

4. Das Modellprojekt zur Früherkennung des Neuroblastoms

Einleitung

In den Jahren 1995-2001 beteiligte sich das Kinderkrebsregister maßgeblich am Modellprojekt Neuroblastom Früherkennung. Die Feldphase und die Erstausswertung wurden in 2001 abgeschlossen und anschließend der Öffentlichkeit vorgestellt (15).

Das Projekt wurde gefördert von der Deutschen Krebshilfe und den Krankenkassen, sowie unterstützt von den Gesundheitsministerien der unten genannten teilnehmenden Länder. Die wissenschaftliche Begleitung und Epidemiologie am Deutschen Kinderkrebsregister wurde vom Bundesministerium für Gesundheit gefördert.

Das Neuroblastom erschien vor Beginn des Projekts als eine Krankheit, bei der eine Früherkennungsmaßnahme erfolgreich sein könnte, denn die wichtigsten Voraussetzungen waren erfüllt: Aus der Tatsache, dass die relative Häufigkeit metastasierter Stadien mit dem Alter der Patienten zunimmt und der gelegentlichen Beobachtung von Progressionen wurde geschlossen, dass es sich um eine progredierende Erkrankung handele. Die Prognose eines sehr jung diagnostizierten lokalisierten Tumors (Stadium 1) war sehr gut (97% Überlebenswahrscheinlichkeit), die Prognose eines nach dem 1. Geburtstag diagnostizierten metastasierten Tumors (Stadium 4) hingegen ausgesprochen schlecht (27% Überlebenswahrscheinlichkeit), damit ist der mögliche Gewinn für die Betroffenen sehr hoch. Weitere Erfolge in der Behandlung des Stadium 4 sind seither erzielt worden, aber dies bleibt eine der problematischsten Gruppen bei den kindlichen Krebserkrankungen.

Die einheitliche Registrierung und das Follow-up aller Fälle garantiert das Deutsche Kinderkrebsregister, die einheitliche Behandlung aller Fälle sichert die Therapieoptimierungsstudie, die ebenfalls eng mit dem Projekt kooperierte. Es gab einen erprobten, relativ billigen und risikolosen Test: Die überwiegende Mehrzahl aller Neuroblastome scheidet Katecholamine aus, deren Metabolite sich in einer auf einem Filterpapier getrockneten Urinprobe nachweisen lassen (sog. Windeltest) (16). Die von den Eltern eingesandten Proben wurden zentral ausgewertet.

Seit den 70er Jahren wird die Maßnahme in Japan, später auch weltweit, immer wieder erprobt. In Japan gehört sie im Alter von 6 Monaten schon länger zu den allgemeinen Vorsorgeuntersuchungen. In Japan wurde die Früherkennung als Erfolg angesehen, dies beruhte jedoch überwiegend auf Überlebenszeitvergleichen, die im Zusammenhang mit Vorsorgemaßnahmen immer verzerrt sind (17).

4.The German Neuroblastoma Screening Evaluation Project

Introduction

The German Childhood Cancer Registry was involved in the German Neuroblastoma Screening Evaluation Project in the years 1995-2001 in a major way. The field phase ended in 2001 and preliminary results were published subsequently (15).

The project was funded by the Deutsche Krebshilfe and the health insurances, as well as supported by the ministries of health of the participating states (see below). The scientific consultation and epidemiology at the German Childhood Cancer Registry was funded by the Federal Ministry of Health.

Before the project, neuroblastoma was considered a disease suitable for screening. All relevant prerequisites seemed to be given: The fraction of advanced stage neuroblastoma increases with age and progression from localized to disseminated stages had occasionally been observed. So it was concluded that neuroblastoma is a progressing disease. The prognosis of a localized case (stage 1) diagnosed in young age was very good (97% survival), while the prognosis of a child with a disseminated tumor after the 1st birthday was dismal (27% survival). Based on this, the potential benefit for an individual was very large. Some further progress in the treatment of disseminated disease has since been made, but it remains problematic.

The German Childhood Cancer Registry guarantees complete and uniform registration and follow-up of all cases, while the therapy optimization trial guarantees uniform treatment for all cases. The therapy optimization trial cooperated closely with the project. There was a well tested, relatively cheap and risk free test: Most neuroblastomas produce catecholamines, whose metabolites can be determined from a urine sample dried on filter paper (so called "nappy test") (16). The samples provided by the parents were examined centrally.

