

F.H. Schilling<sup>1</sup> · C. Spix<sup>2</sup> · F. Berthold<sup>3</sup> · R. Erttmann<sup>4</sup> · G. Klein<sup>2</sup> · J. Sander<sup>5</sup> · J. Treuner<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Klinik für Kinderheilkunde und Jugendmedizin, Pädiatrie 5, Olgahospital, Klinikum Stuttgart

<sup>2</sup> Deutsches Kinderkrebsregister, Johannes-Gutenberg-Universität, Mainz

<sup>3</sup> Klinik und Poliklinik für Allgemeine Kinderheilkunde, Pädiatrische Hämatologie/Onkologie, Universität zu Köln

<sup>4</sup> Abt. für Pädiatrische Hämatologie und Onkologie, Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

<sup>5</sup> Niedersächsisches Landesgesundheitsamt, Hannover

## Modellprojekt Neuroblastom-Früherkennung

### Eine Krebsfrüherkennungsstudie im Kindesalter mit unerwartetem Ausgang

#### Zusammenfassung

Die Frage, ob ein Neuroblastomscreening im Alter von einem Jahr die Inzidenz der metastasierten Neuroblastome beziehungsweise die krankheitsbedingte Sterblichkeit senken kann, war bisher unbeantwortet. Von 1995–2000 wurde in 6 von 16 Bundesländern (Screeningregion) 2.581.188 Kindern im Alter von einem Jahr ein einfacher Winkelttest auf Neuroblastom angeboten. Im gleichen Zeitraum dienten 2.117.600 Kinder in den anderen 10 Ländern als Kontrollgruppe. Anschließend wurden die Inzidenz von metastasierten Neuroblastomen und die Rate von Neuroblastomsterbefällen in Screening- und Kontrollregion verglichen. Insgesamt nahmen 1.475.773 Kinder an der Untersuchung teil. Die Screening- und die Kontrollgruppe zeigten keinen relevanten Unterschied bei der Stadium 4-Inzidenz und der Sterblichkeitsrate. Ein epidemilogischer Vergleich der beiden Gruppen zeigte eine erhebliche „Überdiagnose“ in der Screeninggruppe. Diese „Überdiagnose“ beinhaltet Neuroblastomfälle, bei denen durch die Screeninguntersuchung ein Neuroblastom entdeckt wurde, das sonst nie klinisch auffällig geworden wäre, d.h. die Kinder profitieren von dieser Früherkennung nicht. Die Ergebnisse zeigen, dass die Einführung einer generellen Neuroblastom-Früherkennungsuntersuchung im Alter von einem Jahr nicht empfehlenswert ist.

#### Schlüsselwörter

Neuroblastom-Screening · Modellprojekt · Metastasierte Neuroblastome · Neuroblastomsterbefälle

Das Neuroblastom ist ein maligner Tumor des sympathischen Nervensystems und meist in den Nebennieren oder entlang des sympathischen Grenzstrangs lokalisiert. Die Stadieneinteilung erfolgt nach Ausdehnung und Resektabilität entsprechend des International Neuroblastoma Staging System (INSS) [6]. Die Prognose korreliert stark mit dem Stadium und mit dem Alter bei Diagnosestellung. Während die 5-Jahres-Überlebensrate von Kindern (0–14 Jahre) mit einem lokalisiertem Neuroblastom des Stadiums 1 bei 95 % liegt, sinkt sie im metastasiertem Stadium 4 trotz optimierter, multimodaler Therapie auf 20 %. Kinder im Säuglingsalter haben insgesamt, auch bei metastasierten Stadien, eine bessere Prognose [9].

Das Neuroblastom ist die zweithäufigste solide Krebserkrankung bei Kindern. Die Inzidenz in Deutschland lag vor Beginn des Modellprojekts pro Jahr

bei 1,0 Fällen/100.000 Kinder unter 15 Lebensjahren, wobei 90 % der Fälle in den ersten 5 Lebensjahren diagnostiziert wurden. In Deutschland war jährlich mit ca. 130 Neuerkrankungen zu rechnen [16].

**„Bei Säuglingen wurden Fälle einer spontanen Regression des Tumors beobachtet.“**

Eine Besonderheit des Neuroblastoms ist die Beobachtung, dass immer wieder bei Säuglingen mit einem Neuroblastom eine spontane Regression des Tumors beobachtet wurde [5, 12]. Dieses Phänomen ist beim Säuglingsneuroblastom häufiger anzutreffen als bei jedem anderen malignen Tumor [15]. Über die genauen biologischen Mechanismen wird noch spekuliert [18, 19]. Das Neuroblastom wird deshalb auch als „enigmatische Erkrankung“ bezeichnet [7]. Es wurde jedoch angenommen, dass dieses Phänomen sowohl selten als auch aus-

Dr. Freimut H. Schilling

Sekretär des Modellprojekts Neuroblastom-Früherkennung, Klinikum Stuttgart-Olgahospital, Klinik für Kinderheilkunde und Jugendmedizin, Pädiatrie 5 (Onkologie/Hämatologie/Immunologie), Bismarckstraße 8, 70176 Stuttgart, E-Mail: f.schilling@olgahospital.de

F.H. Schilling · C. Spix · F. Berthold  
R. Erttmann · G. Klein · J. Sander · J. Treuner

## Neuroblastoma screening at one year of age in Germany. A cancer screening study with unexpected results

### Abstract

The question whether neuroblastoma screening at one year of age reduces either incidence of stage 4 disease and/or mortality was open. We offered 2,581,188 children at one year of age a urine test in six of 16 German states from 1995 to 2000, the 2,117,600 children in the remaining states acted as contemporary controls. We compared the incidence of metastasized neuroblastoma and neuroblastoma related mortality. 1,475,773 children participated in the screening area. The screening and control areas showed neither a difference of stage 4 incidence nor of mortality. Substantial „overdiagnosis“ was observed in the screened group. These cases are children whose tumor was detected by screening but who would not benefit from early detection or early treatment. The findings do not support a recommendation to implement neuroblastoma screening at one year of age.

