

Aus der Klinik für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie,
Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar
Direktor: Prof. Dr. Rhoikos Furtwängler

Die Bedeutung und Konsequenzen der Referenzpathologie beim kindlichen Nephroblastom

Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät
der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

2022

vorgelegt von:

Carina Henke

geb. am: 21.03.1998, Bonn

Tag der Promotion:	20.11.2023
Dekan:	Prof. Dr. Michael Menger
Berichterstatter:	Prof. Dr. Norbert Graf
	Prof. Dr. Rhoikos Furtwängler

Die vorliegende Arbeit widme ich meinen mich stets unterstützenden und liebenden Eltern, die mir durch ihre Erziehung die nötigen Werte und Ausdauer mitgegeben haben, um die Herausforderungen des Lebens erfolgreich zu meistern.

Inhaltsverzeichnis:

1	Zusammenfassung	1
1.1	Deutsche Zusammenfassung	1
1.2	English summary	4
2	Einleitung	7
3	Fragestellung und Ziel	12
4	Material und Methoden	13
4.1	Material	13
4.1.1	Datensatz	13
4.1.2	Einteilung der pathologischen Instanzen	14
4.1.3	Einteilung Histologie.....	15
4.1.3.1	Wilms-Tumor (WT)	16
4.1.3.1.1	Nephroblastomatose (NB).....	17
4.1.3.2	Andere kindliche Nierentumore	17
4.1.3.2.1	Nierenzellkarzinom (RCC)	17
4.1.3.2.2	Unklassifizierbar	18
4.1.3.2.3	Anderer maligner Tumor	18
4.1.3.2.4	Niedrige Malignität	18
4.1.3.2.4.1	Kongenitales mesoblastisches Nephrom (CMN)	18
4.1.3.2.4.2	Zystisches partiell-differenziertes Nephroblastom (CPDN).....	19
4.1.3.2.5	Benigne Diagnosen.....	19
4.1.3.2.5.1	Zystisches Nephrom (CN).....	19
4.1.3.2.5.2	Adenom.....	19
4.1.3.2.5.3	Andere benigne Diagnosen	19
4.1.3.2.6	Andere malignen Tumoren.....	20
4.1.3.2.6.1	Klarzellensarkom der Niere (CCSK)	20
4.1.3.2.6.2	Maligner Rhabdoidtumor der Niere (MRTK)	20
4.1.3.2.6.3	Primitiver neuroektodermaler Nierentumor (PNET).....	21
4.1.4	Einteilung Stadium	21
4.2	Methoden	21
5	Ergebnisse	23
5.1	Gesamtpopulation (n=4269)	23
5.2	Vergleichsgruppen des Gesamtkollektivs (n=2218)	24
5.2.1	Vergleich der Histologie zwischen Lokal- und Referenzpathologie (n=1903).....	26

5.2.2	Vergleich der Histologie zwischen Referenz- und Panelpathologie (n=1159)	31
5.2.3	Vergleich des lokalen Stadiums der Lokal- und Referenzpathologie (n=1821)	36
5.2.4	Vergleich des lokalen Stadiums zwischen Referenz- und Panelpathologie (n=1001)	38
5.2.5	Histologie und lokales Stadium von Lokal- und Referenzpathologie (n=2643).....	41
5.2.5.1	Einteilung der WTen und der anderen kindlichen Nierentumoren zur weiteren Auswertung	41
5.2.5.2	Folgen des Unterschieds von Histologie und lokalem Stadium zwischen Lokal- und Referenzpathologen auf die Therapie (n=1813).....	43
5.2.6	Zusammenfassung von Kapitel 5.2.....	50

5.3 Vergleich der Histologien und lokalen Stadien bei unterschiedlichen

Patientengruppen.....51

5.3.1	Vergleich der Histologien und lokalen Stadien der Pathologen in Abhängigkeit der Nicht-Protokollpatienten (n=3337)	53
5.3.1.1	Histologische Übereinstimmung von Lokal- und Referenzpathologie der Nicht-Protokollpatienten (n=2609)	54
5.3.1.2	Histologische Übereinstimmung von Referenz- und Panelpathologie der Nicht-Protokollpatienten (n=1555)	56
5.3.1.3	Übereinstimmung des lokalen Stadiums von Lokal- und Referenzpathologie der Nicht-Protokollpatienten (n=2420)	58
5.3.1.4	Übereinstimmung des lokalen Stadiums von Referenz- und Panelpathologie der Nicht-Protokollpatienten (n=1307)	59
5.3.1.5	Unterschied zwischen den Histologien und lokalen Stadien in Abhängigkeit der Nicht-Protokollpatienten.....	60
5.3.1.5.1	Unterschied von Histologie zwischen Lokal- und Referenzpathologie in Abhängigkeit der Nicht-Protokollpatienten (n=3337)	60
5.3.1.5.2	Unterschied vom lokalen Stadium zwischen Lokal- und Referenzpathologie in Abhängigkeit der Nicht-Protokollpatienten (n=2420)	61
5.3.2	Vergleich der Histologien und lokalen Stadien der Pathologen in Abhängigkeit des Alters (n=2213).....	62
5.3.2.1	Histologische Übereinstimmung von Lokal- und Referenzpathologie bezogen auf das Alter (n=1903)	63
5.3.2.2	Histologische Übereinstimmung von Referenz- und Panelpathologie bezogen auf das Alter (n=1159)	63
5.3.2.3	Übereinstimmung des lokalen Stadiums von Lokal- und Referenzpathologie bezogen auf das Alter (n=1821).....	64
5.3.2.4	Übereinstimmung des lokalen Stadiums von Referenz- und Panelpathologie bezogen auf das Alter (n=1001).....	65
5.3.2.5	Unterschied zwischen den Histologien und lokalen Stadien in Abhängigkeit des Alters.....	66
5.3.2.5.1	Unterschied von Histologie zwischen Lokal- und Referenzpathologie in Abhängigkeit des Alters (n=1903)	66
5.3.2.5.2	Unterschied vom lokalen Stadium zwischen Lokal- und Referenzpathologie in Abhängigkeit des Alters (n=1821).....	67

5.3.3	Vergleich der Histologien und lokalen Stadien der Pathologen in Abhängigkeit vom Geschlecht (n=2211)	68
5.3.3.1	Histologische Übereinstimmung von Lokal- und Referenzpathologie beim Geschlecht (n=1897)	68
5.3.3.2	Histologische Übereinstimmung von Referenz- und Panelpathologie beim Geschlecht (n=1156)	72
5.3.3.3	Übereinstimmung des lokalen Stadiums von Lokal- und Referenzpathologie beim Geschlecht (n=1815)	75
5.3.3.4	Übereinstimmung des lokalen Stadiums von Referenz- und Panelpathologie beim Geschlecht (n=998)	76
5.3.3.5	Unterschied zwischen den Histologien und lokalen Stadien in Abhängigkeit vom Geschlecht	77
5.3.3.5.1	Unterschied der Histologie zwischen Lokal- und Referenzpathologie in Abhängigkeit vom Geschlecht (n=1897).....	77
5.3.3.5.2	Unterschied des lokalen Stadiums zwischen Lokal- und Referenzpathologie in Abhängigkeit vom Geschlecht (n=1815).....	78
5.3.4	Vergleich der Histologien und lokalen Stadien der Pathologen in Abhängigkeit von Patienten mit Metastasen bei der Diagnose (n=2210)	79
5.3.4.1	Histologische Übereinstimmung von Lokal- und Referenzpathologie bei Patienten mit Metastasen bei der Diagnose (n=1897)	80
5.3.4.2	Histologische Übereinstimmung von Referenz- und Panelpathologie bei Patienten mit Metastasen bei der Diagnose (n=1154)	83
5.3.4.3	Übereinstimmung des lokalen Stadiums von Lokal- und Referenzpathologie bei Patienten mit Metastasen bei der Diagnose (n=1815)	86
5.3.4.4	Übereinstimmung des lokalen Stadiums von Referenz- und Panelpathologie bei Patienten mit Metastasen bei der Diagnose (n=997)	87
5.3.4.5	Unterschied zwischen den Histologien und lokalen Stadien in Abhängigkeit von Patienten mit Metastasen bei der Diagnose	89
5.3.4.5.1	Unterschied von Histologie zwischen Lokal- und Referenzpathologie in Abhängigkeit von Patienten mit Metastasen bei der Diagnose (n=1897).....	89
5.3.4.5.2	Unterschied des lokalen Stadiums zwischen Lokal- und Referenzpathologie in Abhängigkeit von Patienten mit Metastasen bei der Diagnose (n=1815).....	90
5.3.5	Vergleich der Histologien und lokalen Stadien der Pathologen in Abhängigkeit von syndromalen Erkrankungen in der Familie (n=2218)	91
5.3.5.1	Histologische Übereinstimmung von Lokal- und Referenzpathologie bei Patienten mit syndromalen Erkrankungen in der Familie (n=1903)	92
5.3.5.2	Histologische Übereinstimmung von Referenz- und Panelpathologie bei Patienten mit syndromalen Erkrankungen in der Familie (n=1159)	95
5.3.5.3	Übereinstimmung des lokalen Stadiums von Lokal- und Referenzpathologie bei Patienten mit syndromalen Erkrankungen in der Familie (n=1821).....	98

5.3.5.4	Übereinstimmung des lokalen Stadiums von Referenz- und Panelpathologie bei Patienten mit syndromalen Erkrankungen in der Familie (n=1001).....	99
5.3.5.5	Unterschied zwischen Histologien und lokalen Stadien in Abhängigkeit von Patienten mit syndromalen Erkrankungen in der Familie	100
5.3.5.5.1	Unterschied der Histologie zwischen Lokal- und Referenzpathologie in Abhängigkeit von Patienten mit syndromalen Erkrankungen innerhalb der Familie (n=1903).....	100
5.3.5.5.2	Unterschied des lokalen Stadiums zwischen Lokal- und Referenzpathologie in Abhängigkeit von Patienten mit syndromalen Erkrankungen innerhalb der Familie (n=1821)	101
5.3.6	Vergleich der Histologien und lokalen Stadien der Pathologen in Abhängigkeit von Vorerkrankungen in der Familie (n=1211).....	102
5.3.6.1	Histologische Übereinstimmung von Lokal- und Referenzpathologie bei Patienten mit Vorerkrankungen innerhalb der Familie (n=985).....	103
5.3.6.2	Histologische Übereinstimmung von Referenz- und Panelpathologie bei Patienten mit Vorerkrankungen innerhalb der Familie (n=600).....	106
5.3.6.3	Übereinstimmung des lokalen Stadiums von Lokal- und Referenzpathologie bei Patienten mit Vorerkrankungen innerhalb der Familie (n=923)	109
5.3.6.4	Übereinstimmung des lokalen Stadiums von Referenz- und Panelpathologie bei Patienten mit Vorerkrankungen innerhalb der Familie (n=571)	110
5.3.6.5	Unterschied zwischen Histologien und lokalen Stadien in Abhängigkeit von Vorerkrankungen in der Familie	112
5.3.6.5.1	Unterschied von Histologie zwischen Lokal- und Referenzpathologie in Abhängigkeit der Vorerkrankungen innerhalb der Familie (n=985)	112
5.3.6.5.2	Unterschied vom lokalen Stadium zwischen Lokal- und Referenzpathologie in Abhängigkeit der Vorerkrankungen innerhalb der Familie (n=923)	113
5.3.7	Vergleich der Histologien und lokalen Stadien der Pathologen in Abhängigkeit des Allgemeinzustands der Patienten (n=2152).....	114
5.3.7.1	Histologische Übereinstimmung von Lokal- und Referenzpathologie beim Allgemeinzustand der Patienten (n=1850).....	114
5.3.7.2	Histologische Übereinstimmung von Referenz- und Panelpathologie beim Allgemeinzustand der Patienten (n=1117).....	115
5.3.7.3	Übereinstimmung des lokalen Stadiums zwischen Lokal- und Referenzpathologie beim Allgemeinzustand der Patienten (n=1770)	116
5.3.7.4	Übereinstimmung des lokalen Stadiums von Referenz- und Panelpathologie beim Allgemeinzustand der Patienten (n=973)	117
5.3.8	Vergleich der Histologien und lokalen Stadien der Pathologen beim Diagnosejahr (n=2215)..	118
5.3.8.1	Histologische Übereinstimmung von Lokal- und Referenzpathologie beim Diagnosejahr (n=1903)	119
5.3.8.2	Histologische Übereinstimmung von Referenz- und Panelpathologie beim Diagnosejahr (n=1156)	122

5.3.8.3	Übereinstimmung des lokalen Stadiums von Lokal- und Referenzpathologie beim Diagnosejahr (n=1821).....	124
5.3.8.4	Übereinstimmung des lokalen Stadiums von Referenz- und Panelpathologie beim Diagnosejahrs (n=1001).....	126
5.3.9	Zusammenfassung von Kapitel 5.3.....	128
5.4	Überlebenszeitanalysen ab Diagnosedatum	131
5.4.1	Ereignisfreies Überleben in Abhängigkeit vom Unterschied zwischen der Histologie des Lokal- und Referenzpathologen (n=1903).....	131
5.4.2	Ereignisfreies Überleben in Abhängigkeit vom Unterschied zwischen der Histologie der Referenz- und Panelpathologen (n=1159)	132
5.4.3	Ereignisfreies Überleben in Abhängigkeit vom Unterschied zwischen dem lokalen Stadium des Lokal- und Referenzpathologen (n=1821).....	133
5.4.4	Ereignisfreies Überleben in Abhängigkeit vom Unterschied zwischen dem lokalen Stadium des Referenz- und Panelpathologen (n=1001)	135
5.4.5	Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom Unterschied zwischen der Histologie des Lokal- und Referenzpathologen (n=1903).....	136
5.4.6	Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom Unterschied zwischen der Histologie des Referenz- und Panelpathologen (n=1159)	137
5.4.7	Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom Unterschied zwischen dem lokalen Stadium des Lokal- und Referenzpathologen (n=1821).....	139
5.4.8	Ereignisfreies Überleben in Abhängigkeit vom Unterschied zwischen dem lokalen Stadium des Referenz- und Panelpathologen (n=1001)	140
5.4.9	Zusammenfassung von Kapitel 5.4	142
6	Diskussion.....	143
6.1	Diskussion Methoden	143
6.1.1	Gesamtpopulation	143
6.1.2	Einschränkungen der Untersuchung.....	144
6.2	Diskussion Ergebnisse.....	145
6.2.1	Gesamtpopulation	145
6.2.2	Fehldiagnosen.....	146
6.2.3	Patientencharakteristika	149
6.2.4	Überlebenszeitanalysen.....	152
6.2.5	Unbeantwortete Fragen.....	152
6.2.6	Signifikanznachweis beim Unterschied der Diagnose der Pathologen	153
6.3	Diskussion der wirtschaftlichen Auswirkungen auf das Gesundheitssystem durch Einbeziehung des Referenzpathologen	154
6.4	Ausblick	159
7	Anhang	162

8	Literaturverzeichnis.....	164
9	Danksagung	172
10	Lebenslauf.....	173
11	Eidesstattliche Versicherung	174

Abbildungsverzeichnis:

Abbildung 1: Häufigkeitsverteilung der kindlichen Nierentumoren aus dem UMBRELLA SIOP-RTSG Protokoll 2016 (CMN: kongenitale mesoblastische Nephrom, CCSK: Klarzellsarkom der Niere, MRTK: maligne Rhabdoidtumor der Niere) [29].....	15
Abbildung 2: Flow Sheet zu der Übersicht der Gesamtpopulation	23
Abbildung 3: Flow Sheet zu dem Gesamtkollektiv der Arbeit	24
Abbildung 4: Flow Sheet zu den Vergleichsgruppen der Arbeit.....	25
Abbildung 5: Flow Sheet zur Kohorte der Diagnosen bei der Histologie zwischen Lokal- und Referenzpathologie.....	26
Abbildung 6: Flow Sheet zur histologischen Einteilung des WT in Lokal- und Referenzpathologie	28
Abbildung 7: Grafische Darstellung der histologischen Abweichungen zwischen Lokal- und Referenzpathologie; n=525.....	30
Abbildung 8: Flow Sheet zur Kohorte der Diagnosen bei der Histologie zwischen Referenz- und Panelpathologie	31
Abbildung 9: Flow Sheet zur histologischen Einteilung des WT zwischen Referenz- und Panelpathologie	33
Abbildung 10: Grafische Darstellung der histologischen Abweichungen zwischen Referenz- und Panelpathologie; n=139.....	35
Abbildung 11: Flow Sheet zur Kohorte der Diagnosen beim lokalen Stadium zwischen Lokal- und Referenzpathologie.....	36
Abbildung 12: Grafische Darstellung der Fehldiagnosen von den lokalen Stadien I – III des Lokalpathologen im Vergleich zur Beurteilung des Referenzpathologen; n=228	37
Abbildung 13: Flow Sheet zur Kohorte der lokalen Stadien zwischen Lokal- und Referenzpathologie des WT und der anderen kindlichen Nierentumoren	38
Abbildung 14: Flow Sheet zur Kohorte der Diagnosen beim lokalen Stadium zwischen Referenz- und Panelpathologie	38
Abbildung 15: Grafische Darstellung der Fehldiagnosen von den lokalen Stadien I - III des Referenzpathologen im Vergleich zur Beurteilung des Panelpathologen; n=65.....	39
Abbildung 16: Flow Sheet zur Kohorte der lokalen Stadien zwischen Referenz- und Panelpathologie des WT und der anderen kindlichen Nierentumoren.....	40
Abbildung 17: Flow Sheet zur Übersicht des Gesamtkollektivs bei Histologie und lokalem Stadium von Lokal- und Referenzpathologie	44
Abbildung 18: Flow Sheet zur Übersicht von Histologie und Stadium der Kohorte zwischen Lokal- und Referenzpathologie sowie Referenz- und Panelpathologie bei Nicht-Protokollpatienten.....	53

Abbildung 19: Kohorte zur Histologie und lokalem Stadium des Alters zwischen Lokal- und Referenzpathologie sowie Referenz- und Panelpathologie	62
Abbildung 20: Flow Sheet zur Übersicht von Histologie und Stadium der Kohorte zwischen Lokal- und Referenzpathologie sowie Referenz- und Panelpathologie beim Geschlecht	68
Abbildung 21: Flow Sheet zur Übersicht von Histologie und Stadium der Kohorte zwischen Lokal- und Referenzpathologie sowie Referenz- und Panelpathologie bei Metastasen bei der Diagnose	79
Abbildung 22: Flow Sheet zur Übersicht von Histologie und Stadium der Kohorte zwischen Lokal- und Referenzpathologie sowie Referenz- und Panelpathologie bei Patienten mit syndromalen Erkrankungen in der Familie	91
Abbildung 23: Flow Sheet zur Übersicht von Histologie und lokalem Stadium der Kohorte zwischen Lokal- und Referenzpathologie sowie Referenz- und Panelpathologie bei Patienten mit Vorerkrankungen innerhalb der Familie.....	102
Abbildung 24: Flow Sheet zur Übersicht von Histologie und lokalem Stadium der Kohorte zwischen Lokal- und Referenzpathologie sowie Referenz- und Panelpathologie bezogen auf den Allgemeinzustand des Patienten.....	114
Abbildung 25: Flow Sheet zur Übersicht von Histologie und Stadium der Kohorte zwischen Lokal- und Referenzpathologie sowie Referenz- und Panelpathologie beim Diagnosejahr.....	118
Abbildung 26: Prozentuale grafische Darstellung der Abweichung bei der histologischen Diagnose zwischen Lokal- und Referenzpathologen beim Diagnosejahr.....	120
Abbildung 27: Prozentuale grafische Darstellung der Abweichung bei der histologischen Diagnose zwischen Referenz- und Panelpathologen beim Diagnosejahr	122
Abbildung 28: Prozentuale grafische Darstellung der Abweichung bei der Diagnose des lokalen Stadiums zwischen Lokal- und Referenzpathologen beim Diagnosejahr.....	124
Abbildung 29: Prozentuale grafische Darstellung der Abweichung bei der Diagnose des Stadiums zwischen Referenz- und Panelpathologen beim Diagnosejahr	126
Abbildung 30: Ereignisfreies Überleben nach Kaplan-Meier bezogen auf die Abweichung der histologischen Diagnose zwischen Lokal- und Referenzpathologen	132
Abbildung 31: Ergebnisfreies Überleben nach Kaplan-Meier bezogen auf die Abweichung der histologischen Diagnose zwischen Referenz- und Panelpathologen	133
Abbildung 32: Ereignisfreies Überleben nach Kaplan-Meier bezogen auf die Abweichung der Diagnose des lokalen Stadiums zwischen Lokal- und Referenzpathologen.....	134
Abbildung 33: Ereignisfreies Überleben nach Kaplan-Meier bezogen auf die Abweichung der Diagnose des lokalen Stadiums zwischen Referenz- und Panelpathologen	136
Abbildung 34: Gesamtüberleben nach Kaplan-Meier Kurve bezogen auf die Abweichung der histologischen Diagnose zwischen Lokal- und Referenzpathologen.....	137
Abbildung 35: Gesamtüberleben nach Kaplan-Meier bezogen auf die Abweichung der histologischen Diagnose zwischen Referenz- und Panelpathologen	138

Abbildung 36: Gesamtüberleben nach Kaplan-Meier bezogen auf die Abweichung der Diagnose des lokalen Stadiums zwischen Lokal- und Referenzpathologen.....140

Abbildung 37: Gesamtüberleben nach Kaplan-Meier bezogen auf die Abweichung der Diagnose des lokalen Stadiums zwischen Referenz- und Panelpathologen141

Tabellenverzeichnis:

Tabelle 1: Übersicht von WT und anderen kindlichen Nierentumoren [16].....	15
Tabelle 2: Histologische Einteilung des WT in drei Risikogruppen [13].....	17
Tabelle 3: Einteilung Stadium I - III des WT [8].....	21
Tabelle 4: Legende zu den Kreuztabellen der Histologie bei Übereinstimmung zwischen den Pathologien.....	22
Tabelle 5: Verteilung der histologischen Beurteilung des Lokal- und Referenzpathologen im Vergleich. Siehe zusätzlich Tabelle 4 zur Erklärung der Farben.....	27
Tabelle 6: Chi-Quadrat-Tests zwischen Histologie von Lokal- und Referenzpathologie insgesamt.....	28
Tabelle 7: Vorzeichentest zwischen Histologie von Lokal- und Referenzpathologie insgesamt.....	28
Tabelle 8: Verteilung der histologischen Beurteilung des Referenz- und Panelpathologen im Vergleich.....	32
Tabelle 9: Chi-Quadrat-Test zwischen Histologie Referenz- und Panelpathologie insgesamt.....	33
Tabelle 10: Vorzeichentest zwischen Histologie Referenz- und Panelpathologie insgesamt.....	33
Tabelle 11: Chi-Quadrat-Tests zwischen dem lokalen Stadium von Lokal- und Referenzpathologie insgesamt.....	37
Tabelle 12: Chi-Quadrat-Tests zwischen dem lokalen Stadium von Referenz- und Panelpathologie insgesamt.....	40
Tabelle 13: Übersicht der postoperativen Behandlung des WT nach dem SIOP Protokoll 2016. CN: komplett nekrotisiert, A=Actinomycin, V=Vincristin, D=Doxorubicin, RT: Bestrahlung. AV1 4W., AV2 27W [16].....	42
Tabelle 14: Behandlungsplan zur weiteren Auswertung des Therapiefolgen.....	42
Tabelle 15: Vorgesehene Therapie der anderen kindlichen Nierentumoren bei abweichender Diagnose zwischen den Pathologen.....	43
Tabelle 16: Gesamtübersicht der Folgen einer Fehldiagnose des Lokalpathologen.....	46
Tabelle 17: Übersicht der Folgen einer Fehldiagnose in Histologie und / oder lokalen Stadium des Lokalpathologen beim WT.....	46
Tabelle 18: Übersicht der Folgen einer Fehldiagnose in Histologie und / oder lokalen Stadium des Lokalpathologen bei den anderen kindlichen Nierentumoren.....	47
Tabelle 19: Folgen einer Fehldiagnose des Lokalpathologen eingeteilt in die Histologien.....	48
Tabelle 20: Kreuztabelle zur Diagnosegenauigkeit des lokalen Stadiums des Lokalpathologen bei Histologie und lokalen Stadium insgesamt.....	49
Tabelle 21: Kreuztabelle zur Diagnosegenauigkeit des lokalen Stadiums des Lokalpathologen bei Histologie und lokalen Stadium zum WT.....	49

Tabelle 22: Kreuztabelle zur Diagnosegenauigkeit des lokalen Stadiums des Lokalpathologen bei Histologie und lokalem Stadium zu den anderen kindlichen Nierentumoren.....	49
Tabelle 23: Übersicht der weiteren Patientencharakteristika	52
Tabelle 24: Zusammenfassung der Abweichung der Histologie bei Diagnosestellung des Lokalpathologen; Nicht-Protokollpatienten	54
Tabelle 25: Kreuztabelle bei den Nicht-Protokollpatienten zur Histologie zwischen Lokal- und Referenzpathologie.....	55
Tabelle 26: Tabellarische Zusammenfassung zur Abweichung der Histologie bei Diagnosestellung des Referenzpathologen; Nicht-Protokollpatienten.....	56
Tabelle 27: Kreuztabelle zur Histologie zwischen Referenz- und Panelpathologie bei den Nicht-Protokollpatienten	57
Tabelle 28: Tabellarische Zusammenfassung zur Abweichung und Konsequenz des lokalen Stadiums durch die Diagnosestellung des Lokalpathologen; Nicht-Protokollpatienten	58
Tabelle 29: Kreuztabelle zum lokalen Stadium zwischen Lokal- und Referenzpathologie bei den Nicht-Protokollpatienten.....	58
Tabelle 30: Abweichung des Stadiums durch die Diagnosestellung des Referenzpathologen; Nicht-Protokollpatienten.....	59
Tabelle 31: Kreuztabelle zum lokalen Stadium zwischen Referenz- und Panelpathologie bei den Nicht-Protokollpatienten.....	59
Tabelle 32: Assoziation zu Nicht-Protokollpatienten bei der Histologie von Lokal- und Referenzpathologie im Vergleich zu Protokollpatienten	60
Tabelle 33: Assoziation zu Nicht-Protokollpatienten beim lokalen Stadium von Lokal- und Referenzpathologie im Vergleich zu Protokollpatienten	61
Tabelle 34: Histologische Übereinstimmung und Abweichung in Prozent der Altersklassen von Lokal- und Referenzpathologie	63
Tabelle 35: Histologische Übereinstimmung und Abweichung in Prozent der Altersklassen von Referenz- und Panelpathologie	64
Tabelle 36: Übereinstimmung und Abweichung in Prozent der Altersklassen beim lokalen Stadium von Lokal- und Referenzpathologie	65
Tabelle 37: Übereinstimmung und Abweichung in Prozent der Altersklassen beim lokalen Stadium von Referenz- und Panelpathologie.....	66
Tabelle 38: Assoziation zur Altersklasse bei der Histologie von Lokal- und Referenzpathologie im Vergleich zur Altersklasse 2 - 4 Jahre	67
Tabelle 39: Assoziation zur Altersklasse beim lokalen Stadium von Lokal- und Referenzpathologie im Vergleich zur Altersklasse 2 - 4 Jahre.....	67
Tabelle 40: Abweichung der Histologie bei alleiniger Diagnosestellung des Lokalpathologen; Geschlecht.....	69

Tabelle 41: Kreuztabelle beim männlichen Geschlecht der Histologie zwischen Lokal- und Referenzpathologie.....	70
Tabelle 42: Kreuztabelle beim weiblichen Geschlecht der Histologie zwischen Lokal- und Referenzpathologie.....	71
Tabelle 43: Zusammenfassung der Abweichung der Histologie durch die Diagnosestellung des Referenzpathologen; Geschlecht.....	72
Tabelle 44: Kreuztabelle beim männlichen Geschlecht der Histologie zwischen Referenz- und Panelpathologie	73
Tabelle 45: Kreuztabelle beim weiblichen Geschlecht der Histologie zwischen Referenz- und Panelpathologie	74
Tabelle 46: Zusammenfassung der Abweichung des lokalen Stadiums bei alleiniger Diagnosestellung des Lokalpathologen; Geschlecht	75
Tabelle 47: Kreuztabelle mit dem männlichen Geschlecht zum lokalen Stadium zwischen Lokal- und Referenzpathologie.....	75
Tabelle 48: Kreuztabelle mit dem weiblichen Geschlecht zum lokalen Stadium zwischen Lokal- und Referenzpathologie.....	76
Tabelle 49: Zusammenfassung der Abweichung vom lokalen Stadium durch die Diagnosestellung des Referenzpathologen; Geschlecht.....	76
Tabelle 50: Kreuztabelle beim männlichen Geschlecht zum lokalen Stadium zwischen Referenz- und Panelpathologie	77
Tabelle 51: Kreuztabelle beim weiblichen Geschlecht zum lokalen Stadium zwischen Referenz- und Panelpathologie	77
Tabelle 52: Assoziation zum Geschlecht bei der Histologie von Lokal- und Referenzpathologie im Vergleich zum männlichen Geschlecht.....	78
Tabelle 53: Assoziation zum Geschlecht beim lokalen Stadium zwischen Lokal- und Referenzpathologie im Vergleich zum männlichen Geschlecht.....	79
Tabelle 54: Zusammenfassung zur Abweichung und mögliche Konsequenz der Histologie bei alleiniger Diagnosestellung des Lokalpathologen; Metastasen bei der Diagnose	80
Tabelle 55: Kreuztabelle der Histologie zwischen Lokal- und Referenzpathologie mit Metastasen bei der Diagnose.....	81
Tabelle 56: Kreuztabelle der Histologie zwischen Lokal- und Referenzpathologie ohne Metastasen bei der Diagnose.....	82
Tabelle 57: Zusammenfassung zur Abweichung und Konsequenz der Histologie bei Diagnosestellung des Referenzpathologen; Metastasen bei der Diagnose	83
Tabelle 58: Kreuztabelle der Histologie zwischen Referenz- und Panelpathologie mit Metastasen bei der Diagnose.....	84

Tabelle 59: Kreuztabelle der Histologie zwischen Referenz- und Panelpathologie ohne Metastasen bei der Diagnose.....	85
Tabelle 60: Abweichung des lokalen Stadiums durch die alleinige Diagnosestellung des Lokalpathologen; Metastasen bei der Diagnose.....	86
Tabelle 61: Kreuztabelle zum lokalen Stadium zwischen Lokal- und Referenzpathologie mit Metastasen bei der Diagnose	87
Tabelle 62: Kreuztabelle zum lokalen Stadium zwischen Lokal- und Referenzpathologie ohne Metastasen bei der Diagnose	87
Tabelle 63: Abweichung des lokalen Stadiums durch die Diagnosestellung des Referenzpathologen; Metastasen bei der Diagnose.....	88
Tabelle 64: Kreuztabelle im lokalen Stadium zwischen Referenz- und Panelpathologie zu Metastasen bei der Diagnose	88
Tabelle 65: Kreuztabelle im lokalen Stadium zwischen Referenz- und Panelpathologie ohne Metastasen bei der Diagnose	88
Tabelle 66: Assoziation zu Metastasen bei der Diagnose bei der Histologie von Lokal- und Referenzpathologie im Vergleich zu keinen Metastasen bei Diagnose.....	89
Tabelle 67: Assoziation zu Metastasen bei der Diagnose beim lokalen Stadium von Lokal- und Referenzpathologie im Vergleich zu keinen Metastasen bei Diagnose.....	90
Tabelle 68: Abweichung der Histologie bei Diagnosestellung des Lokalpathologen; syndromale Erkrankungen in der Familie	92
Tabelle 69: Kreuztabelle zur Histologie zwischen Lokal- und Referenzpathologie mit syndromalen Erkrankungen in der Familie	93
Tabelle 70: Kreuztabelle zur Histologie zwischen Lokal- und Referenzpathologie ohne syndromale Erkrankungen in der Familie	94
Tabelle 71: Abweichung der Histologie bei Diagnosestellung des Referenzpathologen; syndromale Erkrankungen in der Familie	95
Tabelle 72: Kreuztabelle zur Histologie zwischen Referenz- und Panelpathologie mit syndromalen Erkrankungen in der Familie	96
Tabelle 73: Kreuztabelle zur Histologie zwischen Referenz- und Panelpathologie ohne syndromale Erkrankungen in der Familie	97
Tabelle 74: Abweichung des lokalen Stadiums durch die Diagnosestellung des Lokalpathologen; syndromale Erkrankungen in der Familie	98
Tabelle 75: Kreuztabelle zum lokalen Stadium zwischen Lokal- und Referenzpathologie mit syndromalen Erkrankungen in der Familie	98
Tabelle 76: Kreuztabelle zum lokalen Stadium zwischen Lokal- und Referenzpathologie ohne syndromale Erkrankungen in der Familie	99

Tabelle 77: Abweichung des lokalen Stadiums durch die Diagnosestellung des Referenzpathologen; syndromale Erkrankungen.....	99
Tabelle 78: Kreuztabelle zum Stadium zwischen Referenz- und Panelpathologie mit syndromalen Erkrankungen in der Familie	100
Tabelle 79: Kreuztabelle zum lokalen Stadium zwischen Referenz- und Panelpathologie ohne syndromale Erkrankungen in der Familie	100
Tabelle 80: Assoziation zu syndromalen Erkrankungen in der Familie bei der Histologie von Lokal- und Referenzpathologie im Vergleich zu keinen syndromalen Erkrankungen	101
Tabelle 81: Assoziation zu syndromalen Erkrankungen innerhalb der Familie beim lokalen Stadium von Lokal- und Referenzpathologie im Vergleich zu keinen syndromalen Erkrankungen	102
Tabelle 82: Zusammenfassung der Abweichung der Histologie bei Diagnosestellung des Lokalpathologen; Vorerkrankungen in der Familie	103
Tabelle 83: Abweichung der histologischen Diagnosen zwischen der Lokal- und Referenzpathologie mit Vorerkrankungen in der Familie.....	104
Tabelle 84: Abweichung der histologischen Diagnosen zwischen der Lokal- und Referenzpathologie ohne Vorerkrankungen in der Familie.....	105
Tabelle 85: Zusammenfassung der Abweichung der Histologie bei Diagnosestellung des Referenzpathologen; Vorerkrankungen in der Familie	106
Tabelle 86: Abweichung der histologischen Diagnosen durch den Referenzpathologen mit Vorerkrankungen in der Familie.....	107
Tabelle 87: Abweichung der histologischen Diagnosen durch den Referenzpathologen ohne Vorerkrankungen in der Familie.....	108
Tabelle 88: Zusammenfassung der Abweichung des lokalen Stadiums durch die Diagnosestellung des Lokalpathologen; Vorerkrankungen in der Familie.....	109
Tabelle 89: Kreuztabelle zum lokalen Stadium zwischen Lokal- und Referenzpathologie bei Vorerkrankungen in der Familie.....	109
Tabelle 90: Kreuztabelle zum lokalen Stadium zwischen Lokal- und Referenzpathologie ohne Vorerkrankungen in der Familie.....	110
Tabelle 91: Zusammenfassung der Abweichung des lokalen Stadiums durch die Diagnosestellung des Referenzpathologen; Vorerkrankungen in der Familie.....	111
Tabelle 92: Kreuztabelle zum lokalen Stadium zwischen Referenz- und Panelpathologie bei Vorerkrankungen in der Familie.....	111
Tabelle 93: Kreuztabelle zum lokalen Stadium zwischen Referenz- und Panelpathologie ohne Vorerkrankungen in der Familie.....	111
Tabelle 94: Unterschied in der Histologie zwischen Lokal- und Referenzpathologie bei Patienten in Abhängigkeit von Vorerkrankungen innerhalb der Familie im Vergleich zu keinen Vorerkrankungen	112

Tabelle 95: Unterschied beim lokalen Stadium zwischen Lokal- und Referenzpathologie in Abhängigkeit von Patienten mit Vorerkrankungen innerhalb der Familie im Vergleich zu keinen Vorerkrankungen	113
Tabelle 96: Kreuztabelle zur histologischen Übereinstimmung beim AZ von Lokal- und Referenzpathologie.....	115
Tabelle 97: Kreuztabelle zur histologischen Übereinstimmung beim AZ von Referenz- und Panelpathologie	116
Tabelle 98: Kreuztabelle zur Übereinstimmung des lokalen Stadiums beim AZ von Lokal- und Referenzpathologie.....	117
Tabelle 99: Kreuztabelle zur Übereinstimmung des lokalen Stadiums beim AZ von Referenz- und Panelpathologie	118
Tabelle 100: Prozentuale unterschiedliche histologische Diagnose des Lokalpathologen im Vergleich mit dem Referenzpathologen beim Diagnosejahr.....	121
Tabelle 101: Prozentuale unterschiedliche histologische Diagnose des Referenzpathologen im Vergleich mit dem Panelpathologen beim Diagnosejahr	123
Tabelle 102: Prozentuale unterschiedliche Diagnose des Stadiums des Lokalpathologen im Vergleich mit dem Referenzpathologen beim Diagnosejahr.....	125
Tabelle 103: Prozentuale unterschiedliche Diagnose des lokalen Stadiums des Referenzpathologen im Vergleich mit dem Panelpathologen beim Diagnosejahr.....	127
Tabelle 104: Daten des ereignisfreien Überlebens bezogen auf eine Abweichung zwischen der histologischen Diagnose von Lokal- und Referenzpathologie	131
Tabelle 105: Daten des ereignisfreien Überlebens bezogen auf eine Abweichung zwischen der histologischen Diagnose von Referenz- und Panelpathologie.....	133
Tabelle 106: Daten des ereignisfreien Überlebens bezogen auf eine Abweichung zwischen der Diagnose des lokalen Stadiums von Lokal- und Referenzpathologie.....	134
Tabelle 107: Daten des ereignisfreien Überlebens bezogen auf eine Abweichung zwischen der Diagnose des lokalen Stadiums von Referenz- und Panelpathologie	135
Tabelle 108: Daten des Gesamtüberleben bezogen auf eine Abweichung zwischen der histologischen Diagnose von Lokal- und Referenzpathologie	137
Tabelle 109: Daten des ereignisfreien Überlebens bezogen auf eine Abweichung zwischen der histologischen Diagnose von Referenz- und Panelpathologie.....	138
Tabelle 110: Daten des Gesamtüberleben bezogen auf eine Abweichung zwischen der Diagnose des lokalen Stadiums von Lokal- und Referenzpathologie	139
Tabelle 111: Daten des Gesamtüberleben bezogen auf eine Abweichung zwischen der Diagnose des lokalen Stadiums von Referenz- und Panelpathologie	141
Tabelle 112: Zusammenfassung der Signifikanzen zur Lebenszeitanalyse	142

Tabelle 113: *Kosten für referenzpathologische Diagnostik nach GOÄ (Gebührenordnung für Ärzte)*
.....158

Anhang:

Anhang 1: Verteilung der Beurteilung zum lokalen Stadium des Lokal- und Referenzpathologen im Vergleich	162
Anhang 2: Kreuztabelle zum lokalen Stadium zwischen Lokal- und Referenzpathologie von WT und anderen kindlichen Nierentumoren	162
Anhang 3: Verteilung der Beurteilung zum lokalen Stadium des Referenz- und Panelpathologen im Vergleich	162
Anhang 4: Kreuztabelle zum lokalen Stadium zwischen Referenz- und Panelpathologie von WT und anderen kindlichen Nierentumoren	163

Abkürzungsverzeichnis:

AV	Actinomycin, Vincristin
AVD	Actinomycin, Vincristin, Doxorubicin
AZ	Allgemeinzustand
BT-WT	blastemreicher Typ - Wilmstumor
CCSK	Klarzellsarkom
CMN	kongenitale mesoblastische Nephrom
COG	Children's Oncology Group
CPDN	zystisches partiell-differenziertes Nephroblastom
df	Freiheitsgrade
DPG	„digital pathology repositories
DRG	Diagnosis Related Groups
DS-GVO/ GDPR	Datenschutzgrundverordnung
Exp(B)	Odds Ratio
FH	„favourable“ histology
GOÄ	Gebührenordnung für Ärzte
GPOH	Gesellschaft für pädiatrische Onkologie und Hämatologie
HR	Hochrisiko
KH	Krankenhaus
KI	künstliche Intelligenz
KV	Kassenärztliche Vereinigung
LK	Lymphknoten
LO	Lymphknoten nicht befallen
MRTK	maligne Rhabdoidtumor der Niere
n	Anzahl
NB	Nephroblastomatose
PNET	primitiver neuroektodermale Nierentumor
RCC	Nierenzellkarzinom

R0	komplette Resektion
Sig.	Signifikanz
SIOP	International Society of Paediatric Oncology
SIOP-RTSG	International Society of Paediatric Oncology - Renal Tumor Study Group
UH	“unfavourable” histology
V	Vena
Wald	Wald-Statistik
WT	Wilms-Tumor

1 Zusammenfassung

1.1 Deutsche Zusammenfassung

Der häufigste Nierentumor im Kindesalter ist der Wilms tumor. Die internationale Zusammenarbeit der Studiengruppen International Society of Paediatric Oncology (SIOP) in Europa und Children's Oncology Group (COG) in Nordamerika hat durch gemeinsame Datensammlung und Forschung erreicht, dass kindliche Nierentumoren erfolgreicher therapiert werden; die Prognose der Patienten hat sich seit den 1930er Jahren von ungefähr 30% auf heute über 85% verbessert [1].

Ein wesentlicher Baustein dieser Verbesserung ist die Etablierung der Referenzpathologie seit SIOP 9 in Deutschland, wodurch die Diagnosegenauigkeit zugenommen hat.

Auf der Grundlage einer Datengesamtheit von 4269 Patienten aus den Jahren 1989 bis 2018 wird in dieser Arbeit eine Analyse vorgelegt.

Die Untersuchungen umfassen hierbei die Übereinstimmung und Abweichung der Diagnosen der Protokollpatienten zwischen dem Lokal- und Referenzpathologen sowie dem Referenz- und Panelpathologen. Die Fehldiagnosen werden weiter auf ihre möglichen Auswirkungen in Form von Unter-, Überbehandlung oder falscher Therapie untersucht.

Beim histologischen Vergleich von Lokal- und Referenzpathologie stehen 1903 Datensätze zur Verfügung. Eine Übereinstimmung von 88,12% (n=1677) der Diagnosen liegt vor.

In einem weiteren Vergleich wurde die Referenz- und Panelpathologie in 1159 Fällen verglichen. Die Übereinstimmung dieser beiden Pathologien beträgt 95,94% (n=1112).

Die häufigsten Abweichungen in der histologischen Beurteilung des WT durch sowohl den Lokal- (n=525) als auch Referenzpathologen (n=139) treten zwischen dem regressiven Subtyp (Lokalpathologie: 31,81% (n=167), Referenzpathologie: 23,74% (n=33)) und dem Mischtyp (Lokalpathologie: 19,24 (n=101), Referenzpathologie: 18,71% (n=26)) auf. Des Weiteren wird der stromareiche Subtyp (Lokalpathologie: 11,81% (n=62), Referenzpathologie: 12,95% (n=18)) häufig fehldiagnostiziert. Der Lokalpathologe fehldiagnostiziert am häufigsten von den anderen kindlichen Nierentumoren das Klarzellsarkom der Niere (n=26), die Nephroblastomatose (n=13),

Unklassifizierbar (n=4) und das kongenitale mesoblastisches Nephrom (n=4). Der Lokalpathologe hat die anderen kindlichen Nierentumoren oft mit einem Mischtyp (n=21) oder einem blastemreichen Subtyp nach präoperativer Chemotherapie (n=8) verwechselt.

Hätte einzig der Lokalpathologe eine Diagnose zur Histologie und lokalen Stadium vorgenommen, so hätte eine abweichende Diagnose beim WT (n=595) in 41,01% (n=244) keine Konsequenz auf die Therapie. In 33,61% (n=200) hätte es zu einer Unterbehandlung geführt, in 24,87% (n=148) zu einer Überbehandlung. Bei 0,5% (n=3) der Patienten ist eine falsche Therapie die Folge. Beim den anderen kindlichen Nierentumoren (n=42) hätte die Fehldiagnose des Lokalpathologen in 25,58% (n=11) keine Auswirkung auf die Therapie. In 39,53% (n=17) ist es zu einer Unterbehandlung und in 13,95% (n=6) zu einer Überbehandlung gekommen. Eine falsche Therapie wäre in 20,93% (n=9) die Folge.

Das lokale Stadium wird von Lokal- und Referenzpathologie mit 1821 Fällen verglichen. Insgesamt liegt die Übereinstimmung bei 87,48% (n=1593). In dem lokalen Stadium I (n=1106) kommt es in 93,67% (n=1036) zu einer Übereinstimmung. Im lokalen Stadium II (n=411) stimmen 72,26% (n=297) überein. In dem lokalen Stadium III (n=304) sind es 85,53% (n=260) Übereinstimmungen.

Im Vergleich beim lokalen Stadium von Referenz- und Panelpathologie (n=1001) stimmt die Gesamtzahl mit 93,7% (n=936) überein. Stadium I (n=609) stimmt zu 96,88% (n=590), Stadium II (n=231) zu 86,15% und Stadium III (n=161) zu 91,3% (n=147).

In dem lokalen Stadium II ist das Niveau der Fehldiagnosen der Pathologen am höchsten. Die Diskrepanz zwischen Lokal- und Referenzpathologie im Vergleich zu dem lokalen Stadium I und II beträgt 21,41% und zu dem lokalen Stadium II und III 13,26%. Zwischen dem Referenz- und Panelpathologen liegt die Diskrepanz bei 10,73% bzw. 5,16% bei dem lokalen Stadium II und III.

Die Diagnose des Lokalpathologen ist bei einer Abweichung in ungefähr 60% niedriger als die des Referenzpathologen. Gleiches gilt für den Referenzpathologen im Vergleich mit dem Panelpathologen.

Über die letzten 10 Jahre hat sich die Zweitbeurteilung durch den Referenzpathologen als Goldstandard durchgesetzt. In diesem Zeitraum verbessert sich die Diagnose der Lokalpathologie bei der Histologie um 7,82%-Punkte durch die Referenzpathologie; bei dem lokalen Stadium führt dies eine Steigerung von 6,22%-Punkten.

Die Diagnosegenauigkeit ist unabhängig von Alter, Geschlecht, Metastasen bei der Diagnose, syndromalen Erkrankungen in der Familie und familiären Vorerkrankungen. Die Überlebenszeitanalysen nach Kaplan-Meier zeigen, dass bei einer Übereinstimmung der Pathologien die ereignisfreie Zeit und das Gesamtüberleben verbessert wird. Zwischen Lokal- und Referenzpathologie besteht ein signifikanter Unterschied der histologischen Diagnosen für die Prognose des Patienten, der sich positiv durch den Referenzpathologen auf die Diagnosesicherheit auswirkt.

Die Datenlage bestätigt, dass der Referenzpathologe einen evidenten Beitrag zur Therapieoptimierung leistet. So lässt sich unter wirtschaftlichen Aspekten feststellen, dass der Einsatz der Referenzpathologie zu nennenswerten Einsparungen im Gesundheitssystem führt. Durchschnittlich kostet eine Untersuchung des Referenzpathologen 350€ pro Patient im Jahr. Dem stehen Folgekosten bei einem Patienten durch eine suboptimale Therapie abhängig vom Schweregrad im 15 000 – 50 000 Euro Bereich gegenüber.

Eine Konzentration der Behandlungen von Patienten mit kindlichen Nierentumoren auf wenige Krankenhäuser könnte zu einer Bündelung der Expertise in der Lokalpathologie führen.

Die durch SIOP etablierten Standards können mit einer Digitalisierung in der Pathologie verknüpft werden und die „real time“ Referenzpathologie fördern. Die Digitalisierung kann dahingehend genutzt werden - durch den freien Datenaustausch unabhängig vom Aufenthaltsort -, dass sie einen internationalen Austausch zwischen Experten vereinfacht und fördert. Dabei muss die Verordnung der Datenschutzgrundverordnung (DS-GVO), welche neben den Regeln für den Umgang mit personenbezogenen Daten wie z.B. die Aufbewahrung und Löschung auch einen Sanktionsrahmen für die zuständige Aufsichtsbehörde bei Verstößen setzt, zwingend Beachtung finden. Dies dient nicht nur dem Zweck die Betroffenen zu schützen, sondern auch dem Selbstschutz, um Strafzahlungen zu entgehen [2]. Diese Daten können zu besonders problematischen Histologien und für bessere Analysen genutzt werden.

1.2 English summary

Wilms tumour is the most common kidney tumour in children. Because of international cooperation of the study groups SIOP in Europe and COG in North America, the collaborative data collection and research of childhood kidney tumour increased the prognosis due to optimised therapies; advanced therapies have improved the patient prognosis from around 30% in the 1930s to over 85% today [1].

One reason of this improvement is the establishment of the reference pathology in the treatment protocol to increase diagnostic accuracy.

An analysis is presented based on a data set of 4269 patient data from 1989 to 2018.

The investigations of this work include the agreement and discrepancy of the protocol patients diagnoses between the local and reference pathologist as well as the reference and panel pathologist. The misdiagnoses are further examined for their possible impact on under-, overtreatment or incorrect treatment.

Available is a data sets of 1903 for the histological comparison of local and reference pathology. The diagnoses coincided to 88.12% (n=1677).

In a further comparison, the reference and panel pathologies were compared in 1159 cases. The agreement of the two pathologies is 95.94% (n=1112).

The most common deviations in the histological assessment of WT by both the local (n=525) and reference pathologist (n=139) occur between the regressive subtype (local pathologist: 31.81% (n=167), reference pathologist: 23.74 % (n=33)) and the mixed subtype (local pathologist: 19.24 (n=101), reference pathologist: 18.71% (n=26)). Furthermore, the stromal subtype (local pathologist: 11.81% (n=62), reference pathologist: 12.95% (n=18)) is often misdiagnosed. Of the other childhood renal tumours, the local pathologist most frequently misdiagnoses clear cell sarcoma of the kidney (n=26), nephroblastomatosis (n=13), unclassifiable (n=4), and congenital mesoblastic nephroma (n=4). The local pathologist is often confused by the other childhood renal tumours with a mixed subtype (n=21) or a blastemal subtype after preoperative chemotherapy (n=8).

If only the local pathologist had made a diagnosis regarding histology and local stage, a different diagnosis in the WT (n=595) would have no consequence on treatment in 41.01% (n=244). In 33.61% (n=200) it led to undertreatment, in 24.87% (n=148) to overtreatment. In 0.5% (n=3) of the patients, a wrong treatment is the result. In the case of the other childhood kidney tumours (n=42),

the misdiagnosis by the local pathologist had no effect on treatment in 25.58% (n=11). 39.53% (n=17) patients are undertreated and 13.95% (n=6) are overtreated. A wrong therapy was given 20.93% (n=9) of patients.

The stage is compared between local and reference pathology in 1821 cases. Overall agreement is 87.48% (n=1593). In local Stage I (n=1106) are 93.67% (n=1036) concurrent matches. In local Stage II (n=411) the pathologists agree in 72.26% (n=297) cases. In local Stage III (n=304) there are 85.26% (n=260) matches.

When comparing the local stage between reference and panel pathology (n=1001), a correct staging is confirmed in 93.7% (n=936) patients. Local Stage I (n=609) coincide in 96.88% (n=590), local stage II (n=231) in 86.15% and local stage III (n=161) in 91.3% (n=147) of cases.

In the event of a deviation, the local pathologist often downstages the tumour compared with the reference pathologist. The same applies to the reference pathologist compared to the panel pathologist.

The diagnostic accuracy when using the reference pathology increases by 7.82% for histology and for local stage in 6.22%.

The diagnostic accuracy is independent of age, gender, metastases at diagnosis, syndromic disease and family history. The survival time analyses according to Kaplan-Meier have shown that the overall survival and the event-free survival increases if the pathologists have consensus. There is a significant difference in the histological diagnoses between local and reference pathology for the prognosis of the patient. This underlines the reliability of the diagnosis of reference pathology.

This analysis confirms that the reference pathologist makes an evident contribution to treatment optimisation. From an economic point of view, it can be stated that the use of reference pathology leads to significant savings in the healthcare system. On average, an examination by the reference pathology costs around €350 per patient. This is offset by follow-up costs for a patient due to suboptimal therapy depending on the severity in the 15,000 - 50,000 euro range.

Concentrating the treatment of patients with paediatric kidney tumours in just a few hospitals could lead to additional expertise by the local pathologist.

The standards established by SIOP can be linked to digitisation in pathology and promote "real-time" reference pathology. Digitalisation can be used - through the free exchange of data regardless of location - to simplify and promote international exchange between experts. In this context, it is

imperative that the regulation of the General Data Protection Regulation (DS-GVO) be observed, which, in addition to the rules for handling personal data such as storage and deletion, also sets a sanction framework for the competent supervisory authority in the event of violations. This serves not only the purpose of protecting the data subjects, but also self-protection in order to avoid penalties [2]. This data can be used for particularly problematic histologies and for better analyses.

2 Einleitung

Das Nephroblastom - oder auch Wilms-Tumor (WT) - ist ein seltener Tumor, aber der häufigste Nierentumor im Kindesalter mit einem Altersgipfel zwischen dem 2. und 3. Lebensjahr. Der WT entwickelt sich aus embryonalen Gewebe - metanephrogenem Blastem - der Niere. Seine Inzidenz beträgt 7:1 Mio. Kinder < 15 Jahre [3, 4].

Die Ätiologie ist komplex und noch nicht eindeutig geklärt, da es verschiedene Ursachen gibt und kein monogener Erbgang vorliegt. Bekannt ist, dass er im Zusammenhang mit verschiedenen Mutationen (WT1-Gen) oder auch in Kombination mit Syndromen (Beckwith-Wiedemann-Syndrom (BWS), Denys-Drash-Syndrom (DDS), u.a.) steht. Vor der Diagnose verläuft der WT meist asymptomatisch. Bestenfalls kann er frühzeitig im Rahmen eines Zufallsbefunds, zum Beispiel bei einer - in Deutschland verpflichtenden – Früherkennungsuntersuchung erkannt werden. Auch bei einer Vorstellung beim Kinderarzt wegen einer anderen Erkrankung oder im Rahmen von regelmäßigen Screenings bei Syndromen, die mit einer erhöhten Rate an WT auftreten, wie Wilms-Tumour-Aniridia Syndrom (WAGR) oder BWS, kann der WT als Zufallsbefund diagnostiziert werden. Dabei fällt er durch eine palpable Raumforderung auf. In 35% der WT Erkrankungen werden die Patienten erst durch Symptome wie eine Hämaturie, Fieber, Hypertension auffällig [5].

WTen werden nahezu ausschließlich im Rahmen von Studien behandelt. Die Studienzentren in Nordamerika - die Children's Oncology Group (COG) - und in Europa - die International Society of Paediatric Oncology - Renal Tumor Study Group (SIOP-RTSG) Gesellschaft für kindliche Nierentumoren - führen prospektive Studien durch [6]. Durch diese klinischen Studien und internationale Zusammenarbeit konnte die 10-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit in den letzten 20 Jahren auf über 90% gesteigert werden [7, 8]. Das Ziel der Studienzentren ist es, durch einen bestmöglichen Therapiestandard ein optimales Überleben mit reduzierter Intensität und weniger Langzeit- und Spätfolgen auszuarbeiten. Entscheidende Fortschritte stellen die Erweiterungen der klinischen und biologischen prognostischen Marker dar, welche individuelle risiko-orientierte Therapien ermöglichen [5, 9]. Dennoch kommt es bei 20% der Patienten zu einem Rezidiv und 25% leiden unter Langzeitspätfolgen [10].

Für die Prognose bzw. Risikostratifikation ist primär die Stadieneinteilung und die Histologie entscheidend. Bei der SIOP Studie wurde das Alter und das Tumolvolumen ergänzt. Neben dem Alter wurden bei COG noch Tumorgewicht und Verlust der Heterogenität 1q gain, LOH 1p, LOH 16q hinzugefügt [11].

Beide Gesellschaften unterscheiden sich im Zeitpunkt der Tumornephrektomie und in der histologischen Klassifikation.

Die COG sieht vor, dass keine neoadjuvante Chemotherapie angewandt wird. Erst nach der Klassifizierung des Lokal- und Referenzpathologen wird mit einer angepassten Chemotherapie begonnen. Dagegen wird in der SIOP-RTSG Studie nur in wenigen Ausnahmen - Alter: < 6 Monate, > 16 Jahre, im Notfall oder bei unklarer Diagnose primär operiert. Der Vorteil der neoadjuvanten Chemotherapie liegt im ‚downstaging‘ [12] des Tumors, einer selteneren Tumorrupturn während der Operation und der Evaluierung des Ansprechens auf die Chemotherapie, messbar anhand der Volumenreduktion des Tumors und der histologischen regressiven Veränderungen im Tumor [9]. Wegen des ‚Downstaging‘ in der SIOP Gruppe kann die lokale Bestrahlung als auch die Gabe von Anthrazyklinen auf ca. 20% reduziert werden.

In der COG wird in der histologischen Klassifikation zwischen zwei Subklassifikationen - „favourable“ (FH) und „unfavourable“ (UH) - unterschieden. Die SIOP Studie differenziert drei Risikogruppen nach der Stockholm Klassifikation von 2002 [13]: niedrige Malignität, intermediäre Malignität und hohe Malignität. Zu der „unfavourable“ Histologie zählen fokale oder diffuse anaplastische Tumoren. Das Nephroblastom wird in fünf Stadien nach Vujančić et al. eingeteilt [8]: Stadium I: der Tumor ist von einer Pseudokapsel umgeben mit kompletter Resektion, Stadium II: der Tumor infiltriert Strukturen außerhalb der Pseudokapsel, in toto Resektion, Lymphknoten sind nicht befallen, Stadium III: der Tumor wurde nur in Teilen entfernt, makro- und/ oder mikroskopische Reste verbleiben oder abdominale Lymphknoten sind befallen oder Infiltration der Peritonealoberfläche, V. cava Thrombus, einer offenen Biopsie vor dem chirurgischen Eingriff, prä- oder intraoperative Tumorrupturn. Im Stadium IV liegen Fernmetastasen v.a. Lunge, seltener Leber und in den seltensten Fällen in Gehirn und Knochen vor. Im Stadium V handelt es sich um einen bilateralen Nierentumor [3].

Der WT muss operativ entfernt werden. Zusätzlich muss ein Lymphknotenstaging mit Entfernung zumindest der hilären LK erfolgen. Stadium III Patienten haben eine schlechtere Prognose als Patienten in Stadium I und II. Unter der National Wilms Tumor Study Group (NWTS5), welche heute zu der COG gehört, sind - neben den von der SIOP Gruppe - Studien zu Faktoren wie Tumorrupturn, verbleibender Tumorrrest und positiver LK Befall in Bezug auf die Rezidivrate durchgeführt worden. Das Ergebnis von Ehrlich et al. zeigt, dass ein positiver LK Befall maßgeblich mit einer schlechteren Prognose korreliert [14, 15].

Die Referenzpathologie ist für kindliche Tumoren auf Grund ihrer Seltenheit und Relevanz für die weitere Therapie obligat. Denn in 15 - 20% der Fälle unterscheidet sich die Diagnose des Referenzpathologen von der des Lokalpathologen [13]. Dies hat einen Einfluss auf die Prognose der Patienten.