The method had been developed and introduced in Japan since the 70ies. In Japan the test at age 6 months is part of general preventive care. It was considered a success, though mostly based on survival data, which is biased in the context of screening (17).

Trotz des Fehlens eines allgemeinen Registers gab es auch in Japan bereits Hinweise auf einen ungewöhnlich starken Inzidenzanstieg durch die Maßnahme. Das Neuroblastom ist insofern ein besonderer Tumor, als schon länger bekannt ist, dass er das Potenzial zur Spontanheilung besitzt. Das Phänomen wurde jedoch als eher selten und weitgehend auf das Säuglingsalter beschränkt angenommen. Eine Spontanheilung wird nur sehr selten direkt beobachtet, da dies beim individuellen Patienten nicht vorhersagbar ist und der Tumor daher, wenn möglich, auf jeden Fall operativ entfernt wird.

Werden Kinder mit einem Tumor, der sonst symptomlos spontan verschwinden würde, durch das Screening entdeckt, so erhöht dies die Gesamtinzidenz der Erkrankung. Die Betroffenen haben keinen Vorteil von der Diagnose und Behandlung, die ihrerseits nicht risikofrei ist. Dieses Phänomen der Überdiagnose wurde von Beginn der Studie an mit ausgewertet.

Anfang der 90er Jahre wurde die europäische Arbeitsgruppe SENSE (Study group for the Evaluation of Neuroblastoma Screening in Europe) gegründet, die aufgrund der Erfahrungen die Empfehlung aussprach, nicht vor dem 1. Geburtstag eine Screeningmaßnahme anzubieten. Dies wurde später von einer internationalen Konsensuskonferenz zur Neuroblastom - Früherkennung nochmals unterstrichen (18). Die Maßnahme wurde in Deutschland dann im Screeninggebiet im Rahmen der Vorsorgeuntersuchung U6 (1. Geburtstag) angeboten, die nach Aussage der Krankenkassen bei den Eltern eine Akzeptanz in der Größenordnung von 90% hat. Mit einer hohen Beteiligung wurde daher gerechnet. Angeboten wurde der Test allen Kindern, die zum Zeitpunkt der Durchführung des Tests im 10.-18. Lebensmonat waren.

Studiendesign

Die Evaluation des Nutzens des Screening wurde in Deutschland kontrolliert überprüft. Dazu wurden die Länder Schleswig-Holstein, Hamburg, Niedersachsen, Bremen, Nordrhein-Westfalen und Baden-Württemberg als Studiengebiet ausgewählt, die übrigen Länder dienten als Kontrollgebiet. Im Studiengebiet wohnt etwa die Hälfte der bundesdeutschen Wohnbevölkerung. Leider führte die im Laufe der 90er Jahre in den neuen Ländern sinkende Geburtenrate dazu, dass die kindliche Bevölkerung im Kontrollgebiet dann etwas kleiner war als im Studiengebiet.

Der Test wurde jedem Kind im Studiengebiet über die Kinderärzte ab dem 1.5.1995 angeboten, die letzten Testsets sollten im Dezember 2000 ausgehändigt werden und die letzten Erstproben wurden im April 2001 akzeptiert. Die benetzten, getrockneten Testkärtchen wurden von den Eltern

There was no complete registration in Japan, nevertheless even in Japan some indication was found for an unusual increase in incidence due to screening. Neuroblastoma is a special tumour insofar as it is known to have a potential for spontaneous regression. This phenomenon, however, was considered to be rare and restricted to infants. A spontaneous regression is rarely observed directly, as it cannot be predicted for an individual patient and thus the tumor is removed surgically whenever possible.

If a child is detected with a tumor, which would otherwise have spontaneously regressed, this increases the total incidence of the disease. This child has no benefit from diagnosis and treatment, whereas the treatment is not without risk. This overdiagnosis phenomenon was included in the evaluation of the study from the start.

