

5. Laufende Forschungsaktivitäten

Epidemiologische Studien am Kinderkrebsregister

Fallkontrollstudien zu elektromagnetischen Feldern und Krebserkrankungen im Kindesalter

- mit Unterstützung durch das Bundesministerium für Umwelt, Naturschutz und Reaktorsicherheit -

Im Rahmen verschiedener am Kinderkrebsregister durchgeführter Fallkontrollstudien zu den Ursachen von Leukämien im Kindesalter wurden in Kooperation mit dem „Forschungsverbund elektromagnetische Verträglichkeit biologischer Systeme“ und der TU Braunschweig Studien in Niedersachsen und Berlin zur Frage einer Assoziation zwischen häuslichen magnetischen Feldern und kindlichen Leukämien durchgeführt (9). Für niederfrequente magnetische Felder wird eine krebspromovierende Wirkung diskutiert, wobei ein genauere biologischer Wirkungsmechanismus noch unklar ist und sowohl in tierexperimentellen als auch epidemiologischen Studien nur sehr schwache Hinweise auf einen Zusammenhang gefunden wurden (10).

Insgesamt wurden für 590 Studienteilnehmer Messungen in 940 Wohnungen durchgeführt. Der Verlauf des häuslichen Magnetfelds wurde über 24 Stunden aufgezeichnet. Kurzzeitige Messungen mit einem Meßrad mit örtlichem Bezug dienten dem Aufspüren von Feldquellen, z.B. Kabeln der Niederspannungsversorgung oder der Hausinstallation. Nur bei 17 Familien wurden (als Medianwert über 24 Stunden) Magnetfelder über 0,2 T, dem vorher definierten Cutpoint, gemessen. Dies entspricht einem Anteil von 2,9% der an der Studie teilnehmenden Familien. Zusammenfassend ergaben sich folgende Ergebnisse:

- Der Anteil Kinder, für die im Sinne der Studienfragestellung erhöhte Magnetfelder gemessen wurde, ist mit weniger als 3% relativ gering und liegt beispielsweise deutlich niedriger als in den USA.
- Mittlere Magnetfelder über 0,2 T wurden bei 9 von 176 leukämiekranken Kindern (5,1%) und 8 von 414 nicht erkrankten Kindern (1,9%) gemessen. Daraus errechnet sich ein statistisch unauffälliges Odds-ratio von 2,3.
- Stärkere Assoziationen wurden konsistent in beiden Studien für Kinder unter 5 Jahren und für Kinder, bei denen höhere Magnetfelder während der Nacht gemessen wurden, beobachtet. Dies ist unseres Erachtens plausibel, da bei jüngeren Kindern häusliche Einflüsse dominieren

5. Current research activities

Epidemiological studies of the GCCR

Case control study on electromagnetic fields and childhood cancer

- with support of the Federal Ministry for the Environment, Nature Conservation and Nuclear Safety -

To examine the association between magnetic fields and childhood leukaemia, two population-based case control studies (9) were embedded in comprehensive case control studies carried out by the GCCR. The study settings were Lower Saxony and Berlin. The measurements were performed by technicians from the „Forschungsverbund Elektromagnetische Verträglichkeit biologischer Systeme“ at the Technical University of Braunschweig. Limited support for an association between childhood cancer and residential magnetic fields has been demonstrated by epidemiological studies in Scandinavia and in the United States, but the results have been inconsistent (10). So far there is only weak evidence from laboratory studies to support any proposed biological mechanism.

In our studies, we estimated the child's exposure to magnetic fields by 24h-measurements in the child's bedroom and in the livingroom and performed short-term measurements in all rooms of the dwelling to detect the source of stronger magnetic fields. Prior to the conduct of the study, the median of the 24h-measurement in the child's bedroom was defined as exposure measure of main interest and a cutpoint of 0.2 T was selected in advance. All in all, measurements in 940 dwellings were conducted for 590 study participants. Out of these, median magnetic fields above 0.2 T were measured only for 17 families, which equals 2.9% of the study population. The main findings of our studies can be summarized as follows:

- The prevalence of children being exposed to magnetic fields above 0.2 T is less than 3% and therefore considerably lower than in the US.
- Median magnetic fields above 0.2 T were observed for 9 out of 176 leukaemia cases (5.1%) and 8 out of 414 control children (1.9%), respectively. This results in an odds ratio of 2.3, which is not statistically significant.
- In both studies, we observed stronger associations for children aged 4 or less and children exposed to elevated magnetic fields during the night. In our opinion these results are remarkably, because very young children are more likely to be at home full time than older chil-

und daher eine häusliche Messung für einen individuellen Schätzwert geeigneter erscheint als für ältere Kinder. Eine nächtliche Messung wird zu der Tageszeit ausgeführt, zu der sich das Kind am Ort der Messung aufhält.

- Nur bei 3 von 17 Wohnungen mit erhöhten Feldstärken war die Erhöhung auf eine nahegelegene Hochspannungsleitung zurückzuführen. Häufigster Grund für stärkere häusliche Magnetfelder waren hausinterne Feldquellen im Niederspannungsbereich. Bei keiner Wohnung mit Hochspannungsleitungen in einem Abstand von mehr als 50 Metern wurde ein von einer Hochspannungsleitung ausgehendes mittleres Feld über 0,2 T gemessen.
- Alles in allem konnten unsere Ergebnisse als Hinweis auf eine schwache Assoziation zwischen magnetischen Feldern und dem Auftreten von Leukämien im Kindesalter gewertet werden. Falls diese Assoziation existiert, wäre der Effekt relativ klein und nur ca. 2-3% aller kindlichen Leukämien wären erhöhten Magnetfeldern zuzuschreiben.