Der Operateur leitet das Tumormaterial inklusive Lymphknoten nativ mit allen notwendigen Informationen unmittelbar an die lokale Pathologie weiter, da die Aufarbeitung des Tumors nach

SIOP Protokoll auch molekulargenetische Untersuchungen beinhaltet, um Kontamination und Degeneration insbesondere der mRNA zu vermeiden.

Das Protokoll sieht vor, dass spätestens 21 Tage nach der letzten präoperativen Chemotherapie die postoperative Therapie beginnen soll. Daher ist der Lokalpathologe angehalten, schnellstmöglich seinen Bericht mit seiner histologischen Klassifikation und dem Stadium und das Tumormaterial der Klinik dem Referenzpathologen zukommen zu lassen. In der histologischen Klassifikation spielen chemotherapeutisch induzierte Veränderungen innerhalb des Tumors und das Vorhandensein einer Anaplasie eine wesentliche Rolle. Eine weitere Klassifikation des Tumors, z.B. der Anteil von Blastem ist Aufgabe des Referenzpathologen. Die Histologie des WT kann variable Anteile von Blastem, epithelialen und stromalen Zellen aufweisen. Eine frühzeitige referenzpathologische Diagnose ist für eine ordnungsgemäße Therapie entscheidend [3].

Die Diagnose im klinischen Alltag des Lokalpathologen erweist sich auf Grund der Seltenheit des Tumors als schwierig. Eine histologische Untersuchung des gesamten Präparats ist immer notwendig. Anderen Nierentumoren, z.B. das Klarzellsarkom der Niere (CCSK), der maligne Rhabdoidtumor der Niere (MRTK), das Nierenzellkarzinom (RCC), das kongenitale mesoblastische Nephrom (CMN) müssen immer vom Lokalpathologen von dem WT abgegrenzt werden.

Niedrig-Risiko Tumore sind unter der präoperativen Chemotherapie vollständig nekrotisiert und haben wegen einer minimalen postoperativen Therapie eine gute Prognose [16]. Bei einem Niedrigrisiko Tumor in Stadium I ist keine weitere Therapie vorgesehen. Ab Stadium II werden zwei Chemotherapeutika - AV (Actinomycin und Vincristin) – gegeben. Es wird diskutiert, Stadium I epithelialen WTen lediglich mit einer Tumornephrektomie, ohne eine postoperative Chemotherapie zu behandeln, da die Ergebnisse der retrospektiven Analyse der COG AREN03B2 Studie und Kohorte der Gesellschaft für pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH) nahezu keine Rezidive aufzeigen [17, 18].

Bei dem Intermediären Risiko Tumor wird die Therapie in Abhängigkeit von der Tumorgroße (>/< 500ml) angepasst. Eine SIOP WT 2001 randomisierte Studie hat ergeben, dass lokalisierten unilateralen Tumoren intermediärer Histologie ohne Doxorubicin therapiert werden können, da die Prognose sich nicht verschlechtert [19]. Doxorubicin ist kardiotoxisch und kann somit zu schweren Langzeitfolgen führen [20]. Daher wird AVD (Actinomycin, Vincristin, Doxorubicin) erst bei einem intermediären Risiko Tumor über 500 ml gegeben. Sie gehen mit einer schlechteren Überlebensrate einher und werden deswegen als HR-WT eingestuft. Davon ausgenommen sind der stromale und epitheliale Subtyp [21].

Die Hochrisiko-Subtypen (HR-Subtyp) - diffuse Anaplasie und blastemreichen Subtyp (nach präoperativer Chemotherapie) - sind selten. In einer Analyse der SIOP 93-01 und 2001 haben von 5631 Patienten 8,3% (n=466) der Patienten einen Hochrisiko Tumor mit dem blastemreichen Subtyp und 4,9% (n=278) sind an einem Hochrisiko Tumor mit diffuser Anaplasie erkrankt. Die diffuse Anaplasie nimmt mit steigendem Alter zu [22]. Diese gilt generell als chemoresistent [8].

Das Blastem ist der meist undifferenzierte Anteil des Tumors und besteht aus primitiven, undifferenzierten Zellen. Aus welchen Primärzellen sich das Blastem genau entwickelt, ist ungeklärt [23]. Aus retrospektiven Daten, die noch nicht prospektiv bestätigt sind, geht hervor, dass ein absolutes Blastemvolumen >20 ml nach der neoadjuvanten Chemotherapie bei lokalisierter unilateraler Erkrankung mit einer schlechteren Prognose einher geht [5].

Nach dem SIOP UMBRELLA 2016 Hochrisikoprotokoll ist als Chemotherapie abhängig vom Stadium AVD oder HR-1 mit Radiotherapie vorgesehen. In Stadium II mit diffuser Anaplasie oder ab Stadium III kommt es zusätzlich zu einer Radiotherapie. Eine Radiatio ist ab Stadium III beim Intermediär- und HR-Tumor indiziert. Durch eine höhere Strahlendosis der HR-Tumor Patienten in Stadium III und bei der Zugabe von Carboplatin zu VDCE (Vincristin/Doxorubicin/Cyclophosphamid/Etoposid) bei Stadium II-IV Patienten mit anaplastischem WT konnte das 4-Jahres ereignisfreies Überleben von 58% auf 73% verbessert werden [5].

Stadium V Patienten (47 von 7842 aus der SIOP 93-01 und SIOP 2001 Datenbank) treten meist in Verbindung mit Syndromen z.B. WAGR auf. Sie werden, unabhängig vom Nachweis eines Syndroms, nach dem SIOP-Protokoll behandelt. Bei Stadium V Patienten konnte beobachtet werden, dass durch die Folgen des WT die Überlebensrate ohne WAGR-Syndrom (85,5%) höher ist als mit einem WAGR-Syndrom 47,8% [24].

Von 4271 Patienten aus dem SIOP 2001 Protokoll ist bei 13% (n=538) ein Rezidiv aufgetreten [25]. Aus einem Report zum SIOP Protokoll 2001 geht hervor, dass Patienten im Stadium IV eine besonders schlechte Rezidivrate trotz intensiverer Therapie haben. In einer Analyse der SIOP 2001 Studie erleiden 43 von 73 Stadium IV Hochrisiko Patienten ein Rezidiv oder eine Progression vorwiegend in der Lunge (80%) [26].

Durch neue Ansätze ist es möglich, durch Organoide in vitro 3D Modellierungen von allen drei Gewebstypen des WT herzustellen, um das Ansprechen auf die Chemotherapeutika zu simulieren [27].

Der Forschungsfokus wird heute auf neue und intensivere Therapieschemata für Patienten mit einem hohen Risiko gelegt mit dem Ziel, das ereignisfreie Überleben der Patienten zu steigern. Dazu

zählen u.a. metastatische, bilaterale, Hochrisiko- und rezidierte Hochrisiko-WT [28]. Bei Tumoren mit guter Prognose wird eine Reduktion der Therapieintensität angestrebt, um Langzeitfolgen zu mindern, ohne jedoch die Prognose zu verschlechtern. Ein weiteres Ziel der SIOP-RTSG ist, die Risikostratifikation mit molekularen Biomarkern zu erweitern und die Diagnostik und Therapie entsprechend weiter zu individualisieren [10, 11].

Um die 15% der Patienten (538 von 4271 Teilnehmern) mit einem Rezidiv frühestmöglich zu diagnostizieren, werden häufige und genau terminierte Nachsorgeuntersuchungen durchgeführt. 70% werden über diesen Weg diagnostiziert. Zwei Drittel dieser WT-Patienten hatten asymptomatische Rezidive, die hauptsächlich durch abdominalen Ultraschall, Röntgenthorax oder CT entdeckt wurden [25].

Die vorliegende Arbeit setzt bei einer Gesamtheit von 4269 Patientendaten der Nierentumorstudien der GPOH aus den Jahren 1989 bis 2018 an. Hieraus werden ausschließlich die Protokollpatienten selektiert. Die Protokollpatienten erhalten eine präoperative Chemotherapie gefolgt von einer Nephrektomie. Anhand dieser 2218 Datensätze der Protokollpatienten wird analysiert, inwiefern die Zweitbeurteilung durch den Referenzpathologen zur Optimierung der Therapie des kindlichen Nephroblastoms beiträgt.

Durch die SIOP Studie ist die Untersuchung des pathologischen Materials durch den Lokal- und Referenzpathologen vorgesehen. Bei einer abweichenden Diagnose des Referenzpathologen wird die Diagnose des Lokalpathologen korrigiert und die Therapie angepasst, sofern der zeitliche Rahmen von 14 Tagen eingehalten wird. Zusätzlich führt der Panelpathologe retrospektiv Untersuchungen der Materialien zur Qualitätsüberprüfung durch.

Die vorliegende Arbeit arbeitet dazu die Übereinstimmungen und Abweichungen der Diagnosen von Histologie und Stadium von Lokal- und Referenzpathologie sowie von Referenz- und Panelpathologie heraus und stellt die Folge hinsichtlich einer Unter-, Überbehandlung oder einer falschen Therapie sowohl beim WT als auch bei anderen kindlichen Nierentumoren dar. Sie ermittelt zu den Beurteilungen der Pathologie die Signifikanzen beim WT und anderen kindlichen Nierentumoren sowie auf einzelne Patientencharakteristika spezifisch. Sie erstellt Überlebenszeitanalysen zum rezidivfreien Überleben und Gesamtüberleben.

3 Fragestellung und Ziel

Anhand der 4269 Patienten aus 29 Jahren Datensammlung der GPOH sollen folgende Fragen zum Einsatz der Referenzpathologen beantwortet werden:

- Gibt es eine Verbesserung der Diagnosegenauigkeit durch den Referenzpathologen?
- Welche Histologien des WT und anderer kindlichen Nierentumoren werden häufig fehldiagnostiziert?
- Welche Konsequenz hätte die alleinige Beurteilung durch den Lokalpathologen auf die Therapie des Patienten?
- Gibt es eine Korrelation der Diagnosegenauigkeit bei den Faktoren Geschlecht, Alter, Metastasen, syndromaler Erkrankung, familiäre Vorerkrankungen?
- Inwiefern unterscheidet sich die Diagnosegenauigkeit der Pathologen zwischen Protokoll- und Nicht-Protokollpatienten?
- Wie viele der präoperativ diagnostizierten Protokollpatienten leiden tatsächlich an einem WT?
- Hat sich sowohl die lokal- als auch referenzpathologische Diagnosegenauigkeit über die Jahre verändert?
- Hat die Referenzpathologie eine Auswirkung auf Überleben und Rezidivrate bei den Patienten?
- Inwiefern hat das Einbeziehen des Referenzpathologen einen positiven Einfluss auf die Kosten für das Gesundheitssystem?
- Wie gut ist die Qualität der Präparate, die den Referenzpathologen erreichen, um damit hochwertige Diagnosen stellen zu können?
- Übermittelt der Referenzpathologe, wie im Protokoll vorgesehen, innerhalb von 14 Tagen seine Diagnose an den Lokalpathologen?
- Kommt es bei einer Abweichung der Diagnose außerhalb der Frist zu einer Therapieanpassung?
- Hängt die Diagnosegenauigkeit des Lokalpathologen von der Größe des Krankenhauses ab?
- Hat das Alter des Pathologen einen Einfluss auf die Diagnosegenauigkeit?

4 Material und Methoden

4.1 Material

4.1.1 Datensatz

Im Rahmen der Studien SIOP 9, SIOP 93-01 und SIOP 2001 wurden klinische Daten zu 4269 Patienten von 1989 bis 2018 zusammengetragen. Diese Datensätze umfassen 340 Items pro Patient.

Der Datensatz kann in Kohorten eingeteilt werden. Er beinhaltet nur anonymisierte Daten aus der Anamnese zur Person wie Alter, Geschlecht, Vorliegen einer syndromalen Erkrankung, Mehrlinge. Auch die Familienanamnese ist in den Daten festgehalten. Zudem sind Daten zur Tumoreigenschaft dokumentiert. Dazu gehören pathologische Beurteilungen zum Volumen, Lokalisation, Infiltration von anatomischen Strukturen, Durchführung einer Biopsie. Die lokal- und referenzpathologische Beurteilung ist von 1989 bis 2018 über 29 Jahre, die referenz- und panelpathologische Beurteilung ist von 1994 bis 2018 über 24 Jahren gestellt worden. Ebenso sind Metastasen in dem Datensatz dokumentiert. Dazu gehören u.a. die Lokalisation sowie die Infiltration von umliegendem Gewebe.

Auch die Bildgebung ist detailliert beschrieben. Ergebnisse von Röntgenaufnahmen, CT, MRT oder Ultraschall sind zusammengefasst. Rezidive sind mit Datum, Lage und Anzahl im Datensatz dokumentiert. Dazu wurden Daten für Überlebenszeitanalysen hinterlegt. Diese beinhalten Informationen zum Gesamtüberleben, Todesdatum, Beginn der Diagnose bis zum Rezidiv, Datum der letzten Untersuchung, etc. Außerdem wurde die Toxizität in den Datensatz einbezogen. Schließlich wurden auch Daten zur Toxizität durch die Strahlenbelastung, Organtoxizität, Abbruch der Therapie gesammelt.

Für alle Patienten liegt eine Einverständniserklärung zur Teilnahme an den Nierentumorstudien vor, die entweder von den Eltern, dem gesetzlichen Vormund oder vom Patienten selbst (ab einem Alter von 14 Jahren) unterschrieben wurde. Die Nierentumorstadien haben ein Ethikvotum der Ärztekammer des Saarlandes erhalten (136/01 vom 20. September 2002 und 248/13 vom 13. Januar 2014). Die Studien selbst wurden von der Deutschen Krebshilfe (Kennzeichen: 70-1899 und 50-2709-GR2) und der Elterninitiative krebskranker Kinder im Saarland e.V. gefördert.

4.1.2 Einteilung der pathologischen Instanzen

Die pathologischen Instanzen werden in drei Pathologien eingeteilt: die Lokal-, Referenz- und Panelpathologie.

Die Lokalpathologie ist vor Ort im Krankenhaus, in welchem der Nierentumor entfernt wird. Dort bereitet der Lokalpathologe das Präparat für den Referenzpathologen vor und stellt seine Diagnose.

Der Referenzpathologie in Bonn werden die Materialien aus ganz Deutschland zugeschickt. Der Referenzpathologe übermittelt der Lokalpathologie innerhalb von 14 Tagen seine Diagnose.

Retrospektiv, im Sinne einer Qualitätskontrolle, überprüft die Panelpathologie stichprobenartig die Diagnosegenauigkeit der Referenzpathologie.

Die Lokalpathologie muss alle anfallenden Schnellschnitte, Resektionen, etc. diagnostizieren, die im Haus anfallen. Hingegen überprüft der in der Studie geführte Referenzpathologe, welcher u.a. auf kindliche Nierentumoren spezialisiert ist, häufiger und deutschlandweit alle WTen. Auch die Panelpathologie ist auf die kindlichen Nierentumoren mit jahrelanger Erfahrung spezialisiert.

Die Übereinstimmung und Abweichung wird zwischen dem Lokal- und Referenzpathologen sowie dem Referenz- und Panelpathologen verglichen. Die Vergleiche der Pathologien werden jeweils bei der Histologie und dem Stadium vorgenommen.

In Kapitel 5.3 wird dies mit einzelnen Patientencharakteristika weiter spezifiziert.

Bei den jeweiligen Analysen variiert die Gesamtzahl insgesamt, da die vollständigen Daten nicht bei allen Patienten vorliegen. In Abbildung 2 kann in einem Flussdiagramm die Verteilung entnommen werden.

4.1.3 Einteilung Histologie

Tabelle 1: Übersicht von WT und anderen kindlichen Nierentumoren [16]

WT	anderen kindlichen Nierentumoren			
		benigne Diagnose	niedrige Malignität	maligner Tumor
WT - Niedrigrisiko - Intermediär - Hochrisiko	unklassifizierbar	zystisches Nephrom	CMN	CCSK
Nephroblastomatose		Adenom	CPDN	MRTK
		andere benigne Diagnosen		PNET
				RCC
				anderer maligner Tumor

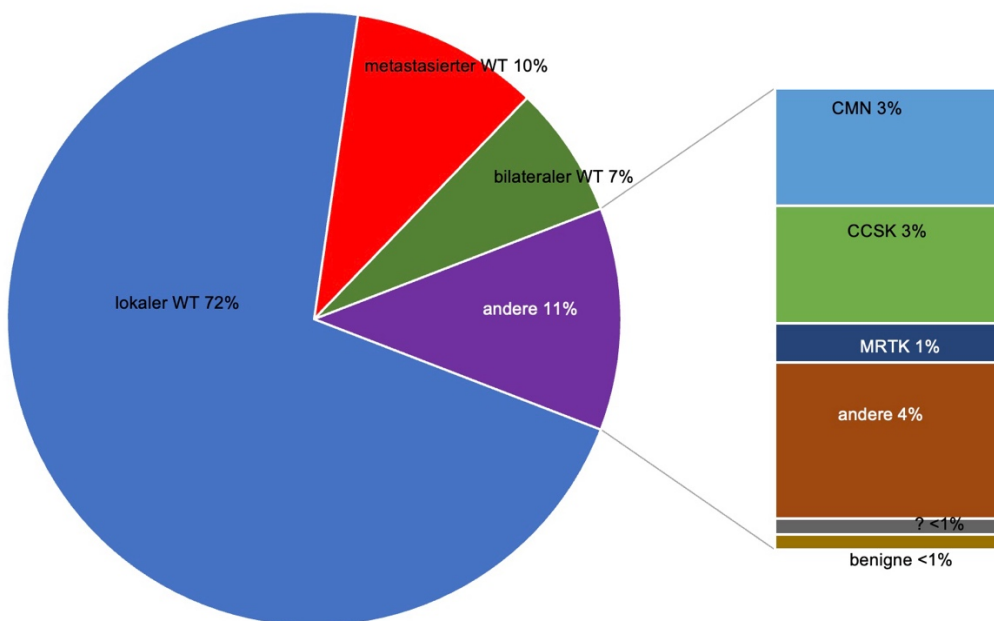


Abbildung 1: Häufigkeitsverteilung der kindlichen Nierentumoren aus dem UMBRELLA SIOP-RTSG Protokoll 2016 (CMN: kongenitale mesoblastische Nephrom, CCSK: Klarzellsarkom der Niere, MRTK: maligne Rhabdoidtumor der Niere) [29]

Die histologische Einteilung des Datensatzes ist nach der Stockholm Klassifikation erfolgt. In diesem sind die 21 Histologien wie folgt numerisch hinterlegt:

1. Zu dem WT gehören:

- 3 komplett nekrotischer WT
- 4 epithelialer Subtyp
- 5 stromareicher Subtyp
- 6 Mischtyp
- 7 regressiver Subtyp
- 8 fokale Anaplasie
- 9 blastemreicher WT (primär operiert)
- 10 blastemreicher Subtyp (präop. Chemo.)
- 11 diffuse Anaplasie

2. Zu den anderen kindlichen Nierentumoren gehören:

- 1 CMN
- 2 CPDN
- 12 CCSK
- 13 Rhabdoidtumor
- 14 unklassifizierbar
- 15 Nephroblastomatose
- 16 PNET
- 17 RCC
- 18 anderer maligner Tumor
- 19 zystisches Nephrom
- 20 Adenom
- 21 andere benigne Diagnose

4.1.3.1 Wilms-Tumor (WT)

Die neun histologischen Subtypen des WTs - entsprechend der Stockholm Klassifikation - werden in drei Malignitätsgruppen eingeteilt: Niedrig-Risiko, Intermediäres Risiko und Hochrisiko-Subtyp (HR-WT).

Das Therapieschema ergibt sich aus der Risikoeinteilung und dem lokalen Stadium.

In Tabelle 2 ist die Risikoeinteilung dargestellt.

Tabelle 2: Histologische Einteilung des WT in drei Risikogruppen [13]

Niedrigrisiko-WT	Intermediär-Risiko WT	Hochrisiko-WT
komplett nekrotischer WT	epitheliale Subtyp	blastemreiche Subtyp (nach präoperativer Chemotherapie)
	stromareiche Subtyp	diffuse Anaplasie
	Mischtyp	
	regressive Subtyp	
	fokale Anaplasie	
	blastemreiche WT (primär operiert)	

4.1.3.1.1 Nephroblastomatose (NB)

Die Nephroblastomatose besteht aus vielen nephrogenen Resten, aus denen sich ein WT entwickeln kann. Die NB wird in vier Untergruppen – perilobulär, intralobulär, kombiniert und universal - eingeteilt werden [30]. Auf Grund seines Entartungsrisikos wird die NB zunächst chemotherapiert. Danach wird erneut evaluiert und die Art der Operation – nierenerhaltende Operation oder Nephrektomie - geplant. Die NB kann ohne Syndrome auftreten, jedoch steht sie auch in Verbindung mit dem Deny Drash Syndrom, Hemihypertrophie oder Beckwith-Wiedemann Syndrom.

4.1.3.2 Andere kindliche Nierentumore

4.1.3.2.1 Nierenzellkarzinom (RCC)

Mit einem Auftreten von 2 - 6 % aller kindlichen Nierentumoren ist das Nierenzellkarzinom ein sehr seltener, maligner Tumor bei Kindern. Das Erscheinungsbild des RCC ist vielfältig und wird histologisch sowie immunhistologisch gesichert. Eine kürzlich durchgeführte, umfangreiche Auswertung von RCCs hat ergeben, dass das MiT-RCC und das RCC - papilläre Typ die häufigsten Subtypen darstellt [31]. Der Tumor unterscheidet sich vom WT zum Beispiel durch das spätere Manifestationsalter und das schlechte Ansprechen auf Radio- und Chemotherapie [32].

Bisher gibt es kein genaues Therapieschema. Die Therapie basiert hauptsächlich auf den Erfahrungen bei Erwachsenen. Heute wird davon ausgegangen, dass das erwachsene RCC nicht die gleichen Eigenschaften hat wie das pädiatrische RCC. Auf der Basis von internationaler Zusammenarbeit sind neue Studien wie die SIOP-RTSG UMBRELLA 2016 und AREN1721 angesetzt, um das kindliche RCC genauer zu erforschen und dadurch eine effektive Therapie zu generieren [31]. Man nimmt jedoch an, dass die Eigenschaften des RCC bei einem Kind von denen bei einem Erwachsenen abweichen [29, 33].

4.1.3.2.2 Unklassifizierbar

Als „Unklassifizierbar“ werden Untersuchungen eingeordnet, bei welchen das Präparat keine Diagnose erlaubt. Zusätzlich kann eine besonders ungewöhnliche Histologie zu Unsicherheiten führen.

4.1.3.2.3 Anderer maligner Tumor

Zu den „anderen malignen Tumoren“ wird nach SIOP Protokoll 2016 u.a. das Neuroblastom der Niere, das Non-Hodgkin Lymphom (Hauptlokalisation in der Niere) und das Teratom gezählt [30]. Teratome können sowohl maligne als auch benigne sein (siehe 4.1.3.2.6.1.). Zusammen mit den anderen benignen Diagnosen machen sie weniger als 2% der kindlichen Nierentumoren aus.

4.1.3.2.4 Niedrige Malignität

4.1.3.2.4.1 Kongenitales mesoblastisches Nephrom (CMN)

Der CMN ist ein seltener, kindlicher Tumor der Niere, welcher im frühen Kindesalter auftritt. Die Diagnose findet in über 15% bereits pränatal statt. Das Auftreten liegt bei 3% aller kindlichen Nierentumoren und hat eine niedrige Malignität.

Bisher ist die Datenpool zu dem CMN nicht sehr umfangreich. Die Prognose des Tumors ist sehr gut mit einem 5-Jahres-Überleben von >95%. In den meisten Fällen reicht eine Nephrektomie als Therapie aus.

Histologisch wird der CMN in drei Subtypen eingeteilt: klassisch, zellulär und gemischt. Als Standardtherapie wird die Nephrektomie angewandt [34].

4.1.3.2.4.2 *Zystisches partiell-differenziertes Nephroblastom (CPDN)*

Das CPDN ist ein seltenes renales Neoplasma mit hauptsächlich zystischen Läsionen ohne solide noduläre Regionen. In den Spalten der Zysten sind entweder blastemreiche oder embryonale Zellen vorhanden [35]. Durch solide Anteile lässt es sich von dem zystischen Nephrom (CN) unterscheiden. Wie beim CMN ist eine Nephrektomie als Therapie vorgesehen und ausreichend [36].

4.1.3.2.5 **Benigne Diagnosen**

4.1.3.2.5.1 *Zystisches Nephrom (CN)*

Das zystische Nephrom lässt sich durch die Abwesenheit von blastemreichen und embryonalen Zellen histologisch vom CPDN unterscheiden [35]. Es besteht hauptsächlich aus zystischen Läsionen.

4.1.3.2.5.2 *Adenom*

Das benigne metanephrische Adenom ist ein sehr seltener Tumor der Niere. Bisher wurden um die 200 Fälle dokumentiert. Klinisch kann es nicht von einem malignen Tumor unterschieden werden und ist histogenetisch sehr heterogen [37]. Die sichere Diagnose kann nur vom Pathologen gestellt werden, da zurzeit keine klare Definition zur Erscheinung des Tumors in der Klinik und Bildgebung besteht [38].

4.1.3.2.5.3 *Andere benigne Diagnosen*

Hierzu zählen das benigne Teratom und das Angiomyolipom [29].

Teratome gehen von pluripotenten Zellen aus und differenzieren sich in ein oder mehrere embryonale Keimbahnen. Das renale Teratom ist sehr selten; es tritt zum Beispiel in den Gonaden, der Hirnanhangsdrüse oder dem Retroperitoneum auf.

Die Symptomatik einer palpablen abdominellen Masse und anderen Symptomen ist recht unspezifisch. Beim malignen, teratoiden Wilms-Tumors kann es zu einer Verwechslung mit dem noch seltener vorkommenden Teratom kommen [39]. Beim teratoiden Wilms-Tumor handelt es sich um eine ungewöhnliche Variante des sonst triphasischen Wilms-Tumors. Charakterlich ist, dass das heterologe Gewebe überwiegt [40].

Renale Angiomyolipome (renal AML) sind gutartig und treten spontan auf. Es ist sehr selten und es kann mit einem tuberösen Sklerose Komplex (TSC) assoziiert werden. Angiomyolipome treten mit im Verhältnis 2:1 häufiger bei Frauen auf. Das renale AML ist ein mesenchymales Nephrom aus drei verschiedenen Bestandteilen (abnormale Gefäße, speziellen Spindelzellen und reifen Adipozyten) in unterschiedlichen Anteilen. Während die fettreichen Angiomyolipome gut im CT oder MRT erkannt werden können, bietet die fettarme Angiomyolipome Potential für Verwechslungen mit dem Nierenzellkarzinom (RCC). In den meisten Fällen reicht eine target therapy [41].

4.1.3.2.6 Andere malignen Tumoren

4.1.3.2.6.1 Klarzellensarkom der Niere (CCSK)

Das Klarzellensarkom der Niere (CCSK) ist ein seltener maligner Tumor im Kindesalter. Seine Häufigkeit liegt bei 2 - 5 % und kommt vermehrt im Kindesalter zwischen 2 und 4 Jahren vor [42]. Es scheint im Verhältnis 2:1 häufiger beim männlichen Geschlecht aufzutreten.

Der Tumor weist eine vielfältige Histologie auf; das führt daher häufig zu Problemen bei der histologischen Sicherung. Er kann mit dem BT-WT oder MRTK verwechselt werden.

Zu dem intensiven Therapieplan gehört neben der Chemotherapie in Abhängigkeit vom Stadium auch eine Radiotherapie [29]. Die Überlebensrate hat sich durch die internationale Zusammenarbeit von 7 auf 90% verbessert.

4.1.3.2.6.2 Maligner Rhabdoidtumor der Niere (MRTK)

Der maligne Rhabdoidtumor der Niere (MRTK) ist ein seltener, aber hoch aggressiver Tumor mit einem Auftreten von circa 2% der kindlichen Nierentumoren. Das Gesamtüberleben liegt zwischen 22% und 42% [43]. Durch Studien der NWTSG und GPOH sind weitere Charakteristika gefunden worden. Die Patienten sind sehr jung (10 - 18 Monate) bei der Diagnose und befinden sich oft bereits in einem weit fortgeschrittenen Stadium. Der Tumor kann sich nicht nur in der Niere bilden, sondern auch in Leber, ZNS und Weichteilen. Besteht eine Keimzellbahnmutation [29], so liegt ein Prädispositionssyndrom vor mit unbedingter genetischer Beratung der Familie. Metastasen sind hauptsächlich in Lunge und Gehirn vorzufinden. Die Patienten leiden an Symptomen wie Fieber und Hypertension [44]. In erster Linie wird eine Radiochemotherapie angestrebt. Aktuell läuft eine Studie zur Wirkung der Hochdosis-Chemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation (HDSCT) beim MRTK. Bisher ergeben die Daten, dass das Gesamtüberleben von circa 34% auf um die 60%

gesteigert werden konnte [43]. Die Prognose dieser Patienten ist eher schlecht und geht mit Rezidiven und frühem Tod einher.

4.1.3.2.6.3 Primitiver neuroektodermaler Nierentumor (PNET)

Der PNET ist ein seltener, aggressiver Tumor der Niere und tritt häufig bei jungen Erwachsenen auf. Er hat seinen Ursprung in primitiven Zellen der Neuralleiste. Bei der Diagnosestellung ist der Tumor meist schon recht weit fortgeschritten. Daher sind die meisten Patienten bei Vorstellung bereits symptomatisch. Während der ersten Behandlung kommt es häufig (über die Hälfte der Patienten) zur lymphogenen Metastasierung und geht damit mit einer schlechten Prognose einher [45]. Die Therapie beinhaltet neben einer Nephrektomie eine Bestrahlung und Chemotherapie [46, 47].

4.1.4 Einteilung Stadium

Die Klassifikation des lokalen Stadiums geht in dieser Arbeit von Stadium I – III. Die Stadien, die in dieser Arbeit verwendet werden, sind in Tabelle 3 aufgeführt. Das Stadium wird durch die Ausbreitung des Tumors definiert.

Tabelle 3: Einteilung Stadium I - III des WT [8]

Stadium	Definition
Stadium I	WT innerhalb Pseudokapsel, R0
Stadium II	Infiltration von Strukturen außerhalb der Pseudokapsel, R0, N0
Stadium III	Tumor unvollständig entfernt mit makro- oder mikroskopischen Resten, abdominelle LK können befallen sein, Infiltration der peritonealen Oberflächen möglich, Thrombus in der V. cava – falls noch nicht in toto entfernt, präoperativ erfolgte Biopsie oder intraoperative Tumorrupitur

4.2 Methoden

Die statistische Analyse basiert auf 4269 Patienten (siehe Abbildung 2 und 3) aus den Studien SIOP9, SIOP 93-01 und SIOP 2001 der GPOH.

Zur Datenauswertung wurde die Version 27.0 und 28.0 des SPSS-Statistik-Programms und Microsoft Office Excel 16.23 genutzt.

Zur Erfassung der Häufigkeiten und Verteilung wurden deskriptive Verfahren wie Kreuztabellen zwischen Lokal- und Referenzpathologie sowie Referenz- und Panelpathologie erstellt.

Dazu sind die einzelnen Histologien bei einer Übereinstimmung der Pathologen in den Tabellen farblich markiert (siehe Tabelle 4).

Tabelle 4: Legende zu den Kreuztabellen der Histologie bei Übereinstimmung zwischen den Pathologien

WT			Andere kindliche Nierentumore						
Niedrig -risiko	Inter- mediäres Risiko	Hoch- risiko	CCSK, PNET, anderer maligner Tumor	Rhabdoid- tumor	Un- klassifizier- bar	Nephro- blastomatose	RCC	Zystisches Nephrom, Adenom	Andere benigne Diagnose

Für die quantitativen (kategorialen) Variablen wurden absolute und relative Häufigkeiten ermittelt. Der Zusammenhang in Kreuztabellen wurde mit dem McNemar-Bowker-Test für abhängige Stichproben analysiert. Als statistisch signifikant gelten Werte $p < 0,05$. Der p-Wert liegt zweiseitig vor. Konnte der McNemar-Bowker-Test nicht durchgeführt werden, weil keine PxP Tabelle erstellt werden konnte, so wurde der Vorzeichentest verwendet.

Um den Einfluss mehrerer Variablen wie Alter, Geschlecht, Metastasen bei der Diagnose, syndromale Erkrankungen und Vorerkrankungen in der Familie, auf eine dichotome Zielvariable zu bestimmen, wurden binär logistische Regressionen durchgeführt. Dabei wurde das Odds Ratio (ExpB) zusammen mit dem 95% -Konfidenzintervall interpretiert.

Die Wahrscheinlichkeit für die Folgen der Abweichungen, d.h. verfrühtes Auftreten eines Events nach Diagnosestellung, ist anhand Kaplan-Meier mit anschließendem Log-Rank (Mantel-Cox-Test) durchgeführt und bezieht sich auf die Rezidivrate und das Gesamtüberleben des Patienten. Die Zeit bis zum Rezidiv wurde definiert als Zeit zwischen der Erstdiagnose und Diagnose eines Rezidivs.

Auch hier erfolgen die Tests zweiseitig. Das Signifikanzniveau beträgt 5%.

Zuerst werden alle Daten mit den vorliegenden Histologien und lokalen Stadien ohne weitere Patientencharakteristika verglichen. Der Vergleich findet zwischen Histologie der Lokal- und Referenzpathologie und der Referenz- und Panelpathologie statt. Gleiches Vorgehen wird beim lokalen Stadium angewandt. Zur besseren Übersicht werden die Vergleiche jeweils in WT und andere kindliche Nierentumoren unterteilt.

5 Ergebnisse

5.1 Gesamtpopulation (n=4269)

Die in dieser Studie zugrundeliegende Gesamtpopulation umfasst 4269 Patienten (siehe Abbildung 2).

Bei nicht allen Patienten liegen vollständige Daten zur Pathologie vor. Daher variiert je nach Vergleich und weiteren Patientencharakteristika die Anzahl der Gesamtpopulation.

Von 3120 Patienten ist eine histologische Diagnose des Lokalpathologen in dem Datensatz dokumentiert worden. Zu 2987 Patienten liegt die histologische Diagnose vom Referenzpathologen vor und zu 1626 Patienten vom Panelpathologen.

Beim lokalen Stadium wurden 3009 Patienten durch den Lokalpathologen beurteilt, 2817 vom Referenzpathologen und 1434 Patienten vom Panelpathologen.

In dem Datensatz sind Diagnosen aus den Jahren 1989 bis 2018 enthalten.

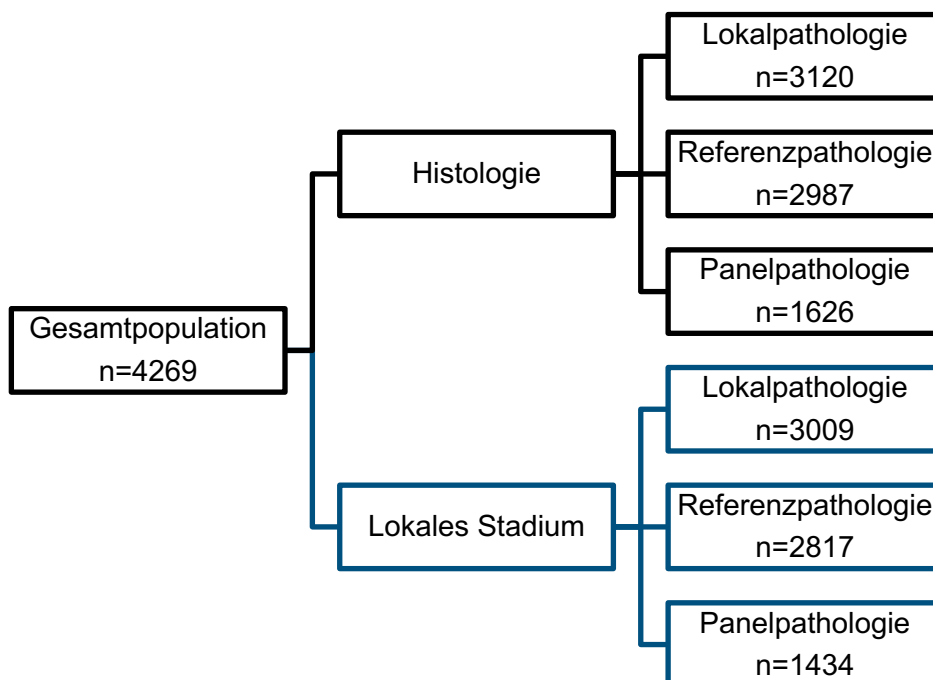


Abbildung 2: Flow Sheet zu der Übersicht der Gesamtpopulation

Zur Analyse in dieser Arbeit ist die Gesamtpopulation (n=4269) in die Protokollpatienten (n=2218) aufgeteilt worden (siehe Abbildung 3). Lediglich in Kapitel 5.3.1. werden die Nicht-Protokollpatienten in die Analyse mit einbezogen. Zu den verbleibenden 932 Studienteilnehmern ist keine Dokumentation zur Klärung der hier gestellten Fragen vorhanden.

Von den Protokollpatienten ist eine Histologie vom Lokalpathologen bei 2064 Patienten dokumentiert worden. Der Referenzpathologe hat bei 1973 Patienten eine Diagnose gestellt und der Panelpathologe bei 1175 Patienten. Beim lokalen Stadium sind 2043 Diagnosen des Lokalpathologen festgehalten worden, 1909 Diagnosen vom Referenzpathologen und 1049 vom Panelpathologen.

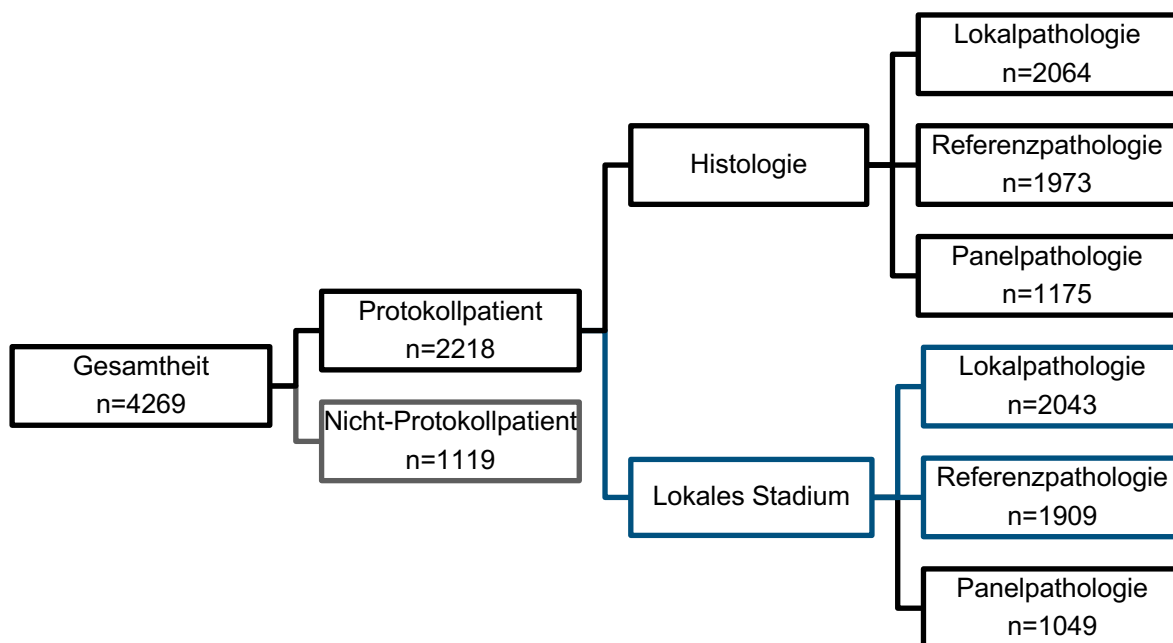


Abbildung 3: Flow Sheet zu dem Gesamtkollektiv der Arbeit

5.2 Vergleichsgruppen des Gesamtkollektivs (n=2218)

Beim histologischen Vergleich zwischen Lokal- und Referenzpathologie (siehe Abbildung 4) liegt eine Gesamtheit von 1903 Patienten vor und zwischen Referenz- und Panelpathologie von 1159 Patienten. Wird dagegen das lokale Stadium zwischen dem Lokal- und Referenzpathologen verglichen, basiert dies auf der Gesamtheit von 1821 Patienten und 1001 Patienten zwischen Referenz- und Panelpathologie.

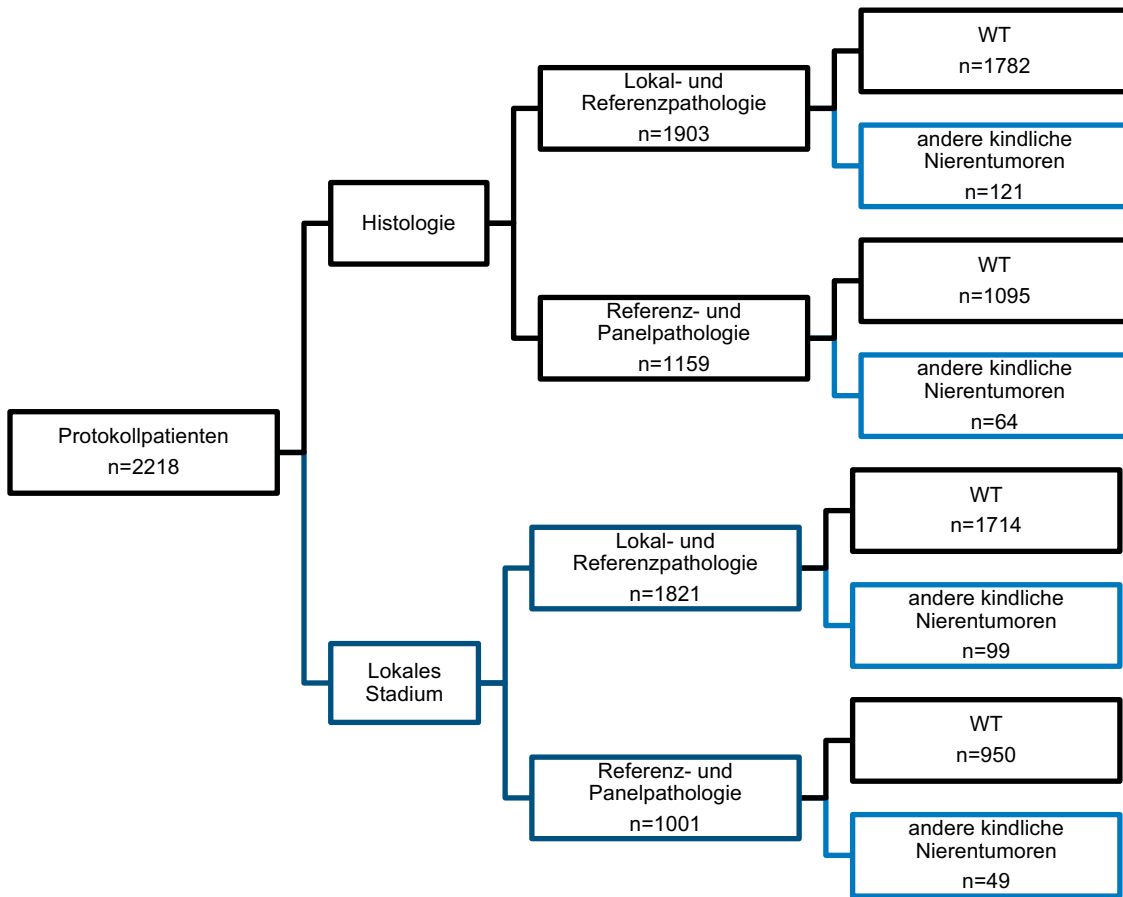


Abbildung 4: Flow Sheet zu den Vergleichsgruppen der Arbeit

5.2.1 Vergleich der Histologie zwischen Lokal- und Referenzpathologie (n=1903)

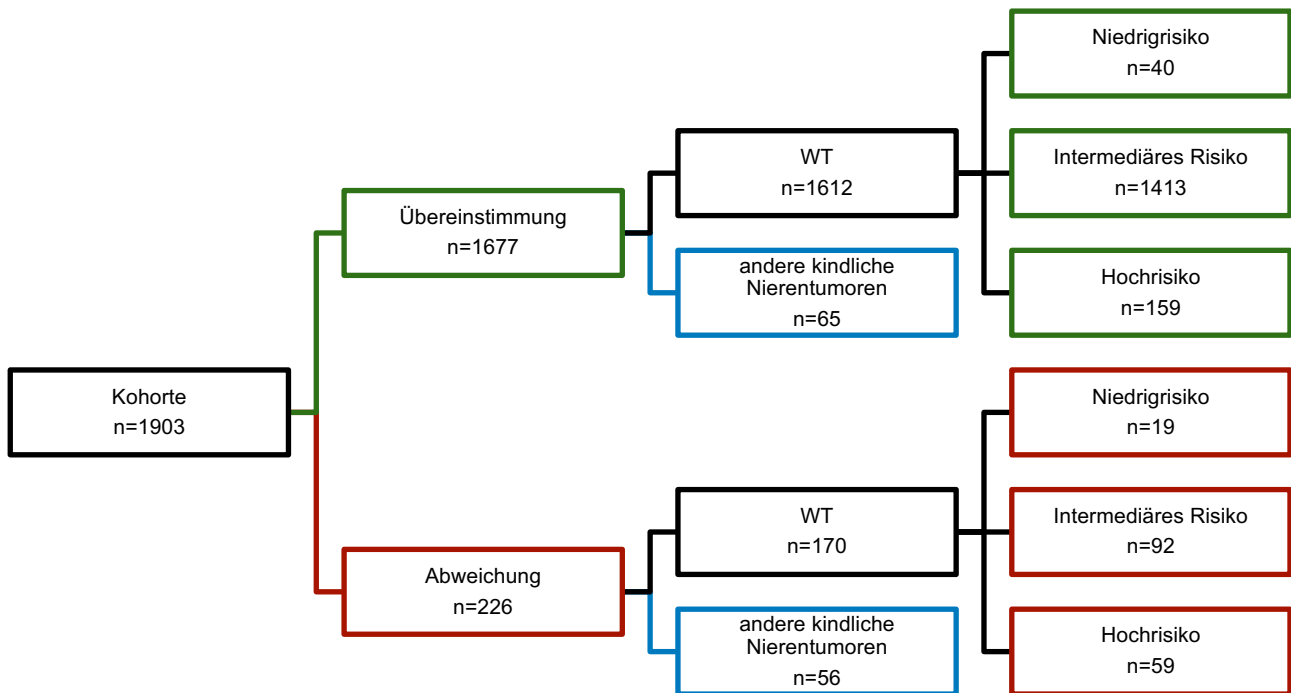


Abbildung 5: Flow Sheet zur Kohorte der Diagnosen bei der Histologie zwischen Lokal- und Referenzpathologie

1903 histologische Daten von Patienten aus der GPOH können im Vergleich zwischen Lokal- und Referenzpathologen genutzt werden (siehe Abbildung 5). Es wird angenommen, dass der Referenzpathologe mit seiner Diagnose richtig liegt und damit den Goldstandard darstellt. Von den 21 Histologien wurde der RCC nicht in der Tabelle aufgenommen, weil er weder vom Lokal- noch vom Referenzpathologen (n=0) diagnostiziert wurde. Dabei liegt die histologische Diagnosegenauigkeit des Lokalpathologen insgesamt bei 88,12% (n=1677).

Insgesamt weichen die histologischen Diagnosen um 11,8% (n=226) ab.

Beim WT (n=1782) liegt die histologische Diagnosegenauigkeit des Lokalpathologen insgesamt bei 90,46% (n=1612). Wird dies unterteilt in die drei Risikogruppen, liegt der Niedrigrisiko-WT bei 67,8% (n=40), der intermediäre WT bei 93,9% (n=1413) und der HR-WT bei 72,94% (n=159).

Beim WT sind die Lokal- und Referenzpathologen in 170 Diagnosen zu einem unterschiedlichen Ergebnis gekommen. Beim Niedrigrisiko-WT sind es 32,2% (n=19), beim intermediären WT 6,1% (n=92) und beim HR-WT 27,06% (n=59) Abweichungen.

Es sind 121 andere kindlichen Nierentumoren von dem Lokal- und Referenzpathologen beurteilt worden. Die Diagnosegenauigkeit liegt insgesamt bei 53,72% (n=65).

Tabelle 5: Verteilung der histologischen Beurteilung des Lokal- und Referenzpathologen im Vergleich. Siehe zusätzlich Tabelle 4 zur Erklärung der Farben

	Histologie Referenzpathologie														Gesamt							
	CMN	CPDN	Komplett nekrotischer WT	Epithelialer Subtyp	Stroma-reicher Subtyp	Mischtyp	Regressiver Subtyp	Fokale Anaplasie	Blastem-reicher WT (primär operiert)	Blastem-reicher Subtyp (präop. Chemo.)	Diffuse Anaplasie	CCSK	Rhabdoid-tumor	Un-klassifizier-bar		Nephro-blastom-atose	PNET	Anderer maligner Tumor	Zystisches Nephrom	Adenom	Anderer benigne Diagnose	
CMN	5	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	7
CPDN	1	4	0	1	1	11	3	0	0	0	2	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	25
Komplett nekrotischer WT	0	0	40	0	0	0	5	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	47
Epithelialer Subtyp	0	0	0	67	2	11	10	0	0	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	98
Stroma-reicher Subtyp	0	0	0	0	102	21	18	0	0	0	0	7	0	0	1	0	0	0	0	0	0	150
Mischtyp	1	0	1	26	39	546	100	5	2	29	12	10	2	5	0	1	0	0	0	0	0	780
Regressiver Subtyp	1	0	15	5	9	23	397	7	0	4	3	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	468
Fokale Anaplasie	0	0	0	1	3	1	4	11	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	23
Blastem-reicher WT (primär operiert)	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4
Blastem-reicher Subtyp (präop. Chemo.)	0	0	0	3	3	25	22	0	0	103	10	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	174
Diffuse Anaplasie	0	0	0	0	1	3	1	0	0	1	45	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	52
CCSK	0	0	0	0	0	0	4	0	0	0	0	50	0	0	0	0	0	0	0	0	0	54
Rhabdoidtumor	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Unklassifizierbar	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	4
Nephroblastomatose	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	6
Zystisches Nephrom	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
Adenom	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2
Anderer benigne Diagnose	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
Gesamt	9	4	59	103	164	647	564	23	4	143	75	76	2	4	17	3	1	3	1	3	1	1903
Diagnosegenauigkeit des Lokalpathologen im Vergleich zum Referenzpathologen	55,56%	100,0%	67,8%	65,05%	62,2%	84,39%	70,39%	47,83%	50,0%	72,03%	60,0%	65,79%	50,0%	0,0%	23,53%	0,0%	0,0%	100,0%	0,0%	0,0%	0,0%	1677
Übereinstimmung insgesamt in %																					88,12%	

Der McNemar-Test kann nicht berechnet werden, weil keine PxP Tabelle (siehe Tabelle 6) erstellt werden kann. Daher wird hier der Vorzeichentest genutzt, um den p-Wert zu ermitteln. Dieser ist signifikant mit $p < 0,001$. Siehe Tabelle 7.

Tabelle 6: Chi-Quadrat-Tests zwischen Histologie von Lokal- und Referenzpathologie insgesamt

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (zweiseitig)
McNemar-Bowker-Test	.	.	.
Anzahl der gültigen Fälle	1903		

Tabelle 7: Vorzeichentest zwischen Histologie von Lokal- und Referenzpathologie insgesamt

Z	-4,539
Asymp. Sig. (2-seitig)	0,000

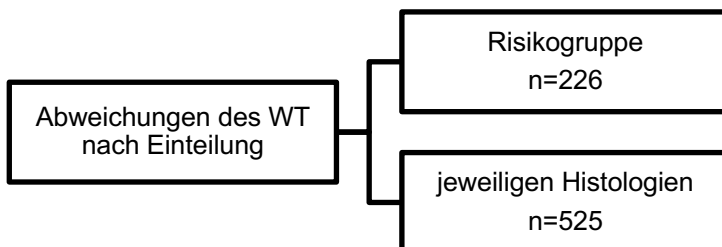


Abbildung 6: Flow Sheet zur histologischen Einteilung des WT in Lokal- und Referenzpathologie

Wird der WT nicht in seine Risikogruppen (siehe Abbildung 6) sondern in seine jeweiligen Histologien unterteilt, so liegen 525 Abweichungen vor. Der regressive Subtyp ($n=167$) wird vom Lokalpathologen am häufigsten fehldiagnostiziert. Der regressive Subtyp ist 100-mal für ein Mischtyp gehalten worden und 22-mal für einen blastemreichen Subtyp (nach präoperativer Chemotherapie). Der Mischtyp ($n=101$) wird als zweithäufigstes mit 19,24% von dem Lokalpathologen fehldiagnostiziert. Der Lokalpathologe beurteilt ihn 25-mal als einen blastemreichen Subtyp (nach präoperativer Chemotherapie) und 23-mal als regressiven Subtyp. Der stromareiche Subtyp ($n=62$) ist von den nächsthöheren Abweichungen mit 11,81% betroffen. Wieder

wurde der Mischtyp (n=39) als Diagnose gestellt. Weitere Daten zu den Abweichungen können der Tabelle 5 und der Abbildung 7 entnommen werden.

Die Diagnosen der anderen kindlichen Nierentumoren variieren in 56 Fällen zwischen den Lokal- und Referenzpathologen. Der CCSK (n=45) wird am häufigsten fehldiagnostiziert und mit dem Mischtyp (n=10) und stromareichen Subtyp (n=7) verwechselt. Die Nephroblastomatose (n=13) wird u.a. für einen Mischtyp (n=5) und epithelialen Subtyp (n=3) gehalten. Weitere Daten sind in der Tabelle 5 zu entnehmen.

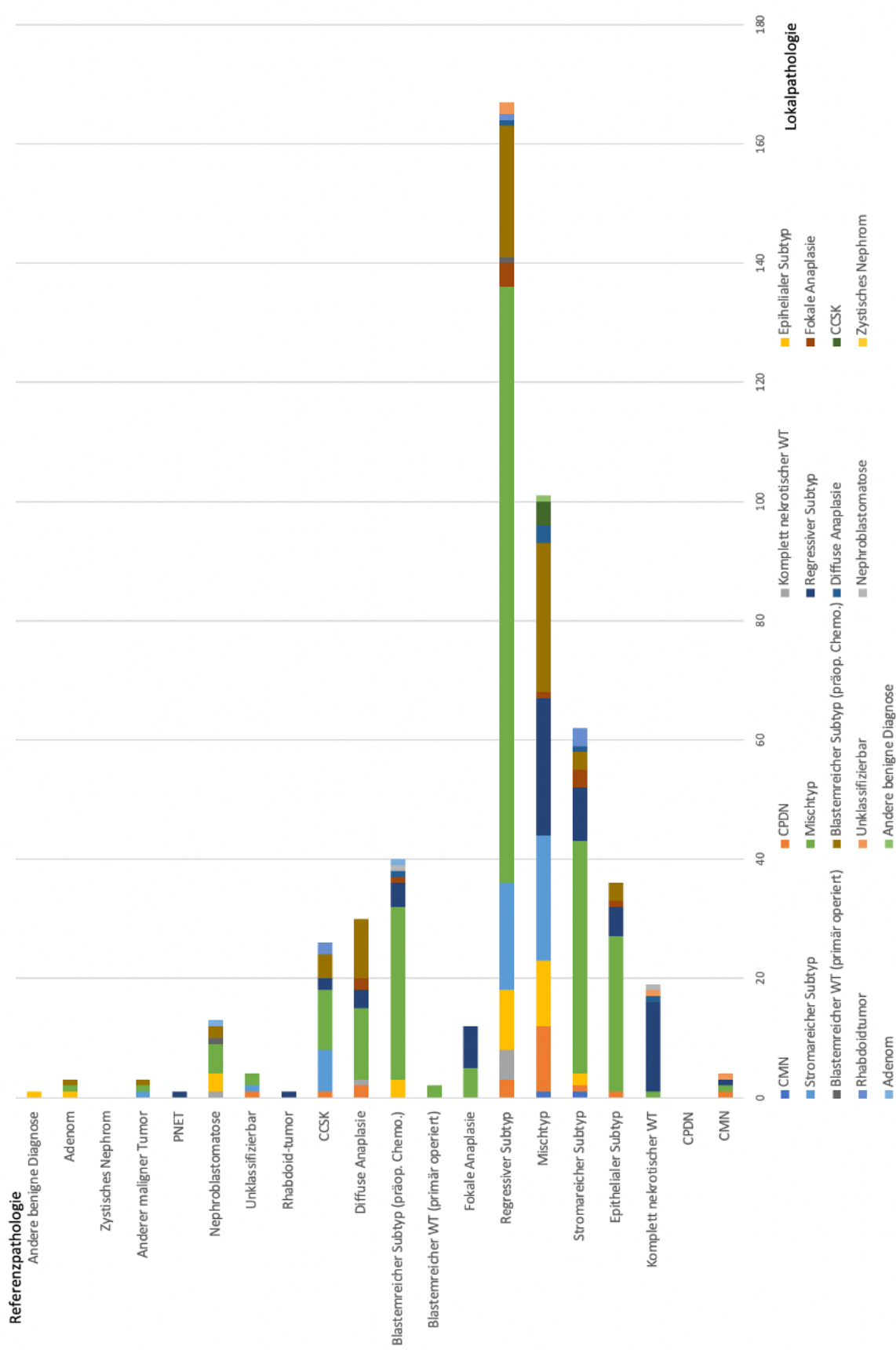


Abbildung 7: Grafische Darstellung der histologischen Abweichungen zwischen Lokal- und Referenzpathologie; n=525

5.2.2 Vergleich der Histologie zwischen Referenz- und Panelpathologie (n=1159)

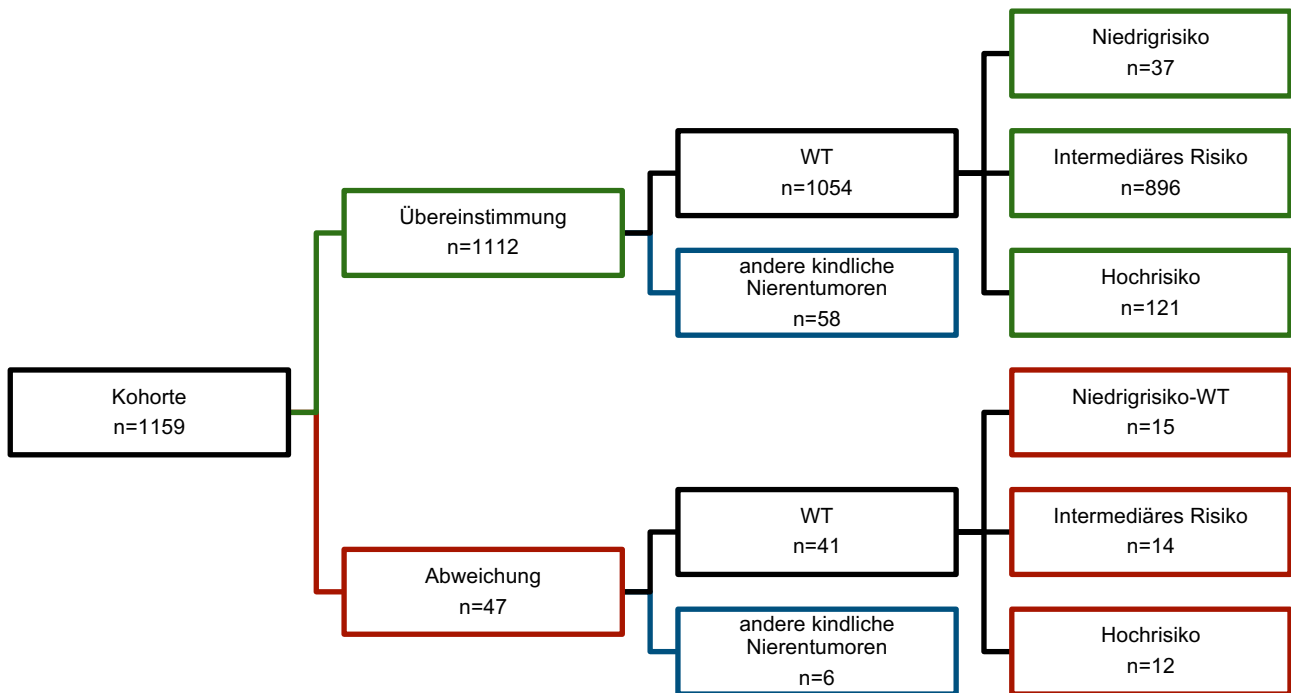


Abbildung 8: Flow Sheet zur Kohorte der Diagnosen bei der Histologie zwischen Referenz- und Panelpathologie

Es sind 1159 Patienten zwischen Referenz- und Panelpathologie verglichen worden. Anstelle der 21 Histologien wurde fünf Histologien - PNET, RCC, Unklassifizierbar, zystisches Nephrom und andere benigne Diagnose - aufgrund völlig fehlender Diagnosen (n=0) nicht mit einbezogen. Die histologische Diagnosegenauigkeit des Referenzpathologen liegt insgesamt bei 95,94% (n=1112).

Von 1159 Beurteilung sind 1095 Patienten an einem WT erkrankt. Die Genauigkeit der histologischen Diagnose des Referenzpathologen in Prozent insgesamt liegt bei 96,26% (n=1054). Die histologische Übereinstimmung des Niedrigrisiko WTs beträgt 71,15% (n=37), die des intermediären WT 98,46% (n=896) und die des HR-WT beträgt 90,98% (n=121). Damit weichen insgesamt 4,06% (n=47) der histologischen Diagnosen von Referenz- und Panelpathologie ab. Bei dem Niedrigrisiko-WT sind es 28,85% (n=15), bei dem intermediären WT 1,54% (n=14) und bei dem HR-WT sind es 9,02% (n=12) histologische Abweichungen.

Die Genauigkeit vom Referenzpathologen im Vergleich zum Panelpathologen liegt bei den anderen kindlichen Nierentumoren (n=64) liegt bei 90,63% (n=58).

Tabelle 8: Verteilung der histologischen Beurteilung des Referenz- und Panelpathologen im Vergleich

	Histologie Panelpathologie													Gesamt			
	CMN	CPDN	Komplett nekrotische r WT	Epithelialer Subtyp	Stroma-reicher Subtyp	Mischtyp	Regressiver Subtyp	Fokale Anaplasie	Blastem-reicher WT (primär operiert)	Blastem-reicher Subtyp (präop. Chemo.)	Diffuse Anaplasie	CCSK	Rhabdoid-tumor		Nephroblastomatose	Anderer maligner Tumor	Adenom
CMN	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	5
CPDN	0	1	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3
Komplett nekrotischer WT	0	0	37	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	39
Epithelialer Subtyp	0	0	0	62	0	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	67
Stromareicher Subtyp	0	0	0	99	0	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	109
Mischtyp	0	0	0	16	13	266	26	1	0	6	3	0	0	0	0	0	331
Regressiver Subtyp	0	0	14	2	5	9	359	5	0	1	2	0	0	0	0	0	397
Fokale Anaplasie	0	0	0	0	0	0	17	0	0	0	0	0	0	0	0	0	17
Blastemreicher WT (primär operiert)	0	0	0	0	0	0	1	0	0	2	0	0	0	0	0	0	3
Blastemreicher Subtyp (präop. Chemo.)	0	0	0	1	0	0	6	1	0	75	1	0	2	0	0	0	86
Diffuse Anaplasie	0	0	0	0	0	0	0	0	0	45	0	0	0	0	1	0	46
CCSK	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	42	0	0	0	0	0	42
Unklassifizierbar	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2
Nephroblastomatose	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	7	0	0	8
Anderer maligner Tumor	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	2
Adenom	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2
Gesamt	5	1	52	81	117	292	392	25	3	82	51	42	2	8	3	3	1159
Diagnosegenauigkeit des Referenzpathologen im Vergleich zum Panelpathologen																	
100,0%																	
100,0%																	
71,15%																	
76,54%																	
84,62%																	
91,1%																	
91,58%																	
68,0%																	
66,67%																	
91,46%																	
88,24%																	
100,0%																	
0,0%																	
87,5%																	
33,33%																	
66,67%																	
Übereinstimmung insgesamt in %																	
95,94%																	

Auch hier kann der McNemar-Test nicht berechnet werden (siehe Tabelle 9). Der Vorzeichentest ergibt einen p-Wert von $p=0,865$ und ist damit insignifikant.

Siehe Tabelle 10.

Tabelle 9: Chi-Quadrat-Test zwischen Histologie Referenz- und Panelpathologie insgesamt

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (zweiseitig)
McNemar-Bowker-Test	.	.	.
Anzahl der gültigen Fälle	1159		

Tabelle 10: Vorzeichentest zwischen Histologie Referenz- und Panelpathologie insgesamt

Z	-4,539
Asymp. Sig. (2-seitig)	0,000

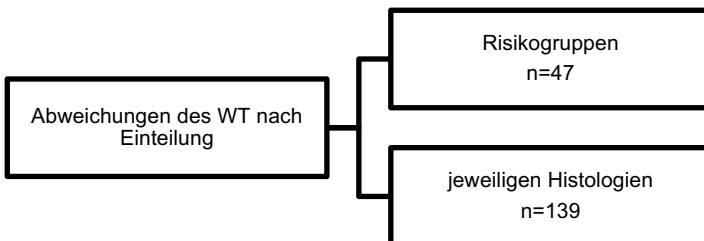


Abbildung 9: Flow Sheet zur histologischen Einteilung des WT zwischen Referenz- und Panelpathologie

Werden die Abweichungen des WT, welcher in seine drei Risikogruppen unterteilt ist verglichen, liegen lediglich 47 Differenzen zwischen dem Referenz- und Panelpathologen vor. Wird der WT in seine jeweiligen Histologien aufgeteilt, liegen 139 Abweichungen in der Diagnose vor. Dabei verwechselt der Referenzpathologe häufigsten den regressiven Subtyp 23,74% ($n=33$). Der Pathologe schätzt den regressiven Subtyp in 26 Fällen als einen Mischtyp ein. Den Mischtyp verwechselt der Referenzpathologe am zweithäufigsten mit 18,71% ($n=26$). Der Referenzpathologe diagnostiziert ihn als regressiven Subtyp ($n=9$) und blastemreichen Subtyp (nach präoperativer

Chemotherapie) (n=6). Danach kommt der epitheliale Subtyp (n=19) mit 13,67% Abweichungen. Den epithelialen Subtyp hat er in 16 Fällen für einen Mischtyp gehalten.

Die histologischen Abweichungen zwischen Referenz- und Panelpathologe bei den anderen kindlichen Nierentumoren (1,69%, n=27) begrenzen sich auf Abweichungen im Einser- oder Zweier-Bereich.

Die genaueren Abweichungen sind in der Tabelle 8 dargestellt.

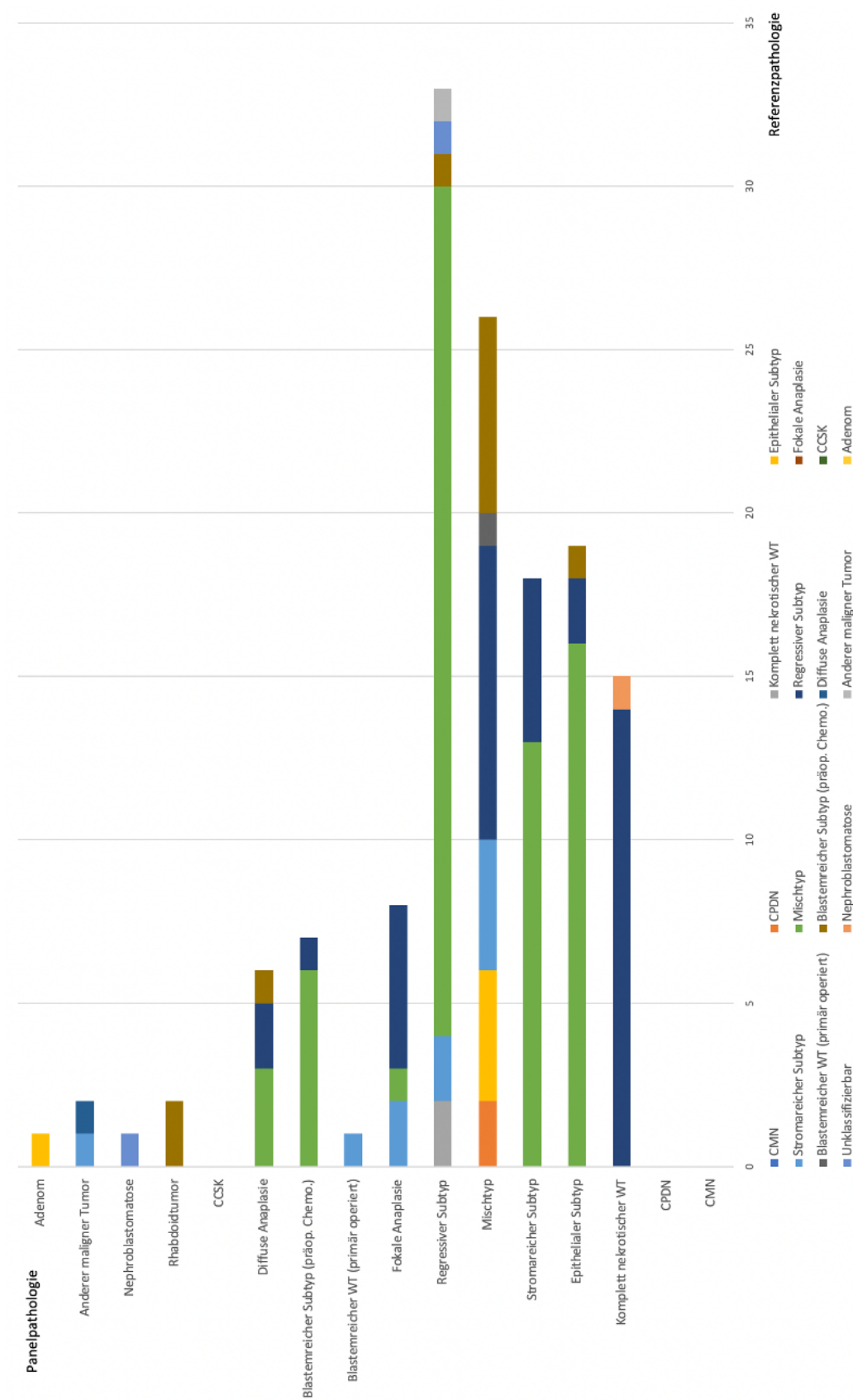


Abbildung 10: Grafische Darstellung der histologischen Abweichungen zwischen Referenz- und Panelpathologie; n=139

5.2.3 Vergleich des lokalen Stadiums der Lokal- und Referenzpathologie (n=1821)

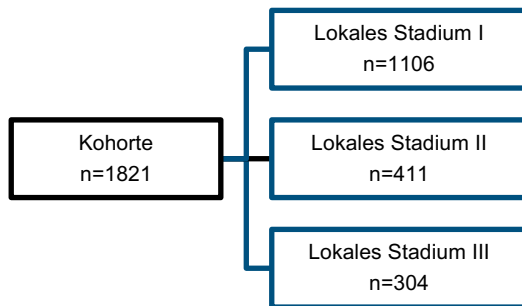


Abbildung 11: Flow Sheet zur Kohorte der Diagnosen beim lokalen Stadium zwischen Lokal- und Referenzpathologie

In diesem Vergleich werden 1821 Datensätze untersucht (siehe Abbildung 11). Insgesamt stimmen 87,48% (n=1593) der Diagnosen überein.

Die Diagnosegenauigkeit liegt in den lokalen Stadium I, II und III wie folgt verteilt: lokales Stadium I: 93,67% (n=1036); lokales Stadium II: 72,26% (n=297); lokales Stadium III: 85,53% (n=260). Siehe Anhang 1.

Insgesamt weichen 12,52% (n=228) der Diagnosen zu den lokalen Stadien ab. Die höchste Abweichung ist mit 27,74% (n=114) im lokalen Stadium II. Danach folgt das lokale Stadium III mit 14,47% (n=44) Abweichungen und das lokale Stadium I mit 6,33% (n=70).

Der Lokalpathologe hat im Vergleich zum Referenzpathologen das lokale Stadium (n=228) bei einer Abweichung in 64,47% (n=147) unterdiagnostiziert.

Die Abweichungen sind grafisch in der Abbildung 12 dargestellt.

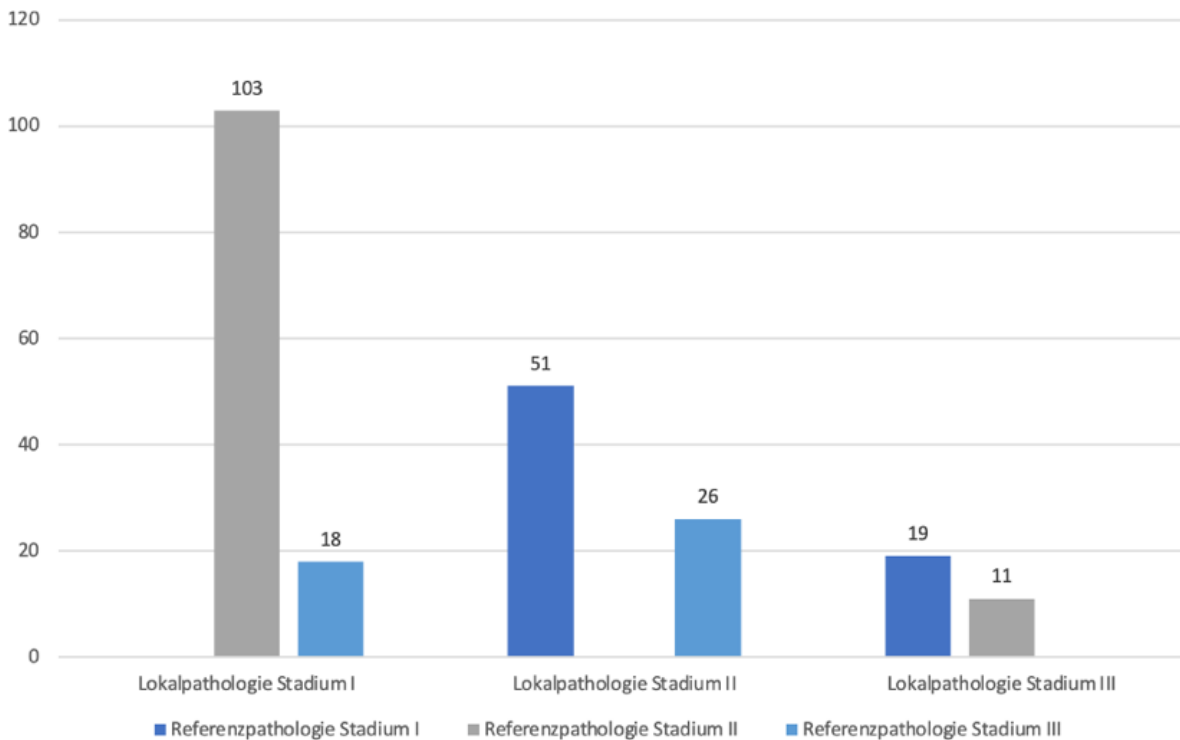


Abbildung 12: Grafische Darstellung der Fehldiagnosen von den lokalen Stadien I – III des Lokalpathologen im Vergleich zur Beurteilung des Referenzpathologen; n=228

Das Signifikanzniveau beim McNemar-Test liegt, wie auch bei der Histologie zwischen Lokal- und Referenzpathologie, bei $p < 0,001$. Siehe Tabelle 11.

Tabelle 11: Chi-Quadrat-Tests zwischen dem lokalen Stadium von Lokal- und Referenzpathologie insgesamt

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (zweiseitig)
McNemar-Bowker-Test	23,667	3	0,000
Anzahl der gültigen Fälle	1821		

Bei der folgenden Analyse sinkt das Gesamtkollektiv um 8 Patienten (siehe Abbildung 13), weil bei diesen keine Diagnose im Datensatz zur Histologie vorliegt und daher keine Einteilung in den WT oder den anderen kindlichen Nierentumoren möglich ist.

Bei den WT (n=1714) stimmt die Diagnose Lokal- und Referenzpathologie zwischen zu 85,71% (n=1469) überein. Das lokale Stadium I hat mit 91,64% (n=954) die höchste Übereinstimmung. Das lokale Stadium II (n=395) hat die geringste Übereinstimmung mit 71,39% (n=282).

Bei den anderen kindlichen Tumoren (n=99) stimmen 60,61% (n=60) der Diagnosen zwischen Lokal- und Referenzpathologen überein. Das lokale Stadium I hat die höchste Übereinstimmung mit 62,71% (n=37). Die geringste Übereinstimmung ist im lokalen Stadium III (n=24) mit 58,33% (n=13) (siehe Anhang 2).

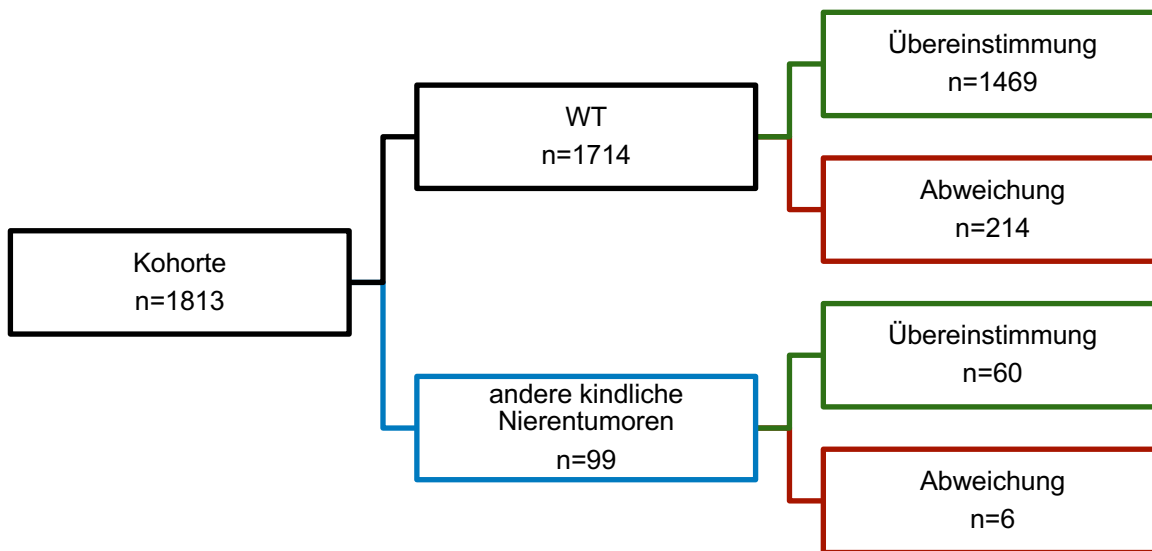


Abbildung 13: Flow Sheet zur Kohorte der lokalen Stadien zwischen Lokal- und Referenzpathologie des WT und der anderen kindlichen Nierentumoren

5.2.4 Vergleich des lokalen Stadiums zwischen Referenz- und Panelpathologie (n=1001)

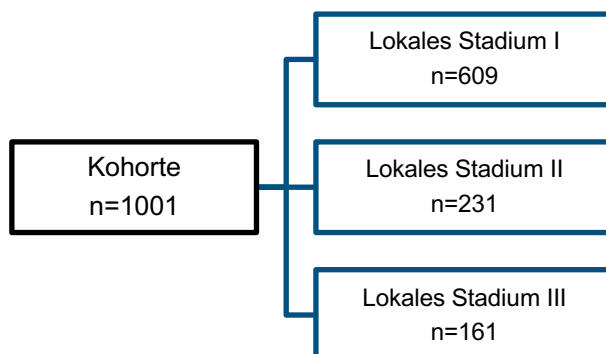


Abbildung 14: Flow Sheet zur Kohorte der Diagnosen beim lokalen Stadium zwischen Referenz- und Panelpathologie

Für diesen Vergleich sind 1001 vollständige Daten vorhanden (siehe Abbildung 14). Die Diagnosegenauigkeit insgesamt liegt bei 93,51% (n=936). In dem lokalen Stadium I beträgt die Übereinstimmung 96,88% (n=590), im lokalen Stadium II 86,15% (n=199) und bei dem lokalen Stadium III 91,3% (n=147). Siehe Anhang 3.

Die Abweichungen zwischen der Referenz- und Panelpathologie liegt bei 6,49% (n=65). Die meisten Abweichungen sind im lokalen Stadium II mit 13,85% (n=32). Danach kommt das lokale Stadium III mit 8,7% (n=14). Zuletzt folgt das lokale Stadium I mit einer Abweichung von 3,12% (n=19).

In 61,54% (n=40) der Abweichungen hat der Referenzpathologe das lokale Stadium (n=65) zu niedrig beurteilt.

Weitere Daten sind in der Abbildung 15.

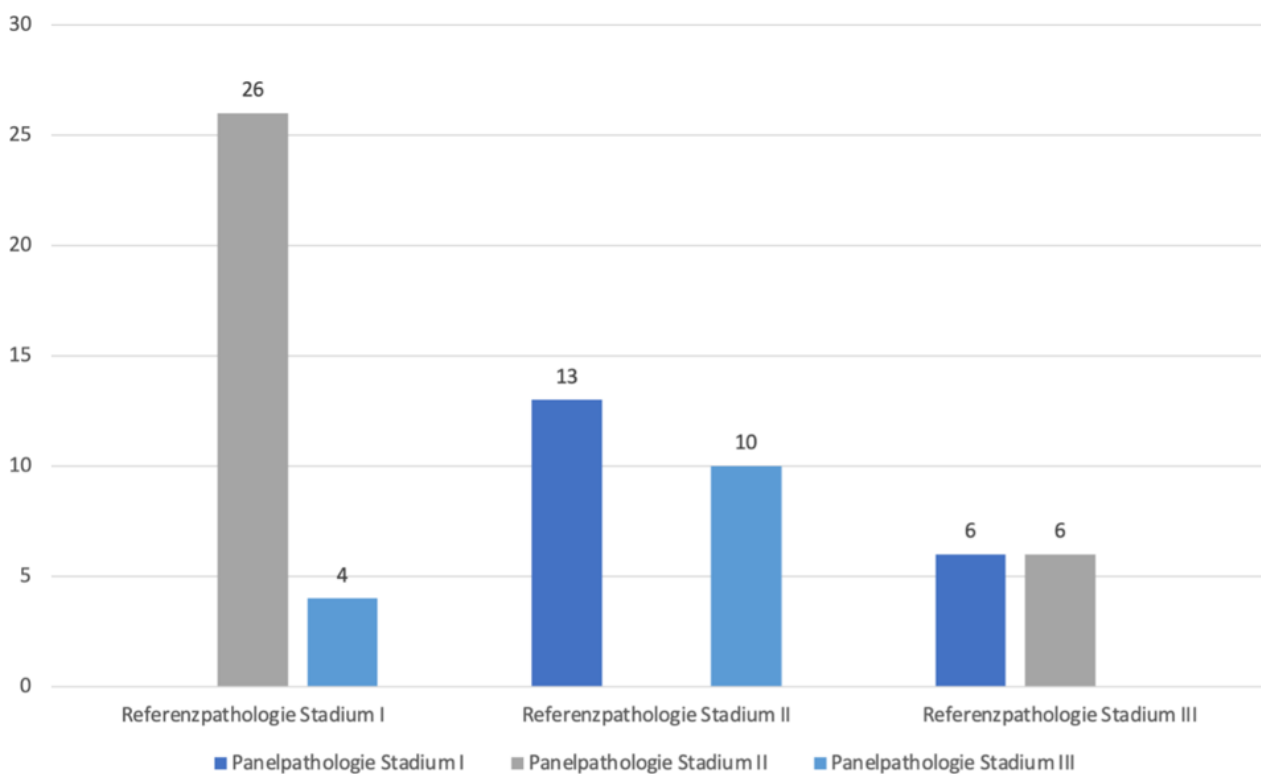


Abbildung 15: Grafische Darstellung der Fehldiagnosen von den lokalen Stadien I - III des Referenzpathologen im Vergleich zur Beurteilung des Panelpathologen; n=65

In diesem Vergleich hat der McNemar-Test ergeben, dass keine Signifikanz ($p=0,125$) vorliegt.

Siehe Tabelle 12.

Tabelle 12: Chi-Quadrat-Tests zwischen dem lokalen Stadium von Referenz- und Panelpathologie insgesamt

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (zweiseitig)
McNemar-Bowker-Test	5,733	3	0,125
Anzahl der gültigen Fälle	1001		

Bei der folgenden Analyse (n=999) fehlen 2 Patienten, da bei ihnen keine Histologie vermerkt wurde und sie deswegen nicht einem WT oder anderen kindlichen Nierentumor zugeordnet werden können (siehe Abbildung 16).

Die Übereinstimmung der WT (n=950) zwischen Referenz- und Panelpathologie beträgt 93,05% (n=884). Die Diagnosegenauigkeit ist in dem lokalen Stadium I mit 96,7% (n=566) am höchsten. Die niedrigste Übereinstimmung beim WT liegt in dem lokalen Stadium II (n=223) mit 85,65% (n=191) (siehe Anhang 4).

Die Diagnosegenauigkeit bei den anderen kindlichen Nierentumoren (n=49) beträgt 89,8% (n=44). Das lokale Stadium II hat mit 100,0% (n=8) die höchste Übereinstimmung. Mit 87,5% (n=28) liegt die niedrigste Übereinstimmung der anderen kindlichen Nierentumoren in dem lokalen Stadium I (n=32).

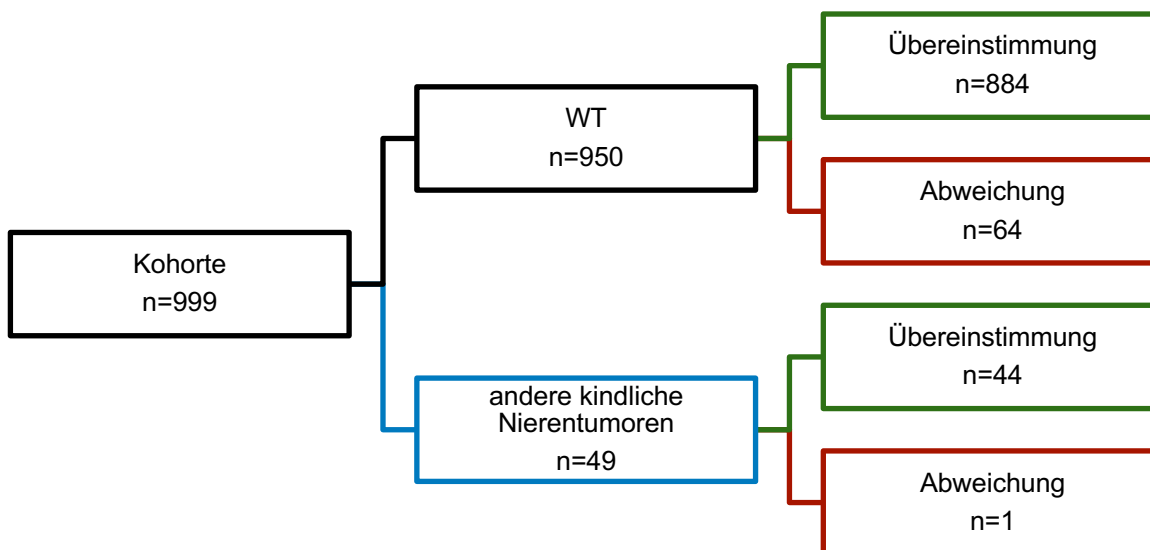


Abbildung 16: Flow Sheet zur Kohorte der lokalen Stadien zwischen Referenz- und Panelpathologie des WT und der anderen kindlichen Nierentumoren

5.2.5 Histologie und lokales Stadium von Lokal- und Referenzpathologie (n=2643)

5.2.5.1 Einteilung der WTen und der anderen kindlichen Nierentumoren zur weiteren Auswertung

Um die möglichen Folgen der Fehldiagnosen bei ausbleibender Beurteilung durch den Referenzpathologen darzustellen, werden die Fehldiagnosen in vier Gruppen eingeteilt: gleiche Therapie, Unterbehandlung, Überbehandlung und falsche Therapie. Diese Einteilung ergibt sich beim WT aus der Histologie und dem lokalen Stadium, wonach die Therapie aus dem SIOP Protokoll 2016 festgelegt wird. Das Protokoll sieht vor, die intermediären Risikogruppen nach dem Volumen <500 ml und >500 ml weiter zu unterteilen. Danach entscheidet sich, ob der Patient nach dem AV2 (<500 ml) oder AVD (>500 ml) Schema therapiert wird. Um die Gesamtzahl an Patienten nicht weiter zu reduzieren, wird auf diese Unterscheide bei der Auswertung der Folgen verzichtet und die Therapien werden gleichgesetzt.

Da die Arbeit den Schwerpunkt auf den WT setzt, werden die anderen kindlichen Tumoren einem ungenaueren Therapieschema zugeteilt. Die Einteilungen können den Tabellen 14 und 15 entnommen werden.

Die HR-Therapie wird in der folgenden Auswertung dem HR-1 und HR-1 + RT gleichgesetzt.

Bei der Gruppe „gleichen Therapie“ stimmt die Therapie überein, obwohl die Diagnosen des Lokal- und Referenzpathologen nicht übereinstimmen. Die Abweichung hat keine Konsequenz für den Patienten. Bei einer Unterbehandlung ist die Therapie des Patienten nicht ausreichend und kann folglich ein Rezidiv begünstigen. Die Überbehandlung kann dazu führen, dass die unnötig intensive Therapie zu Spätfolgen führt (zum Beispiel Doxorubicin mit irreversibler Kardiotoxizität). Eine falsche Therapie kann bei vier Tumorentitäten (siehe Tabelle 15) auftreten und ist nicht mit den anderen Therapien zu vergleichen (anderes Therapieschema, andere Chemotherapeutika, anderer Operationszeitpunkt, Radiatio) und muss bei jedem Fall individuell angepasst werden. Es liegt bis jetzt kein standardisierter Behandlungsplan vor.

Tabelle 13: Übersicht der postoperativen Behandlung des WT nach dem SIOP Protokoll 2016. CN: komplett nekrotisiert, A=Actinomycin, V=Vincristin, D=Doxorubicin, RT: Bestrahlung. AV1 4W., AV2 27W [16]

Risikogruppe	Tumorzvolumen nach präoperativer Chemotherapie	Lokales Stadium I	Lokales Stadium II	Lokales Stadium III
Niedrigrisiko (nur CN)	alle	keine weitere Behandlung	AV2	AV2
Intermediäres Risiko	<500 ml	AV1	AV2	AV2 + RT
Intermediäres Risiko	>500 ml	AV1	AVD	AVD + RT
Hochrisiko	blastemreicher Subtyp	AVD	HR-1	HR-1 + RT
Hochrisiko	diffuse Anaplasie	AVD	HR-1 + flank RT	HR-1 + RT

Tabelle 14: Behandlungsplan zur weiteren Auswertung des Therapiefolgen

Risikogruppe	Tumorzvolumen nach präoperativer Chemotherapie	Lokales Stadium I	Lokales Stadium II	Lokales Stadium III
Niedrigrisiko	alle	keine weitere Behandlung/ keine Chemo	AV2	AV2
Intermediäres Risiko	<500 ml/ >500 ml	AV1	AV2/ AVD	AV2/ AVD + RT
Hochrisiko	blastemreicher Subtyp	AVD	HR-1/ HR	HR-1 + RT/ HR
Hochrisiko	diffuse Anaplasie	AVD	HR-1 + flank RT/ HR	HR-1 + RT/ HR

Tabelle 15: Vorgesehene Therapie der anderen kindlichen Nierentumoren bei abweichender Diagnose zwischen den Pathologen

andere kindliche Nierentumoren	vorgesehenes Therapieschema
<ul style="list-style-type: none"> - CMN - CPDN - zystisches Nephrom - Adenom - andere benigne Diagnose 	keine Chemo
<ul style="list-style-type: none"> - Unklassifizierbar - es konnte keine Diagnose gestellt werden - Nephroblastomatose - RCC - anderer maligner Tumor 	kein klares Therapieschema pauschal vorgegeben, daher ergibt sich als Konsequenz eine falsche Therapie
<ul style="list-style-type: none"> - CCSK - Rhabdoidtumor - PNET 	Hochrisiko-Therapie

5.2.5.2 Folgen des Unterschieds von Histologie und lokalem Stadium zwischen Lokal- und Referenzpathologen auf die Therapie (n=1813)

Die Diagnosen zur Analyse von Lokal- und Referenzpathologie zu Histologie und lokalem Stadium umfassen 1813 Patienten. Es liegen 19 Histologien vor. Ein RCC oder zystischen Nephrom lag nicht vor (n=0). Von dieser Gesamtheit, in welcher der WT in seine 3 Risikogruppen (siehe Abbildung 17) eingeteilt ist, weichen 10,98% (n=199) der Diagnosen bezüglich Histologie und / oder lokalem Stadium ab.

Dies betrifft 81,41% (n=162) der WTen und 18,59% (n=37) bei den anderen kindlichen Nierentumoren.

Die folgende Analyse basiert auf der Einteilung des WT in seine jeweiligen Histologien, weswegen sich die Gesamtzahl (n=638) an Abweichungen steigert (siehe Abbildung 17).

Beim WT weichen 93,26% (n=595) der Diagnosen von Histologie und / oder lokalem Stadium ab, bei den anderen kindlichen Nierentumoren beträgt die Abweichung 6,74% (n=43).

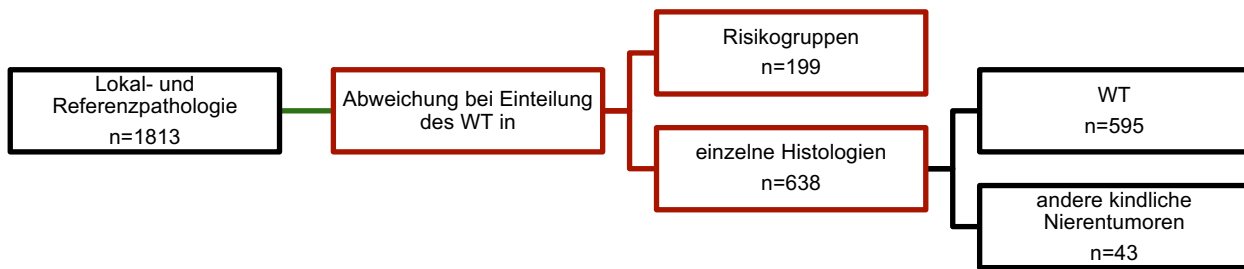


Abbildung 17: Flow Sheet zur Übersicht des Gesamtkollektivs bei Histologie und lokalem Stadium von Lokal- und Referenzpathologie

Trotz einer Abweichung des histologischen Subtyps und / oder des lokalen Stadiums haben 40,0% (n=255) der Patienten die gleiche Therapie erhalten. Die Abweichungen liegen beim WT innerhalb der jeweiligen Risikogruppen (Niedrig-, Intermediär- und Hochrisiko). Eine Auswirkung auf die Therapie hat dies allerdings nicht. Bei den anderen kindlichen Nierentumoren ist entweder der gleiche Tumor mit einem abweichenden lokalen Stadium oder ein WT mit einer ähnlichen Therapie diagnostiziert worden. Der regressive Subtyp ist 107-mal ohne eine therapeutische Konsequenz fehldiagnostiziert worden. Danach folgt der Mischtyp mit 46 Abweichungen. Bei den anderen kindlichen Nierentumoren hätte der CCSK (n=10) die meisten Abweichungen durch den Lokalpathologen ohne eine Konsequenz.

Zu einer Unterbehandlung wäre es in 34,01% (n=217) gekommen. Die häufigste Unterbehandlung würde beim regressiven Subtyp mit 53 Fällen auftreten. Der Mischtyp würde in 51 Fällen zu einer Unterbehandlung führen, gefolgt vom blastemreichen Subtyp nach präoperativer Chemotherapie (n=44).

In 24,14% (n=154) wäre es zu einer Überbehandlung gekommen. Eine Überbehandlung hätte am häufigsten der Mischtyp mit 51 Abweichungen geführt. In 47 Fällen beim regressiven Subtyp wäre eine Überbehandlung die Folge.

Zu einer falschen Therapie käme es in 1,88% (n=12) der Abweichung von Histologie und / oder lokalem Stadium. Dabei wird meist ein anderer kindlicher Nierentumor verwechselt. Am häufigsten liegt eine Verwechslung bei der Nephroblastomatose (n=4) vor.

Beim WT weichen 595 Diagnosen zur Histologie und / oder lokalem Stadium ab.

Beim Niedrigrisiko-WT liegt die histologische Abweichung bei 4,71% (n=28) und bei der intermediären Gruppe bei 81,34% (n=484). In 13,95% (n=83) weichen Lokal- und Referenzpathologie beim HR-WT ab. In 41,01% (n=244) wirkt sich die abweichende Diagnose nicht auf die Therapie aus. In 33,61% (n=200) hätte die Abweichung eine Unterbehandlung zur Folge und in 24,87% (n=148) eine Überbehandlung. Zu einer falschen Therapie wäre es in 0,5% (n=3) gekommen.

Die meisten Abweichungen liegen mit 34,96% (n=208) in der Histologie beim regressiven Subtyp. Eine abweichende Diagnose hätte in 51,44% (n=107) keine Konsequenz gehabt, in 25,48% (n=53) wäre es zu einer Unterbehandlung, in 22,6% (n=47) zu einer Überbehandlung gekommen. In 0,48% (n=1) wäre eine andere Therapie indiziert gewesen. Danach folgt der Mischtyp mit 24,87% (n=148) und stromareiche Subtyp mit 12,44% (n=74). Der blastemreiche Subtyp nach präoperativer Chemotherapie wird mit 8,07% (n=48) am vierthäufigsten vom Lokalpathologen verwechselt. In 91,67% (n=44) hätte die abweichende Diagnose des Lokalpathologen als Konsequenz zu einer Unterbehandlung geführt.

Weitere Daten sind in der Tabelle 17 und 19.

Bei den anderen kindlichen Nierentumoren (n=43) erhalten 25,58% (n=11) der Patienten die gleiche Therapie trotz einer Abweichung der Diagnose. Zu einer Unterbehandlung wäre es in 39,53% (n=17) und zu einer Überbehandlung in 13,95% (n=6) der Abweichungen gekommen. Zu einer falschen Therapie hätte es in 20,93% (n=9) geführt. Siehe Tabelle 18.

30-mal hat der Lokalpathologe die kindlichen Nierentumore für einen WT gehalten. 1-mal hat der Lokalpathologe die Entität Unklassifizierbar nicht erkannt, 2-mal den Rhabdoidtumor und 1-mal den CPDN.

Am häufigsten ist der CCSK mit 58,14% (n=25) vom Lokalpathologen verwechselt worden.

Das lokale Stadium (n=638) stimmt in 64,58% (n=412) überein und weicht in 35,42% (n=226) ab.

Die höchste Übereinstimmung der drei lokalen Stadien ist in Stadium I (n=345) mit 80,0% (n=276).

In 64,6% (n=146) der Abweichungen hat der Lokalpathologe lokale Stadium (n=226) unterdiagnostiziert.

Siehe Tabelle 20.

Beim WT stimmen die Diagnosen des lokalen Stadiums zwischen Lokal- und Referenzpathologie (n=595) in 63,87% (n=380) überein. Die höchste Übereinstimmung liegt im lokalen Stadium I (n=322) mit 79,5% (n=256) vor (siehe Tabelle 21). In 64,19% (n=138) der Abweichungen hat der Lokalpathologe den WT zu niedrig diagnostiziert.

Bei den anderen kindlichen Nierentumoren (n=43) stimmen die Diagnosen durchschnittlich in 74,42% (n=32) überein. Auch hier liegt die höchste Übereinstimmung im lokalen Stadium I (n=23) mit 87,0% vor. Weitere Daten sind in Tabelle 22.

Tabelle 16: Gesamtübersicht der Folgen einer Fehldiagnose des Lokalpathologen

		Histologie				Stadium	
		Gleiche Therapie	Unterbehandlung	Überbehandlung	Andere Therapie	Übereinstimmung	Abweichung
Gesamt	n=638	255	217	154	12	412	226
	In Prozent	40,0	34,01	24,14	1,88	64,58	35,42

Tabelle 17: Übersicht der Folgen einer Fehldiagnose in Histologie und / oder lokalen Stadium des Lokalpathologen beim WT

	Insgesamt		Niedrigrisiko-WT		Intermediäres Risiko WT		HR-WT	
	n	In Prozent	n	In Prozent	n	In Prozent	n	In Prozent
insgesamt	595	100	28	4,71	484	81,34	83	13,95
Gleiche Therapie	244	41,01	3	10,71	231	47,73	10	12,05
Unterbehandlung	200	33,61	6	21,43	128	26,45	66	79,52
Überbehandlung	148	24,87	17	60,71	124	25,62	7	8,43
Falsche Therapie	3	0,5	2	7,14	1	0,21	0	0

Tabelle 18: Übersicht der Folgen einer Fehldiagnose in Histologie und / oder lokalen Stadium des Lokalpathologen bei den anderen kindlichen Nierentumoren

	n	In Prozent
Insgesamt	43	100
Gleiche Therapie	11	25,58
Unterbehandlung	17	39,53
Überbehandlung	6	13,95
Falsche Therapie	9	20,93

Tabelle 19: Folgen einer Fehldiagnose des Lokalpathologen eingeteilt in die Histologien

			Histologie				Lokales Stadium	
19 Histologien	n	Gesamt in Prozent	Gleiche Therapie	Unterbehandlung	Überbehandlung	Andere Therapie	Übereinstimmung	Abweichung
CMN	3	0,47	0	0	2	1	3	0
CPDN	1	0,16	1	0	0	0	0	1
Komplett nekrotischer WT	28	4,39	3	6	2	2	14	14
Epithelialer Subtyp	39	6,11	27	5	7	0	34	7
Stromareicher Subtyp	74	11,6	40	18	16	0	49	25
Mischtyp	148	23,2	46	51	51	0	71	59
Regressiver Subtyp	208	32,6	107	53	47	1	81	127
Fokale Anaplasie	13	2,04	9	1	3	0	9	4
Blastemreicher WT (primär operiert)	2	0,31	2	0	0	0	2	0
Blastemreicher Subtyp (präop. Chemo.)	48	7,52	1	44	3	0	34	14
Diffuse Anaplasie	35	5,49	9	22	4	0	24	11
CCSK	25	3,92	10	15	0	0	17	8
Rhabdoidtumor	1	0,16	0	1	0	0	1	0
Unklassifizierbar	2	0,31	0	0	0	2	2	0
Nephroblastomatose	4	0,63	0	0	0	4	2	2
PNET	1	0,16	0	1	0	0	1	0
Andere maligner Tumor	2	0,31	0	0	0	2	2	0
Adenom	3	0,47	0	0	3	0	3	0
Andere benigne Diagnose	1	0,16	0	0	1	0	1	0

Tabelle 20: Kreuztabelle zur Diagnosegenauigkeit des lokalen Stadiums des Lokalpathologen bei Histologie und lokalen Stadium insgesamt

insgesamt		Referenzpathologie			
		Stadium I	Stadium II	Stadium III	Gesamt
Lokal- pathologie	Stadium I	276	103	18	397
	Stadium II	51	58	25	134
	Stadium III	18	11	78	107
	Gesamt	345	172	121	638
Diagnosegenauigkeit des Lokalpathologen im Vergleich zum Referenzpathologen		80,0%	33,72%	64,46%	412
		Übereinstimmung in Prozent			64,58%

Tabelle 21: Kreuztabelle zur Diagnosegenauigkeit des lokalen Stadiums des Lokalpathologen bei Histologie und lokalen Stadium zum WT

WT		Referenzpathologie			
		Stadium I	Stadium II	Stadium III	Gesamt
Lokal- pathologie	Stadium I	256	99	15	370
	Stadium II	50	56	24	130
	Stadium III	16	11	68	95
	Gesamt	322	166	107	595
Diagnosegenauigkeit des Lokalpathologen im Vergleich zum Referenzpathologen		79,5%	33,73%	63,55%	380
		Übereinstimmung in Prozent			63,87%

Tabelle 22: Kreuztabelle zur Diagnosegenauigkeit des lokalen Stadiums des Lokalpathologen bei Histologie und lokalen Stadium zu den anderen kindlichen Nierentumoren

andere kindliche Nierentumoren		Referenzpathologie			
		Stadium I	Stadium II	Stadium III	Gesamt
Lokal- pathologie	Stadium I	20	4	3	27
	Stadium II	1	2	1	4
	Stadium III	2	0	10	12
	Gesamt	23	6	14	43
Diagnosegenauigkeit des Lokalpathologen im Vergleich zum Referenzpathologen		87,0%	33,33%	71,43%	32
		Übereinstimmung in Prozent			74,42%

5.2.6 Zusammenfassung von Kapitel 5.2

Bei der histologischen Beurteilung von Lokal- und Referenzpathologie (n=1903) liegt die Übereinstimmung insgesamt bei 88,12% (n=1677). Eine Signifikanz mit $p < 0,001$ liegt vor.

Von den 2847 histologischen Beurteilungen sind 1782 ein WT. Die Übereinstimmung beim WT insgesamt liegt bei 90,46% (n=1612). Beim Niedrigrisiko-WT liegt die Übereinstimmung bei 67,8% (n=40), beim intermediären Risiko-WT bei 93,9% (n=1413) und beim HR-WT bei 72,94% (n=159). Am häufigsten werden bei den 9 Histologien vom WT der regressive Subtyp (n=167) und der Mischtyp (n=101) vom Lokalpathologen verwechselt.

Bei den anderen kindlichen Tumoren (n=121) stimmen die Lokal- und Referenzpathologen zu 53,72% (n=65) überein. Die höchste Abweichung ist beim CCSK (n=26). Die nächsthöhere Abweichung ist bei der Nephroblastomatose (n=13).

Bei den histologischen Diagnosestellungen von Referenz- und Panelpathologie zu der Histologie (n=1159) stimmen die Pathologen zu 95,94% (n=1112) überein. Eine Signifikanz liegt vor ($p < 0,001$). Beim WT (n=1095) liegt eine Übereinstimmung von 96,26% (n=1054) vor. Die histologische Übereinstimmung beim Niedrigrisiko-WT liegt bei 71,15% (n=37), beim intermediären Risiko-WT bei 98,46% (n=910) und beim HR-WT bei 90,98% (n=121). Am häufigsten wird der regressive Subtyp (n=33) und der Mischtyp (n=26) fehldiagnostiziert.

Die histologische Diagnosegenauigkeit bei den anderen kindlichen Nierentumoren (n=64) beträgt 90,63% (n=58). Die Fehldiagnosen des Referenzpathologen belaufen sich pro Histologie durchschnittlich auf ein bis zwei Abweichungen.

Die Übereinstimmung bei dem lokalen Stadium von Lokal- und Referenzpathologie (n=1821) beträgt insgesamt 87,48% (n=1593). Das lokale Stadium I hat die höchste Übereinstimmung mit 93,67% (n=1036), gefolgt vom lokalen Stadium III mit 85,53% (n=260) und lokalen Stadium II mit 72,26% (n=297). Es liegt eine Signifikanz vor ($p < 0,001$).

Die Diagnosegenauigkeit von Referenz- und Panelpathologie beim lokalen Stadium (n=1001) beträgt insgesamt 93,51% (n=936). Beim lokalen Stadium I liegt die Übereinstimmung bei 96,88% (n=590), im lokalen Stadium III bei 91,3% (n=147) und im lokalen Stadium II bei 86,15% (n=199). Mit einem p-Wert von $p = 0,125$ liegt keine Signifikanz vor.

Die Übereinstimmung von Histologie und dem lokalen Stadium von Lokal- und Referenzpathologie (n=1813) liegt bei 89,02% (n=1614). Die abweichenden Diagnosen (n=638) umfassen in 93,26% (n=595) den WT und 6,74% (n=43) die anderen kindlichen Nierentumoren.

Von den insgesamt 638 Abweichungen zwischen Lokal- und Referenzpathologie hätten trotzdem 40,0% (n=255) die richtige Therapie erhalten. Die häufigste Folge einer Fehldiagnose wäre die Unterbehandlung mit 34,01% (n=217). In 24,14% (n=154) wäre eine Überbehandlung die Folge. Zu einer falschen Therapie wäre es in 1,88% (n=12) gekommen.

Von den WT (n=595) ist der Niedrigrisiko-WT in 4,71% in Histologie und / oder lokalen Stadium fehldiagnostiziert worden. Die intermediäre Risikogruppe ist mit 81,34% (n=484) am häufigsten von Abweichungen zwischen dem Lokal- und Referenzpathologen betroffen. Die Diagnosen des HR-WT weichen in 13,95% (n=83) ab. Mit 33,61% (n=200) ist es am häufigsten beim WT zu einer Unterbehandlung gekommen.

Das lokale Stadium (n=638) vom Lokalpathologen bei abweichender Histologie stimmt in 64,58% (n=412) mit dem Referenzpathologen überein. Die höchste Abweichung ist im lokalen Stadium II mit 33,72% (n=172). Beim WT (n=595) stimmen die lokalen Stadien in 63,87% (n=380) überein und bei den anderen kindlichen Nierentumoren in 74,42% (n=32).

5.3 Vergleich der Histologien und lokalen Stadien bei unterschiedlichen Patientengruppen

In diesem Kapitel werden die Ergebnisse der Pathologien zu unterschiedlichen Patientengruppen detailliert beschrieben. Ergänzend zur deskriptiven Analyse wurde bei den Nicht-Protokollpatienten, Altersklassen, Geschlecht, Metastasen bei der Diagnose, syndromale Erkrankungen und Vorerkrankungen in der Familie zwischen Lokal- und Referenzpathologie eine statistische Prüfung vorgenommen, um herauszufinden, ob eines der Merkmale einen größeren Einfluss auf den Unterschied der Diagnosen zwischen den Pathologien hat als das gegenteilige, bzw. andere Merkmale.

Tabelle 23: Übersicht der weiteren Patientencharakteristika

Patientencharakteristika	Ausprägung
Nicht-Protokollpatient	<ul style="list-style-type: none"> - Ja - Nein
Altersklassen	<ol style="list-style-type: none"> 1. -0,01 – 0,5 Jahre 2. 0,5 – 2 Jahre 3. 2 – 4 Jahre 4. 4 – 6 Jahre 5. 6 – 12 Jahre 6. 12 – 16 Jahre 7. 16 – 17,27 Jahre
Geschlecht	<ul style="list-style-type: none"> - Männlich - Weiblich
Metastasen bei Diagnose	<ul style="list-style-type: none"> - Ja - Nein
Syndromale Erkrankungen in der Familie	<ul style="list-style-type: none"> - Ja - Nein
Vorerkrankungen innerhalb der Familie	<ul style="list-style-type: none"> - Ja - Nein
Diagnosejahr	1989 - 2018
Allgemeinzustand	<ul style="list-style-type: none"> - Normale Aktivität ohne Beeinträchtigung - Geringe Beeinträchtigung - Altersentsprechende Aktivität – stark beeinträchtigt - Bettlägerig - Schwerst krank

5.3.1 Vergleich der Histologien und lokalen Stadien der Pathologen in Abhängigkeit der Nicht-Protokollpatienten (n=3337)

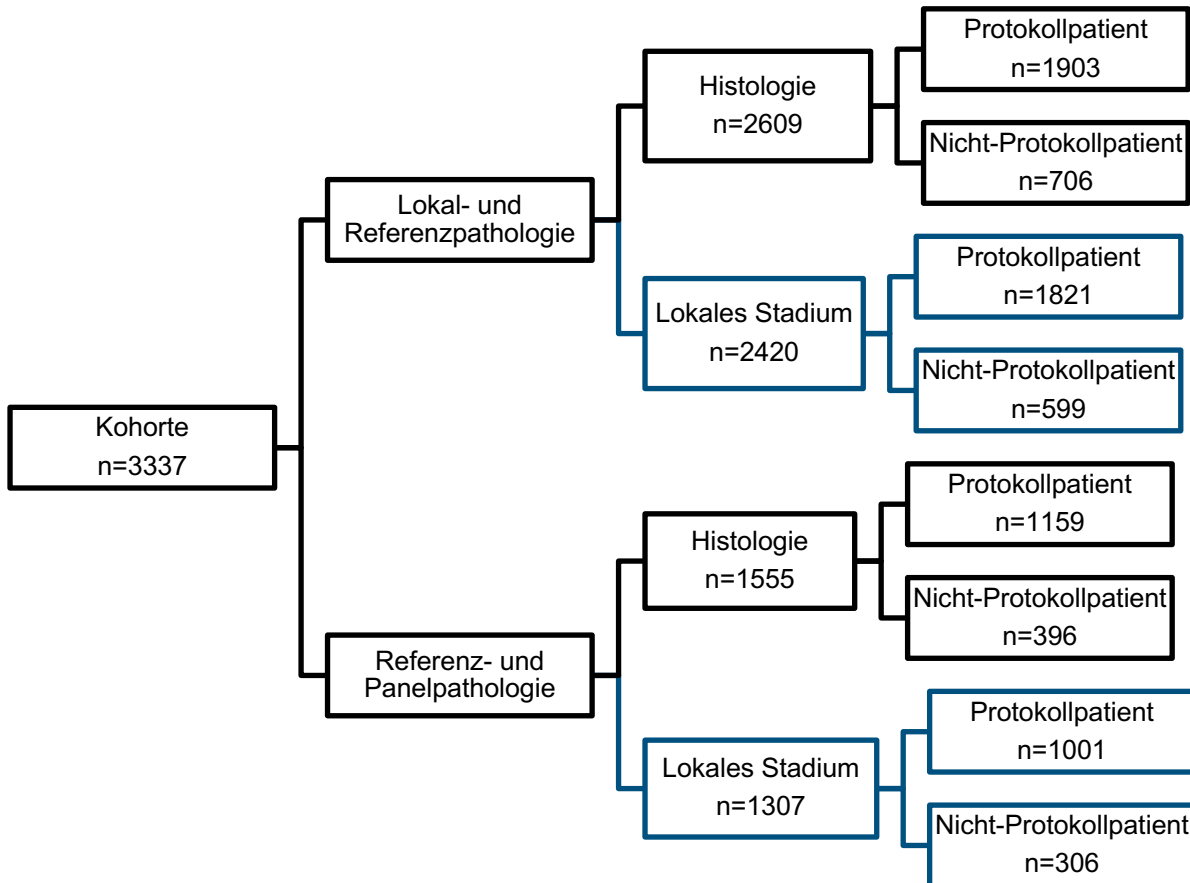


Abbildung 18: Flow Sheet zur Übersicht von Histologie und Stadium der Kohorte zwischen Lokal- und Referenzpathologie sowie Referenz- und Panelpathologie bei Nicht-Protokollpatienten

Die 4269 Patienten sind Studienteilnehmer. Diese lassen sich in Protokoll- und Nicht-Protokollpatienten (n=3337) einteilen (siehe Abbildung 18). Protokollpatienten (n=2218) sind jene Patienten, die präoperativ mit einer Chemotherapie behandelt und danach operiert werden, während Nicht-Protokollpatienten (n=1119) primär eine Operation erhalten. Bei den Protokollpatienten wird durch die klinische, präoperative Diagnostik davon ausgegangen, dass es sich um einen WT handelt. Jene Patienten, bei denen der Pathologe einen anderen kindlichen Nierentumor diagnostiziert, sind mit einem WT verwechselt worden. Nur in Kapitel 5.3.7. sind die Daten von den Nicht-Protokollpatienten in die Analyse eingeflossen.

5.3.1.1 Histologische Übereinstimmung von Lokal- und Referenzpathologie der Nicht-Protokollpatienten (n=2609)

Von den 2609 Patienten, welche von den Lokal- und Referenzpathologen eine Diagnose haben, sind 706 Nicht-Protokollpatienten. Die Übereinstimmung der Histologien zwischen den Pathologen liegt bei 79,04% (n=558).

Einen WT haben 373 Patienten. Die histologische Übereinstimmung liegt bei 89,81% (n=335).

Zum Vergleich zu den Protokollpatienten kann das vorher aufgeführten Kapitel 5.2.1. betrachtet werden.

In den folgenden Tabellen 24 und 25 sind weitere Werte aufgeführt.

Tabelle 24: Zusammenfassung der Abweichung der Histologie bei Diagnosestellung des Lokalpathologen; Nicht-Protokollpatienten

Protokollpatienten	n	Übereinstimmung	Abweichende Diagnose	Diagnosegenauigkeit insgesamt in Prozent	davon WT	Übereinstimmung des WT	Übereinstimmung des WT in Prozent
Ja	1903	1677	226	88,12	1782	1612	90,46
Nein	706	558	148	79,04	373	335	89,81

Tabelle 25: Kreuztabelle bei den Nicht-Protokollpatienten zur Histologie zwischen Lokal- und Referenzpathologie

	Histologie Referenzpathologie														Gesamt								
	CWN	CPDN	Komplett nekrotischer WT	Epithelialer Subtyp	Stroma-reicher Subtyp	Mischtyp	Progressiver Subtyp	Fokale Anaplasie	Blasen-reicher WT (primär operiert)	Blasen-reicher Subtyp (präop. Chemo.)	Diffuse Anaplasie	CCSK	Rhabdoid-tumor	Unklassifizierbar		Nephroblastomatose	PNET	RCC	Anderer maligner Tumor	Zystisches Nephrom	Adenom	Anderer benigner Diagnose	
CWN	92	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	3	1	0	0	100
CPDN	2	18	0	1	1	0	1	0	0	0	0	1	1	1	0	0	0	0	1	5	1	0	35
Komplett nekrotischer WT	0	0	9	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4
Epithelialer Subtyp	0	0	0	28	0	5	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4
Stroma-reicher Subtyp	2	0	0	8	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	39
Mischtyp	3	0	2	10	3	87	7	1	12	1	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	15
Progressiver Subtyp	0	0	4	0	0	2	59	1	0	0	1	1	3	1	1	0	0	0	0	0	0	0	74
Fokale Anaplasie	0	0	1	0	0	1	0	3	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	8
Blasen-reicher WT (primär operiert)	5	0	0	1	0	10	3	0	71	6	1	0	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	96
Blasen-reicher Subtyp (präop. Chemo.)	0	0	0	0	0	1	3	1	2	6	1	3	7	1	2	0	0	0	0	0	0	0	30
Diffuse Anaplasie	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	9	0	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	15
CCSK	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	23
Rhabdoidtumor	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	24
Unklassifizierbar	0	0	1	0	0	2	0	0	1	0	0	1	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	23
Nephroblastomatose	0	0	1	0	1	1	1	0	0	0	0	2	3	2	10	0	0	0	0	0	0	0	14
PNET	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
RCC	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
Anderer maligner Tumor	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	32
Zystisches Nephrom	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	16
Adenom	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2
Anderer benigner Diagnose	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	11
Gesamt	107	19	13	40	14	112	78	6	88	8	14	35	43	5	27	4	33	19	17	7	17	706	
Diagnosegenauigkeit des Lokalpathologen im Vergleich zum Referenzpathologen		85,98%	94,74%	23,08%	70,0%	57,14%	77,68%	50,0%	80,68%	75,0%	64,29%	51,43%	51,16%	40,0%	37,04%	0,0%	87,88%	63,16%	58,82%	14,29%	52,94%	558	
		Übereinstimmung/insgesamt in %																				79,04%	

5.3.1.2 Histologische Übereinstimmung von Referenz- und Panelpathologie der Nicht-Protokollpatienten (n=1555)

Zu 1555 Patienten liegen Informationen zu den Protokoll- und Nicht-Protokollpatienten vor. Es sind 396 Patienten Nicht-Protokollpatienten. Die Übereinstimmung der Histologie ist bei den Nicht-Protokollpatienten (n=396) bei 92,68% (n=367). An einem WT der Nicht-Protokollpatienten sind 241 Patienten erkrankt. Die Übereinstimmung zwischen der Referenz- und Panelpathologie liegt bei 94,61% (n=228).

Die Tabellen 26 und 27 enthalten weitere Werte. Die Analyse zu den Protokollpatienten ist in Kapitel 5.2.2. einzusehen.

Tabelle 26: Tabellarische Zusammenfassung zur Abweichung der Histologie bei Diagnosestellung des Referenzpathologen; Nicht-Protokollpatienten

Protokollpatienten	n	Übereinstimmung	Abweichende Diagnose	Diagnosegenauigkeit insgesamt in Prozent	davon WT	Übereinstimmung des WT	Übereinstimmung des WT in Prozent
Ja	1159	1112	47	95,94	1095	1054	96,26
Nein	396	367	29	92,68	241	228	94,61

Tabelle 27: Kreuztabelle zur Histologie zwischen Referenz- und Panelpathologie bei den Nicht-Protokollpatienten

Histologie Referenzpathologie	Histologie Panelpathologie														Gesamt																										
	CMN	CPDN	Komplett nekrotische r WT	Epithelialer Subtyp	Stroma-reicher Subtyp	Mischtyp	Regressiver Subtyp	Fokale Anaplasie	Blastem-reicher (primär operiert)	Blastem-reicher WT (präop. Chemo.)	Diffuse Anaplasie	CCSK	Rhabdoid-tumor	Un-klassifizier-bar		Nephro-blastom-atose	RCC	Anderer maligner Tumor	Zytisches Nephrom	Adenom	Anderer benigner Diagnose																				
CMN	59	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	59																			
CPDN	0	9	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	12																			
Komplett nekrotischer WT	0	0	6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	6																			
Epithelialer Subtyp	0	0	0	18	0	5	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	26																			
Stroma-reicher Subtyp	0	0	0	10	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	11																			
Mischtyp	0	0	0	2	0	61	1	0	3	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	72																			
Regressiver Subtyp	0	0	0	0	0	2	35	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	42																			
Fokale Anaplasie	0	0	0	0	0	1	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3																			
Blastem-reicher WT (primär operiert)	0	0	0	0	0	8	0	1	60	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	71																			
Blastem-reicher Subtyp (präop. Chemo.)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2																			
Diffuse Anaplasie	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	8																			
CCSK	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	17	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	20																			
Rhabdoidtumor	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0																			
Unklassifizierbar	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0																			
Nephroblastomatose	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1																			
Anderer maligner Tumor	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1																			
RCC	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	9	0	0	0	0	0	10																			
Anderer maligner Tumor	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0																			
Zytisches Nephrom	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2																			
Adenom	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0																			
Anderer benigner Diagnose	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0																			
Gesamt	59	11	10	20	12	77	38	4	66	5	9	17	26	3	11	10	5	6	3	4	396																				
Diagnosegenauigkeit des Referenzpathologen im Vergleich zum Panelpathologen																					100,0%	81,82%	60,0%	90,0%	83,33%	79,22%	92,11%	50,0%	90,91%	40,0%	88,89%	100,0%	96,15%	0,0%	72,73%	90,0%	60,0%	83,33%	100,0%	25,0%	367
																					Übereinstimmung insgesamt in %				92,68%																

5.3.1.3 Übereinstimmung des lokalen Stadiums von Lokal- und Referenzpathologie der Nicht-Protokollpatienten (n=2420)

Von den 2420 Patienten zwischen Lokal- und Referenzpathologie beim lokalen Stadium sind 599 Nicht-Protokollpatienten (siehe Abbildung 18). Die Übereinstimmung des lokalen Stadiums liegt bei 85,31% (n=511). Die höchste Übereinstimmung zwischen Lokal- und Referenzpathologie liegt in Stadium I mit 93,2% (n=288). Die niedrigste Übereinstimmung des Stadiums ist in Stadium II mit 68,99% (n=89).

Das lokale Stadium wird bei den Nicht-Protokollpatienten in 73,05% (n=57) der Abweichungen vom Lokalpathologen niedriger eingeschätzt als vom Referenzpathologen.

Tabelle 28 und 29 enthalten weitere Werte. Die Analyse zu den Protokollpatienten ist in Kapitel 5.2.3 erfolgt.

Tabelle 28: Tabellarische Zusammenfassung zur Abweichung und Konsequenz des lokalen Stadiums durch die Diagnosestellung des Lokalpathologen; Nicht-Protokollpatienten

Protokollpatienten	n	Übereinstimmung	Abweichung	Diagnosegenauigkeit in Prozent			
				insgesamt	Lokales Stadium I	Lokales Stadium II	Lokales Stadium III
Ja	1821	1593	228	87,48	93,67	72,26	85,53
Nein	599	511	88	85,31	93,2	68,99	83,23

Tabelle 29: Kreuztabelle zum lokalen Stadium zwischen Lokal- und Referenzpathologie bei den Nicht-Protokollpatienten

		Lokales Stadium Referenzpathologie			
		Stadium I	Stadium II	Stadium III	Gesamt
Lokales Stadium Lokalpathologie	Stadium I	288	30	13	331
	Stadium II	12	89	14	115
	Stadium III	9	10	134	153
Gesamt		309	129	161	599
Diagnosegenauigkeit des Lokalpathologen im Vergleich zum Referenzpathologen		93,20%	68,99%	83,23%	511
		Übereinstimmung insgesamt in %			85,31%

5.3.1.4 Übereinstimmung des lokalen Stadiums von Referenz- und Panelpathologie der Nicht-Protokollpatienten (n=1307)

Bei der Untersuchung liegen 1307 Daten vor, von denen 306 Patienten ein Nicht-Protokollpatient sind (siehe Abbildung 18). Die Übereinstimmung des lokalen Stadiums der Nicht-Protokollpatienten liegt bei 94,12% (n=288). Die Stadiumgenauigkeit ist in Stadium I mit 96,89% (n=156), gefolgt von Stadium III mit 93,06% (n=67).

Bei den Nicht-Protokollpatienten beurteilt der Referenzpathologe das lokale Stadium (n=18) in 55,56% (n=10) der Abweichungen niedriger als der Panelpathologe.

Weitere Werte können den Tabellen 30 und 31 entnommen werden. In Kapitel 5.2.4 ist die Analyse der Protokollpatienten beschrieben.

Tabelle 30: Abweichung des Stadiums durch die Diagnosestellung des Referenzpathologen; Nicht-Protokollpatienten

Protokoll- patienten	n	Überein- stimmung	Ab- weichung	Diagnosegenauigkeit in Prozent			
				insgesamt	Lokales Stadium I	Lokales Stadium II	Lokales Stadium III
ja	1001	936	65	93,51	96,88	86,15	91,3
nein	306	288	18	94,12	96,89	89,04	93,06

Tabelle 31: Kreuztabelle zum lokalen Stadium zwischen Referenz- und Panelpathologie bei den Nicht-Protokollpatienten

		Lokales Stadium Panelpathologie			
		Stadium I	Stadium II	Stadium III	Gesamt
Lokales Stadium Referenzpathologie	Stadium I	156	5	4	165
	Stadium II	3	65	1	69
	Stadium III	2	3	67	72
Gesamt		161	73	72	306
Diagnosegenauigkeit des Referenzpathologen im Vergleich zum Panelpathologen		96,89%	89,04%	93,06%	288
		Übereinstimmung insgesamt in %			94,12%

5.3.1.5 Unterschied zwischen den Histologien und lokalen Stadien in Abhängigkeit der Nicht-Protokollpatienten

Um einen möglichen Unterschied zwischen der Diagnosegenauigkeit der Pathologen in Abhängigkeit der Nicht-Protokollpatienten festzustellen, werden die Gruppen Nicht-Protokollpatienten mit den Protokollpatienten verglichen.

5.3.1.5.1 Unterschied von Histologie zwischen Lokal- und Referenzpathologie in Abhängigkeit der Nicht-Protokollpatienten (n=3337)

Für die Analyse werden 3337 Fälle genutzt. Die Übereinstimmung liegt bei 85,7% (n=2235), 374 Diagnosen weichen ab.

Mit einem Signifikanzniveau von $p < 0,001$ liegt eine Signifikanz vor.

Die Odds Ratio beträgt 1,968. Der untere Wert des Konfidenzintervalls liegt bei 1,566, der obere Wert bei 2,473.

In der Tabelle 32 sind weitere Werte aufgeführt.

Tabelle 32: Assoziation zu Nicht-Protokollpatienten bei der Histologie von Lokal- und Referenzpathologie im Vergleich zu Protokollpatienten

Protokollpatienten							95% Konfidenzintervall für EXP(B)	
	Regressionskoeffizient B	Standardfehler	Wald	df	Sig.	Exp(B)	Unterer Wert	Oberer Wert
Nein	0,677	0,116	33,783	1	<0,001	1,968	1,566	2,473
Konstante	-2,004	0,071	800,012	1	<0,001	0,135		

5.3.1.5.2 Unterschied vom lokalen Stadium zwischen Lokal- und Referenzpathologie in Abhängigkeit der Nicht-Protokollpatienten (n=2420)

Einbezogen werden 2420 Werte. Davon stimmen 2104 überein, 316 weichen ab. Die Übereinstimmung liegt bei 86,9%.

Mit einem Signifikanzwert von $p=0,172$ liegt keine Signifikanz vor. Die Odds Ratio hat einen Wert von 1,203. Das Konfidenzintervall hat einen unteren Wert von 0,923 und einen oberen Wert 1,569.

Weitere Werte sind in Tabelle 33 erfasst.

Tabelle 33: Assoziation zu Nicht-Protokollpatienten beim lokalen Stadium von Lokal- und Referenzpathologie im Vergleich zu Protokollpatienten

Protokollpatienten							95% Konfidenzintervall für EXP(B)	
	Regressionskoeffizient B	Standardfehler	Wald	df	Sig.	Exp(B)	Unterer Wert	Oberer Wert
Nein	0,185	0,135	1,867	1	0,172	1,203	0,923	1,569
Konstante	-1,944	0,071	753,782	1	<0,001	0,143		

5.3.2 Vergleich der Histologien und lokalen Stadien der Pathologen in Abhängigkeit des Alters (n=2213)

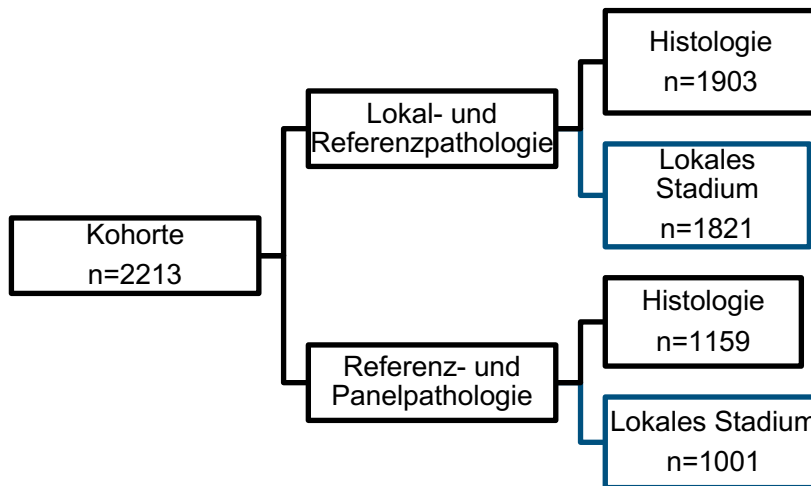


Abbildung 19: Kohorte zur Histologie und lokalem Stadium des Alters zwischen Lokal- und Referenzpathologie sowie Referenz- und Panelpathologie

Zu 2213 Patienten liegt das Alter vor (siehe Abbildung 19). Der Mittelwert in Jahren beträgt 3,78, der Median 3,2. Der jüngste Patient ist -0,01 Jahre alt, der Älteste 17,27 Jahre. Zur Übersicht sind die Patienten nach ihrem Alter in 6 Gruppen aufgeteilt.

Die zwei Altersklassen „1. - niedrigste (intrauterine) zu ≤ 6 Monate“ (n=26) sowie „7. - 16 Jahre bis höchstes Alter“ (n=2) sind gewählt, da bei diesen Patienten initial keine präoperative Chemotherapie indiziert ist, sondern primär operiert werden. Die Wahrscheinlichkeit ist erhöht, dass ein anderer kindlicher Nierentumor vorliegt. Bei Kindern ≤ 6 Monaten tritt der CMN am häufigsten auf und kann mit einer Nephrektomie meist geheilt werden. Bei Kindern >16 Jahre könnte auch ein RCC vorliegen. Auch hier ist ein alternatives Therapieschema erforderlich, um die Prognose des Patienten zu verbessern [28].

Die weiteren Altersklassen umfassen 0,5 - 2 Jahre mit 605 Patienten, 2 - 4 Jahre und 723 Patienten, 4 - 6 Jahre mit 499 Patienten, 6 - 12 Jahre (n=321) und 12 - 16 Jahre mit 37 Patienten. Diese Gruppierung wurde vorgenommen, um die Veränderungen der Diagnosegenauigkeit in den Altersklassen besser darstellen zu können.

5.3.2.1 Histologische Übereinstimmung von Lokal- und Referenzpathologie bezogen auf das Alter (n=1903)

Die histologische Übereinstimmung in den Altersklassen konnte bei 1903 Patienten analysiert werden. Durchschnittlich über alle 6 Altersklassen liegt die Übereinstimmung bei 88,1%. Die höchste Übereinstimmung mit 100,0% ist bei Patienten in der Altersklasse 16 – 17,72-Jährigen (n=1) und Jüngsten bis 0,5 Monaten Patienten (n=19). Der niedrigste Wert beträgt 85,6% in der Klasse 4 - 6 Jahren.

Anbei sind weitere Werte aus der Tabelle 34 zu entnehmen.

Tabelle 34: Histologische Übereinstimmung und Abweichung in Prozent der Altersklassen von Lokal- und Referenzpathologie

			Über- einstimmung	Abweichung	Gesamt
Altersklasse	Jüngster - < 6M.	Anzahl	19	0	19
		% von Altersklasse	100,0%	0,0%	100,0%
	0,500 - 1,999 J.	Anzahl	461	57	518
		% von Altersklasse	89,0%	11,0%	100,0%
	4,000 - 5,999	Anzahl	374	63	437
		% von Altersklasse	85,6%	14,4%	100,0%
	6,000 - 11,999	Anzahl	244	33	277
		% von Altersklasse	88,1%	11,9%	100,0%
	12,000 - 15,999	Anzahl	26	3	29
		% von Altersklasse	89,7%	10,3%	100,0%
	16,000 - Ältester	Anzahl	1	0	1
		% von Altersklasse	100,0%	0,0%	100,0%
	2,000 - 3,999	Anzahl	552	70	622
		% von Altersklasse	88,7%	11,3%	100,0%
Gesamt		Anzahl	1677	226	1903
		% von Altersklasse	88,1%	11,9%	100,0%

5.3.2.2 Histologische Übereinstimmung von Referenz- und Panelpathologie bezogen auf das Alter (n=1159)

Die durchschnittliche Übereinstimmung bei 1159 Patienten beträgt 95,9% (n=1112). Die höchste Übereinstimmung liegt in den Altersklassen 12 – 16 Jahre (n=15) und 16 – 17,72 Jahre (n=1). Die höchste Abweichung ist in der Altersklasse -0,1 – 0,5 Jahre mit 8,3% (n=1).

Weitere Werte sind in Tabelle 35 erfasst.

Tabelle 35: Histologische Übereinstimmung und Abweichung in Prozent der Altersklassen von Referenz- und Panelpathologie

			Über- einstimmung	Abweichung	Gesamt
Altersklasse	Jüngster - < 6M.	Anzahl	11	1	12
		% von Altersklasse	91,7%	8,3%	100,0%
	0,500 - 1,999 J.	Anzahl	311	10	321
		% von Altersklasse	96,9%	3,1%	100,0%
	4,000 - 5,999	Anzahl	244	12	256
		% von Altersklasse	95,3%	4,7%	100,0%
	6,000 - 11,999	Anzahl	172	12	184
		% von Altersklasse	93,5%	6,5%	100,0%
	12,000 - 15,999	Anzahl	15	0	15
		% von Altersklasse	100,0%	0,0%	100,0%
	16,000 - Ältester	Anzahl	1	0	1
		% von Altersklasse	100,0%	0,0%	100,0%
	2,000 - 3,999	Anzahl	358	12	370
		% von Altersklasse	96,8%	3,2%	100,0%
Gesamt		Anzahl	1112	47	1159
		% von Altersklasse	95,9%	4,1%	100,0%

5.3.2.3 Übereinstimmung des lokalen Stadiums von Lokal- und Referenzpathologie bezogen auf das Alter (n=1821)

Bei den 1821 Patienten (siehe Abbildung 19) liegt die Übereinstimmung der Pathologien im Durchschnitt bei 86,0%. Die höchste Übereinstimmung ist mit 100,0% (n=17) in der Altersklasse - 0,1 -0,5 Jahre dokumentiert, die höchste Abweichung liegt in der Altersklasse 6 – 12 Jahre mit 16,5% (n=45) vor.

In der Tabelle 36 sind weitere Werte enthalten.

Tabelle 36: Übereinstimmung und Abweichung in Prozent der Altersklassen beim lokalen Stadium von Lokal- und Referenzpathologie

			Über- einstimmung	Abweichung	Gesamt
Altersklasse	Jüngster - < 6M.	Anzahl	17	0	17
		% von Altersklasse	100,0%	0,0%	100,0%
	0,500 - 1,999 J.	Anzahl	445	42	487
		% von Altersklasse	91,4%	8,6%	100,0%
	4,000 - 5,999	Anzahl	362	55	417
		% von Altersklasse	86,8%	13,2%	100,0%
	6,000 - 11,999	Anzahl	228	45	273
		% von Altersklasse	83,5%	16,5%	100,0%
	12,000 - 15,999	Anzahl	25	2	27
		% von Altersklasse	92,6%	7,4%	100,0%
	16,000 - Ältester	Anzahl	1	0	1
		% von Altersklasse	100,0%	0,0%	100,0%
	2,000 - 3,999	Anzahl	515	84	599
		% von Altersklasse	86,0%	14,0%	100,0%
Gesamt	Anzahl	1593	228	1821	
	% von Altersklasse	87,5%	12,5%	100,0%	

5.3.2.4 Übereinstimmung des lokalen Stadiums von Referenz- und Panelpathologie bezogen auf das Alter (n=1001)

Die Grundgesamtheit stellen 1001 Patienten (siehe Abbildung 19). Durchschnittlich liegt die Diagnosegenauigkeit bei 93,5% (n=936).

Der niedrigste Wert der Übereinstimmungen beträgt 91,5% (n=150) in der Altersklasse 6 – 12 Jahre. Der beste Wert mit 100,0% (n=9) wurde bei der Altersklasse -0,1 – 0,5 Jahre erreicht.

Die vollständigen Zahlen sind in Tabelle 37.

Tabelle 37: Übereinstimmung und Abweichung in Prozent der Altersklassen beim lokalen Stadium von Referenz- und Panelpathologie

			Über- einstimmung	Abweichung	Gesamt	
Altersklasse	Jüngster - < 6M.	Anzahl	9	0	9	
		% von Altersklasse	100,0%	0,0%	100,0%	
	0,500 - 1,999 J.	Anzahl	262	15	277	
		% von Altersklasse	94,6%	5,4%	100,0%	
	4,000 - 5,999	Anzahl	202	18	220	
		% von Altersklasse	91,8%	8,2%	100,0%	
	6,000 - 11,999	Anzahl	150	14	164	
		% von Altersklasse	91,5%	8,5%	100,0%	
	12,000 - 15,999	Anzahl	13	1	14	
		% von Altersklasse	92,9%	7,1%	100,0%	
	2,000 - 3,999	Anzahl	300	17	317	
		% von Altersklasse	94,6%	5,4%	100,0%	
	Gesamt		Anzahl	936	65	1001
			% von Altersklasse	93,5%	6,5%	100,0%

5.3.2.5 Unterschied zwischen den Histologien und lokalen Stadien in Abhängigkeit des Alters

Um eine mögliche Abhängigkeit des Alters auf die Diagnose bei einer Abweichung der Pathologen festzustellen, werden die Altersklassen 1 bis 6 mit der Altersklasse 7 (16 – 17,27 Jahre) verglichen.

5.3.2.5.1 Unterschied von Histologie zwischen Lokal- und Referenzpathologie in Abhängigkeit des Alters (n=1903)

Zur Analyse sind 1903 Fälle einbezogen worden. Davon stimmen insgesamt 1677 überein und 226 weichen ab. Die Übereinstimmung liegt bei 88,1%.

Der Tabelle 38 ist zu entnehmen, dass das Signifikanzniveau in allen Altersklassen $p > 0,05$ ($p = 0,772$) liegt und damit keine Signifikanz gegeben ist.

Die Odds Ratio liegt zwischen 0,000 und 1,328. Die unteren Werte des Konfidenzintervalls reichen von 0,000 bis 0,922, die des oberen Wertes von 1,413 bis 3,084.

Alle weiteren Zahlen sind in Tabelle 38.

Tabelle 38: Assoziation zur Altersklasse bei der Histologie von Lokal- und Referenzpathologie im Vergleich zur Altersklasse 2 - 4 Jahre

	Regressions- koeffizientB	Standardfehler	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% Konfidenzintervall für EXP(B)	
							Unterer Wert	Oberer Wert
Altersklasse			3,291	6	0,772			
Altersklasse(1)	-19,138	9220,900	0,000	1	0,998	0,000	0,000	
Altersklasse(2)	-0,025	0,189	0,018	1	0,894	0,975	0,673	1,413
Altersklasse(3)	0,284	0,186	2,327	1	0,127	1,328	0,922	1,913
Altersklasse(4)	0,064	0,225	0,082	1	0,774	1,067	0,687	1,657
Altersklasse(5)	-0,094	0,623	0,023	1	0,879	0,910	0,268	3,084
Altersklasse(6)	-19,138	40192,970	0,000	1	1,000	0,000	0,000	
Konstante	-2,065	0,127	264,917	1	0,000	0,127		

5.3.2.5.2 Unterschied vom lokalen Stadium zwischen Lokal- und Referenzpathologie in Abhängigkeit des Alters (n=1821)

Analysiert man die Altersklassen auf eine mögliche Abhängigkeit, so können 1821 Werte einbezogen werden. Dabei liegt die Übereinstimmung bei 87,5% (n=1593). Bei 228 Patienten liegt eine Abweichung vor.

Auch beim lokalen Stadium liegt in keiner Altersklasse eine Signifikanz ($p=0,056$) vor.

Die Odds Ratio liegt zwischen 0,000 und 1,210. Die unteren Werte des Konfidenzintervalls schwanken zwischen 0,000 und 0,816. Die oberen Werte reichen von 0,856 bis 2,109.

Die vollständigen Ergebnisse sind in Tabelle 39 aufgeführt.

Tabelle 39: Assoziation zur Altersklasse beim lokalen Stadium von Lokal- und Referenzpathologie im Vergleich zur Altersklasse 2 - 4 Jahre

	Regressions- koeffizientB	Standardfehler	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% Konfidenzintervall für EXP(B)	
							Unterer Wert	Oberer Wert
Altersklasse			12,294	6	0,056			
Altersklasse(1)	-19,390	9748,227	0,000	1	0,998	0,000	0,000	
Altersklasse(2)	-0,547	0,200	7,500	1	0,006	0,579	0,391	0,856
Altersklasse(3)	-0,071	0,187	0,145	1	0,704	0,931	0,646	1,343
Altersklasse(4)	0,191	0,201	0,899	1	0,343	1,210	0,816	1,795
Altersklasse(5)	-0,712	0,744	0,916	1	0,338	0,490	0,114	2,109
Altersklasse(6)	-19,390	40192,970	0,000	1	1,000	0,000	0,000	
Konstante	-1,813	0,118	237,478	1	0,000	0,163		

5.3.3 Vergleich der Histologien und lokalen Stadien der Pathologen in Abhängigkeit vom Geschlecht (n=2211)

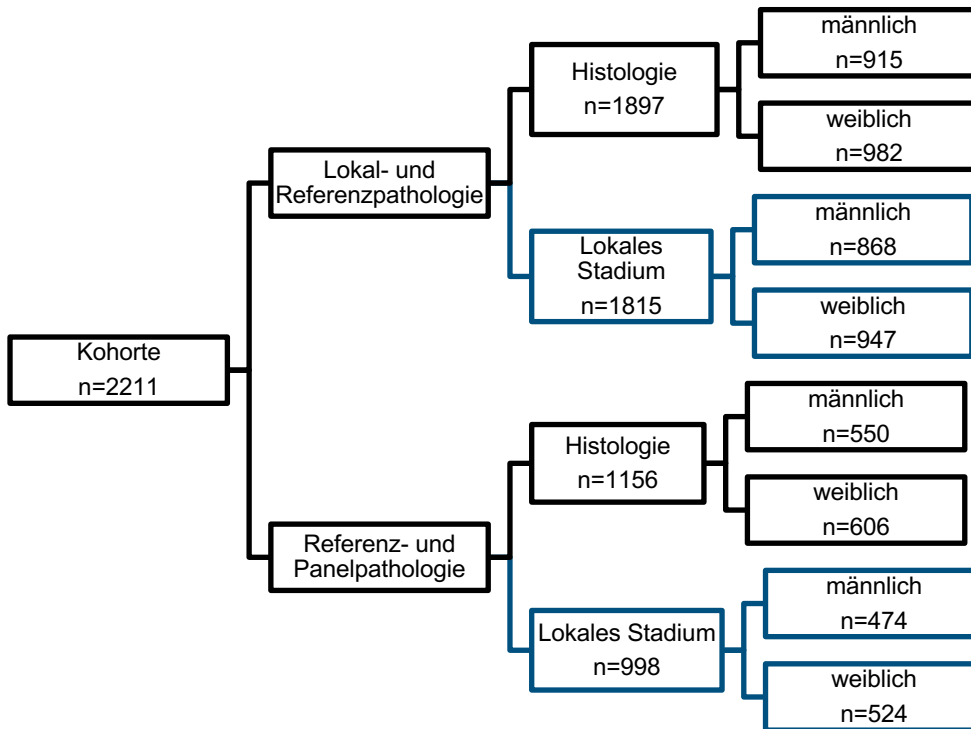


Abbildung 20: Flow Sheet zur Übersicht von Histologie und Stadium der Kohorte zwischen Lokal- und Referenzpathologie sowie Referenz- und Panelpathologie beim Geschlecht

Insgesamt liegen 2211 Daten zu dem Geschlecht vor. Das Geschlecht wird in männlich (n=1043) und weiblich (n=1168) unterteilt. Beide Geschlechter sind ungefähr gleich häufig vertreten.

5.3.3.1 Histologische Übereinstimmung von Lokal- und Referenzpathologie beim Geschlecht (n=1897)

Für den histologischen Vergleich liegen 1897 Werte vor. Davon sind 915 männlich, 982 weiblich. Die durchschnittliche Übereinstimmung des männlichen Geschlechts liegt bei 87,76% (n=803), bei dem weiblichen Geschlecht bei 88,39% (n=868).

Insgesamt haben 1776 Patienten einen WT. Betrachtet man nur die männlichen WTen (n=840) so stimmt die Diagnose in 90,6% (n=761) überein. Bei den weiblichen Patienten (n=936) stimmen 90,28% (n=845) der Beurteilungen überein.

Weitere Daten können aus der Tabelle 40 bis 42 entnommen werden.

Tabelle 40: Abweichung der Histologie bei alleiniger Diagnosestellung des Lokalpathologen; Geschlecht

Geschlecht		Über- einstimmung	Ab- weichung	Diagnose- genauigkeit	WT	Übereinstimmung	
	n	n	n	in Prozent	n	n	in Prozent
Männlich	915	803	112	87,76	840	761	90,6
Weiblich	982	982	114	88,39	936	845	94,09

Tabelle 41: Kreuztabelle beim männlichen Geschlecht der Histologie zwischen Lokal- und Referenzpathologie

	Histologie Referenzpathologie													Gesamt																							
	CMN	CPDN	Komplett nekrotischer WT	Epithelialer Subtyp	Stroma-reicher Subtyp	Mischtyp	Regressiver Subtyp	Fokale Anaplasie	Blastem-reicher Subtyp (präop. Chemo.)	Diffuse Anaplasie	CCSK	Rhabdoid-tumor	Un-klassifizier-bar		Nepbro-blastom-atose	PNET	Anderer maligner Tumor	Zystisches Nephrom	Adenom	Gesamt																	
CMN	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3																		
CPDN	1	1	0	1	1	5	2	0	0	2	1	0	0	1	0	0	0	0	15																		
Komplett nekrotischer WT	0	0	20	0	0	0	3	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	24																		
Epithelialer Subtyp	0	0	0	33	0	5	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	45																		
Stroma-reicher Subtyp	0	0	0	55	8	7	0	0	0	0	4	0	0	0	0	0	0	0	74																		
Mischtyp	1	0	0	9	16	269	54	2	12	2	6	0	0	0	0	0	0	0	375																		
Regressiver Subtyp	1	0	7	2	3	11	182	4	2	2	0	1	0	0	1	0	0	0	216																		
Fokale Anaplasie	0	0	0	1	2	1	3	5	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	13																		
Blastem-reicher Subtyp (präop. Chemo.)	0	0	0	1	2	15	9	0	38	6	3	0	0	2	0	1	0	1	78																		
Diffuse Anaplasie	0	0	1	0	1	2	0	0	0	22	0	0	0	0	0	0	0	0	26																		
CCSK	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	36	0	0	0	0	0	0	0	37																		
Rhabdoidtumor	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1																		
Unklassifizierbar	0	0	1	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3																		
Nephroblastomatose	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1																		
Zystisches Nephrom	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1																		
Adenom	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2																		
Anderer maligne Diagnose	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1																		
Gesamt	6	1	29	47	80	318	265	11	54	36	51	1	1	11	1	1	1	1	915																		
Diagnosegenauigkeit des Lokalpathologen im Vergleich zum Referenzpathologen																			50,0%	100,0%	68,97%	70,21%	68,75%	84,59%	68,68%	45,45%	70,37%	61,11%	70,59%	0,0%	0,0%	9,09%	0,0%	0,0%	100,0%	0,0%	803
																			Übereinstimmung insgesamt in %		87,76%																

Tabelle 42: Kreuztabelle beim weiblichen Geschlecht der Histologie zwischen Lokal- und Referenzpathologie

	Histologie Referenzpathologie														Gesamt				
	CMN	CPDN	Komplett nekrotischer WT	Epithelialer Subtyp	Stroma-reicher Subtyp	Mischtyp	Regressiver Subtyp	Fokale Anaplasie	Blasem-reicher WT (primär operiert)	Blasem-reicher Subtyp (präop. Chemo.)	Diffuse Anaplasie	CCSK	Rhabdoidtumor	Unklassifizierbar		Nephroblastomatose	Anderer maligner Tumor	Adenom	Anderer benigner Diagnose
CMN	2	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4
CPDN	0	3	0	0	0	6	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	10
Komplett nekrotischer WT	0	0	20	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	23
Epithelialer Subtyp	0	0	0	33	2	6	7	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	1	52
Stroma-reicher Subtyp	0	0	0	0	47	13	11	0	0	0	0	3	0	0	1	0	0	0	76
Mischtyp	0	0	1	17	23	273	46	3	2	17	10	4	2	0	1	1	0	0	401
Regressiver Subtyp	0	0	8	3	6	12	215	3	0	2	1	2	0	0	0	0	0	0	252
Fokale Anaplasie	0	0	0	0	1	0	1	6	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	10
Blasem-reicher WT (primär operiert)	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	4
Blasem-reicher Subtyp (präop. Chemo.)	0	0	0	2	1	10	13	0	0	65	4	1	0	0	0	0	0	0	96
Diffuse Anaplasie	0	0	0	0	0	1	1	0	0	1	22	0	0	0	0	0	0	0	25
CCSK	0	0	0	0	0	3	0	0	0	0	0	14	0	0	0	0	0	0	17
Rhabdoidtumor	0	0	0	0	0	3	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	6
Unklassifizierbar	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
Nephroblastomatose	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	0	0	0	3
Gesamt	3	3	30	55	84	325	299	12	4	89	38	25	1	3	6	2	2	1	982
Diagnosegenauigkeit des Lokalpathologen im Vergleich zum Referenzpathologen	66,67%	100,0%	66,67%	60,0%	55,95%	84,0%	71,91%	50,0%	50,0%	73,03%	57,89%	56,0%	100,0%	0,0%	50,0%	0,0%	0,0%	0,0%	868
Übereinstimmung insgesamt in %																			88,39%

5.3.3.2 Histologische Übereinstimmung von Referenz- und Panelpathologie beim Geschlecht (n=1156)

Insgesamt sind 1156 Werte Teil der histologischen Analyse. Es sind 550 Patienten männlich, 606 weiblich. Die durchschnittliche Übereinstimmung beim männlichen Geschlecht beträgt 96,55% (n=531), beim weiblichen 95,38% (n=578).

Einen WT haben 1092 Patienten. Davon sind 510 männlich und 479 weiblich. Die Übereinstimmung beim männlichen Patienten mit einem WT liegt bei 96,86% (n=494), beim weiblichen bei 95,7% (n=557).

Weitere Ergebnisse sind der Tabelle 43 bis 45 zu entnehmen.

Tabelle 43: Zusammenfassung der Abweichung der Histologie durch die Diagnosestellung des Referenzpathologen; Geschlecht

Geschlecht	n	Über- einstimmung	Ab- weichung	Diagnose- genauigkeit	WT	Übereinstimmung	
		n	n	in Prozent	n	n	in Prozent
Männlich	550	531	19	96,55	510	494	96,86
Weiblich	606	578	28	95,38	582	557	95,7

Tabelle 44: Kreuztabelle beim männlichen Geschlecht der Histologie zwischen Referenz- und Panelpathologie

	Histologie Panelpathologie											Gesamt			
	CMN	Komplett nekrotischer WT	Epithelialer Subtyp	Stroma-reicher Subtyp	Mischtyp	Regressiver Subtyp	Fokale Anaplasie	Blastem-reicher Subtyp (präop. Chemo.)	Diffuse Anaplasie	CCSK	Rhabdoid-tumor		Nephroblastomatose	Anderer maligner Tumor	Adenom
CMN	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3
CPDN	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
Komplett nekrotischer WT	0	20	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	21
Epithelialer Subtyp	0	0	30	0	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	34
Stroma-reicher Subtyp	0	0	0	51	1	0	2	0	0	0	0	0	0	0	54
Mischtyp	0	0	0	7	10	127	8	2	1	0	0	0	0	0	156
Regressiver Subtyp	0	6	1	2	6	167	1	1	2	0	0	0	0	0	186
Fokale Anaplasie	0	0	0	0	0	0	8	0	0	0	0	0	0	0	8
Blastem-reicher Subtyp (präop. Chemo.)	0	0	0	0	0	0	0	27	1	0	0	0	0	0	30
Diffuse Anaplasie	0	0	0	0	0	0	0	0	21	0	0	0	1	0	22
CCSK	0	0	0	0	0	0	0	0	0	30	0	0	0	0	30
Nephroblastomatose	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	0	0	4
Adenom	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
Gesamt	3	27	39	63	138	176	12	30	25	30	1	3	1	1	550
Diagnosegenauigkeit des Referenzpathologen im Vergleich zum Panelpathologen	100,0%	74,07%	76,92%	80,95%	92,03%	94,89%	66,67%	90,0%	84,0%	100,0%	0,0%	100,0%	0,0%	50,0%	531
															96,55%
															Übereinstimmung insgesamt in %

Tabelle 45: Kreuztabelle beim weiblichen Geschlecht der Histologie zwischen Referenz- und Panelpathologie

	Histologie Panelpathologie													Gesamt			
	CMN	CFDN	Komplett nekrotischer WT	Epithelialer Subtyp	Stroma-reicher Subtyp	Mischtyp	Regressiver Subtyp	Fokale Anaplasie	Blasem-reicher WT (primär operiert)	Blasem-reicher Subtyp (priop. Chemo.)	Diffuse Anaplasie	CCSK	Rhabdoid-tumor		Nephroblastomatose	Anderer maligner Tumor	Adenom
CMN	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2
CFDN	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2
Komplett nekrotischer WT	0	0	17	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	18
Epithelialer Subtyp	0	0	0	31	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	32
Stroma-reicher Subtyp	0	0	0	0	48	0	3	2	1	0	0	0	0	0	0	1	55
Mischtyp	0	0	0	9	3	137	18	0	4	0	2	0	0	0	0	0	173
Regressiver Subtyp	0	0	8	1	3	3	192	4	0	0	0	0	0	0	0	0	211
Fokale Anaplasie	0	0	0	0	0	0	9	0	0	0	0	0	0	0	0	0	9
Blasem-reicher WT (primär operiert)	0	0	0	0	0	0	1	0	2	0	0	0	0	0	0	0	3
Blasem-reicher Subtyp (priop. Chemo.)	0	0	0	0	0	0	6	1	0	48	0	0	1	0	0	0	56
Diffuse Anaplasie	0	0	0	0	0	0	0	0	0	24	0	12	0	0	0	0	24
CCSK	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	12
Unklassifizierbar	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	2
Nephroblastomatose	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4	0	0	4
Anderer maligner Tumor	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	2
Adenom	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
Gesamt	2	1	25	41	54	152	216	13	3	52	26	12	1	5	2	1	606
Diagnosegenauigkeit des Referenzpathologen im Vergleich zum Panelpathologen	100,0%	100,0%	68,0%	75,61%	88,89%	90,13%	88,89%	69,23%	66,67%	92,31%	92,31%	100,0%	0,0%	80,0%	50,0%	100,0%	578
Übereinstimmung insgesamt in %																	95,38%

5.3.3.3 Übereinstimmung des lokalen Stadiums von Lokal- und Referenzpathologie beim Geschlecht (n=1815)

Beurteilt wurden bei der Analyse 1815 Fälle (siehe Abbildung 20). Beim männlichen Geschlecht sind es insgesamt 868 Patienten und beim weiblichen 947 Patienten. Die Übereinstimmung zwischen Lokal- und Referenzpathologie beim männlichen Geschlecht beträgt 87,1% (n=756), während es beim weiblichen Geschlecht 87,86% (n=832) beträgt. Die höchste Übereinstimmung wird bei beiden Geschlechtern im lokalen Stadium I (m=93,58% (n=481), w=93,7% (n=550)) erreicht. Die niedrigste Übereinstimmung liegt im lokalen Stadium II vor (m=73,91% (n=153), w=70,94% (n=144)).

Der Lokalpathologe schätzt das lokale Stadium des männlichen Geschlechts (n=112) zu 63,39% (n=71) bei einer Abweichung niedriger ein als Referenzpathologe, beim weiblichen (n=116) sind es 64,66% (n=75).

In den Tabellen 46 - 48 sind weitere Werte enthalten.

Tabelle 46: Zusammenfassung der Abweichung des lokalen Stadiums bei alleiniger Diagnosestellung des Lokalpathologen; Geschlecht

Geschlecht				Diagnosegenauigkeit in Prozent			
	n	Übereinstimmung	Abweichung	insgesamt	Lokales Stadium I	Lokales Stadium II	Lokales Stadium III
Männlich	868	756	112	87,1	93,58	73,91	82,99
Weiblich	947	832	115	87,86	93,7	70,94	87,9

Tabelle 47: Kreuztabelle mit dem männlichen Geschlecht zum lokalen Stadium zwischen Lokal- und Referenzpathologie

		Lokales Stadium Referenzpathologie			
		Stadium I	Stadium II	Stadium III	Gesamt
Lokales Stadium Lokalpathologie	Stadium I	481	46	12	539
	Stadium II	25	153	13	191
	Stadium III	8	8	122	138
Gesamt		514	207	147	868
Diagnosegenauigkeit des Lokalpathologen im Vergleich zum Referenzpathologen		93,58%	73,91%	82,99%	756
		Übereinstimmung insgesamt in %			87,1%

Tabelle 48: Kreuztabelle mit dem weiblichen Geschlecht zum lokalen Stadium zwischen Lokal- und Referenzpathologie

		Lokales Stadium Referenzpathologie			
		Stadium I	Stadium II	Stadium III	Gesamt
Lokales Stadium Lokalpathologie	Stadium I	550	56	6	612
	Stadium II	26	144	13	183
	Stadium III	11	3	138	152
Gesamt		587	203	157	947
Diagnosegenauigkeit des Lokalpathologen im Vergleich zum Referenzpathologen		93,7%	70,94%	87,9%	832
		Übereinstimmung insgesamt in %			87,86%

5.3.3.4 Übereinstimmung des lokalen Stadiums von Referenz- und Panelpathologie beim Geschlecht (n=998)

In 998 Fällen haben der Referenz- und Panelpathologe das lokale Stadium beurteilt (siehe Abbildung 20).

Beim männlichen Geschlecht stimmen die Diagnosen zwischen Referenz- und Panelpathologie in 93,67% (n=444) überein und bei den weiblichen Patienten 93,32% (n=489). Die Übereinstimmung bei beiden Geschlechtern ist am höchsten im lokalen Stadium I (m=96,52% (n=277), w=97,18% (n=319)) gefolgt vom lokalen Stadium III (m=90,54 (n=67), w=91,95% (n=80)).

In 60,0% (n=18) der Abweichungen bei den Jungen, schätzt der Referenzpathologe das lokale Stadium niedriger ein als der Panelpathologe. Bei den Mädchen sind 88,0% (n=22) der Abweichungen (n=25) vom Referenzpathologen unterdiagnostiziert worden.

Die folgenden Tabellen 49 - 51 enthalten weitere Daten.

Tabelle 49: Zusammenfassung der Abweichung vom lokalen Stadium durch die Diagnosestellung des Referenzpathologen; Geschlecht

Geschlecht				Diagnosegenauigkeit in Prozent			
	n	Übereinstimmung	Abweichung	insgesamt	Lokales Stadium I	Lokales Stadium II	Lokales Stadium III
Männlich	474	444	30	93,67	96,52	88,5	90,54
Weiblich	524	489	35	93,32	97,18	83,9	91,95

Tabelle 50: Kreuztabelle beim männlichen Geschlecht zum lokalen Stadium zwischen Referenz- und Panelpathologie

		Lokales Stadium Panelpathologie			
		Stadium I	Stadium II	Stadium III	Gesamt
Lokales Stadium Referenzpathologie	Stadium I	277	11	2	290
	Stadium II	8	100	5	113
	Stadium III	2	2	67	71
Gesamt		287	113	74	474
Diagnosegenauigkeit des Referenzpathologen im Vergleich zum Panelpathologen		96,52%	88,5%	90,54%	444
		Übereinstimmung insgesamt in %			93,67%

Tabelle 51: Kreuztabelle beim weiblichen Geschlecht zum lokalen Stadium zwischen Referenz- und Panelpathologie

		Lokales Stadium Panelpathologie			
		Stadium I	Stadium II	Stadium III	Gesamt
Lokales Stadium Referenzpathologie	Stadium I	310	15	2	327
	Stadium II	5	99	5	109
	Stadium III	4	4	80	88
Gesamt		319	118	87	524
Diagnosegenauigkeit des Referenzpathologen im Vergleich zum Panelpathologen		97,18%	83,9%	91,95%	489
		Übereinstimmung insgesamt in %			93,32%

5.3.3.5 Unterschied zwischen den Histologien und lokalen Stadien in Abhängigkeit vom Geschlecht

Zur Prüfung des Unterschieds in Abhängigkeit vom Geschlecht bei der Diagnosegenauigkeit wird das weibliche Geschlecht mit dem männlichen verglichen. Das weibliche Geschlecht ist in der Tabelle 53 aufgeführt.

5.3.3.5.1 Unterschied der Histologie zwischen Lokal- und Referenzpathologie in Abhängigkeit vom Geschlecht (n=1897)

Von den 1897 Patienten stimmen 1671 Diagnosen überein und 226 Diagnosen weichen voneinander ab. Die Übereinstimmung beträgt 88,1%.

Mit 0,671 besteht keine Signifikanz zur Diagnoseabweichung des Pathologen in Abhängigkeit des Geschlechts.

Die Odds Ratio liegt bei 0,942 und ist nahe 1. Das 95%-ige Konfidenzintervall geht von 0,713 bis 1,243.

Die vollständigen Daten sind in der Tabelle 52 dargestellt.

Tabelle 52: Assoziation zum Geschlecht bei der Histologie von Lokal- und Referenzpathologie im Vergleich zum männlichen Geschlecht

Geschlecht							95% Konfidenz- intervall für EXP(B)	
	Regressions- koeffizient B	Standard- fehler	Wald	df	Sig.	Exp(B)	Unterer Wert	Oberer Wert
Weiblich	-0,060	0,142	0,180	1	0,671	0,942	0,713	1,243
Konstante	-1,910	0,225	72,048	1	0,000	0,148		

5.3.3.5.2 Unterschied des lokalen Stadiums zwischen Lokal- und Referenzpathologie in Abhängigkeit vom Geschlecht (n=1815)

Von den 1815 stimmen 1588 überein. In Prozent sind es 87,5% Übereinstimmung. Die Abweichung liegt bei 227.

Mit einem p-Wert von $p=0,625$ liegt ein insignifikantes Ergebnis vor.

Die Odds Ratio beträgt 0,933. Der untere Wert des Konfidenzintervalls ist 0,076, der obere Wert 1,232.

Weitere Daten können der Tabelle 53 entnommen werden.

Tabelle 53: Assoziation zum Geschlecht beim lokalen Stadium zwischen Lokal- und Referenzpathologie im Vergleich zum männlichen Geschlecht

Geschlecht							95% Konfidenzintervall für EXP(B)	
	Regressionskoeffizient B	Standardfehler	Wald	df	Sig.	Exp(B)	Unterer Wert	Oberer Wert
Weiblich	-0,069	0,142	0,239	1	0,625	0,933	0,706	1,232
Konstante	-1,840	0,226	66,524	1	0,000	0,159		

5.3.4 Vergleich der Histologien und lokalen Stadien der Pathologen in Abhängigkeit von Patienten mit Metastasen bei der Diagnose (n=2210)

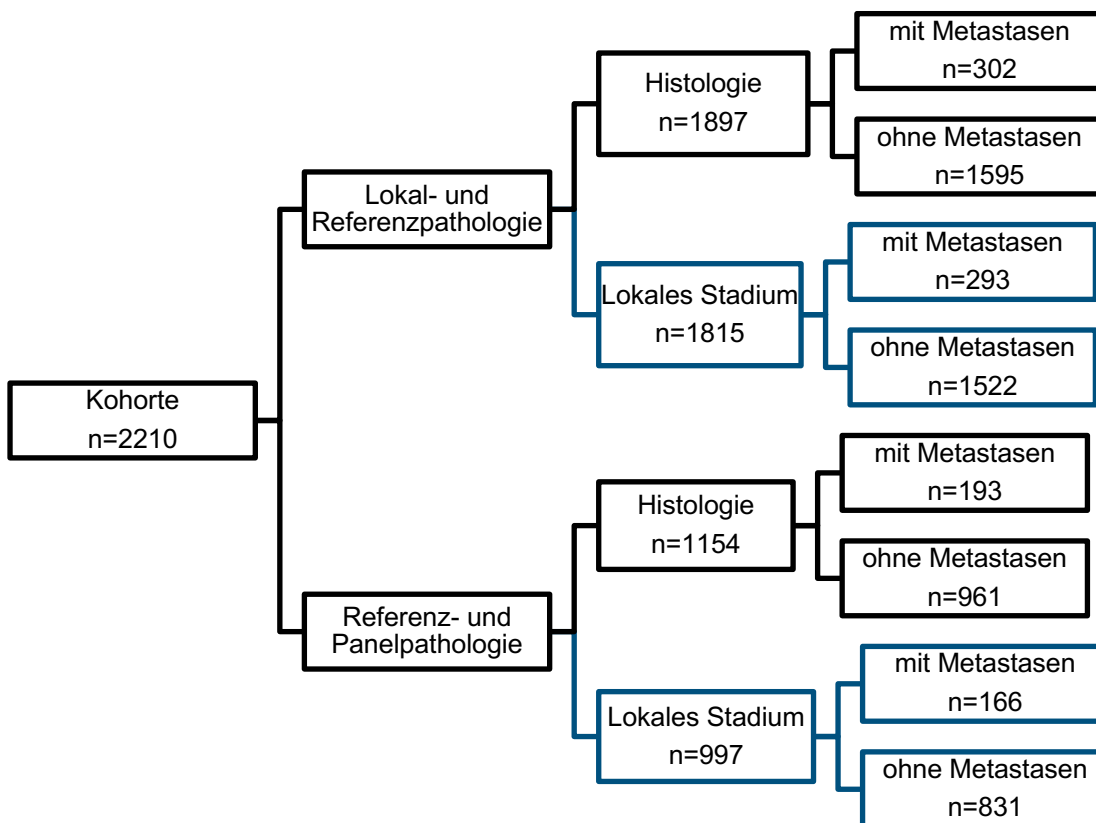


Abbildung 21: Flow Sheet zur Übersicht von Histologie und Stadium der Kohorte zwischen Lokal- und Referenzpathologie sowie Referenz- und Panelpathologie bei Metastasen bei der Diagnose

In der Analyse werden 2210 Patienten verglichen. Von diesen Patienten sind bei 350 Metastasen bei der Diagnose festgestellt worden, bei 1860 Patienten nicht.

5.3.4.1 Histologische Übereinstimmung von Lokal- und Referenzpathologie bei Patienten mit Metastasen bei der Diagnose (n=1897)

Bei dem Vergleich liegen 1897 Daten vor (siehe Abbildung 21).

302 Patienten haben Metastasen bei der Diagnose, bei denen eine Untersuchung zum Unterschied zwischen Lokal- und Referenzpathologie durchgeführt werden kann. Die Lokalpathologie stimmt zu 89,4% (n=270) mit der Referenzpathologie überein.

Ein WT liegt in 295 Diagnosen vor. Die Diagnosegenauigkeit liegt insgesamt bei 90,51% (n=267).

Keine Metastasen bei der Diagnose haben 1595 Patienten. Die Diagnosegenauigkeit liegt bei 87,9% (n=1402).

Einen WT ohne Metastasen bei der Diagnose haben 1481 Patienten. Die Übereinstimmung liegt bei 90,48% (n=1340).

Die vollständigen Daten können den folgenden Tabelle 54 - 56 entnommen werden.

Tabelle 54: Zusammenfassung zur Abweichung und mögliche Konsequenz der Histologie bei alleiniger Diagnosestellung des Lokalpathologen; Metastasen bei der Diagnose

Metastase	n	Über-	Ab-	Diagnose-	WT	Übereinstimmung	
		einstimmung	weichung	genauigkeit		n	in Prozent
		n	n	in Prozent	n	n	in Prozent
Ja	302	270	32	89,4	295	267	90,51
Nein	1595	1402	193	87,9	1481	1340	90,48

Tabelle 55: Kreuztabelle der Histologie zwischen Lokal- und Referenzpathologie mit Metastasen bei der Diagnose

	Histologie Referenzpathologie										Gesamt		
	Komplett nekrotischer WT	Epithelialer Subtyp	Stroma-reicher Subtyp	Mischtyp	Regressiver Subtyp	Fokale Anaplasie	Blastem-reicher Subtyp (präop. Chemo.)	Diffuse Anaplasie	CCSK	Rhabdoid-tumor		Anderer maligner Tumor	
Histologie Lokalpathologie	CMN	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	CPDN	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	2
	Komplett nekrotischer WT	24	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	25
	Epithelialer Subtyp	0	2	0	1	5	0	0	0	0	0	0	8
	Stroma-reicher Subtyp	0	0	10	0	2	0	0	0	0	0	0	13
	Mischtyp	1	2	4	30	22	2	2	1	0	0	0	65
	Regressiver Subtyp	7	3	0	8	118	3	0	0	0	0	0	139
	Fokale Anaplasie	0	0	0	0	1	3	0	0	0	0	0	4
	Blastem-reicher WT (primär operiert)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1
	Blastem-reicher Subtyp (präop. Chemo.)	0	1	1	1	6	0	12	2	0	0	0	23
	Diffuse Anaplasie	1	0	0	0	1	0	1	11	0	0	0	14
	CCSK	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	2
	Rhabdoidtumor	0	0	0	0	1	0	0	0	2	1	0	4
	Unklassifizierbar	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1
	Gesamt	33	8	16	41	160	8	15	14	4	1	2	302
Diagnosegenauigkeit des Lokalpathologen im Vergleich zum Referenzpathologen												270	
												72,73%	
												25,0%	
												62,5%	
												73,17%	
												73,75%	
												37,5%	
												80,0%	
												78,57%	
												50,0%	
												100,0%	
												0,0%	
Übereinstimmung insgesamt in %												89,4%	

Tabelle 56: Kreuztabelle der Histologie zwischen Lokal- und Referenzpathologie ohne Metastasen bei der Diagnose

Histologie Lokalpathologie	Histologie Referenzpathologie														Gesamt								
	CMN	CPDN	Komplett nekrotischer WT	Epithelialer Subtyp	Stroma-reicher Subtyp	Mischtyp	Regressiver Subtyp	Fokale Anaplasie	Blasen-reicher WT (primär operiert)	Blasen-reicher Subtyp (primär operiert)	Blasen-reicher Subtyp (primär operiert)	Diffuse Anaplasie	CCSK	Rhabdoid-tumor		Unklassifizierbar	Nephroblastomatose	PNET	Anderer maligner Tumor	Zystisches Nephrom	Adenom	Anderer benigner Diagnose	
CMN	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	5
CPDN	1	4	0	1	1	10	2	0	0	0	0	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	23
Komplett nekrotischer WT	0	0	16	0	0	0	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	22
Epithelialer Subtyp	0	0	0	65	2	10	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	90
Stroma-reicher Subtyp	0	0	0	92	21	16	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	137
Mischtyp	1	0	0	24	35	514	78	3	2	27	11	10	7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	713
Regressiver Subtyp	1	0	0	2	9	15	278	4	0	4	3	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	328
Fokale Anaplasie	0	0	0	1	3	1	2	8	0	1	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	18
Blasen-reicher WT (primär operiert)	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3
Blasen-reicher Subtyp (primär operiert)	0	0	0	2	2	24	16	0	0	0	0	8	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	150
Diffuse Anaplasie	0	0	0	0	0	1	3	0	0	0	0	34	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	38
CCSK	0	0	0	0	0	4	0	0	0	0	0	0	48	0	0	0	0	0	0	0	0	0	52
Rhabdoidtumor	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3
Unklassifizierbar	1	0	0	0	0	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3
Nephroblastomatose	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	6
Zystisches Nephrom	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
Adenom	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2
Anderer benigner Diagnose	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
Gesamt	9	4	26	95	148	603	402	15	4	127	61	72	1	4	17	1	1	1	1	1	3	1	1595
Diagnosegenauigkeit des Lokalpathologen im Vergleich zum Referenzpathologen	55.56%	100.0%	61.54%	68.42%	62.16%	85.24%	69.15%	53.33%	50.0%	70.87%	55.74%	66.67%	0.0%	0.0%	23.53%	0.0%	0.0%	0.0%	100.0%	0.0%	0.0%	0.0%	87.9%

5.3.4.2 Histologische Übereinstimmung von Referenz- und Panelpathologie bei Patienten mit Metastasen bei der Diagnose (n=1154)

Verglichen werden 1154 Patienten.

Es haben insgesamt 193 Patienten Metastasen bei der Diagnose. Die histologische Übereinstimmung liegt bei 95,34% (n=184). Von den Patienten mit Metastasen bei der Diagnose haben 190 einen WT. Die Übereinstimmung insgesamt beträgt 95,26% (n=181).

Keine Metastasen bei der Diagnose haben 961 Patienten. Die Übereinstimmung ist bei 96,05% (n=923).

Einen WT haben 900 Patienten mit einer durchschnittlichen Übereinstimmung von 96,44% (n=868).

Die kompletten Daten können den Tabellen 57 - 59 entnommen werden.

Tabelle 57: Zusammenfassung zur Abweichung und Konsequenz der Histologie bei Diagnosestellung des Referenzpathologen; Metastasen bei der Diagnose

Metastase	n	Über- einstimmung	Ab- weichung	Diagnose- genauigkeit	WT	Übereinstimmung	
		n	n	in Prozent	n	n	in Prozent
Ja	193	184	9	95,34	190	181	95,26
Nein	961	923	38	96,05	900	868	96,44

Tabelle 58: Kreuztabelle der Histologie zwischen Referenz- und Panelpathologie mit Metastasen bei der Diagnose

	Histologie Panelpathologie										Gesamt										
	Komplett nekrotischer WT	Epithelialer Subtyp	Stromareicher Subtyp	Mischtyp	Regressiver Subtyp	Fokale Anaplasie	Blastemreicher Subtyp (präop. Chemo.)	Diffuse Anaplasie	CCSK	Anderer maligner Tumor											
Komplett nekrotischer WT	23	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	23									
Epithelialer Subtyp	0	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4									
Stromareicher Subtyp	0	0	9	0	0	0	0	0	0	0	0	9									
Mischtyp	0	1	1	21	5	0	0	1	0	0	0	29									
Regressiver Subtyp	6	0	1	2	94	1	0	1	0	0	0	105									
Fokale Anaplasie	0	0	0	0	0	5	0	0	0	0	0	5									
Blastemreicher Subtyp (präop. Chemo.)	0	0	0	0	0	0	7	1	0	0	0	8									
Diffuse Anaplasie	0	0	0	0	0	0	0	6	0	0	0	6									
CCSK	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	2									
Anderer maligner Tumor	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	2									
Gesamt	29	5	11	23	100	6	7	9	2	2	1	193									
Diagnosegenauigkeit des Referenzpathologen im Vergleich zum Panelpathologen											79,31%	80,0%	81,82%	91,3%	94,0%	83,33%	100,0%	66,67%	100,0%	100,0%	184
											Übereinstimmung insgesamt in %										95,34%

Tabelle 59: Kreuztabelle der Histologie zwischen Referenz- und Panelpathologie ohne Metastasen bei der Diagnose

	Histologie Panelpathologie													Gesamt				
	CMN	CFDN	Komplett nekrotischer WT	Epithelialer Subtyp	Stromareicher Subtyp	Mischtyp	Regressiver Subtyp	Fokale Anaplasie	Blästenreicher WT (primär operiert)	blastemreicher Subtyp (präop. Chemo.)	Diffuse Anaplasie	CCSK	Rhabdoid-tumor		Nephroblastomatose	Anderer maligner Tumor	Adenom	
CMN	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	5
CFDN	0	1	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3
Komplett nekrotischer WT	0	0	14	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	16
Epithelialer Subtyp	0	0	0	58	0	0	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	63
Stromareicher Subtyp	0	0	0	0	90	4	2	1	1	0	0	0	0	0	0	1	0	100
Mischtyp	0	0	0	14	11	244	21	1	0	6	2	0	0	0	0	0	0	299
Regressiver Subtyp	0	0	0	8	4	7	264	4	1	1	1	0	0	0	0	0	0	291
Fokale Anaplasie	0	0	0	0	0	0	0	12	0	0	0	0	0	0	0	0	0	12
Blästenreicher WT (primär operiert)	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	3
Blästenreicher Subtyp (präop.)	0	0	0	0	1	0	6	1	0	67	0	0	2	0	0	0	0	77
Diffuse Anaplasie	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	39	0	0	0	0	0	0	40
CCSK	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	40	0	0	0	0	0	0	40
Unklassifizierbar	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	2
Nephroblastomatose	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	7	0	0	0	8
Adenom	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2
Gesamt	5	1	23	75	105	268	291	19	3	74	42	40	2	8	2	3	923	
Diagnosegenauigkeit des Referenzpathologen im Vergleich zum Panelpathologen	100,0%	100,0%	60,87%	77,33%	85,71%	91,04%	90,72%	63,16%	66,67%	90,54%	92,86%	100,0%	0,0%	87,5%	0,0%	66,67%	96,05%	
Übereinstimmung insgesamt in %																		

5.3.4.3 Übereinstimmung des lokalen Stadiums von Lokal- und Referenzpathologie bei Patienten mit Metastasen bei der Diagnose (n=1815)

Der Lokal- und Referenzpathologe hat 1815 Beurteilungen (siehe Abbildung 21) zum lokalen Stadium vorgenommen, diese werden hier verglichen. Bei 193 Patienten mit Metastasen bei der Diagnose wurde eine pathologische Diagnose gestellt. Die durchschnittliche Übereinstimmung liegt bei 81,23% (n=238). Das lokale Stadium I hat die höchste Übereinstimmung mit 85,05% (n=91). Die niedrigste Übereinstimmung liegt bei dem lokalen Stadium II mit 74,32% (n=55).

Liegen keine Metastasen bei der Diagnose (n=1522) vor, so ist die durchschnittliche Übereinstimmung bei 88,63% (n=1349).

Der Lokalpathologe schätzt bei Patienten mit Metastasen (n=55) das lokale Stadium bei einer Abweichung zu 63,64% (n=35) niedriger ein als der Referenzpathologe. Bei Patienten ohne Metastasen (n=173) ist in 64,74% (n=112) das lokale Stadium vom Lokalpathologen unterdiagnostiziert worden.

Weitere Daten können aus den folgenden Tabellen 60 - 62 entnommen werden.

Tabelle 60: Abweichung des lokalen Stadiums durch die alleinige Diagnosestellung des Lokalpathologen; Metastasen bei der Diagnose

Metastase	n	Übereinstimmung	Abweichung	Diagnosegenauigkeit in Prozent			
				insgesamt	Lokales Stadium I	Lokales Stadium II	Lokales Stadium III
Ja	293	238	55	81,23	85,05	74,32	82,14
Nein	1522	1349	173	88,63	94,57	71,81	87,37

Tabelle 61: Kreuztabelle zum lokalen Stadium zwischen Lokal- und Referenzpathologie mit Metastasen bei der Diagnose

		Lokales Stadium Referenzpathologie			Gesamt
		Stadium I	Stadium II	Stadium III	
Lokales Stadium Lokalpathologie	Stadium I	91	15	9	115
	Stadium II	11	55	11	77
	Stadium III	5	4	92	101
Gesamt		107	74	112	293
Diagnosegenauigkeit des Lokalpathologen im Vergleich zum Referenzpathologen		85,05%	74,32%	82,14%	238
		Übereinstimmung insgesamt in %			81,23%

Tabelle 62: Kreuztabelle zum lokalen Stadium zwischen Lokal- und Referenzpathologie ohne Metastasen bei der Diagnose

		Lokales Stadium Referenzpathologie			Gesamt
		Stadium I	Stadium II	Stadium III	
Lokales Stadium Lokalpathologie	Stadium I	941	88	9	1038
	Stadium II	40	242	15	297
	Stadium III	14	7	166	187
Gesamt		995	337	190	1522
Diagnosegenauigkeit des Lokalpathologen im Vergleich zum Referenzpathologen		94,57%	71,81%	87,37%	1349
		Übereinstimmung insgesamt in %			88,63%

5.3.4.4 Übereinstimmung des lokalen Stadiums von Referenz- und Panelpathologie bei Patienten mit Metastasen bei der Diagnose (n=997)

Zur Analyse des lokalen Stadiums sind 997 Patienten (siehe Abbildung 21) betrachtet worden. In der Analyse werden 166 Patienten mit Metastasen betrachtet. Im Durchschnitt liegt die Übereinstimmung bei 90,96% (n=151). Die höchste Diagnosegenauigkeit ist in Stadium III mit 95,31% (n=61).

Liegen keine Metastasen (n=831) vor, so ist der Durchschnitt der Übereinstimmungen bei 93,98% (n=781).

Das lokale Stadium mit Metastasen (n=15) ist vom Referenzpathologen in 46,67% (n=7) der Abweichungen niedriger eingestuft worden. Bei Patienten ohne Metastasen (n=50) sind 66,0% (n=33) der Abweichungen niedriger beurteilt worden.

Alle Daten können den Tabellen 63 - 65 entnommen werden.

Tabelle 63: Abweichung des lokalen Stadiums durch die Diagnosestellung des Referenzpathologen; Metastasen bei der Diagnose

Metastase	n	Übereinstimmung	Abweichung	Diagnosegenauigkeit in Prozent			
				insgesamt	Lokales Stadium I	Lokales Stadium II	Lokales Stadium III
Ja	166	151	15	90,96	90,74	85,42	95,31
Nein	831	781	50	93,98	97,46	86,34	88,54

Tabelle 64: Kreuztabelle im lokalen Stadium zwischen Referenz- und Panelpathologie zu Metastasen bei der Diagnose

		Lokales Stadium Panelpathologie			Gesamt
		Stadium I	Stadium II	Stadium III	
Lokales Stadium Referenzpathologie	Stadium I	49	4	0	53
	Stadium II	3	41	3	47
	Stadium III	2	3	61	66
Gesamt		54	48	64	166
Diagnosegenauigkeit des Referenzpathologen im Vergleich zum Panelpathologen		90,74%	85,42%	95,31%	151
		Übereinstimmung insgesamt in %			90,96%

Tabelle 65: Kreuztabelle im lokalen Stadium zwischen Referenz- und Panelpathologie ohne Metastasen bei der Diagnose

		Lokales Stadium Panelpathologie			Gesamt
		Stadium I	Stadium II	Stadium III	
Lokales Stadium Referenzpathologie	Stadium I	538	22	4	564
	Stadium II	10	158	7	175
	Stadium III	4	3	85	92
Gesamt		552	183	96	831
Diagnosegenauigkeit des Referenzpathologen im Vergleich zum Panelpathologen		97,46%	86,34%	88,54%	781
		Übereinstimmung insgesamt in %			93,98%

5.3.4.5 Unterschied zwischen den Histologien und lokalen Stadien in Abhängigkeit von Patienten mit Metastasen bei der Diagnose

Patienten ohne Metastasen werden in den Kapiteln 5.3.4.5.1 und 5.3.4.5.2 mit Patienten mit Metastasen bei unterschiedlichen Diagnosen auf eine Abhängigkeit verglichen.

5.3.4.5.1 Unterschied von Histologie zwischen Lokal- und Referenzpathologie in Abhängigkeit von Patienten mit Metastasen bei der Diagnose (n=1897)

Einbezogen werden 1897 Werte. Es stimmen in 88,1% (n=1672) überein. Unterschiedliche Beurteilungen liegen in 225 Fällen vor.

Es liegt keine Signifikanz vor (p=0,459).

Die Odds Ratio beträgt 1,162. Der untere Wert des Konfidenzintervalls beträgt 0,782, der obere Wert macht 1,726 aus. Das bedeutet, dass die Chance auf eine Übereinstimmung mit Metastasen bei der Diagnose niedriger ist.

In der Tabelle 66 sind alle Werte festgehalten.

Tabelle 66: Assoziation zu Metastasen bei der Diagnose bei der Histologie von Lokal- und Referenzpathologie im Vergleich zu keinen Metastasen bei Diagnose

Metastase							95% Konfidenz- intervall für EXP(B)	
	Regressions- koeffizientB	Standard- fehler	Wald	df	Sig.	Exp(B)	Unterer Wert	Oberer Wert
Ja	0,150	0,202	0,549	1	0,459	1,162	0,782	1,726
Konstante	-2,133	130,125	130,125	1	<0,001	0,119		

5.3.4.5.2 Unterschied des lokalen Stadiums zwischen Lokal- und Referenzpathologie in Abhängigkeit von Patienten mit Metastasen bei der Diagnose (n=1815)

Im Vergleich von dem lokalen Stadium mit Metastasen bei der Diagnose sind 1815 Werte einbezogen worden. Die Übereinstimmung liegt bei 87,4%. Es sind damit 1587 Übereinstimmungen, und 228 Fälle weichen ab.

Mit einem Signifikanzwert von $p < 0,05$ ($p < 0,001$) ist das Ergebnis signifikant.

Die Odds Ratio beträgt 0,555. Aus dem Konfidenzintervall ist abzulesen, dass die Werte eine Spannweite von 0,398 bis 0,774 haben.

In der Tabelle 67 sind weitere Werte enthalten.

Tabelle 67: Assoziation zu Metastasen bei der Diagnose beim lokalen Stadium von Lokal- und Referenzpathologie im Vergleich zu keinen Metastasen bei Diagnose

Metastase							95% Konfidenz- intervall für EXP(B)	
	Regressions- koeffizientB	Standard- fehler	Wald	df	Sig.	Exp(B)	Unterer Wert	Oberer Wert
Ja	-0,589	0,170	11,998	1	<0,001	0,555	0,398	0,774
Konstante	-1,465	0,150	95,876	1	<0,001	0,231		

5.3.5 Vergleich der Histologien und lokalen Stadien der Pathologen in Abhängigkeit von syndromalen Erkrankungen in der Familie (n=2218)

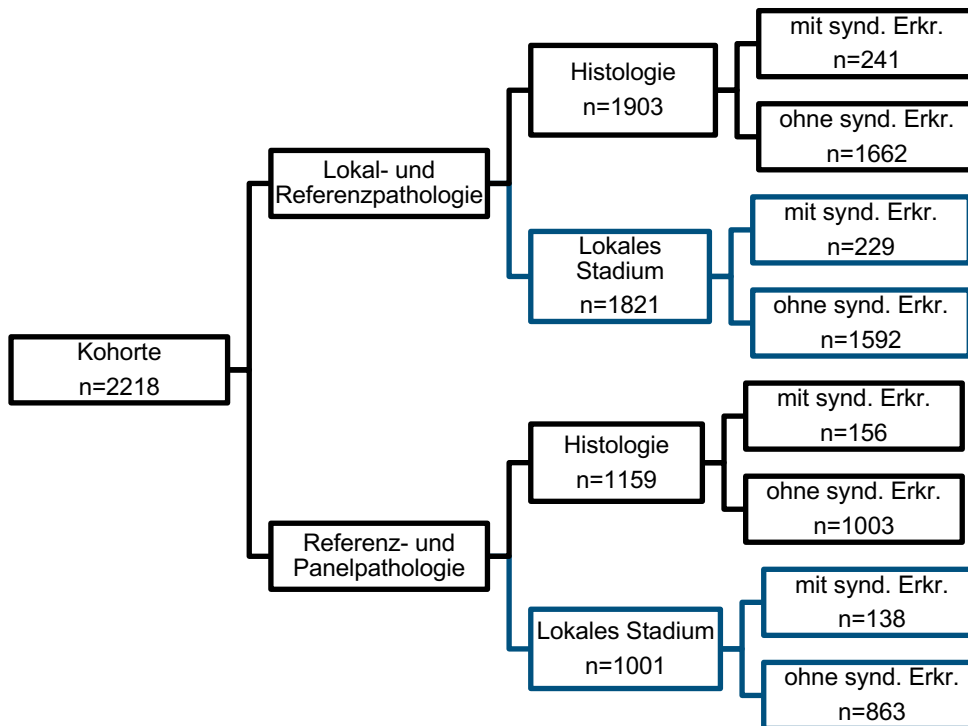


Abbildung 22: Flow Sheet zur Übersicht von Histologie und Stadium der Kohorte zwischen Lokal- und Referenzpathologie sowie Referenz- und Panelpathologie bei Patienten mit syndromalen Erkrankungen in der Familie

Zu den hier untersuchten syndromalen Erkrankungen in der Familie gehören alle Patienten, die klinische phänotypische Auffälligkeiten aufweisen oder eine molekulare Diagnostik erhalten haben, welche mit einem WT assoziiert werden. Mit zu den häufigsten Syndromen gehört das Denys-Drash-Syndrom, WAGR, Beckwith-Wiedemann Syndrom, urogenitale Fehlbildungen und eine Hemihypertrophie.

Die Gesamtpopulation beträgt 2218 Daten. Bei 281 Patienten liegen syndromale Erkrankungen vor und bei 1937 Patienten nicht. Es gibt keine fehlenden Werte.

5.3.5.1 Histologische Übereinstimmung von Lokal- und Referenzpathologie bei Patienten mit syndromalen Erkrankungen in der Familie (n=1903)

Es werden 1903 Werte einbezogen. Syndromale Erkrankungen in der Familie haben 241 Patienten. Die Übereinstimmung der Diagnosen zwischen Lokal- und Referenzpathologie liegt bei 85,48% (n=206).

Davon haben 223 einen WT. Die durchschnittliche Übereinstimmung zwischen Lokal- und Referenzpathologie beträgt 89,69% (n=200).

Die Diagnosegenauigkeit bei den 1662 Patienten ohne Syndrom beträgt 88,51% (n=1471). Von der Gesamtheit sind 1559 ein WT mit einer Übereinstimmung von 90,57% (n=1412).

Weitere Daten sind in den Tabellen 68 - 70 einzusehen.

Tabelle 68: Abweichung der Histologie bei Diagnosestellung des Lokalpathologen; syndromale Erkrankungen in der Familie

Syndromale Erkrankungen in der Familie		Über- einstimmung	Ab- weichung	Diagnose- genauigkeit	WT	Übereinstimmung	
	n	n	n	in Prozent	n	n	in Prozent
Ja	241	206	35	85,48	223	200	89,69
Nein	1662	1471	191	88,51	1559	1412	90,57

Tabelle 69: Kreuztabelle zur Histologie zwischen Lokal- und Referenzpathologie mit syndromalen Erkrankungen in der Familie

	Histologie Referenzpathologie											Gesamt			
	CMV	Komplett nekrotischer WT	Epithelialer Subtyp	Stroma-reicher Subtyp	Mischtyp	Regressiver Subtyp	Fokale Anaplasie	Blastem-reicher WT (primär operiert)	Blastem-reicher Subtyp (präop. Chemo.)	Diffuse Anaplasie	CCSK		Un-klassifizierbar	Nephroblastomatose	
CPDN	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	3
Komplett nekrotischer WT	0	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4
Epithelialer Subtyp	0	0	15	1	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	19
Stroma-reicher Subtyp	0	0	0	14	3	4	0	0	0	0	0	0	0	0	23
Mischtyp	0	0	2	5	77	11	0	0	5	2	1	1	0	0	107
Regressiver Subtyp	0	1	1	1	1	37	0	0	1	1	0	0	0	0	43
Fokale Anaplasie	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2
Blastem-reicher WT (primär operiert)	0	0	0	0	0	1	0	2	0	0	0	0	0	0	3
Blastem-reicher Subtyp (präop. Chemo.)	0	0	0	0	2	4	0	0	12	0	0	0	0	0	21
Diffuse Anaplasie	0	0	0	0	0	0	0	0	0	6	0	0	0	0	6
CCSK	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	4	0	0	0	5
Rhabdoidtumor	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
Unklassifizierbar	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
Nephroblastomatose	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2
Andere benigne Diagnose	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
Gesamt	1	4	18	24	90	56	2	2	18	9	6	3	8	241	
Diagnosegenauigkeit des Lokalpathologen im Vergleich zum Referenzpathologen	0,0%	75,0%	83,33%	58,33%	85,56%	66,07%	100,0%	0,0%	66,67%	66,67%	66,67%	0,0%	25,0%	206	
Übereinstimmung insgesamt in %														85,48%	

Tabelle 70: Kreuztabelle zur Histologie zwischen Lokal- und Referenzpathologie ohne syndromale Erkrankungen in der Familie

	Histologie Referenzpathologie													Gesamt								
	CMN	CPDN	Komplett nekrotischer WT	Epithelialer Subtyp	Stroma-reicher Subtyp	Mischtyp	Regressiver Subtyp	Fokale Anaplasie	Blastem-reicher WT (primär operiert)	Blastem-reicher Subtyp (priop. Chemo.)	Diffuse Anaplasie	CCSK	Rhabdoid-tumor		Unklassifizierbar	Nephroblastomatose	PNET	Anderer maligner Tumor	Zystisches Nephrom	Adenom	Andere benigne Diagnose	
CMN	5	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	7
CPDN	1	4	0	0	1	1	10	2	0	0	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	22
Komplett nekrotischer WT	0	0	37	0	0	0	5	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	43
Epithelialer Subtyp	0	0	0	52	0	1	9	10	0	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	79
Stroma-reicher Subtyp	0	0	0	88	0	0	18	14	0	0	0	6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	127
Mischtyp	1	0	0	24	34	469	89	5	2	24	10	9	0	1	2	0	0	0	0	0	0	673
Regressiver Subtyp	1	0	0	14	4	8	72	360	7	3	2	2	2	1	0	0	0	0	0	0	0	425
Fokale Anaplasie	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Blastem-reicher WT (primär operiert)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Blastem-reicher Subtyp (priop. Chemo.)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Diffuse Anaplasie	0	0	0	3	1	21	20	1	0	91	10	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	21
CCSK	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Rhabdoidtumor	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Unklassifizierbar	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Nephroblastomatose	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Zystisches Nephrom	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Adenom	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Gesamt	8	4	55	85	140	557	508	21	2	125	66	70	2	1	9	1	3	1	3	1	1662	
Diagnosegenauigkeit des Lokalpathologen im Vergleich zum Referenzpathologen	62,50%	100,0%	67,27%	61,18%	62,86%	84,20%	70,87%	42,86%	0,0%	72,80%	59,09%	65,71%	50,0%	0,0%	22,22%	0,0%	0,0%	100,0%	0,0%	0,0%	1471	
																						88,51%

5.3.5.2 Histologische Übereinstimmung von Referenz- und Panelpathologie bei Patienten mit syndromalen Erkrankungen in der Familie (n=1159)

Es können 1159 Patienten verglichen werden. Es sind 156 Patienten an einem Syndrom erkrankt. Die Übereinstimmung der Referenz- und Panelpathologien beträgt dabei 96,15% (n=150).

Davon sind 148 ein WT mit einer Diagnosegenauigkeit von 96,62% (n=143).

Bei 1003 Patienten liegt kein Syndrom vor. Die Diagnosegenauigkeit beträgt 95,91% (n=962).

Von den 1003 Patienten ohne syndromale Erkrankungen in der Familie machen 947 einen WT aus. Die Diagnosegenauigkeit beträgt hier 96,2% (n=911).

In der Tabelle 71 bis 73 sind die Daten tabellarisch aufgeführt.

Tabelle 71: Abweichung der Histologie bei Diagnosestellung des Referenzpathologen; syndromale Erkrankungen in der Familie

Syndromale Erkrankungen in der Familie	n	Über-	Ab-	Diagnose-	WT	Übereinstimmung	
		einstimmung	weichung	genauigkeit		n	in Prozent
	n	n	n	in Prozent	n	n	in Prozent
Ja	156	150	6	96,15	148	143	96,62
Nein	1003	962	41	95,91	947	911	96,2

Tabelle 72: Kreuztabelle zur Histologie zwischen Referenz- und Panelpathologie mit syndromalen Erkrankungen in der Familie

	Histologie Panelpathologie											Gesamt		
	Komplett nekrotischer WT	Epithelialer Subtyp	Stromareicher Subtyp	Mischttyp	Regressiver Subtyp	Fokale Anaplasie	Blastemreicher WT (primär operiert)	Blastemreicher Subtyp (präop. Chemo.)	Diffuse Anaplasie	CCSK	Nephroblastomatose		Anderer maligner Tumor	
Komplett nekrotischer WT	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2
Epithelialer Subtyp	0	14	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	15
Stromareicher Subtyp	0	0	14	0	2	0	0	0	0	0	0	0	1	17
Mischttyp	0	4	1	43	2	0	0	1	1	0	0	0	0	52
Regressiver Subtyp	1	1	1	0	38	3	0	0	1	0	0	0	0	45
Fokale Anaplasie	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	2
Blastemreicher WT (primär operiert)	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1
Blastemreicher Subtyp (präop. Chemo.)	0	0	0	0	0	0	0	10	0	0	0	0	0	10
Diffuse Anaplasie	0	0	0	0	0	0	0	0	4	0	0	0	0	4
CCSK	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	2
Unklassifizierbar	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Nephroblastomatose	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	5	5
Gesamt	3	19	16	44	43	5	1	11	6	2	5	1	156	
Diagnosegenauigkeit des Referenzpathologen im Vergleich zum Panelpathologen	66,67%	73,68%	87,5%	97,73%	88,37%	40,0%	100,0%	90,91%	66,67%	100,0%	100,0%	0,0%	150	
	Übereinstimmung insgesamt in %												96,15%	

Tabelle 73: Kreuztabelle zur Histologie zwischen Referenz- und Panelpathologie ohne syndromale Erkrankungen in der Familie

	Histologie Panelpathologie											Gesamt					
	CMN	CPDN	Komplett nekrotischer WT	Epithelialer Subtyp	Stroma-reicher Subtyp	Mischtyp	Regressiver Subtyp	Fokale Anaplasie	Blastem-reicher WT (primär operiert)	Blastem-reicher Subtyp (präop. Chemo.)	Diffuse Anaplasie		CCSK	Rhabdoid-tumor	Nephroblastomatose	Anderer maligner Tumor	Adenom
CMN	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	5
CPDN	0	1	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3
Komplett nekrotischer WT	0	0	35	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	37
Epithelialer Subtyp	0	0	0	48	0	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	52
Stroma-reicher Subtyp	0	0	0	0	85	4	0	2	1	0	0	0	0	0	0	0	92
Mischtyp	0	0	0	12	12	223	24	1	0	5	2	0	0	0	0	0	279
Regressiver Subtyp	0	0	13	1	4	9	321	2	0	1	1	0	0	0	0	0	352
Fokale Anaplasie	0	0	0	0	0	0	0	15	0	0	0	0	0	0	0	0	15
Blastem-reicher WT (primär operiert)	0	0	0	0	0	1	0	0	3	0	0	0	0	0	0	0	3
Blastem-reicher Subtyp (präop. Chemo.)	0	0	0	1	0	6	1	0	0	65	1	0	2	0	0	0	76
Diffuse Anaplasie	0	0	0	0	0	0	0	0	0	41	0	0	0	0	1	0	42
CCSK	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	40	0	0	0	0	0	40
Unklassifizierbar	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1
Nephroblastomatose	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	3
Anderer maligner Tumor	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	2
Adenom	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2
Gesamt	5	1	49	62	101	248	349	20	71	45	40	2	3	2	2	3	1003
Diagnosegenauigkeit des Referenzpathologen im Vergleich zum Panelpathologen																	
	100,0%	100,0%	71,43%	77,42%	84,16%	89,92%	91,98%	75,0%	50,0%	91,55%	100,0%	0,0%	66,67%	50,0%	66,67%	962	95,91%
Übereinstimmung insgesamt in %																	

5.3.5.3 Übereinstimmung des lokalen Stadiums von Lokal- und Referenzpathologie bei Patienten mit syndromalen Erkrankungen in der Familie (n=1821)

Es sind 1821 Patienten (siehe Abbildung 22) verglichen worden. Bei 229 Patienten mit syndromalen Erkrankungen in der Familie liegt die Diagnosegenauigkeit bei 89,96% (n=206). Die höchste Übereinstimmung liegt im Stadium I mit 93,67% (n=148) vor.

Die Übereinstimmung ohne syndromale Erkrankung (n=1592) liegt bei 87,12% (n=1387).

Bei einer Abweichung schätzt der Lokalpathologe das lokale Stadium bei Patienten mit syndromalen Erkrankungen (n=23) um 47,83% (n=11) niedriger ein als der Referenzpathologe. Bei Patienten ohne syndromale Erkrankungen (n=205) liegt die Diagnose des Lokalpathologen um 66,34% (n=136) unter der Diagnose des Referenzpathologen.

Die Tabellen 74- 76 fassen die Daten aus der Analyse zusammen.

Tabelle 74: Abweichung des lokalen Stadiums durch die Diagnosestellung des Lokalpathologen; syndromale Erkrankungen in der Familie

Syndromale Erkrankungen in der Familie	n	Übereinstimmung	Abweichung	Diagnosegenauigkeit	WT	Übereinstimmung	
		n	n	in Prozent	n	n	in Prozent
Ja	229	206	23	89,66	93,67	76,19	89,66
Nein	1592	1387	205	87,12	93,67	71,82	85,09

Tabelle 75: Kreuztabelle zum lokalen Stadium zwischen Lokal- und Referenzpathologie mit syndromalen Erkrankungen in der Familie

		Lokales Stadium Referenzpathologie			
		Stadium I	Stadium II	Stadium III	Gesamt
Lokales Stadium Lokalpathologie	Stadium I	148	8	2	158
	Stadium II	6	32	1	39
	Stadium III	4	2	26	32
Gesamt		158	42	29	229
Diagnosegenauigkeit des Lokalpathologen im Vergleich zum Referenzpathologen		93,67%	76,19%	89,66%	206
		Übereinstimmung insgesamt in %			89,96%

Tabelle 76: Kreuztabelle zum lokalen Stadium zwischen Lokal- und Referenzpathologie ohne syndromale Erkrankungen in der Familie

		Lokales Stadium Referenzpathologie			
		Stadium I	Stadium II	Stadium III	Gesamt
Lokales Stadium Lokalpathologie	Stadium I	888	95	16	999
	Stadium II	45	265	25	335
	Stadium III	15	9	234	258
Gesamt		948	369	275	1592
Diagnosegenauigkeit des Lokalpathologen im Vergleich zum Referenzpathologen		93,67%	71,82%	85,09%	1387
		Übereinstimmung insgesamt in %			87,12%

5.3.5.4 Übereinstimmung des lokalen Stadiums von Referenz- und Panelpathologie bei Patienten mit syndromalen Erkrankungen in der Familie (n=1001)

Von den 1001 Patienten haben 138 syndromale Erkrankungen in der Familie (siehe Abbildung 22). Die Übereinstimmung zwischen Referenz- und Panelpathologie liegt bei 94,2% (n=130). Die höchste Diagnosegenauigkeit liegt bei Stadium I mit 97,0% (n=97). Die niedrigste Übereinstimmung ist in Stadium II mit 83,33% (n=20).

Bei 863 Patienten liegen keine syndromalen Erkrankungen innerhalb der Familie vor. Die durchschnittliche Diagnoseübereinstimmung liegt bei 93,4% (n=806).

Bei Patienten mit syndromalen Erkrankungen hat der Referenzpathologe 50,0% (n=4) der lokalen Stadien zu niedrig eingestuft, bei Patienten ohne syndromale Erkrankungen in der Familie (n=57) sind 63,16% der lokalen Stadien niedriger als beim Panelpathologen beurteilt worden.

Weitere Ergebnisse sind tabellarisch in der Tabelle 77, 78 und 79 zusammengefasst.

Tabelle 77: Abweichung des lokalen Stadiums durch die Diagnosestellung des Referenzpathologen; syndromale Erkrankungen

Syndromale Erkrankungen in der Familie				Diagnosegenauigkeit in Prozent			
	n	Übereinstimmung	Abweichung	insgesamt	Lokales Stadium I	Lokales Stadium II	Lokales Stadium III
Ja	138	130	8	94,2	97,0	83,33	92,86
Nein	863	806	57	93,4	96,86	86,4	91,16

Tabelle 78: Kreuztabelle zum Stadium zwischen Referenz- und Panelpathologie mit syndromalen Erkrankungen in der Familie

		Lokales Stadium Panelpathologie			
		Stadium I	Stadium II	Stadium III	Gesamt
Lokales Stadium Referenzpathologie	Stadium I	97	3	1	101
	Stadium II	1	20	0	21
	Stadium III	2	1	13	16
Gesamt		100	24	14	138
Diagnosegenauigkeit des Referenzpathologen im Vergleich zum Panelpathologen		97,0%	83,33%	92,86%	130
		Übereinstimmung insgesamt in %			94,2%

Tabelle 79: Kreuztabelle zum lokalen Stadium zwischen Referenz- und Panelpathologie ohne syndromale Erkrankungen in der Familie

		Lokales Stadium Panelpathologie			
		Stadium I	Stadium II	Stadium III	Gesamt
Lokales Stadium Referenzpathologie	Stadium I	493	23	3	519
	Stadium II	12	179	10	201
	Stadium III	4	5	134	143
Gesamt		509	207	147	863
Diagnosegenauigkeit des Referenzpathologen im Vergleich zum Panelpathologen		96,86%	86,47%	91,16%	806
		Übereinstimmung insgesamt in %			93,4%

5.3.5.5 Unterschied zwischen Histologien und lokalen Stadien in Abhängigkeit von Patienten mit syndromalen Erkrankungen in der Familie

Tabellarisch (Tab. 80 und 81) sind die Patienten mit syndromalen Erkrankungen innerhalb der Familie aufgeführt im Vergleich zu den Patienten ohne syndromale Erkrankungen.

5.3.5.5.1 Unterschied der Histologie zwischen Lokal- und Referenzpathologie in Abhängigkeit von Patienten mit syndromalen Erkrankungen innerhalb der Familie (n=1903)

Im Vergleich zu anderen Syndromen sind 1903 Fälle verglichen worden. Übereinstimmen 1677 Diagnosen der Lokal- und Referenzpathologen, 226 weichen ab. Die Übereinstimmung liegt bei 88,1%.

In der Analyse liegt keine Signifikanz ($p=0,175$) der Diagnoseabweichung der Pathologen in Abhängigkeit von den syndromalen Erkrankungen innerhalb der Familie vor.

Die Odds Ratio beträgt 1,309. Das Konfidenzintervall lateralisiert in den oberen Bereich bis 1,930. Der untere Wert ist bei 0,887.

Die folgende Tabelle 80 beinhaltet die vollständigen Werte.

Tabelle 80: Assoziation zu syndromalen Erkrankungen in der Familie bei der Histologie von Lokal- und Referenzpathologie im Vergleich zu keinen syndromalen Erkrankungen

Syndromale Erkrankungen in der Familie							95% Konfidenzintervall für EXP(B)	
	Regressionskoeffizient B	Standardfehler	Wald	df	Sig.	Exp(B)	Unterer Wert	Oberer Wert
Ja	0,269	0,198	1,838	1	0,175	1,309	0,887	1,930
Konstante	-2,310	0,239	93,498	1	0,000	0,099		

5.3.5.5.2 Unterschied des lokalen Stadiums zwischen Lokal- und Referenzpathologie in Abhängigkeit von Patienten mit syndromalen Erkrankungen innerhalb der Familie (n=1821)

Im Vergleich des lokalen Stadiums mit syndromalen Erkrankungen innerhalb der Familie wurden 1821 Werte inkludiert. 87,5% (n=1593) der Diagnosen stimmen überein. In 228 Fällen weicht die Beurteilung des lokalen Stadiums der Pathologen voneinander ab.

Der p-Wert $p=0,227$ liegt nicht im Signifikanzniveau.

Die Odds Ratio liegt mit 0,755 unter 1. Das Konfidenzintervall reicht von 0,479 bis 1,191.

In der Tabelle 81 sind die Ergebnisse vollständig aufgeführt.

Tabelle 81: Assoziation zu syndromalen Erkrankungen innerhalb der Familie beim lokalen Stadium von Lokal- und Referenzpathologie im Vergleich zu keinen syndromalen Erkrankungen

Syndromale Erkrankungen in der Familie							95% Konfidenzintervall für EXP(B)	
	Regressionskoeffizient B	Standardfehler	Wald	df	Sig.	Exp(B)	Unterer Wert	Oberer Wert
Ja	-0,280	0,232	1,459	1	0,227	0,755	0,479	1,191
Konstante	-1,631	0,266	37,629	1	0,000	0,196		

5.3.6 Vergleich der Histologien und lokalen Stadien der Pathologen in Abhängigkeit von Vorerkrankungen in der Familie (n=1211)

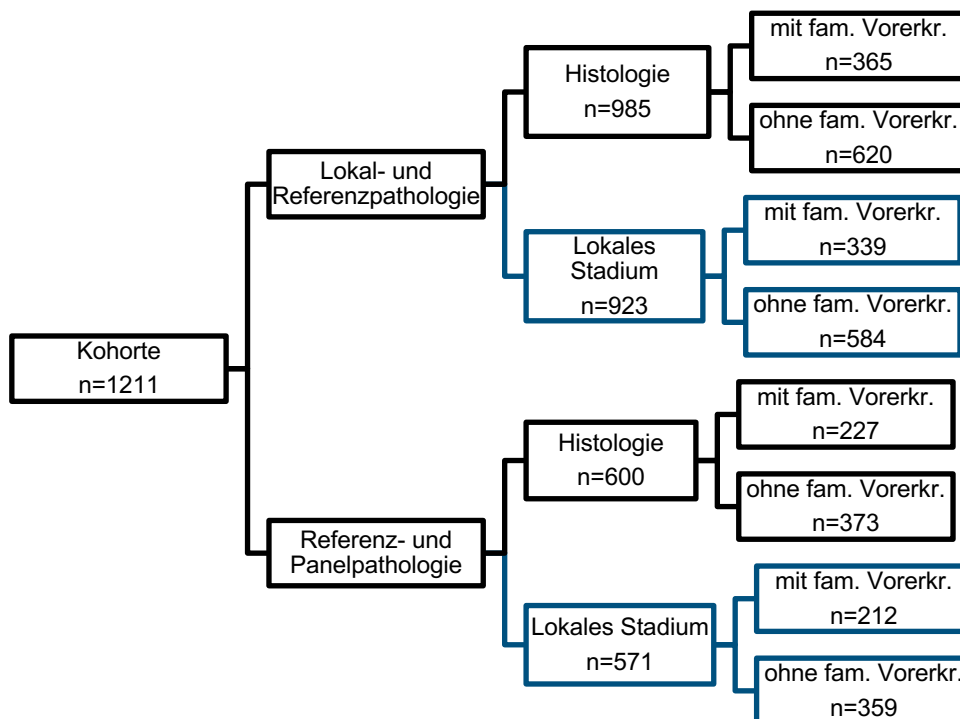


Abbildung 23: Flow Sheet zur Übersicht von Histologie und lokalem Stadium der Kohorte zwischen Lokal- und Referenzpathologie sowie Referenz- und Panelpathologie bei Patienten mit Vorerkrankungen innerhalb der Familie

Zu den Vorerkrankungen in der Familie gehören onkologische Vorerkrankungen, tumorassoziierte Mutationen, wie zum Beispiel TP53 oder BRCA, und Fehlbildungen der Niere (z.B. Hufeisenniere), aber auch Stoffwechselerkrankungen, die nicht mit einem Syndrom assoziiert sind [48, 49, 50].

Die Gesamtzahl beträgt 1211 Patienten. Keine Vorerkrankung in der Familie wurde bei 764 beschrieben. Bei 447 Patienten liegt eine Vorerkrankung in der Familie vor.

5.3.6.1 Histologische Übereinstimmung von Lokal- und Referenzpathologie bei Patienten mit Vorerkrankungen innerhalb der Familie (n=985)

Hierfür stehen 985 Daten zur Verfügung. Bei 365 Patienten liegen eine familiäre Vorerkrankungen vor. Die Übereinstimmung zwischen Lokal- und Referenzpathologie beträgt 88,49% (n=323). Davon sind 352 Patienten an einem WT erkrankt. Die liegt Diagnosegenauigkeit bei 91,19% (n=321).

Keine familiäre Vorerkrankung haben bei 620 Patienten. Insgesamt liegt die Diagnosegenauigkeit bei 88,06% (n=546). Von den 985 Patienten mit Vorerkrankungen in der Familie haben 584 einen WT. Die Übereinstimmung zwischen Lokal- und Referenzpathologie liegt bei 91,44% (n=534).

Weitere Ergebnisse sind in den Tabellen 82 - 84 aufgeführt.

Tabelle 82: Zusammenfassung der Abweichung der Histologie bei Diagnosestellung des Lokalpathologen; Vorerkrankungen in der Familie

Vor- erkrankungen in der Familie		Über- einstimmung	Ab- weichung	Diagnose- genauigkeit	WT	Übereinstimmung	
	n	n	n	in Prozent	n	n	in Prozent
Ja	365	323	42	88,49	352	321	91,19
Nein	620	546	74	88,06	584	534	91,44

Tabelle 83: Abweichung der histologischen Diagnosen zwischen der Lokal- und Referenzpathologie mit Vorerkrankungen in der Familie

	Histologie Referenzpathologie											Gesamt			
	CMN	Komplett nekrotischer WT	Epithelialer Subtyp	Stroma-reicher Subtyp	Mischtyp	Regressiver Subtyp	Fokale Anaplasie	Blastem-reicher Subtyp (präop. Chemo.)	Diffuse Anaplasie	CCSK	Rhabdoid-tumor		Un- klassifizier- bar	Nephro- blastom- atose	Adenom
CPDN	0	0	0	1	3	1	0	0	0	0	0	0	0	0	5
Komplett nekrotischer WT	0	7	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	1	0	10
Epithelialer Subtyp	0	0	11	0	1	7	0	0	0	0	0	0	0	1	20
Stromareicher Subtyp	0	0	0	27	1	4	0	0	0	1	0	0	0	0	33
Mischtyp	0	0	3	9	74	24	1	4	3	1	0	2	0	1	122
Regressiver Subtyp	1	5	2	3	5	107	2	0	1	1	0	0	0	0	127
Fokale Anaplasie	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	3
Blastemreicher WT (primär operiert)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
Blastemreicher Subtyp (präop. Chemo.)	0	0	0	1	4	3	0	19	3	0	0	0	0	0	31
Diffuse Anaplasie	0	0	0	0	0	0	0	0	8	0	0	0	0	0	8
Rhabdoidtumor	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	2
Unklassifizierbar	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
Nephroblastomatose	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1
Adenom	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
Gesamt	1	12	17	42	88	151	3	24	15	4	1	2	3	2	365
Diagnosegenauigkeit des Lokalpathologen im Vergleich zum Referenzpathologen	0,0%	58,33%	64,71%	64,29%	84,09%	70,86%	0,0%	79,17%	53,33%	0,0%	100,0%	0,0%	33,33%	0,0%	323
Übereinstimmung insgesamt in %															88,49%

Tabelle 84: Abweichung der histologischen Diagnosen zwischen der Lokal- und Referenzpathologie ohne Vorerkrankungen in der Familie

	Histologie Referenzpathologie													Gesamt				
	CMN	Komplett nekrotischer WT	Epithelialer Subtyp	Stroma-reicher Subtyp	Mischttyp	Regressiver Subtyp	Fokale Anaplasie	Blastem-reicher WT (primär operiert)	Blastem-reicher Subtyp (prop. Chemo.)	Diffuse Anaplasie	CCSK	Unklassifizierbar	Nephroblastomatose		Anderer maligner Tumor	Zystisches Nephrom	Adenom	Anderer benigner Diagnose
CMN	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
CPDN	0	0	1	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	4
Komplett nekrotischer WT	0	17	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	19
Epithelialer Subtyp	0	0	29	1	4	3	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	42
Stroma-reicher Subtyp	0	0	0	34	7	8	0	0	0	0	3	1	0	0	0	0	0	54
Mischttyp	0	1	14	16	115	40	3	2	6	2	2	0	0	0	0	0	0	207
Regressiver Subtyp	0	10	2	4	10	155	3	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	186
Fokale Anaplasie	0	0	0	2	0	3	3	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	10
Blastemreicher WT (primär operiert)	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2
Blastemreicher Subtyp (prop. Chemo.)	0	0	2	1	3	6	0	0	35	5	1	0	1	0	0	1	0	56
Diffuse Anaplasie	0	0	0	0	0	0	0	0	0	18	0	0	0	0	0	0	0	19
CCSK	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	7	0	0	0	0	0	0	7
Rhabdoidtumor	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Unklassifizierbar	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3
Nephroblastomatose	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	0	0	0	0	5
Zystisches Nephrom	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1
Adenom	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
Anderer benigner Diagnose	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
Gesamt	2	29	48	61	141	218	9	3	45	30	14	1	13	3	1	1	0	620
Diagnosegenauigkeit des Lokalpathologen im Vergleich zum Referenzpathologen																		
	50,0%	58,62%	60,42%	55,74%	81,56%	71,1%	33,33%	33,33%	77,78%	60,0%	50,0%	0,0%	23,08%	0,0%	100,0%	0,0%	0,0%	88,06%
	Übereinstimmung insgesamt in %																	

5.3.6.2 Histologische Übereinstimmung von Referenz- und Panelpathologie bei Patienten mit Vorerkrankungen innerhalb der Familie (n=600)

In dem Vergleich sind 600 Patienten einbezogen worden. Familiäre Vorerkrankungen liegen bei 227 Patienten vor. Die Übereinstimmung zwischen der Referenz- und Panelpathologie beträgt 95,59% (n=217).

In den Diagnosen der Pathologen haben 223 Patienten mit familiären Vorerkrankungen einen WT. Die Diagnosegenauigkeit beträgt 95,96% (n=214).

Liegen keine Vorerkrankungen in der Familie (n=373) vor, so umfasst die Übereinstimmung zwischen Referenz- und Panelpathologie 94,1% (n=351).

Einen WT haben 354 Patienten. Die Übereinstimmung zwischen Referenz- und Panelpathologie beträgt 94,92% (n=336).

Die Tabellen 85 bis 87 stellen weitere Ergebnisse bereit.

Tabelle 85: Zusammenfassung der Abweichung der Histologie bei Diagnosestellung des Referenzpathologen; Vorerkrankungen in der Familie

Vor- erkrankungen in der Familie		Über- einstimmung	Ab- weichung	Diagnose- genauigkeit	WT	Übereinstimmung	
	n	n	n	in Prozent	n	n	in Prozent
Ja	227	217	10	95,59	223	214	95,96
Nein	373	351	22	94,1	354	336	94,92

Tabelle 86: Abweichung der histologischen Diagnosen durch den Referenzpathologen mit Vorerkrankungen in der Familie

	Histologie Panelpathologie										Gesamt
	Komplett nekrotischer WT	Epithelialer Subtyp	Stroma-reicher Subtyp	Mischtyp	Regressiver Subtyp	Fokale Anaplasie	Blastem-reicher Subtyp (präop. Chemo.)	Diffuse Anaplasie	Nephroblastomatose	Adenom	
Komplett nekrotischer WT	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	5
Epithelialer Subtyp	0	11	0	0	0	0	0	0	0	0	11
Stromareicher Subtyp	0	0	17	1	1	0	0	0	0	0	19
Mischtyp	0	4	7	51	3	0	2	0	0	0	67
Regressiver Subtyp	5	1	1	3	87	1	0	1	0	0	99
Fokale Anaplasie	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	2
Blastemreicher Subtyp (präop. Chemo.)	0	0	0	0	0	0	11	0	0	0	11
Diffuse Anaplasie	0	0	0	0	0	0	0	8	0	0	8
Unklassifizierbar	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	2
Nephroblastomatose	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	2
Adenom	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
Gesamt	10	16	25	55	92	3	13	9	3	1	227
Diagnosegenauigkeit des Referenzpathologen im Vergleich zum Panelpathologen											217
Übereinstimmung insgesamt in %											95,59%

Tabelle 87: Abweichung der histologischen Diagnosen durch den Referenzpathologen ohne Vorerkrankungen in der Familie

	Histologie Panelpathologie											Gesamt			
	Komplett nekrotischer WT	Epithelialer Subtyp	Stroma-reicher Subtyp	Mischtyp	Regressiver Subtyp	Fokale Anaplasie	Blastem-reicher WT (primär operiert)	Blastem-reicher Subtyp (präop. Chemo.)	Diffuse Anaplasie	CCSK	Rhabdoid-tumor		Nephroblastomatose	Anderer maligner Tumor	Adenom
Komplett nekrotischer WT	16	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	17
Epithelialer Subtyp	0	23	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	26
Stroma-reicher Subtyp	0	0	36	1	1	1	1	0	0	0	0	0	1	0	41
Mischtyp	0	8	2	75	8	1	0	3	0	0	0	0	0	0	100
Regressiver Subtyp	5	1	1	5	111	2	0	1	1	0	0	0	0	0	127
Fokale Anaplasie	0	0	0	0	0	5	0	0	0	0	0	0	0	0	5
Blastem-reicher WT (primär operiert)	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	2
Blastem-reicher Subtyp (präop. Chemo.)	0	0	0	0	0	0	0	21	1	0	0	0	0	0	25
Diffuse Anaplasie	0	0	0	0	0	0	0	0	12	0	0	0	1	0	13
CCSK	0	0	0	0	0	0	0	0	8	0	0	0	0	0	8
Nephroblastomatose	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	5	0	0	0	6
Anderer maligner Tumor	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	2
Adenom	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
Gesamt	22	33	39	85	122	9	2	25	17	8	1	5	3	2	373
Diagnosegenauigkeit des Referenzpathologen im Vergleich zum Panelpathologen															
72,73%															
69,7%															
92,31%															
88,24%															
90,98%															
55,56%															
50,0%															
84,0%															
70,59%															
100,0%															
0,0%															
100,0%															
33,33%															
50,0%															
351															
Übereinstimmung insgesamt in %															
94,1%															

5.3.6.3 Übereinstimmung des lokalen Stadiums von Lokal- und Referenzpathologie bei Patienten mit Vorerkrankungen innerhalb der Familie (n=923)

Es können 923 Patienten (siehe Abbildung 23) verglichen werden. Familiäre Vorerkrankungen haben 339 Patienten. Die Übereinstimmung zwischen der Lokal- und Referenzpathologie beträgt 82,3% (n=279). Die höchste Übereinstimmung ist in Stadium I mit 89,71% (n=183).

Bestehen keine Vorerkrankungen (n=584), so liegt die Übereinstimmung zwischen Lokal- und Referenzpathologie bei 85,1% (n=497).

Der Lokalpathologe beurteilt 62,3% (n=38) die Abweichungen der lokalen Stadien niedriger als der Referenzpathologie bei Patienten mit Vorerkrankungen in der Familie (n=61). Liegen keine Vorerkrankungen in der Familie vor, liegt vom Lokalpathologen getroffene Diagnose des lokalen Stadiums um 58,62% (n=51) unter der Beurteilung des Referenzpathologen.

Die folgenden Tabellen 88, 89 und 90 beinhalten weitere Ergebnisse.

Tabelle 88: Zusammenfassung der Abweichung des lokalen Stadiums durch die Diagnosestellung des Lokalpathologen; Vorerkrankungen in der Familie

Vor- erkrankungen in der Familie				Diagnosegenauigkeit in Prozent			
	n	Überein- stimmung	Ab- weichung	insgesamt	Lokales Stadium I	Lokales Stadium II	Lokales Stadium III
Ja	339	279	60	82,3	89,71	62,82	82,46
Nein	584	497	87	85,1	91,28	65,45	84,11

Tabelle 89: Kreuztabelle zum lokalen Stadium zwischen Lokal- und Referenzpathologie bei Vorerkrankungen in der Familie

		Lokales Stadium Referenzpathologie			
		Stadium I	Stadium II	Stadium III	Gesamt
Lokales Stadium Lokalpathologie	Stadium I	183	28	3	214
	Stadium II	17	49	7	73
	Stadium III	4	1	47	52
Gesamt		204	78	57	339
Diagnosegenauigkeit des Lokalpathologen im Vergleich zum Referenzpathologen		89,71%	62,82%	82,46%	279
		Übereinstimmung insgesamt in %			82,3%

Tabelle 90: Kreuztabelle zum lokalen Stadium zwischen Lokal- und Referenzpathologie ohne Vorerkrankungen in der Familie

		Lokales Stadium Referenzpathologie			
		Stadium I	Stadium II	Stadium III	Gesamt
Lokales Stadium Lokalpathologie	Stadium I	335	34	10	379
	Stadium II	21	72	7	100
	Stadium III	11	4	90	105
Gesamt		367	110	107	584
Diagnosegenauigkeit des Lokalpathologen im Vergleich zum Referenzpathologen		91,28%	65,45%	84,11%	497
		Übereinstimmung insgesamt in %			85,1%

5.3.6.4 Übereinstimmung des lokalen Stadiums von Referenz- und Panelpathologie bei Patienten mit Vorerkrankungen innerhalb der Familie (n=571)

Insgesamt konnten 571 Patienten (siehe Abbildung 23) zwischen den Referenz- und Panelpathologien verglichen werden. Vorerkrankungen in der Familie haben 212 Patienten. Die Diagnosegenauigkeit zwischen Referenz- und Panelpathologie beträgt 93,4% (n=198). Die höchste Übereinstimmung zwischen der Referenz- und Panelpathologie ist in Stadium I mit 96,18% (n=126).

Bei 359 Patienten liegen keine Vorerkrankungen in der Familie vor. Die Übereinstimmung der Diagnosen zwischen Referenz- und Panelpathologie beträgt 92,76% (n=333).

Das lokale Stadium wird vom Referenzpathologe im Vergleich zum Panelpathologen in 50,0% (n=7) der Abweichungen bei Patienten mit Vorerkrankungen in der Familie (n=14) unterdiagnostiziert. Bei Patienten ohne Vorerkrankungen sind 57,69% (n=15) der lokalen Stadien (n=26) vom Referenzpathologen niedriger beurteilt worden.

Die Tabellen 91 - 93 fassen die Daten der Analyse zusammen.

Tabelle 91: Zusammenfassung der Abweichung des lokalen Stadiums durch die Diagnosestellung des Referenzpathologen; Vorerkrankungen in der Familie

Vor- erkrankungen in der Familie				Diagnosegenauigkeit in Prozent			
	n	Übereinstimmung	Abweichung	insgesamt	Lokales Stadium I	Lokales Stadium II	Lokales Stadium III
Ja	212	198	14	93,4	96,18	89,36	88,24
Nein	359	333	26	92,76	95,52	84,93	92,06

Tabelle 92: Kreuztabelle zum lokalen Stadium zwischen Referenz- und Panelpathologie bei Vorerkrankungen in der Familie

		Lokales Stadium Panelpathologie			
		Stadium I	Stadium II	Stadium III	Gesamt
Lokales Stadium Referenzpathologie	Stadium I	126	3	2	131
	Stadium II	3	42	2	47
	Stadium III	2	2	30	34
Gesamt		131	47	34	212
Diagnosegenauigkeit des Referenzpathologen im Vergleich zum Panelpathologen		96,18%	89,36%	88,24%	198
		Übereinstimmung insgesamt in %			93,40%

Tabelle 93: Kreuztabelle zum lokalen Stadium zwischen Referenz- und Panelpathologie ohne Vorerkrankungen in der Familie

		Lokales Stadium Panelpathologie			
		Stadium I	Stadium II	Stadium III	Gesamt
Lokales Stadium Referenzpathologie	Stadium I	213	10	2	225
	Stadium II	6	62	3	71
	Stadium III	4	1	58	63
Gesamt		223	73	63	359
Diagnosegenauigkeit des Referenzpathologen im Vergleich zum Panelpathologen		95,52%	84,93%	92,06%	333
		Übereinstimmung insgesamt in %			92,76%

5.3.6.5 Unterschied zwischen Histologien und lokalen Stadien in Abhängigkeit von Patienten mit Vorerkrankungen in der Familie

Um einen möglichen Unterschied der Diagnosegenauigkeit der Lokal- und Referenzpathologen in Abhängigkeit von Patienten mit Vorerkrankungen in der Familie festzustellen, werden die Patienten mit und ohne Vorerkrankungen in der Familie verglichen.

5.3.6.5.1 Unterschied von Histologie zwischen Lokal- und Referenzpathologie in Abhängigkeit der Vorerkrankungen innerhalb der Familie (n=985)

Bei der Prüfung der Assoziation von Vorerkrankungen der Familie sind 985 Werte einbezogen worden. Die Übereinstimmung in Histologie und Stadium beträgt 88,2% (n=869). Zu unterschiedlichen Befunden sind die Lokal- und Referenzpathologen in 116 Fällen gekommen.

Die Abweichung ist insignifikant ($p=0,840$).

Die Odds Ratio ist 0,959. Der untere Wert des Odds Ratio beträgt 0,641 und der obere Wert 1,435.

In der Tabelle 94 ist die Analyse dargestellt.

Tabelle 94: Unterschied in der Histologie zwischen Lokal- und Referenzpathologie bei Patienten in Abhängigkeit von Vorerkrankungen innerhalb der Familie im Vergleich zu keinen Vorerkrankungen

Vor- erkrankungen in der Familie							95% Konfidenz- intervall für EXP(B)	
	Regressions- koeffizientB	Standard- fehler	Wald	df	Sig.	Exp(B)	Unterer Wert	Oberer Wert
Ja	-0,041	0,206	0,041	1	0,840	0,959	0,641	1,435
Konstante	-1,957	0,297	43,386	1	0,000	0,141		

5.3.6.5.2 Unterschied vom lokalen Stadium zwischen Lokal- und Referenzpathologie in Abhängigkeit der Vorerkrankungen innerhalb der Familie (n=923)

In die Analyse sind 923 Fälle einbezogen worden. In 776 Fällen kommen die Pathologen zum gleichen Ergebnis, während sie in 147 Fällen voneinander abweichen. Das entspricht einer Übereinstimmung der Diagnose der Pathologen in Abhängigkeit von Vorerkrankungen innerhalb der Familie von 84,1%.

Es liegt kein signifikanter Unterschied vor ($p=0,263$). Die Odds Ratio beträgt 1,229. Das 95%-Konfidenzintervall reicht von 0,857 bis 1,761.

Weitere Daten können aus der Tabelle 95 entnommen werden.

Tabelle 95: Unterschied beim lokalen Stadium zwischen Lokal- und Referenzpathologie in Abhängigkeit von Patienten mit Vorerkrankungen innerhalb der Familie im Vergleich zu keinen Vorerkrankungen

Vor- erkrankungen in der Familie							95% Konfidenz- intervall für EXP(B)	
	Regressions- koeffizientB	Standard- fehler	Wald	df	Sig.	Exp(B)	Unterer Wert	Oberer Wert
Ja	0,206	0,184	1,255	1	0,263	1,229	0,857	1,761
Konstante	-1,948	0,273	51,115	1	0,000	0,142		

5.3.7 Vergleich der Histologien und lokalen Stadien der Pathologen in Abhängigkeit des Allgemeinzustands der Patienten (n=2152)

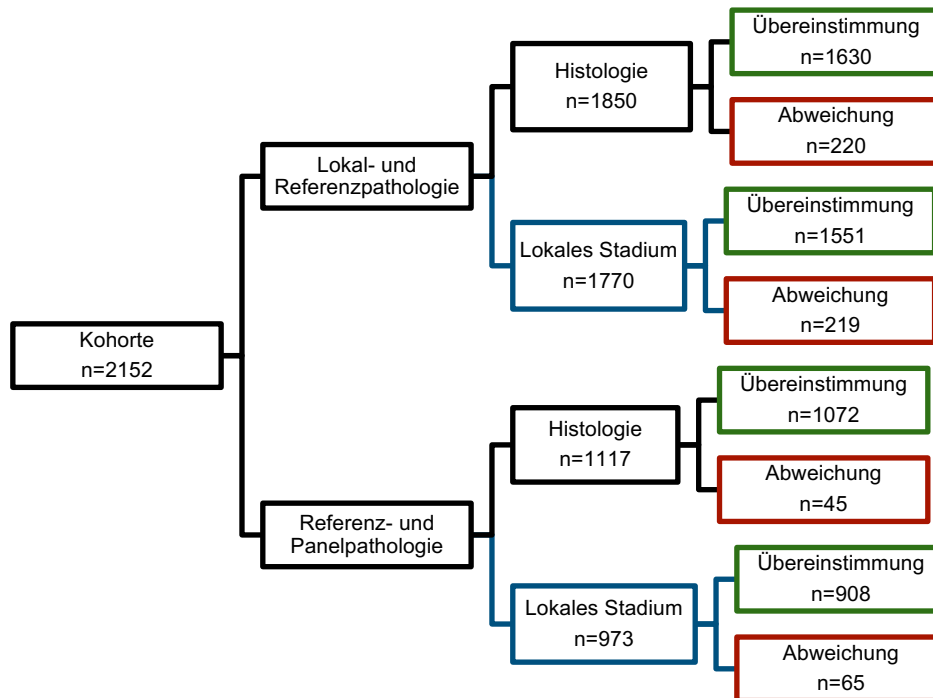


Abbildung 24: Flow Sheet zur Übersicht von Histologie und lokalem Stadium der Kohorte zwischen Lokal- und Referenzpathologie sowie Referenz- und Panelpathologie bezogen auf den Allgemeinzustand des Patienten

Der Allgemeinzustand (AZ) wurde bei 2151 von 2218 Patienten in dem Datensatz dokumentiert. Der AZ wird in fünf Gruppen unterteilt. Die „normale Aktivität ohne Beeinträchtigung“ umfasst die größte Gruppe mit 1009 Patienten. Danach kommen 848 „Patienten mit geringer Beeinträchtigung“. Die Gruppe der „altersentsprechenden Aktivität jedoch stark eingeschränkt“ umfasst 250 Patienten. In der Gruppe „bettlägerig“ befinden sich 34 Patienten und „schwerst krank“ sind 11 Patienten.

5.3.7.1 Histologische Übereinstimmung von Lokal- und Referenzpathologie beim Allgemeinzustand der Patienten (n=1850)

Für den Vergleich liegen 1850 pathologische Daten vor. Die Übereinstimmung insgesamt beträgt 88,1% (n=1630). Eine Abweichung der Diagnose liegt in 11,9% (n=220) vor. Die niedrigste Übereinstimmung befindet sich in der Gruppe der Patienten mit „normaler Aktivität ohne

Beeinträchtigung“ mit 87,2% (n=744). Die höchste Übereinstimmung der Diagnosen ist bei den „schwerst kranken Patienten“ mit 100,0% (n=10) erreicht worden.

Anbei in der Tabelle 96 ist die Analyse zusammengefasst.