In the 90ies SENSE (Study group for the Evaluation of Neuroblastoma Screening in Europe) was founded. The working group recommended to screen no earlier than the first birthday. This was later emphasized by an international consensus conference on neuroblastoma screening (18). The screening was offered in the screening area in Germany in context with the general preventive examination offered each child at its 1st birthday, which has, according to the health insurances, an acceptance of about 90%. From this we expected a high participation rate. The test was offered to all children in their 10th-18th month of age.

Study Design

Neuroblastoma screening in Germany was evaluated in a controlled study. The states Schleswig-Holstein, Hamburg, Niedersachsen, Bremen, Nordrhein-Westfalen, and Baden-Württemberg were selected as the study area, the remaining states served as the control area. About half of the German residents lives in the study area. As the birth rate dropped in the East German states in the 90ies, the infant population in the control area was in the end slightly smaller than in the study area.

The paediatricians offered the test to the families from May 1st 1995, the last test sets were supposed to be handed out by December 2000, and the last primary samples were accepted in April 2001. The dried urine samples were sent by the parents to the test center and the result was then passed on

an das Testzentrum gesandt und das Resultat dem Kinderarzt mitgeteilt. Bei einem positiven Test, der auch aufgrund von bestimmten Nahrungsmitteln zustande kommen kann (Vanille, Bananen, Schokolade, Nüsse), wurde nochmals um Einhaltung der vorgesehen 3-tägigen Karenz von diesen Nahrungsmitteln gebeten und eine zweite Probe angefordert. Bei zwei positiven Tests erfolgte eine Einladung zu einer klinischen Untersuchung, möglichst umgehend und möglichst in einem kinderonkologischen Zentrum.

Die in den Testzentren gesammelten Testergebnisse wurden mit kryptografierten Identifikationsmerkmalen dem deutschen Kinderkrebsregister zur Verfügung gestellt, wo regelmäßig ein anonymes Record-Linkage mit den Registerdaten durchgeführt wurde. Um vollständige Informationen zu allen falsch Negativen und der Mortalität zu erhalten, führt das Deutsche Kinderkrebsregister auch seit Abschluss des Modellprojekts etwa jährlich ein Record-Linkage durch. Die Therapiestudie stellt die Stadieninformation zur Verfügung. Unter „falsch Negativen“ versteht man Kinder, deren Urintest negativ ausgefallen war und die später dem Kinderkrebsregister nach einer vom Screening unabhängigen Diagnose als Fall gemeldet werden.

Die bisher veröffentlichten Ergebnisse basieren auf der Auswertung unmittelbar nach dem Ende der Feldphase (6/2001) (15), die hier vorgestellten auf der Weiterverfolgung der betroffenen Kohorten bis 12/2001.

Auswertung

Ziel einer solchen Screeningmaßnahme ist die Senkung der Mortalität an der Krankheit auf Bevölkerungsebene. Bis dies endgültig auswertbar ist, dauert es jedoch etliche Jahre. Um schon kurz nach dem Ende der Studie eine vorläufige Aussage zum Erfolg machen zu können ist es daher sinnvoll, ein mit der Mortalität stark korreliertes Ersatzkriterium zu wählen. Beim Neuroblastom bietet sich hierfür die Inzidenz des metastasierten Stadium 4 an.

Insbesondere bei nicht zufällig ausgewählten Studiengengebieten wie hier ist es wichtig, die Vergleichbarkeit der Gebiete ohne das Screening nachzuweisen. Da das Kinderkrebsregister unabhängig von dem Modellprojekt existiert, kann es hierzu Aussagen liefern.

Vor Beginn des Projekts waren die wichtigsten Kennzahlen zwischen Studienggebiet und Kontrollgebiet vergleichbar, insbesondere die Mortalität und die Inzidenz des Stadium 4 (Tabelle 11). Weiterhin möchte man wissen, ob das Kontrollgebiet, in dem kein Screening stattfinden sollte, durch das Screening „kontaminiert“ wurde. Dies ist, zumindest bezüglich des Stadium 4

to the paediatrician. A positive result could have been influenced by certain foods (vanilla, bananas, chocolate, nuts), so the parents were asked again to keep the child away from those for 3 days and to repeat the test. Two positive samples were followed by an invitation to a clinical examination as soon as possible, preferably in a pediatric oncology center.

