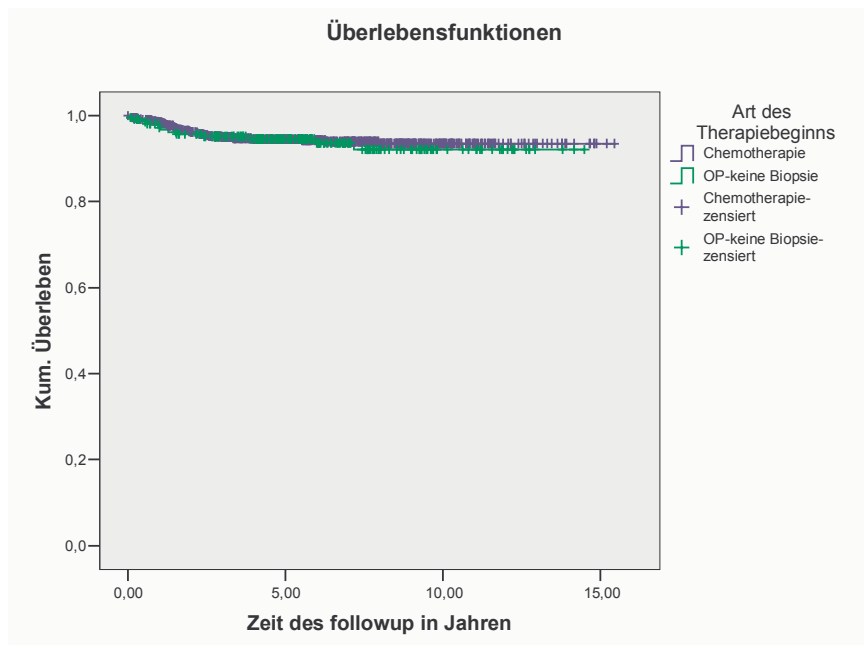
Log Rank: $p = 0,731 \rightarrow$ nicht signifikant

Abbildung 12: Therapiebeginn präOP ChT gegen primäre OP (Stadien I – III/OS)

	Primäre Chemotherapie		Primäre OP	
	Unter Risiko	ÜLW Kum.	Unter Risiko	ÜLW Kum.
Zu Beginn	888	1	217	1
Nach 1 Jahr	828	,984	198	,971
Nach 2 Jahren	747	,962	189	,957
Nach 3 Jahren	663	,950	172	,951
Nach 4 Jahren	592	,945	157	,945
Nach 5 Jahren	474	,945	129	,945
Nach 6 Jahren	357	,943	99	,936
Nach 7 Jahren	279	,940	67	,936
Nach 8 Jahren	195	,935	47	,921
Nach 9 Jahren	131	,935	39	,921
Nach 10 Jahren	85	,935	22	,921
Nach 11 Jahren	47	,935	19	,921
Nach 12 Jahren	27	,935	11	,921
Nach 13 Jahren	16	,935	3	,921
Nach 14 Jahren	8	,935	2	,921
Nach 15 Jahren	2	,935	0	
Nach 16 Jahren	0			

Tabelle 23: Therapiebeginn präOP ChT gegen primäre OP (Stadien I – III/OS)

Vergleich SIOP 9/GPO gegen SIOP 93-01/GPOH gegen SIOP 2001/GPOH im Stadium I ohne Metastasen

Log Rank: $p = 0,150 \rightarrow$ nicht signifikant

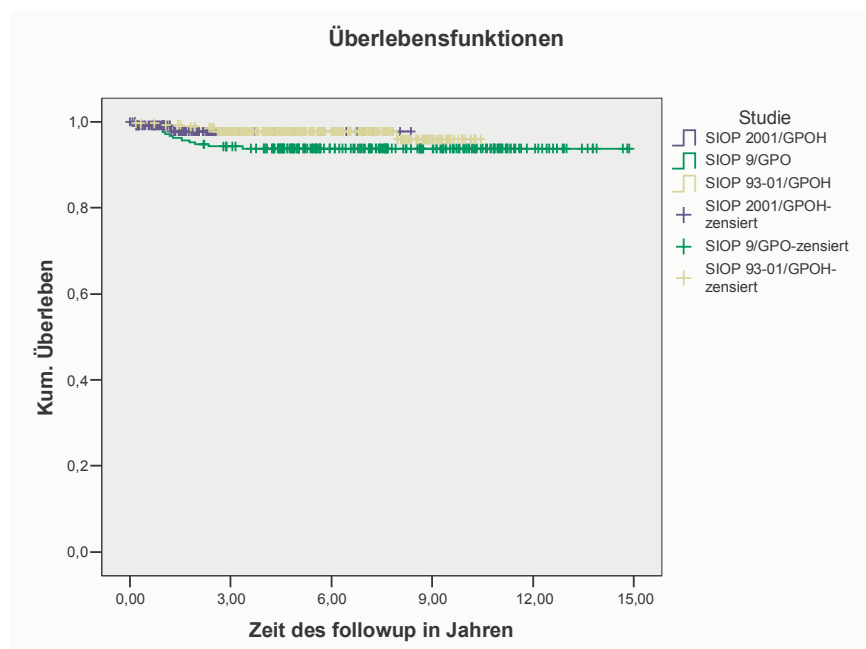


Abbildung 13: Vergleich SIOP – Studien ohne Metastasen (Stadium I/OS)

	SIOP 9/GPO I		SIOP 93-01/GPOH I		SIOP 2001/GPOH I	
	Unter Risiko	ÜLW Kum.	Unter Risiko	ÜLW Kum.	Unter Risiko	ÜLW Kum.
Zu Beginn	210	1	275	1	116	1
Nach 1 Jahr	205	,976	270	,993	82	,991
Nach 2 Jahren	199	,948	262	,985	45	,977
Nach 3 Jahren	193	,943	236	,978	18	,977
Nach 4 Jahren	187	,938	200	,978	13	,977
Nach 5 Jahren	153	,938	153	,978	11	,977
Nach 6 Jahren	127	,938	117	,978	8	,977
Nach 7 Jahren	113	,938	84	,978	4	,977
Nach 8 Jahren	89	,938	51	,959	2	,977
Nach 9 Jahren	75	,938	26	,959	0	
Nach 10 Jahren	53	,938	5	,959		
Nach 11 Jahren	31	,938	0			
Nach 12 Jahren	18	,938				
Nach 13 Jahren	8	,938				
Nach 14 Jahren	3	,938				
Nach 15 Jahren	0					

Tabelle 24: Vergleich SIOP – Studien ohne Metastasen (Stadium I/OS)

Vergleich SIOP 9/GPO gegen SIOP 93-01/GPOH gegen SIOP 2001/GPOH im Stadium II ohne Metastasen

Log Rank: $p = 0,079 \rightarrow$ nicht signifikant

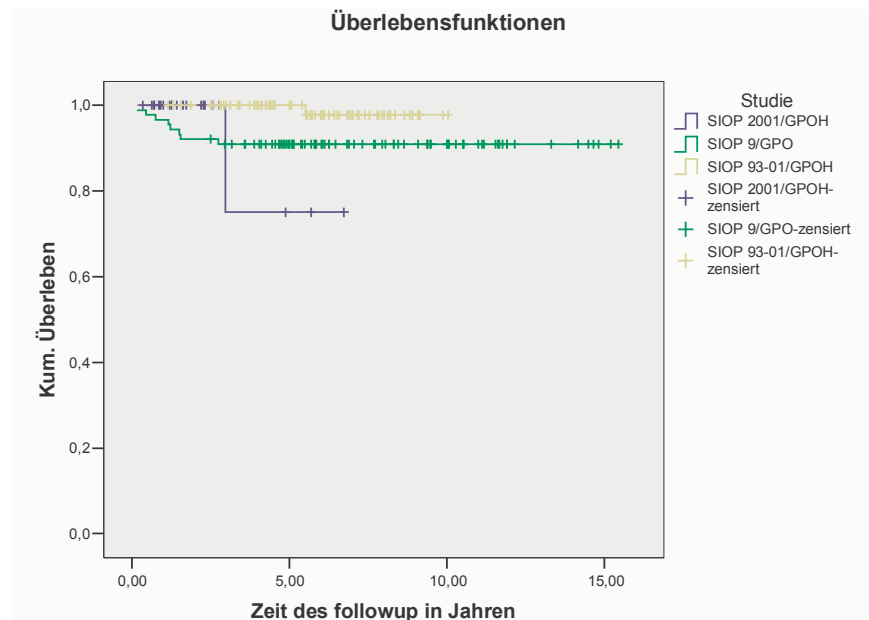


Abbildung 14: Vergleich SIOP – Studien ohne Metastasen (Stadium II/OS)

	SIOP 9/GPO II		SIOP 93-01/GPOH II		SIOP 2001/GPOH II	
	Unter Risiko	ÜLW Kum.	Unter Risiko	ÜLW Kum.	Unter Risiko	ÜLW Kum.
Zu Beginn	88	1	84	1	26	1
Nach 1 Jahr	85	,966	84	1	18	1
Nach 2 Jahren	81	,920	80	1	11	1
Nach 3 Jahren	78	,909	73	1	3	,750
Nach 4 Jahren	74	,909	64	1	3	,750
Nach 5 Jahren	61	,909	47	1	2	,750
Nach 6 Jahren	48	,909	36	,977	1	,750
Nach 7 Jahren	40	,909	22	,977	0	
Nach 8 Jahren	35	,909	14	,977		
Nach 9 Jahren	30	,909	5	,977		
Nach 10 Jahren	25	,909	1	,977		
Nach 11 Jahren	16	,909	0			
Nach 12 Jahren	8	,909				
Nach 13 Jahren	7	,909				
Nach 14 Jahren	6	,909				
Nach 15 Jahren	2	,909				
Nach 16 Jahren	0					

Tabelle 25: Vergleich SIOP – Studien ohne Metastasen (Stadium II/OS)

Vergleich SIOP 9/GPO gegen SIOP 93-01/GPOH gegen SIOP 2001/GPOH im Stadium III ohne Metastasen

Log Rank: $p = 0,049 \rightarrow$ signifikant

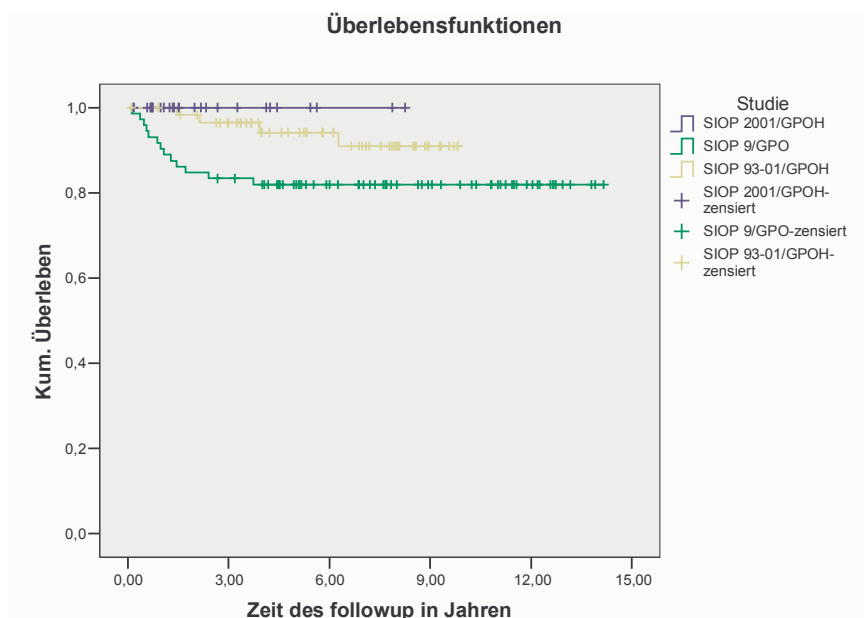


Abbildung 15: Vergleich SIOP – Studien ohne Metastasen (Stadium III/OS)

	SIOP 9/GPO III		SIOP 93-01/GPOH III		SIOP 2001/GPOH III	
	Unter Risiko	ÜLW Kum.	Unter Risiko	ÜLW Kum.	Unter Risiko	ÜLW Kum.
Zu Beginn	72	1	59	1	27	1
Nach 1 Jahr	65	,903	57	1	18	1
Nach 2 Jahren	61	,847	55	,982	11	1
Nach 3 Jahren	59	,833	49	,964	8	1
Nach 4 Jahren	57	,819	39	,941	7	1
Nach 5 Jahren	48	,819	36	,941	4	1
Nach 6 Jahren	41	,819	30	,941	2	1
Nach 7 Jahren	37	,819	25	,909	2	1
Nach 8 Jahren	30	,819	16	,909	1	1
Nach 9 Jahren	26	,819	7	,909	0	
Nach 10 Jahren	23	,819	0			
Nach 11 Jahren	19	,819				
Nach 12 Jahren	12	,819				
Nach 13 Jahren	4	,819				
Nach 14 Jahren	1	,819				
Nach 15 Jahren	0					

Tabelle 26: Vergleich SIOP – Studien ohne Metastasen (Stadium III/OS)

Blastemreicher Typ, intermediäre Malignität primäre OP gegen hohe Malignität präoperative Chemotherapie (Stadien I - III)

Log Rank: $p = 0,108 \rightarrow$ nicht signifikant

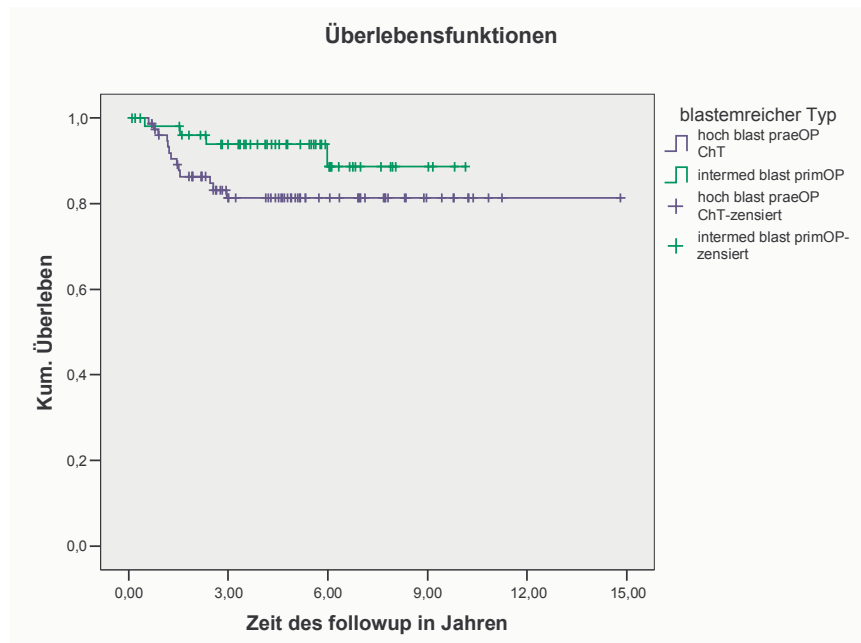


Abbildung 16: Blastemreicher Typ, primäre OP gegen präOP ChT (Stadien I – III/OS)

	Blastemreicher Typ, primäre OP		Blastemreicher Typ, präOP ChT	
	Unter Risiko	ÜLW Kum.	Unter Risiko	ÜLW Kum.
Zu Beginn	54	1	77	1
Nach 1 Jahr	50	,980	70	,960
Nach 2 Jahren	46	,960	58	,864
Nach 3 Jahren	40	,939	44	,814
Nach 4 Jahren	33	,939	42	,814
Nach 5 Jahren	26	,939	31	,814
Nach 6 Jahren	17	,886	24	,814
Nach 7 Jahren	8	,886	18	,814
Nach 8 Jahren	5	,886	13	,814
Nach 9 Jahren	4	,886	9	,814
Nach 10 Jahren	1	,886	6	,814
Nach 11 Jahren	0		2	,814
Nach 12 Jahren			1	,814
Nach 13 Jahren			1	,814
Nach 14 Jahren			1	,814
Nach 15 Jahren			0	

Tabelle 27: Blastemreicher Typ, primäre OP gegen präOP ChT (Stadien I – III/OS)

Blastemreicher Typ, intermediäre Malignität primäre OP gegen hohe Malignität präoperative Chemotherapie (Stadien I-III plus Fälle mit Metastasen)

Log Rank: $p = 0,082 \rightarrow$ nicht signifikant

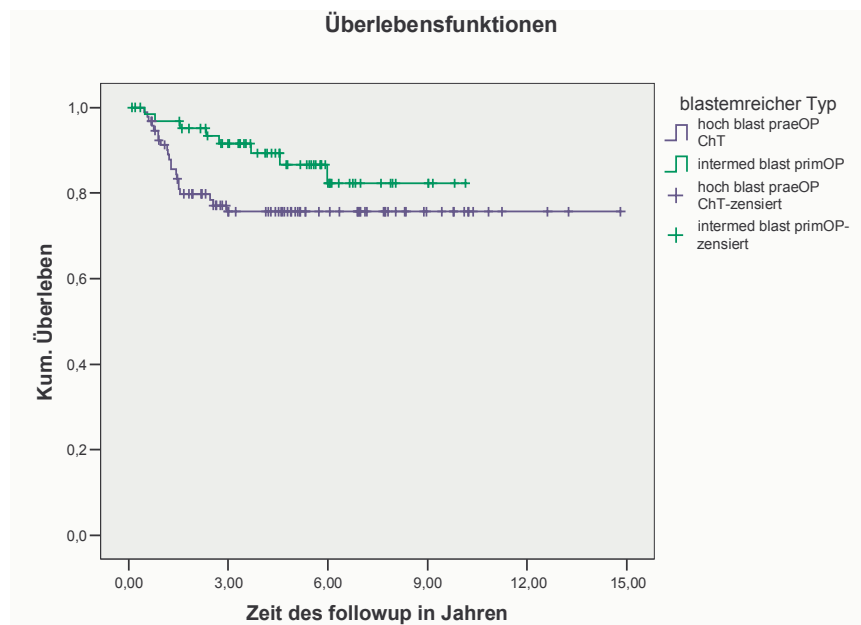


Abbildung 17: Blastemreicher Typ, primäre OP gegen präOP ChT (Stadien I – IV/OS)

	Blastemreicher Typ, primäre OP		Blastemreicher Typ, präOP ChT	
	Unter Risiko	ÜLW Kum.	Unter Risiko	ÜLW Kum.
Zu Beginn	65	1	94	1
Nach 1 Jahr	60	,968	81	,913
Nach 2 Jahren	56	,951	64	,798
Nach 3 Jahren	48	,916	50	,757
Nach 4 Jahren	39	,893	48	,757
Nach 5 Jahren	30	,866	37	,757
Nach 6 Jahren	19	,823	30	,757
Nach 7 Jahren	9	,823	23	,757
Nach 8 Jahren	6	,823	17	,757
Nach 9 Jahren	5	,823	12	,757
Nach 10 Jahren	1	,823	9	,757
Nach 11 Jahren	0		4	,757
Nach 12 Jahren			3	,757
Nach 13 Jahren			2	,757
Nach 14 Jahren			1	,757
Nach 15 Jahren			0	

Tabelle 28: Blastemreicher Typ, primäre OP gegen präOP ChT (Stadien I – IV/OS)

Niedrige Malignität, komplett nekrotisches Nephroblastom: in allen drei lokalen Stadien **keine** Ereignisse.

Intermediäre Malignität, Nephroblastom vom epithelialen Typ: in den lokalen Stadien I und II **keine** Ereignisse, in Stadium III zwei von drei.

Intermediäre Malignität, Nephroblastom vom stromareichen Typ: **keine** Ereignisse in den lokalen Stadien I bis III.

Intermediäre Malignität, Nephroblastom vom Mischtyp in allen drei lokalen Stadien

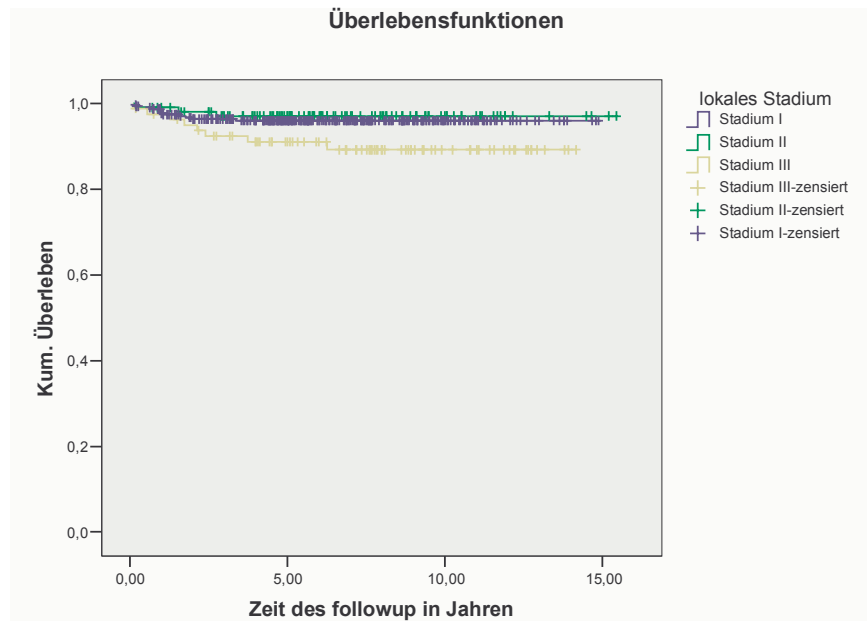
Log Rank: $p = 0,055 \rightarrow$ nicht signifikant

Abbildung 18: Mischtyp (Stadien I – III/OS)

	NB vom Mischtyp					
	Stadium I		Stadium II		Stadium III	
	Unter Risiko	ÜLW Kum.	Unter Risiko	ÜLW Kum.	Unter Risiko	ÜLW Kum.
Zu Beginn	311	1	106	1	81	1
Nach 1 Jahr	294	,977	102	,991	77	,975
Nach 2 Jahren	277	,963	98	,981	74	,950
Nach 3 Jahren	258	,963	91	,970	69	,924
Nach 4 Jahren	241	,960	84	,970	65	,910
Nach 5 Jahren	196	,960	71	,970	58	,910
Nach 6 Jahren	154	,960	55	,970	52	,910
Nach 7 Jahren	128	,960	43	,970	45	,892
Nach 8 Jahren	97	,960	37	,970	34	,892
Nach 9 Jahren	74	,960	28	,970	27	,892
Nach 10 Jahren	46	,960	20	,970	20	,892
Nach 11 Jahren	27	,960	13	,970	17	,892
Nach 12 Jahren	15	,960	6	,970	12	,892
Nach 13 Jahren	8	,960	5	,970	4	,892
Nach 14 Jahren	3	,960	4	,970	1	,892
Nach 15 Jahren	0		2	,970	0	
Nach 16 Jahren			0			

Tabelle 29: Mischtyp (Stadien I – III/OS)

Hohe Malignität, blastemreicher Typ, primäre Chemotherapie in allen drei lokalen Stadien