Um die Befunde auf eine breitere Basis stellen zu können, wurde im Dezember 1997 damit begonnen, eine bundesweite Fallkontrollstudie des Deutschen Kinderkrebsregisters um Magnetfeldmessungen zu ergänzen. Für diese Studie, die mit den bewährten Kooperationspartnern durchgeführt wird, stehen 2.900 Adressen von Familien leukämiekranker und nicht erkrankter Kinder zur Verfügung. Die Studie wird voraussichtlich im Jahr 2000 abgeschlossen werden.

Epidemiologische Studien zum Auftreten von Leukämien und anderen malignen Erkrankungen bei Kindern

- mit Unterstützung durch das Bundesministerium für Umwelt, Naturschutz und Reaktorsicherheit -

Im Anschluß an eine 1992 publizierte Untersuchung der Häufigkeiten von Krebserkrankungen in der Umgebung westdeutscher kerntechnischer Anlagen (KKW) (11) wurden weiterführende epidemiologische Untersuchungen auf der Basis des Deutschen Kinderkrebsregisters durchgeführt. Diese beinhalten eine Fortschreibung der ursprünglichen Inzidenzstudie sowie die Durchführung einer Fallkontrollstudie.

Die *Inzidenzstudie* (12) wurde durchgeführt mit dem Ziel, explorativ auffällige Ergebnisse der ersten Studie zu validieren und die früheren konfirmatorischen Ergebnisse erneut zu überprüfen. Sie basiert auf Vergleichen von Erkrankungs-raten in der Umgebung der deutschen KKW und in entsprechenden Vergleichsregionen und stellt die zeitliche Fortführung der ersten Studie (1980-1990)

dren and so residential measurements may better reflect individual exposure. The measurements during the night were made at a place where the child was likely to stay during the whole period of exposure assessment.

- Only 3 out of 17 median magnetic fields above 0.2 T were caused by high-voltage power lines. Stronger residential magnetic fields were more frequently caused by indoor sources, e.g. ground currents. In our study, all median magnetic fields caused by power lines in a distance ranging from 50 to 200 metres to the residence were below 0.2 T.
- In conclusion, our study provides only weak support for an association between childhood leukaemia and 50Hz magnetic fields. If our risk estimate should be true, only 2-3% of all cases of childhood leukaemia in Germany would be attributable to stronger magnetic fields.

Since these results were inconclusive, the EMF-study was extended to a nationwide case control study on childhood acute leukaemia. Addresses of about 2,900 children are available and we expect to perform approximately 2,000 measurements. This study will be completed in the year 2000.

Epidemiological studies on childhood leukaemia and other malignancies

- with support of the Federal Ministry for the Environment, Nature Conservation and nuclear Safety -

In 1992 in an ecological study based on the GCCR, incidence rates near German nuclear installations were compared to rates in control region (11). Subsequently to that study further investigations were performed, one as an extension of the first ecological study and the other as an additional case control study

The *ecological study* (12) was performed to validate exploratory results and to evaluate confirmatory results both obtained in the previous study. It is based on comparisons of incidence rates in the surroundings of 20 West German nuclear installations to those calculated in 20 defined control regions. The first study covers a time period of 1980 to 1990, the second one of 1991 to 1995 (945 cases). No ex-

dar. Insgesamt gehen 945 zwischen 1991 und 1995 erkrankte Kinder in die Studie ein. Es konnten keine der vormals explorativ auffälligen Ergebnisse reproduziert werden. Dies gilt auch für die in der Öffentlichkeit kontrovers diskutierte Subgruppe der unter 5jährigen Kinder mit akuter Leukämie in der 5km-Nahumgebung der KKW. Die früheren konfirmatorischen Ergebnisse wurden bestätigt. Eine gepoolte Analyse für die Zeiträume beider Studien (2390 Erkrankungsfälle) ergab relative Risiken von 0,99 (95%-Konfidenzintervall: 0,91-1,07) für die malignen Erkrankungen insgesamt und von 1,00 (95%-KI: 0,87-1,16) für akute Leukämien, jeweils bezogen auf alle unter 15jährigen im 15km-Umkreis.

Die *Fallkontrollstudie* umfaßt alle westdeutschen Erkrankungsfälle aus den Jahren 1992 bis 1994 sowie für die in der Inzidenzstudie definierten Regionen auch Erkrankungsfälle rückwirkend bis 1980. Sie wurde in enger methodischer Anlehnung an eine vorherige Studie des Deutschen Kinderkrebsregisters in Niedersachsen (13) durchgeführt. Die Ergebnisse dieser Niedersachsenstudie und anderer aktueller Untersuchungen bildeten die Ausgangshypothesen zur Analyse möglicher Risikofaktoren von Leukämien und anderen Krebserkrankungen. Fragen wurden dabei hauptsächlich zu folgenden Komplexen gestellt: Mütterliche Faktoren, Schwangerschaft und frühkindliche Einflußfaktoren; Faktoren mit Bezug zum Immunsystem; ionisierende Strahlung; Faktoren aus Beruf der Eltern, Umwelt und Wohnung. Als Erhebungsinstrument wurde ein in vorherigen Studien des Kinderkrebsregisters erprobter, von den Eltern auszufüllender Fragebogen eingesetzt, welcher um ein telefonisches Interview ergänzt wurde.