Tabelle 96: Kreuztabelle zur histologischen Übereinstimmung beim AZ von Lokal- und Referenzpathologie

			Über- einstimmung	Abweichung	Gesamt	
Allgemeinzustand	Normale Aktivität, keine Beeinträchtigung	Anzahl	744	109	853	
		% von Allgemeinzustand	87,2%	12,8%	100,0%	
	Geringe Beeinträchtigung	Anzahl	655	84	739	
		% von Allgemeinzustand	88,6%	11,4%	100,0%	
	Altersentsprechende Aktivität, stark eingeschränkt	Anzahl	191	25	216	
		% von Allgemeinzustand	88,4%	11,6%	100,0%	
	Bettlägerig	Anzahl	30	2	32	
		% von Allgemeinzustand	93,8%	6,3%	100,0%	
	Schwerst krank	Anzahl	10	0	10	
		% von Allgemeinzustand	100,0%	0,0%	100,0%	
	Gesamt		Anzahl	1630	220	1850
			% von Allgemeinzustand	88,1%	11,9%	100,0%

5.3.7.2 Histologische Übereinstimmung von Referenz- und Panelpathologie beim Allgemeinzustand der Patienten (n=1117)

Für die Analyse wurden 1117 Daten verwendet. Die Diagnosegenauigkeit zwischen Referenz- und Panelpathologie liegt bei 95,1% (n=1408). In 4,0% (n=45) der Diagnosen kommen die Referenz- und Panelpathologien auf unterschiedliche Histologien. Die höchste Übereinstimmung bei der Histologie ist bei den Patienten mit „geringer Beeinträchtigung“ mit 96,5% (n=658), gefolgt von den Patienten mit "normaler Aktivität ohne Beeinträchtigung“ mit 96,0% (n=499) Übereinstimmung. Die niedrigste Übereinstimmung der Histologie ist bei den „schwerst kranken“ Patienten mit 75,0% (n=3) zu verzeichnen.

Die vollständigen Werte sind in der Tabelle 97 mit inbegriffen.

Tabelle 97: Kreuztabelle zur histologischen Übereinstimmung beim AZ von Referenz- und Panelpathologie

			Über- einstimmung	Abweichung	Gesamt	
Allgemeinzustand	Normale Aktivität, keine Beeinträchtigung	Anzahl	499	21	520	
		% von Allgemeinzustand	96,0%	4,0%	100,0%	
	Geringe Beeinträchtigung	Anzahl	436	16	452	
		% von Allgemeinzustand	96,5%	3,5%	100,0%	
	Altersentsprechende Aktivität, stark eingeschränkt	Anzahl	120	5	125	
		% von Allgemeinzustand	96,0%	4,0%	100,0%	
	Bettlägerig	Anzahl	14	2	16	
		% von Allgemeinzustand	87,5%	12,5%	100,0%	
	Schwerst krank	Anzahl	3	1	4	
		% von Allgemeinzustand	75,0%	25,0%	100,0%	
	Gesamt		Anzahl	1072	45	1117
			% von Allgemeinzustand	96,0%	4,0%	100,0%

5.3.7.3 Übereinstimmung des lokalen Stadiums zwischen Lokal- und Referenzpathologie beim Allgemeinzustand der Patienten (n=1770)

Die Übereinstimmung zwischen Lokal- und Referenzpathologie (n=1770) (siehe Abbildung 24) zum lokalen Stadium beträgt 87,6% (n=1551). Die niedrigste Stadiumgenauigkeit ist bei den „schwerst kranken Patienten“ mit 77,8% (n=7), die höchste Übereinstimmung des lokalen Stadiums mit 90,5% (n=737) ist bei den „Patienten mit normaler Aktivität ohne Beeinträchtigung“.

Die Analyse ist in der Tabelle 98 aufgeführt.

Tabelle 98: Kreuztabelle zur Übereinstimmung des lokalen Stadiums beim AZ von Lokal- und Referenzpathologie

			Über- einstimmung	Abweichung	Gesamt	
Allgemeinzustand	Normale Aktivität, keine Beeinträchtigung	Anzahl	737	77	814	
		% von Allgemeinzustand	90,5%	9,5%	100,0%	
	Geringe Beeinträchtigung	Anzahl	602	105	707	
		% von Allgemeinzustand	85,1%	14,9%	100,0%	
	Altersentsprechende Aktivität, stark eingeschränkt	Anzahl	180	30	210	
		% von Allgemeinzustand	85,7%	14,3%	100,0%	
	Bettlägerig	Anzahl	25	5	30	
		% von Allgemeinzustand	83,3%	16,7%	100,0%	
	Schwerst krank	Anzahl	7	2	9	
		% von Allgemeinzustand	77,8%	22,2%	100,0%	
	Gesamt		Anzahl	1551	219	1770
			% von Allgemeinzustand	87,6%	12,4%	100,0%

5.3.7.4 Übereinstimmung des lokalen Stadiums von Referenz- und Panelpathologie beim Allgemeinzustand der Patienten (n=973)

In der Analyse sind 973 Patienten (siehe Abbildung 24) einbezogen worden. Im Durchschnitt liegt die Übereinstimmung des lokalen Stadiums bei 93,3% (n=908). Die höchste lokale Stadiumgenauigkeit mit 100% (n=3) ist bei den "schwerst kranken Patienten", die niedrigste Diagnosegenauigkeit beim lokalen Stadium ist bei den Patienten „mit geringer Beeinträchtigung“ mit 92,3% (n=360).

Die Analyse kann der Tabelle 99 entnommen werden.

Tabelle 99: Kreuztabelle zur Übereinstimmung des lokalen Stadiums beim AZ von Referenz- und Panelpathologie

			Über- einstimmung	Abweichung	Gesamt
Allgemeinzustand	Normale Aktivität, keine Beeinträchtigung	Anzahl	427	28	455
		% von Allgemeinzustand	93,8%	6,2%	100,0%
	Geringe Beeinträchtigung	Anzahl	360	30	390
		% von Allgemeinzustand	92,3%	7,7%	100,0%
	Altersentsprechende Aktivität, stark eingeschränkt	Anzahl	105	6	111
		% von Allgemeinzustand	94,6%	5,4%	100,0%
	Bettlägerig	Anzahl	13	1	14
		% von Allgemeinzustand	92,9%	7,1%	100,0%
	Schwerst krank	Anzahl	3	0	3
		% von Allgemeinzustand	100,0%	0,0%	100,0%
Gesamt		Anzahl	908	65	973
		% von Allgemeinzustand	93,3%	6,7%	100,0%

5.3.8 Vergleich der Histologien und lokalen Stadien der Pathologen beim Diagnosejahr (n=2215)

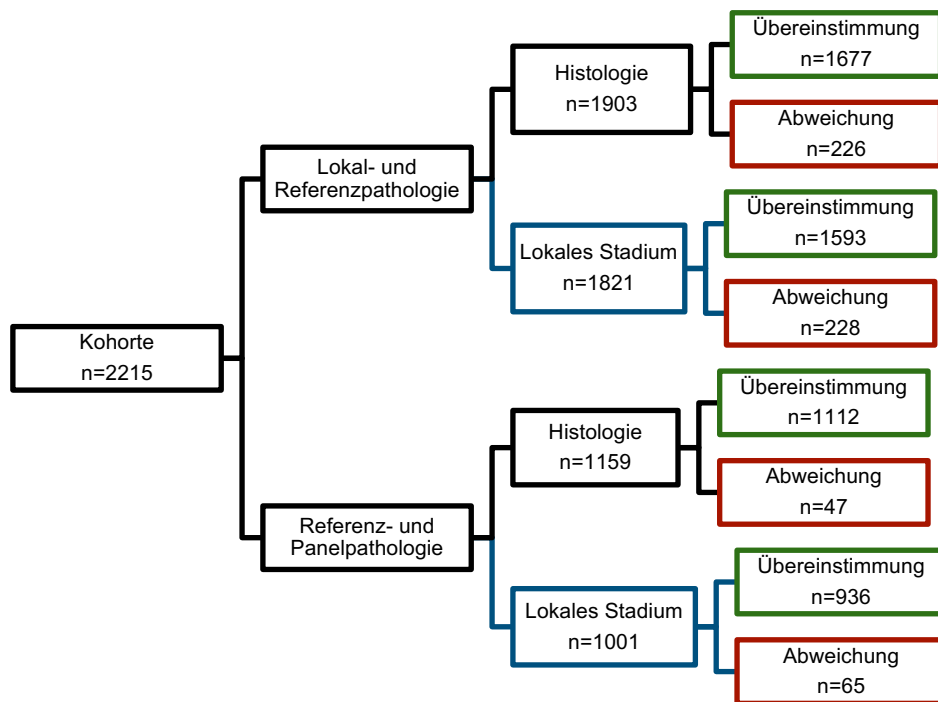


Abbildung 25: Flow Sheet zur Übersicht von Histologie und Stadium der Kohorte zwischen Lokal- und Referenzpathologie sowie Referenz- und Panelpathologie beim Diagnosejahr

Insgesamt liegen 2215 Patientendaten zum Diagnosejahr vor. In den Jahren 1989 (63), 1990 (82) und 2018 (19) liegt die Anzahl an Patienten <100, die übrigen Werte schwanken zwischen 102 (Jahr 1991) und 146 (Jahr 2015) Patienten.

Im Vergleich zwischen Lokal- und Referenzpathologen wurden die Patienten ab dem Jahr 1989 bis zum Jahre 2018 beurteilt.

Zwischen dem Referenz- und Panelpathologen werden die Jahre 1994 bis 2017 verglichen; für 2018 liegen keine Werte vor.

5.3.8.1 Histologische Übereinstimmung von Lokal- und Referenzpathologie beim Diagnosejahr (n=1903)

Über 29 Jahren werden 1903 histologische Diagnosen von Lokal- und Referenzpathologie verglichen. Bei 88,1% (n=1677) sind sich die Lokal- und Referenzpathologien einig und in 11,9% (n=226) variiert ihre histologische Diagnose. Die niedrigste Gesamtzahl an histologischen Diagnosen mit 5 Fällen im Jahre 2018 ist gefolgt von 32 Fällen im Jahre 1990. Die höchste Gesamtzahl an Diagnosen erfolgt im Jahre 1995 mit 88 Patienten. Die Fehldiagnosen des Lokalpathologen schwanken zwischen 4,6% (n=3) (1992 Diagnosejahr) bis 19,7% (n=18) 1997.

Alle weiteren Werte können der Abbildung 26 und Tabelle 100 entnommen werden.

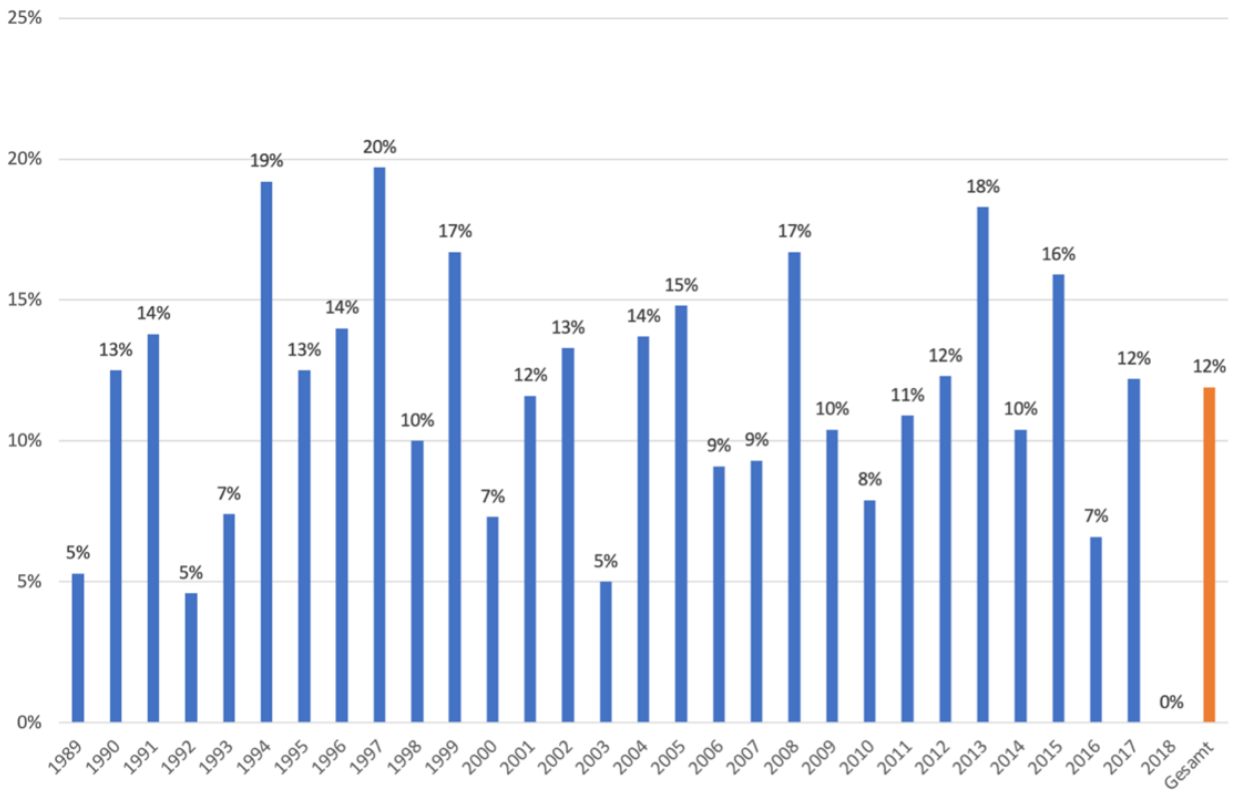


Abbildung 26: Prozentuale grafische Darstellung der Abweichung bei der histologischen Diagnose zwischen Lokal- und Referenzpathologen beim Diagnosejahr

Tabelle 100: Prozentuale unterschiedliche histologische Diagnose des Lokalpathologen im Vergleich mit dem Referenzpathologen beim Diagnosejahr

		Über- einstimmung	Abweichung	Gesamt	
Diagnosejahr	1989	Anzahl	36	2	38
		% von Diagnosejahr	94,7%	5,3%	100,0%
	1990	Anzahl	28	4	32
		% von Diagnosejahr	87,5%	12,5%	100,0%
	1991	Anzahl	50	8	58
		% von Diagnosejahr	86,2%	13,8%	100,0%
	1992	Anzahl	62	3	65
		% von Diagnosejahr	95,4%	4,6%	100,0%
	1993	Anzahl	63	5	68
		% von Diagnosejahr	92,6%	7,4%	100,0%
	1994	Anzahl	59	14	73
		% von Diagnosejahr	80,8%	19,2%	100,0%
	1995	Anzahl	77	11	88
		% von Diagnosejahr	87,5%	12,5%	100,0%
	1996	Anzahl	74	12	86
		% von Diagnosejahr	86,0%	14,0%	100,0%
	1997	Anzahl	61	15	76
		% von Diagnosejahr	80,3%	19,7%	100,0%
	1998	Anzahl	63	7	70
		% von Diagnosejahr	90,0%	10,0%	100,0%
	1999	Anzahl	60	12	72
		% von Diagnosejahr	83,3%	16,7%	100,0%
	2000	Anzahl	76	6	82
		% von Diagnosejahr	92,7%	7,3%	100,0%
	2001	Anzahl	61	8	69
		% von Diagnosejahr	88,4%	11,6%	100,0%
	2002	Anzahl	65	10	75
		% von Diagnosejahr	86,7%	13,3%	100,0%
	2003	Anzahl	57	3	60
		% von Diagnosejahr	95,0%	5,0%	100,0%
	2004	Anzahl	63	10	73
		% von Diagnosejahr	86,3%	13,7%	100,0%
	2005	Anzahl	46	8	54
		% von Diagnosejahr	85,2%	14,8%	100,0%
	2006	Anzahl	60	6	66
		% von Diagnosejahr	90,9%	9,1%	100,0%
	2007	Anzahl	68	7	75
		% von Diagnosejahr	90,7%	9,3%	100,0%
	2008	Anzahl	50	10	60
		% von Diagnosejahr	83,3%	16,7%	100,0%
2009	Anzahl	69	8	77	
	% von Diagnosejahr	89,6%	10,4%	100,0%	
2010	Anzahl	58	5	63	
	% von Diagnosejahr	92,1%	7,9%	100,0%	
2011	Anzahl	57	7	64	
	% von Diagnosejahr	89,1%	10,9%	100,0%	
2012	Anzahl	64	9	73	
	% von Diagnosejahr	87,7%	12,3%	100,0%	
2013	Anzahl	49	11	60	
	% von Diagnosejahr	81,7%	18,3%	100,0%	
2014	Anzahl	43	5	48	
	% von Diagnosejahr	89,6%	10,4%	100,0%	
2015	Anzahl	53	10	63	
	% von Diagnosejahr	84,1%	15,9%	100,0%	
2016	Anzahl	57	4	61	
	% von Diagnosejahr	93,4%	6,6%	100,0%	
2017	Anzahl	43	6	49	
	% von Diagnosejahr	87,8%	12,2%	100,0%	
2018	Anzahl	5	0	5	
	% von Diagnosejahr	100,0%	0,0%	100,0%	
Gesamt	Anzahl	1677	226	1903	
	% von Diagnosejahr	88,1%	11,9%	100,0%	

5.3.8.2 Histologische Übereinstimmung von Referenz- und Panelpathologie beim Diagnosejahr (n=1156)

In dem Zeitraum von 23 Jahren sind 1156 Histologien von Referenz- und Panelpathologie verglichen worden. Die Diagnosen stimmen zu 95,9% (n=1112) überein, in 4,1% (n=47) weicht die Diagnose der Referenz- und Panelpathologen voneinander ab.

Der Unterschied der Diagnosen hat eine Spannweite von 0,0% (1994, 1997, 2011 bis 2017) bis 12,8% (2005).

Nach der niedrigsten Übereinstimmung von 87,2% (n=41) im Jahre 2005, sinkt die Fehlerrate des Referenzpathologen stetig. Bis zum Jahre 2009 liegen die Fehldiagnosen bei 7,3% (n=4). Ab dem Jahre 2011 liegt sind keine Fehldiagnosen (n=0) für 7 Jahre dokumentiert worden.

Weitere Werte sind der folgenden Abbildung 27 und Tabelle 101 zu entnehmen.

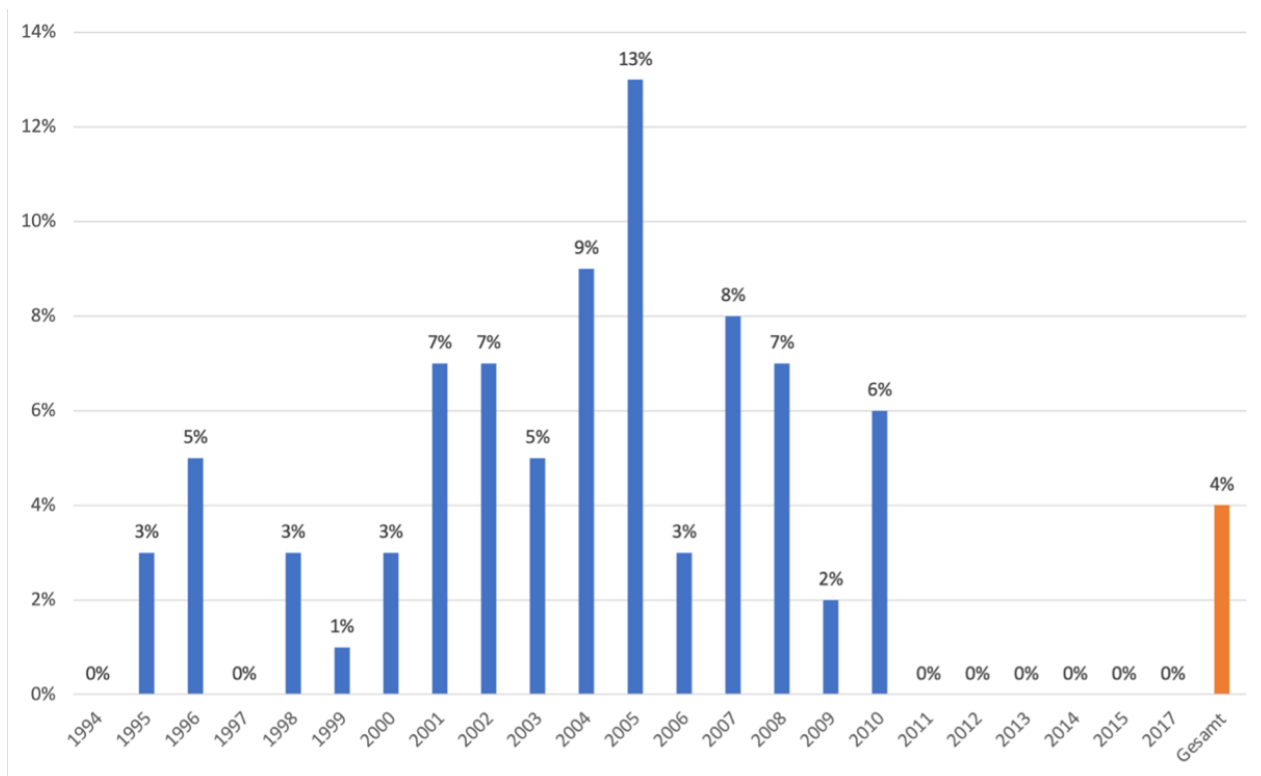


Abbildung 27: Prozentuale grafische Darstellung der Abweichung bei der histologischen Diagnose zwischen Referenz- und Panelpathologen beim Diagnosejahr

Tabelle 101: Prozentuale unterschiedliche histologische Diagnose des Referenzpathologen im Vergleich mit dem Panelpathologen beim Diagnosejahr

		Über- einstimmung	Abweichung	Gesamt	
Diagnosejahr	1994	Anzahl	50	0	50
		% von Diagnosejahr	100,0%	0,0%	100,0%
	1995	Anzahl	83	3	86
		% von Diagnosejahr	96,5%	3,5%	100,0%
	1996	Anzahl	78	4	82
		% von Diagnosejahr	95,1%	4,9%	100,0%
	1997	Anzahl	73	0	73
		% von Diagnosejahr	100,0%	0,0%	100,0%
	1998	Anzahl	65	2	67
		% von Diagnosejahr	97,0%	3,0%	100,0%
	1999	Anzahl	68	1	69
		% von Diagnosejahr	98,6%	1,4%	100,0%
	2000	Anzahl	62	2	64
		% von Diagnosejahr	96,9%	3,1%	100,0%
	2001	Anzahl	40	3	43
		% von Diagnosejahr	93,0%	7,0%	100,0%
	2002	Anzahl	43	3	46
		% von Diagnosejahr	93,5%	6,5%	100,0%
	2003	Anzahl	35	2	37
		% von Diagnosejahr	94,6%	5,4%	100,0%
	2004	Anzahl	50	5	55
		% von Diagnosejahr	90,9%	9,1%	100,0%
	2005	Anzahl	41	6	47
		% von Diagnosejahr	87,2%	12,8%	100,0%
	2006	Anzahl	60	2	62
		% von Diagnosejahr	96,8%	3,2%	100,0%
	2007	Anzahl	65	6	71
		% von Diagnosejahr	91,5%	8,5%	100,0%
	2008	Anzahl	51	4	55
		% von Diagnosejahr	92,7%	7,3%	100,0%
	2009	Anzahl	41	1	42
		% von Diagnosejahr	97,6%	2,4%	100,0%
	2010	Anzahl	48	3	51
		% von Diagnosejahr	94,1%	5,9%	100,0%
2011	Anzahl	49	0	49	
	% von Diagnosejahr	100,0%	0,0%	100,0%	
2012	Anzahl	48	0	48	
	% von Diagnosejahr	100,0%	0,0%	100,0%	
2013	Anzahl	1	0	1	
	% von Diagnosejahr	100,0%	0,0%	100,0%	
2014	Anzahl	5	0	5	
	% von Diagnosejahr	100,0%	0,0%	100,0%	
2015	Anzahl	55	0	55	
	% von Diagnosejahr	100,0%	0,0%	100,0%	
2017	Anzahl	1	0	1	
	% von Diagnosejahr	100,0%	0,0%	100,0%	
Gesamt		Anzahl	1112	47	1159
		% von Diagnosejahr	95,9%	4,1%	100,0%

5.3.8.3 Übereinstimmung des lokalen Stadiums von Lokal- und Referenzpathologie beim Diagnosejahr (n=1821)

Von 1989 bis 2018 sind 1821 Daten (siehe Abbildung 25) zu den lokalen Stadien zwischen Lokal- und Referenzpathologie vergleichbar. In 87,5% (n=1593) stimmen die Diagnosen überein, in 12,5% (n=228) nicht.

Die meisten Diagnosen sind im Jahr 1995 (n=88) gestellt worden, die geringste Anzahl im Jahr 2018 mit 4 Diagnosen.

Am häufigsten sind Diagnoseabweichungen beim Stadium im Jahre 2012 mit 34,4% (n=24). Im Jahre 2018 stimmen 3 von 4 Diagnosen nicht überein. Die geringsten Unterschiede in den Stadien finden sich mit 2,0% (n=1) in den Jahren 2005 und 1989 mit 2,7% (n=1).

Die Fehldiagnosen unterliegen über die Jahre deutlichen Schwankungen. Die Tendenz ist steigend.

Alle Abweichungen der Jahre sind in der Abbildung 28 und der Tabelle 102.

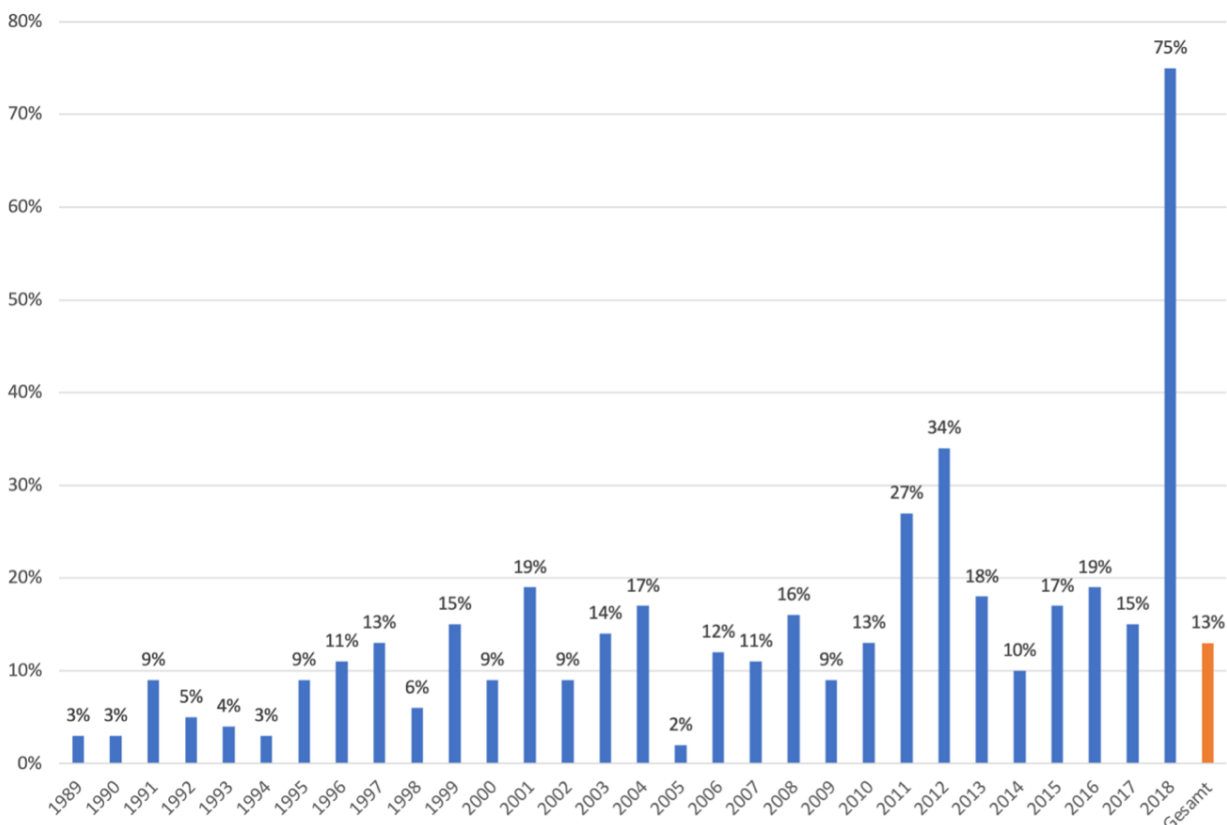


Abbildung 28: Prozentuale grafische Darstellung der Abweichung bei der Diagnose des lokalen Stadiums zwischen Lokal- und Referenzpathologen beim Diagnosejahr

Tabelle 102: Prozentuale unterschiedliche Diagnose des Stadiums des Lokalpathologen im Vergleich mit dem Referenzpathologen beim Diagnosejahr

		Über- einstimmung	Abweichung	Gesamt	
Diagnosejahr	1989	Anzahl	36	1	37
		% von Diagnosejahr	97,3%	2,7%	100,0%
	1990	Anzahl	30	1	31
		% von Diagnosejahr	96,8%	3,2%	100,0%
	1991	Anzahl	51	5	56
		% von Diagnosejahr	91,1%	8,9%	100,0%
	1992	Anzahl	61	3	64
		% von Diagnosejahr	95,3%	4,7%	100,0%
	1993	Anzahl	65	3	68
		% von Diagnosejahr	95,6%	4,4%	100,0%
	1994	Anzahl	68	2	70
		% von Diagnosejahr	97,1%	2,9%	100,0%
	1995	Anzahl	80	8	88
		% von Diagnosejahr	90,9%	9,1%	100,0%
	1996	Anzahl	76	9	85
		% von Diagnosejahr	89,4%	10,6%	100,0%
	1997	Anzahl	66	10	76
		% von Diagnosejahr	86,8%	13,2%	100,0%
	1998	Anzahl	65	4	69
		% von Diagnosejahr	94,2%	5,8%	100,0%
	1999	Anzahl	60	11	71
		% von Diagnosejahr	84,5%	15,5%	100,0%
	2000	Anzahl	72	7	79
		% von Diagnosejahr	91,1%	8,9%	100,0%
	2001	Anzahl	54	13	67
		% von Diagnosejahr	80,6%	19,4%	100,0%
	2002	Anzahl	63	6	69
		% von Diagnosejahr	91,3%	8,7%	100,0%
	2003	Anzahl	43	7	50
		% von Diagnosejahr	86,0%	14,0%	100,0%
	2004	Anzahl	52	11	63
		% von Diagnosejahr	82,5%	17,5%	100,0%
	2005	Anzahl	50	1	51
		% von Diagnosejahr	98,0%	2,0%	100,0%
	2006	Anzahl	53	7	60
		% von Diagnosejahr	88,3%	11,7%	100,0%
2007	Anzahl	64	8	72	
	% von Diagnosejahr	88,9%	11,1%	100,0%	
2008	Anzahl	46	9	55	
	% von Diagnosejahr	83,6%	16,4%	100,0%	
2009	Anzahl	68	7	75	
	% von Diagnosejahr	90,7%	9,3%	100,0%	
2010	Anzahl	52	8	60	
	% von Diagnosejahr	86,7%	13,3%	100,0%	
2011	Anzahl	45	17	62	
	% von Diagnosejahr	72,6%	27,4%	100,0%	
2012	Anzahl	46	24	70	
	% von Diagnosejahr	65,7%	34,3%	100,0%	
2013	Anzahl	46	10	56	
	% von Diagnosejahr	82,1%	17,9%	100,0%	
2014	Anzahl	43	5	48	
	% von Diagnosejahr	89,6%	10,4%	100,0%	
2015	Anzahl	49	10	59	
	% von Diagnosejahr	83,1%	16,9%	100,0%	
2016	Anzahl	47	11	58	
	% von Diagnosejahr	81,0%	19,0%	100,0%	
2017	Anzahl	41	7	48	
	% von Diagnosejahr	85,4%	14,6%	100,0%	
2018	Anzahl	1	3	4	
	% von Diagnosejahr	25,0%	75,0%	100,0%	
Gesamt		Anzahl	1593	228	1821
		% von Diagnosejahr	87,5%	12,5%	100,0%

5.3.8.4 Übereinstimmung des lokalen Stadiums von Referenz- und Panelpathologie beim Diagnosejahrs (n=1001)

Um die Unterschiede zwischen Referenz- und Panelpathologen über die Diagnosejahre hinweg festzustellen, sind Daten von 1001 Patienten (siehe Abbildung 25) ausgewertet worden. Insgesamt stimmt das lokale Stadium in 93,5% (n=936) der Patienten überein, und unterscheiden sich in 6,5% (n=65).

Die niedrigste Anzahl an Diagnosen (n=1) konnte in dem Jahr 2013 gestellt werden, die höchste Anzahl im Jahr 1995 (n=79).

Die höchste Fehldiagnosequote liegt im Jahr 2005 mit 19,6% (n=9). Nach 2005 sinken die Fehldiagnosen des Referenzpathologen kontinuierlich. Im Jahr 2007 ist sie noch bei 7,2% (n=5). In den Jahren danach schwanken die Fehldiagnosen zwischen 0 und 2%.

Im Jahr 2015 (n=54) ist ein leichter Anstieg der Diagnoseabweichung mit 3,7% (n=2) festzustellen.

Die vollständigen Daten sind in der Abbildung 29 und Tabelle 103 dargestellt.

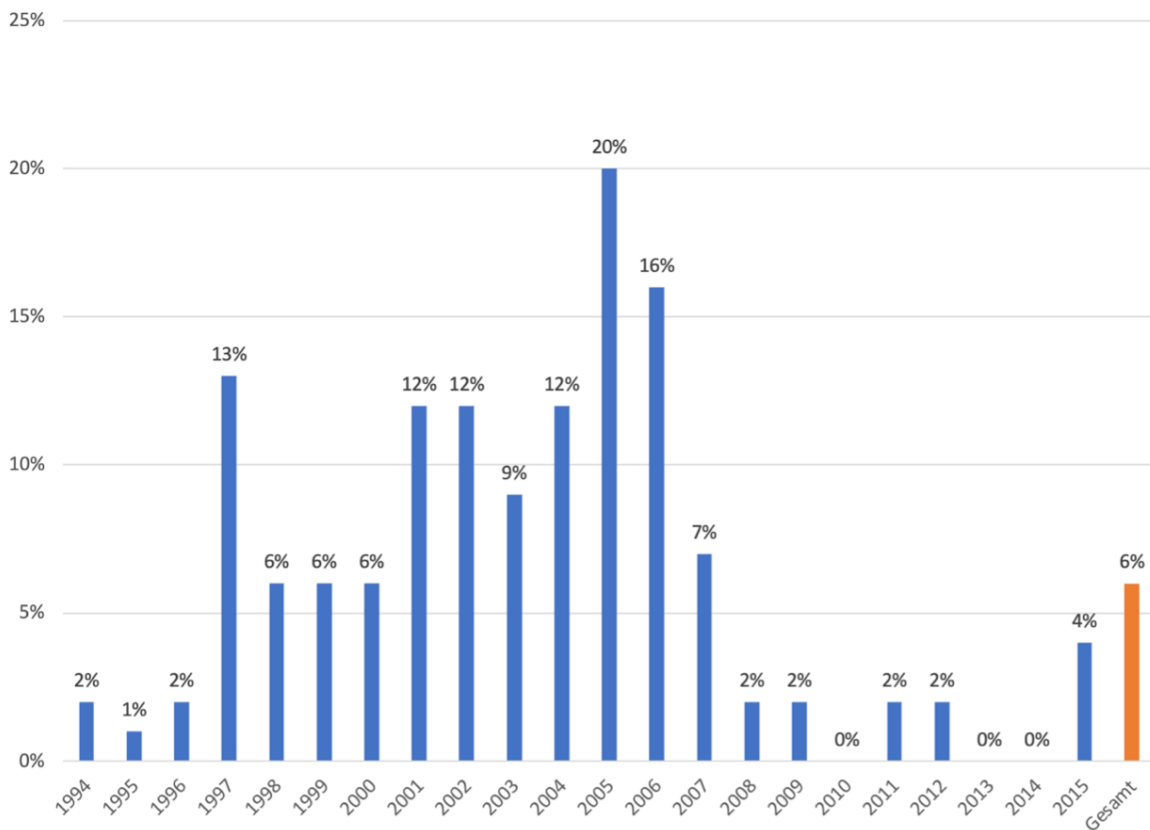


Abbildung 29: Prozentuale grafische Darstellung der Abweichung bei der Diagnose des Stadiums zwischen Referenz- und Panelpathologen beim Diagnosejahr

Tabelle 103: Prozentuale unterschiedliche Diagnose des lokalen Stadiums des Referenzpathologen im Vergleich mit dem Panelpathologen beim Diagnosejahr

		Über- einstimmung	Abweichung	Gesamt	
Diagnosejahr	1994	Anzahl	45	1	46
		% von Diagnosejahr	97,8%	2,2%	100,0%
	1995	Anzahl	78	1	79
		% von Diagnosejahr	98,7%	1,3%	100,0%
	1996	Anzahl	59	1	60
		% von Diagnosejahr	98,3%	1,7%	100,0%
	1997	Anzahl	40	6	46
		% von Diagnosejahr	87,0%	13,0%	100,0%
	1998	Anzahl	33	2	35
		% von Diagnosejahr	94,3%	5,7%	100,0%
	1999	Anzahl	46	3	49
		% von Diagnosejahr	93,9%	6,1%	100,0%
	2000	Anzahl	44	3	47
		% von Diagnosejahr	93,6%	6,4%	100,0%
	2001	Anzahl	38	5	43
		% von Diagnosejahr	88,4%	11,6%	100,0%
	2002	Anzahl	38	5	43
		% von Diagnosejahr	88,4%	11,6%	100,0%
	2003	Anzahl	30	3	33
		% von Diagnosejahr	90,9%	9,1%	100,0%
	2004	Anzahl	46	6	52
		% von Diagnosejahr	88,5%	11,5%	100,0%
	2005	Anzahl	37	9	46
		% von Diagnosejahr	80,4%	19,6%	100,0%
	2006	Anzahl	47	9	56
		% von Diagnosejahr	83,9%	16,1%	100,0%
	2007	Anzahl	64	5	69
		% von Diagnosejahr	92,8%	7,2%	100,0%
	2008	Anzahl	50	1	51
		% von Diagnosejahr	98,0%	2,0%	100,0%
	2009	Anzahl	40	1	41
		% von Diagnosejahr	97,6%	2,4%	100,0%
2010	Anzahl	51	0	51	
	% von Diagnosejahr	100,0%	0,0%	100,0%	
2011	Anzahl	47	1	48	
	% von Diagnosejahr	97,9%	2,1%	100,0%	
2012	Anzahl	45	1	46	
	% von Diagnosejahr	97,8%	2,2%	100,0%	
2013	Anzahl	1	0	1	
	% von Diagnosejahr	100,0%	0,0%	100,0%	
2014	Anzahl	5	0	5	
	% von Diagnosejahr	100,0%	0,0%	100,0%	
2015	Anzahl	52	2	54	
	% von Diagnosejahr	96,3%	3,7%	100,0%	
Gesamt		Anzahl	936	65	1001
		% von Diagnosejahr	93,5%	6,5%	100,0%

5.3.9 Zusammenfassung von Kapitel 5.3

Bei der histologischen Untersuchung zwischen Lokal- und Referenzpathologie liegen 2609 Daten vor (siehe Abbildung 18). Bei den Nicht-Protokollpatienten ($n=706$) beträgt die Übereinstimmung 79,04% ($n=558$). Im histologischen Vergleich zwischen Referenz- und Panelpathologie ($n=396$) stimmen 92,68% ($n=367$) Diagnosen mit denen der Nicht-Protokollpatienten überein. Beim lokalen Stadium liegt die Übereinstimmung des Lokal- und Referenzpathologen ($n=2420$) bei den Nicht-Protokollpatienten ($n=599$) bei 85,31% ($n=511$). Wird die Diagnosegenauigkeit beim lokalen Stadium zwischen Referenz- und dem Panelpathologen ($n=1307$) verglichen, beträgt diese beim Nicht-Protokollpatienten ($n=306$) 94,12 % ($n=288$) (siehe Tabelle 31).

In der Analyse zu den Protokollpatienten liegt ein signifikanter Unterschied ($p<0,001$) zu der Diagnosegenauigkeit der Pathologen in Histologie vor. Bei dem lokalen Stadium liegt kein signifikanter Unterschied vor.

Bezogen auf das Alter wurden 2213 Patienten zur Analyse der histologischen Diagnose zwischen Lokal- und Referenzpathologie in 7 Altersgruppen unterteilt (siehe Abbildung 19). Durchschnittlich findet sich eine Übereinstimmung der Histologie ($n=1903$) bei 88,1% ($n=1677$) der Patienten. Beim Vergleich der Referenz- und Panelpathologie ($n=1159$) liegt eine histologische Übereinstimmung von 95,9% ($n=1112$) vor. Bezogen auf das Alter findet sich eine Übereinstimmung beim lokalen Stadium zwischen Lokal- und Referenzpathologie ($n=1821$) bei 87,5% ($n=1593$) der Patienten (siehe Tabelle 36). Die Genauigkeit des lokalen Stadiums zwischen den Referenzpathologen zu den Panelpathologen ($n=1001$) beträgt in dieser Untersuchung zum Alter der Patienten durchschnittlich 93,5% ($n=936$).

Weder bei der Histologie noch beim lokalen Stadium liegt zwischen Lokal- und Referenzpathologie ein signifikanter Unterschied für verschiedene Altersgruppen vor.

Zu dem Geschlecht liegen 2211 Patienten zur Analyse der histologischen Diagnose zwischen Lokal- und Referenzpathologie ($n=1897$) vor. Die histologische Übereinstimmung liegt beim männlichen Geschlecht ($n=915$) bei 87,76% ($n=803$) und beim weiblichen Geschlecht ($n=982$) bei 88,39% ($n=868$). Die Referenz- und Panelpathologie ($n=1156$) stimmen in 96,55% ($n=531$) bei den Jungen ($n=550$) und 95,38% ($n=578$) bei den Mädchen ($n=606$) überein (siehe Tabelle 43 - 45). Bei der Beurteilung zum lokalen Stadium bezogen auf das Geschlecht ($n=1815$) stimmen der Lokal- und Referenzpathologie beim männlichen Geschlecht ($n=868$) in der Diagnose in 87,1% ($n=756$) überein und beim weiblichen Geschlecht ($n=947$) zu 87,86% ($n=832$).

Die Diagnosegenauigkeit des Referenzpathologen im Vergleich zum Panelpathologen (n=998) beim lokalen Stadium liegt bei den Jungen (n=474) bei 93,67% (n=444), bei den Mädchen (n=524) bei 93,32% (n=489).

Bei den Geschlechtern liegt kein signifikanter Unterschied in der Diagnosegenauigkeit der Lokal- und Referenzpathologen vor.

Der Vergleich zur Diagnosegenauigkeit der Pathologen bezogen auf die Metastasen bei der Diagnose basiert auf einem Gesamtkollektiv von 2210 Patienten. Die histologische Übereinstimmung zwischen dem Lokal- und Referenzpathologen (n=1897) beträgt 89,4% (n=270) mit Metastasen bei der Diagnose (n=302) und 87,9% (n=1402) ohne Metastasen (n=1595). Referenz- und Panelpathologie (n=1154) stimmen histologisch beim Vorliegen einer Metastase bei der Diagnose (n=193) zu 95,34% (n=184) überein. Liegt keine Metastase bei der Diagnose (n=961) vor, so liegt die Übereinstimmung bei 96,05% (n=923). Beim lokalen Stadium (n=1815) liegt die Diagnosegenauigkeit mit Metastasen bei der Diagnose (n=293) bei 81,23% (n=238) und ohne Metastasen (n=1522) bei 88,63% (n=1349). Der Referenzpathologe (n=997) stimmt beim lokalen Stadium mit Metastasen (n=166) zu 90,96% (n=151) mit dem Panelpathologe überein, ohne Metastasen (n=831) zu 93,98% (n=781). Der histologische Unterschied der Diagnosen zwischen Lokal- und Referenzpathologie ist insignifikant, der Unterschied beim Stadium ist mit $p < 0,001$ signifikant (siehe Tabelle 66 - 67).

Die Analyse der syndromalen Erkrankungen innerhalb einer Familie beruht auf einer Gesamtheit von 2218 Patienten. Bei den histologischen Untersuchungen zu der syndromalen Erkrankungen durch Lokal- und Referenzpathologie (n=1903) stimmen die Diagnosen zu 85,48% (n=206) mit syndromalen Erkrankungen (n=241) überein. Ohne syndromale Erkrankungen (n=1662), liegt die histologische Übereinstimmung bei 88,51% (n=1471) (siehe Tabelle 69 und 70). Der Referenzpathologe (n=1159) stimmt histologisch mit dem Panelpathologen bei Patienten mit einer syndromalen Erkrankungen (n=156) in 96,15% (n=150) und ohne syndromale Erkrankungen (n=1003) in 95,91% (n=962) überein. Bei dem lokalen Stadium (n=1821) stimmt der Lokalpathologe in 89,96% (n=206) mit syndromalen Erkrankungen (n=229) überein und ohne (n=1592) stimmt er zu 87,12% (n=1387) mit dem Referenzpathologen überein (siehe Tabelle 75, 76). Im Vergleich des lokalen Stadiums zwischen Referenz- und Panelpathologie (n=1001) mit syndromalen Erkrankungen (n=138) stimmen 94,2% (n=130) überein. Ohne (n=863) liegt die Übereinstimmung bei 93,4% (n=806). Es liegt kein signifikanter Unterschied im Vergleich der Histologie und des lokalen Stadiums vor.

Für den Vergleich der Patienten mit Vorerkrankungen in der Familie sind 1211 von den Pathologen untersucht worden. Bei familiären Vorerkrankungen (n=365) stimmt im histologischen Vergleich zwischen Lokal- und Referenzpathologie (n=985) die Diagnose zu 88,49% (n=323) überein. Liegen keine Vorerkrankungen (n=620) vor, so liegt die histologische Übereinstimmung bei 88,06% (n=546) (siehe Tabelle 83, 84). Die Übereinstimmung zwischen Referenz- und Panelpathologie (n=600) bei familiären Vorerkrankungen (n=227) beträgt 95,59% (n=217). Sind keine Vorerkrankungen in der Familie (n=373) vorhanden, so liegt die Übereinstimmung bei 94,1% (n=351). Lokal- und Referenzpathologie (n=923) stimmen bei familiären Vorerkrankungen (n=339) beim lokalen Stadium zu 82,3% (n=279) überein. Sind keine Vorerkrankungen (n=584) in der Familie vorhanden, so liegt die Übereinstimmung der Diagnosen von Lokal- und Referenzpathologie beim lokalen Stadium bei 85,1% (n=497). Die Diagnosegenauigkeit des lokalen Stadiums des Referenzpathologen (n=571) liegt bei familiären Vorerkrankungen (n=212) bei 93,4% (n=198) und ohne familiäre Vorerkrankungen (n=92,76) bei 92,76% (n=333) im Vergleich zum Panelpathologen.

Die Unterschiede zwischen Lokal- und Referenzpathologie sind in Hinsicht auf die familiären Vorerkrankungen bei der Histologie und dem lokalen Stadium insignifikant.

Zur Untersuchung der Diagnosegenauigkeit der Pathologen bezogen auf den AZ des Patienten liegen 2152 Datensätze vor. Der Lokal- und der Referenzpathologie (n=1850) stimmen beim AZ histologisch zu 88,1% (n=1630) überein (siehe Tabelle 96). Der Referenzpathologie (n=1117) stimmt histologisch mit 96,0% (n=1072) mit dem Panelpathologen überein. Die Übereinstimmung beim lokalen Stadium im Vergleich des Lokal- und des Referenzpathologen (n=1770) liegt bei durchschnittlich 87,6% (n=1551) (siehe Tabelle 98). Der Referenzpathologie (n=973) hat durchschnittlich zu 93,3% (n=908) die gleiche Diagnose beim lokalen Stadium in Bezug auf den AZ wie der Panelpathologie.

Zur Analyse des Diagnosedatums sind 2215 Patienten vorhanden. Die histologische Beurteilung zwischen Lokal- und Referenzpathologie (n=1903) beträgt durchschnittlich 88,1% (n=1677) (siehe Tabelle 100). Referenz- und Panelpathologie stimmen histologisch zu 95,9% (n=1112) überein (siehe Tabelle 101). Die Übereinstimmung beim lokalen Stadium zum Diagnosedatum liegt zwischen Lokal- und Referenzpathologie (n=1821) im Durchschnitt bei 87,5% (n=1593). Zwischen Referenz- und Panelpathologie ist eine Übereinstimmung beim lokalen Stadium (n=1001) von 93,5% (n=936) zu verzeichnen.

5.4 Überlebenszeitanalysen ab Diagnosedatum

5.4.1 Ereignisfreies Überleben in Abhängigkeit vom Unterschied zwischen der Histologie des Lokal- und Referenzpathologen (n=1903)

Die Lebenszeitanalyse nach Kaplan-Meier beinhaltet eine Gesamtheit von 1903 Fällen. Bei 236 Patienten liegen Ergebnisse vor. Bei abweichender Diagnose zeigt sich ein signifikanter Unterschied, wenn sich die histologische Diagnose zwischen Lokal- und Referenzpathologen unterscheidet. Dies führt zu einer schlechteren Prognose bei unterschiedlichen Diagnosen. Das Signifikanzniveau liegt unter $p < 0,05$ ($p = 0,01$, Log Rank Test) (Tab. 104, Abb. 30). Damit kann davon ausgegangen werden, dass das Hinzuziehen des Referenzpathologen einen signifikanten Einfluss auf die Überlebenszeit des Patienten hat, wenn dieser frühzeitig vor Beginn der postoperativen Therapie herangezogen wird.

Tabelle 104: Daten des ereignisfreien Überlebens bezogen auf eine Abweichung zwischen der histologischen Diagnose von Lokal- und Referenzpathologie

			Zensiert	
Behandlung	Gesamtzahl	Anzahl von Ergebnissen	n	Prozent
Übereinstimmung	1677	196	1481	88,3
Abweichung	226	40	186	82,3
Gesamt	1903	236	1667	87,6

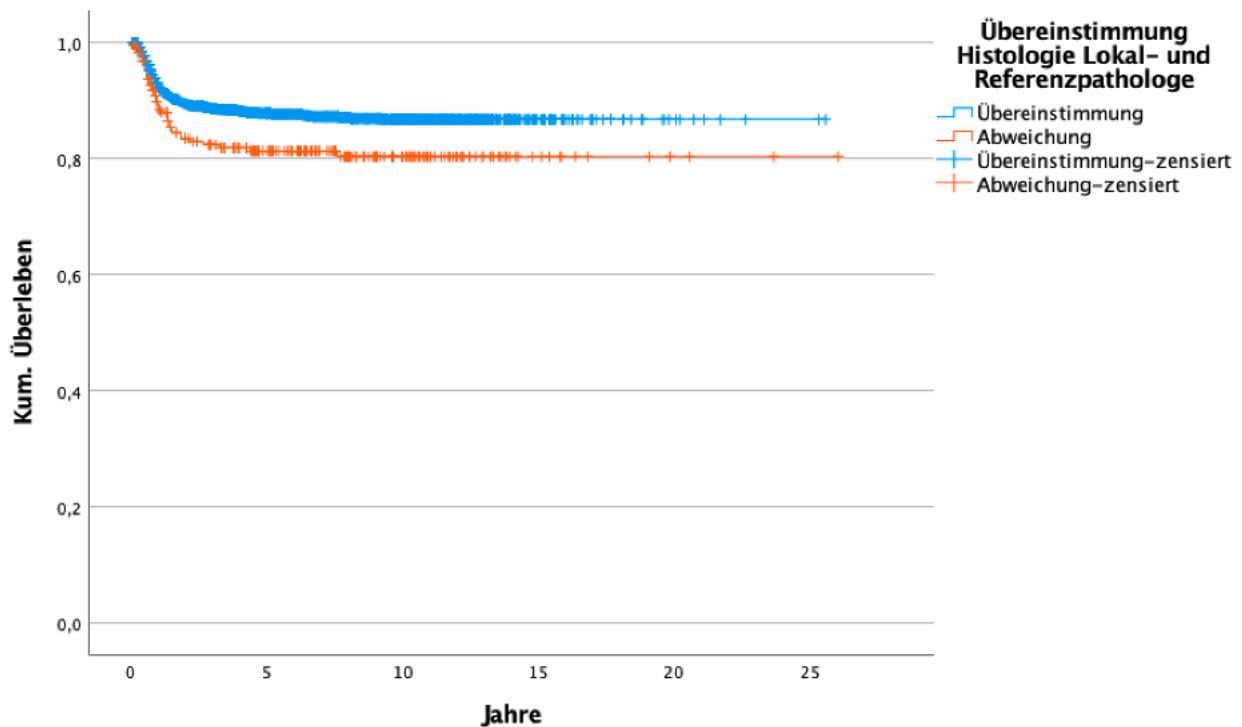


Abbildung 30: Ereignisfreies Überleben nach Kaplan-Meier bezogen auf die Abweichung der histologischen Diagnose zwischen Lokal- und Referenzpathologen

5.4.2 Ereignisfreies Überleben in Abhängigkeit vom Unterschied zwischen der Histologie der Referenz- und Panelpathologen (n=1159)

In dieser Analyse wurden insgesamt 1159 Fälle analysiert. Bei 128 Patienten liegen Ergebnisse vor. Bei abweichender Diagnose kann kein signifikanter Unterschied zwischen dem Referenz- und Panelpathologie festgestellt werden. Das Signifikanzniveau liegt über $p > 0.05$ ($p = 0,372$, Log Rank Test) (Tab. 105, Abb. 31). Für den Patienten besteht keine schlechtere Prognose bei unterschiedlichen Diagnosen. Es kann davon ausgegangen werden, dass das Hinzuziehen des Panelpathologen keinen signifikanten Einfluss auf die Überlebenszeit des Patienten hat.

Tabelle 105: Daten des ereignisfreien Überlebens bezogen auf eine Abweichung zwischen der histologischen Diagnose von Referenz- und Panelpathologie

			Zensiert	
Behandlung	Gesamtzahl	Anzahl von Ergebnissen	n	Prozent
Übereinstimmung	1112	121	991	89,1
Abweichung	47	7	40	85,1
Gesamt	1159	128	1031	89,0

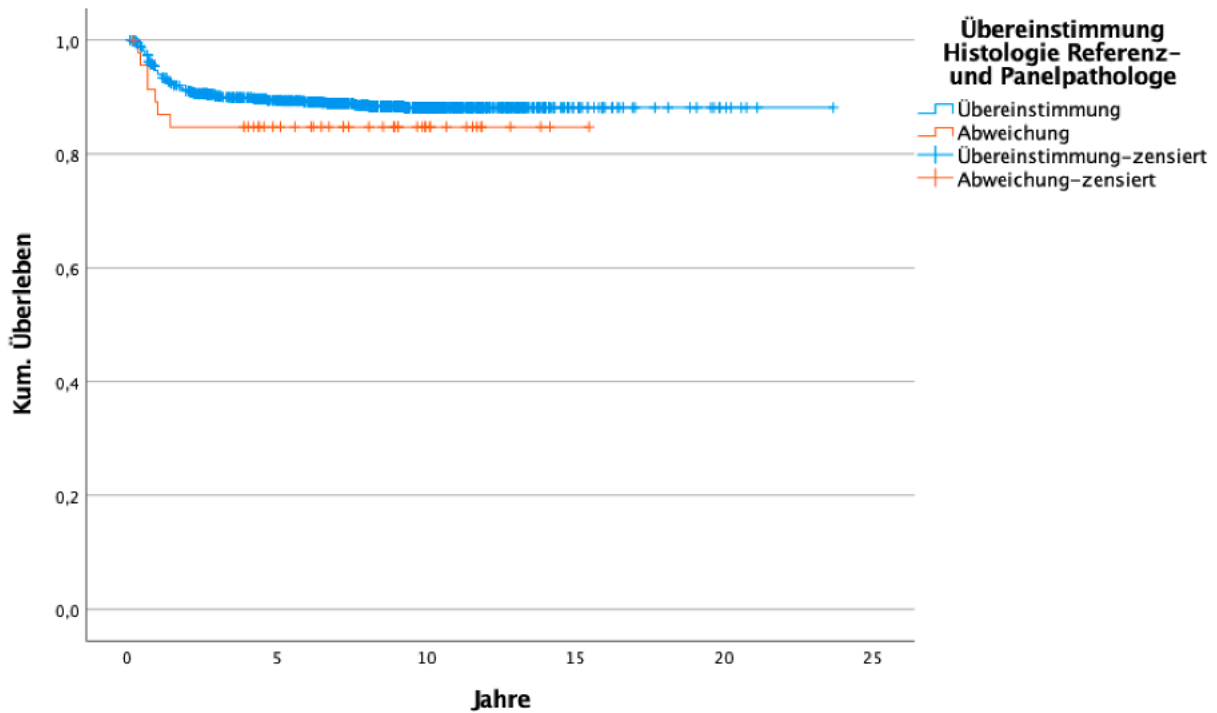


Abbildung 31: Ergebnisfreies Überleben nach Kaplan-Meier bezogen auf die Abweichung der histologischen Diagnose zwischen Referenz- und Panelpathologen

5.4.3 Ereignisfreies Überleben in Abhängigkeit vom Unterschied zwischen dem lokalen Stadium des Lokal- und Referenzpathologen (n=1821)

Zur Überlebenszeitanalyse zum lokalen Stadium zwischen Lokal- und Referenzpathologe standen 1821 Werte zur Verfügung, wovon zu 225 Patienten Ergebnisse vorliegen. Bei abweichender

Diagnose zeigt sich kein signifikanter Unterschied, wenn sich die histologische Diagnose zwischen Lokal- und Referenzpathologen unterscheidet. Das Signifikanzniveau liegt über $p > 0,05$ ($p = 0,940$, Log Rank Test) (Tab. 106, Abb. 32). Daraus kann geschlussfolgert werden, dass das Hinzuziehen des Referenzpathologe beim lokalen Stadium keinen signifikanten Einfluss auf die Überlebenszeit des Patienten hat, wenn dieser frühzeitig vor Beginn der postoperativen Therapie hinzugezogen wurde.

Tabelle 106: Daten des ereignisfreien Überlebens bezogen auf eine Abweichung zwischen der Diagnose des lokalen Stadiums von Lokal- und Referenzpathologie

Behandlung	Gesamtzahl	Anzahl von Ergebnissen	Zensiert	Prozent
			n	
Übereinstimmung	1593	197	1396	87,6
Abweichung	228	28	200	87,7
Gesamt	1821	225	1596	87,6

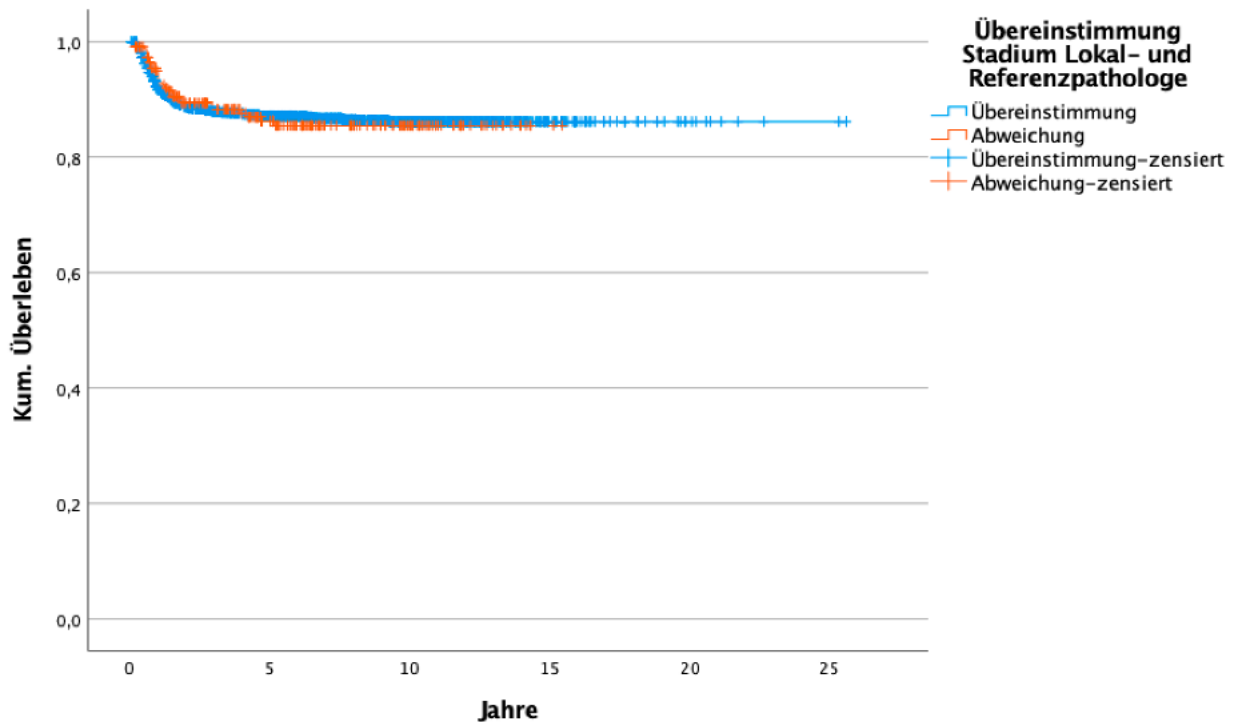


Abbildung 32: Ereignisfreies Überleben nach Kaplan-Meier bezogen auf die Abweichung der Diagnose des lokalen Stadiums zwischen Lokal- und Referenzpathologen

5.4.4 Ereignisfreies Überleben in Abhängigkeit vom Unterschied zwischen dem lokalen Stadium des Referenz- und Panelpathologen (n=1001)

Die Lebenszeitanalyse nach Kaplan-Meier berücksichtigt eine Gesamtheit von 1001 Fällen. Davon haben 107 Patienten Ergebnisse. Weicht die Diagnose des lokalen Stadiums zwischen Referenz- und Panelpathologe ab, so liegt kein signifikanter Unterschied vor. Dies führt zu keiner schlechteren Prognose bei unterschiedlichen Diagnosen. Das Signifikanzniveau liegt über $p > 0,05$ ($p = 0,448$, Log Rank Test) (Tab 107, Abb. 33). Der Einfluss auf die Überlebenszeit des Patienten durch den Panelpathologen scheint keine signifikante Bedeutung zu haben.

Tabelle 107: Daten des ereignisfreien Überlebens bezogen auf eine Abweichung zwischen der Diagnose des lokalen Stadiums von Referenz- und Panelpathologie

			Zensiert	
Behandlung	Gesamtzahl	Anzahl von Ergebnissen	n	Prozent
Übereinstimmung	936	98	838	89,5
Abweichung	65	9	56	86,2
Gesamt	1001	107	894	89,3

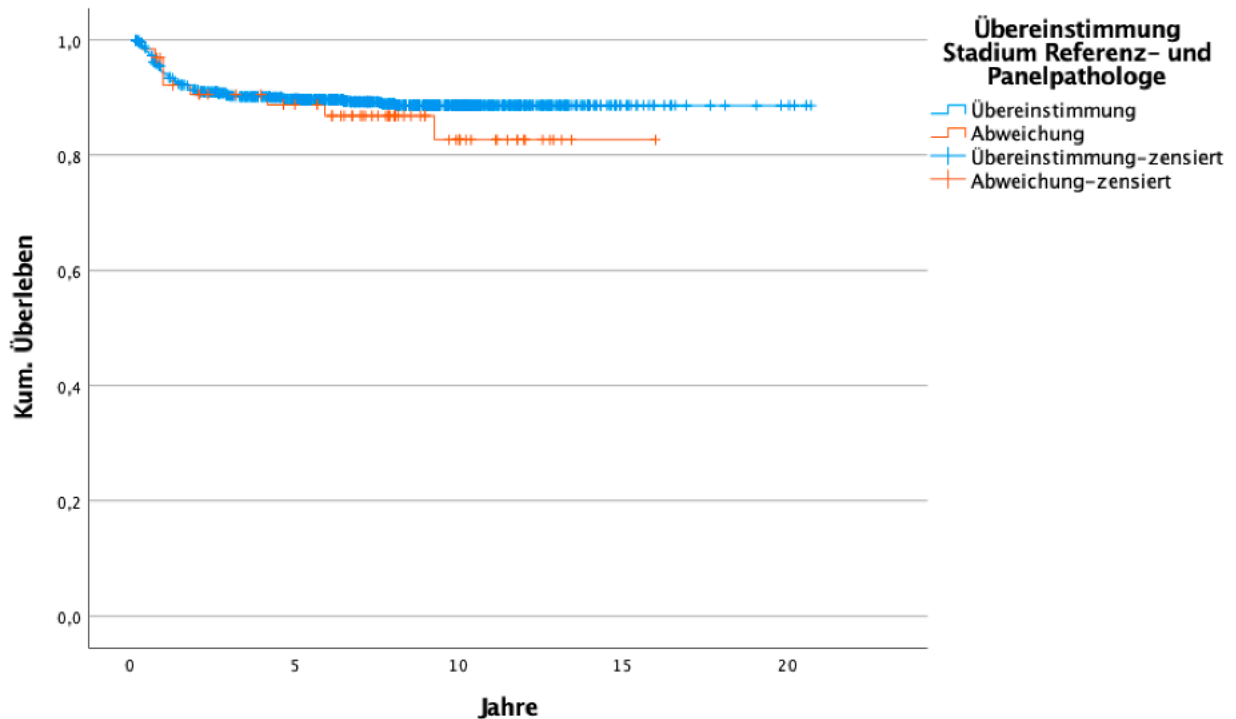


Abbildung 33: Ereignisfreies Überleben nach Kaplan-Meier bezogen auf die Abweichung der Diagnose des lokalen Stadiums zwischen Referenz- und Panelpathologen

5.4.5 Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom Unterschied zwischen der Histologie des Lokal- und Referenzpathologen (n=1903)

Für den Kaplan-Meier Test standen 1903 Fälle zur Verfügung. Davon haben 115 Patienten Ereignisse. Bei abweichender Diagnose zeigt sich ein signifikanter Unterschied, wenn sich die histologischen Diagnosen zwischen Lokal- und Referenzpathologen unterscheiden. Dies führt zu einer schlechteren Prognose bei variierenden Diagnosen. Das Signifikanzniveau liegt unter $p < 0,05$ ($p = 0,036$, Log Rank Test) (Tab. 108 und Abb. 34). Damit kann davon ausgegangen werden, dass das Hinzuziehen des Referenzpathologen einen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben des Patienten hat, wenn dieser frühzeitig vor der Anschlusstherapie einbezogen wird.

Tabelle 108: Daten des Gesamtüberleben bezogen auf eine Abweichung zwischen der histologischen Diagnose von Lokal- und Referenzpathologie

			Zensiert	
Behandlung	Gesamtzahl	Anzahl von Ergebnissen	n	Prozent
Übereinstimmung	1677	94	1583	94,4
Abweichung	226	21	205	90,7
Gesamt	1903	115	1788	94,0

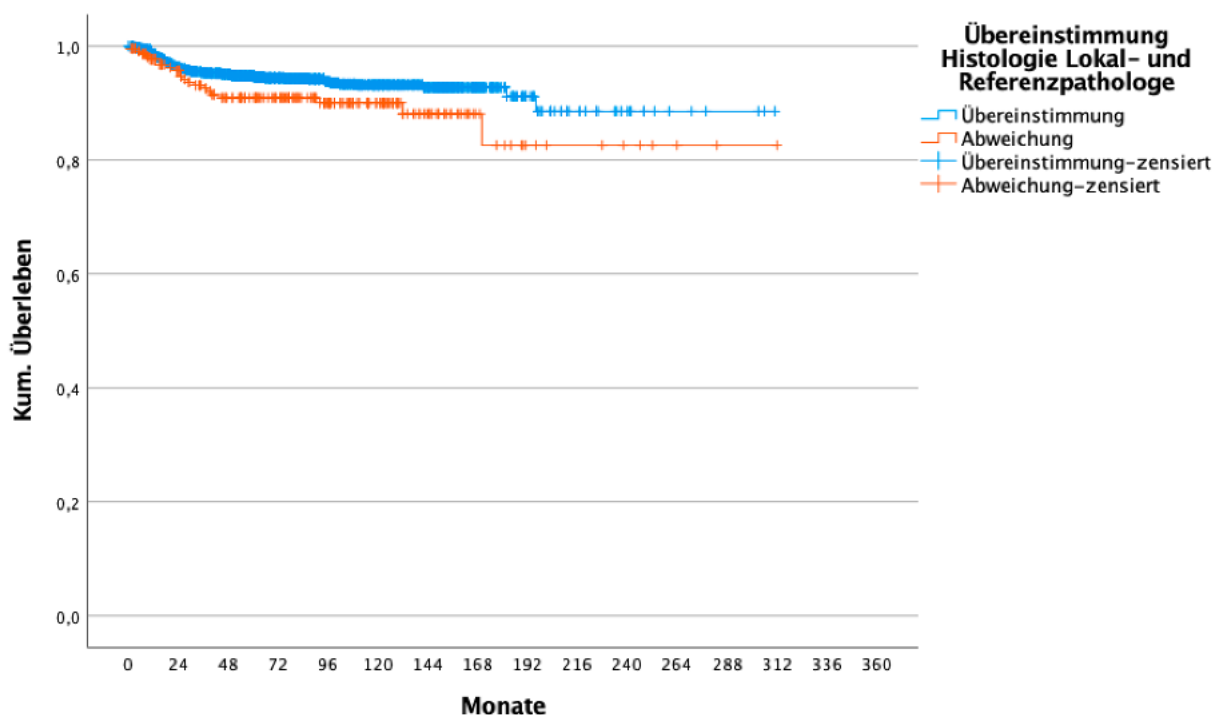


Abbildung 34: Gesamtüberleben nach Kaplan-Meier Kurve bezogen auf die Abweichung der histologischen Diagnose zwischen Lokal- und Referenzpathologen

5.4.6 Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom Unterschied zwischen der Histologie des Referenz- und Panelpathologen (n=1159)

Bei dem Vergleich beträgt die Gesamtzahl 1159. Zu 47 Patienten sind Ergebnisse vorhanden. Weicht die histologische Diagnose des Referenz- und Panelpathologen ab, zeigt sich ein signifikanter Unterschied. Das Signifikanzniveau liegt unter $p < 0,05$ ($p = 0,002$, Log Rank Test) (Tab.

109, Abb. 35). Damit kann davon ausgegangen werden, dass das Hinzuziehen des Panelpathologen einen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben des Patienten hat.

Tabelle 109: Daten des ereignisfreien Überlebens bezogen auf eine Abweichung zwischen der histologischen Diagnose von Referenz- und Panelpathologie

Behandlung	Gesamtzahl	Anzahl von Ergebnissen	Zensiert	
			n	Prozent
Übereinstimmung	1112	41	1071	96,3
Abweichung	47	6	41	87,2
Gesamt	1159	47	1112	95,9

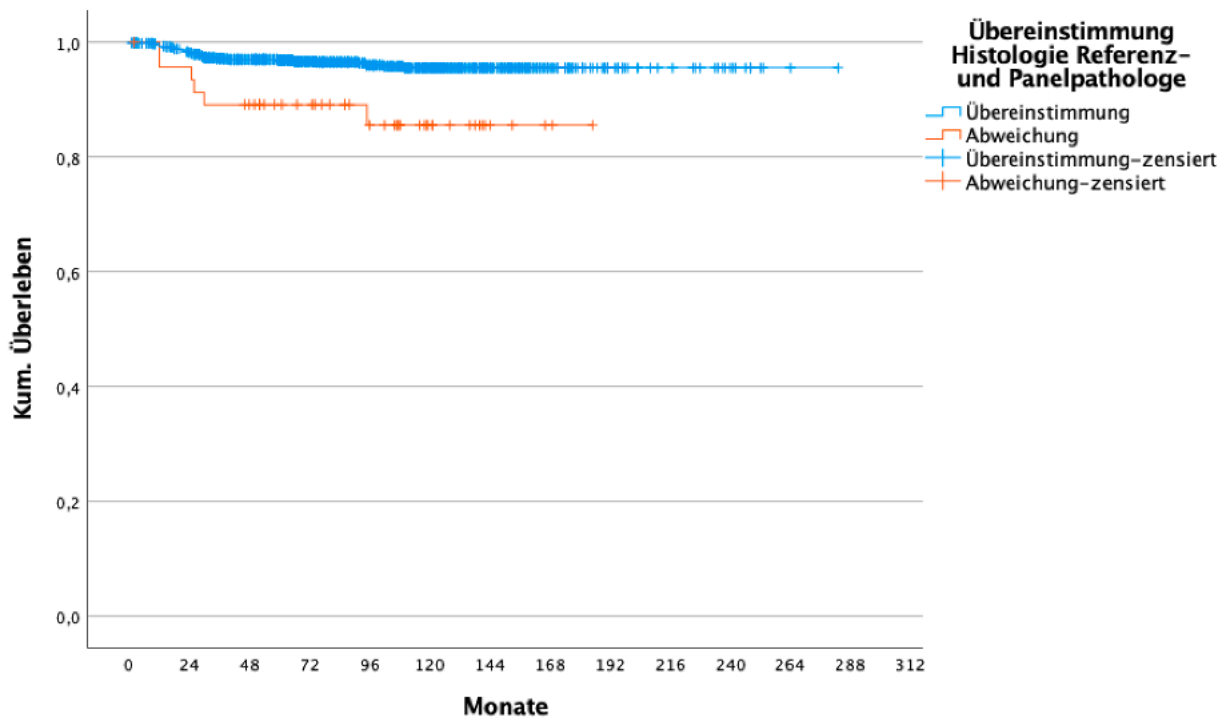


Abbildung 35: Gesamtüberleben nach Kaplan-Meier bezogen auf die Abweichung der histologischen Diagnose zwischen Referenz- und Panelpathologen

5.4.7 Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom Unterschied zwischen dem lokalen Stadium des Lokal- und Referenzpathologen (n=1821)

Die Lebenszeitanalyse nach Kaplan-Meier beinhaltet eine Gesamtzahl von 1821 Fällen. Bei 112 Patienten liegen Ergebnisse vor. Bei abweichender Diagnose ist kein signifikanter Unterschied zu verzeichnen, wenn sich die Diagnosen des lokalen Stadiums zwischen Lokal- und Referenzpathologie unterscheiden. Dies führt zu keiner schlechteren Prognose bei abweichenden Diagnosen. Das Signifikanzniveau liegt über $p > 0,05$ ($p = 0,602$, Log Rank Test) (Tab 110, Abb. 36). Damit kann davon ausgegangen werden, dass das Hinzuziehen des Referenzpathologen beim lokalen Stadium keinen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben des Patienten hat.

Tabelle 110: Daten des Gesamtüberleben bezogen auf eine Abweichung zwischen der Diagnose des lokalen Stadiums von Lokal- und Referenzpathologie

			Zensiert	
Behandlung	Gesamtzahl	Anzahl von Ergebnissen	n	Prozent
Übereinstimmung	1593	101	1492	93,7
Abweichung	228	11	217	95,2
Gesamt	1821	112	1709	93,8

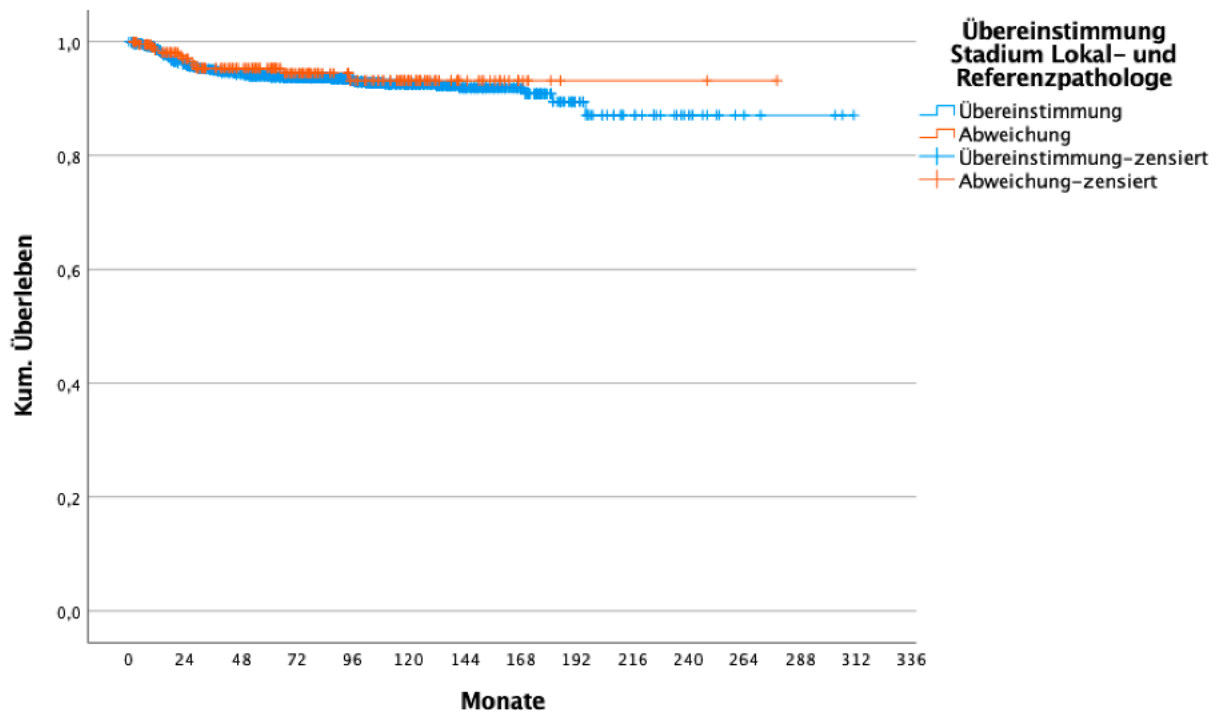


Abbildung 36: Gesamtüberleben nach Kaplan-Meier bezogen auf die Abweichung der Diagnose des lokalen Stadiums zwischen Lokal- und Referenzpathologen

5.4.8 Ereignisfreies Überleben in Abhängigkeit vom Unterschied zwischen dem lokalen Stadium des Referenz- und Panelpathologen (n=1001)

Die Gesamtheit der Überlebenszeitanalyse nach Kaplan-Meier beträgt 1001 Fälle, wovon zu 37 Patienten Ergebnisse vorliegen. Es zeigt sich kein signifikanter Unterschied bei abweichender Diagnose zwischen Referenz- und Panelpathologie beim lokalen Stadium. Es resultiert keine schlechtere Prognose bei unterschiedlichen Diagnosen. Das Signifikanzniveau liegt über $p > 0,05$ ($p = 0,317$, Log Rank Test) (Tab. 111 und Abb. 37). Es kann davon ausgegangen werden, dass das Hinzuziehen des Panelpathologen beim Stadium keinen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben des Patienten hat.

Tabelle 111: Daten des Gesamtüberlebens bezogen auf eine Abweichung zwischen der Diagnose des lokalen Stadiums von Referenz- und Panelpathologie

			Zensiert	
Behandlung	Gesamtzahl	Anzahl von Ergebnissen	n	Prozent
Übereinstimmung	936	36	900	96,2
Abweichung	65	1	64	98,5
Gesamt	1001	37	964	96,3

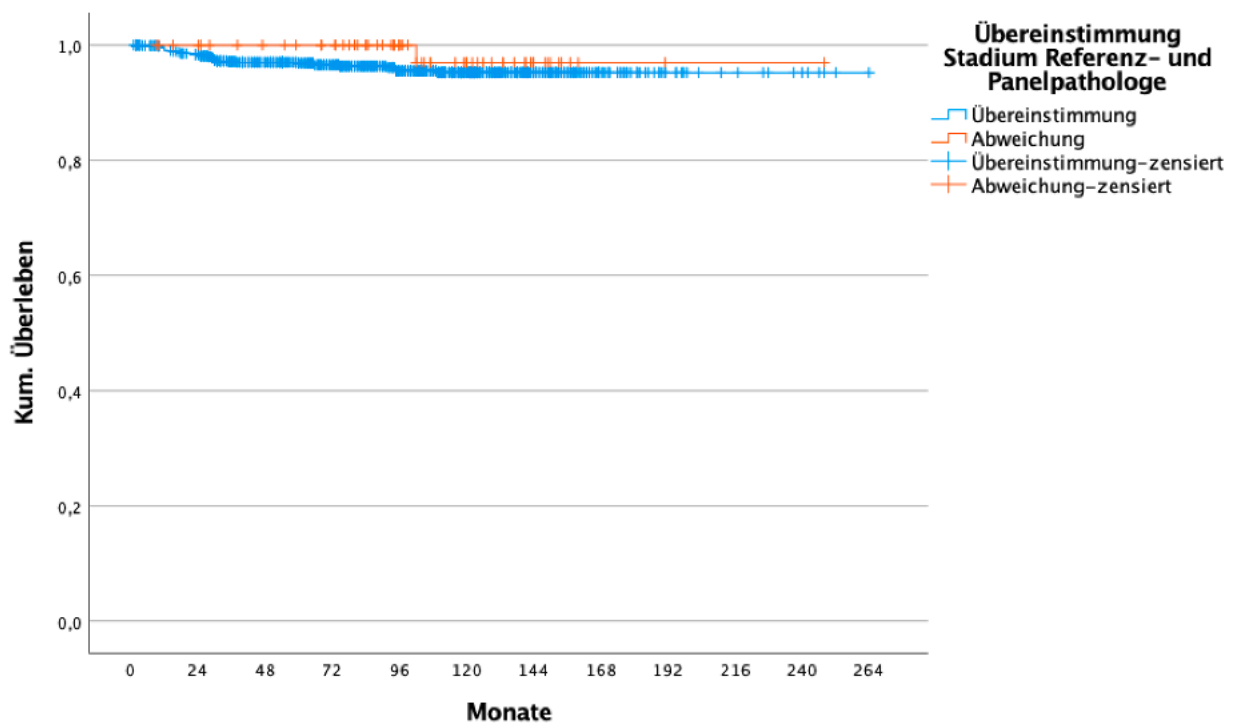


Abbildung 37: Gesamtüberleben nach Kaplan-Meier bezogen auf die Abweichung der Diagnose des lokalen Stadiums zwischen Referenz- und Panelpathologen

5.4.9 Zusammenfassung von Kapitel 5.4

Die Untersuchung des ereignisfreien Überlebens bezogen auf die Abweichung zwischen der histologischen Diagnose des Lokal- und Referenzpathologen zeigt ein signifikant schlechteres Überleben bei abweichender histologischer Diagnose.

Bezogen auf die Abweichungen der histologischen Diagnosen zwischen Referenz- und Panelpathologie bei der Analyse zum ereignisfreien Überleben zeigt sich kein signifikant schlechteres Überleben.

Kein signifikant schlechteres Überleben bei abweichender Diagnose des lokalen Stadiums konnte bei der Untersuchung des ereignisfreien Überlebens bezogen auf die Abweichung zwischen der Diagnose des lokalen Stadiums des Lokal- und Referenz- sowie des Referenz- und Panelpathologen gezeigt werden.

Bei der Untersuchung zum Gesamtüberleben bezogen auf die Abweichung der histologischen Diagnose zwischen den Lokal- und Referenzpathologen zeigt sich ein signifikant schlechteres Überleben bei abweichender histologischer Diagnose. Gleiches gilt für die histologische Diagnose zwischen Referenz- und Panelpathologen.

Kein signifikant schlechteres Überleben bei abweichender Diagnose des lokalen Stadiums konnte bei der Untersuchung des Gesamtüberlebens bezogen auf die Abweichung zwischen der Diagnose des lokalen Stadiums des Lokal- und Referenz- sowie des Referenz- und Panelpathologen gezeigt werden.

Tabelle 112: Zusammenfassung der Signifikanzen zur Lebenszeitanalyse

Signifikanz (Log Rank Test)	Ereignisfreies Überleben				Gesamtüberleben			
	Lokal- & Referenz- pathologie	Referenz- & Panel- pathologie	Lokal- & Referenz- pathologie	Referenz- & Panel- pathologie	Lokal- & Referenz- pathologie	Referenz- & Panel- pathologie	Lokal- & Referenz- pathologie	Referenz- & Panel- pathologie
	Histologie		Lokales Stadium		Histologie		Lokales Stadium	
Signifikant	x				x	x		
Insignifikant		x	x	x			x	x

6 Diskussion

6.1 Diskussion Methoden

6.1.1 Gesamtpopulation

Seit SIOP 9 der GPOH wird die pathologische Diagnose durch den Lokal- und den Referenzpathologen gestellt. Die spezifische Expertise des Referenzpathologen mindert die Fehlerquote weiter und kann Unter- und Überbehandlungen sowieso falsche Therapien verhindern. Zudem wurde die Panelpathologie eingerichtet, welche zur Qualitätskontrolle Beurteilungen durchführt und ihren Befund an die Referenzpathologie übermittelt [3].

Kaste et al. stellt 2007 bei den Auswertungen der multizentrischen Studien fest, dass die Beurteilung des Tumors in frühen Stadien selten zu Schwierigkeiten führt. Ein weit fortgeschrittener Tumor, welcher bereits eine ausgeprägte Größe vorweist, erschwert jedoch die Differenzierung des Tumors von angrenzenden Strukturen der gesunden Niere und somit auch die Diagnosestellung [9].

Als wichtigste prognostische Marker gelten die Histologie, nach der Stockholmklassifikation, und das Stadium. Die Fehldiagnosen können schwere Folgen wie Rezidive, Langzeitschäden oder Tod nach sich ziehen. Bereits seit 2007 weiß man, dass die blastemreichen Tumoren ein schlechteres Ansprechen als andere Histologien des WT auf die präoperative Therapie vorweisen. Eine Erkenntnis der vorliegenden wissenschaftlichen Arbeit ist, dass die blastemreichen Tumoren nach präoperativer Chemotherapie am vierthäufigsten mit 7,62% (n=40) fehldiagnostiziert werden. In 97,5% (n=39) wäre es durch den Lokalpathologen zu einer Unterbehandlung gekommen. Auch die diffuse Anaplasie geht mit einer schlechten Prognose einher. Die Fehldiagnosen des Pathologen sind weniger häufig in der Histologie als bei den blastemreichen Subtypen mit 5,71% (n=30). Auch hier gibt es Anlass zur Suche nach weiteren Therapieansätzen [9].

Auch in anderen klinischen Bereichen haben Untersuchungen bewiesen, dass die Referenzpathologie erheblich zur Diagnosegenauigkeit beiträgt, die Prognose verbessert und das Gesundheitssystem entlasten kann [51, 52].

Farooq et al. hat 4239 Zweitmeinungen der Referenzpathologie in verschiedenen Fachrichtungen über ein Jahr (2018) verglichen. In 1% der Fälle hat der Referenzpathologe eine schwerwiegend falsche Diagnose korrigieren können [53].

In einer anderen Studie von Peck et al. wurde über die Jahre 2015 bis 2017 pathologisches Material zusätzlich von der Referenzpathologie beurteilt. Die größten Abweichungen liegen im Bereich der Gynäkologie, Gastroenterologie und Dermatologie vor. Dabei wurden die Abweichungen in geringe Abweichung und schwere Abweichung unterteilt. Unter einer geringen Abweichung wird eine Abweichung verstanden, die klinisch keine gravierende Konsequenz nach sich zieht. Eine schwere Abweichung wird definiert als starke Abweichung der Diagnose, die zu einer klinisch signifikanten Veränderung führt. Die Diagnose, kann zum Beispiel anstelle einer benignen Diagnose als maligne fehldiagnostiziert werden. In 20% kam es zu einer schweren Abweichung. Durch die unmittelbare Einbeziehung des Referenzpathologen können die Abweichungen frühzeitig korrigiert werden [54].

Ähnliches konnte Manion et al. bei der operativen Pathologie feststellen, bei der 5629 Zweitbeurteilungen untersucht wurden. In 11% liegt eine geringe oder schwere Abweichung vor. Die Abweichungen sind wie bei der zuvor aufgeführten Studie von Peck et al. definiert [55].

Die vorliegende Arbeit belegt diese Studienergebnisse im Bereich der kindlichen Nierentumoren. Durch den Referenzpathologen konnte die Diagnosegenauigkeit sowohl in der Histologie um 7,82% als auch im Stadium um 6,22% gesteigert werden. Diese Beobachtung erstreckt sich über den Zeitraum von 29 Jahren.

Durch das SIOP Protokoll wurde die Aufarbeitung der Materialien streng definiert und organisiert, sodass der Referenzpathologie heute eine beachtliche Anzahl unterschiedlicher seltener kindlicher Nierentumoren aus 29 Jahren (1989 - 2018) vorliegt. Dabei sind von den 4269 Studienteilnehmern 3337 Patienten als Protokoll- oder Nicht-Protokollpatienten definiert worden. Es fehlen 1149 histologische Diagnosen vom Lokalpathologen, 1282 vom Referenzpathologen und 2643 vom Panelpathologen im Datensatz. Beim lokalen Stadium fehlen 1260 Diagnosen durch den Lokalpathologen, beim Referenzpathologen 1452 und beim Panelpathologen 2835 Diagnosen. Die Gründe dafür sind vielfältig; Sie liegen am häufigsten in fehlender Dokumentation innerhalb der Datenbank (siehe 6.1.2).

6.1.2 Einschränkungen der Untersuchung

Teilweise sind die Datensätze unvollständig. Gründe für das Fehlen von Daten könnten sein, dass nicht alle Informationen erfragt oder dokumentiert worden sind, da in den 29 Jahren der Datensammlung viele Neuerungen in dem SIOP Protokoll aufgenommen worden sind. Ein Beispiel dafür ist die feste Integration des Tumorvolumens zum Therapieschema des WTs. Beim intermediären Tumor haben nur noch Patienten mit einem Tumorvolumen >500ml eine Behandlung

mit AVD erhalten. In dem geschlossenen SIOF-2001 Protokoll haben die Patienten unabhängig vom Tumolvolumen ein Therapieschema mit AVD erhalten [3, 56].

Auch weist der Datensatz in Bezug auf die Fragestellung dieser Arbeit ein Defizit an Informationen zu der Qualität der Materialien, die der Referenzpathologie erhält, auf. Daher muss die Frage „Wie gut ist die Qualität der Präparate, die den Referenzpathologen erreichen, um damit hochwertige Diagnosen stellen zu können?“ unbeantwortet bleiben. Ebenso ist nicht dokumentiert worden, wie viele Diagnosen den Lokalpathologen innerhalb von 14 Tagen erreicht. Ob die Therapie bei einer Nicht-Übereinstimmung von Lokal- und Referenzpathologie angepasst wurde, kann dem Datensatz nicht entnommen werden. Hierdurch können einige wesentliche Analysen und Bewertungen in Bezug auf den tatsächlichen Nutzen und Erfolg des Referenzpathologen im Rahmen dieser Arbeit nicht vorgenommen werden.

6.2 Diskussion Ergebnisse

6.2.1 Gesamtpopulation

Eine dokumentierte Beurteilung haben von der Gesamtpopulation (n=4269) 73,09% (n=3120) durch den Lokalpathologen, 69,97% (n=2987) durch den Referenzpathologen und 38,09% (n=1626) durch den Panelpathologen erhalten. Bei dem Stadium hat der Lokalpathologe 70,48% (n=3009), der Referenzpathologe 65,99% (n=2817) und der Panelpathologe 33,59% (n=1434) der Patienten beurteilt und in der Datenbank dokumentiert. Histologie und Stadium wurden von dem Lokal- und Referenzpathologen immer beurteilt, aber nur in 61,91% (n=2643) der Fälle in der Datenbank dokumentiert. Die Analysen dieser Arbeit sind allein auf die Protokollpatienten (n=2218) beschränkt, da bei diesen präoperativ ein WT diagnostiziert wurde und das Behandlungsschema dem SIOF Protokoll folgt, wonach diese Patienten erst eine präoperative Chemotherapie erhalten und danach die Nephrektomie durchgeführt wird. Es haben 2064 Patienten eine histologische Beurteilung durch den Lokalpathologen erhalten. Vom Referenzpathologen ist bei 1973 Patienten eine Diagnose gestellt worden und vom Panelpathologen 1175. Beim lokalen Stadium sind bei dem Lokalpathologen 2043 Diagnosen in der Datenbank vorhanden. Zu den Referenzpathologen sind 1909 Diagnosen dokumentiert worden. Der Panelpathologie hat 1049 Patienten beurteilt.

Die Anzahl an lokal- und referenzpathologischen Beurteilungen ist über die 29 Jahre in Deutschland mit durchschnittlich 48 Diagnosen/Jahr ungefähr gleich verteilt. Seit 2001 ist die Referenzpathologie in steigendem Maße in mehr als 50 Ländern eingesetzt worden [3].

Von den 1903 Histologien der Protokollpatienten im Vergleich von Lokal- und Referenzpathologie stimmen 88,12% (n=1677) überein. Bei der Histologie zwischen Referenz- und Panelpathologie (n=1159) korrespondieren 95,94% (n=1112) der Diagnosen der Patienten.

Eine Übereinstimmung von 87,48% (n=1593) des lokalen Stadiums ist bei der Beurteilung zwischen Lokal- und Referenzpathologie (n=1821) festzustellen. Die Übereinstimmung der Referenzpathologie im Vergleich zur Panelpathologie (n=1001) liegt bei 93,51% (n=936).

Damit bestätigt die Arbeit, dass durch die Referenzpathologie die Diagnosegenauigkeit in der Histologie und im lokalen Stadium gesteigert werden kann. Dennoch gibt es auch für den Referenzpathologen bei den 6,22% der Abweichungen weiteres Verbesserungspotenzial.

Nachdem Max Wilms 1899 den Tumor erstmals beschrieben hatte, lag das Überleben der Patienten bei <20%. Durch internationale Zusammenarbeit zum Beispiel der SIOP und der NWTS ist die Überlebensrate auf über 80% verbessert worden [57]. Die Ergebnisse und Ausarbeitungen dieser Arbeit können dazu beitragen, die verbleibenden 20% weiter zu reduzieren und besonders auf Histologien aufmerksam zu machen, die einen auffällig hohen Anteil an Fehldiagnosen - wie beim regressiven Subtyp oder Mischtyp – in der Analyse offenlegen. Gleiches gilt für die geringe Übereinstimmung in Stadium II.

Der Lokalpathologe schätzt die Tumoren mit abweichender Diagnose sowohl in der Histologie als auch im Stadium meist niedriger ein als der Referenzpathologe. Gleiches gilt für den Referenzpathologen im Vergleich zum Panelpathologen, nur dass beim Referenzpathologen eine höhere Übereinstimmung der Diagnosen vorliegt. Vujanić et al. bemängeln, dass fast 40% aller Rezidive auf eine nicht erfolgte Höherstufung des Tumors zurückzuführen sind und der Patient unterbehandelt wurde [3].

6.2.2 Fehldiagnosen

Häufige histologische Fehldiagnosen des Lokalpathologen beim WT (n=525) liegen mit 31,81% (n=167) beim regressiven Subtyp (n=167) vor. Der Lokalpathologe hat diesen in 59,88% (n=100) für einen Mischtyp gehalten. Am zweithäufigsten ist der regressive Subtyp mit dem blastemreichen Subtyp (nach präoperativer Chemotherapie) in 13,17% (n=22) verwechselt worden. Den Mischtyp hat der Lokalpathologe in 19,24% (n=101) fehldiagnostiziert. Mit dem blastemreichen Subtyp (nach präoperativer Chemotherapie) ist der Mischtyp in 24,75% (n=25) der Diagnosen verwechselt worden.

Das blastemreiche Volumen wird bisher nur vom Referenzpathologen bestimmt, da es aktuell noch kein Bestandteil einer Risikostratifikation ist. Aktuell steht zur Diskussion, ob die derzeit verwendete Definition - die Betrachtung des relativen Anteils – die beste ist. Ggf. könnte der absolute Anteil an Blastem prognostisch sinnvoller sein [3]. Zwar wurde durch das SIOP Protokoll 2001 festgestellt, dass eine intensivere Therapie das Überleben verbessern kann, aber nur im Stadium I mit blastemreichen WT konnte eine signifikante Verbesserung der Rezidivrate und des Überlebens festgestellt werden [58]. Dome et al. betont, dass die Histologie das Fundament für weiteres Vorgehen ist. Wird zum Beispiel in der Therapie ein vermehrter Anteil an blastemreichen Zellen festgestellt, so wird eine intensivere Chemotherapie erforderlich. Die 5-Jahres-Überlebensrate konnte so von 67% auf 80% gesteigert werden [21].

Huang et al. haben in ihrer retrospektiven Studie aus China blastemreiche prädominante WT mit präoperativer Chemotherapie untersucht. Hierbei sind sie zu dem Ergebnis gekommen, dass diese Patienten eine erhöhte Rezidivrate haben und so das Gesamtüberleben gesenkt ist. Sie gehen davon aus, dass die Histologie eines prädominanten blastemreichen WT nach präoperativer Chemotherapie mit einer schlechteren Prognose einher geht [59].

Kehl et al. haben sich auf molekulargenetischer Ebene näher mit dem blastemreichen WT befasst. Dabei haben sie die Sequenz TCF3 identifiziert, welche eine zentrale Rolle bei der Entstehung des blastemreichen WTs haben soll. Neben weiteren entdeckten Biomarkern könnte dies Ansätze für weitere Therapien in der Zukunft ergeben [60].

Die Histologie des komplett nekrotischen WT führt beim Lokalpathologen zu einer Verwechslung mit der Histologie des regressiven Subtyps. Ebenso hat er andersherum den regressiven Subtyp mit dem komplett nekrotisierten WT verwechselt.

Der Lokalpathologe verwechselt in 40,0% (n=12) die diffuse Anaplasie (n=30) mit dem Mischtyp. Dies kann eine schlechtere Prognose für den Patienten bedeuten. Die fokale Anaplasie ist im Gegensatz zur diffusen Anaplasie meist auf einen lokalen Tumorherd begrenzt, während die diffuse Anaplasie auch unbemerkt über den vermeidlichen Tumorrand hinausgehen kann. Dies kann später zu Fernmetastasen führen. Zudem weist der diffus anaplastische Tumor eine höhere Resistenz gegenüber der Chemotherapie auf und ist somit aggressiver [61].

Bei den anderen kindlichen Nierentumoren ist der CCSK (n=26) mit 34,67% am häufigsten fehldiagnostiziert worden. Er ist in 38,46% (n=10) für einen Mischtyp gehalten worden und in 26,92% (n=7) für einen stromareichen Subtyp. Mit 17,33% (n=13) ist die Nephroblastomatose am zweithäufigsten verwechselt worden. Es folgen das CMN (n=4) und die Histologie Unklassifizierbar mit 5,33% (n=4).

Dem Lokalpathologen bereitet die Histologie Mischtyp des WT bezogen auf die Histologien der anderen kindlichen Nierentumoren am meisten Schwierigkeiten. Der Referenzpathologe diagnostiziert anstelle des Mischtyps das CCSK (n=10) und die Nephroblastomatose (n=5). Die Abweichung der beiden Pathologen beträgt beim CCSK 9,9% und bei der Nephroblastomatose 4,95%.

Wie bereits Roms et al. beschrieben haben, ist bei einer mesenchymalen Erscheinung des WT, ein CCSK und CMN - bei letzterem gerade bei sehr jungen Patienten - als wichtige Differenzialdiagnose auszuschließen. Die Immunhistologie ist bei dieser Diagnose notwendig. Die Nephroblastomatose gilt als wichtige Differenzialdiagnose und ist schwer vom WT abzugrenzen. Sie kann ein Erscheinungsbild mit hohem epithelialem Anteil haben, jedoch kann der epitheliale Anteil auch völlig fehlen. Daher ist die wichtigste Unterscheidung die Art des Wachstums und das Fehlen oder Vorhandensein einer Tumorkapsel. Auch in der Immunhistologie ist bisher kein spezifischer Marker zur Differenzierung vorhanden [62].

Die abweichenden Diagnosen umfassen 4,06% (n=139) zwischen Referenz- und Panelpathologie. Sie belaufen sich bei den anderen kindlichen Nierentumoren auf ein bis zwei Fehldiagnosen. Beim WT (n=133) liegt die höchste Abweichung beim intermediären Risiko WT mit 78,95% (n=105).

Wie bereits in Kapitel 6.1.1 thematisiert, wird die Diagnosegenauigkeit erst laut Kaste et al. in weit fortgeschrittenen Stadien erschwert [9]. Dennoch konnte in der Arbeit festgestellt werden, dass das lokale Stadium II einer höheren Fehlerquote als dem lokalen Stadium I und III unterliegt. Bei der Beurteilung von Lokal- und Referenzpathologie liegt zwischen dem lokalen Stadium I und II eine Diskrepanz von 21,41% und zwischen dem lokalen Stadium II und III von 13,26% vor (siehe Anhang 1).

Bei den anderen kindlichen Nierentumoren ist die Diagnosegenauigkeit nahezu äquivalent zu den anderen lokalen Stadien mit durchschnittlich 60,61% (siehe Anhang 2).

Bei dem WT liegt eine Abweichung von 20,25% zwischen dem lokalen Stadium I und II vor. Die Diagnosegenauigkeit des Lokalpathologen ist im lokalen Stadium II um 26,45% geringer als im lokalen Stadium III.

Auch zwischen der Referenz- und Panelpathologie hat das lokale Stadium II eine geringere Übereinstimmung als die Stadien I und III. Zwischen Stadium I und II ist die Übereinstimmung von dem lokalen Stadium II 10,73% unter Stadium I und bei Stadium II und III liegt das lokale Stadium II 5,16% unter dem lokalen Stadium III (siehe Tabelle 3).

Die Diagnosegenauigkeit der anderen kindlichen Nierentumoren zwischen der Referenz- und Panelpathologie liegt im lokalen Stadium II bei 100% (siehe Anhang 4).

Beim WT kommt es zu Diagnoseabweichung zwischen den einzelnen lokalen Stadien. So ist die Abweichung in Stadium II um 11,05% höher als im Stadium I und im Stadium III um 4,48% geringer als im Stadium II.

Anders als bei den anderen kindlichen Nierentumoren, scheint die Beurteilung bei WTen im Stadium II Schwierigkeiten zu bereiten.

Das lokale Stadium wird vom Lokalpathologen im Vergleich zum Referenzpathologen in ungefähr 60% unterdiagnostiziert. Gleiches gilt für den Referenzpathologen, der das lokale Stadium bei einer Abweichung niedriger beurteilt als der Panelpathologe.

Bei der kombinierten Analyse von Histologie und lokalem Stadium (n=1813) liegt eine Abweichung der Diagnosen in einem oder beiden Kriterien in 35,19% (n=638) vor. In 93,26% (n=595) sind Diagnosen des WT betroffen. Insgesamt haben 39,97% (n=255) der Abweichungen keine Auswirkung auf die Therapie. Eine Konsequenz hat die Diagnoseabweichung in 60,03% der Fälle. Dabei kommt es am häufigsten mit 34,01% (n=217) zu einer Unterbehandlung und in 24,14% (n=154) zu einer Überbehandlung. Zu einer falschen Therapie ist es in 1,88% (n=12) gekommen.

Durch die Reduzierung pathologischer Fehldiagnosen können Folgekosten bedingt durch Rezidivbehandlungen, Minderung der Leistungs- und Arbeitsfähigkeit oder alltagsbeeinträchtigende Spätfolgen gesenkt werden [63].

6.2.3 Patientencharakteristika

In den Untersuchungen der Patientencharakteristika wie Protokollpatienten, Altersklassen, Geschlecht, Metastasen bei der Diagnose, syndromale Erkrankungen in der Familie, familiäre Vorerkrankungen, AZ und Diagnosejahr ist bei den Stadien die höchste Übereinstimmung in Stadium I, gefolgt von III und II.

Es ist keine Signifikanz in Bezug auf die Diagnosegenauigkeit der Lokal- und Referenzpathologen bei den Altersklassen, Geschlecht, syndromalen Erkrankungen innerhalb der Familie und familiären Vorerkrankungen festzustellen. Bei der Histologie der Metastasen und beim Stadium der Protokollpatienten ist kein signifikantes Ergebnis zu ermitteln. Die Ausnahmen stellen die Metastasen beim lokalen Stadium und die Histologie der Protokollpatienten dar. Bei diesen kann eine signifikante Abhängigkeit von der Diagnosegenauigkeit nachgewiesen werden.

Alle Patienten, die in teilnehmenden Institutionen der SIOP Studie diagnostiziert werden, können in die Studie aufgenommen werden. Das Alter und Tumorphistologie spielen dabei keine Rolle. Ein Ausschluss kann durch Verweigerung der Einwilligung der Eltern oder Bevollmächtigten erfolgen. Es

besteht die Möglichkeit, dass nur eine Einwilligung für die klinische Datensammlung besteht, nicht jedoch für das biologische Material [29].

Von den Studienteilnehmern sind in der Arbeit die Protokollpatienten ausgewertet worden. Der behandelnde Kinderonkologe geht präoperativ aufgrund der bisherigen Untersuchungen und des klinischen Erscheinungsbildes davon aus, dass der Patient an einem WT erkrankt ist. Nach der Nephrektomie und Zweitbeurteilung durch den Referenzpathologen bestätigt sich diese Annahme in 6,36% (n=121) nicht. In 62,81% (n=76) handelt es sich um einen CCSK und in 14,05% (n=17) um eine Nephroblastomatose. Ein CMN liegt in 7,44% (n=9) vor. Der CMN, die Nephroblastomatose und das CCSK werden wie auch der WT mit einer präoperativen Chemotherapie mit Vincristin und Actinomycin D für 4 Wochen therapiert [16]. Die Fehldiagnose hat keine negative Auswirkung auf die Patienten. Das Ergebnis kann Anlass zur Sensibilisierung der Kinderonkologen hinsichtlich der klinischen und radiologischen Ähnlichkeiten zwischen u.a. dem CCSK und dem WT sein.

Die histologische Übereinstimmung ist signifikant ($p < 0,001$) höher bei den Protokollpatienten im Vergleich zu den Nicht-Protokollpatienten zwischen Lokal- und Referenzpathologie. Beim lokalen Stadium liegt keine Signifikanz vor.

Das Alter ist ein prognostischer Marker im SIOP Protokoll als auch in der COG. Es konnte festgestellt werden, dass sich die Prognose des Patienten verschlechtert, je älter er ist. Patienten mit einem Alter < 2 Jahren haben eine bessere Prognose, während bereits bei Patienten > 4 Jahre der Krankheitsverlauf mit mehr Risiken einhergeht. Das steigende Alter korreliert mit vermehrtem Auftreten von Anaplasie, höherem Stadium und größerem Tumolvolumen und ggf. mit bereits erfolgter Metastasierung. Sind die Patienten jünger, kann die Therapie weniger aggressiv sein [22, 64]. Die Diagnosegenauigkeit des Pathologen wird jedoch nicht vom Patientenalter beeinflusst. Die Abweichung zwischen den Altersklassen ist nur gering (siehe Tabelle 38, 39).

Tendenziell sind Mädchen etwas häufiger an einem WT erkrankt, jedoch steht das Geschlecht nicht im Zusammenhang mit der Prognose. Daher ist in SIOP und COG das Geschlecht nicht in die Risikostratifikation aufgenommen worden [24]. In einer Datenanalyse von SIOP 93-01 und 2001 mit 5631 Patienten zur prognostischen Bedeutung des Alters konnte ein Anstieg beim Alter der Mädchen mit 1 Jahr und mit 4 Jahren festgestellt werden. Im frühen Kleinkindalter ist die höchste Inzidenz bei Jungen höher als bei Mädchen. [22]. Gleiches gilt für die Diagnosegenauigkeit des Lokalpathologen, die unabhängig von den Geschlechtern ungefähr gleichbleibt.

Einzelne Untergruppen haben im Vergleich zu den anderen WT Patienten keine schlechteren Ergebnisse. Dies betrifft 25% der WT Patienten [10]. Dazu zählen Patienten mit einem Rezidiv, anaplastische WT, bilaterale Tumoren, Stadium IV. 14% der Stadium IV Patienten haben eine Hochrisiko-Histologie (blastemreicher Subtyp oder diffuse Anaplasie). Rezidive treten zu 80% in der Lunge auf [26]. Die Vorgehensweise bei der Therapie variiert zwischen SIOP und COG. Ist bei den

Patienten nach der präoperativen Chemotherapie die Metastase im CT der Lunge vollständig zurückgegangen, so sieht das SIOF Protokoll keine Bestrahlung der Lunge vor. Bei Patienten der SIOF Studie haben 83% dieser Patienten ein 2-Jahres ereignisfreies Überleben. Die COG kommt auf 81% für das 2-Jahres ereignisfreie Überleben. Hat der Patient persistierende Metastasen, so erhält dieser eine komplette Lungenbestrahlung [1]. Eine Studie aus England erreicht bei Patienten mit kompletter Remission der Lungenmetastasen ohne Bestrahlung der Lunge ein ereignisfreies Überleben von 65% [64]. In dieser Arbeit konnte ein signifikanter Zusammenhang ($p=0,001$) mit den Metastasen bei Diagnose bei der Diagnosegenauigkeit des Lokalpathologen in dem lokalen Stadium festgestellt werden. In der Histologie mit Metastasen bei der Diagnose ist die Diagnosegenauigkeit des Lokalpathologen insignifikant ($p=0,459$).

Die Diagnosegenauigkeit des Pathologen ist nicht durch das Vorliegen eines Syndroms beeinflusst. Mehr als 15 verschiedene Syndrome sind mit einem WT assoziiert. Dabei tritt der WT in Kombination mit einem Syndrom meist bilateral auf [5]. Patienten mit einem WAGR Syndrom entwickeln zwischen 45% und 60% einen WT. Sie werden erfolgreich nach dem SIOF Protokoll behandelt. Bei diesen Patienten wird eine intensivere Überwachung während der Therapie empfohlen. Ebenso wird empfohlen, die Funktion der Restniere engmaschig zu kontrollieren [24]. In einer Untersuchung zu Patienten mit einem Beckwith-Wiedemann Syndrom sind 12 Patienten ($n=183$) erst nach der WT Diagnose mit einem Beckwith-Wiedemann Syndrom diagnostiziert worden. Die Histologie des WT ist „favourable“ – also niedrige Malignität und intermediäre Malignität - und in drei Fällen (25%) ist der Tumor multifokal oder bilateral. Meistens manifestiert sich das Syndrom vorher durch zum Beispiel aurikuläre Furchen oder einer auffällig großen Geburtsgröße. Eine genaue klinische Untersuchung auf typische Zeichen des Beckwith-Wiedemann Syndroms und eine genetische Beratung wird bei einer Neudiagnose des WT mit Zeichen eines Syndroms empfohlen [65].

Keine Veränderung in der Diagnosegenauigkeit ist bei familiären Vorerkrankungen festzustellen. Das Ergebnis ist insignifikant.

Bei der Diagnosegenauigkeit der Tumoren kann beim Lokalpathologen von der Histologie und dem lokalen Stadium keine Verbesserung über die Jahre festgestellt werden. Bei der Histologie hält sich die Abweichung in den zurückliegenden 10 Jahren zwischen Lokal- und Referenzpathologie bei einem Mittelwert von 10,4%. Die Abweichung im lokalen Stadium beträgt durchschnittlich 23,7%. Bei den Referenzpathologen verglichen mit dem Panelpathologen ist eine Verbesserung über die Diagnosejahre festzustellen. Nach einer höchsten Abweichung 2005 mit 13% bei der Histologie und 20% bei dem lokalen Stadium, sinkt die Abweichung 2007 auf unter 10%. Ab 2011 bis 2017 liegt keine histologische Abweichung (0%) der Diagnose vor. Im lokalen Stadium liegt die Abweichung ab 2007 unter 10%. Seit 2008 schwankt die Abweichung zwischen 0%- und 4%.

6.2.4 Überlebenszeitanalysen

Bisher gibt es keine klinischen Untersuchungen zu den Überlebenszeitanalysen beim WT bezogen auf die Abweichungen und die Übereinstimmungen bis zum Eintreten eines Events wie einem Rezidiv oder dem Gesamtüberleben.

Histologie und Stadium sind die wichtigsten prognostischen Marker beim WT. Dies konnte in der Arbeit zur Histologie zwischen Lokal- und Referenzpathologie bestätigt werden, da es das ereignisfreie Überleben und das Gesamtüberleben beeinflusst. Bei den Überlebenszeitanalysen nach Kaplan-Meier zum ereignisfreien Überleben bis zum Tod, liegt bei der Histologie zwischen Lokal- und Referenzpathologie eine Signifikanz mit $p=0,02$ zugunsten der Lokalpathologie vor. Bei einer Übereinstimmung der pathologischen Diagnosen sind nach 25 Jahren 85,5% der Patienten rezidivfrei. Bei einer Abweichung bleiben 80,5% der Patienten rezidivfrei. Keine weitere Signifikanz konnte zum ereignisfreien Überleben festgestellt werden.

Bei den Analysen der Überlebenszeit in Hinsicht auf das Gesamtüberleben liegt eine Signifikanz bei der Histologie sowohl zwischen Lokal- und Referenz- als auch zwischen dem Referenz- und Panelpathologie vor. Nach 15 Jahren beträgt das Überleben 91,6%, wenn es zu einer histologischen Übereinstimmung der Diagnosen zwischen Lokal- und Referenzpathologie kommt. Bei einer Abweichung haben nach 15 Jahren 83,0% der Patienten überlebt.

Bei dem Gesamtüberleben zur Histologie zwischen Referenz- und Panelpathologie liegt nach 15 Jahren die Übereinstimmung der Diagnosen bei 94,7%. Zu einer Abweichung kommt es in 87,2%. Bei dem Gesamtüberleben des lokalen Stadiums liegt keine Signifikanz vor.

6.2.5 Unbeantwortete Fragen

In der vorliegenden Arbeit kann die Frage zur Qualität der Präparate, welche den Referenzpathologen erreichen, nicht beantwortet werden. Diese Daten sind nicht in den Datensätzen enthalten.

Gleiches gilt für die Frage, ob der Referenzpathologe innerhalb der vorgesehenen 14 Tage seine Diagnose dem Lokalpathologen übermittelt. Für den Fall, dass diese Frist nicht eingehalten wird, konnte ebenfalls nicht beantwortet werden, ob die Diagnose den Kinderonkologen vor Therapiebeginn oder bei bereits laufender Therapie erreicht. Ob die Therapie angepasst wird, wenn die Therapie des Patienten bereits begonnen hat, bleibt ebenfalls offen.

Die Frage nach der Diagnosegenauigkeit des Lokalpathologen und nach der Abhängigkeit von der Größe des Krankenhauses, konnte mangels Daten genau so wenig beantwortet werden.

Inwiefern das Alter des Pathologen sich auf die Diagnosegenauigkeit auswirkt, konnte nicht untersucht werden, da auch hier keine Daten verfügbar waren.

Da diese Fragen unbeantwortet bleiben müssen, könnten sie Anlass für weitere Datenerhebungen und Untersuchungen sein, die Umsetzung des SIOP Protokolls zu überprüfen und Störfaktoren zu identifizieren, die dazu führen, dass Patienten nicht die optimale Therapie erhalten [66, 67].

6.2.6 Signifikanznachweis beim Unterschied der Diagnose der Pathologen

Bei der Histologie insgesamt, sowohl beim Vergleich zwischen Lokal- und Referenzpathologie als auch zwischen Referenz- und Panelpathologie, liegt eine Signifikanz bei einem Unterschied der Diagnose und damit bei der Diagnosesicherheit vor ($p < 0,001$). Beim lokalen Stadium insgesamt liegt zwischen Lokal- und Referenzpathologie eine Signifikanz bei unterschiedlichen Diagnosen mit Einfluss auf die Diagnosesicherheit mit $p < 0,001$ vor. Im Vergleich zwischen Referenz- und Panelpathologie ist keine Signifikanz bei abweichenden Diagnosen feststellbar.

Ein Unterschied in der histologischen Diagnose zwischen Lokal- und Referenzpathologie hat einen signifikanten Einfluss ($p = 0,01$) auf das ergebnisfreie Überleben. Auch bei dem Gesamtüberleben zwischen Lokal- und Referenzpathologie ($p = 0,036$) und Referenz- und Panelpathologie ($p = 0,002$) kann ein signifikanter Unterschied bei einer Abweichung in der histologischen Diagnose und damit auf die Diagnosesicherheit festgestellt werden.

Bei den klinischen Faktoren, zu denen eine Signifikanzprüfung (Alter, Geschlecht, Vorerkrankungen in der Familie, syndromale Erkrankungen) durchgeführt wurde, liegt keine Signifikanz bei abweichender Diagnose zwischen den Pathologen vor. Diagnosegenauigkeit von Lokal- und Referenzpathologen ist nicht abhängig von weiteren klinischen Faktoren des Patienten. Eine Ausnahme jedoch stellt der klinische Faktor Metastasen bei der Diagnose dar. Im Vergleich des Stadiums zwischen Lokal- und Referenzpathologie kann ein signifikantes Ergebnis ($p < 0,001$) auf die Diagnosegenauigkeit festgestellt werden. Eine weitere Signifikanz ($p < 0,001$) kann zwischen der Lokal- und Referenzpathologie bei der Histologie in Abhängigkeit der Nicht-Protokollpatienten ermittelt werden. Während das Geschlecht keinen Einfluss auf die Prognose hat, gilt das Alter als prognostischer Faktor sowohl bei SIOP als auch bei COG [20]. Somit ist die schlechte Prognose bei steigendem Patientenalter [68] nicht aufzunehmende Diagnosefehler des Pathologen, sondern auf

hohes Stadium und/ oder hohe Malignität des Tumors zurückzuführen mit noch zu verbessernden Therapien.

Welche Altersgruppe der Ärzte die Behandlung der Patienten besser durchführt ist fraglich. Hierzu ist kaum Literatur verfügbar. So ist davon auszugehen, dass einerseits bei älteren Ärzten der Stand der medizinischen Wissenschaft während des Studiums weniger weit entwickelt war - und der zeitliche Abstand der wissenschaftlichen Auseinandersetzung mit dem Thema im Studium deutlich zurückliegt als bei jüngeren Ärzten - andererseits verfügen sie aber über viele Jahre an Berufserfahrung und Routine. Choudhry et al. stellt fest, dass durch die Routine und die altersbedingt, sinkenden kognitiven und körperlichen Fähigkeiten die Qualität der Arbeit mit zunehmendem Alter nachlässt [69]. Blasier et al. hält fest, dass die Lernfähigkeit im Alter nachlässt und technische Innovationen nicht von älteren Ärzten genutzt werden [70]. In anderen Studien kann dagegen kein klares Ergebnis generiert werden, weil sich viele Faktoren wie die Psyche des Arztes, terminierte Rente, etc., auf die Weiterentwicklung und Leistung im Alter auswirken und dies bei jedem Arzt individuell zu beurteilen ist [71].

6.3 Diskussion der wirtschaftlichen Auswirkungen auf das Gesundheitssystem durch Einbeziehung des Referenzpathologen

Die Onkologie stellt einen relevanten Kostenfaktor im Gesundheitssystem dar. So beliefen sich in den Vereinigten Staaten von Amerika im Jahre 2020 die Kosten, welche durch die Versorgung von Krebspatienten entstanden sind, auf über 150 Milliarden US-Dollar [72]. Zudem steigen die Preise der neuen Chemotherapeutika stetig an. Dies hat in den Vereinigten Staaten von Amerika zu der sogenannten „financial toxicity“ geführt. Hierbei handelt es sich um ein Phänomen bei krebserkrankten Patienten, welches beschreibt, dass die komplizierte Kostenübernahme und die therapeutisch notwendigen Ortswechsel zu einer psychischen Belastung bei Patienten führen, die zur Folge hat, dass es trotz guter Therapie zu einer schlechteren Prognose kommt [73].

Pharmaunternehmen stehen unter dem Druck, immer neue Medikamente zu entwickeln. So werden zum Beispiel beim WT neue Therapieansätze für die Patientengruppe, welche trotz intensiver Behandlung schlechte Ergebnisse in der Therapie haben, gesucht. Dies ist bei 20% der behandelten Patienten der Fall. Was zur Folge hat, dass die steigenden Medikamentenkosten eine hohe finanzielle Belastung für Krankenhäuser darstellt [74].

In den Niederlanden fordern beispielsweise die Leiter der Krankenhäuser eine Deckelung und Kostenübernahme durch den Staat [75]. Die Krankenhäuser in den Niederlanden beklagen, dass das Budget für teure Medikamente nicht ausreichend ist. Dies hat zur Folge, dass Patienten in andere Krankenhäuser verlegt werden, damit sie dort eine kostspielige Therapie erhalten können. Patienten, die beispielsweise auf Grund ihrer Diagnose und den aktuellen Leitlinien den Antikörper Trastuzumab erhalten sollten, bekamen dieses Medikament weniger verschrieben als es anhand der Diagnosen zu erwarten gewesen wäre. In den Niederlanden führt dieser enorme Kostendruck zu Bettenkürzungen und personellen Einsparungen mit verminderter Betreuung der Patienten. Dies wiederum führt zur verminderten Betreuung der Patienten [75].

Nicht nur die Fehldiagnosen durch die Pathologie können schwere gesundheitliche Folgen für den Patienten und für die Finanzen des Krankenhauses nach sich ziehen, sondern auch in anderen Bereichen der Patientenversorgung können Fehler erzeugt werden. Sparmaßnahmen führen zu Überlastung des Personals, das seinen Aufgaben und der Verantwortung nicht mehr gerecht werden kann [75]. Arbeitsfehler sind notwendigerweise die Folge.

Choi et al. hat das Ausmaß an Medikationsfehlern aus verschiedenen Studien, die zwischen 2004 und 2016 veröffentlicht wurden, verglichen. Medikationsfehler gehen u.a. auf Arbeitsfehler von Ärzten, Pharmazeuten oder Krankenschwestern zurück [76]. Medikationsfehler können folgenlos oder minimal bleiben, jedoch auch zu schweren Schädigungen des Patienten führen. Neben einer insuffizienten Behandlung resultiert daraus ein finanzieller und materieller Ressourcenverbrauch [77]. Aufgrund mangelnder Standardisierungen in der Datenerhebung konnten jedoch nicht alle Studien einbezogen werden. Die Forschungsgruppe hat festgestellt, dass ein belastbares Ergebnis bei der Datenlage nicht erreicht werden kann [76].

In einer einjährigen, retrospektiven Studie stellt McCarthy et al. fest, dass schädliche Medikationsfehler die Frequenz der Krankenhausaufenthalte erhöhen sowie die Aufenthaltsdauer verlängern. Die häufigsten Fehler sind demnach mit 38% bei chemotherapeutischen Substanzen entstanden; Kortison folgt dagegen erst mit 14% [78].

Im Folgenden werden qualitativ verschiedene Überlegungen zur Vermeidung von diagnostischen und therapeutischen Fehlern dargestellt, die zur Senkung von Kosten im Gesundheitssystem führen können.

Sofern es gelingt die Fehlerquote des Pathologen zu verringern, hätte dies zur Folge, dass durch die initial richtige Klassifizierung von vorneherein eine optimale Therapie bereitgestellt werden kann und Rezidivtherapien nicht eingesetzt werden müssen. Eine Verbesserung wird durch das Einsetzen

des Referenzpathologen erreicht. Seine spezifische Expertise kann Fehldiagnosen aufdecken und den Lokalpathologen in Diagnose, Therapievorschlag und Prognose unterstützen [63].

Die Arbeitsschritte von der Diagnostik über die Materialgewinnung bis zur Diagnoseübermittlung werden in drei Phasen unterteilt: präanalytische, analytische und postanalytische Phase und bieten Potential für Arbeitsfehler [79].

In diesem Zusammenhang spielt die Qualität der Labore eine Rolle, die von mehreren Faktoren beeinflusst wird. Zum einen ist der Bestand und Wartungszustand der Geräte im Labor erfolgskritisch. Zugleich stellt ein Mangel an geschultem Personal im klinischen Alltag häufig einen limitierenden Faktor dar [80]. Dies beeinflusst sogar die Diagnosegenauigkeit des Referenzpathologen negativ, weil das Material bei der Aufarbeitung von verringerter Qualität ist. Außerdem kann die Nutzung von unterschiedlichen Geräten und Systemen zur Dokumentation und Datenspeicherung zu Fehlern in der Diagnose führen [79].

Um den Fehlern entgegenzuwirken, wird verstärkt eine standardisierte Diagnostik angestrebt. Im aktuell neu angelaufenen UMBRELLA SIOP-RTGS 2016 Protokoll ist diese Erkenntnis einbezogen worden, indem zum Beispiel die Vorgehensweise für alle Lokalpathologen genau vorgegeben ist [29].

Ein weiteres Themenfeld, welches zur Verbesserung der Behandlung beitragen kann, ist die digitale Pathologie. In den Vereinigten Staaten läuft im Bereich der Nephropathologie bereits eine Testphase, um moderne Technologien im klinischen Alltag zu etablieren. Laut den aktuellen Daten würde es zu einer weiteren Verbesserung der Diagnosegenauigkeit der Pathologen führen. Es zielt auf die Erhöhung der Genauigkeit, die Standardisierung und die digitale Aufbewahrung. Daten können dadurch unabhängig vom Standort zugänglich gemacht werden [81]. Damit ist ein internationaler Austausch zur Beratung oder Schulung gegeben. Hierdurch können Fehler wie Beschädigung oder Verlust von Proben bis zur Ankunft beim Referenzpathologen unterbunden werden. Der digitale Austausch reduziert den Zeiteinsatz deutlich, was sich positiv auf die „real-time“ Pathologie in dem SIOP Protokoll auswirken kann.

Die medizinischen Arbeitsprozesse stützen sich bereits sehr auf digital gespeicherte Patientendaten ab. Die Datenerfassung und Dokumentation der Patienten werden weiter standardisiert. Die digitale Bildgebung in der Radiologie stellt bereits den Standard dar [82]. Andere Disziplinen dagegen wie die Pathologien, in denen aktuell noch das Mikroskop Goldstandard ist, werden nachziehen. Dabei wird die digitale Pathologie weitaus mehr digitalen Speicherplatz als die Radiologie benötigen [83].

Bis sich die Daten in den sogenannten „digital pathology repositories“ (DPG) befinden und für den Nutzer zugänglich sind, erfordert es noch hohe Investitionen und aufgrund der technischen Anforderungen die Ausbildung von hochqualifiziertem Personal. Es erfordert gleichzeitig eine neue enge Zusammenarbeit von Pathologen mit Informatikern und IT-Technikern. Die Pathologen müssen sich in die Nutzung dieser Technik einarbeiten [81].

Die digitale Verfügbarkeit in der Pathologie ermöglicht darüber hinaus in einem nächsten Schritt die Integration von künstlicher Intelligenz (KI). Sie wird immer mehr in diversen klinischen Bereichen etabliert. Die objektive und genaue Beurteilung durch die KI kann dem Pathologen in der Zukunft die Diagnose erleichtern [84].

Inwieweit der Veränderungsprozess in der Arbeitsweise und im Einsatz der Ressourcen und neuen Technologien tatsächlich auch zu Kosteneinsparungen im Gesundheitswesen führt, muss beobachtet werden. Während sicherlich auf der einen Seite Personal eingespart wird, entstehen für die IT und deren Betrieb neu die Kosten für Hardware, Software und Personal auf. Auch wenn zukünftig die Gesamtkosten im Gesundheitswesen im Vergleich zu heute gleichbleiben, ist die Beschleunigung der Prozesse und die Verbesserung der Diagnosen auf einem insgesamt höherem Qualitätsniveau zu erwarten.

Eine optimale Therapie des Patienten steht potenziell im Konflikt mit der Wirtschaftlichkeit. Diese hat einen hohen Stellenwert im klinischen Alltag, da ergänzende diagnostische Maßnahmen wirtschaftlich gerechtfertigt sein müssen. In allen medizinischen Bereichen - inklusive der Pathologie - steigen die Anforderungen, mehr Leistungen bei gleichzeitig steigender Qualität und zugleich verringerten Kosten zu erbringen [85].

Die Kostenarten in der Gesundheitsökonomie werden laut Schlander et al. in drei Bereiche untergliedert: direkte, indirekte und intangible Kosten. Die direkten Kosten setzen sich aus medizinischem und nicht medizinischem Ressourcenkonsum zusammen. Die indirekten Kosten beziehen sich auf die eingeschränkte Teilnahme am Wertschöpfungspotentials (Arbeitsminderung bis -ausfall, Minderung der Produktivität bis zum vorzeitigen Tod). Die intangiblen Kosten beziehen sich u.a. auf die Nebenwirkungen und Spätfolgen wie Schmerzen, Schlafstörungen, etc. durch die primäre Erkrankung [86]. Daher ist die quantitative Bewertung der Kostenersparnisse durch den Referenzpathologen komplex und auf Grund der individuellen Krankheitsverläufe schwierig zu ermitteln und darüber zu generalisieren.

Zu den Kooperationspartnern der SIOP Studie gehören u.a. die Abteilung der Chirurgie, Radiologie, Pathologie, deren anfallende Kosten gedeckt werden müssen. Dabei berechnet jede Abteilung die durchschnittlich anfallenden Kosten und legt einen pauschalierten Betrag pro Patient fest. Dieser wird final in Verhandlungen mit der Krankenkasse festgelegt. Laut der Finanzabteilung der Universität des Saarlandes beliefen sich die Kosten des Referenzpathologen in den letzten Jahren auf 350€/ Patient. Die einzelnen Abrechnungsziffern nach GOÄ können der Tabelle 113 entnommen werden. Die Leistung 19312 Zuschlag zu den Gebührenordnungspositionen 19310, 19318 und 19319 für die Anwendung von Sonderverfahren wurde durchschnittlich 4-mal berechnet und die Leistung 19320 (siehe Tabelle 113) wurde meistens 7-mal berechnet. In den Verhandlungen wurde eine Deckelung von 105 Patienten/ Jahr festgelegt. Demnach beliefen sich die Kosten im Gesundheitswesen für die Referenzpathologen im Jahr auf rund 37 000 €.

Die Verhandlungen mit der Referenzpathologie in Bonn laufen derzeit; mit einer Einigung wird Ende 2022 gerechnet.

Tabelle 113: Kosten für referenzpathologische Diagnostik nach GOÄ (Gebührenordnung für Ärzte)

GOÄ Ziffer	Untersuchung	Summe
19310	Histologische oder zytologische Untersuchung eines Materials	9,35 €
19312	Zuschlag zu den Gebührenordnungspositionen 19310, 19318 und 19319 für die Anwendung von Sonderverfahren	5,75 €
19320	Histologische oder zytologische Untersuchung eines Materials unter Anwendung eines immunchemischen Sonderverfahrens	25,69 €
40120	Transport von Briefen bis 20 g oder Telefax	0,55 €

Fehler einer initial falschen Diagnose können sekundäre Therapien, häufigere Rezidivbehandlungen oder Spätfolgen durch - zum Beispiel Doxorubicin mit Kardiotoxizität – nach sich ziehen. Die Kosten dieser zusätzlichen Komplikationen können sich in der Größenordnung eines mittleren 5-stelligen Betrags von ungefähr 15 000 – 50 000 Euro pro Patient bewegen.

Das Verhältnis von lediglich 350 € für das Einbeziehen der referenzpathologischen Zweitmeinung gemäß SIOP 2016 Protokoll zu den geschätzten Kosten aufgrund von Komplikationen rechtfertigt somit auch wirtschaftlich eindeutig den verbindlichen Einsatz der RP.

6.4 Ausblick

Bei Kenntnis von Histologie und Stadium als wichtige prognostische Faktoren konnte in dieser Arbeit gezeigt werden, dass die Referenzpathologie einen signifikanten Einfluss auf die histologische Diagnosegenauigkeit hat. Dies bestätigt die Entscheidung, die Referenzpathologie als Bestandteil des SIOP Protokolls beizubehalten.

Wird die Diagnosegenauigkeit der Pathologen noch weiter erhöht, resultiert daraus eine Senkung der Behandlungskosten aufgrund von insuffizienten Therapien und vermeidbaren Hospitalisierungen.

Neben den Referenzpathologen können weitere Ansatzpunkte identifiziert werden, die sich auf eine Verbesserung zukünftiger Behandlungen von WT und anderen Nierentumoren auswirken.

So kann beispielsweise eine Fokussierung der Behandlung kindlicher Nierentumoren auf wenige Krankenhäuser dazu beitragen, dass die Diagnosegenauigkeit der Lokalpathologie zunimmt. Dies ist damit zu begründen, dass dieser quantitativ mehr Nierentumore zur Beurteilung bekommt und dadurch seine Expertise in dem Spezialgebiet zunimmt. Dass die Prognose wie in den USA trotz suffizienter Therapie weiter abnimmt ist unwahrscheinlich [73], da die finanzielle Absicherung durch das Krankenkassensystem in Deutschland garantiert ist.

Wie dargestellt, weist die Referenzpathologie zur Panelpathologie Abweichungen von 4,7% bei der Histologie und 6,3% beim Stadium auf. Diese verbleibenden Abweichungen können als Herausforderung verstanden werden, weitere Verbesserungen in der Referenzpathologie anzustreben, mit der unmittelbaren Folge, dass sich die Behandlungen der Patienten verbessern ließen.

Spezifische Betrachtungen der 21 Histologien und 3 Stadien geben Aufschluss auf mögliche Herausforderungen im Bereich der Diagnose. Stadium II weist die höchsten Abweichungen auf, während bei der Histologie die meisten Abweichungen beim blastemreichen Subtyp (nach präoperativer Chemotherapie) vorliegen. Die genaue Definition des blastemreichen Gewebes ist Gegenstand der aktuellen Forschung. Das Ergebnis kann Anlass zu Diskussion geben, ob der blastemreiche Subtyp in die Risikostratifikation aufgenommen werden soll. In diesem Zusammenhang wird die Rolle des Lokalpathologen bei der Bestimmung des blastemreichen Anteils zu überdenken sein.

Ein aktueller Forschungsansatz ist die in-vitro Modellierung von Tumoren und deren Ansprechen auf Chemotherapeutika. Wegert et al. haben erfolgreich alle Zellen des WT kultiviert. Dies erfolgte u.a. als Xenograft einer Maus. Bei den Kultivierungen konnte bewiesen werden, dass stromareiche

Zellen keine Ähnlichkeiten mit embryonalen Stammzellen aufweisen wie die blastemreichen Zellen. Es bestätigt die Notwendigkeit einer intensiveren Therapie eines Tumors mit blastemreichem Anteil, da diese chemoresistenter und maligner sind [23].

Das Verfahren der Nadelbiopsie wird in Einzelfällen eingesetzt. Im Rahmen einer klinischen Studie von 2019 ist festgestellt worden, dass die Nadelbiopsie kein Anlass für eine Hochstufung des WT sein sollte. Die Nadelbiopsie begünstigt weder ein Rezidiv noch hat sie Einfluss auf die Überlebensrate [87].

Des Weiteren ist das Probematerial nicht immer ausreichend für die Beurteilung durch den Pathologen und kann aufgrund der Heterogenität des WT zu einer falschen Diagnose führen.

Um Differenzialdiagnosen sicher ausschließen zu können, kann die Immunhistologie weiter erforscht werden, um den Pathologen die Diagnose zu erleichtern [62].

Durch die internationale Zusammenarbeit fließen immer mehr Faktoren in die Diagnostik und Behandlung ein. Dies hat zur Folge, dass die Therapie tendenziell komplexer und zugleich stärker individualisiert wird [10, 11].

Bereits vorhandene Therapieschemata werden optimiert, um Langzeitfolgen wie Herzinsuffizienz, sekundäre Malignome [88] so gering wie möglich zu halten. So kann überlegt werden, Stadium I WT mit epithelalem Subtyp (>66% epitheliales Gewebe) nur mit einer präoperativen Chemotherapie und Nephrektomie zu therapieren, da kein Unterschied im Ergebnis zu Stadium I WT mit postoperativer Chemotherapie festzustellen war [17].

Es werden neue Therapieansätze für Problemgruppen wie bilateralen Tumoren oder Patienten in Stadium IV mit Hochrisiko WT gesucht. Über die Hälfte der Patienten erleiden ein Rezidiv oder haben eine pulmonale Metastase [26]. Bisher spielen nur drei Treibermutationen eine Rolle in der WT Diagnostik. Wegert et al. haben die RNA von Patienten verglichen, die an einem blastemreichen WT erkrankt sind und WT spezifische Sequenzen wie SIX1 und SIX2 detektiert [89]. Walz et al. haben für die „favourable“ Histologie beim WT herausgefunden, dass Frequenzen wie DGCR8 und DROSHA vermehrt auftreten [90]. Diese Erkenntnisse könnten Ansätze für neue spezifische Therapieansätze werden.

Ein standardisiertes und zuverlässiges Verfahren zur Diagnostik der Rezidive ist ein wichtiger Teil der Nachsorge nach erfolgreicher Remission. Die meisten Rezidive wurden durch bildgebende Verfahren wie Sonographie, MRT oder CT entdeckt. Nur wenige Patienten sind wegen Symptomen vorstellig geworden und wenige Diagnosen konnten klinisch durch eine ärztliche Untersuchung festgestellt werden. Als Nachsorgeschema des UMBRELLA Protokolls sind zwei Jahre nach der Nephrektomie zeitlich festgelegte, bildgebende Untersuchungen vorgesehen. Innerhalb der ersten zwei Jahre wurden 71% der Rezidive festgestellt. Die hohe Strahlen- und psychische Belastung, die

mit einer Nachsorgeuntersuchung verbunden sind, stellt ein Problem im Umgang mit diesen wichtigen Terminen dar und ist besonders in der pädiatrischen Onkologie ein diskutiertes Thema. Die Rechtfertigung strenger Nachsorgetermine ist auf Grund der geringen Rezidivrate schwierig [25].

Die Integration digitaler Techniken in der Pathologie bietet ein Potenzial, durch bessere und längere Archivierung sowie „real time“ Konsolidierung bestehende Fehlerquellen zu beseitigen. Hierdurch wird auch der internationale Austausch wesentlich vereinfacht.

Auf die digitale Arbeitsweise in der Pathologie kann eine KI aufsetzen. Diese verspricht in der Zukunft ebenfalls eine Qualitätsverbesserung der Diagnostik und Prognose.

Die Beurteilung durch Lokal- und Referenzpathologie in der Diagnose des kindlichen Nephroblastoms und anderen kindlichen Nierentumoren wird auch in Zukunft nicht ersetzbar sein. Die Histologie und das Stadium werden weiterhin die wichtigsten prognostischen Faktoren darstellen.

7 Anhang

Anhang 1: Verteilung der Beurteilung zum lokalen Stadium des Lokal- und Referenzpathologen im Vergleich

		Lokales Stadium Referenzpathologie			
		Stadium I	Stadium II	Stadium III	Gesamt
Lokales Stadium Lokalpathologie	Stadium I	1036	103	18	1157
	Stadium II	51	297	26	374
	Stadium III	19	11	260	290
Gesamt		1106	411	304	1821
Diagnosegenauigkeit des Lokalpathologen im Vergleich zum Referenzpathologen		93,67%	72,26%	85,53%	1593
		Übereinstimmung insgesamt in %			87,48%

Anhang 2: Kreuztabelle zum lokalen Stadium zwischen Lokal- und Referenzpathologie von WT und anderen kindlichen Nierentumoren

			Lokales Stadium Referenzpathologie							
			Andere kindliche Nierentumoren				WT			
			Stadium I	Stadium II	Stadium III	Gesamt	Stadium I	Stadium II	Stadium III	Gesamt
Lokales Stadium Lokalpathologie	Andere kindliche Nierentumoren	Stadium I	37	4	0	41	21	1	0	22
		Stadium II	0	10	1	11	0	3	0	3
		Stadium III	1	0	13	14	0	0	6	6
	WT	Stadium I	19	0	3	22	954	98	15	1067
		Stadium II	1	2	0	3	50	282	24	356
		Stadium III	1	0	7	8	16	11	233	260
Gesamt		59	16	24	99	1041	395	278	1714	
Diagnosegenauigkeit des Lokalpathologen im Vergleich zum Referenzpathologen		62,7%	62,5%	54,17%	60	91,6%	71,4%	83,81%	1469	
		Übereinstimmung insgesamt in %			60,61%				85,71%	

Anhang 3: Verteilung der Beurteilung zum lokalen Stadium des Referenz- und Panelpathologen im Vergleich

		Lokales Stadium Panelpathologie			
		Stadium I	Stadium II	Stadium III	Gesamt
Lokales Stadium Referenzpathologie	Stadium I	590	26	4	620
	Stadium II	13	199	10	222
	Stadium III	6	6	147	159
Gesamt		609	231	161	1001
Diagnosegenauigkeit des Referenzpathologen im Vergleich zum Panelpathologen		96,88%	86,15%	91,30%	936
		Übereinstimmung insgesamt in %			93,51%

Anhang 4: Kreuztabelle zum lokalen Stadium zwischen Referenz- und Panelpathologie von WT und anderen kindlichen Nierentumoren

			Lokales Stadium Panelpathologie							
			Andere kindliche Nierentumoren				WT			
			Stadium I	Stadium II	Stadium III	Gesamt	Stadium I	Stadium II	Stadium III	Gesamt
Lokales Stadium Referenzpathologie	Andere kindliche Nierentumoren	Stadium I	28	0	0	28	1	0	0	1
		Stadium II	0	8	0	8	0	0	0	0
		Stadium III	1	0	8	9	0	0	1	1
	WT	Stadium I	3	0	0	3	556	26	4	586
		Stadium II	0	0	0	0	13	191	10	214
		Stadium III	0	0	1	1	5	6	137	148
Gesamt			32	8	9	49	575	223	152	950
Diagnosegenauigkeit des Referenzpathologen im Vergleich zum Panelpathologen			87,5%	100,0%	88,89%	44	96,70%	85,65%	90,13%	884
Übereinstimmung insgesamt in %						89,80%				93,05%

8 Literaturverzeichnis

- [1] M. L. Metzger, J. S. Dome: Current therapy for Wilms' Tumor. *Oncologist*. 10(10):815-26, 2005; doi: 10.1634/theoncologist.10-10-815
- [2] Complete Guide to GDPR compliance: <https://gdpr.eu/>. Letzter Zugriff: 29.08.2022
- [3] G. Vujanic, M. Gessler, A. Ooms, P. Collini, A. Coulomb-I'Hermine, E. D'Hooghe, R. de Krijger, Daniela Perotti, K. Pritchard-Jones, C. Vokuhl, M. van den Heuvel-Eibrink, and N. Graf: The UMBRELLA SIOP-RTSG 2016 study pathology and molecular biology protocol. *Nat Rev Urol*. 15(11):693-701, 2018; doi: 10.1038/s41585-018-0100-3
- [4] A. Varan: Wilms' Tumor in Children: An Overview. *Nephron Clin Pract*. 108:c83-c90, 2008; doi: 10.1159/000113012
- [5] M. V. Nelson, M. M. van den Heuvel-Eibrink, N. Graf, J. S. Dome: New approaches to risk stratification for Wilms tumor. *Cur Opin Pediatr*. 33(1):40-48, 2021; doi: 10.1097/MOP.0000000000000988
- [6] S. Irtan, P. F. Ehrlich, K. Pritchard-Jones: Wilms tumor: „State-of-the-art“update. 2016, *Semin Pediatr Surg*. 25(5):250-256, 2016; doi: 10.1053/j.sempedsurg.2016.09.003
- [7] N. Graf, R. Furtwängler, R. Stein: Nierentumoren beim Kind. *Die Urologie* 1-19, 2014; doi: 10.1007/978-3-642-41168-7_196-1
- [8] B. T. Caldwell, D. T. Wilcox, N. G. Cost: Current Management for Pediatric Urologic Oncology. *Adv Pediatr*. 64(1):191-223, 2017; doi: 10.1016/j.yapd.2017.04.001
- [9] S. C. Kaste, J. S. Dome, P. S. Babyn, N. M. Graf, P. Grundy, J. Godzinski, G. A. Levitt, H. Jenkinson: Wilms tumour: prognostic factors, staging, therapy and late effects. *Pediatr Radiol*. 38(1):2-17, 2008; doi: 10.1007/s00247-007-0687-7
- [10] J. S. Dome, N. Graf, J. I. Geller, C. V. Fernandez, E. A. Mullen, F. Spreafico, M. van den Heuvel-Eibrink, K. Pritchard-Jones: Advances in Wilms Tumor Treatment and Biology: Progress Through International Collaboration. *J. Clin. Oncol*. 33(27):2999-3007, 2015; doi: 10.1200/JCO.2015.62.1888
- [11] T. Chagtai, C. Zoll, L. Dainese, J. Wegert, S. Savola, S. Popov, W. Misfud, G. Vujančić, N. Sebire, Y. Le Bouc, P. F. Ambros, L. Kager, M. J O'Sullivan, A. Blaise, C. Bergeron, L. Holmquist Mengelbier, D. Gisselsson, M. Kool, G. A. M. Tytgat, M. M. van den Heuvel-Eibrink, N. Graf, H. van Tinteren, A. Coulomb, M. Gessler, R. Dafydd Williams, K. Pritchard-Jones: Gain of 1q As a Prognostic Biomarker in Wilms Tumors (WTs) Treated With Preoperative Chemotherapy in the International Society of Paediatric Oncology (SIOP) WT 2001 Trial: A SIOP Renal Tumours Biology Consortium Study. *J Clin Oncol*. 34(26):3195-203, 2016; doi: 10.1200/JCO.2015.66.0001
- [12] N. Graf, M.-F. Tourande, J. de Kraker: The role of preoperative chemotherapy in the management of Wilms' tumor. The SIOP studies. *International Society of Pediatric Oncology. Urol Clin North Am*. 27(3):443-54, 2000; doi: 10.1016/s0094-0143(05)70092-6
- [13] F. Spreafico, A. Ferrari, M. Mascarin, P. Collini, C. Morosi, D. Biondi, V. Bissoni, E. Schiavello, L. Gandola, G. Guttuso, S. Chiaravalle, M. Massimino: Wilms tumor, medulloblastoma,

and rhabdomyosarcoma in adult patients: lessons learned from the pediatric experience. 2019, *Canc and Met Reviews* 38(4):683-694, 2019; doi: 10.1007/s10555-019-09831-3

[14] N. Graf, R. Furtwängler: Review: Preoperative chemotherapy and local stage III in nephroblastoma. *Transl Pediatr.* 3(1):4-11, 2014; doi: 10.3978/j.issn.2224-4336.2013.12.02

[15] J. Fuchs, K. Kienecker, R. Furtwängler, S. W. Warmann, D. Bürger, J. W. Thürhoft, J. Hager, N. Graf: Surgical aspects in the treatment of patients with unilateral wilms tumor: a report from the SIOP 93-01/ German Society of Pediatric Oncology and Hematology. *Ann Surg.*, 247(4):666-71, 2009; doi: 10.1097/SLA.0b013e31819ed92b

[16] UMBRELLA PROTOCOL SIOP-RTSG 2016: Integrated research and guidelines for standardised diagnostics and therapy. 2018; EudraCT number: 2016-004180-39.

[17] M. Gessler, N. Graf: Editorial: Less may be more for stage I epithelial Wilms tumors. *Cancer.* 126(12):2762-2764, 2020; doi: 10.1002/cncr.32854

[18] L. N. Parsons, E. A. Mullen, J. I. Geller, Y. Chi, G. Khanna, R. D. Glick, J. H. Aldrink, K. L. Vallance, Y. Kim, C. V. Fernandez, J. S. Dome, E. J. Perlman: Outcome analysis of stage I epithelial-predominant favorable-histology Wilms tumors: A report from Children's Oncology Group study AREN03B2. *Cancer.* 126(12):2866-2871, 2020; doi: 10.1002/cncr.32855

[19] K. Pritchard-Jones, C. Bergeron, B. de Camargo, M. M. van den Heuvel-Eibrink, T. Acha, J. Godzinski, F. Oldenburger, L. Boccon-Gibod, I. Leuschner, G. Vujanic, B. Sandstedt, J. de Kraker, H. van Tinteren, N. Graf, SIOP Renal Tumours Study Group: Omission of doxorubicin from the treatment of stage II-III, intermediate-risk Wilms' tumour (SIOP WT 2001): an open-label, non-inferiority, randomised controlled trial. *Lancet.* 386(9999):1156-64, 2015; doi: 10.1016/S0140-6736(14)62395-3

[20] N. Koleini, E. Kardami: Autophagy and mitophagy in the context of doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Oncotarget.* 8(28):46663-46680, 2017; doi: 10.18632/oncotarget.16944

[21] J. S. Dome, E. J. Perlman, N. Graf: Risk stratification for wilms tumor: current approach and future directions. *Am Soc Clin Oncol Educ Book.* 215-23, 2014; doi: 10.14694/EdBook_AM.2014.34.215

[22] J. A. Hol, M. I. Lopez-Yurda, H. van Tinteren, M. van Grotel, J. Godzinski, G. Vujanic, F. Oldenburger, B. de Camargo, G. L. Ramirez-Villar, C. Bergeron, K. Pritchard-Jones, N. Graf, M. M. van den Heuvel-Eibrink: Prognostic significance of age in 5631 patients with Wilms tumour prospectively registered in International Society of Paediatric Oncology (SIOP) 93-01 and 2001. *PLoS One.* 14(8):e0221373, 2019; doi: 10.1371/journal.pone.0221373.

[23] J. Wegert, L. Zauter, S. Appenzeller, C. Otto, S. Bausenwein, C. Vokuhl, K. Ernestus, R. Furtwängler, N. Graf, M. Gessler: High-risk blastemal Wilms tumor can be modeled by 3D spheroid cultures in vitro. *Oncogene.* 39(4):849-861, 2020; doi: 10.1038/s41388-019-1027-8

[24] J. A. Hol, M. C. J. Jungmanns, H. Sudour-Bonnange, G. L. Ramirez-Villar, T. Chowdhury, C. Rechnitzer, N. Pal, G. Schleiermacher, A. Karow, R. P. Kuiper, B. de Camargo, S. Avcin, D. Redzic, A. Wachtel, H. Segers, G. M. Vujanic, H. van Tinteren, C. Bergeron, K. Pritchard-Jones, N. Graf, M. M. van den Heuvel-Eibrink, International Society of Pediatric Oncology Renal Tumor Study Group (SIOP-RTSG): Clinical characteristics and outcomes of children with WAGR syndrome and Wilms tumor and/or nephroblastomatosis: The 30-year SIOP-RTSG experience. *Cancer.* 127(4):628-638, 2021; doi: 10.1002/cncr.33304

- [25] J. Brok, M. Lopez-Yurda, H. V. Tinteren, T. D. Treger, R. Furtwängler, N. Graf, C. Bergeron, M. M. van den Heuvel-Eibrink, K. Pritchard-Jones, Ø. E. Olsen, B. de Camargo, A. Verschuur, F. Spreafico: Relapse of Wilms' tumour and detection methods: a retrospective analysis of the 2001 Renal Tumour Study Group-International Society of Paediatric Oncology Wilms' tumour protocol database. *Lancet Oncol.* 19(8):1072-1081, 2018; doi: 10.1016/S1470-2045(18)30293-6
- [26] C. Pasqualini, R. Furtwängler, H. van Tinteren, R. A. P. Teixeira, T. Acha, L. Howell, G. Vujanic, J. Godzinski, P. Melchior, A. M. Smets, A. Coulomb-L'Hermine, H. Brisse, K. Pritchard-Jones, C. Bergeron, B. de Camargo, M. M. van den Heuvel-Eibrink, N. Graf, A. C. Verschuur: Outcome of patients with stage IV high-risk Wilms tumour treated according to the SIOP2001 protocol: A report of the SIOP Renal Tumour Study Group. *Eur J Cancer* 128:38-46, 2020; doi: 10.1016/j.ejca.2020.01.001
- [27] C. Calandrini, F. Schutgens, R. Oka, T. Margaritis, T. Candelli, L. Mathijsen, C. Ammerlaan, R. L. van Ineveld, S. Derakhshan, S. de Haan, E. Dolman, P. Lijnzaad, L. Custers, H. Begthel, H. H. D. Kerstens, L. L. Visser, M. Rookmaaker, M. Verhaar, G. A. M. Tytgat, P. Kemmeren, R. R. de Krijger, R. Al-Saadi, K. Pritchard-Jones, M. Kool, A. C. Rios, M. M. van den Heuvel-Eibrink, J. J. Molenaar, R. van Boxtel, F. C. P. Holzwege, H. Clever, J. Drost: An organoid biobank for childhood kidney cancers that captures disease and tissue heterogeneity. *Nat Commun.* 11(1):1310, 2020; doi: 10.1038/s41467-020-15155-6
- [28] M. M. van den Heuvel-Eibrink, J. A. Hol, K. Pritchard-Jones, H. van Tinteren, R. Furtwängler, A. C. Verschuur, G. M. Vujanic, I. Leuschner, J. Brok, C. Rübe, A. M. Smets, G. O. Janssens, J. Godzinski, Gema L Ramirez-Villar, Beatriz de Camargo, Heidi Segers, Paola Collini, Manfred Gessler, C. Bergeron, F. Spreafico, N. Graf, International Society of Paediatric Oncology - Renal Tumor Study Group (SIOP-RTSG): Position paper: Rationale for the treatment of Wilms tumour in the UMBRELLA SIOP-RTSG 2016 protocol. *Nat Rev Urol.* 14(12):743-752, 2017; doi: 10.1038/nrurol.2017.163
- [29] UMBRELLA PROTOCOL SIOP-RTSG 2016 Integrated research and guidelines for standardised diagnostics and therapy, 2018; EudraCT number: 2016-004180-39
- [30] J. B. Beckwith, N. B. Kiviat, J. F. Bonadio: Nephrogenic rests, nephroblastomatosis, and the pathogenesis of Wilms' tumor. *Pediatr Pathol.* 10(1-2):1-36, 1990; doi: 10.3109/15513819009067094
- [31] J. N. van der Beek, J. I. Geller, R. R. de Krijger, N. Graf, K. Pritchard-Jones, J. Drost, A. C. Verschuur, D. Murphy, S. Ray, F. Spreafico, K. Dzhuma, A. S. Littooi, B. Selle, G. A. M. Tytgat, M. M. van den Heuvel-Eibrink: Characteristics and Outcome of Children with Renal Cell Carcinoma: A Narrative Review. *Canc. (Basel).* 12(7):1776, 2020; doi: 10.3390/cancers12071776
- [32] B. Broecker: Review: Renal cell carcinoma in children. *Urology.* 1991; doi: 10.1016/0090-4295(91)80014-x
- [33] M. He, J. Cai, K. Zhu, W. Gu, M. Li, J. Xiong, Z. Guan, J. Wang, Q. Shu: Observational Study: Renal cell carcinoma in children and adolescents: Single-center experience and literature review. *Medicine (Baltimore).* 100(2):e23717, 2021; doi: 10.1097/MD.00000000000023717
- [34] S. L. Gooskens, M. E. Houwing, G. M. Vujanic, J. S. Dome, T. Diertens, A. Coulomb-l'Herminé, J. Godzinski, K. Pritchard-Jones, N. Graf, M. M. van den Heuvel-Eibrink: Congenital mesoblastic nephroma 50 years after its recognition: A narrative review. *Pediatr Blood Cancer.* 64(7), 2017; doi: 10.1002/pbc.26437

- [35] V. V. Joshi, J. B. Beckwith: Multilocular cyst of the kidney (cystic nephroma) and cystic, partially differentiated nephroblastoma. Terminology and criteria for diagnosis. *Cancer*. 64(2):466-79, 1989; doi: 10.1002/1097-0142(19890715)64:2<466::aid-cnrc2820640221>3.0.co;2-v
- [36] J. J. Kurian, P. J. Ninan: Case report: A rare case of bilateral cystic partially differentiated nephroblastoma recurring as bilateral cystic Wilms tumour. *BMJ Case Rep*. 2015; doi: 10.1136/bcr-2015-209771
- [37] A. Bannowsky, C. Samuel, E. Minin, S. Ückert: Metanephric adenoma, a benign variant of Wilms' tumour: case report of an extremely rare kidney tumour and literature survey. *Aktuelle Urol*. 2021; doi: 10.1055/a-1349-7397
- [38] N. Yaqoob, J. P. Paryani, N. Kayani, M. Z. Rafique, R. Biyabani: Metanephric adenoma: a rare benign renal tumour. *J Pak Med. Assoc.* 55(11):511-2, 2005; doi: 55(11):511-2.
- [39] K. Idrissi-Serhrouchni, H. El-Fatemi, A. El madi, K. Benhayoun, L. Chbani, T. Harmouch, Y. Bouabdellah, A. Amarti: Primary renal teratoma: a rare entity. *Diagn. Pathol.* 25(8):107, 2013; doi: 10.1186/1746-1596-8-107
- [40] A. Sinha, J. P. Phukan, G. Bandyopadhyay, S. Mukherjee: Teratoid Wilms' tumor in a child: A report of a rare case. *Int J Appl Basic Med Res.* 3(1):72-4, 2013; doi: 10.4103/2229-516X.112248
- [41] A. S. Flum, N. Hamoui, M. A. Said, X. J. Yang, D. D. Casalino, B. B. McGuire, K. T. Perry, R. B. Nadler: Review: Update on the Diagnosis and Management of Renal Angiomyolipoma. *J Urol.* 195(4):834-46, 2016; doi: 10.1016/j.juro.2015.07.126
- [42] S. L. Gooskens, N. Graf, R. Furtwängler, F. Spreafico, C. Bergeron, G. L. Ramírez-Villar, J. Godzinski, C. Rübe, G. O. Janssens, G. M. Vujanic, I. Leuschner, A. Coulomb-L'Hermine, A. M. Smets, B. de Camargo, S. Stoneham, H. van Tinteren, K. Pritchard-Jones, M. M. van den Heuvel-Eibrink, International Society of Paediatric Oncology-Renal Tumour Study Group (SIOP-RTSG), Position paper: Rationale for the treatment of children with CCSK in the UMBRELLA SIOP-RTSG 2016 protocol. *Nat Rev Urol.* 15(5):309-319, 2018; doi: 10.1038/nrurol.2018.14.
- [43] R. Furtwängler, L. Kager, P. Melchior, C. Rübe, M. Ebinger, N. Nourkami-Tutdibi, F. Niggli, S. Warmann, J. Hubertus, G. Amman, I. Leuschner, C. Vokuhl, N. Graf, M. C. Frühwald: High-dose treatment for malignant rhabdoid tumor of the kidney: No evidence for improved survival—The Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH) experience. *Pediatr Blood Cancer.* 65(1), 2018; doi: 10.1002/pbc.26746
- [44] M. M. van den Heuvel-Eibrink, H. van Tinteren, H. Rehorst, A. Coulombe, C. Patte, B. de Camargo, J. de Kraker, I. Leuschner, R. Lugtenberg, K. Pritchard-Jones, B. Sandstedt, F. Spreafico, N. Graf, G. M. Vujanic: Malignant rhabdoid tumours of the kidney (MRTKs), registered on recent SIOP protocols from 1993 to 2005: a report of the SIOP renal tumour study group. *Pediatr Blood Cancer.* 56(5):733-7, 2011; doi: 10.1002/pbc.22922
- [45] M. S. Bolat, A. Basakci, E. Kilic, E. Akdeniz, M. Bakirtas, O. Cinar: Case report: Primitive neuroendocrine/ectodermal kidney tumor. *Urologe A.* 56(4):497-499, 2017; doi: 10.1007/s00120-016-0168-4
- [46] J. A. Cuesta Alcalá, A. Solchaga Martínez, M. C. Caballero Martínez, M. Gómez Dorronsoro, I Pascual Piédrola, L. Ripa Saldías, J. Aldave Villanueva, J. L. Arrondo Arrondo, V. Grasa Lanau, M. Ponz González, A. Ipiens Aznar: Primary neuroectodermal tumor (PNET) of the kidney: 26 cases.

Current status of its diagnosis and treatment. Arch Esp Urol. 54(10):1081-93, 2001; PMID: 11852516

[47] E. C. Citak, A. Oguz, C. Karadeniz, A. Okur, N. Akyurek: Review: Primitive neuroectodermal tumor of the kidney in a child. *Pediatr Hematol Oncol.* 26(7):481-6, 2009; doi: 10.1080/08880010902754792

[48] J. M. Lange, J. R. Takashima, S. M. Peterson, J. A. Kalapurakal, D. M. Green, N. E. Breslow: Breast cancer in female survivors of Wilms tumor: a report from the national Wilms tumor late effects study. *Cancer.* 120(23):3722-30, 2014; doi: 10.1002/cncr.28908

[49] L. Silwal-Pandit, A. Langerod, A-L. Borresen-Dale: TP53 Mutations in Breast and Ovarian Cancer. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 7(1):a026252, 2017; doi: 10.1101/cshperspect.a026252

[50] Z. Baretta, S. Mocellin, E. Goldin, O. I. Olopade, D. Huo: Effect of BRCA germline mutations on breast cancer prognosis: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 96(40):e4975; doi: 10.1097/MD. 00000000000004975

[51] E. Manion, M. Cohen, J. Weydert: Mandatory Second Opinion in Surgical Pathology Referral Material: Clinical Consequences of Major Disagreement. *Am J Surg Pathol.* 32(5):732-737, 2008; doi: 10.1097/PAS.0b013e31815a04f5

[52] J. D. Kronz, W. H. Westra, J. I. Epstein: Mandatory second opinion surgical pathology at a large referral hospital. *Cancer.* 86(11):2426-23,1999; PMID: 10590387

[53] A. Farooq, A. Abdelkader, N. Javakhishvili, G. A. Moreno, P. Kuderer, M. Polley, B. Hunt, T. A. Giorgadze, J. M. Jorns: Assessing the value of second opinion pathology review. *Int J Qual Health Care.* 33(1), 2021; doi: 10.1093/intqhc/mzab032

[54] M. Peck, D. Moffat, B. Latham, T. Badrick: Review of diagnostic error in anatomical pathology and the role and value of second opinions in error prevention. *J Clin Pathol.* 71(11):995-1000, 2018; doi: 10.1136/jclinpath-2018-205226

[55] E. Manion, M. B. Cohen, J. Weydert: Mandatory Second Opinion in Surgical Pathology Referral Material: Clinical Consequences of Major Disagreements. *Am J Surg Pathol.* 32(5):732-7, 2008; doi: 10.1097/PAS.0b013e31815a04f5

[56] Therapieoptimierungsstudie zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit einem Nephroblastom, SIOP 2001 / GPOH.
https://www.gpoh.de/kinderkrebsinfo/content/sites/kinderkrebsinfo/content/e1676/e9032/e1758/e5370/download38301/2007_01_01_SIOP2001_Protokoll_ger.pdf. Letzter Zugriff: 01.09.2022

[57] M. P. Mehta, K. T. Bastin, S. R. Wiersma: Treatment of Wilms' Tumour. *Prac. Therapeutics.* 42:766-780, 2012; doi: <https://doi.org/10.2165/00003495-199142050-00004>

[58] M. M. van den Heuvel-Eibrink, H. van Tinteren, C. Bergeron, A. Coulomb-L'Hermine, B. de Camargo, I. Leuschner, B. Sandstedt, T. Acha, J. Godzinski, F. Oldenburger, S. L. Gooskens, J. de Kraker, G.M. Vujanic, K. Pritchard-Jones, N. Graf: Clinical Trial: Outcome of localized blastemal type Wilms tumor patients treated according to intensified treatment in the SIOP 2001 protocol, a report of the SIOP Renal Tumor Study Group (SIOP-RTSG). *Eur J Cancer.* 51(4):498-506, 2015; doi: 10.1016/j.ejca.2014.12.011

- [59] J. Huang, Y. Zhang, Z. Zhen, S. Lu, J. Zhu, J. Wang, F. Sun, Z. Liu, Y. Gao, H. Li, Y. Zhang, X. Sun: The prognosis of prechemotherapy blastemal predominant histology subtype in Wilms tumor: A retrospective study in China. *Pediatr Blood Cancer*. 67(11):e28567, 2008; doi: 10.1002/pbc.28567
- [60] T. Kehl, L. Schneider, K. Sattler, D. Stöckel, J. Wegert, N. Gerstner, N. Ludwig, U. Distler, S. Tenzer, M. Gessler, J. Watler, A. Keller, N. Graf, E. Meese, H.-P. Lenhof: The role of TCF3 as potential master regulator in blastemal Wilms tumors. *Int J Cancer*. 144(6):1432-1443, 2019; doi: 10.1002/ijc.31834
- [61] P. Faria, J. B. Beckwith, K. Mishra, C. Zuppan, D. A. Weeks, N. Breslow, D. M. Green: 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(8):909-20, 1996; doi: 10.1097/00000478-199608000-00001
- [62] A. Roms, G. M. Vujanić, E. D'Hooghe, P. Collini, A. L'Herminé-Coulomb, C. Vokuhl, N. Graf, M. M. van den Heuvel-Eibrink, R. R. de Krijger: Review: Renal Tumors of Childhood-A Histopathologic Pattern-Based Diagnostic Approach. *Cancers (Basel)* 12(3):729, 2020; doi: 10.3390/cancers12030729
- [63] S. M. Johnson, T. D. Samulski, S. M O'Connor, S. V. Smith, W. K. Funkhouser, R. R. Broaddus, B. C. Calhoun: Clinical and Financial Implications of Second-Opinion Surgical Pathology Review: Experience of a Comprehensive Cancer Center With Regional Affiliates. *Am J Clin Pathol*. 156(4):559-568, 2021; <https://doi.org/10.1093/ajcp/aqaa263>
- [64] S. P. MacFarland, K. A. Duffy, T. R. Bhatti, R. Bagatell, N. J. Balamuth, G. M. Brodeur, A. Ganguly, P. A. Mattei, L. F. Surrey, F. M. Balis, J. M. Kalish: Diagnosis of Beckwith-Wiedemann Syndrome in Children Presenting with Wilms Tumor. *Pediatr Blood Cancer*. 65(10):e27296, 2018; doi: 10.1002/pbc.27296
- [65] J. Pritchard, J. Imeson, J. Barnes, S. Cotterill, D. Gough, H. B. Marsden, P. Morris-Jones, D. Pearson: Results of the United Kingdom Children's Cancer Study Group first Wilms' Tumor Study. *J Clin Oncol*. 13(1):124-33, 1995; doi: 10.1200/JCO.1995.13.1.124
- [66] A.E. Schultze, A. R. Irizarry: Recognizing and Reducing Analytical Errors and Sources of Variation in Clinical Pathology Data in Safety Assessment Studies. *Toxicol Pathol*. 45(2):281-287, 2017; doi: 10.1177/0192623316672945
- [67] J. Byun, J. Y. Min, H. B. Yang, D. Ko, H. Y. Kim, K. B. Min, S. E. Jung: Impact of hospital size on the outcomes of appendectomy in children: an analysis of a comprehensive nationwide pediatric dataset. *Surg Today*. 50(11):1515-1523., 2020; doi: 10.1007/s00595-020-02035-1
- [68] S. L. Gooskens, H. Segers, K. Pritchard-Jones, N. Graf, J. S. Dome, M. M. van den Heuvel-Eibrink: The Clinical Relevance of Age at Presentation in Nephroblastoma. *Wilms Tumor*. Chapter 2, 2016; doi: 10.15586/codon.wt.2016.ch2
- [69] N. K. Choudhry, R. H. Fletcher, S. B. Soumerai: Systematic review: the relationship between clinical experience and quality of health care. *Ann Intern Med*. 15;142(4):260-73, 2005; doi: 10.7326/0003-4819-142-4-200502150-00008

- [70] R. B. Blasier: The Problem of the Aging Surgeon: When Surgeon Age Becomes a Surgical Risk Factor. *Clin Orthop Relat Res.* 467(2):402-411, 2009; doi: 10.1007/s11999-008-0587-7
- [71] K. L. Kaups: Competence not Age Determines Ability to Practise: Ethical Considerations about Sensorimotor Agility, Dexterity, and Cognitive Capacity. *AMA J Ethics.* 18(10):1017-1024, 2016; doi: 10.1001/journalofethics.2016.18.10.pfor1-1610
- [72] D. Raghavan, M. W. Legnini: Value in Oncology: Balance Between Quality and Cost. *Am Soc Clin Oncol Educ Book.* 35:9-13, 2016; doi: 10.1200/EDBK_100003
- [73] P. M. Carrera, H. M. Kantarjian, V. S. Blinder: The financial burden and distress of patients with cancer: Understanding and stepping-up action on the financial toxicity of cancer treatment. *CA Cancer J Clin.* 68(2):153-165, 2018; doi: 10.3322/caac.21443
- [74] P. Petrou: Review: Assessing the pricing and benefits of oncology products: an update. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.* 21(3):335-342, 2021; doi: 10.1080/14737167.2021.1926987
- [75] M. G. H. Niezen, E. A. Stolk, A. Steenhoek, C. A. Uyl-De Groot: Inequalities in oncology care: Economic consequences of high cost drugs. *Eur J Cancer.* 42(17):2887-92, 2006; doi: 10.1016/j.ejca.2006.07.009
- [76] E. K. Walsh, C. Rase Hansen, L. J. Sahm, P. M. Kearney, E. Doherty, C. P. Bradley: Economic impact of medication error: a systematic review. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 26(5):481-497, 2017; doi: 10.1002/pds.4188
- [77] I. Choi, S.-M. Lee, L. Flynn, C.-M. Kim, S. Lee, N.-. Kim, D.-C. Suh: Incidence and treatment costs attributable to medication errors in hospitalized patients. *Res Social Adm Pharm.* 12(3):428-37, 2016; doi: 10.1016/j.sapharm.2015.08.006
- [78] B. C. McCarthy Jr, K. A. Tuiskula, T. P. Driscoll, A. M. Davis: Medication errors resulting in harm: Using chargemaster data to determine association with cost of hospitalization and length of stay. *Am J Health Syst Pharm.* 74(23):102-104, 2017; doi: 10.2146/ajhp160848
- [79] R. O. Carlson, F. Amirahmadi, J. S. Hernandez: A Primer on the Cost of Quality for Improvement of Laboratory and Pathology Specimen Processes. *Am J Clin Pathol.* 138(3):347-54, 2012; doi: 10.1309/AJCPSMQYAF6X1HUT
- [80] M. Vázquez, L. Anfossi, H. Ben-Yoav, L. Diéguez, T. Karopka, B. Della Ventura, S. Abalde-Cela, A. Minopoli, F. Di Nardo, V. Kumar Shukla, A. Teixeira, A. Tvarijonaviciute, L. Franco-Martínez: Use of some cost-effective technologies for a routine clinical pathology laboratory. *Lab. Chip.*, 21(22):4330-4351, 2021; doi: 10.1039/d1lc00658d
- [81] L. Barisoni, J. B. Hodgins: Digital pathology in nephrology clinical trials, research, and pathology practice. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 26(6):450-459, 2017; doi: 10.1097/MNH.0000000000000360
- [82] M. Williams, E. A. Krupinski, K. J. Strauss, W. K. Breeden, M. S. Rzeszutarski, K. Applegate, M. Wyatt, S. Bjork, J. A. Seibert: Digital Radiography Image Quality: Image Acquisition. *J Am Coll Radiol.* 4(6):371-88, 2007; doi: 10.1016/j.jacr.2007.02.002

- [83] J. D. Pallua, A. Brunner, B. Zelter, M. Schirmer, J. Haybaeck: The future of pathology is digital. 216(9), 2020; <https://doi.org/10.1016/j.prp.2020.153040>
- [84] C. Garcia-Vidal, G. Sanjuan, P. Puerta-Alcalde, E. Moreno-García, A. Soriano: Artificial intelligence to support clinical decision-making processes. *EBioMedicine*. 46:27-29, 2019; doi: 10.1016/j.ebiom.2019.07.019
- [85] R. O. Carlson, F. Amirahmadi, J. S. Hernandez: A Primer on the Cost of Quality for Improvement of Laboratory and Pathology Specimen Processes. *Am J Clin Pathol*. 138(3):347-354, 2012; doi: <https://doi.org/10.1309/AJCPSMQYAF6X1HUT>
- [86] M. Schlander, K. Hernandez-Villafuerte, C. Thielscher: Kosten der Onkologie in Deutschland. *Forum*. 33:330-337, 2018; doi: <https://doi.org/10.1007/s12312-018-0481-5>
- [87] S. Irtan, H. van Tinteren, N. Graf, M. M. van den Heuvel-Eibrink, H. Heij, C. Bergeron, B. de Camargo, T. Acha, F. Spreafico, G. Vujanic, M. Powis, B. Okoye, J. Wilde, J. Godzinski, K. Pritchard-Jones: Evaluation of needle biopsy as a potential risk factor for local recurrence of Wilms tumour in the SIOP WT 2001 trial. *Eur J Cancer*. 116:13-20, 2019; doi: 10.1016/j.ejca.2019.04.027
- [88] A. M. Termuhlen, J. M. Tersak, Q. Liu, Y. Yasui, M. Stovall, R. Weathers, M. Deutsch, C. A. Sklar, K. C. Oeffinger, G. Armstrong, L. L. Robison, D. M. Green: Twenty-five year follow-up of childhood Wilms tumor: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Pediatr Blood Cancer*. 57(7):1210-6, 2011; doi: 10.1002/pbc.23090
- [89] J. Wegert, N. Ishaque, R. Vardapour, C. Georg, Z. Gu, M. Bieg, B. Ziegler, S. Bausenwein, N. Nourkami, N. Ludwig, A. Keller, C. Grimm, S. Kneitz, R. D. Williams, T. Chagtai, K. Pritchard-Jones, P. van Sluis, R. Volckmann, M. Gessler: Mutations in the SIX1/2 Pathway and the DROSHA/DGCR8 miRNA Microprocessor Complex Underlie High-Risk Blastemal Type Wilms Tumors. 27(2):298-311, 2015; doi: 10.1016/j.ccell.2015.01.002
- [90] A. L. Walz, A. Ooms, S. Gadd, D. S. Gerhard, M. A. Smith, J. M. Guidry Auvil, D. Meerzaman, Qing-Rong Chen, C. Hao Hsu, C. Yan, C. Nguyen, Y. Hu, R. Bowlby, D. Brooks, Y. Ma, A. J. Mungall, R. A. Moore, J. Schein, M. A. Marra, V. Huff, J. S. Dome, Y.-Y. Chi, C. G. Mullighan, J. Ma, D. A. Wheeler, O. A. Hampton, N. Jafari, N. Ross, J. M. Gastier-Foster, E. J. Perlman: Recurrent DGCR8, DROSHA, and SIX homeodomain mutations in favorable histology Wilms tumors. *Cancer Cell*. 27(2):286-97, 2015; doi: 10.1016/j.ccell.2015.01.003

9 Danksagung

Ich möchte mich bei meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. Norbert Graf bedanken, der mir die Möglichkeit gab, mich mit dem komplexen Thema der Arbeit auseinanderzusetzen. Hierbei hat er mich geduldig und konstruktiv mit seinen Denkanstößen über die Dauer der Arbeit begleitet.

Danken möchte ich auch Frau Gudrun Wagenpfeil, die mich an die Grundlagen der Statistik – wie SPSS und die Datenauswertung – herangeführt hat.

Ebenso bedanke ich mich bei Herrn Volker H. Haupt, der mir mit Rat, kritischen Fragen und motivierenden Zuspruch zur Seite stand.

10 Lebenslauf

11 Eidesstattliche Versicherung

Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät (Erklärung gemäß § 7 Absatz 1 Nr. 2 – Eidesstattliche Versicherung)

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Die aus anderen Quellen direkt oder indirekt übernommenen Daten und Konzepte sind unter Angabe der Quelle gekennzeichnet.

Bei der Auswahl und Auswertung folgenden Materials haben mir die nachstehend aufgeführten Personen in der jeweils beschriebenen Weise

unentgeltlich geholfen:

1. Frau Gudrun Wagenpfeil

Weitere Personen waren an der inhaltlich-materiellen Erstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich nicht die entgeltliche Hilfe von Vermittlungs- bzw. Beratungsdiensten (Promotionsberaterinnen/Promotionsberater oder anderer Personen) in Anspruch genommen. Außer den Angegebenen hat niemand von mir unmittelbar oder mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen.

Die Arbeit wurde bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder in ähnlicher Form in einem anderen Verfahren zur Erlangung des Doktorgrades einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Ich versichere an Eides statt, dass ich nach bestem Wissen die Wahrheit gesagt und nichts verschwiegen habe.

Die Bedeutung der eidesstattlichen Erklärung und die strafrechtlichen Folgen einer unrichtigen oder unvollständigen eidesstattlichen Erklärung sind mir bekannt.

Homburg, 04.09.2022



Carina Henke

Eidesstattliche Versicherung

Belehrung

Die Medizinische Fakultät der Universität des Saarlandes verlangt eine Eidesstattliche Versicherung über die Eigenständigkeit der erbrachten wissenschaftlichen Leistungen. Weil der Gesetzgeber der Eidesstattlichen Versicherung eine besondere Bedeutung beimisst und sie erhebliche Folgen haben kann, hat der Gesetzgeber die Abgabe einer falschen

eidesstattlichen Versicherung unter Strafe gestellt. Bei vorsätzlicher (also wissentlicher) Abgabe einer falschen Erklärung droht eine Freiheitsstrafe bis zu drei Jahren oder eine Geldstrafe. Eine fahrlässige Abgabe (also Abgabe, obwohl Sie hätten erkennen müssen, dass die Erklärung nicht den Tatsachen entspricht) kann eine Freiheitsstrafe bis zu einem Jahr oder eine Geldstrafe nach sich ziehen. Die entsprechenden Strafvorschriften sind in § 156 StGB (falsche Versicherungen an Eides Statt) und in § 161 StGB (fahrlässiger Falscheid, fahrlässige falsche Versicherung an Eides Statt) wiedergegeben.

§ 156 StGB: Falsche Versicherung an Eides Statt
Wer vor einer zur Abnahme einer Versicherung an Eides Statt zuständigen Behörde eine solche Versicherung falsch abgibt oder unter Berufung auf eine solche Versicherung falsch aussagt, wird mit Freiheitsstrafe bis zu drei Jahren oder mit Geldstrafe bestraft.

§ 161 StGB: Fahrlässiger Falscheid, fahrlässige falsche Versicherung an Eides Statt: (1) Wenn eine der in den § 154 bis 156 bezeichneten Handlungen aus Fahrlässigkeit begangen worden ist, so tritt Freiheitsstrafe bis zu einem Jahr oder Geldstrafe ein. (2) Strafflosigkeit tritt ein, wenn der Täter die falsche Angabe rechtzeitig berichtigt. Die Vorschriften des § 158 Abs. 2 und 3 gelten entsprechend.