### Keywords

Neuroblastoma screening ·  
Metastasized neuroblastoma ·  
Neuroblastoma related mortality

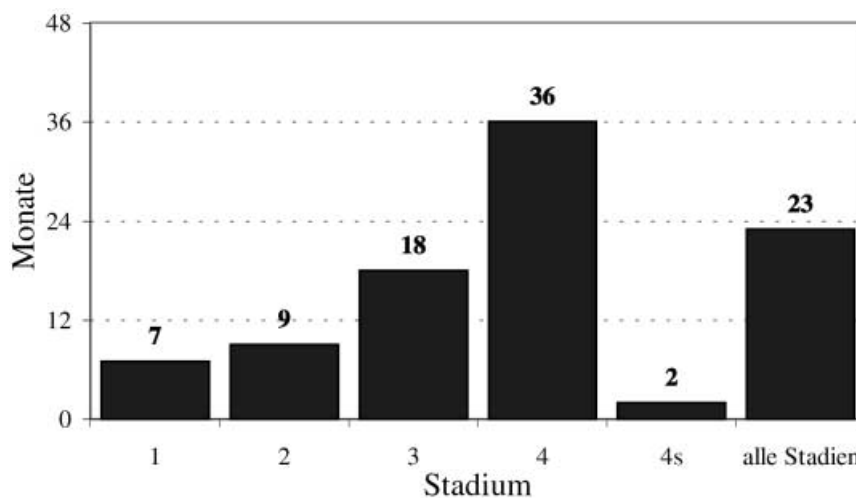


Abb. 1 ▲ Medianes Diagnosealter bei Neuroblastomen nach INSS-Stadien [6] in der deutschen Neuroblastom-Therapieoptimierungsstudie [2]

schließlich auf das Säuglingsalter beschränkt sei [8].

Unter der zum Zeitpunkt der Planung des Modellprojekts international akzeptierten Annahme, dass Neuroblastome, wie andere maligne Tumoren auch, eine progrediente Entwicklung vom lokalisierten zum metastasierten Stadium hin durchlaufen, erschien es sinnvoll, die Tumoren in einem möglichst frühen Stadium zu entdecken. Indirekte Hinweise wie z.B. die in Abb. 1 dargestellte strenge Korrelation zwischen Diagnosealter und Ausbreitungsstadium deuteten auf eine kontinuierliche Progression des Tumors hin.

### Erste Pilotstudien

Fast alle Neuroblastome produzieren Katecholamine (Dopa, Dopamin, bzw. Noradrenalin), die metabolisiert und mit dem Urin ausgeschieden werden. Die Katecholaminmetabolite Homovanillinsäure (HVA) und Vanillinmandelsäure (VMA) können chromatographisch im Urin gemessen werden [26]. Die Idee, mittels Bestimmung der Katecholaminmetabolite im Urin ein Neuroblastomscreening durchzuführen, stammt ursprünglich aus Japan. 1972 begann man dort in einem großangelegten Versuch, Säuglinge im Alter von 6 Lebensmonaten mittels Bestimmung der Katecholaminmetabolite im Urin auf Neuroblastome hin zu screenen [25]. Seit 1984 wird dort landesweit der Urin von Kindern auf Vanillinmandelsäure und Homovanillinsäure untersucht [24].

Die Frage nach einem positiven Effekt eines Screenings auf die Neuroblastommortalität wurde auch 1989–1994 in Quebec, Kanada untersucht. Dabei wurden Kinder im Alter von 3 Wochen und 6 Monaten ausgewählt, da der Zugangsweg über ein etabliertes Screeningprogramm auf hereditäre Aminoazidopathien im Neugeborenenalter erfolgte [21]. Erstmals wurden im kanadischen Projekt Kontrollgebiete (Ontario/Kanada, Minnesota, Florida, Upper Delaware Valley/USA) mit dem Studiengebiet verglichen.

In Europa wurde erstmalig in der Region um Newcastle upon Tyne, England, 1986–1990 eine Machbarkeitspilotstudie für ein Screening mit 6 Lebensmonaten durchgeführt [10]. Des weiteren liefen bzw. laufen Pilotprojekte in Lyon/Frankreich [23], Graz/Österreich [17] und Birmingham/England [1]. In Deutschland lief eine erste Machbarkeitspilotstudie zur Neuroblastomfrüherkennung im Alter von 6 Monaten in den Regionen Stuttgart und Hamburg, in deren Rahmen zwischen 1991 und 1995 17 Neuroblastome entdeckt werden konnten [27].

Eine zweite deutsche Pilotstudie im Raum Niedersachsen und Nordrhein-Westfalen prüfte das Screeningalter von 12 Monaten [3]. Im Rahmen dieser Studie wurden unter 200.054 untersuchten Kindern 9 Neuroblastome entdeckt. Bei 10 weiteren Kindern wurde nach einem negativen Screeningtest zu einem späteren Zeitpunkt ein Neuroblastom klinisch entdeckt. Es wurde nur eine ge-

ringfügige Inzidenzsteigerung gegenüber einer historischen Kontrollgruppe beobachtet.

**Bisher konnte die Wirksamkeit eines Neuroblastomscreenings im Alter unter einem Jahr, im Sinne einer Senkung der Neuroblastom mortalität, von keiner der durchgeführten Studien belegt werden.**

Die kanadische Studie ist zwischenzeitlich zu dem Schluss gekommen, dass Screening, zumindest mit 6 Monaten und darunter, kein positives Ergebnis im Sinne einer Senkung der Mortalität hat [33]. Die untersuchten Kollektive der übrigen Studien waren in der Regel für epidemiologisch signifikante Aussagen zu klein, bzw. die Rahmenbedingungen für die Untersuchung der Neuroblastom mortalität waren nicht gegeben. Trotz der hohen Zahl untersuchter Kinder ist auch die japanische Studie bisher nicht in der Lage, die Frage für ein Screening mit 6 Monaten schlüssig zu beantworten, vor allem weil eine zentrale Registrierung aller kindlichen Krebserkrankungen nicht gegeben ist und eine einheitliche Behandlung der Neuroblastompatienten fehlt. Jedoch häufen sich auch hier Hinweise, dass das Screening keine Mortalitätssenkung herbeiführt [30, 34].