Log Rank: $p = 0,056 \rightarrow$ nicht signifikant

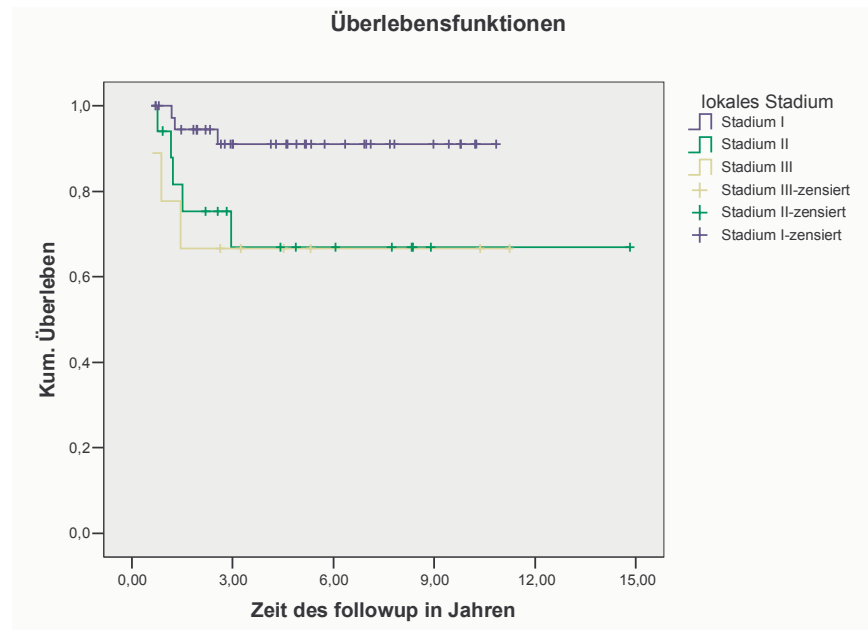


Abbildung 19: Blastemreicher Typ, präOP ChT (Stadien I – III/OS)

	Blastemreicher Typ, präOP ChT					
	Stadium I		Stadium II		Stadium III	
	Unter Risiko	ÜLW Kum.	Unter Risiko	ÜLW Kum.	Unter Risiko	ÜLW Kum.
Zu Beginn	39	1	17	1	9	1
Nach 1 Jahr	36	1	15	,941	7	,778
Nach 2 Jahren	30	,944	12	,753	6	,667
Nach 3 Jahren	23	,911	8	,669	5	,667
Nach 4 Jahren	22	,911	6	,669	4	,667
Nach 5 Jahren	17	,911	6	,669	3	,667
Nach 6 Jahren	13	,911	5	,669	2	,667
Nach 7 Jahren	10	,911	4	,669	2	,667
Nach 8 Jahren	7	,911	1	,669	2	,667
Nach 9 Jahren	6	,911	1	,669	2	,667
Nach 10 Jahren	3	,911	1	,669	2	,667
Nach 11 Jahren	0		1	,669	1	,667
Nach 12 Jahren			1	,669	0	
Nach 13 Jahren			1	,669		
Nach 14 Jahren			1	,669		
Nach 15 Jahren			0			

Tabelle 30: Blastemreicher Typ, präOP ChT (Stadien I – III/OS)

Hohe Malignität, diffuse Anaplasie in allen drei lokalen Stadien

Log Rank: $p = 0,483 \rightarrow$ nicht signifikant

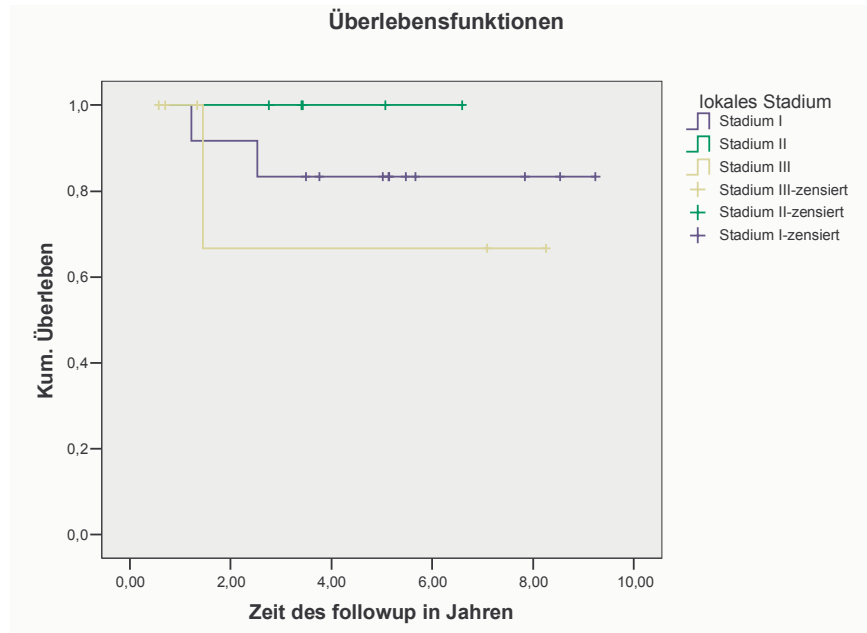


Abbildung 20: Diffuse Anaplasie (Stadien I – III/OS)

	Diffuse Anaplasie					
	Stadium I		Stadium II		Stadium III	
	Unter Risiko	ÜLW Kum.	Unter Risiko	ÜLW Kum.	Unter Risiko	ÜLW Kum.
Zu Beginn	12	1	5	1	6	1
Nach 1 Jahr	12	1	5	1	4	1
Nach 2 Jahren	11	,917	5	1	2	,667
Nach 3 Jahren	10	,833	4	1	2	,667
Nach 4 Jahren	8	,833	2	1	2	,667
Nach 5 Jahren	8	,833	2	1	2	,667
Nach 6 Jahren	3	,833	1	1	2	,667
Nach 7 Jahren	3	,833	0		2	,667
Nach 8 Jahren	2	,833			1	,667
Nach 9 Jahren	1	,833			0	
Nach 10 Jahren	0					

Tabelle 31: Diffuse Anaplasie (Stadien I – III/OS)

Intermediäre Malignität, Nephroblastom vom epithelialen Typ gegen stromareichen Typ
(alle drei lokalen Stadien kombiniert)

Log Rank: $p = 0,028 \rightarrow$ signifikant

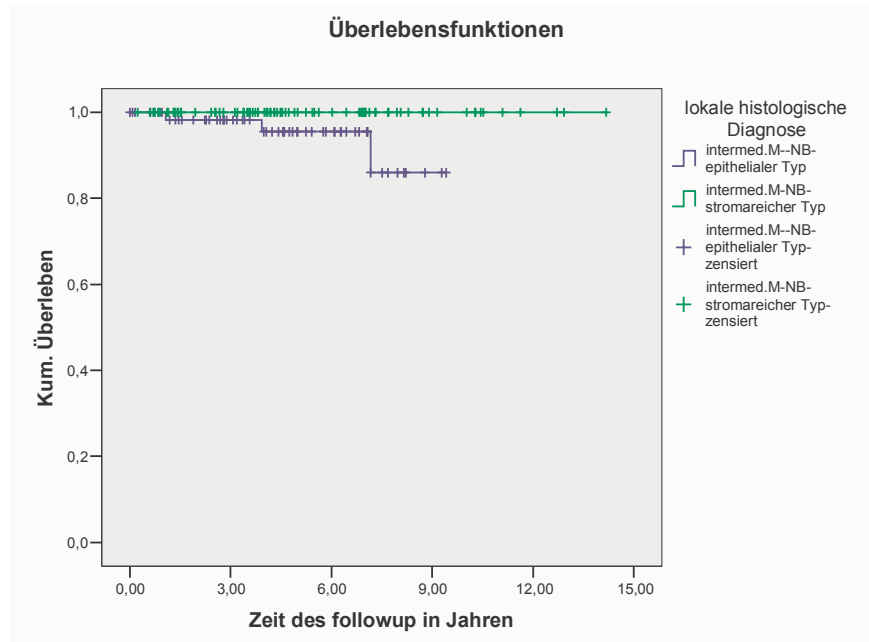


Abbildung 21: Epithelialer Typ gegen stromareichen Typ (Stadien I – III/OS)

	Epithelialer Typ		Stromareicher Typ	
	Unter Risiko	ÜLW Kum.	Unter Risiko	ÜLW Kum.
Zu Beginn	64	1	85	1
Nach 1 Jahr	56	1	78	1
Nach 2 Jahren	50	,982	67	1
Nach 3 Jahren	41	,982	62	1
Nach 4 Jahren	34	,955	51	1
Nach 5 Jahren	24	,955	37	1
Nach 6 Jahren	20	,955	32	1
Nach 7 Jahren	13	,955	24	1
Nach 8 Jahren	5	,859	16	1
Nach 9 Jahren	2	,859	11	1
Nach 10 Jahren	0		10	1
Nach 11 Jahren			5	1
Nach 12 Jahren			3	1
Nach 13 Jahren			1	1
Nach 14 Jahren			1	1
Nach 15 Jahren			0	

Tabelle 32: Epithelialer Typ gegen stromareichen Typ (Stadien I – III/OS)

4.3.3 Analysen zur Entwicklung des ersten Lokalrezidivs bzw. Metastase im Stadium IV

Folgende Konstellationen wurden auf die Zielgröße rezidivfreie Zeit untersucht:

- Komplette Remission gegen Inkomplette Remission
- Komplette nekrotisches Nephroblastom gegen epithelialer Typ
- Komplette nekrotisches Nephroblastom gegen stromareichen Typ
- Komplette nekrotisches Nephroblastom gegen Mischtyp
- Komplette nekrotisches Nephroblastom gegen regressiven Typ
- Komplette nekrotisches Nephroblastom gegen blastemreichen Typ, primäre OP
- Komplette nekrotisches Nephroblastom gegen blastemreichen Typ, präoperative Chemotherapie
- Komplette nekrotisches Nephroblastom gegen diffuse Anaplasie
- Lokale Stadien I bis III
- Blastemreicher Typ, präoperative Chemotherapie gegen diffuse Anaplasie
- Anaplastisches Nephroblastom, fokaler Subtyp gegen diffusen Subtyp.

Komplette Remission gegen inkomplette Remission (Stadium IV)

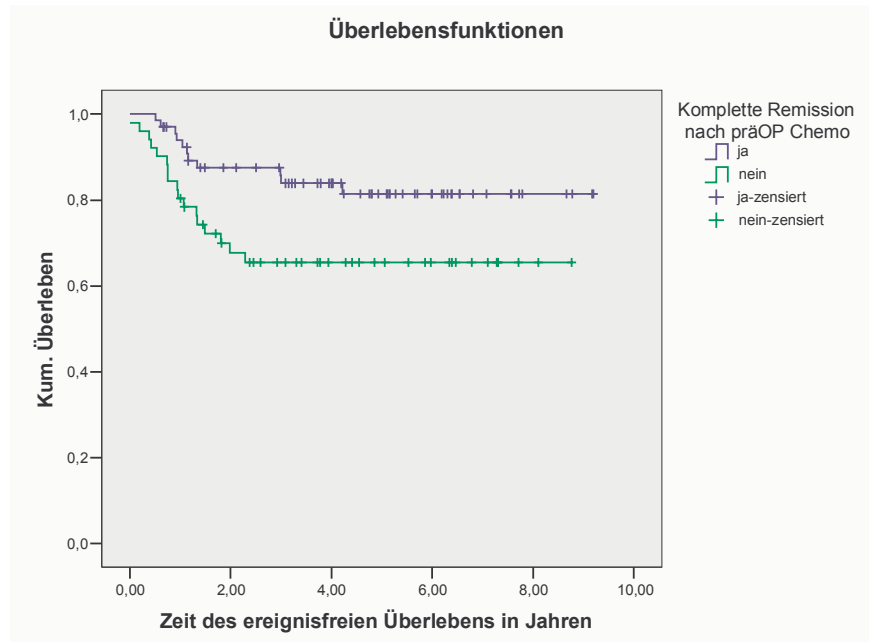
Log Rank: $p = 0,026 \rightarrow$ signifikant

Abbildung 22: Komplette Remission nach präOP ChT (Stadium IV/EFS)

	Komplette Remission		Inkomplette Remission	
	Unter Risiko	ÜLW Kum.	Unter Risiko	ÜLW Kum.
Zu Beginn	67	1	51	1
Nach 1 Jahr	60	,939	41	,804
Nach 2 Jahren	51	,875	30	,677
Nach 3 Jahren	46	,839	25	,654
Nach 4 Jahren	37	,839	19	,654
Nach 5 Jahren	27	,814	15	,654
Nach 6 Jahren	18	,814	11	,654
Nach 7 Jahren	9	,814	7	,654
Nach 8 Jahren	4	,814	2	,654
Nach 9 Jahren	2	,814	0	
Nach 10 Jahren	0			

Tabelle 33: Komplette Remission nach präOP ChT (Stadium IV/EFS)

Niedrige Malignität, komplett nekrotisches Nephroblastom gegen intermediäre Malignität, Nephroblastom vom epithelialen Typ (Stadium IV)

Log Rank: $p < 0,001 \rightarrow$ signifikant

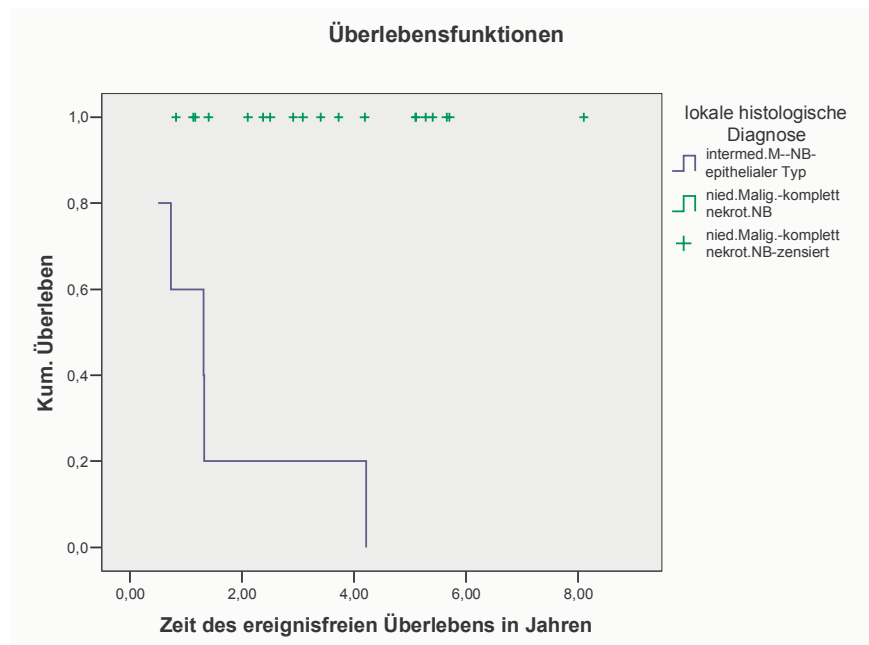


Abbildung 23: Kompl. nekrot. NB gegen epithelialen Typ (Stadium IV/DFS)

	Komplett Nekrotisches NB		NB vom Epithelialen Typ	
	Unter Risiko	ÜLW Kum.	Unter Risiko	ÜLW Kum.
Zu Beginn	19	1	5	1
Nach 1 Jahr	18	1	3	,600
Nach 2 Jahren	15	1	1	,200
Nach 3 Jahren	11	1	1	,200
Nach 4 Jahren	8	1	1	,200
Nach 5 Jahren	7	1	0	
Nach 6 Jahren	1	1		
Nach 7 Jahren	1	1		
Nach 8 Jahren	1	1		
Nach 9 Jahren	0			

Tabelle 34: Kompl. nekrot. NB gegen epithelialen Typ (Stadium IV/DFS)

Niedrige Malignität, komplett nekrotisches Nephroblastom gegen intermediäre Malignität, Nephroblastom vom stromareichen Typ (Stadium IV)

Log Rank: $p = 0,014 \rightarrow$ signifikant

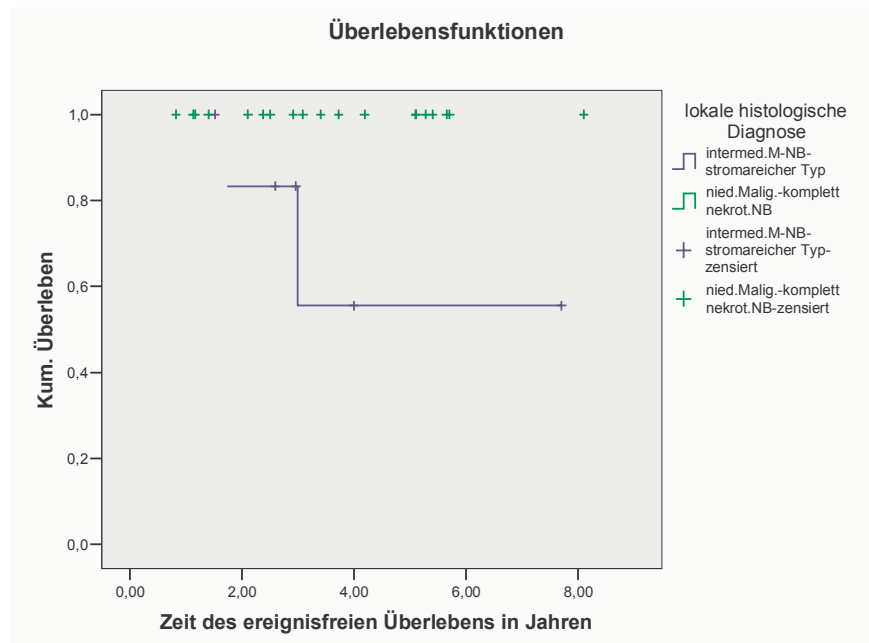


Abbildung 24: Kompl. nekrot. NB gegen stromareichen Typ (Stadium IV/EFS)

	Komplett Nekrotisches NB		NB vom Stromareichen Typ	
	Unter Risiko	ÜLW Kum.	Unter Risiko	ÜLW Kum.
Zu Beginn	19	1	7	1
Nach 1 Jahr	18	1	7	1
Nach 2 Jahren	15	1	5	,833
Nach 3 Jahren	11	1	2	,556
Nach 4 Jahren	8	1	1	,556
Nach 5 Jahren	7	1	1	,556
Nach 6 Jahren	1	1	1	,556
Nach 7 Jahren	1	1	1	,556
Nach 8 Jahren	1	1	0	
Nach 9 Jahren	0			

Tabelle 35: Kompl. nekrot. NB gegen stromareichen Typ (Stadium IV/EFS)

Niedrige Malignität, komplett nekrotisches Nephroblastom gegen intermediäre Malignität, Nephroblastom vom Mischtyp (Stadium IV)

Log Rank: $p = 0,018 \rightarrow$ signifikant

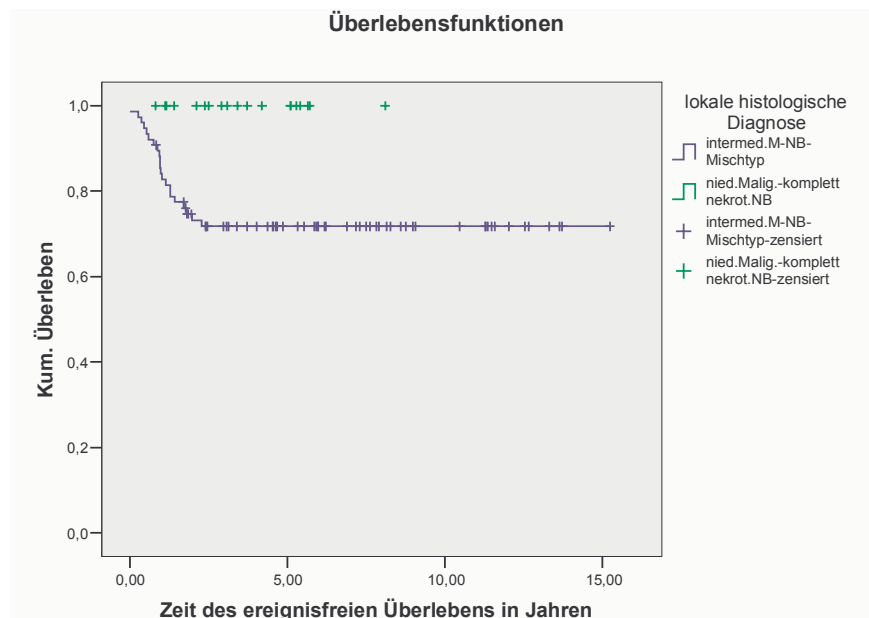


Abbildung 25: Kompl. nekrot. NB gegen Mischtyp (Stadium IV/EFS)

	Komplett Nekrotisches NB		NB vom Mischtyp	
	Unter Risiko	ÜLW Kum.	Unter Risiko	ÜLW Kum.
Zu Beginn	19	1	76	1
Nach 1 Jahr	18	1	63	,841
Nach 2 Jahren	15	1	50	,732
Nach 3 Jahren	11	1	45	,718
Nach 4 Jahren	8	1	41	,718
Nach 5 Jahren	7	1	34	,718
Nach 6 Jahren	1	1	28	,718
Nach 7 Jahren	1	1	25	,718
Nach 8 Jahren	1	1	19	,718
Nach 9 Jahren	0		14	,718
Nach 10 Jahren			13	,718
Nach 11 Jahren			12	,718
Nach 12 Jahren			7	,718
Nach 13 Jahren			4	,718
Nach 14 Jahren			1	,718
Nach 15 Jahren			1	,718
Nach 16 Jahren			0	

Tabelle 36: Kompl. nekrot. NB gegen Mischtyp (Stadium IV/EFS)

Niedrige Malignität, komplett nekrotisches Nephroblastom gegen intermediäre Malignität, Nephroblastom vom regressiven Typ (Stadium IV)

Log Rank: $p = 0,045 \rightarrow$ signifikant

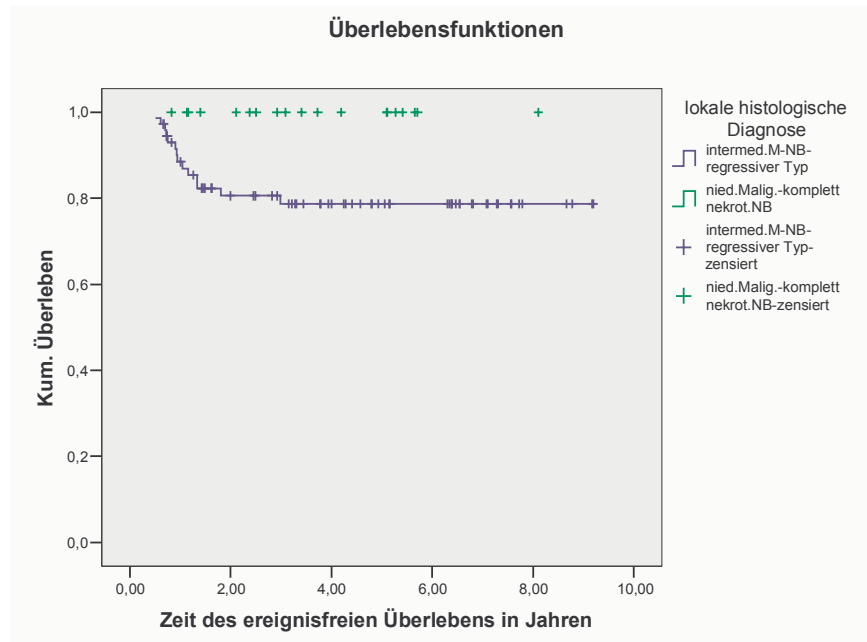


Abbildung 26: Kompl. nekrot. NB gegen regressiven Typ (Stadium IV/EFS)