The results collected by the test centers were passed on to the German Childhood Cancer Registry with the identification variables in encrypted form, where they were regularly linked anonymously to the registry data. Since the project ended, we continue this record linkage about once a year. The therapy study regularly contributes the stage information. This way we can identify all false negatives and all deaths in the relevant cohorts. A false negative case is a child, who had a negative urine test but is later diagnosed as a case independently from screening.

The published results were based on an analysis directly after the end of the field phase (6/2001) (15). Here we present a slightly longer follow-up of the cohorts until 12/2001.

Results

The objective of screening is the reduction of the population related mortality of the disease. This does however require to wait several years. In order to evaluate the study just after the end of the field phase we need a surrogate criterion, which should be highly correlated with mortality. In the case of neuroblastoma, stage 4 incidence is a useful criterion.

As we have not randomly chosen the study areas, we need to prove their comparability. The German Childhood Cancer Registry collects data independently from the study and can provide this information.

The relevant figures were comparable in the study area and the control area before the start of the study, especially mortality and the incidence of stage 4 cases (Table 11). Next we want to know whether screening has “contaminated” the control area. There is no indication of this regarding the stage 4 incidence. There is a slight increase of localized stages, but this seems to be a general

Tabelle 11: Vergleich der Neuroblastom-Inzidenz im Screeninggebiet und im Kontrollgebiet vor (Geburtskohorten 1990-1993) und während des Screeningprojekts (Geburtskohorten 1994-1999)
Comparison of neuroblastoma incidence of screening and control area in the pre-study birth cohorts (1990-1993) and of the control area in the study birth cohorts (1994-1999)

Cases diagnosed at 13th - 60th month per 100,000 births	Pre-study birth cohorts 1990-1993		Study birth cohorts 1994-1999
	Screening area	Control area	Control area
Cumulative incidence	7.0	6.5	7.9
Incidence localized stages 1-3	2.8	2.6	4.0
Incidence disseminated stage 4	4.1	3.9	4.4
Mortality	3.0	2.9	.*

* not yet comparable due to shorter follow-up time

nicht zu verzeichnen. Bei der leichten Zunahme der lokalisierten Stadien handelt es sich offenbar um einen vom Screening direkt nicht abhängigen Trend, denn Ähnliches zeigt sich bei den Nichtteilnehmern und bei den Kindern unter einem Jahr. Ursache könnte die weitere Verbreitung von Ultraschallgeräten in den Kinderarztpraxen sein.

Tabelle 12 listet einige wichtige Kennzahlen der Studie mit Stand 31.12.2001 auf. Die Teilnahmebereitschaft war leider nicht so hoch wie erhofft. In den einzelnen Bundesländern warben die lokalen Zentren sehr intensiv um eine bessere Beteiligung, was sich in einer stetigen Zunahme der Beteiligungsrate über die Zeit der Studie niederschlug, jedoch wurden die erhofften 80% auch gegen Ende der Studie nicht erreicht (Tabelle 12).

trend not directly dependent on screening, as we see this also for the non-participants and infants too young for screening. The cause could be the wider distribution of ultrasound examinations among pediatricians.

Table 12 lists some basic figures of the study as of December 31st 2001. The participation rate was lower than was hoped for. The local centers worked hard advertising the study, which led to a continuous increase in the participation rate over the study period, but the expected 80% were never attained (Table 12).

Tabelle 12: Deskriptive Ergebnisse des „Modellprojekts Neuroblastom Früherkennung“
Descriptive study results from the Neuroblastoma Screening Evaluation Project

	Study area Birth cohort 1994-1999
No. of examined children	1,485,653
All detected neuroblastomas **	150
Detection rate /100,000 (cases)	10.1 (150)
False-positive rate /100,000 (cases)	108.3 (1604)
False-negative rate /100,000** (cases)	4.4 (65)
Raw incidence /100,000** (cases)	14.7 (215)
Participation rate	61%
Sensitivity (%)**	69.8
Sensitivity corrected for overdiagnosis (%) **	48.4
Specificity (%)**	99.8
Positive predictive value (%)	8.5