Die europäischen Pilotstudien, zusammengeschlossen in der SENSE-Group (*Study for the evaluation of neuroblastoma screening in Europe*), führten 1993/1994 eine Analyse der bisher verfügbaren Daten durch. Es wurde auf Grund dieser Auswertungen empfohlen, keine Studie mit einem Screeningzeitpunkt vor dem 10. Lebensmonat mehr durchzuführen. Neue Studien sollten eine Kontrollgruppe einbeziehen, die möglichst identisch hinsichtlich Behandlungsmaßnahmen und epidemiologischem Monitoring gehandhabt wird [14].

Da in Deutschland die Grundvoraussetzungen für ein erfolgreiches Screeningprogramm [13] (relativ große Population, Behandlung nach einheitlichen Richtlinien, vollständiges Krebsregister, gesicherter Zugangsweg über die Kindervorsorgeuntersuchungen) vorhanden sind, wurde das Modellprojekt „Neuroblastom-Früherkennung“ initiiert. Es sollte nach Abschluss in der Lage sein, die Frage, ob ein Neuroblastomscreening im Alter von einem Jahr sinnvoll ist, endgültig zu klären.

### Das Modellprojekt

#### Kriterien des Screeningeffekts

Um den Nutzen einer Screeningmaßnahme zu beurteilen, gibt es verschiedene mögliche Zielgrößen. Das valideste Kriterium ist die *populationsbezogene, krankheitsspezifische Mortalität*. Dabei werden alle Todesfälle bei Kindern mit einem Neuroblastom unabhängig von ihrer Todesursache gezählt. Bei Kindern im Alter von einem Jahr sind jedoch nicht mit der Erkrankung in Zusammenhang stehende Todesursachen selten. Eine abschließende Beurteilung der Mortalität erfordert eine gewisse Beobachtungszeit, in diesem Falle rechnen wir etwa 2008 mit vollständigen Zahlen.

Neben der Reduktion der Mortalitätsrate können als Kriterien auch die *Reduktion der Inzidenz fortgeschrittener Stadien* und eine *Verbesserung der Überlebenszeiten* in Betracht gezogen werden. Da das Krankheitsstadium eine erhebliche prognostische Bedeutung hat, ist es als Surrogatindikator für frühe Auswertungen geeignet. Ein Rückgang der Inzidenz fortgeschrittener Krankheitsstadien ist eine Voraussetzung für den erwünschten Screeningeffekt. Die Überlebensrate der diagnostizierten Fälle ist im Zusammenhang mit Früherkennungsmaßnahmen allerdings eine sehr ungeeignete Größe, weil durch das Screening eine möglichst frühzeitige Diagnose angestrebt wird und damit ein verlängertes Überleben nach der Diagnose auf jeden Fall eintritt, unabhängig von einer tatsächlichen Lebensverlängerung („Vorzieheffekt“, „lead time bias“). Im Falle von *Überdiagnose*, also der Diagnose von zusätzlichen Fällen ohne krankheitsbedingtes Sterberisiko, wird die Überlebensrate scheinbar noch weiter verbessert [29, 31]. Im Modellprojekt wurden daher die Studien- und die Kontrollregion in Bezug auf die Mortalität und die Stadium-4-Inzidenz verglichen.

Bei allen Neuroblastomscreeningstudien, bei denen eine epidemiologische Aussage möglich war, wurde ein deutlicher Inzidenzanstieg in der untersuchten Population gegenüber der Kontrollpopulation (Kanada) bzw. einer historischen Kontrolle (Japan) beobachtet. Dieses Phänomen wird bei jedem Früherkennungsprogramm zunächst kurzfristig auf Grund des erwünschten Früherkennungseffekts erwartet; tritt je-

### Überdiagnose

Fall, der durch Screening entdeckt wurde, aber ohne Screening nie klinisch auffällig geworden wäre.

#### Mögliche Ursachen beim Neuroblastom:

- Spontanregression, Ausmaß war unbekannt, als gering angenommen.
- Beschränkung auf Säuglinge wurde angenommen, daher Screening bei 12 Monaten.

doch anschließend keine Reduktion der Fälle in höherem Alter auf, und damit also eine dauerhafte Erhöhung der Gesamtinzidenz ein, so schließt man auf *Überdiagnose*. Screeningbedingte *Überdiagnose* ist definiert als Diagnose von Tumoren, die ohne ein Screening nie klinisch aufgefallen wären (siehe Infobox „Überdiagnose“). Eine Therapie beeinflusst die Prognose dieser Kindern nicht positiv. Wie erwähnt waren Experten der Auffassung, dass Spontanregressionen selten und auf das 1. Lebensjahr beschränkt seien, dennoch wurde vorsichtshalber ein *Überdiagnosemonitoring* für das Modellprojekt eingeplant.

#### Durchführung in der Screeningregion

Als Screeningregionen wurden die Bundesländer Baden-Württemberg, Bremen, Hamburg, Niedersachsen, Nordrhein-Westfalen und Schleswig-Holstein ausgewählt, da hier bereits die Vorstudien gelaufen waren. In diesen Bundesländern leben ca. 50 % der deutschen Bevölkerung. Die übrigen 10 Bundesländer dienten als Kontrollregion. Das Deutsche Kinderkrebsregister an der Universität Mainz erfasst das Auftreten von Neuroblastomen in beiden Regionen in gleicher Art und Weise. Die einheitliche Behandlungsstrategie der Neuroblastome wurde durch die nationale Neuroblastom-Therapieoptimierungsstudie (z. Zt. NB97) der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH), gewährleistet [4].