	Komplett Nekrotisches NB		NB vom Regressiven Typ	
	Unter Risiko	ÜLW Kum.	Unter Risiko	ÜLW Kum.
Zu Beginn	19	1	73	1
Nach 1 Jahr	18	1	59	,885
Nach 2 Jahren	15	1	46	,806
Nach 3 Jahren	11	1	41	,787
Nach 4 Jahren	8	1	33	,787
Nach 5 Jahren	7	1	25	,787
Nach 6 Jahren	1	1	22	,787
Nach 7 Jahren	1	1	12	,787
Nach 8 Jahren	1	1	4	,787
Nach 9 Jahren	0		2	,787
Nach 10 Jahren			0	

Tabelle 37: Kompl. nekrot. NB gegen regressiven Typ (Stadium IV/EFS)

Niedrige Malignität, komplett nekrotisches Nephroblastom gegen intermediäre Malignität, Nephroblastom vom blastemreichen Typ (Stadium IV)

Log Rank: $p = 0,003 \rightarrow$ signifikant

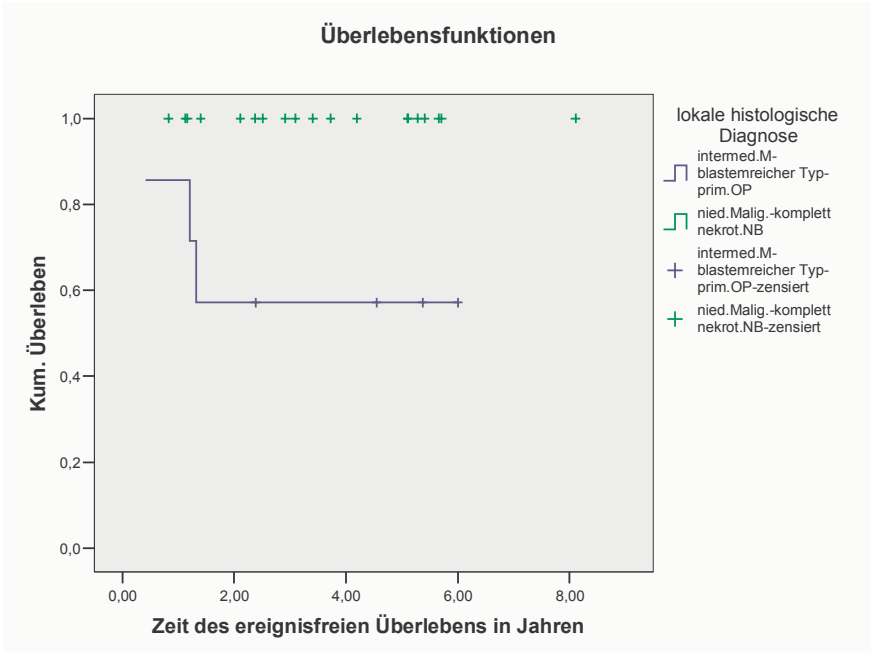


Abbildung 27: Kompl. nekrot. NB gegen blastemreichen Typ, primäre OP (Stadium IV/EFS)

	Komplett Nekrotisches NB		Blastemreicher Typ, primäre OP	
	Unter Risiko	ÜLW Kum.	Unter Risiko	ÜLW Kum.
Zu Beginn	19	1	7	1
Nach 1 Jahr	18	1	6	,857
Nach 2 Jahren	15	1	4	,571
Nach 3 Jahren	11	1	3	,571
Nach 4 Jahren	8	1	3	,571
Nach 5 Jahren	7	1	2	,571
Nach 6 Jahren	1	1	1	,571
Nach 7 Jahren	1	1	0	
Nach 8 Jahren	1	1		
Nach 9 Jahren	0			

Tabelle 38: Kompl. nekrot. NB gegen blastemreichen Typ, primäre OP (Stadium IV/EFS)

Niedrige Malignität, komplett nekrotisches Nephroblastom gegen hohe Malignität, Nephroblastom vom blastemreichen Typ (Stadium IV)

Log Rank: $p < 0,001 \rightarrow$ signifikant

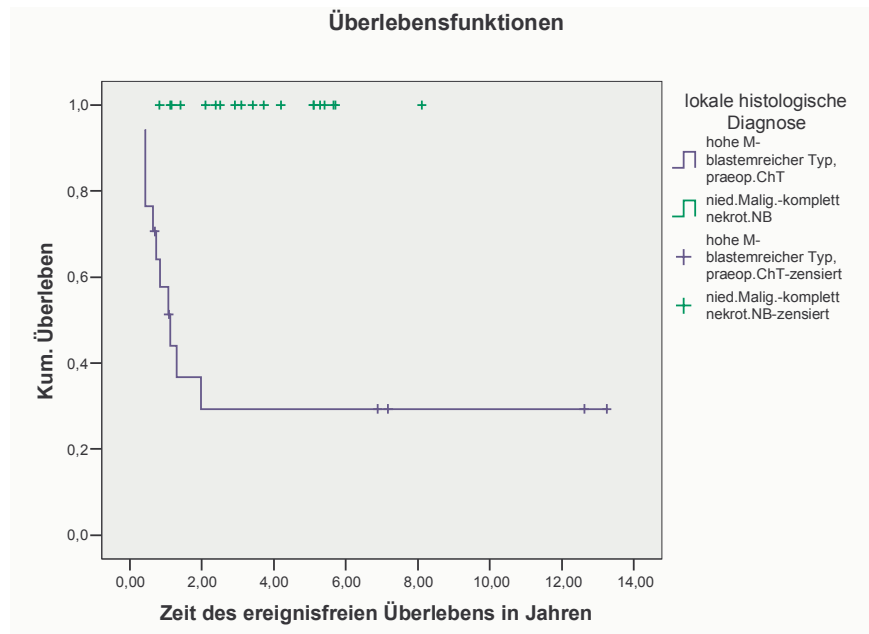


Abbildung 28: Kompl. nekrot. NB gegen blastemreichen Typ, präOP ChT (Stadium IV/EFS)

	Komplett Nekrotisches NB		Blastemreicher Typ, präOP ChT	
	Unter Risiko	ÜLW Kum.	Unter Risiko	ÜLW Kum.
Zu Beginn	19	1	17	1
Nach 1 Jahr	18	1	9	,578
Nach 2 Jahren	15	1	4	,293
Nach 3 Jahren	11	1	4	,293
Nach 4 Jahren	8	1	4	,293
Nach 5 Jahren	7	1	4	,293
Nach 6 Jahren	1	1	4	,293
Nach 7 Jahren	1	1	3	,293
Nach 8 Jahren	1	1	2	,293
Nach 9 Jahren	0		2	,293
Nach 10 Jahren			2	,293
Nach 11 Jahren			2	,293
Nach 12 Jahren			2	,293
Nach 13 Jahren			1	,293
Nach 14 Jahren			0	

Tabelle 39: Kompl. nekrot. NB gegen blastemreichen Typ, präOP ChT (Stadium IV/EFS)

Niedrige Malignität, komplett nekrotisches Nephroblastom gegen hohe Malignität, diffuse Anaplasie (Stadium IV)

Log Rank: $p < 0,001 \rightarrow$ signifikant

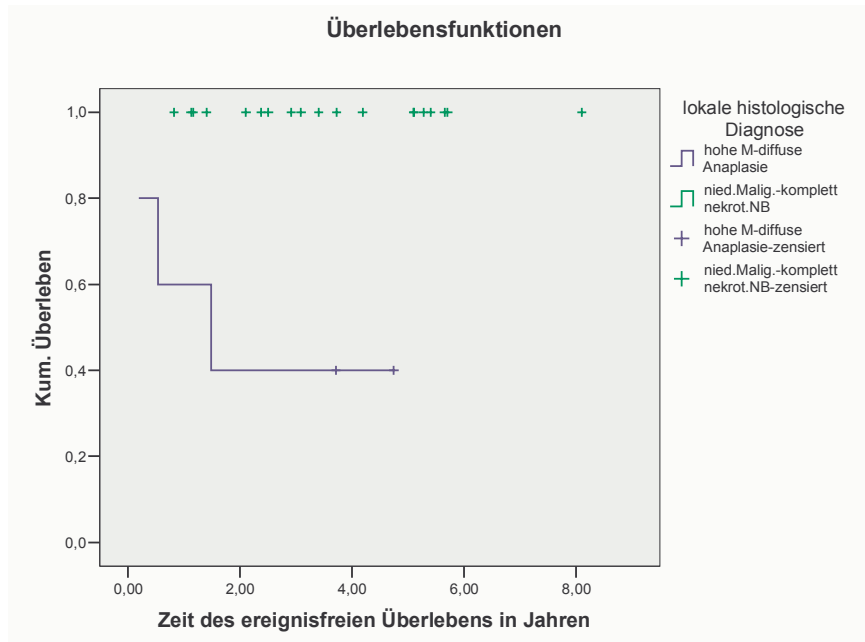


Abbildung 29: Kompl. nekrot. NB gegen diffuse Anaplasie (Stadium IV/EFS)

	Komplett Nekrotisches NB		Diffuse Anaplasie	
	Unter Risiko	ÜLW Kum.	Unter Risiko	ÜLW Kum.
Zu Beginn	19	1	5	1
Nach 1 Jahr	18	1	3	,600
Nach 2 Jahren	15	1	2	,400
Nach 3 Jahren	11	1	2	,400
Nach 4 Jahren	8	1	1	,400
Nach 5 Jahren	7	1	0	
Nach 6 Jahren	1	1		
Nach 7 Jahren	1	1		
Nach 8 Jahren	1	1		
Nach 9 Jahren	0			

Tabelle 40: Kompl. nekrot. NB gegen diffuse Anaplasie (Stadium IV/EFS)

Lokale Stadien I bis III (im Stadium IV)

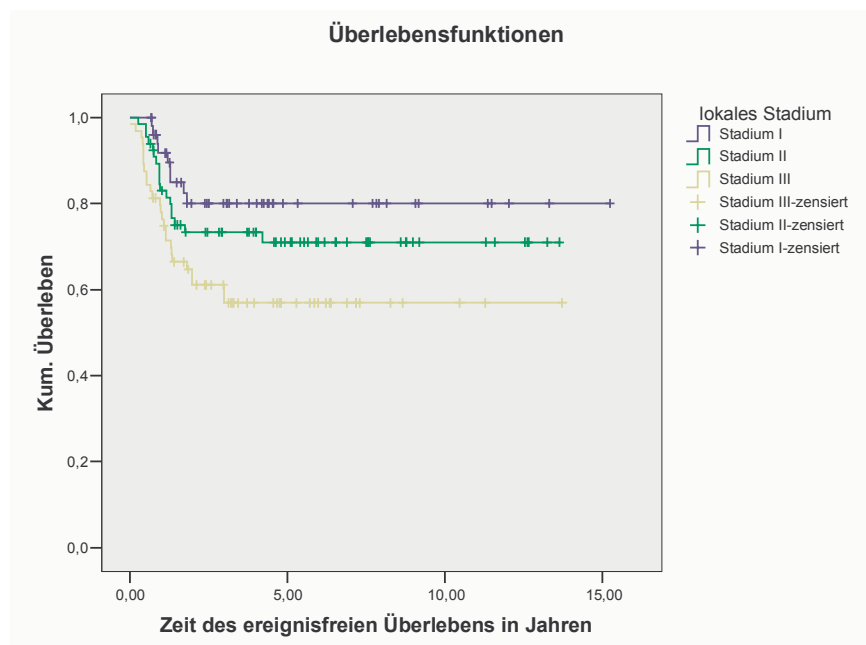
Log Rank: $p = 0,026 \rightarrow$ signifikant

Abbildung 30: Lokale Stadien I – III (Stadium IV/EFS)

	Lokales Stadium I		Lokales Stadium II		Lokales Stadium III	
	Unter Risiko	ÜLW Kum.	Unter Risiko	ÜLW Kum.	Unter Risiko	ÜLW Kum.
Zu Beginn	52	1	66	1	64	1
Nach 1 Jahr	43	,917	53	,830	48	,780
Nach 2 Jahren	31	,801	42	,733	34	,611
Nach 3 Jahren	26	,801	37	,733	27	,569
Nach 4 Jahren	21	,801	33	,733	20	,569
Nach 5 Jahren	13	,801	27	,710	16	,569
Nach 6 Jahren	12	,801	20	,710	12	,569
Nach 7 Jahren	12	,801	16	,710	8	,569
Nach 8 Jahren	8	,801	12	,710	5	,569
Nach 9 Jahren	7	,801	8	,710	3	,569
Nach 10 Jahren	5	,801	7	,710	3	,569
Nach 11 Jahren	5	,801	7	,710	2	,569
Nach 12 Jahren	3	,801	5	,710	1	,569
Nach 13 Jahren	2	,801	2	,710	1	,569
Nach 14 Jahren	1	,801	0		0	
Nach 15 Jahren	1	,801				
Nach 16 Jahren	0					

Tabelle 41: Lokale Stadien I – III (Stadium IV/EFS)

Hohe Malignität, blastemreicher Typ, primäre Chemotherapie gegen diffuse Anaplasie - bei dieser Betrachtung wurden nur die Fälle ausgewählt mit Chemotherapie und die primär Operierten ausgesondert (Stadium IV)

Log Rank: $p = 0,777 \rightarrow$ nicht signifikant

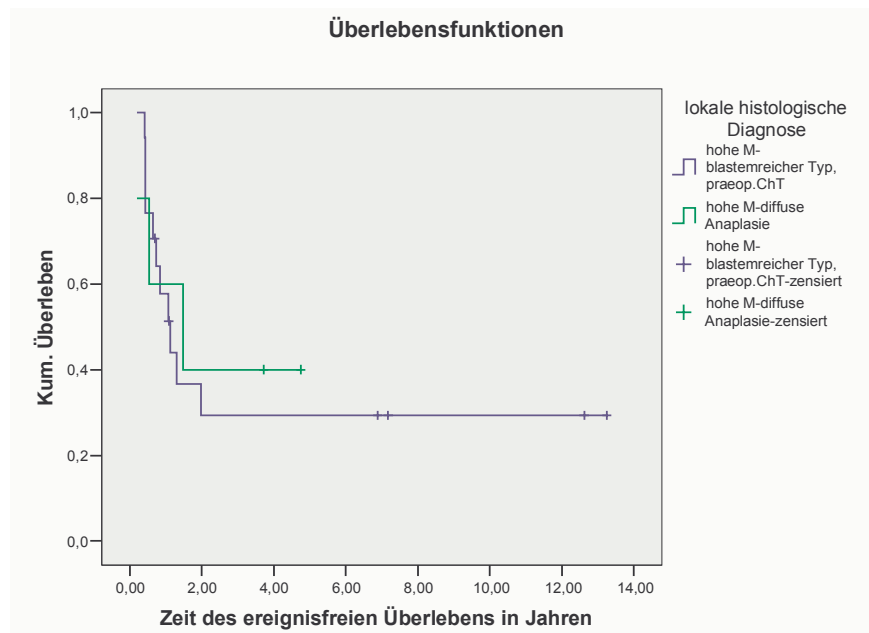


Abbildung 31: Blastemreicher Typ, präOP ChT gegen diffuse Anaplasie (Stadium IV/EFS)

	Blastemreicher Typ, präOP ChT		Diffuse Anaplasie	
	Unter Risiko	ÜLW Kum.	Unter Risiko	ÜLW Kum.
Zu Beginn	17	1	5	1
Nach 1 Jahr	9	,578	3	,600
Nach 2 Jahren	4	,293	2	,400
Nach 3 Jahren	4	,293	2	,400
Nach 4 Jahren	4	,293	1	,400
Nach 5 Jahren	4	,293	0	
Nach 6 Jahren	4	,293		
Nach 7 Jahren	3	,293		
Nach 8 Jahren	2	,293		
Nach 9 Jahren	2	,293		
Nach 10 Jahren	2	,293		
Nach 11 Jahren	2	,293		
Nach 12 Jahren	2	,293		
Nach 13 Jahren	1	,293		
Nach 14 Jahren	0			

Tabelle 42: Blastemreicher Typ, präOP ChT gegen diffuse Anaplasie (Stadium IV/EFS)

Anaplastisches Nephroblastom, fokaler Subtyp gegen diffusen Subtyp - bei dieser Betrachtung wurden die unklaren Subtypen ausgesondert (Stadium IV)

Log Rank: $p = 0,259 \rightarrow$ nicht signifikant

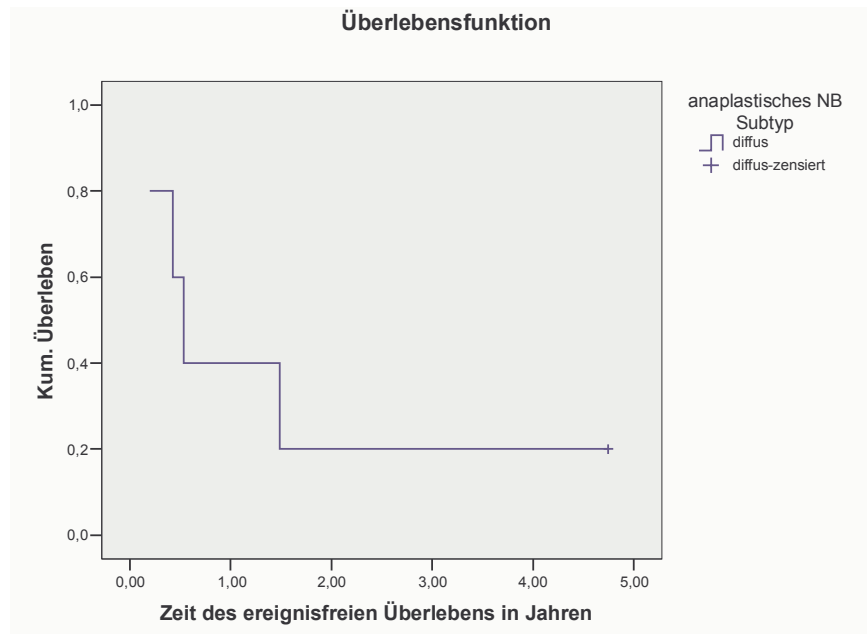


Abbildung 32: Anaplastisches NB, diffuser Subtyp (Stadium IV/EFs)

	Diffuse Anaplasie	
	Unter Risiko	ÜLW Kum.
Zu Beginn	5	1
Nach 1 Jahr	3	,400
Nach 2 Jahren	1	,200
Nach 3 Jahren	1	,200
Nach 4 Jahren	1	,200
Nach 5 Jahren	0	

Tabelle 43: Anaplastisches NB, diffuser Subtyp (Stadium IV/EFs)

Bei dem anaplastischen Nephroblastom vom fokalen Subtyp gab es nur einen Patienten und dieser hat überlebt (in Abbildung 32 wurde auf eine graphische Darstellung verzichtet).

4.3.4 Analysen zur Entwicklung des ersten Lokalrezidivs bzw. Metastase in den lokalen Stadien I bis III

Folgende Konstellationen wurden auf die Zielgröße rezidivfreie Zeit untersucht:

- Anaplastisches Nephroblastom, fokaler Subtyp gegen diffusen Subtyp
- Art des Therapiebeginns: präoperative Chemotherapie gegen primäre OP
- Vergleich SIOP 9/GPO gegen SIOP 93-01/GPOH gegen SIOP 2001 /GPOH, alle drei lokale Stadien kombiniert
- Komplettnekrotisches Nephroblastom in allen drei lokalen Stadien
- Epithelialer Typ in allen drei lokalen Stadien
- Stromareicher Typ in allen drei lokalen Stadien
- Mischtyp in allen drei lokalen Stadien
- Regressiver Typ in allen drei lokalen Stadien
- Diffuse Anaplasie in allen drei lokalen Stadien
- Blastemreicher Typ, primäre OP gegen blastemreichen Typ, präoperative Chemotherapie.

Anaplastisches Nephroblastom, fokaler Subtyp gegen diffusen Subtyp - bei dieser Betrachtung wurden die unklaren Subtypen ausgesondert (Stadien I – III)

Log Rank: $p = 0,375 \rightarrow$ nicht signifikant

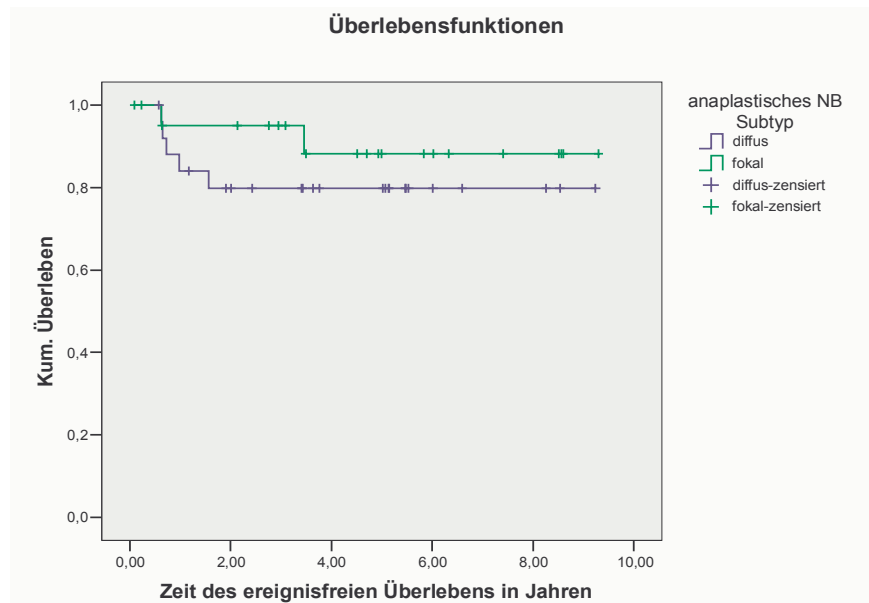


Abbildung 33: Fokale Anaplasie gegen diffuse Anaplasie (Stadium I – III/EFS)

	Fokale Anaplasie		Diffuse Anaplasie	
	Unter Risiko	ÜLW Kum.	Unter Risiko	ÜLW Kum.
Zu Beginn	22	1	26	1
Nach 1 Jahr	18	,950	21	,840
Nach 2 Jahren	18	,950	18	,798
Nach 3 Jahren	15	,950	16	,798
Nach 4 Jahren	12	,882	12	,798
Nach 5 Jahren	8	,882	12	,798
Nach 6 Jahren	7	,882	5	,798
Nach 7 Jahren	5	,882	3	,798
Nach 8 Jahren	4	,882	3	,798
Nach 9 Jahren	1	,882	1	,798
Nach 10 Jahren	0		0	

Tabelle 44: Fokale Anaplasie gegen diffuse Anaplasie (Stadium I – III/EFS)

Art des Therapiebeginns: primäre Chemotherapie gegen primäre OP (Stadien I – III)