** until Dec 31, 2001

Die Sensitivität des Labortests ist relativ hoch, in die Berechnung der Sensitivität bei Screening (69,8%) gehen jedoch auch alle falsch Negativen Fälle ein, die zum Teil erst nach dem Screening entstanden sein können. Da zu einem Screening nicht nur das verwendete Verfahren sondern auch das gewählte Zeitfenster (hier: 10.-18. Monat) gehört, ist diese Bewertung geeignet. Die zweite Größe (48,4%) gibt die deutlich geringere Sensitivität unter Weglassung der Überdiagnose an (siehe unten). Die Spezifität ist hoch. Ein positiv prädiktiver Wert von 8.5% bedeutet, dass von 100 Kindern, die zur klinischen Untersuchung eingeladen wurden, knapp 92 keinen Befund hatten. Der Wert ist relativ niedrig, da die Grenzwerte für einen positiven Katecholamintest relativ niedrig lagen. Dies war beabsichtigt, da es sich um ein Modellprojekt handelte und eine möglichst hohe Sensitivität angestrebt wurde.

Bei der Bewertung der Studie kann wahlweise das gesamte Studiengebiet mit dem Kontrollgebiet verglichen werden (Intention to Screen Analyse) oder nur die Teilnehmergruppe im Studiengebiet mit dem Kontrollgebiet. Das Erstere gibt einen Hinweis darauf, welchen Nutzen die Maßnahme gegebenenfalls für die Bevölkerungsgruppe hat, der das Screening angeboten wurde, das zweite einen Hinweis auf den Nutzen für die Teilnehmer. Wesentliche Abweichungen der Nichtteilnehmergruppe vom Kontrollgebiet geben einen Hinweis auf eine prognoserelevante Selbstselektion der Teilnehmer. Wir haben hier nur schwache Hinweise auf einen solchen Effekt und können aus beiden Betrachtungsweisen übereinstimmende Schlüsse ziehen.

Es zeichnet sich eine andeutungsweise leicht geringere Stadium 4 Inzidenz bei den Teilnehmern ab (nicht signifikant), die aber nicht zu einem Nutzen des Programms insgesamt führt. Bei der Mortalität ist kein Trend zu einer Senkung erkennbar (Tabelle 13).

The sensitivity of the laboratory test is relatively high, but when screening sensitivity is evaluated (69.8%), false negative cases are included, of which some might have developed Neuroblastoma only after the screen. As the quality of screening does not only depend on the method used, but also includes the schedule (here: Screening age 10th-18th month), this is appropriate. The second figure is the much lower sensitivity corrected for overdiagnosis (48.4%). The specificity is high. The positive predictive value of 8.5% means that out of every 100 children invited for a clinical examination, about 92 were healthy. The positive predictive value is low, because the limits for a positive urine test were set low. This was intentional, as this was an evaluation project and a high sensitivity was intended.

When evaluating the study, we may either compare the study area as a whole to the control area (intention to screen analysis) or only the participants in the study area. The first shows the benefit of screening for the population the test was offered to, while the second shows its benefit for a participant. Considerable deviations of the non-participant group from the control area point at the possibility of self-selection regarding a factor relevant for prognosis. We have only weak indications of such a process and the results from both angles are in agreement.

We see a very slight decrease of the stage 4 incidence among the participants (non significant), but no effect of the program as a whole. The mortality does not show a trend toward reduction (Table 13).

Tabelle 13: Inzidenz des Stadium 4 und Mortalität bei Fällen im 2. - 5. Lebensjahr pro 100.000 Kinder
Incidence of stage 4 neuroblastoma and mortality of cases diagnosed in the 2nd to 5th year of life per 100,000 children

End point	Control area	Screening area		
	All	All	Participants	Non-participants
Stage 4 incidence	4.4 n=84	4.7 n=111	4.1 n=56	5.4 n=55
Mortality	2.0 n=41	1.9 n=46	1.8 n=24	2.1 n=22

Cases registered by December 31, 2001

Auf dieser Basis konnte keine Empfehlung für die Einführung des Programms gegeben werden.

On this basis, the introduction of screening was not recommended.