Untersucht werden sollten möglichst alle Kinder in der Screeningregion und möglichst kein Kind aus der Kontrollregion, wobei unvermeidbare Durchmischungen in grenznahen Re-

**Hier steht eine Anzeige**  
**This is an advertisement**



**Springer**

**Falsch-negativ**

Ein Kind mit normalem Urinwert, das später mit einem Tumor diagnostiziert wird.

**Mögliche Ursachen:**

- Zum Zeitpunkt der Untersuchung war der Tumor noch nicht vorhanden.
- Zum Zeitpunkt der Untersuchung produzierte der Tumor noch keine oder zuwenig tumorspezifische Substanzen.
- Der Tumor produziert gar keine tumorspezifischen Substanzen.

gionen entstanden, die jedoch minimiert werden konnten. Die Screeninguntersuchung fand im Alter vom 10. bis 18. Lebensmonat in Zusammenhang mit der gesetzlichen Kinderfrüherkennungsuntersuchung U6 statt. Die Teilnahmequote liegt hier bei 92 % (lt. Zentralinstitut der Kassenärztlichen Versorgung).

Im Rahmen der Untersuchung wurden die Eltern über die Möglichkeit der Neuroblastomfrüherkennung informiert und bekamen das Testset in Form eines einfachen Windeltests ausgehändigt. Das mit Urin benetzte Testkärtchen wurde von den Eltern getrocknet an das jeweilige Testzentrum geschickt. Testzentrum für Baden-Württemberg war in Stuttgart, für Hamburg und Schleswig-Holstein in Hamburg und für Bremen, Niedersachsen und Nordrhein-Westfalen in Hannover. Die Portogebühren zur Versendung der Urinprobe waren die einzigen Kosten, die die teilnehmenden Familien selbst zu tragen hatten. Durch die Versendung wurde von den Eltern die Zustimmung zur Datensammlung und anonymen Datenverarbeitung erteilt. Ein positives Votum der Ethikkommission der Landesärztekammer Baden-Württemberg (federführend für die anderen Studienregionen) lag für dieses Vorgehen vor. Die niedergelassenen Ärzte erhielten im Rahmen des Modellprojekts keine Vergütung.

Im Testzentrum wurde der Urin eluiert, das Kreatinin enzymatisch und die Katecholaminmetabolite mittels Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (HPLC) bestimmt z. Das Ergebnis wurde dem Kinderarzt mitgeteilt. Bei

normalen Werten war das Screening damit abgeschlossen. Liegen die Werte über den definierten Grenzwerten, wurde eine Kontrollprobe angefordert. War auch diese erhöht, wurde den Eltern eine kurzfristige ambulante Abklärung mittels körperlicher Untersuchung, Röntgenuntersuchung des Thorax und abdominalen Ultraschalls in einem pädiatrisch-onkologischen Zentrum empfohlen. Bestätigte sich der Verdacht auf ein Neuroblastom, so wurde die weitere Diagnostik und Therapie nach den standardisierten Richtlinien der Neuroblastom-Therapieoptimierungsstudie der GPOH eingeleitet, die in gleicher Form auch für anderweitig (symptomatisch, zufällig) diagnostizierte Kinder gelten. Alle Tumoren wurden nach Resektion histologisch, immunhistochemisch und molekulargenetisch aufgearbeitet (noch nicht abgeschlossen).

Die Daten der untersuchten Kinder wurden in den Testzentren erhoben, validiert und gespeichert. Die Daten wurden ständig in einer anonymisierten, kryptographierten Form mit dem Deutschen Kinderkrebsregister abgeglichen, um so „echt-positive“, also durch das Screening detektierte, „falsch negative“ und nicht zur Screeningkohorte gehörende Fälle (z.B. fehlerhafte Wohnsitz- bzw Altersangabe) zu identifizieren. „Falsch negativ“ sind Ergebnisse bei Kindern, die nach einem negativen Urintest später doch noch symptomatisch mit einem Neuroblastom diagnos-

tiziert werden (siehe Infobox „Falsch-negative Ergebnisse“).

Das Kinderkrebsregister arbeitet dabei eng mit der Therapieoptimierungsstudie, die bundesweit Therapiedaten über Neuroblastompatienten erhebt, zusammen. Die Therapiestudie führt ein aktives Follow-up ihrer Patienten durch. Zusätzlich führt das Kinderkrebsregister für Nicht-Studienpatienten und für „Lost-to-Follow-up“-Patienten der Therapiestudie ein aktives Follow-up durch (Klinikrecherche, persönliche Briefe, Einwohnermeldeamtrecherchen). Damit kann unabhängig vom Modellprojekt eine hohe Vollständigkeit der Erfassung von Fällen und Todesfällen in Studien- und Kontrollregion gewährleistet werden.

**Ergebnisse**

Die Ergebnisse beziehen sich, soweit nicht anders vermerkt, auf die Geburtskohorten 1994-1999 und basieren auf dem Vergleich von Screening- und Kontrollregion zum 30. Juni 2001 [28]. Es wurden 2.581.188 Kinder in der Screeningregion und 2.117.600 in der Kontrollregion in das Modellprojekt einbezogen. Insgesamt 1.517.885 Kinder, davon 1.475.773 der Geburtskohorten 1994-1999, nahmen an der Untersuchung teil. Die Beteiligungsrate betrug 61% in der Gruppe der im Zeitraum 1. Juli 1994-31. Oktober 1999 geborenen Kinder, deren U6-Untersuchungszeitpunkt auf jeden