Log Rank: $p = 0,054 \rightarrow$ nicht signifikant

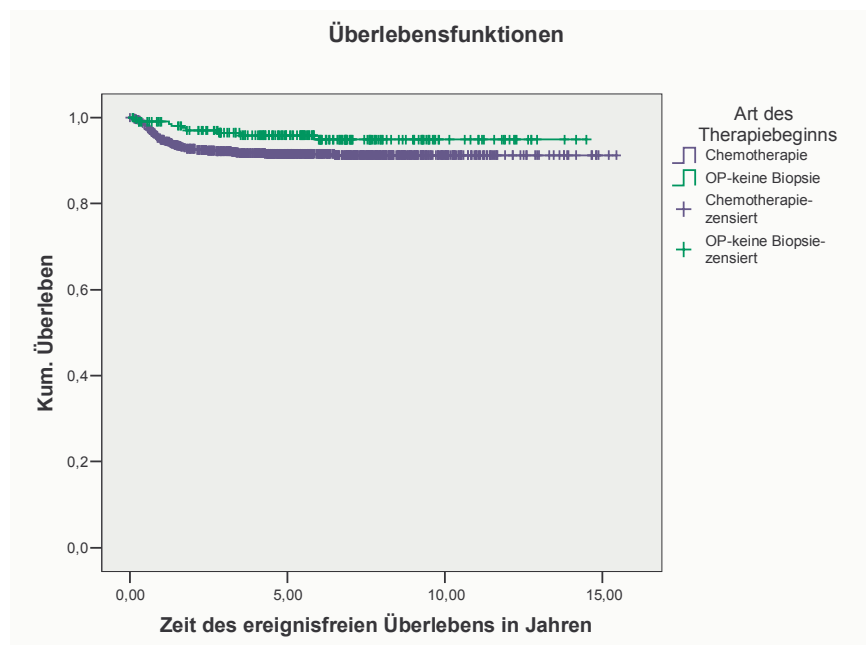


Abbildung 34: Therapiebeginn präOP ChT gegen primäre OP (Stadien I – III/EFS)

	Primäre Chemotherapie		Primäre OP	
	Unter Risiko	ÜLW Kum.	Unter Risiko	ÜLW Kum.
Zu Beginn	882	1	212	1
Nach 1 Jahr	788	,949	197	,990
Nach 2 Jahren	706	,927	186	,970
Nach 3 Jahren	628	,922	168	,965
Nach 4 Jahren	562	,917	153	,959
Nach 5 Jahren	444	,916	125	,959
Nach 6 Jahren	332	,916	97	,949
Nach 7 Jahren	260	,912	65	,949
Nach 8 Jahren	180	,912	47	,949
Nach 9 Jahren	119	,912	39	,949
Nach 10 Jahren	76	,912	22	,949
Nach 11 Jahren	42	,912	19	,949
Nach 12 Jahren	24	,912	11	,949
Nach 13 Jahren	15	,912	3	,949
Nach 14 Jahren	8	,912	2	,949
Nach 15 Jahren	2	,912	0	
Nach 16 Jahren	0			

Tabelle 45: Therapiebeginn präOP ChT gegen primäre OP (Stadien I – III/EFS)

Vergleich SIOP 9/GPO gegen 93-01/GPOH gegen 2001/GPOH (Stadien I – III)

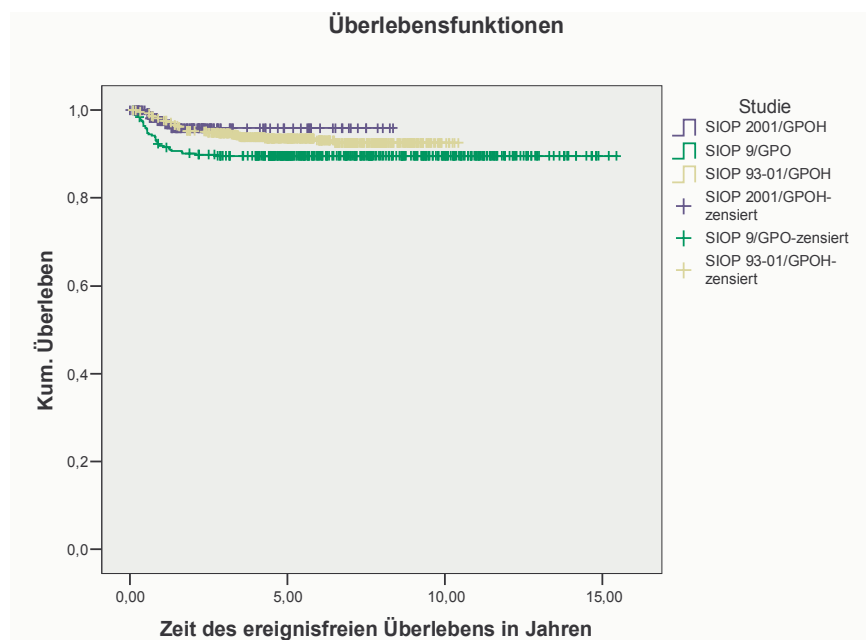
Log Rank: $p = 0,040 \rightarrow$ signifikant

Abbildung 35: Vergleich SIOP – Studien (Stadien I – III/DFS)

	SIOP 9/GPO		SIOP 93-01/GPOH		SIOP 2001/GPOH	
	Unter Risiko	ÜLW Kum.	Unter Risiko	ÜLW Kum.	Unter Risiko	ÜLW Kum.
Zu Beginn	367	1	539	1	190	1
Nach 1 Jahr	334	,918	519	,978	133	,975
Nach 2 Jahren	326	,901	491	,953	76	,959
Nach 3 Jahren	315	,896	446	,947	35	,959
Nach 4 Jahren	306	,896	380	,938	29	,959
Nach 5 Jahren	250	,896	298	,935	21	,959
Nach 6 Jahren	206	,896	209	,931	14	,959
Nach 7 Jahren	179	,896	138	,925	8	,959
Nach 8 Jahren	143	,896	81	,925	3	,959
Nach 9 Jahren	121	,896	37	,925	0	
Nach 10 Jahren	92	,896	6	,925		
Nach 11 Jahren	61	,896	0			
Nach 12 Jahren	35	,896				
Nach 13 Jahren	18	,896				
Nach 14 Jahren	10	,896				
Nach 15 Jahren	2	,896				
Nach 16 Jahren	0					

Tabelle 46: Vergleich SIOP – Studien (Stadien I – III/DFS)

Komplett nekrotisches Nephroblastom: in allen drei lokalen Stadien **keine** Ereignisse.

Intermediäre Malignität, Nephroblastom vom epithelialen Typ (Stadien I – III)

Log Rank: $p < 0,001 \rightarrow$ signifikant

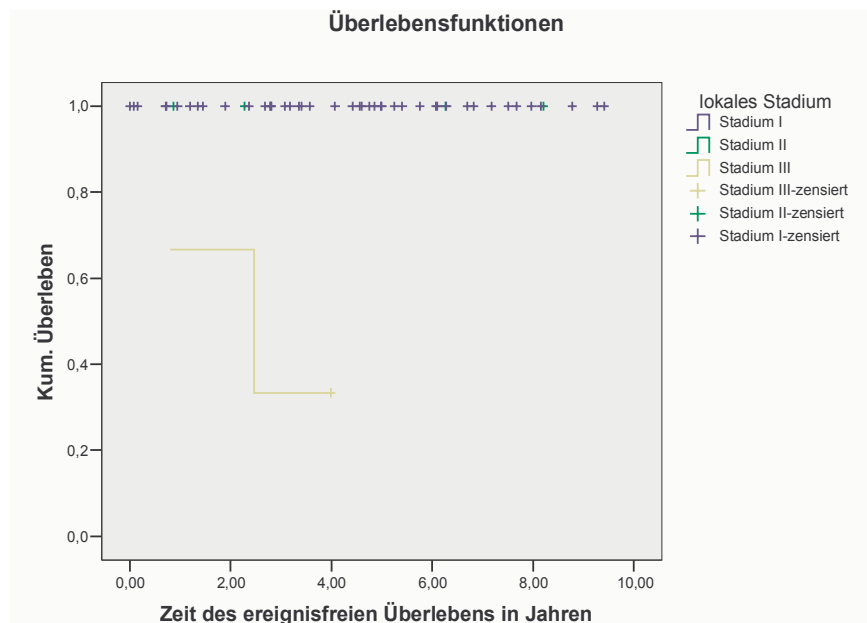


Abbildung 36: Epithelialer Typ (Stadien I – III/EFS)

	NB vom epithelialen Typ			
	Stadium I+II		Stadium III	
	Unter Risiko	ÜLW Kum.	Unter Risiko	ÜLW Kum.
Zu Beginn	48	1	3	1
Nach 1 Jahr	41	1	2	,667
Nach 2 Jahren	37	1	2	,667
Nach 3 Jahren	31	1	1	,333
Nach 4 Jahren	26	1	0	
Nach 5 Jahren	18	1		
Nach 6 Jahren	15	1		
Nach 7 Jahren	9	1		
Nach 8 Jahren	5	1		
Nach 9 Jahren	2	1		
Nach 10 Jahren	0			

Tabelle 47: Epithelialer Typ (Stadien I – III/EFS)

In Tabelle 47 wurden die lokalen Stadien I und II zusammengefasst, da in beiden Stadien keine Ereignisse auftraten.

Intermediäre Malignität, Nephroblastom vom stromareichen Typ (Stadien I – III)

Log Rank: $p = 0,001 \rightarrow$ signifikant

	NB vom stromareichen Typ			
	Stadium I+II		Stadium III	
	Unter Risiko	ÜLW Kum.	Unter Risiko	ÜLW Kum.
Zu Beginn	70	1	3	1
Nach 1 Jahr	64	1	2	1
Nach 2 Jahren	54	,980	1	,500
Nach 3 Jahren	49	,980	1	,500
Nach 4 Jahren	42	,980	1	,500
Nach 5 Jahren	30	,980	1	,500
Nach 6 Jahren	29	,980	0	
Nach 7 Jahren	22	,980		
Nach 8 Jahren	15	,980		
Nach 9 Jahren	10	,980		
Nach 10 Jahren	9	,980		
Nach 11 Jahren	4	,980		
Nach 12 Jahren	2	,980		
Nach 13 Jahren	1	,980		
Nach 14 Jahren	1	,980		
Nach 15 Jahren	0			

Tabelle 48: Stromreicher Typ (Stadien I – III/EFS)

Intermediäre Malignität, Nephroblastom vom Mischtyp (Stadien I – III)

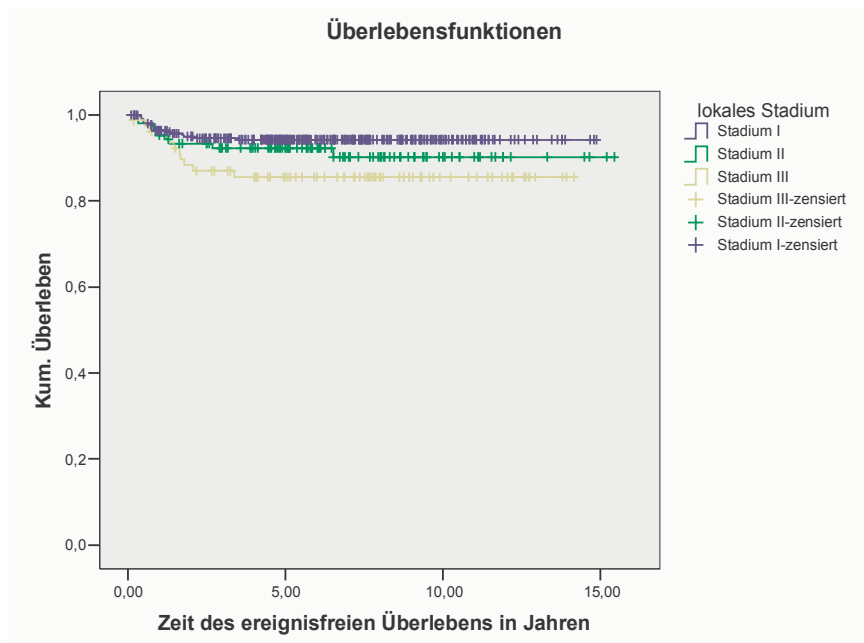
Log Rank: $p = 0,050 \rightarrow$ signifikant

Abbildung 37: Mischtyp (Stadien I- III/EFS)

	NB vom Mischtyp					
	Stadium I		Stadium II		Stadium III	
	Unter Risiko	ÜLW Kum.	Unter Risiko	ÜLW Kum.	Unter Risiko	ÜLW Kum.
Zu Beginn	308	1	106	1	80	1
Nach 1 Jahr	284	,963	99	,953	74	,962
Nach 2 Jahren	268	,949	93	,933	67	,883
Nach 3 Jahren	248	,946	86	,923	63	,870
Nach 4 Jahren	231	,942	80	,923	60	,856
Nach 5 Jahren	186	,942	68	,923	53	,856
Nach 6 Jahren	147	,942	52	,923	47	,856
Nach 7 Jahren	121	,942	40	,902	41	,856
Nach 8 Jahren	91	,942	34	,902	30	,856
Nach 9 Jahren	70	,942	25	,902	24	,856
Nach 10 Jahren	44	,942	18	,902	17	,856
Nach 11 Jahren	26	,942	12	,902	15	,856
Nach 12 Jahren	14	,942	6	,902	11	,856
Nach 13 Jahren	8	,942	5	,902	3	,856
Nach 14 Jahren	3	,942	4	,902	1	,856
Nach 15 Jahren	0		2	,902	0	
Nach 16 Jahren			0			

Tabelle 49: Mischtyp (Stadien I – III/EFS)

Intermediäre Malignität, Nephroblastom vom regressiven Typ (Stadien I – III)

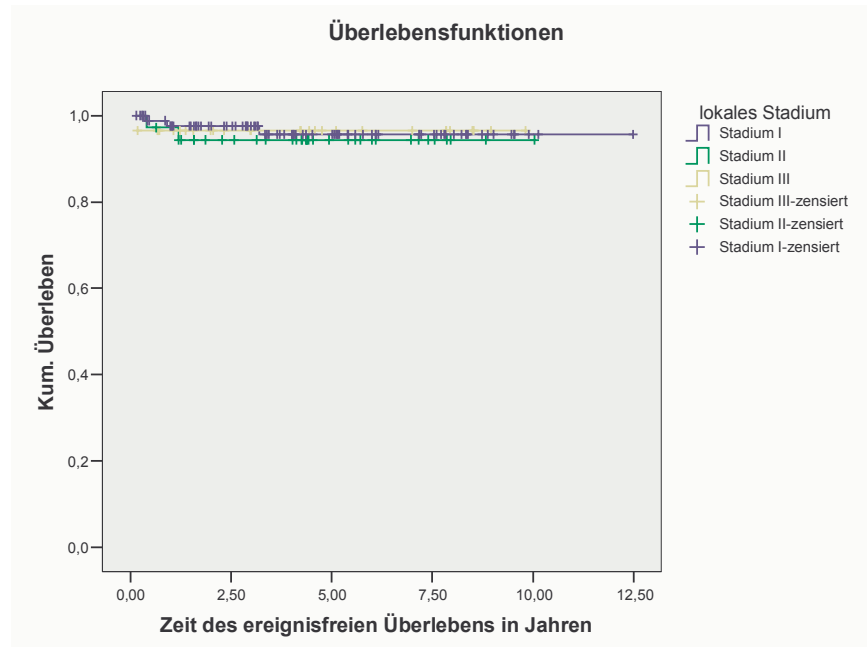
Log Rank: $p = 0,896 \rightarrow$ nicht signifikant

Abbildung 38: Regressiver Typ (Stadien I – III/EFS)

	NB vom regressiven Typ					
	Stadium I		Stadium II		Stadium III	
	Unter Risiko	ÜLW Kum.	Unter Risiko	ÜLW Kum.	Unter Risiko	ÜLW Kum.
Zu Beginn	89	1	36	1	29	1
Nach 1 Jahr	78	,976	34	,972	24	,966
Nach 2 Jahren	66	,976	28	,944	19	,966
Nach 3 Jahren	56	,976	26	,944	15	,966
Nach 4 Jahren	44	,957	24	,944	15	,966
Nach 5 Jahren	36	,957	13	,944	10	,966
Nach 6 Jahren	26	,957	10	,944	8	,966
Nach 7 Jahren	22	,957	7	,944	8	,966
Nach 8 Jahren	14	,957	2	,944	4	,966
Nach 9 Jahren	7	,957	1	,944	1	,966
Nach 10 Jahren	2	,957	1	,944	0	
Nach 11 Jahren	1	,957	0			
Nach 12 Jahren	1	,957				
Nach 13 Jahren	0					

Tabelle 50: Regressiver Typ (Stadien I – III/EFS)

Hohe Malignität, diffuse Anaplasie (Stadien I – III)

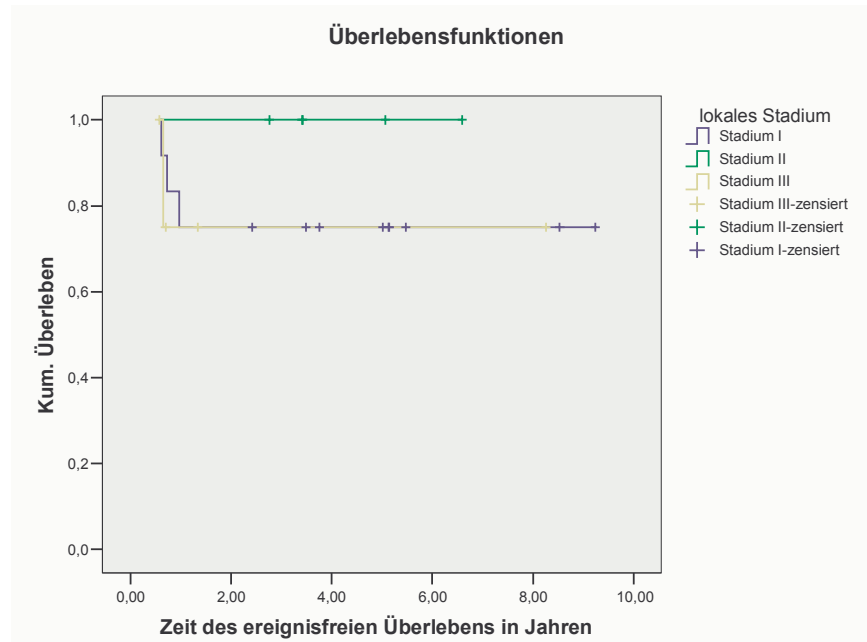
Log Rank: $p = 0,472 \rightarrow$ nicht signifikant

Abbildung 39: Diffuse Anaplasie (Stadien I – III/EFS)

	Diffuse Anaplasie					
	Stadium I		Stadium II		Stadium III	
	Unter Risiko	ÜLW Kum.	Unter Risiko	ÜLW Kum.	Unter Risiko	ÜLW Kum.
Zu Beginn	12	1	5	1	5	1
Nach 1 Jahr	9	,750	5	1	2	,750
Nach 2 Jahren	9	,750	5	1	1	,750
Nach 3 Jahren	8	,750	4	1	1	,750
Nach 4 Jahren	6	,750	2	1	1	,750
Nach 5 Jahren	6	,750	2	1	1	,750
Nach 6 Jahren	2	,750	1	1	1	,750
Nach 7 Jahren	2	,750	0		1	,750
Nach 8 Jahren	2	,750			1	,750
Nach 9 Jahren	1	,750			0	
Nach 10 Jahren	0					

Tabelle 51: Diffuse Anaplasie (Stadien I – III/EFS)

Intermediäre Malignität, blastemreicher Typ, primäre OP gegen hohe Malignität, blastemreicher Typ, präoperative Chemotherapie (Stadien I-III)

Log Rank: $p = 0,027 \rightarrow$ signifikant

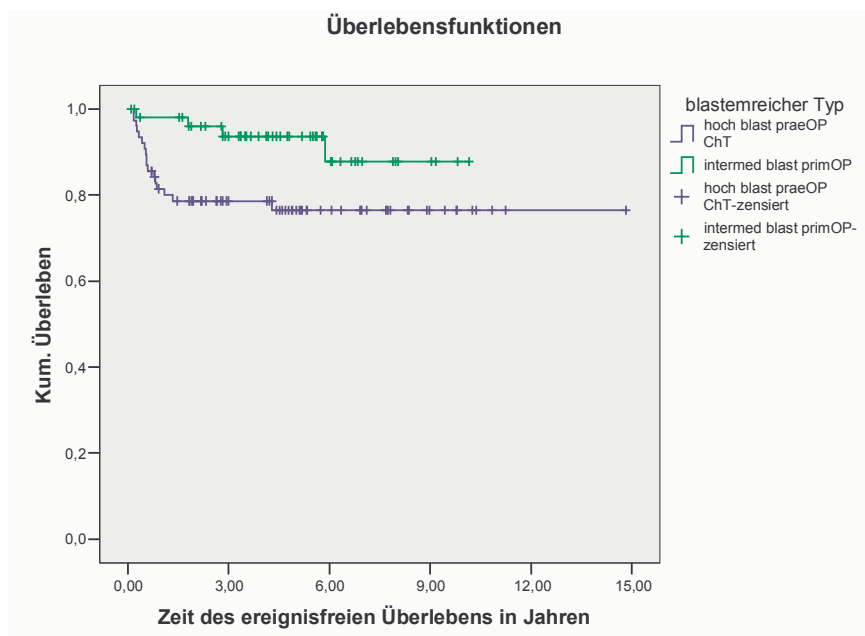


Abbildung 40: Blastemreicher Typ, primäre OP gegen präOP ChT (Stadien I – III/EFS)

	Blastemreicher Typ, primäre OP		Blastemreicher Typ, präOP ChT	
	Unter Risiko	ÜLW Kum.	Unter Risiko	ÜLW Kum.
Zu Beginn	53	1	76	1
Nach 1 Jahr	49	,980	58	,814
Nach 2 Jahren	44	,960	50	,786
Nach 3 Jahren	37	,936	40	,786
Nach 4 Jahren	30	,936	40	,786
Nach 5 Jahren	23	,936	29	,765
Nach 6 Jahren	15	,878	22	,765
Nach 7 Jahren	7	,878	17	,765
Nach 8 Jahren	5	,878	12	,765
Nach 9 Jahren	4	,878	8	,765
Nach 10 Jahren	1	,878	5	,765
Nach 11 Jahren	0		2	,765
Nach 12 Jahren			1	,765
Nach 13 Jahren			1	,765
Nach 14 Jahren			1	,765
Nach 15 Jahren			0	

Tabelle 52: Blastemreicher Typ, primäre OP gegen präOP ChT (Stadien I – III/EFS)

4.4 Analysen unter Verwendung der Cox-Regression

Parallel zu den multivariaten Analysen (Kapitel 4.2.2) unter Verwendung der logistischen Regression werden bei der Cox-Regression ebenfalls die signifikanten Einflussfaktoren aus der univariaten Analysen zu Findung eines geeigneten Modells in Bezug auf die Entwicklung der ersten Lokalrezidivs bzw. der ersten Metastase und zur Prognose der Überlebenszeit benutzt.

4.4.1 Analyse zur Entwicklung des ersten Lokalrezidivs bzw. Metastase

In dieses Modell fließen von 1434 Fällen 670 (46,7%) ein, von welchen bei 70 (4,9%) ein Ereignis stattfand.