Überdiagnose

Ein Screeningprogramm wie dieses führt immer zu einem Anstieg der Inzidenz im Screeningalter, wenn tatsächlich eine Früherkennung stattfindet. Dem folgt dann eine entsprechend reduzierte Inzidenz in den höheren Altersgruppen. Gescreeent wurde im Alter vom 10.-18. Monat. Da zwischen dem ersten Urinest und einer endgültigen Diagnose im Schnitt 2-3 Monate liegen, wurden fast alle Screeningfälle im 2. Lebensjahr diagnostiziert. Der Anstieg müsste demnach im 2. Lebensjahr, die Reduzierung bei älteren Fällen zu verzeichnen sein.

Wie aus dem Vergleich der Inzidenzen hervorgeht, fällt die Reduzierung bei den älteren Fällen mit 1.2/100.000 ausgesprochen gering aus, der unerklärte Rest des Inzidenzanstiegs im Screeningalter ist damit auf Überdiagnose zurückzuführen. Damit ist die Mehrheit der durch Screening entdeckten Kinder (11.0/100.000) überdiagnostiziert (6.5/100.000) (Tabelle 14).

Overdiagnosis

Any screening programme leads to an increase in incidence in the screening age, if early detection takes place. This is then followed by a reduced incidence at older ages. We screened at age 10th-18th month. As the diagnosis was final about 2-3 months after the first urine sample, almost all screen detected cases were in the 2nd year of life. The increase would be found in this age group and a decrease is expected at later ages.

As we can see in this comparison of the incidences, the incidence at older age is reduced only by a very small amount (1.2/100,000), a large part of the incidence increase in the screening age remains unexplained and is ascribed to overdiagnosis. We have to conclude that the majority of the screen detected cases (6.5/100,000 out of 11/100,000) were overdiagnosed (Table 14).

Tabelle 14: Schätzung der Anzahl früh erkannter Fälle und zusätzlich diagnostizierter Fälle als Fälle pro 100.000 Kinder in einer Geburtskohorte (kumulative Inzidenz)
Estimate of cases detected early and excess cases not explained by early detection, cases per 100,000 births (cumulative incidence)

Age groups	Control cohort (births 1994-1999)	Study cohort, participants (births 1994-1999)	Difference	These are
Screening age: 2nd year of life	3.3	11.0	7.7	excess cases in the screening cohort
Above screening age: 3rd-5th year of life	5.0	3.8	1.2	cases missing at higher age, presumably detected early
Sum: 2nd-5th year of life	8.3	14.7	6.5	excess cases not explained by early detection, presumably over-diagnosed

apparent discrepancies are due to the rounding of the presented figures

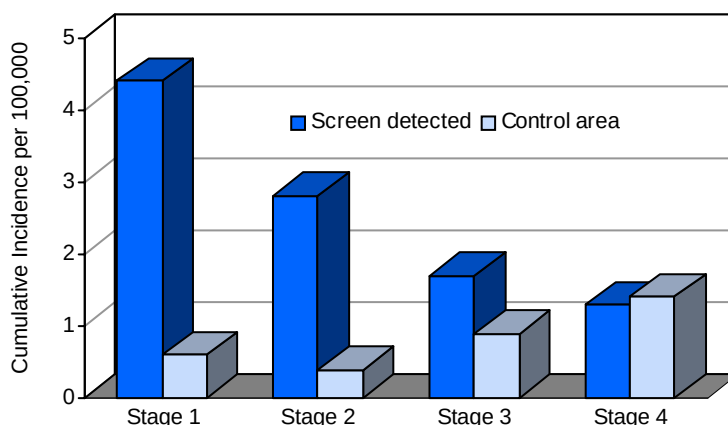
Einem Individuum kann man jedoch nicht ansehen, ob es überdiagnostiziert war oder nicht. Der Vergleich der Stadienverteilung der durch Screening diagnostizierten Fälle (mit wenigen Ausnahmen im 2. Lebensjahr diagnostiziert) mit den im 2. Lebensjahr im Kontrollgebiet Diagnostizierten liefert jedoch einen Hinweis darauf, wie

At the individual level it cannot be concluded whether a child is overdiagnosed or not. Based on a comparison of the stage distribution of the screen detected cases (almost all in their 2nd year of life at diagnosis) and the cases diagnosed in their 2nd year of life in the control area, we obtain an indication of the stage distribution of the

sich die überdiagnostizierte Gruppe zusammensetzt. Es ist erkennbar, dass sich der Überschuss überwiegend aus lokalisierten Stadien zusammensetzt, mit einem absteigenden Anteil vom Stadium 1 zum Stadium 3 (Abbildung 7).

overdiagnosed cases. We see that the extra cases are mostly localized cases with a decreasing fraction from stage 1 to stage 3 (Figure 7).