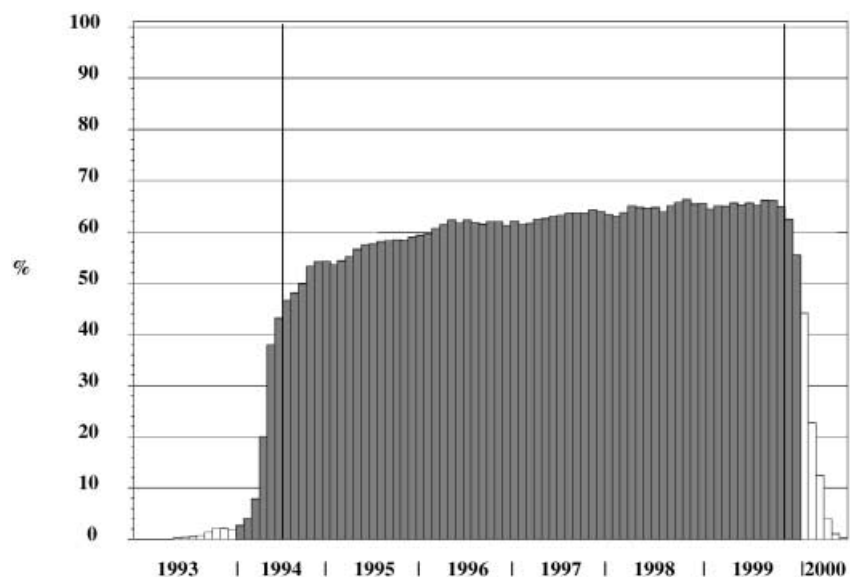


Abb. 2 ▲ Beteiligungsdaten nach Geburtsmonaten. Senkrechte Linien: Zeitraum, der zur Berechnung der Beteiligungsrate herangezogen wurde (1. Juli 1994 bis 31. Oktober 1999). Die U6-Untersuchung dieser Kinder fiel auf jeden Fall in den Studienzeitraum. Graue Säulen: Geburtskohorten 1994-1999

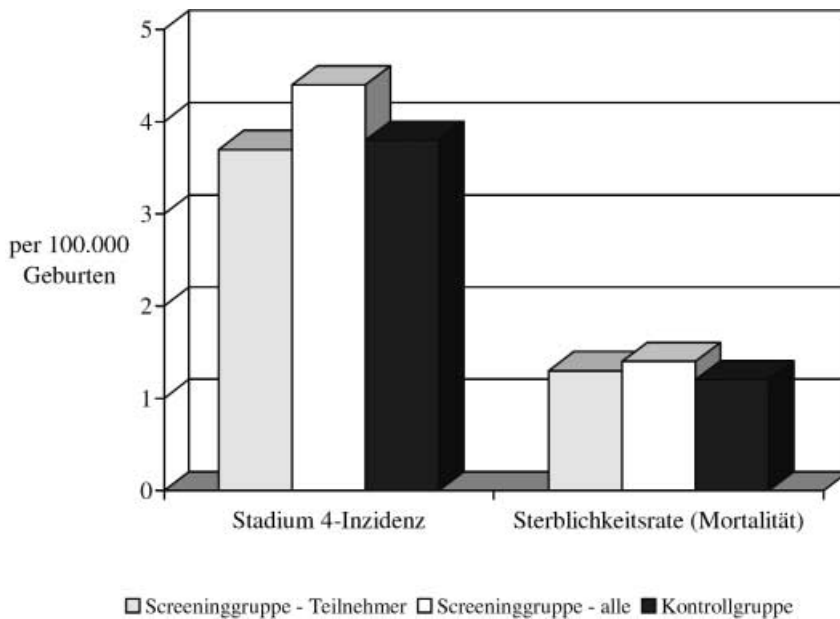


Abb. 3 ▲ Stadium-4-Inzidenz und Sterblichkeitsrate bei Screeningteilnehmern, in der Screeningzielgruppe und in der Kontrollgruppe

Fall in den Zeitrahmen des Modellprojekts fiel (Abb. 2).

In den Geburtskohorten 1994–1999 wurden 149 Kinder mit einem Neuroblastom durch Früherkennung diagnostiziert, so genannte „echt positive“. Die Sensitivität (Anteil der als krank erkannten an den tatsächlich Kranken) des Tests war 73,0 %, die Spezifität (Anteil der als gesund erkannten an den tatsächlich Gesunden) des Tests 99,8 % und der positiv prädiktive Wert (Anteil der tatsächlichen Neuroblastomfälle an den Kindern mit zwei positiven Urinproben) betrug 8,5 %. Bislang wurde bei 55 Kindern mit einem normalen Testergebnis zum Screeningzeitpunkt zu einem späteren Zeitpunkt ein Neuroblastom diagnostiziert (falsch-negativ). Davon hatten nur 7 Kinder auch zum Zeitpunkt der Diagnose weiterhin normale Katecholaminwerte.

Keines der durch Screening entdeckten Kinder mit einem Neuroblastom verstarb tumorbedingt. Drei Kinder aus der Screeninggruppe verstarben im Verlauf der Therapie, davon 2 an einer chirurgischen Komplikation (Stadium 3- und Stadium 2B-Neuroblastom), ein Kind an einer Infektion (Stadium 2B). Bisher erlitten 11 Patienten ein lokales Rezidiv bzw. einen Tumorprogress. Bei einem Kind kam es zur metastatischen Disseminierung. Von den 55 später diagnostizierten Neuroblastomen verstarben inzwischen 14 Kinder. Der aktuelle

Vitalstatus aller Kinder ist bekannt und wird weiterverfolgt.

Die wichtigsten Ergebnisse sind in Abb. 3 dargestellt.

- Die Neuroblastomfrüherkennung im Alter von einem Jahr senkt die Zahl der Patienten mit einem metastasierten Stadium 4-Neuroblastom nicht. Als Folge kann eine Verringerung der Neuroblastommortalität nicht erwartet werden. Mit endgültigen Ergebnissen zur Mortalität wird im Jahre 2008 gerechnet.

- Außerdem konnte gezeigt werden, dass die Zahl der bei älteren Kindern (ab dem 3. Lebensjahr) auftretenden, prognostisch ungünstigen Neuroblastome nicht wesentlich verringert wird. Das Screening erzeugt *keinen nachhaltigen* Früherkennungseffekt bei den prognostisch ungünstigen Neuroblastomen.
- Des Weiteren führt die Neuroblastomfrüherkennung im Alter von einem Jahr zu einer erheblichen Zunahme der Neuroblastomfallzahlen unter den Screeningteilnehmern (so genannte Überdiagnose, Tabelle 1). In der gescreenten Gruppe wurden mehr Neuroblastome in lokalisierten Stadien (1, 2, 3) als in der Kontrollregion gefunden. Diese Tumoren müssen zu einem erheblichen Teil den überdiagnostizierten Fällen zugerechnet werden (Abb. 4).
- Die in der Screeningregion zusätzlich gefundenen Neuroblastome wird es in der Kontrollregion auch geben, sie werden jedoch dort nicht entdeckt, weil sie im Laufe der Zeit spontan verschwinden (Spontanregression). Dieses Phänomen ist hier erstmals als Massenphänomen beschrieben, es ist einzigartig für ansonsten bösartige Tumoren und in diesem Umfang nur für das Neuroblastom bekannt. Das Modellprojekt hat die neue Erkenntnis gebracht, dass Spontanregressionen beim Neuroblastom nicht nur bei Säuglingen, sondern auch im frühen Kleinkinderalter auftreten.

Tabelle 1  
Inzidenzschätzungen von frühentdeckten und überdiagnostizierten Neuroblastomfällen

Fälle pro 10.000 Geburten	Kontrollregion (Geburtskohorten 1994–1999)	Screeningregion Teilnehmer (Geburtskohorten 1994–1999)	Differenz Kontrollregion – Screeningregion, Teilnehmer und Zuordnung
Screeningalter 12–24 Monate <sup>a</sup>	3,2	10,9	7,8 = Inzidenzsteigerung bei den Screeningteilnehmern
Älter als Screeningalter 24–60 Monate	4,1	3,3	0,8 = frühentdeckte Fälle
Gesamt 12–60 Monate	7,3	14,2	7,0 = überdiagnostizierte Fälle

Offensichtliche Abweichungen sind Folge gerundeter Werte.

<sup>a</sup> Screeningalter ist eigentlich der 10.–18. Lebensmonat. Die gesicherte Diagnose erfolgte im Allgemeinen 6–8 Wochen nach der 1. Urinprobe, manchmal auch später, also meist im 2. Lebensjahr

Die vorliegenden Ergebnisse erlauben eine klare Bewertung der Fragestellung. Die Tragfähigkeit in methodischer Hinsicht wurde von mehreren nationalen und internationalen Experten überprüft. Sie bestätigten die Eignung der Vorgehensweise und die Eindeutigkeit der Ergebnisse. Neben den Ergebnissen zur eigentlichen Studienfrage können zusätzlich neue Erkenntnisse über Biologie und Ätiologie des Neuroblastoms durch die wissenschaftliche Aufarbeitung des Tumormaterials gewonnen werden, die in der Zukunft Auswirkungen auf Diagnostik und Therapie insbesondere lokalisierter Neuroblastome haben.

### Zusammenfassung und Stellungnahme

Die Ergebnisse des Modellprojekts zeigen eindeutig, dass es zum jetzigen Zeitpunkt keinen Anhaltspunkt für einen Nutzen eines Neuroblastomscreenings im Alter von 12 Monaten gibt. Es muss sogar von einer biochemischen Früherkennung des Neuroblastoms in der dargestellten Form abgeraten werden, da die Untersuchungsergebnisse nahe legen, dass der überwiegende Teil der durch ein Screeningverfahren mittels Katecholaminmetabolite gefundenen Kinder mit einem Neuroblastom keiner Therapie bedarf. Die Therapie ihrerseits ist nicht frei von Risiken. Die Ausgangshypothese, dass nach dem ersten Lebensjahr keine Spontanregressionen mehr auftreten, ist durch unsere Ergebnisse widerlegt. Erschwerend kommt hinzu, dass es momentan keine diagnostische Möglichkeit gibt die Kinder, die durch den epidemiologischen Vergleich von Screening- und Kontrollgebiet der Überdiagnosegruppe zugerechnet werden, auf individueller Patientenebene zu identifizieren. Ein Nutzen des Screenings in jüngerem Alter wurde von einer Nordamerikanischen Studie bereits widerlegt [33] und durch neueste Nachauswertungen älterer Daten aus Japan untermauert [34].

**„Kein Anhaltspunkt für einen Nutzen des Neuroblastomscreenings im Alter von 12 Monaten“**

Die Mehrzahl der bei den Screeningteilnehmern diagnostizierten Neuroblastome sind lokalisierte Tumoren. Der Ver-

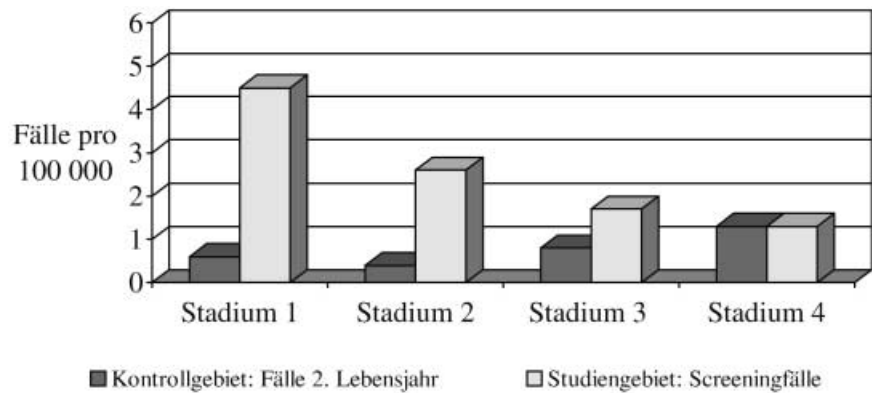


Abb. 4 ▲ Stadienverteilung nach INSS [6] der gefundenen Fälle in der Kontrollregion und bei den durch Screening entdeckten Fällen in der Screeningregion im Screeningalter

gleich der stadienspezifischen Inzidenzen in Kontroll- und Screeninggebiet lässt vermuten, dass die überdiagnostizierten Tumoren sich (fast) nur aus lokalisierten Stadien zusammensetzen. Diese Ergebnisse unterstützen die Hypothese einiger Autoren, die von 2 unterschiedlichen Neuroblastomtypen ausgehen – einem prognostisch günstigen Typ mit der Tendenz zur spontanen Rückbildung und einem prognostisch ungünstigen, klinisch aggressiven Typ [20, 22].

Es konnte beispielhaft gezeigt werden, dass eine epidemiologische Evaluation eines Massenscreenings auch in der Pädiatrie möglich und sinnvoll ist. Diese Art von Studien ist nicht nur ethisch akzeptabel sondern, unter den Aspekten von Überdiagnose, daraus resultierender unnötiger Behandlung und deren möglichen Folgen geboten. Vor dem Hintergrund der vorhandenen Ressourcen erscheint es zudem sinnvoll, aufwändige Früherkennungsprogramme zunächst auf eine rationale, wissenschaftlich begründete Basis zu stellen [11, 32].

Wir danken den Eltern für die Beteiligung am Modellprojekt. Ohne die unentgeltliche und engagierte Mitarbeit der niedergelassenen Kinderärzten und der Ärzte für Allgemeinmedizin im Screeninggebiet wäre diese Studie nicht durchführbar gewesen.

Das Modellprojekt wurde gefördert durch die Deutsche Krebshilfe, Bonn (70/365), die Arbeitsgemeinschaft der Spitzenverbände der Gesetzlichen Krankenkassen, den Verband der privaten Krankenversicherung, den Gesundheitsministerien der Länder Baden-Württemberg, Bremen, Hamburg, Niedersachsen, Nordrhein-Westfalen und

Schleswig-Holstein und durch das Bundesministeriums für Gesundheit, Bonn (IDF 239.08)

### Literatur

- Bergeron C, Tafese T, Kerbl R, Craft A, Mann J, Frappaz D (1998) European experience with screening for neuroblastoma before the age of 12 months. *Med Ped Oncol* 31:442-449
- Berthold F (1994) Neuroblastom: Modelltumor und Herausforderung für den Kinderarzt. *Monatsschr Kinderheilkd* 142:296-310
- Berthold F, Baillet A, Hero B, Schurr P, Nerenz A, Hunneman DH, Sander J (1999) Which cases are found and missed by neuroblastoma screening at 1 year? Results from the 1992 to 1995 study in three Federal States of Germany. *J Clin Oncol* 17:1200-1207
- Berthold F, Hero B (2000) Neuroblastoma: current drug therapy recommendations as part of the total treatment approach. *Drugs* 59:1261-1277
- Berthold F, Hero B, Jobke A, Horz S, Boos J, Burdach S, Claviez A, Henze G, Klingebiel T, Kühl J, Schwabe D (1998) Sind Spontanregressionen beim Neuroblastom verspätete embryofetale Involutionen? In: Heim ME, Schwarz R, (Hrsg.) *Spontanremissionen in der Onkologie*. Schattauer Stuttgart, New York S 84-94.
- Brodeur GM, Seeger RC, Barrett A, Berthold F, Castleberry RP, G DA, De Bernardi B, Evans AE, Favrot M, Freeman AI (1988) International criteria for diagnosis, staging, and response to treatment in patients with neuroblastoma. *J Clin Oncol* 6:1874-1881
- Brossard J, Bernstein ML, Lemieux B (1996) Neuroblastoma: an enigmatic disease. *Br Med Bull* 52:787-801
- Carlsen NL (1988) Why age has independent prognostic significance in neuroblastomas. Evidence for intra-uterine development, and implications for the treatment of the disease. *Anticancer Res* 8:255-262

9. Cotterill SJ, Pearson AD, Pritchard J, Foot AB, Roald B, Kohler JA, Imeson J (2000) Clinical prognostic factors in 1277 patients with neuroblastoma: results of The European Neuroblastoma Study Group 'Survey' 1982-1992. *Eur J Cancer* 36:901-908.
10. Craft AW, Parker L, Dale G, McGill AC, Seviour JA, Bell S, Cole M, Smith J (1992) A pilot study of screening for neuroblastoma in the north of England. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 14:337-341
11. Cunningham G (2002) The science and politics of screening newborns. *N Engl J Med* 346:1084-1085.
12. Cushing H, Wolbach SB (1927) The transformation of a malignant paravertebral sympathetic-blastoma into a benign ganglioneuroma. *Am J Pathol* 3:203-216
13. Dos-Santos-Silva I (1999) Cancer epidemiology: principles and methods IARC Press Lyon
14. Esteve J, Parker L, Roy P, Herrmann F, Duffy S, Frappaz D, Lasset C, Hill C, Sancho-Garnier H, Michaelis J, et al. (1995) Is neuroblastoma screening evaluation needed and feasible? *Br J Cancer* 71:1125-1131
15. Everson TC (1964) Spontaneous regression of cancer. *Ann NY Acad Sci* 114:721-735
16. Kaatsch P, Haaf G, Michaelis J (1995) Childhood malignancies in Germany—methods and results of a nationwide registry. *Eur J Cancer* 31A:993-999
17. Kerbl R, Urban CE, Ambros PF, Lackner H, Ladenstein R, Spuller E, Mutz I, Ambros I, Amann G, Gadner H, Parker L (1996) Screening for neuroblastoma in late infancy by use of EIA (enzyme-linked immunoassay) method: 115000 screened infants in Austria. *Eur J Cancer* 32A:2298-2305
18. Kitanaka C, Kato K, Ijiri R, Sakurada K, Tomiyama A, Noguchi K, Nagashima Y, Nakagawara A, Momoi T, Toyoda Y, Kigasawa H, Nishi T, Shirouzu M, Yokoyama S, Tanaka Y, Kuchino Y (2002) Increased Ras expression and caspase-independent neuroblastoma cell death: possible mechanism of spontaneous neuroblastoma regression. *J Natl Cancer Inst* 94:358-368.
19. Knudson AG, Jr., Meadows AT (1980) Sounding board. Regression of neuroblastoma IV-S: a genetic hypothesis. *N Engl J Med* 302:1254-1256
20. Lastowska M, Cullinane C, Variend S, Cotterill S, Bown N, O'Neill S, Mazzocco K, Roberts P, Nicholson J, Ellershaw C, Pearson AD, Jackson MS (2001) Comprehensive genetic and histopathologic study reveals three types of neuroblastoma tumors. *J Clin Oncol* 19:3080-3090.
21. Lemieux B, Woods WG (2000) Mass screening for neuroblastoma: The North American experience. In: Brodeur GM, Sawada T, Tsuchida Y, Voute P, (Hrsg.) *Neuroblastoma*. Elsevier Science B.V. Amsterdam, Lausanne, New York S 265-279.
22. Maris JM, Matthay KK (1999) Molecular biology of neuroblastoma. *J Clin Oncol* 17:2264-2279.
23. Mathieu P, Frappaz D, Chauvin F, Combaret V, Vercherat M, Brunat-Mentigny M, David L, Esteve J, Favrot M, Fouillat V, Greffe J, Lasset C, Renaud P, Philip T (1996) A 5-year (1990-1994) neuroblastoma screening feasibility study in France. *Methodology and preliminary observations*. *Early Hum Dev* 46:177-196
24. Sawada T, Takeda T (2000) Screening for neuroblastoma in infancy in Japan. In: Brodeur GM, Sawada T, Tsuchida Y, Voute P, (Hrsg.) *Neuroblastoma*. Elsevier Science B.V. Amsterdam, Lausanne, New York S 245-264.
25. Sawada T, Todo S, Fujita T, Iino S, Imashuku S, Kusunoki T (1982) Mass screening of neuroblastoma in infancy. *Am J Dis Child* 136:710-712
26. Schilling FH, Oberrauch W, Schanz F, Treuner J (1991) Evaluation of a rapid and reliable method for mass screening for neuroblastoma in infants. *Prog Clin Biol Res* 366:579-583
27. Schilling FH, Parker L (2000) Mass screening for neuroblastoma: The European experience. In: Brodeur GM, ST, Tsuchida Y, Voute PA, (Hrsg.) *Neuroblastoma*. Elsevier Science Amsterdam/NL S 281-292.
28. Schilling FH, Spix C, Berthold F, Erttmann R, Fehse N, Hero B, Klein G, Sander J, Schwarz K, Treuner J, Zorn U, Michaelis J (2002) Neuroblastoma screening at one year of age. *N Engl J Med* 346:1047-1053.
29. Spix C, Aareleid T, Stiller C, Magnani C, Kaatsch P, Michaelis J (2001) Survival of children with neuroblastoma: time trends and regional differences in Europe, 1978-1992. *Eur J Cancer* 37:722-729
30. Suita S, Tajiri T, Akazawa K, Sera Y, Takamatsu H, Mizote H, Ohgami H, Kurosaki N, Hara T, Okamura J, Miyazaki S, Sugimoto T, Kawakami K, Tsuneyoshi M, Tasaka H, Yano H, Akiyama H, Ikeda K (1998) Mass screening for neuroblastoma at 6 months of age: difficult to justify. *J Pediatr Surg* 33:1674-1678
31. Welch HG, Schwartz LM, Woloshin S (2000) Are increasing 5-year survival rates evidence of success against cancer? *JAMA* 283:2975-2978
32. Woods WG (2002) Substitute "prostate cancer" for "neuroblastoma"? *J Clin Oncol* 20:1154-1155
33. Woods WG, Gao RN, Shuster JJ, Robison LL, Bernstein M, Weitzman S, Bunin G, Levy I, Brossard J, Dougherty G, Tuchman M, Lemieux B (2002) Screening of infants and mortality due to neuroblastoma. *N Engl J Med* 346:1041-1046
34. Yamamoto K, Ohta S, Ito E, Hayashi Y, Asami T, Mabuchi O, Higashigawa M, Tanimura M (2002) Marginal decrease in mortality and marked increase in incidence as a result of neuroblastoma screening at 6 months of age: cohort study in seven prefectures in Japan. *J Clin Oncol* 20:1209-1214

Zum Beitrag:

## Konsensus über die Behandlung der Chronischen Hepatitis B im Kindesalter

Arbeitsgruppe Hepatologie der Gesellschaft für pädiatrische Gastroenterologie und Ernährung e.V. (GPGE)

### Monatsschrift Kinderheilkunde 5/02

S. 625: Bei der Drucklegung sind uns bedauerlicherweise Fehler unterlaufen. Der folgende Abschnitt muss korrekt heißen:

#### Einschlusskriterien

Folgende Einschlusskriterien wurden für die Routinetherapie definiert:

A) Chronische Hepatitis B, dokumentiert durch:

1. Erhöhte Transferasen (AST, ALT, GGT) über einen Zeitraum von mindestens 6 Monaten,
2. Aktivität der Transferasen im Serum: mindestens das 1 1/2-Fache der Obergrenze des Referenzwertes des jeweiligen Labors für das Lebensalter (z. B. 30 U/l),
3. Positives HBsAg und HBeAg in zwei Untersuchungen, einmal positives Anti-HBc.

B) Mindestalter der Patienten: 2 Jahre.

Die E-Mail-Adressen zu den Korrespondenzanschriften lauten:

Prof. Dr. Johann Deutsch  
johann.deutsch@kfunigraz.ac.at

Prof. Dr. Stefan Wirth  
wirth@klinikum-wuppertal.de

Wir bitten, dieses Versehen vielmals zu entschuldigen.