Einflussfaktor	p-Wert	Odds Ratio	95%-Konfidenzintervall für das Odds Ratio Unterer Wert/Oberer Wert	
Alter bis ½ Jahr	,501			
Alter bis 1 Jahr	,914	n.sig.		
Alter bis 2 Jahre	,922	n.sig.		
Alter über 2 Jahre	,912	n.sig.		
Stadium I	,012			
Stadium II	,067	n.sig.		
Stadium III	,003	2,6	1,370	4,813
Metastasen bei Diagnose	,000	3,1	1,770	5,292
Niedrige Malignität	,000			
Intermediäre Malignität	,696	n.sig.		
Hohe Malignität	,646	n.sig.		
Art des Therapiebeginns	,971	n.sig.		
Tumorzvolumen nach präOP Chemotherapie über 500 ml	,003	2,5	1,377	4,575

Tabelle 53: Modell mehrerer Einflussfaktoren auf das erste Lokalrezidiv bzw. Metastase

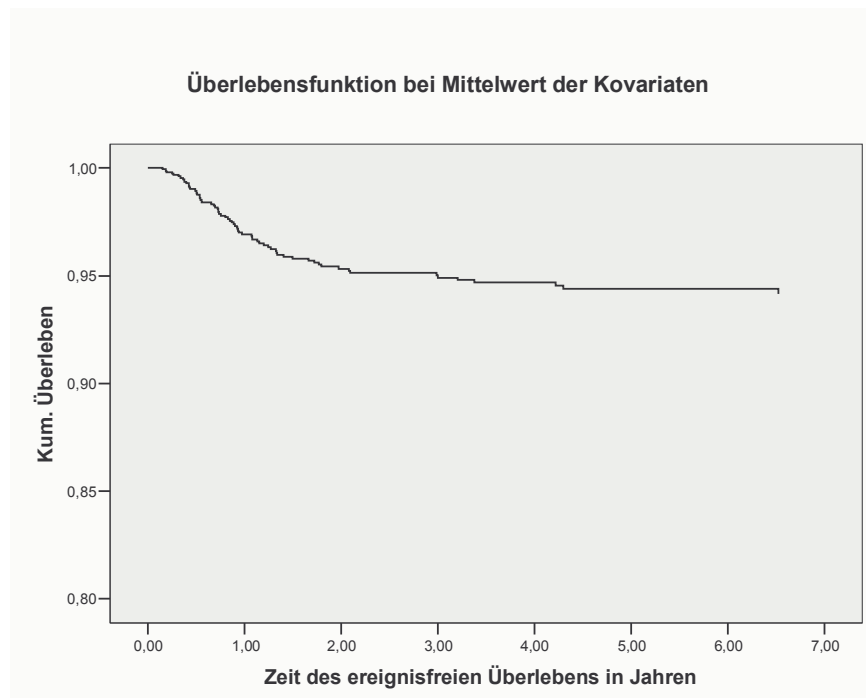


Abbildung 41: Überlebenskurve in Bezug auf das ereignisfreie Überleben

4.4.2 Analyse zur Prognose der Überlebenszeit

Parallel zu Kapitel 4.4.1 wurde dasselbe Modell mit den gleichen Einflussfaktoren in Bezug auf die Überlebenszeit eingesetzt.

In dieses Modell fließen von 1434 Fällen 706 (49,2%) ein, von welchen bei 38 (2,6%) ein Ereignis stattfand.

Einflussfaktor	p-Wert	Odds Ratio	95%-Konfidenzintervall für das Odds Ratio Unterer Wert/Oberer Wert	
Alter bis ½ Jahr	,925			
Alter bis 1 Jahr	,983	n.sig.		
Alter bis 2 Jahre	,943	n.sig.		
Alter über 2 Jahre	,944	n.sig.		
Stadium I	,007			
Stadium II	,700	n.sig.		
Stadium III	,004	3,4	1,485	7,827
Metastasen bei Diagnose	,023	2,5	1,135	5,397
Niedrige Malignität	,000			
Intermediäre Malignität	,769	n.sig.		
Hohe Malignität	,696	n.sig.		
Art des Therapiebeginns	,986	n.sig.		
Tumorvolumen nach präOP Chemotherapie über 500 ml	,000	4,0	1,998	7,911

Tabelle 54: Modell mehrerer Einflussfaktoren auf die Überlebenszeit

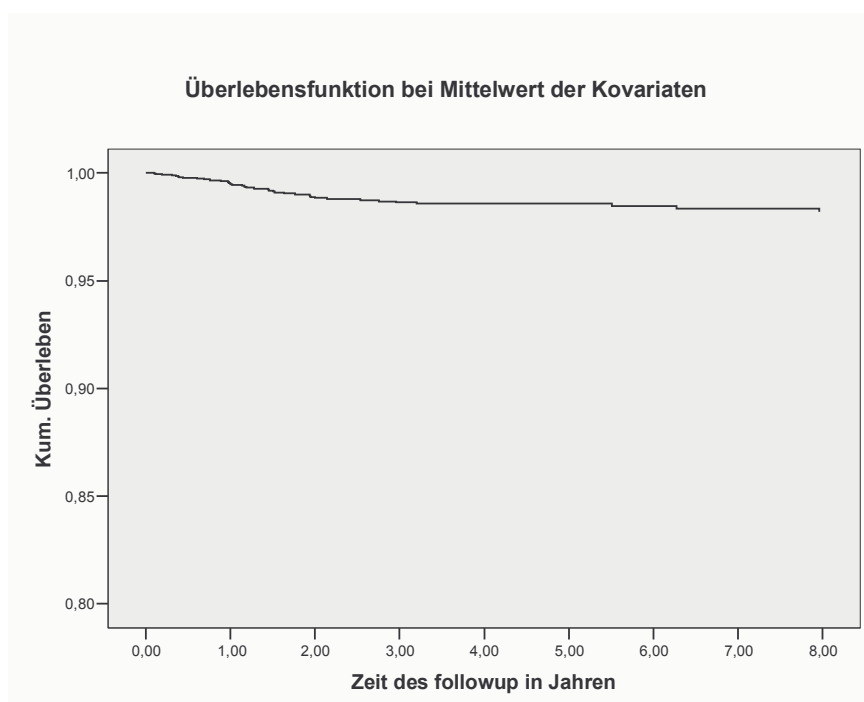


Abbildung 42: Überlebenskurve in Bezug auf die Follow-up-Zeit

5 Diskussion

5.1 Risikofaktoren

5.1.1 Univariate Analysen

Wie in Kapitel 4.2.1 aufgeführt, konnten einige Einflussfaktoren (z.B. Geschlecht, Anzahl der Geschwister, erbliche Syndrome) in Bezug auf die Zielgröße Entwicklung des ersten Lokalrezidivs bzw. Metastase als nicht signifikant nachgewiesen werden. Im Gegensatz dazu sind erbliche Syndrome, wie das Perlman-Syndrom oder die Aniridie [Miller et al., 1964; Pendergrass, 1976], mit einem erhöhten Risiko des Auftretens eines Wilms-Tumors verbunden und in der Literatur vielfach beschrieben [Clericuzio et al., 1995; Beetz et al., 1991; Spear et al., 1971].

Bei den signifikanten Einflussfaktoren ist besonders das Alter über 2 Jahre hervorzuheben, welches ein 12,0-faches Risiko darstellt, während in der Literatur nur ein 3,1-faches Risiko ermittelt wurde [Weirich et al., 2004]. Dass Kinder unter 2 Jahren mit einer günstigen Histologie eine bessere Prognose haben, wurde ebenfalls in den NWTS-Studien 1, 2 und 3 beschrieben [Green et al., 2001]. Auch die United Kingdom Children's Cancer Study Group (UKCCSG) berichtet über ähnliche Beobachtungen bei Kindern, die jünger als 2 Jahre sind und sich im Stadium I einer günstigen Histologie befinden [Pritchard-Jones et al., 2003]. Weitere signifikante Einflussfaktoren sind das zunehmende Risiko mit steigendem Stadium und steigendem Malignitätsgrad, sowie das Vorliegen von Metastasen bei Diagnose (siehe Tabelle 11) [Weirich et al., 2004]. Auch die Größe des Tumorzellschatten von Diagnosesstellung bis hin zum Pathologiepräparat über 500ml bzw. 500g führt zu erhöhtem Risiko [Reinhard et al., 2004] auf die Entwicklung des ersten Lokalrezidivs bzw. Metastase. Sollte die Tumorkapsel makroskopisch nicht intakt sein (5,3-faches Risiko) oder gar eine mikroskopische Randinfiltration des Präparates vorliegen (6,9-faches Risiko), so steigt das Risiko erheblich (siehe Tabelle 11). Diese Risikofaktoren wurden schon von Kullendorff beschrieben, konnten aber nicht quantifiziert werden [Kullendorff, 2003].

Es zeigte sich ein 3,1-faches Risiko (siehe Tabelle 11) beim blastemreichen Typ mit präoperativer Chemotherapie gegenüber dem blastemreichen Typ mit primärer OP. Dies erklärt, warum ein nach primärer OP diagnostiziertes blastemreiches Nephroblastom als Standardrisikotyp und ein nach anfänglicher Chemotherapie diagnostiziertes blastemreiches Nephroblastom als Hochrisikotyp eingestuft wird. Damit werden Ergebnisse der SIOP 93-01/GPOH-Studie bestätigt [Reinhard et al., 2004; Reinhard et al., 2007; Vujanic et al., 2002]. Eine wichtige klinische Information bei der Diagnose eines blastemreichen Wilms-Tumors ist also eine mögliche stattgefunden präoperative Chemotherapie.

Bei der Art des Therapiebeginns zeigte die präoperative Chemotherapie im Vergleich zur primären OP ein 1,9-fach erhöhtes Risiko für das Auftreten eines Lokalrezidivs bzw. Metastase. Dieses Ergebnis ist jedoch nicht aussagekräftig, da in den Gruppen der beiden Therapieverfahren eine große Inhomogenität besteht. Tabelle 55 zeigt die Häufigkeitsverteilungen wichtiger Faktoren für beide Gruppen. Man sieht, dass die prognostisch schwerwiegenderen Fälle in der Gruppe der primär chemotherapierten Fälle vertreten sind.

	Primäre Chemotherapie n=1145/82,5%	Primäre OP n=243/17,5%
Stadium I	574/41,3%	108/7,8%
Stadium II	246/17,7%	26/1,9%
Stadium III	178/12,8%	64/4,6%
Metastasen bei Diagnose	211/15,2%	19/1,4%
Lymphknoten-Befall	13/0,9%	2/0,01%
Niedrige Malignität	44/3,2%	28/2,0%
Intermediäre Malignität	963/69,4%	211/15,2%
Hohe Malignität	138/9,9%	4/0,3%
Tumolvolumen > 500 ml bei Diagnose	401/28,9%	25/1,8%
Fokaler Subtyp	24/1,7%	1/0,007%
Diffuser Subtyp	34/2,4%	2/0,015%

Tabelle 55: Verteilung grundlegender Variablen zwischen primärer Chemotherapie und primärer OP

5.1.2 Multivariate Analysen

Die Entwicklung von Risikoprofilen zur Therapieoptimierung bei Wilms-Tumoren ist sehr erfolgversprechend [Reinhard et al., 2007] und wurde schon mehrfach angeregt [Graf et al., 2000; Weirich et al., 2004]. In dem mit der logistischen Regression erarbeiteten Modell in Bezug auf die Zielgröße Entwicklung des ersten Lokalrezidivs bzw. Metastase (siehe Kapitel 4.2.2) zeigt sich bei einer bestimmten Kombination von Einflussfaktoren ein erhöhtes Risiko. Die Kombination (siehe Tabelle 12) beinhaltet hohes lokales Stadium (hier Stadium III/OR = 3,1), Metastasen bei Diagnose (OR = 3,4) und ein Tumolvolumen über 500ml nach präoperativer Chemotherapie (OR = 2,5). Die Faktoren lokales Stadium III und Metastasen bei Diagnose wurden ebenfalls bei Analysen der SIOP 9/GPO neben Anaplasie und Alter identifiziert [Weirich et al., 2004]. Ein erhöhtes Tumolvolumen nach Chemotherapie findet sich in der Literatur öfters als möglicher Risikofaktor [Reinhard et al., 2004; Reinhard et al., 2007].

Patienten mit dieser Kombination, die dann noch ein Rezidiv entwickeln, sind Hochrisikopatienten und haben eine Überlebenschance unter 30% [SIOP 2001/GPOH, 2003]. Dieses Ergebnis deckt sich auch weitgehend mit den Einflussfaktoren (z.B. fortgeschrittenes initiales Stadium III oder IV, hohe Malignität, Metastasen), die in der Literatur gefunden wurden [Pein et al., 1998; Hempel et al., 1996].

Das gleiche Modell wurde dann auf die Zielgröße Überlebenszeit angewendet. Dabei fiel der Einflussfaktor Metastasen bei Diagnose weg, welcher bei multivariaten Analysen von Daten der SIOP 9/GPO-Studie noch als Risikofaktor beschrieben wurde [Weirich et al., 2004]. Im Gegensatz dazu gewann der Einflussfaktor Tumolvolumen nach präoperativer Chemotherapie an Bedeutung. Das odds ratio stieg von 2,5 (95%-Konfidenzintervall von 1,2 bis 5,1; siehe Tabelle 12) auf 3,9 (95%-Konfidenzintervall von 1,7 bis 8,7; siehe Tabelle 13). Dies zeigt, wie wichtig ein gutes Ansprechen auf die Chemotherapie für die Prognose ist [Graf et al., 2000].

Das Tumolvolumen nach präoperativer Chemotherapie stellt also einen wichtigen prognostischen Parameter dar, wie bereits mehrfach beschrieben, allerdings ohne konkrete Angabe der Größe des Risikos [de Kraker et al., 2004; Reinhard et al., 2004; Reinhard et al., 2007]. Die Reduktion des Tumorzellvolumens hängt zum einen vom Ansprechen der Tumorzellen auf die Zytostatika ab und zum anderen vom Ausgangsvolumen bei Diagnosestellung [Graf et al., 1999; Graf et al., 2000].

5.2 Ergebnisse unter Verwendung des Kaplan-Meier-Verfahren

5.2.1 Ergebnisse zur Überlebenszeit im Stadium IV

5.2.1.1 Komplette Remission

Bedeutsam ist die komplette Remission nach präoperativer Chemotherapie, d.h. kein Nachweis des Primärtumors bzw. einer Metastase. Das Ergebnis war hochsignifikant (siehe Abbildung 3) und zeigt nach 1 Jahr bei kompletter Remission noch eine Überlebenswahrscheinlichkeit von 100% im Gegensatz zur inkompletten Remission mit 90,4%. Nach 5 Jahren leben noch 94,7% bei kompletter Remission, während bei inkompletter Remission nur noch 74,0% leben (siehe Tabelle 14). Dies zeigt, wie wichtig ein gutes Ansprechen auf die Chemotherapie ist [Graf et al., 2000; Weirich et al., 2001].

5.2.1.2 Lokale Stadien

Hier hat sich gezeigt (wie schon in Kapitel 5.1.1), dass das Stadium III einen hohen Risikofaktor darstellt (siehe Abbildung 4). Aus Tabelle 15 ist zu entnehmen, dass nach 5 Jahren im Stadium III gerade noch 62,8% der Patienten leben gegenüber mehr als 90% sowohl im Stadium I wie auch im Stadium II. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen Grundy und Reinhard [Grundy et al., 2004; Reinhard et al., 2004]. Dies zeigt, wie wichtig es ist, den Tumor in einem frühen Stadium zu erkennen oder mit einer Chemotherapie ein „downstaging“ (also eine Einstufung in ein niedriges Stadium) zu erreichen [Reinhard et al., 2007].

In der UKW 2-Studie der UKCCSG zeigt sich auch eine Verschlechterung der Prognose der Überlebenszeit mit höherem Stadium. Hier wurden allerdings 398 Patienten ausgewählt, die eine günstige Histologie aufwiesen. Nach 4 Jahren überlebten im Stadium I 94%, im Stadium II 91%, im Stadium III 84% und im Stadium IV 75% der Patienten [Mitchell et al., 2000].

5.2.1.3 Histologische Subtypen

In Kapitel 4.3.1 konnte gezeigt werden, dass das komplett nekrotische Nephroblastom eine exzellente Prognose hat (siehe Abbildungen 5-9) und die Überlebenschance nach 8 Jahren noch 100% beträgt (siehe Tabelle 16). In Analysen zur SIOP 9/GPO-Studie ermittelt Weirich hier eine Überlebenschance nach 6,5 Jahren von 96,0% [Weirich et al., 2004]. Durch die präoperative Chemotherapie treten sog. „Chemotherapie-induzierte Veränderungen“ auf [Zuppan et al., 1991; Beckwith et al., 1996; Boccon-Gibod et al., 2000; Weirich et al., 2001]. Diese Tumore haben eine so hohe Chemosensibilität, dass in der Tumoresektion kein vitales Tumorgewebe mehr nachweisbar ist.

Die Überlebensprognose für das Nephroblastom vom Mischtyp und vom regressiven Typ [Weirich et al., 2004] sind in etwa gleich (siehe Abbildungen 5 und 6). Nach 5 Jahren beträgt sie beim Mischtyp 84,1% und beim regressiven Typ 85,7% (siehe Tabelle 16 und 17).

Während bei beiden blastemreichen Typen die Überlebenschance nach 5 Jahren bei ca. 45% liegt, fällt diese bei diffuser Anaplasie auf 28,6% (siehe Tabellen 18-20). Faria ermittelte bei der diffusen Anaplasie eine Überlebenschance nach 6,5 Jahren von 42,9%. Allerdings flossen in seine Analyse dreimal so viele Patienten ein, da er die lokalen Stadien I bis IV untersuchte [Faria et al., 1996].

Vergleicht man den präoperativ chemotherapierten blastemreichen Typ mit der diffusen Anaplasie liefert der Log-Rank-Test zwar kein signifikantes Ergebnis, man kann aber Tabelle 21 entnehmen, dass die Überlebenschance nach 4 Jahren doch deutlich niedriger bei der diffusen Anaplasie mit 28,6% als bei dem präoperativ chemotherapierten blastemreichen Typ mit 44,9% ist. Die diffuse Anaplasie hat damit eine wesentlich schlechtere Überlebensprognose wie andere histologische Subtypen. Dies deckt sich auch mit Angaben aus der Literatur [Weirich et al., 2004].

5.2.2 Ergebnisse zur Überlebenszeit in den lokalen Stadien I-III

5.2.2.1 Anaplastisches Nephroblastom/Subtypen

In Bezug auf die lokalen Stadien zeigte sich zwischen dem fokalen und diffusen Subtyp kein signifikanter Unterschied (siehe Abbildung 11), obwohl bei gleichen zellulären Kriterien unterschiedliche Verteilungsmuster innerhalb des Tumors existieren [Vujanic et al., 1999; Faria et al., 1996; Bonadio et al., 1985; Zuppan et al., 1988; Green et al., 1994]. Während in dieser Arbeit nach 5 Jahren eine Überlebenswahrscheinlichkeit von 83,1% berechnet wurde, beträgt sie in Analysen zur SIOP 9/GPO-Studie nach 5 Jahren nur 48,5% [Weirich et al., 2004].

5.2.2.2 Art des Therapiebeginns

Wie Abbildung 12 zeigt, ergab sich kein signifikanter Unterschied, ob primär mit Chemotherapie begonnen wurde oder primär operiert wurde. Dies wurde auch schon in der Literatur beschrieben [Graf et al., 2004]. Betrachtet man jedoch Tabelle 55, die die Inhomogenität in den einzelnen Therapieverfahren zeigt und in Kapitel 5.1.1 schon diskutiert wurde, so kann man daraus schließen, dass die präoperative Chemotherapie zu einer günstigeren Prognose führt und der primären OP vorzuziehen ist. Es kann durch eine Chemotherapie ein „downstaging“ (ein niedrigeres lokales Stadium) erreicht werden [Reinhard et al., 2007], welches zum einen eine bessere Prognose aufweist und zum anderen zur Reduktion von Bestrahlungen führt. Durch die geringere Anzahl an Radiotherapien konnte auch die Anzahl an Irritationen im Laufe der SIOP-Studien im Vergleich zu den NWTS-Studien um die Hälfte verringert werden [Green et al., 1998]. Darüber hinaus konnte durch die SIOP-Studien 2, 5, 6, 9 und 93-01 gezeigt werden, dass durch eine präoperative Chemotherapie eine Tumornephrektomie einfacher durchzuführen ist und das Risiko einer Tumorrupturn [Shamberger et al., 1999; Graf et al., 2000; Safdar et al., 2006] minimiert wird. Weiterhin kann es zur Rückbildung von Metastasen kommen oder diese resektabel machen. Auch eine Tumorausdehnung kann reversibel sein oder eine partielle Nephrektomie möglich werden [Tournade et al., 1993; de Kraker et al., 1990; Tournade et al., 1994; de Kraker, 1997; de Kraker et al., 1998; Godzinski et al., 1998; Godzinski et al., 1999].

5.2.2.3 Vergleich SIOP-Studien

In Bezug auf die lokalen Stadien I und II ergaben sich keine signifikanten Ergebnisse (siehe Abbildungen 13 und 14). In Stadium III dagegen konnte ein signifikanter Unterschied festgestellt werden.

Während nach einer Beobachtungszeit von 7 Jahren in der SIOP 9/GPO-Studie 81,9% und in der SIOP 93-01/GPOH-Studie 90,9% der Patienten leben, sind es in der SIOP 2001/GPOH noch 100% (siehe Tabelle 26). Dies spricht für eine ständige Verbesserung der Prognose für die Patienten mit einem Nephroblastom, die nach der aktuellen Therapieempfehlung behandelt werden.

Die Verbesserungen in der Behandlung an Wilms-Tumoren erkrankten Kinder von Studie zu Studie sind schon mehrfach publiziert worden [Graf et al., 2004; Reinhard et al., 2007].

5.2.2.4 Histologische Subtypen

Beim blastemreichen Typ, sowohl bei Zusammenfassung der lokalen Stadien als auch mit zusätzlicher Betrachtung der Fälle mit Metastasen bei Diagnosestellung, ergaben sich zwischen den primär Operierten und den primär Chemotherapierten keine signifikanten Unterschiede (siehe Abbildungen 16 und 17), d.h., obwohl der blastemreiche Typ mit primärer OP der intermediären Malignität zugeordnet ist, besteht kein Vorteil bei der Überlebenswahrscheinlichkeit gegenüber dem Typ mit präoperativer Chemotherapie und hoher Malignität, was aufzeigt, dass die Chemotherapie einen Vorteil gegenüber dem operativen Verfahren besitzt.

Beim komplett nekrotischen Nephroblastom und beim Nephroblastom vom stromareichen Typ traten in den lokalen Stadien keine Ereignisse auf, sodass eine graphische Darstellung und Analyse nicht möglich war. Dasselbe gilt für das Nephroblastom vom epithelialen Typ in den Stadien I und II, während im Stadium III zwei von drei Patienten verstarben. Ähnliche Ergebnisse wurden anhand von Daten aus der SIOP 9/GPOH-Studie beschrieben [Weirich et al., 2004].

Beim Mischtyp ergab sich kein signifikantes Ergebnis (siehe Abbildung 18) und die Überlebenswahrscheinlichkeit liegt bei allen drei lokalen Stadien etwa gleich (siehe Tabelle 29). Weirich kommt zu dem gleichen Schluss auf der Grundlage der SIOP 9/GPO-Studie [Weirich et al., 2004].

Beim blastemreichen Typ mit hoher Malignität und primärer Chemotherapie war der Log-Rank-Test nicht signifikant. Jedoch zeigt Abbildung 19 und Tabelle 30 im Stadium II und III, dass die Überlebenswahrscheinlichkeit nach 3 Jahren auf ca. 67% sinkt im Vergleich zu 91,1% im Stadium I. Aufgrund dieser vergleichsweise schlechten Prognose erfolgte auch in der SIOP 2001/GPOH-Studie die Einteilung in die Hochrisikogruppe [Reinhard et al., 2007].