Abbildung 7: Stadienspezifische Inzidenz unter den Screeningfällen (fast alle im 2. Lebensjahr diagnostiziert) im Vergleich zum 2. Lebensjahr im Kontrollgebiet (Geburtenkohorten 1994-1999)
Incidence per stage in the screen detected group (almost all cases diagnosed in the 2nd year of life) compared to the 2nd year of life in the control area (birth cohorts 1994-1999)



Schlussfolgerungen und Diskussion

Mit dem Modellprojekt Neuroblastomfrüherkennung ist erstmals in der Kinderheilkunde in Deutschland eine Vorsorgemaßnahme vor ihrer Einführung in einer kontrollierten Studie wissenschaftlich auf ihren Nutzen hin überprüft worden. Die Beteiligung des Kinderkrebsregisters war eine wesentliche Voraussetzung für die Auswertung. Die eigentliche Studie ist beendet, das Kinderkrebsregister sieht es jedoch als seine Aufgabe an, die weitere Entwicklung der Studienkohorten zu überwachen und voraussichtlich etwa im Jahre 2008 eine endgültige Auswertung der Mortalität vorzunehmen.

Parallel zu der deutschen Studie wurde 2002 die abschließende Mortalitätsauswertung der kanadischen Studie veröffentlicht, die in der ersten Hälfte der 90er Jahre die Früherkennung bei 3 Wochen und 6 Monaten untersucht hatte. Diese Studie kam zu den gleichen Schlussfolgerungen (19). Es ist damit deutlich, dass das Neuroblastom Screening als Maßnahme nicht zu empfehlen ist. Der Nutzen ist zu gering bzw. nicht erkennbar und das Ausmaß der unnötig behandelten Patienten ist nicht vertretbar.

Die Studie hat auch zu zahlreichen Erkenntnissen zur Biologie und Ätiologie des Tumors geführt. Diese führen auch zu Verbesserung bei der Therapie des Neuroblastoms. Die ursprüngliche Annahme, Spontanregressionen seien selten und auf das Säuglingsalter beschränkt, muss mit den vorliegenden Ergebnissen als widerlegt gelten. Bei

Conclusions and Discussion

The neuroblastoma screening evaluation project is the first instance where a screening method was evaluated scientifically in a controlled study before its introduction in pediatrics in Germany. The involvement of the GCCR was a necessary prerequisite for an evaluation. The study as such is over, but we will continue to monitor the study cohorts and will perform a final evaluation of mortality in about 2008.

When the German study was published in 2002, the final mortality results of the Quebec study were published alongside. They investigated screening at age 3 weeks and 6 months in the early 90ies. The study came to the same conclusions as the German study (19). Based on this it is clear that neuroblastoma screening cannot be recommended. The benefit is too small or non-existent and the extent of the unnecessarily treated patients is unacceptable.

The study has also led to new knowledge about the biology and aetiology of the tumour. This is currently influencing the progress in therapy. The original assumption, that spontaneous regression is rare and restricted to infants, has been refuted. Some metastasized tumours seem to progress much faster than was assumed, which leads to the

den metastasierten Tumoren liegt offenbar viel häufiger als angenommen eine sehr schnelle Wachstumsgeschwindigkeit vor, was zu der nur geringen Zahl früherkannter Fälle und der daraus folgenden geringen Sensitivität des Screening führte.

Die schon früher geäußerte Vermutung, dass es sich beim Neuroblastom nicht um eine einzige Erkrankung, sondern um mindestens zwei Entitäten handelt - eine, die langsam wächst und oft spontan regrediert, und eine aggressive Form – wird hierdurch gestützt. Bei der Differenzierung der Entitäten besteht erheblicher Forschungsbedarf.

small number of cases detected early and the low sensitivity.

There had been hypotheses before that maybe neuroblastoma is not one but two or more entities: a “benign” type growing slowly and potentially regressing, and an aggressive type. This is supported by the results of the screening evaluation project. There is considerable need for research to differentiate the entities.