An der Studie nahmen insgesamt 2358 erkrankte (1184 Leukämien, 234 Non-Hodgkin-Lymphome, 940 ausgewählte Tumoren) und 2588 nicht an Krebs erkrankte Kinder teil. Die Responseraten betrugen 81% für die Fälle und 67% für die Kontrollen. Prinzipiell lassen sich die inhaltlichen Ergebnisse in ihrer Komplexität im Rahmen eines Jahresberichtes nicht adäquat wiedergeben. Hier wird auf die in Bearbeitung befindlichen, zum Teil bereits von wissenschaftlichen Zeitschriften akzeptierten Veröffentlichungen sowie auf eine bereits erschienene Publikation mit zusammengefaßten Ergebnissen (14) verwiesen. Die folgenden Ausführungen geben daher nur beispielhaft einige ausgewählte wichtige Ergebnisse wieder (Tab. 13):

- Um eine mögliche Assoziation zwischen dem Alter der Mutter bei Geburt und dem Auftreten einer Leukämieerkrankung bei ihrem Kind zu untersuchen, wurden Gruppen von unter 20jährigen und über 34jährigen Müttern gebildet. Die dazwischen liegende Altersgruppe galt als

ploratory result could be reproduced. This is also true for a subgroup, for which great public concern was caused by the results of the first study: These were children with acute leukaemia younger than 5 years who were living within a 5 km radius of one of the installations. Former confirmatory results could be confirmed again. A pooled analysis of both studies (2,390 cases) resulted in relative risks of 0.99 (95%-confidence interval CI: 0.91-1.07) for all malignancies and 1.00 (CI: 0.87-1.16) for acute leukaemias for children younger than 15 years and living in a 15km radius of an installation.

Into the *case control study* patients were included who were diagnosed between 1992 and 1994 and living anywhere in Germany and between 1980 and 1994 and living in one of the regions defined in the above mentioned regions near nuclear installations or in control regions. The study was conducted in close correspondence with a preceding case control study in Lower Saxony (13). Results of this study and of other published in the literature were used to define explicit hypotheses. Interviews were performed using self-administered questionnaires and subsequent telephone interviews. Factors asking for regarded maternal factors, pregnancy, birth, immune system, ionising radiation, parental occupation and environmental factors.

The case control study comprised 1184 leukaemias, 234 non-Hodgkin lymphomas and 940 selected tumours (in total 2,358 patients) and 2,588 controls. Response rates were 81 % for cases and 67 % for controls. Owing to the complexity of the design and the multiplicity of the investigated factors a comprehensive presentation of the results would be beyond the scope of this annual report. A paper on basic considerations, methodology and summary of results was already published (14), more detailed analyses will be published elsewhere. The following presentation shall only show some selected results (table 13):

- The maternal age at time of birth of the diseased children was investigated for the age-groups less than 20 and over 34 years. For the younger mothers age was associated with a significantly increased risk of leukaemia (odds ratio OR=1.9; 95%-confidence interval CI:1.1-3.2). Our find-

Referenzgruppe. Für die jungen Mütter war deren Alter mit einem statistisch auffällig erhöhten Risiko für das Auftreten von Leukämien bei deren Kindern assoziiert (Odds-ratio OR=1,9; 95%-Konfidenzintervall KI:1,1-3,2). Dieses Ergebnis ist in Übereinstimmung mit einer schwedischen (15, 16) und zwei amerikanischen Studien (17, 18) zu sehen. Für die Kinder von über 34jährigen Müttern wurde kein auffallend erhöhtes Risiko beobachtet.

- Ein weiteres Ergebnis unserer Studie war die Beobachtung eines erhöhten Risikos für Kinder mit hohem sowie mit niedrigem Geburtsgewicht. Die von uns verzeichnete, positive Assoziation zwischen einem über 4000g liegenden Geburtsgewicht und dem Auftreten einer Leukämie (OR=1,4; KI:1,0-1,8) entspricht dem Ergebnis anderer Studien (16, 17, 19, 20, 21), jedoch nicht den Resultaten unserer Niedersachsen-Studie. Inwieweit für diesen Befund ein pathogenetischer Mechanismus zum Tragen kommt ist unklar; möglicherweise besteht ein Effekt in Zusammenhang mit Wachstumshormonen. Für Kinder mit einem niedrigen Geburtsgewicht (unter 2500g) ergab sich ein Odds-ratio von 1,7 (KI:1,1-2,8).

ing is in accordance with a Swedish (15, 16) and two US studies (17, 18). For children of elder mothers no markedly increased risk was observed.

- In our study risk of childhood leukaemia increased with both lower and higher *birth weight*. The positive association with high birth weight (over 4000 grams; OR=1.4, CI=1.0-1.8) is in accordance with several other authors (16, 17, 19, 20, 21) but in contrast to our Lower Saxony study. The pathogenetic relevance of this observation remains uncertain, some authors discuss a potential effect of growthhormones. For children with a birth weight less than 2500 grams a significant association was also found (OR=1.7, CI:1.1-2.8).

Tabelle 13: Ausgewählte Ergebnisse einer bundesweiten Fallkontrollstudie: Anzahl der exponierten Fälle und Kontrollen, Odds-ratios und 95%-Konfidenzintervalle (CI) für ausgewählte Risikofaktoren /
Selected results from a nation-wide case control study: number of exposed cases and controls, odds ratios and 95%-confidence intervals (CI) for selected risk factors

Expositions	Number of cases exposed	Number of controls exposed	Odds ratios	95%-CI
Leukaemias (1:1 matching):				
Maternal age at time of delivery				
less than 20 years	45	24	1.9	(1.1-3.2)
20 - 34 years (reference)	877	899	1.0	
35 years and over	81	80	1.1	(0.8-1.5)
Birth weight				
less than 2500g	49	30	1.7	(1.1-2.8)
2500 - 4000 g (reference)	816	863	1.0	
more than 4000g	130	102	1.4	(1.0-1.8)
Pesticide use on farm				
not exposed	810	827	1.0	
exposed	43	26	1.9	(1.1-3.3)
Lymphomas (m:n matching):				
Use of household insecticides by parents				
not exposed	172	2162	1.0	
1x per year	10	101	1.3	(0.6-2.8)
> 1x per year	26	162	1.7	(1.0-2.9)

- Mehrere epidemiologische Studien erbrachten Hinweise auf eine mögliche positive Assoziation zwischen malignen kindlichen Erkrankungen und dem Einsatz von Pestiziden in Haushalt, Garten und Landwirtschaft (z.B. 22). Auch unsere in Niedersachsen durchgeführte Studie zeigte ein erhöhtes Risiko für Leukämien im Zusammenhang mit dem Einsatz von Pestiziden (23). Unsere bundesweite Studie ergab nun erneut Hinweise auf einen möglichen Zusammenhang: Bei einem 1:1-Matching ergab sich eine Assoziation mit dem Pestizid-Einsatz in der Landwirtschaft (OR=1,9; KI:1,1-3,3). Wie in der Niedersachsen-Studie war der Einsatz von Pestiziden auch häufiger in Regionen mit erhöhter Inzidenz - und diese waren meist ländlich geprägt - zu beobachten. Zieht man a posteriori ein Häufigkeitsmatching (m:n-Matching) heran, so ergaben sich darüber hinaus für kindliche Lymphome Hinweise auf einen möglichen Zusammenhang mit der Verwendung von Insektiziden innerhalb der Wohnung. So war bei einem durchschnittlichen Einsatz eines Insektizides von mehr als einmal pro Jahr ein statistisch auffällig erhöhtes Odds-ratio festzustellen (OR=1,7; KI:1,0-2,9). Bei einer im Nachhinein durchgeführten, explorativen Auswertung mit einer feineren Aufteilung dieser Expositionsgruppe (mehr als einmal pro Jahr) in drei weitere Klassen, ergab sich eine signifikant auffällige Dosis-Wirkungs-Beziehung. Auch die Insektenbekämpfung durch einen professionellen Kammerjäger zeigte für Lymphome ein statistisch auffällig erhöhtes Odds-ratio (OR=2,6; KI:1,2-5,7). Bei der Interpretation dieser Ergebnisse muß berücksichtigt werden, daß die verwendete Methode, eine Exposition mit Pestiziden per Fragebogen und Telefoninterview zu erheben, sicherlich nur wenig geeignet ist, die tatsächliche Exposition zu bestimmen. Daher ist es notwendig, zu dieser Fragestellung weitere Untersuchungen vorzunehmen, die auf einer direkten Expositionsmessung beruhen.
- Several epidemiological studies gave hints to potential positive associations between childhood malignancies and use of *pesticides* in household, garden, or agriculture (e.g. 22). The Lower Saxony study also showed an increased use of pesticides for leukaemia cases (23). In our nation-wide study we observed again an indication for a potential risk: Based on 1:1 matched pairs the use of pesticides on farms was found to be related to childhood leukaemia. The OR is 1.9 with a 95%-confidence interval (CI) of 1.1 to 3.3. Like in the Lower Saxony study, the use of pesticides was more prevalent in regions with increased incidence rates. These regions were mainly rural. Based on a posteriori frequency matching (m:n matching) analyses of insecticide use in the household gave hints on a potential association with the occurrence of lymphomas: Using insecticides by parents more than once per year led to a significantly increased OR of 1.7 (CI: 1.0-2.9). A posterior performed exploratory analysis by subdividing this category into three finer levels, indicated a significant dose-response relationship. Also the extermination of insects by a professional pest controller was a significant factor for lymphomas (OR=2.6, CI: 1.2-5.7). It has to be considered that the method of collecting data by questionnaires and interviews may not be sufficient to characterize pesticide exposures. Therefore, more detailed analyses based on improved exposure assessment are needed.

Sekundärmalignome nach Krebserkrankungen im Kindesalter

- mit Unterstützung durch die Boehringer-Ingelheim-Stiftung -

Erfreulicherweise sind seit vielen Jahren enorme Therapiefortschritte bei der Behandlung krebskranker Kinder zu verzeichnen. Daher steigt die Zahl der Langzeitüberlebenden stetig und damit auch die gesundheitspolitische Relevanz, Spätfolgen möglichst von vornherein zu vermeiden und dies bei neuen Therapieansätzen zu berücksichtigen. Deshalb wird auch von den pädiatrischen Onkologen in der Bundesrepublik der Erforschung

Secondary neoplasms after childhood malignancies

- with support of the Boehringer-Ingelheim-Foundation -

Fortunately, during the last decades enormous improvements in treatment of childhood malignancies were seen. As a consequence, number of long-term survivors increased continuously. This development has resulted in a necessity to avoid late effects as far as possible, e. g. by changing treatment schemes. Therefore, also in Germany research of therapy-related late effects got a high priority. One of the most grave late effect is the occurrence

von therapiebedingten Spätfolgen, zu denen das Auftreten von Zweitumoren zu zählen ist, eine besonders hohe Priorität eingeräumt. Das Kinderkrebsregister wurde 1993 von der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH) gebeten, ein Register für Patienten mit Zweitumoren nach malignen Erkrankungen im Kindesalter einzurichten. Zwei Publikationen sind dazu bereits erschienen (24, 25).

Zur Zeit sind am Kinderkrebsregister 427 Patienten mit Sekundärmalignom registriert, wobei infolge retrospektiver Erhebungen die erste maligne Erkrankung durchaus auch vor dem Beginn der Registertätigkeit im Jahre 1980 aufgetreten sein kann. Eine Zwischenauswertung ergab folgende vorläufige Verteilung:

- 142 akute lymphoblastische Leukämien, gefolgt von: 54 Leukämien / Lymphome, 43 ZNS-Tumoren, 45 solide Tumoren
- 10 akute myeloische Leukämien, gefolgt von: 6 Leukämien / Lymphome, ein ZNS-Tumor, 3 solide Tumoren
- 30 Non-Hodgkin-Lymphome, gefolgt von: 19 Leukämien / Lymphome, 3 ZNS-Tumoren, 8 solide Tumoren
- 31 Morbus Hodgkin, gefolgt von: 7 Leukämien / Lymphome, ein ZNS-Tumor, 23 solide Tumoren
- 45 ZNS-Tumoren, gefolgt von: 15 Leukämien / Lymphome, 17 andere ZNS-Tumoren, 13 solide Tumoren
- 163 solide Tumoren, gefolgt von: 53 Leukämien / Lymphome, 23 ZNS-Tumoren, 87 solide Tumoren

Im Rahmen einer befristeten, zusätzlichen Förderung wird seit 1996 die routinemäßige Erfassung und Validierung der Zweitumoren intensiviert vorangetrieben. Um dabei die systematische Erfassung von Zweitumoren auch bei Patienten zu gewährleisten, bei denen erst im Jugend- oder Erwachsenenalter eine Zweitneoplasie auftritt, ist die Realisierung eines zeitlich unbefristeten Langzeit-follow-up für die 19.000 derzeit weiterhin als lebend registrierten Patienten unabdingbar. Dies bildete zunächst den Schwerpunkt des Vorhabens. Darüber hinaus wurde mit einer eingebetteten Fallkontrollstudie begonnen, die Aufschluß über mögliche Folgen der Therapie der Erstneoplasie geben könnte.

of secondary neoplasms. Some of them were caused by genetic disorder, but many of them seem to be related to the therapy of the primary neoplasm. The GCCR was asked in 1993 by the GPOH as the scientific society of paediatric oncology and haematology also to install a registry of secondary neoplasms after childhood malignancies. Till now, two publications resulted from this work (24, 25).

At present 427 children with secondary neoplasms are registered. Due to a retrospectively performed inquiry some of them had primarily been diseased before GCCR had started its work. An interim analysis shows the following distribution:

- 142 lymphoid leukaemias, followed by: 54 leukaemias / lymphomas, 43 CNS tumours, 45 solid tumours
- 10 acute non-lymphocytic leukaemias, followed by: 6 leukaemias / lymphomas, one CNS tumour, 3 solid tumours
- 30 non-Hodgkin lymphomas, followed by: 19 leukaemias / lymphomas, 3 CNS tumours, 8 solid tumours
- 31 Hodgkin's disease, followed by: 7 leukaemias / lymphomas, one CNS tumour, 23 solid tumours
- 45 CNS tumours, followed by: 15 leukaemias / lymphomas, 17 other CNS tumours, 13 solid tumours
- 163 solid tumours, followed by: 53 leukaemias / lymphomas, 23 CNS tumours, 87 solid tumours

A temporary financial support allows to intensify collection and validation of data of patients with secondary neoplasms. To ensure high completeness also for individuals who develop their second malignancy in adolescence or in adulthood an unlimited long-term follow-up is absolutely necessary. To establish active follow-up for about 19,000 individuals who at present are registered at the GCCR as living was in the centre within this project. Additionally, a nested case control study was started to get hints of potential therapy-related associations with the occurrence of secondary neoplasms.

Modellprojekt zur Früherkennung des Neuroblastoms

- mit Unterstützung durch die Deutsche Krebshilfe -

Das Neuroblastom tritt mit einer kumulativen Inzidenz von 17 / 100.000 bei den unter 15jährigen und bevorzugt im frühen Kindesalter auf. Etwa 42% der Fälle werden derzeit erst im Stadium IV diagnostiziert, ab dem zweiten Lebensjahr sind es ca. 64%. Aufgrund ihrer biologischen Besonderheit, die überwiegende Mehrzahl der Neuroblastome produziert Katecholamine, wird eine einfache Urinprobe im Rahmen des Projekts zur Tumorfrüherkennung eingesetzt. Im ersten Lebensjahr wurden wiederholt Spontanregressionen beobachtet, daher erfolgt das Screening zur Vermeidung einer zu hohen „Überdiagnose“-Rate erst im Zusammenhang mit der Vorsorgeuntersuchung U6 (12. Lebensmonat). Seit Mitte 1995 wird prinzipiell allen Kindern in den Bundesländern Baden-Württemberg, Bremen, Hamburg, Niedersachsen, Nordrhein-Westfalen und Schleswig-Holstein (zusammen ca. 50% der deutschen Bevölkerung), die im Alter von 10-18 Monaten die U6 wahrnehmen, ein Test angeboten. Die übrigen Bundesländer dienen als Kontrollgebiet. Bis Ende 1997 wurde eine Compliance von etwa 70% erreicht, bei weiter steigendem Trend. Die Untersuchungen sollen bis in das Jahr 2001 fortgeführt werden. Mit den erwarteten Teilnehmerzahlen kann eine Mortalitäts-senkung von ca. 50% statistisch abgesichert werden. Die Studie (26, 27) wurde zuletzt im Dezember 1998 in Lyon bei einer internationalen Konferenz über das Neuroblastom-Screening vorgestellt und hat dort größte Beachtung gefunden.

Insbesondere zur Aufdeckung falsch-negativer Fälle erfolgt regelmäßig ein Abgleich zwischen den Daten der Screening-Studienzentralen und dem Kinderkrebsregister. Auch die statistische Bewertung des Projekterfolgs und die wissenschaftliche Begleitforschung zu dieser Studie ist am IMSD angesiedelt. Hierbei wurden umfangreiche Fallzahlbetrachtungen durchgeführt sowie Methoden zur Quantifizierung der Übererfassung entwickelt. In diesem Zusammenhang kann auch auf das im folgenden beschriebene SENSE-Projekt zur Evaluation des Neuroblastom-Screenings in Europa verwiesen werden.

Beteiligung des Kinderkrebsregisters an internationalen, durch die EU geförderten Projekten

SENSE Study for the Evaluation of Neuroblastoma Screening in Europe

Studienleitung: L. PARKER, NEWCASTLE, J. R. MANN, BIRMINGHAM/UK

Nachdem im Rahmen der SENSE-Arbeitsgruppe zunächst generelle Empfehlungen zur Durchfüh-

Project on evaluating neuroblastoma screening

- with support by the German Cancer Aid -

Neuroblastomas occur in the first 15 years with a cumulative incidence rate of 17 / 100,000 and they are found mainly in infants. About 42% of the patients with neuroblastoma are at stage IV at diagnosis, for patients who are older than one year the percentage is 64%. Since most neuroblastomas produce catecholamines as a biological characteristic, screening can be performed by analyzing urine samples. In neuroblastomas, which occur during the first year of life, spontaneous regressions are often observed. To avoid the resulting high rate of 'overdiagnosis' screening is performed in connection with a routine medical examination around the first birthday. Since 1995, screening has been offered to all children with ages between 10 to 18 months, who were living in one of 6 selected states. These states cover about 50% of the infant population in Germany. Children who live in one of the other states serve as the control group. At the end of 1997, a compliance of 70% was achieved with a positive trend. The end of this project is planned for 2001. Statistical power is sufficient to detect a decrease of mortality of about 50%. The study (26, 27) was last presented at an international conference on neuroblastoma screening in December 1998 in Lyon and got a lot of attention since this is the only ongoing study of this kind.

To detect potential false-negatives data of the project centres are routinely linked with data of the GCCR. Evaluation of the project and accompanying scientific research are performed at the IMSD where the GCCR is located. Extensive sample size calculations were performed and methods for quantifying 'overdiagnosis' were developed. In this context it is referred to the SENSE project, which evaluates European screening programs on neuroblastoma (described below).

Participation of the GCCR in international investigations funded by the European Union

SENSE Study on Evaluation of Neuroblastoma Screening in Europe

Project leader: L. PARKER, NEWCASTLE, J. R. MANN, BIRMINGHAM/UK

In the SENSE working group proposals for performing neuroblastoma screening were made and a

rung von Screening-Untersuchungen aufgestellt wurden, erfolgte eine vergleichende Analyse von Neuroblastom-Inzidenz und Mortalitätsdaten auf der Basis von umfangreichen Erhebungen in Großbritannien, Frankreich, Österreich und Deutschland. Hierbei konnte festgestellt werden, daß Neuroblastome in Großbritannien später diagnostiziert werden als in den drei anderen Ländern (28). Dies kommt auch in einer Verschiebung der Erkrankungsstadien zum Ausdruck sowie in deutlich schlechteren Überlebensraten in Großbritannien. Aufgrund der unterschiedlichen Untersuchungsstrukturen für Kleinkinder kann gefolgert werden, daß ein Teil der möglichen Screening-Effekte durch regelmäßige pädiatrische Vorsorgeuntersuchungen realisiert werden kann, ohne spezifische Untersuchungen (Feststellung der Katecholamin-Ausscheidung) systematisch durchzuführen. Zur Untersuchung, ob diese zusätzlich sinnvoll sind, wurde in der Zwischenzeit in Deutschland die oben beschriebene, umfangreiche Screening-Studie gestartet.

EUROCLUS Clustering of Childhood Leukaemia in Europe

Studienleiterin: F. ALEXANDER, EDINBURGH/UK

In einer europäischen Verbundstudie wird mit verschiedenen methodischen Ansätzen untersucht, ob Leukämien im Kindesalter generell dazu neigen, in kleinen Regionen gehäuft aufzutreten (29,30,31). Auf der Basis verschiedener Krebsregister wurden insgesamt 13.551 Leukämie-Fälle in einer gemeinsamen Datenbank zusammengestellt, die in 17 europäischen Ländern bzw. Regionen in den Jahren 1980 bis 1989 aufgetreten waren. Mit verschiedenen Ansätzen konnte nur eine schwache Tendenz zum „Clustern“ beobachtet werden, die nicht in Deutschland festzustellen war. Weiterhin fand sich eine leicht erhöhte Inzidenz der kindlichen Leukämieerkrankungen in Regionen mit größerer Bevölkerungsdichte. Bei einer systematischen Analyse von 970 kleinräumigen Regionen - in Deutschland auf Gemeindeebene -, in denen gegenüber dem jeweiligen Landesdurchschnitt erhöhte Leukämieerkrankungsraten beobachtet wurden („Clusterregionen“), fanden sich Hinweise darauf, daß die Erkrankungsraten mit Infektionen zusammenhängen könnten. Dies unterstützt die sogenannte Greaves-Hypothese (32). Hierzu müssen jedoch weitere Untersuchungen durchgeführt werden, bei denen vom ökologischen Untersuchungsansatz auf individualisierte Untersuchungsmethoden übergegangen wird.

joined analysis of incidence rates and mortality of neuroblastomas was performed based on data from the United Kingdom, France, Austria and Germany (28). One important result was a general delay in diagnosis of neuroblastoma in the UK compared to other countries (28). In the UK cases were diagnosed at a more advanced stage and the prognosis was worse. A conclusion of the present analyses is that the desired effect of screening can partly already be obtained by routinely performed pediatric examinations of young children. To investigate whether screening has additional benefits in Germany the aforementioned comprehensive study is currently carried out.

EUROCLUS Clustering of Childhood Leukaemia in Europe

Project leader: F. ALEXANDER, EDINBURGH/UK

The question under study is whether childhood leukaemia tends to cluster in small areas. Therefore, within the framework of a European co-operation studies with different methodological approaches were conducted (29,30,31). Cancer registries representing 17 European populations made data of 13,551 leukaemia cases available. A slight tendency for clustering was observed but not found in Germany. Another result were slightly increased incidence rates in areas with high population density. A particular analysis of 970 small areas with increased incidence rates in contrast to the average rates gave hints, that an association between occurrence of childhood leukaemia and infection-related causes could exist. This, in general, supports the hypotheses published by Greaves (32). Further investigations on an individual basis have to be performed.

ECLIS European Childhood Leukaemia/Lymphoma Incidence Study

Studienleiter: M. PARKIN, LYON/F

In einer Verbundstudie europäischer Krebsregister wird bereits seit mehreren Jahren untersucht, ob der Reaktorunfall von Tschernobyl eine Auswirkung auf die Häufigkeit von Leukämie- und Lymphom-Erkrankungen bei Kindern unter 15 Jahren hat (33). In einer 10 Jahre nach dem Reaktorunfall durchgeführten Auswertung ließen sich bisher keine Effekte beim Vergleich von stärker und nicht stärker durch den Unfall exponierten Regionen nachweisen (34). Aufgrund der zwischenzeitlich in der Ukraine und in Weißrußland aufgetretenen, extrem höheren Erkrankungsraten für Schilddrüsenkarzinome bei Kindern wurde die Datenerfassung der europäischen Verbundstudie auch auf diesen Erkrankungstyp ausgedehnt. Hierzu liegen noch keine Auswertungen vor.

Zur Zeit ist im Rahmen des ECLIS-Projektes auch eine Analyse der für Säuglinge ermittelten Inzidenzen im Hinblick auf mögliche in-utero Expositionen in Arbeit. Sie wird auch Bezug nehmen zu einer Untersuchung von Petridou et al., die über einen vorübergehenden Inzidenzanstieg bei Kleinkindern nach dem Tschernobyl-Unfall in Griechenland berichteten (35). Auch die Daten des Deutschen Kinderkrebsregisters zeigen in einer Kohorte von unmittelbar nach dem Unfall geborenen Kindern einen solchen Anstieg, jedoch in den eher weniger kontaminierten Regionen Deutschlands (36, 37).

International Incidence of Childhood Cancer II

Studienleiter: M. PARKIN, LYON/F

In Analogie zu den regelmäßig erscheinenden Berichtsbänden 'Cancer Incidence in Five Continents' werden von der International Agency for Research on Cancer (IARC) regelmäßig aus allen weltweit etablierten Krebsregistern Erkrankungsdaten für Kinder zusammengestellt. Da für Kinder häufig differenziertere Angaben vorliegen als für Erwachsene, können die entsprechenden Berichte mit einem größeren Detaillierungsgrad erstellt werden. Nach der Publikation eines ersten Berichtsbandes im Jahre 1988 steht jetzt die Veröffentlichung eines zweiten, aktualisierten Bandes unmittelbar bevor (38). Die Daten des Deutschen Kinderkrebsregisters werden für den aktuellen Berichtsraum den größten Umfang eines einzelnen Registers aufweisen. Insgesamt sind bei Kindern die internationalen Inzidenzunterschiede nicht so stark ausgeprägt wie bei den Krebserkrankungen im Erwachsenenalter. Die größten Unterschiede finden sich in der Häufigkeit von Hirntumoren, Leukämien und Neuroblastomen. Diese Unterschiede sind nur zum Teil durch die unterschiedliche Qua-

ECLIS European Childhood Leukaemia/Lymphoma Incidence Study

Project leader: M. PARKIN, LYON/F

In this European study potential effects of the Chernobyl accident on the occurrence of leukaemias and lymphomas and - added later - of thyroid carcinomas have been investigated since several years (33). An analysis which included data of the first 10 years after the accident showed no effects for leukaemias and lymphomas when regions with higher and lower contamination were compared (34). For thyroid carcinomas results are not yet available.

At present analyses of incidence rates of infants in respect of potential in-utero exposition are in progress. This will be related to an investigation by Petridou et al. (35), who observed a temporary increase for infants in Greece. Data of the GCCR showed a similar increase in a cohort of children born shortly after the accident, but this observation was made in regions with a lower contamination and not in those with a higher contamination (36, 37).

International Incidence of Childhood Cancer II

Project leader: M. PARKIN, LYON/F

On analogy of the routinely published monographs 'Cancer Incidence in Five Continents' the International Agency for Research on Cancer (IARC) summarizes data on childhood malignancies from all established cancer registries world-wide. The first edition of the monograph was published in 1988, the second edition will come out very soon (38). Data from the GCCR will contribute as the registry with the highest number of cases which had been reported to a single registry. Differences between incidence rates of the different populations are smaller in childhood than in adulthood. The largest differences were found for leukaemias, CNS tumours and neuroblastomas. They partly depend on the different public health systems of the particular countries (i.e. installation of routinely performed medical checks for young children).

lität der medizinischen Versorgungssysteme bedingt.

EUROCARE Study on Survival and Quality of Care of Cancer Patients in Europe

Studienleiter: F. BERRINO, MAILAND/I

Seit 1990 wurden die Verbundstudien EUROCARE 1 (39) und 2 durchgeführt, in der bevölkerungsbezogene Krebsregister aus 16 europäischen Ländern Daten zur Durchführung international vergleichbarer Überlebenszeitanalysen bereitstellten. Aus der Bundesrepublik sind Daten auch vom Kinderkrebsregister zur Verfügung gestellt worden. Gegenwärtig können Überlebensdaten von 3 Millionen Krebspatienten aus 42 verschiedenen Populationen analysiert werden, die zwischen 1978 und 1989 diagnostiziert wurden. Die Ergebnisse zeigen, daß erstaunlich große Unterschiede zwischen den einzelnen Ländern bestehen. Im derzeit angelaufenen Folgeprojekt EUROCARE 3 wird versucht, die Gründe für die bestehenden Unterschiede zu analysieren. Dazu werden die Daten unter anderem in Bezug gesetzt zu den in den Ländern unterschiedlich angewendeten Therapie-modalitäten und zu länderspezifischen Diagnostikprogrammen (z.B. Durchführung von Früherkennungsprogrammen). In der in Vorbereitung befindlichen Monographie zu EUROCARE 2 wird ein eigenes, umfassendes Kapitel über maligne Erkrankungen im Kindesalter enthalten sein, in dem die Daten des Kinderkrebsregisters einen wesentlichen Beitrag darstellen werden.

Gepoolte Analyse von Europäischen Fallkontrollstudien zur Vitamin-K-Prophylaxe und dem Auftreten von Leukämieerkrankungen im Kindesalter

Studienleiterin: E. ROMAN, OXFORD/UK

Aufgrund einer in England durchgeführten Kohortenstudie und einer daran angeschlossenen Fallkontrollstudie wurde der Verdacht geäußert, daß die frühkindliche Vitamin-K-Prophylaxe mit einem gehäuften Auftreten von Leukämien im Kindesalter assoziiert sein könnte (40). In verschiedenen nachfolgenden epidemiologischen Untersuchungen konnte dieser Verdacht überwiegend nicht bestätigt werden. Auch vom Kinderkrebsregister erfolgte eine entsprechende Untersuchung im Rahmen einer in Niedersachsen durchgeführten Studie (41). Einige Untergruppenanalysen, z. B. für Kinder, die zwischen dem zweiten und fünften Lebensjahr erkrankt waren, haben jedoch auffällige Ergebnisse erbracht. Daher soll im Rahmen einer Metaanalyse, die als zusammenfassende Auswertung der Einzeldaten verschiedener europäischer Studien durchgeführt werden soll, untersucht werden, ob sich die Auffälligkeiten auf einer verbreit-

EUROCARE Study on Survival and Quality of Care of Cancer Patients in Europe

Project leader: F. BERRINO, MAILAND/I

Since 1990, the European studies EUROCARE 1 (39) and 2 have been performed to compare survival rates in 16 countries. At present follow-up data of 3 million cancer patients of 42 different populations who diseased between 1978 and 1989 were analysed. Results show remarkably large differences between countries. The objective of the EUROCARE 3 project, which has just been started, is the analysis of these differences. Therefore, country-specific schemes of therapy and programs for routinely performed medical checks have to be reported. The monograph of EUROCARE 2 which will contain a comprehensive chapter on childhood malignancies, is in preparation. Data from the GCCR will make a large contribution to this monograph.

Pooled analysis of European case control studies on vitamin K-prophylaxis and occurrence of childhood leukaemia

Project leader: E.ROMAN, OXFORD/UK

On the basis of a British cohort study and a subsequent case control study vitamin K-prophylaxis for new-borns was suspected to induce leukaemias in childhood (40). Several subsequently performed studies could not confirm this observation. The GCCR run a study on this issue in Lower Saxony (41). Some subgroups, i.e. children diseased at an age between 2 and 5 years, showed noticeable results. To clarify these observations, a meta-analysis is performed by pooling data of the different European studies.

terten Datenbasis bestätigen lassen. Hierzu wurde zunächst ein einheitliches Datenaustauschformat entwickelt und ein detailliertes Studienprotokoll erarbeitet.

BIOMED-EMFCA Magnetfelder und Krebserkrankungen

Studienleiter: A. AHLBOM; STOCKHOLM/S

Bei diesem Projekt handelt es sich um eine durch das BIOMED 2 Programm der Europäischen Gemeinschaft geförderte Studie mit dem Ziel, Daten aus Studien verschiedener Länder über Krebserkrankungen im Kindesalter und niederfrequente elektromagnetische Felder zusammenzuführen und gemeinsam auszuwerten. Länder, welche Daten zu diesem Projekt beisteuern werden, sind Dänemark, Deutschland, England, Finnland, Norwegen und Schweden, konsultierend beteiligt sind außerdem Griechenland und Italien. Darüber hinaus besteht die Absicht, weitere Studien aus den USA und Kanada einzubeziehen. Aus Deutschland können Daten von Messungen der elektromagnetischen Flußdichte in Haushalten aus Niedersachsen und Berlin zur Verfügung gestellt werden (9), welche durch eine nachträgliche Erhebung von Informationen über Hochspannungsleitungen (Abstand und Spannung) ergänzt werden sollen. Mit Ergebnissen des Projekts ist voraussichtlich im Jahr 1999 zu rechnen.

BIOMED-EFMCA Magnetic fields and cancer

Project leader: A. AHLBOM, STOCKHOLM/S

Within the framework of the BIOMED 2 project of the European Union data on electromagnetic fields and childhood malignancies are pooled. Contributors are Denmark, Finland, Great Britain, Norway, Sweden and Germany (GCCR) in partnership with Greece and Italy. It is also planned to involve the United States and Canada. From Germany results of a case control study performed in Lower Saxony and Berlin and based on measurements in the corresponding households (9) will contribute to this European study. The results will be accompanied by particular information on power lines (distances and voltage). Results are expected for 1999.