Auch bei der diffusen Anaplasie waren die Unterschiede in den lokalen Stadien nicht signifikant. Abbildung 20 und Tabelle 31 zeigen aber, dass die Überlebenswahrscheinlichkeit im Stadium III mit 66,7% absinkt. In der SIOP 9/GPO-Studie war die Prognose deutlich schlechter. Hier starben im Stadium I 2 von 4, im Stadium II 2 von 2 und im Stadium III 4 von 8 Patienten [Weirich et al., 2004].

Bei der Analyse des Nephroblastoms vom epithelialen Typ gegen den stromareichen Typ wurden alle drei lokalen Stadien kombiniert. Es zeigte sich ein signifikantes Ergebnis mit einem p-Wert von 0,028. Während der der Zeit des follow-up sank die Überlebensrate beim epithelialen Typ auf 85,9%. In der Literatur wurden hierzu keine passenden Angaben gefunden.

5.2.3 Ergebnisse zur rezidivfreien Zeit im Stadium IV

5.2.3.1 Komplette Remission

81,4% der Patienten, welche eine komplette Remission aufwiesen, entwickelten im Verlauf des follow-up kein Lokalrezidiv bzw. Metastase, während bei inkompletter Remission dies nur bei 65,4% der Fall war (siehe Abbildung 22 und Tabelle 33). Dies zeigt signifikant (p-Wert = 0,026), dass ein gutes Ansprechen auf die Chemotherapie hier deutliche Vorteile bringt [Graf et al., 2000; Weirich et al., 2001]. Es kann zu einer Rückbildung des Tumors kommen [Ora et al., 2007] und darüber hinaus können sogar Rezidive bzw. Metastasen verhindert werden, wie dies schon mehrfach beschrieben wurde [de Kraker et al., 1990; Godzinski et al., 1999].

5.2.3.2 Histologische Subtypen

Die Abbildungen 23 bis 29 zeigen, dass das komplett nekrotische Nephroblastom eine exzellente Prognose – wie schon von Graf publiziert [Graf et al., 2004] – in Bezug auf die Rezidivbildung bzw. Metastasierung hat (im gesamten Verlauf des follow-up gab es kein einziges Ereignis). Dies spricht für ein gutes Ansprechen auf die Chemotherapie. In seinen Analysen zur SIOP 9/GPO-Studie berichtet Weirich ebenfalls, dass keine Ereignisse bei diesem Typ auftraten [Weirich et al., 2004].

Beim Nephroblastom vom epithelialen Typ zeigt Abbildung 23, dass am Ende der Beobachtungszeit nach 4 Jahren von 5 Fällen nur ein Patient kein Rezidiv entwickelt hat (siehe Tabelle 34). Dies spricht für eine gewisse Resistenz auf die Chemotherapie. Gleiches gilt für das Nephroblastom vom stromareichen Typ. Nach 7 Jahren haben hier nur 55,6% der Patienten nicht rezidiert bzw. metastasiert (siehe Tabelle 35). Es liegt dagegen eine gute Prognose vor, falls keine Metastasierung erfolgt und der Tumor operativ komplett entfernt wurde [Weirich et al., 2004].

Die Abbildungen 25 und 26 zeigen bei den Nephroblastomen von Mischtyp bzw. regressiven Typ, dass das Ansprechen auf die Chemotherapie hier etwas besser ist. Im Laufe der Beobachtungszeit entwickeln beim Mischtyp 71,8% und beim regressiven Typ 78,7% kein Rezidiv bzw. keine Metastase (siehe Tabelle 36 und 37). Wenn man die beiden Typen zusammenfasst und alle Stadien berücksichtigt, wird von einer Rezidivfreiheit nach 5 Jahren bei 86,7% der Fälle ausgegangen [Weirich et al., 2004].

Beim blastemreichen Typ mit intermediärer Malignität und primärer OP bleiben nur 57,1% der Patienten im Laufe der Beobachtungszeit ohne erneuten Rückfall (siehe Abbildung 27 und Tabelle 38).

Beim blastemreichen Typ mit hoher Malignität und präoperativer Chemotherapie ist die Rückfallquote sehr hoch [Graf et al., 2004]. Nur 29,3% der beobachteten Patienten bleibt ohne Rezidiv bzw. Metastase (siehe Abbildung 28 und Tabelle 39). Ebenfalls mit hoher Rückfallquote ist bei der diffusen Anaplasie zu rechnen. Hier bleiben 3 von 5 Patienten rezidivfrei (siehe Abbildung 29 und Tabelle 40). Analysiert man den blastemreichen Typ mit präoperativer Chemotherapie gegen die diffuse Anaplasie, so ist das Ergebnis nicht signifikant unterschiedlich (siehe Abbildung 31). Damit bestätigt sich auch die Einteilung des blastemreichen Typs mit präoperativer Chemotherapie und der diffusen Anaplasie in die Hochrisikogruppe (siehe Tabelle 1) [Kullendorff, 2003; Reinhard et al., 2004].

5.2.3.3 Lokale Stadien

Wie Abbildung 30 zeigt, kommt es mit höherem lokalem Stadium zu mehr Rezidiven bzw. Metastasen: Stadium I 80,1%; Stadium II 71,0% und Stadium III 56,9% (siehe Tabelle 41), d.h. je höher das lokale Stadium (und damit die Tumorausdehnung) im Stadium IV ist, desto ungünstiger ist die Prognose. Dies deckt sich mit den Angaben in der Literatur [Mitchell et al., 2000; Grundy et al., 2004; Weirich et al., 2004].

5.2.3.4 Anaplastisches Nephroblastom/Subtypen

Bei dieser Betrachtung wurden die als nicht eindeutig fokal oder diffus definierten Fälle des anaplastischen Subtyps ausgesondert. Es ergab sich bei der Analyse kein signifikantes Ergebnis. Bei der diffusen Anaplasie blieb von den fünf Patienten nur einer im Laufe der Beobachtungszeit ohne Rezidiv. Weirich et al. berichten ähnliche Ergebnisse aufgrund der SIOP 9/GPO-Studie [Weirich et al., 2004]. Beim fokalen Subtyp gab es nur einen Patienten und dieser hat überlebt (siehe Abbildung 32 und Tabelle 43).

5.2.4 Ergebnisse zur rezidivfreien Zeit in den lokalen Stadien I bis III

5.2.4.1 Anaplastisches Nephroblastom/Subtypen

Bei dieser Betrachtung wurden die als nicht eindeutig fokal oder diffus definierten Fälle des anaplastischen Subtyps ausgesondert. Es ergab sich bei der Analyse kein signifikantes Ergebnis. Es zeigt sich jedoch eine Tendenz, dass es beim diffusen Subtyp häufiger zu Rückfällen kommt als beim fokalen Subtyp. Bei der fokalen Anaplasie bleiben 88,2% rezidivfrei und bei der diffusen Anaplasie 79,8% (siehe Abbildung 33 und Tabelle 44). Deswegen erfolgte auch eine Einteilung der fokalen Anaplasie in der SIOP 2001/GPOH-Studie von der Hochrisikogruppe in die Standardrisikogruppe [Reinhard et al., 2007].

5.2.4.2 Art des Therapiebeginns

Vergleicht man die präoperative Chemotherapie mit der primären Operation als Methode des Therapiebeginns, war das Ergebnis nicht signifikant [Graf et al., 2003]. Der p-Wert ergab 0,054. Wie schon in Kapitel 5.1.1 und in Kapitel 5.2.2.2 diskutiert, kann man jedoch aus der Inhomogenität der Gruppen (siehe Tabelle 55) und den bestehenden chemotherapeutischen Vorteilen [Shamberger et al., 1999; Graf et al., 2000; Reinhard et al., 2007; Ora et al., 2007] schließen, dass die präoperative Chemotherapie gegenüber der primären OP die Therapiemethode der Wahl ist.

5.2.4.3 Vergleich SIOP-Studien

Es konnte gezeigt werden, dass in Bezug auf die Entwicklung des ersten Lokalrezidivs bzw. der ersten Metastase im Laufe der SIOP-Studien eine immer günstigere Prognose erzielt wurde. Erste Anzeichen wurden schon auf Grundlage früherer SIOP-Studien beschrieben [Graf et al., 2004; Reinhard et al., 2007]. Der Log-Rank-Test war signifikant und ergab einen p-Wert von 0,04. Blieben bei der SIOP 9/GPO 89,6% der Patienten ohne Rückfall, so waren es bei der SIOP 93-01/GPOH 92,5% und derzeit bei der aktuellen Studie SIOP 2001/GPOH 95,9% (siehe Abbildung 35 und Tabelle 46).

5.2.4.4 Histologische Subtypen

Beim komplett nekrotischen Nephroblastom kam es zu keinem einzigen Rückfall, was für ein gutes Ansprechen auf die Chemotherapie spricht. Dies bestätigt (wie schon in Kapitel 5.2.1.3 beschrieben) eine sehr hohe Chemosensibilität, sodass nach der Behandlung mit Zytostatika kein vitales Tumorgewebe mehr existiert („Chemotherapie-induzierte Veränderungen“), welches rezidivieren bzw. metastasieren kann [Zuppan et al., 1991; Beckwith et al., 1996; Boccon-Gibod et al., 2000; Weirich et al., 2001].

Beim epithelialen Typ ist die Prognose in den Stadien I und II sehr gut. Es gab kein Rezidiv, da der Tumor komplett operativ entfernt werden konnte [Graf et al., 2003]. Im Stadium III entwickelten 2 von 3 Patienten ein Rezidiv [Graf et al., 2004]. Hier ist ein Resttumor vorhanden, sodass nicht die Chemotherapie, sondern die OP entscheidend ist (siehe Abbildung 36 und Tabelle 47).

Beim stromareichen Typ konnte aufgrund von zahlreichen unvollständigen Daten keine graphische Darstellung erfolgen. Wie Graf bereits berichtet [Graf et al., 2003], ist die Prognose in den Stadien I und II sehr gut. Nur 2% der Patienten erleiden ein Rezidiv. Im Stadium III entwickelt 1 Patient von 3 Patienten ein Rezidiv. In der SIOP 93-01/GPOH-Studie war es ebenfalls nur ein Rezidiv [Graf et al., 2004]. Auch hier ist wie beim epithelialen Typ die OP entscheidend (siehe Tabelle 48).

Beim Mischtyp ist das Ansprechen auf die Chemotherapie recht gut. Die Rückfallhäufigkeit steigt aber mit dem lokalen Stadium (siehe Abbildung 37 und Tabelle 49).

Beim regressiven Typ war der Log-Rank-Test zwar nicht signifikant, aber die Analyse zeigt, dass dieser Nephroblastomtyp generell sehr gut auf die Chemotherapie anspricht. Mehr als 94% der beobachteten Patienten bleiben rezidiv- bzw. metastasenfrei (siehe Abbildung 38 und Tabelle 50). In der SIOP 93-01/GPOH-Studie wurden 93% ermittelt [Reinhard et al., 2004].

Wie in der Literatur schon zuvor bestätigt, zeigt sich, dass bei den Tumoren mit intermediärer Malignität das Ansprechen auf die Chemotherapie anhand des Tumorumfanges beurteilt werden kann [Graf et al., 2000; Reinhard et al., 2007]. Beim stromareichen und epithelialen Typ reduziert sich das Tumorumfang nur wenig, dies spiegelt frühere Beobachtungen wieder [Reinhard et al., 2004]. Das Ansprechen in den Stadien I und II ist gut und im Stadium III schlecht. Bei allen anderen histologischen Subtypen der Standardrisikogruppe werden die Tumore kleiner.

Bei der diffusen Anaplasie war der Log-Rank-Test nicht signifikant, aber die Analyse zeigt, dass im Stadium III das Ansprechen auf die Chemotherapie schlechter ist wie in den Stadien I und II. Bei 1 von 5 Patienten kommt es zu einem Rückfall (siehe Abbildung 39 und Tabelle 51). Ähnliche Ergebnisse wurden aus den Daten der SIOP 9/GPO-Studie ermittelt [Weirich et al., 2004]. In der SIOP 93-01/GPOH-Studie ist das ereignisfreie Überleben mit 78% ebenfalls prognostisch ungünstig [Graf et al., 2004].

Vergleicht man die blastemreichen Typen miteinander, so erhält man ein signifikantes Ergebnis. 87,8% der Patienten mit einem primär operierten Nephroblastom bleiben rezidivfrei gegenüber 76,5% der Patienten mit einem präoperativ chemotherapierten Nephroblastom (siehe Abbildung 40 und Tabelle 52). Aufgrund der Ergebnisse in den Studien SIOP 9/GPO und SIOP 93-01/GPOH wurde für den blastemreichen Typ mit präoperativer Chemotherapie eine rezidivfreie Zeit nach 5 Jahren für 79% der Patienten beschrieben [Graf et al., 2000].

Beim blastemreichen Typ mit präoperativer Chemotherapie scheint das überlebende Blastem eine Resistenz gegenüber der Chemotherapie erworben zu haben [Weirich et al., 2004]. Dies rechtfertigt die Einteilung einmal in die Standardrisikogruppe für den blastemreichen Typ mit primärer OP und zum anderen in die Hochrisikogruppe für den blastemreichen Typ mit primärer Chemotherapie, wie es auch von Reinhard et al. empfohlen wurde [Reinhard et al., 2004; Reinhard et al., 2007].

5.3 Cox-Risikomodelle

5.3.1 Modell zur Entwicklung des ersten Lokalrezidivs bzw. Metastase

Hier konnte gezeigt werden, dass sich eine Kombination der folgenden Einflussfaktoren negativ auf das rezidivfreie Überleben auswirkt: hohes Stadium/Stadium III → Faktor 2,6, Metastasen bei Diagnose → Faktor 3,1 und ein Tumolvolumen über 500ml nach Chemotherapie → Faktor 2,5 (siehe Tabelle 53). Nach einer Beobachtungszeit von 6,5 Jahren entwickeln ca. 6% der Patienten ein Rezidiv bzw. Metastase und 94% bleiben rückfallfrei (siehe Abbildung 41). Weirich et al. berichten aufgrund der Ergebnisse der SIOP 9/GPO-Studie ein ereignisfreies Überleben in 82,5% der Fälle [Weirich et al., 2004]. In der SIOP 93-01/GPOH-Studie wird beschrieben, dass nach 5 Jahren 86% der Patienten rezidivfrei bleiben [Graf et al., 2004]. Dies beweist eine Verbesserung im Laufe der Studien, wie in dieser Arbeit bestätigt hiermit bestätigt wurde.

5.3.2 Modell zur Überlebensprognose

Das Modell, welches in Kapitel 5.3.1 diskutiert wurde, wurde auch zur Prognose des Gesamtüberlebens angewendet. Es konnte eine Kombination mit genau denselben Einflussfaktoren gefunden werden, jedoch mit leicht veränderter Gewichtung: hohes Stadium/Stadium III → Faktor 3,4, Metastasen bei Diagnose → Faktor 2,5 und ein Tumorzvolumen über 500ml nach Chemotherapie → Faktor 4,0 (siehe Tabelle 54). Hier spielt die Verkleinerung des Tumorzvolumens unter 500ml eine noch größere Rolle und zeigt damit ihren Stellenwert für die weitere Prognose. Nach 8 Jahren Beobachtungszeit leben noch 97,5% der Patienten (siehe Abbildung 42). In der Literatur wird aufgrund der Ergebnisse der SIOP 9/GPO-Studie ein Gesamtüberleben von 88,9% berichtet [Weirich et al., 2004]. In der SIOP 93-01/GPOH-Studie wird beschrieben, dass nach 5 Jahren 90% der Patienten überleben [Graf et al., 2004]. Hiermit ist ebenfalls der Beweis erbracht, dass eine weitere deutliche Verbesserung der Prognose im Verlauf der Studien erreicht wurde.

5.4 Zusammenfassung der Diskussion

Aufgrund der durchgeführten Analysen ist im Einzelnen festzustellen:

- Je jünger die Patienten sind, umso besser ist die Prognose.
- Je höher das lokale Stadium, desto schlechter die Prognose bezüglich der Überlebenszeit bzw. des rezidivfreien Überlebens.
- Patienten mit Metastasen haben eine schlechtere Prognose als Patienten ohne Metastasen.
- Ein Tumorzvolumen über 500ml (sowohl bei Diagnosestellung als auch nach präoperativer Chemotherapie) geht mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten von Rezidiven bzw. Metastasen und einer Verkürzung der Überlebenszeit einher.

-
- Präoperative Chemotherapie und primäre Operation haben die gleiche Prognose auf die Überlebenszeit bzw. auf das rezidivfreie Überleben.
 - Das Ansprechen der Chemotherapie ist bei den jeweiligen histologischen Subtypen unterschiedlich, bietet aber im Gegensatz zur primären Operation wesentliche Vorteile:
 - Es kann ein niedrigeres lokales Stadium erreicht werden („downstaging“).
 - Ein frühzeitiger Beginn mit der Chemotherapie kann zur Rückbildung von Metastasen bzw. sogar zur Verhinderung des Auftretens von Metastasen führen.
 - Die Abnahme des Tumolvolumens kann als Maß für das Ansprechen auf die Chemotherapie genutzt werden.
 - Durch Erreichen eines niedrigeren Stadiums sind weniger Bestrahlungen nötig.
 - Kann eine komplette Remission erreicht werden, ist die Prognose für das rezidivfreie Überleben bzw. für das Gesamtüberleben sehr gut.
 - Für die einzelnen histologischen Typen ist das Spektrum für das Ansprechen auf die Chemotherapie und die Operation unterschiedlich und damit auch die Prognose für das rezidivfreie Überleben bzw. das Gesamtüberleben. So z.B. hat das komplett nekrotische Nephroblastom eine exzellente Prognose. Im Gegensatz dazu ist die Prognose bei der diffusen Anaplasie schlecht. Hier muss eine weitere Optimierung der Chemotherapie erfolgen.

Abschließend ist zu sagen, dass die Durchführung der SIOP-Studien ab 1971 zu einer ständigen Verbesserung der Behandlung von Patientinnen und Patienten mit einem Nephroblastom führte, was auch anhand der in dieser Arbeit gewonnenen Ergebnisse bestätigt wurde.

6 Verzeichnisse

6.1 Literatur

1. Beck J, Royer-Pokora B, Voûte PA (2004): Survival in nephroblastoma treated according to the trial and study SIOP-9/GPOH with respect to relapse and morbidity. *Ann Oncol* 15: 808-820
2. Beckwith JB, Kiviat NB, Bonadio JF (1990): Nephrogenic rests, nephroblastomosis, and the pathogenesis of Wilms' tumor. *Pediatr Pathol* 10: 1-36
3. Beckwith JB (1993): Precursor lesions of Wilms' tumor: clinical and biological implications. *Med Pediatr Oncol* 21: 158-168
4. Beckwith JB, Zuppan CE, Browning NG, Moksness J, Breslow NE (1996): Histological analysis of aggressiveness and responsiveness in Wilms' tumor. *Med Pediatr Oncol* 27: 422-428
5. Beetz R, Schofer O, Riedmiller H (1991): Medulary sponge kidneys and unilateral Wilms' tumour in a child with Beckwith-Wiedemann Syndrome. *Eur J Pediatr* 150: 489
6. Bender R, Ziegler A, Lange ST (2002): Logistische Regression, *Dtsch Med Wochenschr* 127: T11-T13
7. Boccon-Gibod L, Rey A, Sandstedt B, Delemarre J, Harms D, Vujanic G, de Kraker J, Weirich A, Tournade MF (2000): Complete necrosis induced by preoperative chemotherapy in Wilms tumor as an indicator of low risk: Report of the International Society of Pediatric Oncology (SIOP) Nephroblastoma Trial and Study 9. *Med Pediatr Oncol* 34: 183-200

8. Bonadio JF, Storer B, Norkool P, Farewell VT, Beckwith JB, D'Angio GJ (1985): Anaplastic Wilms' tumor. Clinical and pathological studies. *J Clin Oncol* 3: 513-520
9. Breslow N, Olsham A, Beckwith J, Green DM (1993): Epidemiologie of Wilms-Tumor. *Med Pediatr Oncol* 21: 172-181
10. Call KM, Glaser T, Ito CY, Buckler AJ, Pelletier J, Haber DA, Rose EA, Kral A, Yeger H, Lewis WH, et al. (1990): Isolation and characterization of a zinc finger polypeptide gene at the human chromosome 11 Wilms' tumor locus. *Cell* 60: 509-520
11. Carli M, Frascella E, Tournade MF, et al. (1997): Sacred malignant neoplasms in patients treated on SIOP Wilms-Tumour. Studies and trials 1, 2, 5 and 6. *Med Pediatr Oncol* 29: 239-244
12. Clericuzio CL, Johnson C (1995): Screening for Wilms' tumor in high-risk individuals. *Hematol Oncol Clin North Am* 9: 1253-1265
13. Cohnheim J (1875): Congenitales, quergestreiftes Muskelsarcom der Niere. *Virchows Arch Pathol Anat Physiol* 65: 64-69
14. D'Angio GJ, Evans AE, Breslow N, Beckwith B, Bishop H, Feigl P, Goodwin W, Leape L, Sinks LF, Sutow W, Trefft M, Wolff J (1976): The treatment of Wilms' tumor: results of the national Wilms' tumor study. *Cancer* 38: 633-646
15. D'Angio GJ, Evans AE, Breslow N, Beckwith JB, Bishop H, Farewell V, Goodwin W, Leape L, Palmer N, Sinks L, Sutow W, Trefft M, Wolff J (1981): The treatment of Wilms' tumor: results of Second National Wilms Tumor Study. *Cancer* 47: 2303-2311
16. D'Angio GJ, Breslow N, Beckwith JB, Evans AE, Baum H, de Lorimie A, Fernbach D, Hrabovsky E, Jones B, Kelialis P (1989): Treatment of Wilms' tumor. Results of the Third National Wilms' tumor Study. *Cancer* 64: 349-360

-
17. De Kraker J, Lemerle J, Voûte PA, Zucker JM, Tournade MF, Carli M (1990): Wilms' tumour with pulmonary metastases at diagnosis: the significance of primary chemotherapy. *J Clin Oncol* 8: 1187-1190
 18. De Kraker J (1997): Commentary on Wilms' tumour. *Eur J Cancer* 33: 419-420
 19. De Kraker J, Tournade MF, Graf N (1998): The SIOP Nephroblastoma Trials and Studies. A report. *Med Pediatr Oncol* 31: 241
 20. De Kraker J, Graf N, van Tinteren H (2003): Reduction of postoperative chemotherapy in children with stage I intermediate risk and anaplasia Wilms' Tumour. (SIOP 93-01 trial): A randomized controlled trial. *Lancet* 363: 1229-1235
 21. Faria P, Beckwith JB, Mishra K, et al. (1996): Focal versus diffuse anaplasia in Wilms' tumor. New definitions with prognostic significance. A report from the National Wilms' Tumor Study Group. *Am J Surg Pathol* 20: 909-920
 22. Gessler M, Poustka A, Cavenee W, Neve RL, Orkin SH, Bruns GA (1990): Homozygous deletion in Wilms tumours of zinc-finger gene identified by chromosome jumping. *Nature* 343: 774-778
 23. Godzinski J, Tournade MF, de Kraker J, et al. (1998): Rarity of Surgical complication after postchemotherapy nephrectomy for nephroblastoma. Experience of the International Society of Paediatric Oncology Nephroblastoma Trial and Study Committee.
 24. Godzinski J, Tournade MF, de Kraker J, Lemerle J, Voûte PA, Weirich A, Ludwig R, Rapala M, Skotnicka G, Gauthier F, Moorman-Voestermans CG, Buerger D, VanVeen A, Sawcz-Birkowska K (1998): Rarity of surgical complications after postchemotherapy nephrectomy for nephroblastoma. Experience of the International Society of Paediatric Oncology - Trial and Study "SIOP-9". *Eur J Pediatr Surg* 8: 83-86

-
25. Godzinski J, Tournade MF, de Kraker J, Ludwig R, Weirich A, Voûte PA, Burgers JM, Habrand JL, Sandstedt B, Ducourtieux M (1999): The role of preoperative chemotherapy in the treatment of nephroblastoma - the SIOP experience. *Seminars in Urologic Oncology* 17: 28-32
 26. Graf N, Zoubek A, Niggli F (1999): Tumor volume and prognosis in patients with localized unilateral nephroblastoma treated preoperatively. *Med Pediatr Oncol* 33: 229 (P-153)
 27. 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
 28. Graf N, Reinhard H (2003): Wilms-Tumoren. Diagnostik und Therapie. *Urologe* 42: 391-409
 29. Graf N, Semler O, Reinhard H (2004): Die Prognose des Wilms-Tumors im Verlauf der SIOP-Studien. *Urologe* 43: 421-428
 30. Green DM, Beckwith JB, Breslow NE, Faria P, Moksness J, Finklestein JZ, Grundy P, Thomas PR, Kim T, Shochat S (1994): The treatment of children with stage II-IV anaplastic Wilms' tumor: A report from the National Wilms' Tumor Study. *J Clin Oncol* 12: 2126-2131
 31. Green DM, Coppes MJ (1995): Future directions in clinical research in Wilms' tumor. *Hematol/Oncol Clin North Am* 9: 1329-1339
 32. Green DM, Breslow N, Beckwith JB, Finklestein JZ, Grundy P, Thomas PR, Kim T, Shochat S, Haase G, Ritchey M, Kelialis P, D'Angio GJ (1998): Effect of duration of treatment on treatment outcome and cost of treatment for Wilms' tumor: a report from the National Wilms' Tumor Study Group. *J Clin Oncol* 16: 3744-3751

-
33. Green DM, Breslow N, Beckwith JB, Finklestein JZ, Grundy P, Thomas PR, Kim T, Shochat S, Haase G, Ritchey M, Kelialis P, D'Angio GJ (1998): Comparison between single-dose and divided-dose administration of actinomycin and doxorubicin for patients with Wilms' tumor: a report from National Wilms' Tumor Study Group. *J Clin Oncol* 16: 237-245

 34. Green DM, Breslow NE, Beckwith JB (2001): Treatment with nephrectomy only for small, stage I/favorable histology Wilms' tumor. A report from the National Wilms Tumor Study Group. *J Clin Oncol* 19: 3719-3724

 35. Grundy RG, Hutton C, Middleton H, Imeson J, Pritchard J, Kelsey A, Marsdon HB, Vujanic GM, Taylor RE (2004): Outcome of patients with stage III or inoperable WT treated on the second united kingdom WT protocol (UKWT 2); A United Kingdom Children's Cancer Group (UKCCSG) Study. *Pediatr Blood Cancer* 42: 311-319

 36. Gutjahr P, Kaatsch P, Spaar H, et al. (1990): Klinik, Therapie und Prognose bei 373 Kindern mit Wilms-Tumoren-Ergebnisse der bundesweiten Studie 1980-1988. *Acta Urol* 21: 132-141

 37. Gutjahr P, Neisius D, Bode U (1992): Therapie und Prognose bei 11 Erwachsenen mit Wilms-Tumoren (Nephroblastome). *Akt Urol* 23: 232-235

 38. Gutjahr P, (1993): Krebs bei Kindern und Jugendlichen, Deutscher Ärzte Verlag, Köln, 3. Auflage, 329-348

 39. Hempel L, Kremens B, Weirich A, Graf N, Zintl F, Ludwig R (1996): High dose consolidation with autologous stem cell rescue (ASCR) for nephroblastoma initially treated according to the SIOP9/GPOH trial and study. *Klin Pädiatr* 208: 186-189

 40. Kaatsch P, Spix C, Michaelis J (1999): Jahresbericht 1999 des Deutschen Kinderkrebsregisters (Hrsg.). Deutsches Kinderkrebsregister, Mainz

-
41. Kewitz H., Jesdinsky HJ, Schröter PM, Lindtner E (1977): Reserpine and Breast Cancer in Woman in Germany. *European Journal of Clinical Pharmacology* 11: 79-83
 42. Klein JP, Moeschberger ML (1997): *Survival analysis. Techniques for censored and truncated data.* New York: Springer
 43. Knudson AG, Jr., Strong LC (1972): Mutation and cancer: a model for Wilms' tumor of the kidney. *J Natl Cancer Inst* 48: 313-324
 44. Kreidberg JA, Sariola H, Loring JM, Maeda M, Pelletier J, Housman D, Jaenisch R (1993): WT-1 is required for early kidney development: 679-691
 45. Kullendorff CM (2003): Relapses in Wilms tumour. *Pediatr Surg Int* 19: 635-638
 46. Lemerle J, Voûte PA, Tournade MF (1976): Preoperative versus postoperative multiple courses of Actinomycin D, in the treatment of Wilms' tumor. Preliminary results of a controlled clinical trial conducted by the international Society of Pediatric Oncology (SIOP). *Cancer* 30: 647-654
 47. Lemerle J, Voûte PA, Tournade MF (1983): Effectiveness of preoperative chemotherapy in Wilms' tumor: Results of an international Society of Pediatric Oncology (SIOP) Clinical Trial. *Clin Oncol*: 604-609
 48. Malogolowkin M, Cotton CA, Green DM, Newbury R, Weeks D (2007): Treatment of Wilms Tumor relapsing after initial treatment with Vincristine, Actinomycin D and Doxorubicin. A report from the National Wilms Tumor Study Group. *Pediatr Blood Cancer*, 1-6
 49. Metzger ML, Dome JS (2005): Current therapy for Wilms tumor. *Oncologist* 10: 815-826
 50. Miller RW, Fraumeni JR, Manning MD (1964): Association of Wilms-tumor with aniridia, hemihypertrophy and other congenital anomalies. *N Engl J Med* 270: 922-927

-
51. Mitchell C, Morris Jones P, Kelsey A, Vujanic G, Marsden B, Shannon R, Gornall P, Owens C, Taylor R, Imeson J, Middleton H & Pritchard J for the UKCCSG (2000): The treatment of Wilms tumour: results of the UKCCSG second Wilms tumour study. *Brit Cancer* 83: 602-608
52. Muianich GM, Popov SD, Popova ED (2006): Wilms' tumor: current classification and the basic principles of a morphological study. *Arkh Patol* 68: 46-49
53. Ora I, van Tinteren H, Bergeron C, de Kraker J (2007): Progression of localised Wilms' tumour during preoperative chemotherapy is an independent prognostic factor: A report from the SIOP 93-01 nephroblastoma trial and study. *European Journal of Cancer* 43: 131-136
54. Pein F, Michon J, Valteau-Couanet D, Quintana E, Frappaz D, Vannier JP, Philip T, Bergeron C, Baranzelli MC, Thyss A, Stephan JL, Boutard P, Gentet JC, Zucker MZ, Tournade MF, Hartmann O (1998): High-Dose Melphalan, Etoposide, and Carboplatin followed by autologous Stem-Cell Rescue in Pediatric High-Risk Recurrent Wilms' Tumor: A French Society of Pediatric Oncology Study. *J Clin Oncol* 16: 3295-3301
55. Pelletier J, Bruening W, Li FP, Haber DA, Glaser T, Housman DE (1991): WT-1 mutations contribute to abnormal genital system development and hereditary Wilms' tumour. *Nature* 353: 431-434
56. Pfeil J, Niethard FV, Oppermann HC, Scheibel P, Willich E (1986): Strahlenschäden der Wirbelsäule nach Radiatio wegen eines Wilms' Tumors im Kleinkindesalter. Verlaufsuntersuchung bei 82 Kindern. *Orthopäd. Praxis* 22: 863-870
57. Pritchard J, Imeson J, Barnes J, Cotterill S, Gough D, Marsden HB, Morris-Jones P, Pearson D (1995): Results of the United Kingdom Childrens Cancer Study Group first Wilms tumour study. *J Clin Oncol* 13: 124-133

-
58. Pritchard-Jones K, Kelsey A, Vujanic G (2003): Older age is an adverse prognostic factor in stage I, favorable histology Wilms' tumor treated with vincristine monotherapy. A study by the UKCCSG Wilms' tumor working group. *J Clin Oncol* 21: 3269-3275
59. Rance TF (1814): Causes of lung hematodes of kidneys. *Med Phys J* 132, 19
60. Reinhardt D (2004): Therapie der Krankheiten im Kindes- und Jugendalter, Springer Verlag, Berlin, 7. Auflage, 699-704
61. Reinhard H, Semler O, Bürger D, Bode U, Flentje M, Göbel U, Gutjahr P, Leuschner I, Maaß E, Niggli F, Scheel-Walter HG, Stöckle M, Thüroff JW, Tröger 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 Pädiatr* 216: 132-140
62. Reinhard H, Furtwängler R, Graf N (2007): Wilms-Tumor – Update 2007, *Urologe* 2007, 46:143-145
63. Riede UN, Werner M, Schaefer HE (2004): Allgemeine und spezielle Pathologie, Thieme Verlag, Stuttgart, 5. Auflage, 847-849
64. Ritchey M, Panayotis PK, Breslow N, et al. (1992): Surgical complications after nephrectomy for Wilms' tumor. *Surg Gynecol Obstetr* 175: 507-514
65. Safdar CA, Aslam M, Awan SH, Ahmed I, Badshah S (2006): A comparison of surgical aspects in patients with or without pre-operative chemotherapy. *J Coll Physicians Surg Pak* 16 (8): 521-524
66. Schumacher M, Schulgen G (2002): Methodik klinischer Studien, Springer Verlag, Berlin
67. Shamberger RC, Katherine A, 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. *Annals of surgery*, Vol. 229: 292-297

-
68. SIOP 2001/GPOH (2003): Studienprotokoll, Version 2.0: Therapieoptimierungsstudie zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit einem Nephroblastom, Homburg/Saar
69. Spear GS, Hyde TP, Gruppo RA (1971): Pseudohermaphroditism, glomerulonephritis with the nephrotic syndrome and Wilms' tumor in infancy. *J Pediatr* 79: 677
70. Thomas PRM, Griffith KD, Fineberg BB, Perez CA, Land VJ (1983): Late effects of Treatment for Wilms' Tumour. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 9: 651-657
71. Tournade MF, Com-Nougué C, Voûte PA (1993): Results of the sixth international Society of Pediatric Oncology Wilms' Tumor Trial study: A risk-adapted therapeutic approach in Wilms' tumor. *J Clin Oncol* 11: 1014-1023
72. Tournade MF, Com-Nougué C, Voûte PA, Lemerle J, de Kraker J, Delemarre JFM, Burgers JMV, Habrand JL, Moorman CGM, Bürger D, Rey A, Zucker JM, Carli M, Jereb B, Bey P, Gauthier B (1993): Results of the Sixth International Society of Pediatric Oncology 6 Wilms' tumor trial and study: a risk-adapted therapeutic approach in Wilms' tumor. *J Clin Oncol* 11: 1014-1023
73. Tournade MF, de Kraker J, Lemerle J, Carli M, Zucker M, Burgers JM, Voûte PA (1994): Preoperative chemotherapy of patients over 6 months of age with a nephroblastoma. A report of the SIOP Wilms' Tumour Trials and Studies. *Med Pediatr Oncol* 23: 171
74. Tournade MF, Com-Nougué C, de Kraker J, et al. (2001): Optimal duration of preoperative therapy in unilateral and nonmetastatic Wilms' tumor in children older than 6 months: results of the Ninth international Society of Pediatric Oncology Wilms' tumor Trial and study. *J Clin Oncol* 19: 488-500
75. Voûte PA, Tournade MF, Lemerle J (1978): Results of studies conducted by the international Society of Pediatric Oncology (SIOP) from 1971-1978 concerning Wilms' tumor. Abstracts of the 10th Meeting of SIOP, Brussels, Belgium: 3-5 (register 14)

-
76. Vujanic GM, Harms D, Sandstedt B, Weirich A, de Kraker J, Delemarre JFM (1999): New definitions of focal and diffuse anaplasia in Wilms' tumour: the International Society of Paediatric Oncology (SIOP) experience. *Med Pediatr Oncol* 32: 317-323
77. Vujanic GM, Sandstedt B, Harms D, et al. (2002): Revised International Society of Paediatric Oncology (SIOP) Working Classification of Renal Tumors of Childhood. *Med Pediatr Oncol* 38: 79-82
78. Weirich A, Leuschner I, Harms D, Vujanic GM, Troger J, Abel U, Graf N, Schmidt D, Ludwig R, Voûte PA (2001): Clinical impact of histologic subtypes in localized non-anaplastic nephroblastoma treated according to the trial and study SIOP-9/GPOH. *Ann Oncol* 12: 311-319
79. Weirich A, Ludwig R, Graf N, Abel U, Leuschner I, Vujanic GM, Mehls O, Boos J, Beck J, Royer-Pokora B, Voûte PA (2004): Survival in nephroblastoma treated according to the trial and study SIOP 9/GPOH with respect to relapse and morbidity. *Annals of Oncology* 15: 808-820
80. Wilms M (1899): Die Mischgeschwülste der Niere. Arthur Georgi, Leipzig: 1-90
81. Ziegler A, Lange S, Bender R (2004): Überlebenszeitanalyse: Die Cox-Regression, *Dtsch Med Wochenschr* 129: T1-T3
82. Zugor V, Krot D, Kühn R, Schrott KM, Schott GE (2007): Wilms-Tumoren im Erwachsenenalter. *Urologe* 46: 402-405
83. Zuppan CW, Beckwith JB, Luckey DW (1988): Anaplasia in unilateral Wilms' tumour: a report from the National Wilms' Tumor Study Pathology Center. *Hum Pathol* 19: 1199-1209
84. Zuppan CW, Beckwith JB, Weeks DA, Luckey DW, Pringle KC (1991): The effect of preoperative therapy on the histologic features of Wilms' tumor. An analysis of cases from the Third National Wilms' Tumour Study. *Cancer* 68: 385-394

6.2 Abbildungen

Abbildung 1: Ablaufdiagramm zur initialen Diagnostik.....	13
Abbildung 2: Therapieübersicht bei Nephroblastom aus [SIOP 2001/GPOH, 2003] ...	22
Abbildung 3: Komplette Remission nach präoperativer Chemotherapie (Stadium IV/OS).....	44
Abbildung 4: Lokale Stadien (Stadium IV/OS).....	45
Abbildung 5: Komplettnekrotisches Nephroblastom gegen Mischtyp (Stadium IV/OS).....	46
Abbildung 6: Komplettnekrotisches Nephroblastom gegen regressiven Typ (Stadium IV/OS).....	47
Abbildung 7: Komplettnekrotisches Nephroblastom gegen blastenreichen Typ, primäre Operation (Stadium IV/OS)	48
Abbildung 8: Komplettnekrotisches Nephroblastom gegen blastenreichen Typ, präoperative Chemotherapie (Stadium IV/OS).....	49
Abbildung 9: Komplettnekrotisches Nephroblastom gegen diffuse Anaplasie (Stadium IV/OS).....	50
Abbildung 10: Blastenreicher Typ, präoperative Chemotherapie gegen diffuse Anaplasie (Stadium IV/OS).....	51
Abbildung 11: Fokaler Subtyp gegen diffusen Subtyp (Stadien I – III/OS).....	53
Abbildung 12: Therapiebeginn präoperative Chemotherapie gegen primäre Operation (Stadien I – III/OS).....	54
Abbildung 13: Vergleich SIOP – Studien ohne Metastasen (Stadium I/OS).....	55
Abbildung 14: Vergleich SIOP – Studien ohne Metastasen (Stadium II/OS).....	56
Abbildung 15: Vergleich SIOP – Studien ohne Metastasen (Stadium III/OS).....	57
Abbildung 16: Blastenreicher Typ, primäre Operation gegen präoperative Chemotherapie (Stadien I – III/OS).....	58
Abbildung 17: Blastenreicher Typ, primäre Operation gegen präoperative Chemotherapie (Stadien I – IV/OS)	59
Abbildung 18: Mischtyp (Stadien I – III/OS).....	61
Abbildung 19: Blastenreicher Typ, präoperative Chemotherapie (Stadien I – III/OS).....	62
Abbildung 20: Diffuse Anaplasie (Stadien I – III/OS)	63

Abbildung 21: Epithelialer Typ gegen stromareichen Typ (Stadien I – III/OS).....	64
Abbildung 22: Komplette Remission nach präoperative Chemotherapie (Stadium IV/EFS).....	66
Abbildung 23: Komplettnekrotisches Nephroblastom gegen epithelialen Typ (Stadium IV/EFS).....	67
Abbildung 24: Komplettnekrotisches Nephroblastom gegen stromareichen Typ (Stadium IV/EFS).....	68
Abbildung 25: Komplettnekrotisches Nephroblastom gegen Mischtyp (Stadium IV/EFS).....	69
Abbildung 26: Komplettnekrotisches Nephroblastom gegen regressiven Typ (Stadium IV/EFS).....	70
Abbildung 27: Komplettnekrotisches Nephroblastom gegen blastemreichen Typ, primäre Operation (Stadium IV/EFS).....	71
Abbildung 28: Komplettnekrotisches Nephroblastom gegen blastemreichen Typ, präoperative Chemotherapie (Stadium IV/EFS).....	72
Abbildung 29: Komplettnekrotisches Nephroblastom gegen diffuse Anaplasie (Stadium IV/EFS).....	73
Abbildung 30: Lokale Stadien I – III (Stadium IV/EFS).....	74
Abbildung 31: Blastemreicher Typ, präoperative Chemotherapie gegen diffuse Anaplasie (Stadium IV/EFS).....	75
Abbildung 32: Anaplastisches Nephroblastom, diffuser Subtyp (Stadium IV/EFS).....	76
Abbildung 33: Fokale Anaplasie gegen diffuse Anaplasie (Stadium I – III/EFS).....	78
Abbildung 34: Therapiebeginn präoperative Chemotherapie gegen primäre Operation (Stadien I – III/EFS).....	79
Abbildung 35: Vergleich SIOP – Studien (Stadien I – III/EFS).....	80
Abbildung 36: Epithelialer Typ (Stadien I – III/EFS).....	81
Abbildung 37: Mischtyp (Stadien I- III/EFS).....	83
Abbildung 38: Regressiver Typ (Stadien I – III/EFS).....	84
Abbildung 39: Diffuse Anaplasie (Stadien I – III/EFS).....	85
Abbildung 40: Blastemreicher Typ, primäre Operation gegen präoperative Chemotherapie (Stadien I – III/EFS).....	86
Abbildung 41: Überlebenskurve in Bezug auf das ereignisfreie Überleben.....	88
Abbildung 42: Überlebenskurve in Bezug auf die Follow-up-Zeit.....	89

6.3 Tabellen

Tabelle 1: Klassifikation der Nierentumoren im Kindesalter aus [Graf et al., 2003]	9
Tabelle 2: Stadieneinteilung des Nephroblastoms aus [Graf et al., 2003]	9
Tabelle 3: Erstsymptome bei Diagnose eines Nephroblastoms [Gutjahr et al., 1990]	11
Tabelle 4: Übersicht über die bisher durchgeführten multizentrischen prospektiven Studien der SIOP [Graf et al., 2004]	17
Tabelle 5: Übersicht über die bisher durchgeführten Studien der NWTS	18
Tabelle 6: Übersicht über die bisher durchgeführten Studien der UKCCSG	18
Tabelle 7: Altersbezogene Fall-Kontroll-Studie (Reserpin-Studie) für Brustkrebs	33
Tabelle 8: Risikomaßzahlen für Brustkrebs (Reserpin-Studie)	33
Tabelle 9: Ergebnisse des Cox-Modells für die Zeit bis zum Abstillen	35
Tabelle 10: Häufigkeitsverteilung der grundlegenden Variablen im Basisdatensatz	39
Tabelle 11: Statistisch signifikante Risikofaktoren für das erste Lokalrezidiv bzw. Metastase	41
Tabelle 12: Modell mehrerer Einflussfaktoren auf das erste Lokalrezidiv bzw. Metastase	42
Tabelle 13: Modell mehrerer Einflussfaktoren auf die Überlebenszeit	43
Tabelle 14: Komplette Remission nach präoperative Chemotherapie (Stadium IV/OS)	44
Tabelle 15: Lokale Stadien (Stadium IV/OS)	45
Tabelle 16: Komplette nekrotisches Nephroblastom gegen Mischtyp (Stadium IV/OS)	46
Tabelle 17: Komplette nekrotisches Nephroblastom gegen regressiven Typ (Stadium IV/OS)	47
Tabelle 18: Komplette nekrotisches Nephroblastom gegen blastemreichen Typ, primäre Operation (Stadium IV/OS)	48
Tabelle 19: Komplette nekrotisches Nephroblastom gegen blastemreichen Typ, präoperative Chemotherapie (Stadium IV/OS)	49
Tabelle 20: Komplette nekrotisches Nephroblastom gegen diffuse Anaplasie (Stadium IV/OS)	50

Tabelle 21: Blastemreicher Typ, präoperative Chemotherapie gegen diffuse Anaplasie (Stadium IV/OS)	51
Tabelle 22: Fokaler Subtyp gegen diffusen Subtyp (Stadien I – III/OS)	53
Tabelle 23: Therapiebeginn präoperative Chemotherapie gegen primäre Operation (Stadien I – III/OS).....	54
Tabelle 24: Vergleich SIOP – Studien ohne Metastasen (Stadium I/OS)	55
Tabelle 25: Vergleich SIOP – Studien ohne Metastasen (Stadium II/OS).....	56
Tabelle 26: Vergleich SIOP – Studien ohne Metastasen (Stadium III/OS).....	57
Tabelle 27: Blastemreicher Typ, primäre Operation gegen präoperative Chemotherapie (Stadien I – III/OS)	58
Tabelle 28: Blastemreicher Typ, primäre Operation gegen präoperative Chemotherapie (Stadien I – IV/OS).....	59
Tabelle 29: Mischtyp (Stadien I – III/OS).....	61
Tabelle 30: Blastemreicher Typ, präoperative Chemotherapie (Stadien I – III/OS).....	62
Tabelle 31: Diffuse Anaplasie (Stadien I – III/OS).....	63
Tabelle 32: Epithelialer Typ gegen stromareichen Typ (Stadien I – III/OS)	64
Tabelle 33: Komplette Remission nach präoperative Chemotherapie (Stadium IV/EFS)	66
Tabelle 34: Komplette nekrotisches Nephroblastom gegen epithelialen Typ (Stadium IV/EFS)	67
Tabelle 35: Komplette nekrotisches Nephroblastom gegen stromareichen Typ (Stadium IV/EFS)	68
Tabelle 36: Komplette nekrotisches Nephroblastom gegen Mischtyp (Stadium IV/EFS)	69
Tabelle 37: Komplette nekrotisches Nephroblastom gegen regressiven Typ (Stadium IV/EFS)	70
Tabelle 38: Komplette nekrotisches Nephroblastom gegen blastemreichen Typ, primäre Operation (Stadium IV/EFS)	71
Tabelle 39: Komplette nekrotisches Nephroblastom gegen blastemreichen Typ, präoperative Chemotherapie (Stadium IV/EFS).....	72
Tabelle 40: Komplette nekrotisches Nephroblastom gegen diffuse Anaplasie (Stadium IV/EFS)	73

Tabelle 41: Lokale Stadien I – III (Stadium IV/EFS)	74
Tabelle 42: Blastemreicher Typ, präoperative Chemotherapie gegen diffuse Anaplasie (Stadium IV/EFS).....	75
Tabelle 43: Anaplastisches Nephroblastom, diffuser Subtyp (Stadium IV/EFS)	76
Tabelle 44: Fokale Anaplasie gegen diffuse Anaplasie (Stadium I – III/EFS).....	78
Tabelle 45: Therapiebeginn präoperative Chemotherapie gegen primäre Operation (Stadien I – III/EFS).....	79
Tabelle 46: Vergleich SIOP – Studien (Stadien I – III/EFS).....	80
Tabelle 47: Epithelialer Typ (Stadien I – III/EFS).....	81
Tabelle 48: Stromareicher Typ (Stadien I – III/EFS).....	82
Tabelle 49: Mischtyp (Stadien I – III/EFS)	83
Tabelle 50: Regressiver Typ (Stadien I – III/EFS)	84
Tabelle 51: Diffuse Anaplasie (Stadien I – III/EFS).....	85
Tabelle 52: Blastemreicher Typ, primäre Operation gegen präoperative Chemotherapie (Stadien I – III/EFS)	86
Tabelle 53: Modell mehrerer Einflussfaktoren auf das erste Lokalrezidiv bzw. Metastase.....	87
Tabelle 54: Modell mehrerer Einflussfaktoren auf die Überlebenszeit.....	89
Tabelle 55: Verteilung grundlegender Variablen zwischen primärer Chemotherapie und primärer Operation	91

6.4 Abkürzungen

A

ACT-D	Actinomycin D
AV	Actinomycin D, Vincristin
AVD	Actinomycin D, Vincristin, Doxorubicin

B

blast.	blastemreich
BNP	brain natriuretic protein

C

CARBO	Carboplatin
CCSK	Klarzellsarkom
ChT	Chemotherapie
CPND	zystisch partiell differenziertes Nephroblastom
CR	komplette Remission
CT	Computertomographie
CYCLO	Cyclophosphamid

D

DFS	disease free survival
DOX	Doxorubicin

E

EFS	event free survival
evtl.	eventuell

G

GPOH	Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie
Gy	Gray

H

HR hazard ratio

I

intermed. intermediär

K

Kompl. komplett

Kum. kumuliert

M

Malig./M. Malignität

MIBG Methyl-Jod-Benzylguanidin

MRT Magnetresonanztomographie

MRTK malignant rhabdoid tumour of kidney

N

N- Lymphknotenbefall negativ

n.sig. nicht signifikant

N+ Lymphknotenbefall positiv

NB Nephroblastom

nekrot. nekrotisch

nied. niedrig

NON-CR inkomplette Remission

NWTS National Wilms Tumor Study (USA)

O

OP Operation

OR odds ratio

OS overall survival

P

PNET primitiver neuroektodermaler Tumor
 präOP präoperativ
 prim. primär

R

RFS relapse free survival

S

SIOP International Society of Paediatric Oncology
 sog. sogenannte
 SPSS Statistical Package for the Social Sciences

U

UKCCSG United Kingdom Children's Cancer Study Group
 UKS Universitätsklinikum des Saarlandes
 UKW United Kingdom Wilms Tumour Study
 ÜLW. Überlebenswahrscheinlichkeit

V

VCR Vincristin
 VP16 Vepesid
 vs. versus

W

WT Wilmstumorsuppressorgen

Z

z.B. zum Beispiel

7 Anhang

7.1 Codierungsübersicht

Nachfolgend die wichtigsten Variablen des Basisdatensatzes und ihre Codierung (aufgrund der erheblichen Anzahl erfolgt keine vollständige Aufzählung):

- Codierung Geschlecht:

code_sex:

1	"männlich"
2	"weiblich"
-77	"N/A"
-99	"unbekannt"

- Codierung Malignitätsgrad:

code_histo1:

1	"niedrige Malignität"
2	"intermediäre Malignität"
3	"hohe Malignität"

- Codierung Wertigkeit des Pathologen:

code_pathtyp:

1	"Lokal"
2	"Referenz"
3	"panel"

- Codierung Art des Behandlungsbeginns:

code_thermit:

1	"Chemotherapie"
2	"OP (keine Biopsie)"
3	"Chemotherapie & OP"
4	"Sonstiges"

- Codierung histologischer Subtyp:

code_histotyp:

1	"niedrige Malignität_Mesoblastische Nephrom"
2	"niedrige Malignität_CPDN"
3	"niedrige Malignität_Komplett nekrotisches Nephroblastom"
4	"intermediäre Malignität_Nephroblastom-Epithelialer Typ"
5	"intermediäre Malignität_Nephroblastom-Stromareicher Typ"
6	"intermediäre Malignität_Nephroblastom-Mischtyp"
7	"intermediäre Malignität_Regressiver Typ"
8	"intermediäre Malignität_Fokale Anaplasie"
9	"intermediäre Malignität_Blastemreicher Typ, primäre OP"
10	"hohe Malignität_Blastemreicher Typ, präoperative CT"
11	"hohe Malignität_Diffuse Anaplasie"
12	"hohe Malignität_Klarzellensarkom der Niere (CCSK)"
13	"hohe Malignität_Rhabdoid Tumor der Niere"
14	"Unklassifizierbar"
15	"Nephroblastomatose"
16	"Anderer maligner Tumor_Primitiver Neuroektodemaler Tumor (PNET)"
17	"Anderer maligner Tumor_Nierenzellkarzinom"
18	"Anderer maligner Tumor_Sonstige"
19	"Anderer benigner Tumor_Zystisches Nephrom"
20	"Anderer benigner Tumor_Adenom"
21	"Andere benigne Diagnose"

- Codierung Lokalisation des Tumors:

code_lokal:

1	"rechts"
2	"links"
3	"beidseitig"
4	"extrarenal"

-
- Codierung Nephrektomie:
code_nephrec:
1 "Total Nephrektomie"
2 "Partielle Nephrektomie"
 - Codierung lokales Stadium:
code_stadium:
1 "Stadium I"
2 "Stadium II"
3 "Stadium III"
 - Codierung Remissionsstatus:
code_status2:
1 "Befund nach Chemo nicht mehr nachweisbar"
2 "Befund komplett operativ entfernt"
3 "Befund inkomplett operativ entfernt oder multiple inoperable Metastasen"
 - Codierung Studie:
code_studie:
1 "SIOP 2001/GPOH"
2 "SIOP 93-01/GPOH"
3 "SIOP 9/GPO"
4 "Sonst"
 - Codierung mikroskopischer Randbefall des Präparates in der Pathologie:
code_rand :
1 "nein"
2 "ja"
3 "Nekrose"
4 "unklar"

7.2 Dokumentationsübersicht

Nachfolgend der Ersterhebungsbogen (F1) und der Pathologiebogen (F4). Die vollständige Dokumentationsübersicht ist einzusehen im Protokoll der Therapieoptimierungsstudie zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit einem Nephroblastom (Version 2.0, Januar 2003) [SIOP 2001/GPOH, 2003].

Weißer und gelber Seiten direkt an die Studienleitung schicken - grüne Seiten für die Patientenakte ! F1 - 1/2

NEPHROBLASTOM - THERAPIEOPTIMIERUNGSSTUDIE SIOP 2001/GPOH - ERSTERHEBUNG

Studienleitung: Prof. Dr. N. Graf, Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin, 66421 Homburg/Saar
 Tel: 06841 16-28047, 28397, -28000 Fax: 06841 16-28302 Email: norbert.graf@uniklinik-saarland.de
 in Zusammenarbeit mit dem Deutschen Kinderkrebsregister am IMBEI, 55101 Mainz
 Tel.: 06131/17-3227 Fax: 06131/17-4462

Name, Vorname / Aufnahme Nummer Pat.-Nr. Klinik Identifikationszahl vom IMBEI

I-Zahl in der Studie

Bitte beachten Sie, dass vor der Weiterleitung dieses Bogens die schriftliche Einwilligung zur Übermittlung der Daten und zur Speicherung vorliegen muss!

Geb.-Datum GPOH-PID

Teilnahme an Therapiestudie: Nein SIOP 2001/GPOH Sonstige : _____

Behandlung durch Klinik: Primärtherapie
 Weiterbehandlung bei Primärbehandlung im Inland
 Weiterbehandlung bei Primärbehandlung im Ausland

Vorthherapie in anderer Klinik: Nein Ja, wie: _____

Weitere Therapie in anderer Klinik: Nein Ja, wo: _____

Grund für Malignomdiagnostik: malignombezogene Gründe pränatale Diagnose
 Vorsorgeuntersuchung (U1 - U9, J1) Vorsorge bei Syndrom
 Zufallsbefunde bei anderweitiger Untersuchung

Vorausgegangene Tumorerkrankung (auch Systemerkrankung): Nein Ja, welche: _____

Syndrome/hereditäre Grunderkrankungen / assoziierte Fehlbildungen: Nein
 Ja: Aniridie WAGR Syndrom urogenitale Fehlbildungen
 Drash-Syndrom Wiedemann-Beckwith-Syndrom (EMG)
 Hemihypertrophie Perlman-Syndrom familiärer Wilmstumor
 Andere: _____ Gerinnungsstörung
 Hypertonus, max. Werte: _____ mm Hg

Vorerkrankungen der Familie (Leukämie, Tumor, Immundefekt oder kongenitales Syndrom): Nein
 Ja, Eltern welche: _____
 Ja, Geschwister welche: _____
 Ja, sonstige welche: _____

Anzahl Geschwister _____ Mehrling: Nein Ja
 Art Zwilling Drilling / sonstiger Mehrling
 Entstehung eineiig zweieiig

Geburtsjahr der Eltern: Mutter: _____ Vater: _____



Allgemeinzustand bei Diagnosestellung: Normale Aktivität, keine Beeinträchtigung
 Geringe Beeinträchtigung der Aktivität, jedoch keine zusätzliche Hilfe erforderlich
 Altersentsprechende Aktivität stark eingeschränkt (z.B. kein regelmäßiger Kindergarten- bzw. Schulbesuch)
 Bettlägerig, pflegebedürftig
 Intensive Behandlung notwendig, schwerstkrank, moribund

Datum der definitiven bildgebenden Diagnose: _____

Beginn der Protokolltherapie: _____ mit: Chemotherapie OP (nicht Biopsie)
 sonstige Therapiemethode: _____

Version 2.1 / Juni 2003

F1 - 2/2

Lokalisation des Primärtumors: <input type="checkbox"/> rechts <input type="checkbox"/> links <input type="checkbox"/> beidseitig <input type="checkbox"/> extrarenal				
Metastasen bei Diagnosestellung: <input type="checkbox"/> nein				
<input type="checkbox"/> Ja: <input type="checkbox"/> Lunge: <input type="checkbox"/> Nachweis nur im thorakalen CT <input type="checkbox"/> Mediastinum <input type="checkbox"/> Leber <input type="checkbox"/> extraabdominale Lymphknoten <input type="checkbox"/> Abdomen <input type="checkbox"/> Knochen <input type="checkbox"/> Weichteilgewebe <input type="checkbox"/> Gehirn <input type="checkbox"/> Andere, wo: _____				
Metastasen gefunden mit: 1: ja, 2: nein, 3: n.d.		Nativröntgen <input type="checkbox"/> thorakales CT <input type="checkbox"/> abdominales CT <input type="checkbox"/> US <input type="checkbox"/> MRT <input type="checkbox"/> sonst <input type="checkbox"/>		
Anzahl Lungenmetastasen:		Nativröntgen <input type="checkbox"/> thorakales CT <input type="checkbox"/> maximaler Durchmesser der größten Lungenmetastase: <input type="text"/> mm		
Katecholamine im Urin im Normbereich: <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nicht durchgeführt				
Referenzradiologische Untersuchung durchgeführt: <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja				
Bei Befall der rechten Niere:				
 <p><i>Bitte Lokalisation einzeichnen</i></p>	Tumorgroße			
	$V = a \text{ [cm]} \times b \text{ [cm]} \times c \text{ [cm]} \times 0.523 \text{ [ml]}$			
	Länge (a)	Breite (b)	Tiefe (c)	Volumen (V)
	Ultraschall	CT	MRT	
Bildgebung spricht für: <input type="checkbox"/> Wilmstumor <input type="checkbox"/> Wilmstumor + NBL <input type="checkbox"/> Nephroblastomatose [NBL] <input type="checkbox"/> Einzeltumor <input type="checkbox"/> multiple Tumoren Tumorstruktur: <input type="checkbox"/> homogen <input type="checkbox"/> inhomogen <input type="checkbox"/> zystisch Biopsie durchgeführt: <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Feinnadel <input type="checkbox"/> Trucut: Gauche: <input type="text"/> <input type="checkbox"/> offene Biopsie am: <input type="text"/>				
Bei Befall der linken Niere:				
 <p><i>Bitte Lokalisation einzeichnen</i></p>	Tumorgroße			
	$V = a \text{ [cm]} \times b \text{ [cm]} \times c \text{ [cm]} \times 0.523 \text{ [ml]}$			
	Länge (a)	Breite (b)	Tiefe (c)	Volumen (V)
	Ultraschall	CT	MRT	
Bildgebung spricht für: <input type="checkbox"/> Wilmstumor <input type="checkbox"/> Wilmstumor + NBL <input type="checkbox"/> Nephroblastomatose [NBL] <input type="checkbox"/> Einzeltumor <input type="checkbox"/> multiple Tumoren Tumorstruktur: <input type="checkbox"/> homogen <input type="checkbox"/> inhomogen <input type="checkbox"/> zystisch Biopsie durchgeführt: <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Feinnadel <input type="checkbox"/> Trucut: Gauche: <input type="text"/> <input type="checkbox"/> offene Biopsie am: <input type="text"/>				
Patient ist Protokollpatient: <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> nein, sondern Beobachtungspatient: Begründung:				
<input type="checkbox"/> Pat. nicht in entspr. Altersgruppe <input type="checkbox"/> < 6 Mon. <input type="checkbox"/> > 16 Jahre <input type="checkbox"/> Pat. primär operiert, Begründung: <input type="checkbox"/> Notoperation <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Diagnose unsicher <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Protokollabweichung <input type="checkbox"/> sonstige Begründung: _____ <input type="checkbox"/> Vortherapie des Tumors <input type="checkbox"/> Behandlung nicht durchführbar, Begründung: _____ <input type="checkbox"/> bilateraler Tumor <input type="checkbox"/> anderer Nierentumor (kein Wilmstumor): _____ <input type="checkbox"/> Follow-up nicht möglich: _____				
Bemerkungen: Patient gestorben: <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja				
Stempel:		Datum:		
Unterschrift:				

Version 2.1 / Juni 2003

Weiße und gelbe Seiten direkt an die Studienleitung schicken - grüne Seiten für die Patientenakte !

F4 - 1/4

NEPHROBLASTOM - THERAPIEOPTIMIERUNGSTUDIE SIOP 2001/GPOH - PATHOLOGIEBOGEN

Studienleitung: Prof. Dr. N. Graf, Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin, 66421 Homburg/Saar
 Tel: 06841 16-28047, 28307, -28000 Fax: 06841 16-28302 Email: norbert.graf@uniklinik-saarland.de
 in Zusammenarbeit mit dem Deutschen Kinderkrebsregister am IMBEI, 55101 Mainz
 Tel.: 06131/17-3227 Fax: 06131/17-4462

Name/Aufnahmenummer	Pat.-Nr. I-Zahl in der Studie	Klinik	Identifikationszahl vom IMBEI
GPOH-PID			Geb.-Datum

Berichtsdatum: lokaler Pathologe: Eingangsnummer: Klinik: PLZ, Ort: **Für jede Tumorseite einen eigenen Bogen ausfüllen und einsenden !**Anzahl der Schnitte: Anzahl der Blöcke: Chirurgische Information erhalten: Ja Nein

Präoperative Chemotherapie	<input type="checkbox"/>	Primäre Tumornephrektomie	<input type="checkbox"/>
Tumorklassifikation	rechts <input type="checkbox"/> links <input type="checkbox"/> beidseits <input type="checkbox"/>		
Tumormaterial	unilateral: komplette <input type="checkbox"/> bilateral: links <input type="checkbox"/> rechts <input type="checkbox"/>	partielle Nephrektomie <input type="checkbox"/> komplette Nephrektomie <input type="checkbox"/> partielle Nephrektomie <input type="checkbox"/> komplette Nephrektomie <input type="checkbox"/> partielle Nephrektomie <input type="checkbox"/>	

*2 Bögen
erforderlich !*Gewicht des Präparates: GrammGrößter Tumordurchmesser (bei multiplen Tumoren Durchmesser des größten Tumors): cmTumorpräparat intakt aus dem OP erhalten ? Ja Nein Fraglich Unbekannt Tumorkapsel makroskopisch intakt ? Ja Nein Fraglich Unbekannt Oberfläche getuscht ? Ja Nein Fraglich Unbekannt Multifokaler Tumor ? Ja Nein Fraglich Unbekannt Kommentar:

Tumornachweis am Resektionsrand ?

makroskopisch	Ja <input type="checkbox"/>	Nekrose <input type="checkbox"/>	Nein <input type="checkbox"/>	Unklar <input type="checkbox"/>
mikroskopisch	Ja <input type="checkbox"/>	Nekrose <input type="checkbox"/>	Nein <input type="checkbox"/>	Unklar <input type="checkbox"/>

falls ja, Kommentar:

Thrombose der Nierenvene ?

makroskopisch	Ja <input type="checkbox"/>	Nein <input type="checkbox"/>	Fraglich <input type="checkbox"/>	Unbekannt <input type="checkbox"/>
mikroskopisch	Ja <input type="checkbox"/>	Nein <input type="checkbox"/>	Fraglich <input type="checkbox"/>	Unbekannt <input type="checkbox"/>

Version 3.0 / Oktober 2004

F4 - 2/4

Prozentualer Anteil an Nekrose und regressiven Veränderungen (makroskopische Untersuchung):

< 65 % genau: % 65 - 99 % genau: % 100 %

Prozentualer Anteil an Nekrose und regressiven Veränderungen (histologische Untersuchung):

< 65 % genau: % 65 - 99 % genau: % 100 %

Prozentualer Anteil am vitalen Tumorgewebe; Blastem: % Epithel: % Stroma: %

Lokale histologische Diagnose

(Revidierte SIOP Klassifikation kindlicher Nierentumoren, 2001):

- Low Risk Tumor:
- Mesoblastisches Nephrom
 - Zystisch partiell differenziertes Nephroblastom (CPDN)
 - Komplett nekrotisches Nephroblastom
- Intermediate Risk Tumor:
- Nephroblastom - Regressiver Typ
 - Nephroblastom - Mischtyp
 - Nephroblastom - Epithelreicher Typ
 - Nephroblastom - Stromareicher Typ
 - Nephroblastom mit fokaler Anaplasie
 - Nephroblastom - Blastemreicher Typ nach primärer Operation
- High Risk Tumor:
- Nephroblastom - Blastemreicher Typ nach Chemotherapie
 - Nephroblastom mit diffuser Anaplasie
 - Klarzellensarkom (CCSK)
 - Rhabdoid Tumor der Niere
- Unklassifizierbar
- Anderer Maligner Tumor:
- Primitiver Neuroektodermaler Tumor (PNET)
 - Nierenzellkarzinom
 - sonstiger: _____
- Nephroblastomatose
- Anderer Benigner Tumor:
- Zystisches Nephrom
 - Adenom
 - Sonstiger: _____
- Nephrogene Reste? ja nein unklar
- Typ? perilobär intralobär diffus peri- und intralobär
- Bei anaplastischem Nephroblastom, Subtyp? fokal diffus unklar
- Bei Mesoblastischem Nephrom, Subtyp? klassisch zellulär gemischt unklar
- Die Diagnose ist? sicher unsicher

Lymphknoten (hiläre, periaortale oder andere abdominale Lokalisationen) ?

Tumornachweis nein unklar nicht untersucht

 ja vital Nekrose

falls ja, LK-Lokalisation und Kommentar: _____

Anzahl der entfernten Lymphknoten: _____ davon mit vitalem Tumorgewebe: _____

Lokales SIOP Stadium (siehe Beiblatt)

STADIUM I

STADIUM II

STADIUM III

Grund: _____

Grund: _____

Version 3.0 / Oktober 2004

8 Dank

Für seine tatkräftige Unterstützung, seine Supervision und das Vermitteln von wissenschaftlichem Denken und von wissenschaftlichem Arbeiten danke ich meinem Doktorvater Herrn PD Dr. Stefan Gräber, Kommissarischer Leiter des Institutes für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Medizinische Informatik der Universität des Saarlandes in Homburg/Saar.

Aufgrund der Bereitstellung der Daten war diese Arbeit erst möglich. Dafür danke ich Herrn Prof. Dr. Norbert Graf, Direktor der Pädiatrischen Onkologie und Hämatologie am Universitätsklinikum des Saarlandes, sowie für seine Beratung und Hinweise in wichtigen klinischen Fragen und Bezügen.

Leicht war er nicht immer, der Umgang mit der Software. Herrn Dipl.-Informatiker Johannes Schmitt vom Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Medizinische Informatik der Universität des Saarlandes in Homburg/Saar danke ich für seine tatkräftige und konstruktive Unterstützung bei sämtlichen Computerfragen zu jeder Zeit.

Keine Bitte war ihr zu viel. Für ihre Hilfsbereitschaft in vielen Dingen danke ich Frau Martina Hix vom Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Medizinische Informatik der Universität des Saarlandes in Homburg/Saar.

Abschließend meinen größten Dank an meine Eltern, die mir durch ihre Unterstützung und ihr Vertrauen dieses Studium und diese Arbeit ermöglicht haben.

9 Lebenslauf

Name: Christian Illya Letter

Geburtsdatum: 17. Mai 1969

Geburtsort: Niedermendig

Familienstand: ledig

Staatsbürgerschaft: deutsch

Schulbildung: August 1975 - Juli 1979: Grundschule Anton Hansen, Ottweiler,
August 1979 - Juni 1988: Staatliches Gymnasium Ottweiler, Erwerb der Hochschulreife (Abitur).

Grundwehrdienst: Juli 1988 - September 1989: Ableistung Grundwehrdienst (Daun, Eifel).

Sonstiges: Oktober 1989 - März 1990: Freiwilliges soziales Jahr (Kreiskrankenhaus Ottweiler).

Studium: 1990 - 1992: Vorklinischer Abschnitt an der Johannes Gutenberg Universität Mainz,
1992 - 2004: Unterbrechung des Studiums,
September 2004: Erste Ärztliche Prüfung (neue AO) an der Johannes Gutenberg Universität Mainz,
Oktober 2004 - bis heute: Klinischer Abschnitt des Studiums am Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar,
20. August 2007: Beginn Praktisches Jahr am Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar.