

## 1. Übersicht über wichtige Kenngrößen

### Meldungen an das Kinderkrebsregister

Insgesamt sind dem Register 24.248 Kinder gemeldet worden, die in den Jahren 1980 bis einschließlich 1997 erkrankt sind und zur Registerpopulation zu zählen sind. Davon erkrankten 22.140 in den alten Bundesländern und 2.108 - seit 1991 - in den neuen Bundesländern. Die zugrundeliegende unter 15jährige Bevölkerung liegt bei 13,2 Millionen Kinder. In den letzten Jahren wurden durchschnittlich etwas mehr als 1700 Neuerkrankungen pro Jahr gemeldet (Abb. 1).

Die Behandlung der pädiatrisch-onkologischen Patienten erfolgt prinzipiell zentralisiert. Das heißt, die weitaus überwiegende Zahl der Kinder wird in großen Zentren behandelt. Die Tabelle 1 zeigt die Verteilung der Meldungen nach der Größe der Klinik, ermittelt aus den Jahren 1993-1997. Ihr ist zu entnehmen, daß 7 Kliniken durchschnittlich jährlich mehr als 50 Neuerkrankungen behandeln, 4 weitere weisen zwischen 40 und 49 neu diagnostizierte Patienten auf. Zusammen behandeln diese 11 Kliniken mehr als ein Drittel aller Kinder. Auf der anderen Seite gibt es 19 Krankenhäuser, die im Durchschnitt weniger als einen Erkrankungsfall pro Jahr beigetragen haben.

## 1. Overview of the cancer situation

### Notifications to the Childhood Cancer Registry

In total, from 1980 to 1997 24,248 children were reported to the German Childhood Cancer Registry (GCCR) who are part of the relevant population (children below 15 years of age). 22,140 of them were diseased in the western part of Germany whereas 2,108 - since 1991 - were reported from the eastern part. The underlying population base is 13.2 million children below 15 years. In the last years on average 1,700 newly diseased children were reported per annum (figure 1).

Treatment of paediatric oncological patients is largely centralized in the FRG, so that the preponderant majority of children are treated in centres. Table 1 shows the distribution of notifications by size of hospital, based on the years 1993 to 1997. In the 7 largest hospitals more than 50 newly diseased children were treated per annum, 4 hospitals report between 40 and 49 children. These 11 hospitals care for more than one third of all affected children. On the other hand, there are 19 hospitals with less than one diseased children per annum, on average.

**Abbildung 1: Zahl gemeldeter Patienten und Bevölkerungsbezug (Kinder unter 15 Jahren)**

Anzahl insgesamt erfaßter Patienten (Deutschland: 1980-1997):	24.248
aus Westdeutschland (1980-1997):	22.140
aus Ostdeutschland (1991-1997):	2.108
Durchschnittliche jährliche Bevölkerung (Deutschland: 1993-1997):	13,2 Millionen
Anzahl jährlich erfaßter Neuerkrankungen:	1.700-1.800

**Number of registered cases and population base (children aged under 15)**

Total number of registered cases (Germany: 1980-1997):	24,248
from Western Germany (1980-1997):	22,140
from Eastern Germany (1991-1997):	2,108
Mean annual population (Germany: 1993-1997):	13.2 million
Annual number of registered cases:	1,700-1,800

**Tabelle 1: Verteilung der Meldungen in den Jahren 1993-1997 nach der Größe der Krankenhäuser / Distribution of registered cases in the years 1993-1997 by the size of the hospitals**

Mean annual number of registered cases in the hospitals	Number of hospitals		Percentage of all registered cases *	
	Absolute	Cumulative	Relative (%)	Cumulative (%)
> 50	7	7	23.3	23.3
40 - 49	4	11	11.3	34.6
30 - 39	10	21	21.3	55.9
20 - 29	10	31	13.9	69.8
10 - 19	22	53	19.8	89.6
1 - 9	45	98	9.9	99.5
< 1	19	117	0.5	100.0

\* Anteil der von den Krankenhäusern gemeldeten Patienten an der Gesamtzahl aller Meldungen / Proportion of all cases reported by the group of hospitals to the total number of registered cases

- 25% der Erkrankungen wurden aus den 7 größten,
  - 50% der Erkrankungen aus den 18 größten,
  - 75% der Erkrankungen aus den 36 größten und
  - 90% der Erkrankungen aus den 54 größten Kliniken gemeldet.
- The 7 largest hospitals reported 25 % of all patients,
  - the 18 largest reported 50 %,
  - the 36 largest reported 75 % and
  - the 54 largest reported 90 %.

### Erfaßte Erkrankungen

Im Jahr 1996 wurde von der International Agency for Research on Cancer (IARC) in Lyon die Diagnosenklassifikation ICCC (International Classification of Childhood Cancer) veröffentlicht (1). Sie legt fest, wie die einzelnen Erkrankungen zu Diagnosegruppen zusammengefaßt werden (s. Tabelle A3-5 in Anhang A3). Damit ist definiert, daß grundsätzlich alle histologisch malignen Erkrankungen sowie - unabhängig von der Dignität - alle ZNS-Tumoren zu erfassen sind. Obwohl damit auch einige gutartige Tumoren mit einbezogen sind, werden im vorliegenden Bericht alle in der ICCC definierten Diagnosen unter dem Begriff „maligne Erkrankungen insgesamt“ zusammengefaßt.

Die 12 Hauptdiagnosegruppen sind im oberen Teil der Tabelle 2 mit ihren absoluten Fallzahlen sowie den altersstandardisierten und kumulierten Inzidenzen wiedergegeben. Diese gliedern sich in 47 Untergruppen. Haupt- und Untergruppen sind in den beiden Tabellen des Anhangs A1 im einzelnen mit ihren epidemiologischen Kenngrößen aufgeführt.

Neben den in der ICCC definierten Diagnosen werden am Deutschen Kinderkrebsregister einige weitere Diagnosegruppen systematisch erfaßt, von denen einige epidemiologische Kenngrößen eben-

### Recorded diseases

In 1996 the International Agency for Research on Cancer (IARC) published the International Classification of Childhood Cancer (ICCC), based on morphology and topography of the particular diseases (1). Table A3-5 (annex A3) shows the corresponding definitions. ICCC determined that all morphologically malignant diseases and - independent of their behaviour - all tumours of the central nervous system (CNS tumours) have to be reported. Though herewith some benign tumours are also included, in this report all ICCC-defined diseases were named as „all malignancies“.

The 12 main diagnostic groups with number of cases, age-standardized and cumulative incidence rates are shown in the upper part of table 2. These groups are divided into 47 subgroups and in table A1-1 and A1-2 (annex 1) for those diseases epidemiological characteristics were shown systematically.

Additionally to these ICCC-defined diseases, some other groups of diseases were systematically reported to the GCCR that are also represented in table 2 (lower part). These are

falls Tabelle 2 zu entnehmen sind. Im einzelnen sind dies

- die Langerhanszell-Histiozytose,
- das myelodysplastische Syndrom,
- die schwere aplastische Anämie,
- Teratome mit benigner oder unklarer Dignität,
- das mesoblastische Nephrom.

Der Grund, auch diese im Register mit zu führen, ist - insbesondere bei den drei erstgenannten - darin zu sehen, daß für diese Diagnosen eigene Therapieoptimierungsstudien der Fachgesellschaft GPOH durchgeführt werden. Im Rahmen des im Anhang A3 beschriebenen Informationsverbundes liegt es auf der Hand, daß das Kinderkrebsregister auch diese Erkrankungen mit erfaßt. Diesen Diagnosen ist am Schluß dieses Kapitels ein eigener kurzer Abschnitt gewidmet. Ansonsten finden sie in allen anderen Berechnungen und Darstellungen dieses Berichtes keine Berücksichtigung.

- Langerhans cell histiocytosis,
- myelodysplastic syndrom,
- severe aplastic anaemia,
- teratomas with benign or uncertain behaviour,
- mesoblastic nephroma.

The reason to register these diseases additionally at the GCCR is that they are components of clinical trials of the German society for paediatric oncology and haematology (GPOH). Due to the integrated information flow with the clinical trials described in annex A3, data is collected from all children participating in any clinical trial. At the end of this chapter a short section is dedicated to these diseases. In all other analyses they are not included.

**Tabelle 2: Anzahl der gemeldeten Patienten unter 15 Jahren (Deutschland: 1980-1997), altersstandardisierte<sup>\*)</sup> und kumulative Inzidenz (Deutschland: 1988-1997) nach ICCC-Diagnosegruppe, ergänzt um weitere systematisch erfaßte Erkrankungen /**

**Number of registered cases aged under 15 (Germany: 1980-1997), age-standardized<sup>\*)</sup> and cumulative incidence rates (Germany: 1988-1997) by diagnostic group (defined by ICCC), and further systematically documented diagnoses**

Diagnoses	Number of cases		Incidence rates	
	Absolute	Relative (%)	Age-standard.	Cumulative
Leukaemias	8574	35.4	4.5	67.4
Lymphomas	3051	12.6	1.6	24.8
CNS tumours	4447	18.3	2.5	37.6
Sympathetic nervous system tumours	1981	8.2	1.1	16.9
Retinoblastoma	572	2.4	0.3	4.5
Renal tumours	1593	6.6	0.9	13.1
Hepatic tumours	247	1.0	0.1	2.0
Bone tumours	1250	5.2	0.6	9.1
Soft tissue sarcomas	1609	6.6	0.9	13.1
Germ cell tumours	692	2.9	0.4	6.0
Carcinomas	211	0.9	0.1	1.7
Others and unspecified	21	0.1	0.0	0.2
<b>All malignancies</b>	<b>24248</b>	<b>100.0</b>	<b>13.1</b>	<b>196.3</b>
<b>Further systematically documented diagnoses</b>				
Langerhans cell histiocytosis	744	—	0.4	5.9
Myelodysplastic syndrome	110	—	0.1	1.1
Severe aplastic anaemia	131	—	0.1	1.5
Benign/mature teratoma	338	—	0.2	3.1
Mesoblastic nephroma	48	—	0.0	0.4

<sup>\*)</sup> standardization according to the German population (census 1987)

## Epidemiologische Kennzahlen

Im Folgenden findet sich für die malignen Erkrankungen insgesamt und für jede der 12 ICCC-Hauptdiagnosegruppen eine zusammenfassende Beschreibung epidemiologischer Charakteristika. Alle dabei dargestellten Ergebnisse finden sich auch in den beiden Tabellen des Anhangs A1 (Tab. A1-1 und A1-2) wieder, in denen darüber hinaus auch für alle Untergruppen der ICCC detailliert deren epidemiologische Kenngrößen beschrieben sind. Die Abbildungen 2 und 3 zeigen die Diagnosenverteilung für die Jahre 1988 bis 1997.

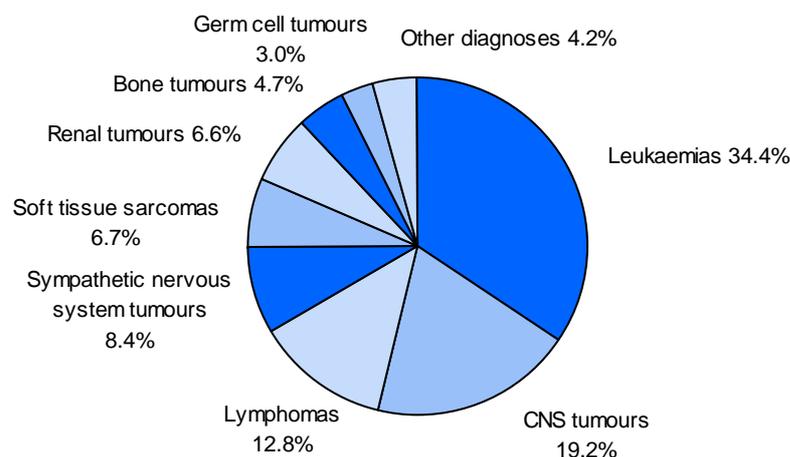
Im Zeitraum von 1988 bis 1997 wurden dem Register insgesamt 15.666 unter 15jährige Kinder gemeldet. Für die *malignen Erkrankungen insgesamt* beträgt die altersstandardisierte, jährliche Inzidenz (bezogen auf die Welt-Standardbevölkerung) 13,6/100.000 unter 15jährige. Da verglichen mit der Welt-Standardbevölkerung in Deutschland relativ wenige Kinder in jüngerem Kindesalter zu verzeichnen sind, ist die genannte Rate etwas höher als sie es bei der Standardisierung nach der bundesdeutschen Bevölkerungsstruktur zum Zeitpunkt der letzten Volkszählung im Jahr 1987 ist (13,1/100.000). Die auf die Welt-Standardbevölkerung bezogene Inzidenz ist für Jungen mit 14,9/100.000 höher als für Mädchen mit 12,3/100.000. Dies ergibt ein Geschlechtsverhältnis von einem Mädchen zu 1,2 Jungen. Die Erkrankungsrate in den ersten 5 Lebensjahren ist etwa doppelt so hoch wie in der Altersgruppe der 5- bis 14jährigen (s. Abb. 4). Die kumulative Inzidenz beträgt 196,3/100.000. Damit liegt die Wahrscheinlichkeit für ein neugeborenes Kind, innerhalb seiner ersten 15 Lebensjahre eine maligne Erkrankung zu entwickeln, bei etwa 0,2%; mit anderen Worten, eines von 500 Kindern erkrankt innerhalb dieser Altersspanne. Das mediane Alter zum Zeitpunkt der Diagnosestellung liegt bei 5 Jahren 4 Monaten, die 5-Jahres-Überlebenschance beträgt 71%.

## Epidemiological Characteristics

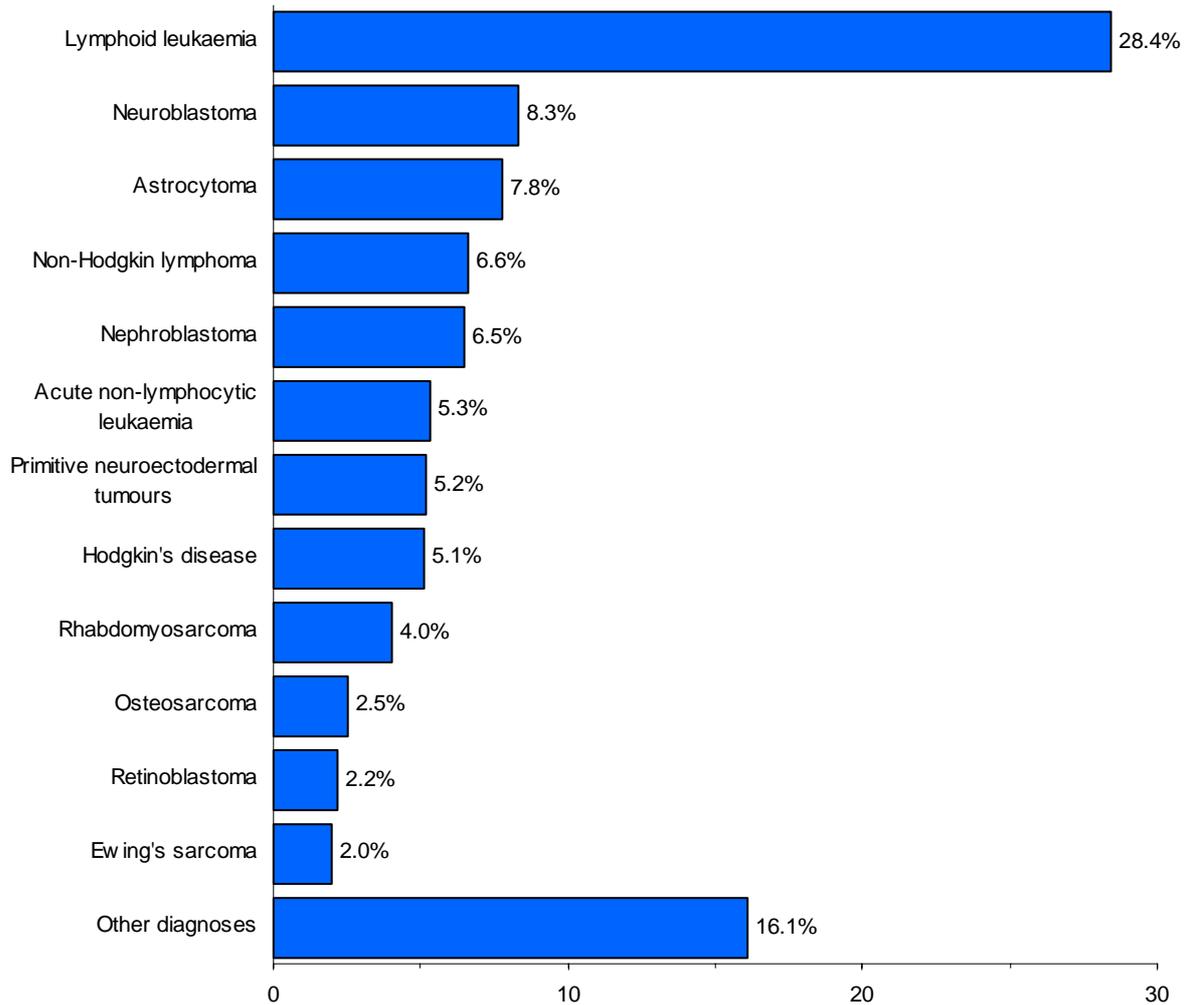
In this chapter a summarized presentation of epidemiological characteristics is given for all malignancies and for each of the 12 disease groups defined by ICCC. All these results also are included in the two tables in annex A1, in which also for all subgroups of the ICCC those characteristics are shown systematically. Figures 2 and 3 show the relative frequency of diseases based on the years 1988 to 1997.

In the time period 1988 - 1997, a total of 15,666 children below 15 years of age were registered. For *all malignancies* the age-standardized incidence rate (world standard population) is 13.6/100,000 children below 15 years of age per year. Due to the fact that, in Germany, there are relatively fewer children in younger age-groups than in the world standard population this rate is somewhat higher than the incidence rate adjusted to the German census 1987 (13.1/100,000). The incidence rate adjusted to the world standard population is higher for boys (14.9/100,000) than for girls (12.3/100,000). This leads to a sex ratio of one girl to 1.2 boys. The incidence rate in the first 5 years of life is nearly twice as high as in the age-group 5 to 14 (see figure 4). The cumulative rate is 196.3/100,000. That means, the probability for a new born child to develop a malignancy within the first 15 years of life is somewhat like 0.2%. In other words, one of 500 children is affected with a malignancy within this period. The median age at diagnosis is 5 years 4 months and the overall 5-year survival rate is 71%.

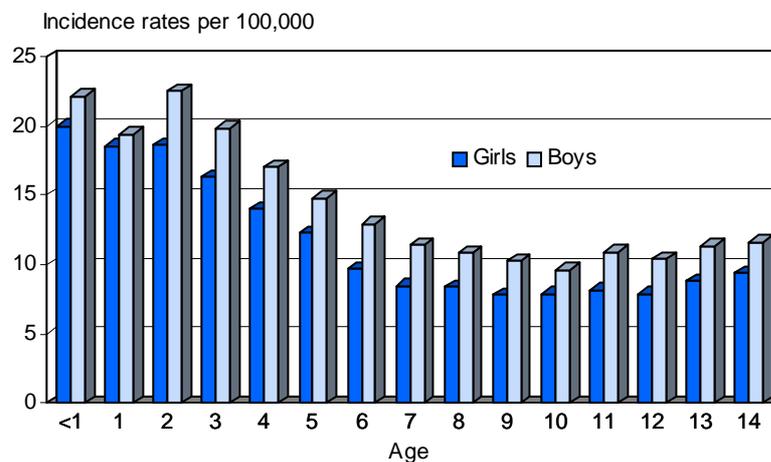
**Abbildung 2: Relative Häufigkeit der gemeldeten Patienten nach den häufigsten Diagnosegruppen (Deutschland: 1988-1997) / Relative frequencies of the registered patients by the most common diagnostic groups (Germany: 1988-1997)**



**Abbildung 3: Relative Häufigkeit der gemeldeten Patienten nach den häufigsten Einzeldiagnosen (Deutschland: 1988-1997) / Relative frequency of the registered patients by the most common diagnoses (Germany: 1988-1997)**



**Abbildung 4: Alters- und geschlechtsspezifische Inzidenzen für alle Malignome (Deutschland: 1988-1997) / Age- and sex-specific incidence rates for all malignancies (Germany: 1988-1997)**



Die *Leukämien* stellen mit 34,4% der malignen Erkrankungen und einer kumulativen Inzidenz von 67,4/100.000 die häufigste Diagnosegruppe dar. Dies bedeutet, 0,07% aller Neugeborenen oder eines von 1.400 Kindern erkrankt innerhalb der ersten 15 Lebensjahre an Leukämie. Die akute lymphoblastische Leukämie stellt mehr als ein Viertel der malignen Erkrankungen insgesamt dar und weist eine Inzidenz von 3,9/100.000 auf. Am häufigsten tritt sie im Alter von 2 bis 3 Jahren auf, der Altersmedian ist bei 4 Jahren 8 Monaten zu verzeichnen. Die 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit beträgt 76%. Mit einer Erkrankungsrate von 0,7/100.000 tritt die zweithäufigste kindliche Leukämie, die akute myeloische Leukämie, auf. Sie hat mit einer 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von 36% eine besonders schlechte Prognose. Andere Leukämien treten im Kindesalter nur sehr selten auf (relative Häufigkeit 0,8%).

*Lymphome* stellen 12,8% aller malignen Erkrankungen dar. Innerhalb dieser Gruppe weisen die Non-Hodgkin-Lymphome eine Inzidenz von 0,8 und der Morbus Hodgkin von 0,6/100.000 auf. Beide überwiegen besonders deutlich bei Jungen mit einem Geschlechtsverhältnis von 2,1 und 1,5 Jungen zu einem Mädchen. Neben den Knochentumoren und einigen Karzinomen weist der Morbus Hodgkin mit 12 Jahren den höchsten Altersmedian der kindlichen malignen Erkrankungen auf. Hier ist (zusammen mit dem Retinoblastom) auch die beste Heilungschance zu verzeichnen (5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit: 93%).

Gemäß der ICCC sind zu den *ZNS-Tumoren* sowohl die histologisch bösartigen wie auch die gutartigen und die mit unbekannter Dignität zu zählen. Zusammen stellen sie mit 19,2% des gesamten Diagnosespektrums und einer Inzidenz von 2,6/100.000 die zweithäufigste Diagnosegruppe dar. Leider ist hier eine deutliche Untererfassung zu verzeichnen. Dies hat seine Ursache darin, daß ein Teil der ZNS-Tumoren nicht chemotherapeutisch und damit auch nicht von pädiatrischen Onkologen behandelt wird, die die Haupt-Datenquelle des Kinderkrebsregisters darstellen. Erst seit 1987 eine interdisziplinäre Hirntumor-Studiengruppe ihre Arbeit begonnen hat, erhöhte sich der Vollständigkeitsgrad der Erfassung auf ein hohes Niveau, mittlerweile ist das Meldeverhalten jedoch wieder deutlichen Schwankungen unterworfen (vgl. Trendgraphik an Anhang A2). Ergänzend zu den Tabellen in Anhang A1 zeigen die Tabellen 3 und 4 eine differenziertere Aufgliederung nach histologischer Diagnose sowie nach der Lokalisation. Die häufigsten Hirntumor-Erkrankungen sind das Astrozytom (40,6% aller gemeldeten ZNS-Tumoren) und der primitive neuroektodermale Tumor (26,9%; mit dem ausgeprägtesten Geschlechtsverhältnis von einem Mädchen zu 1,7 Jungen). Nächsthäufige ZNS-Erkrankungen sind die Ependyome (10,1%)

*Leukaemias* constitute the most common disease group with 34.4% of all registered malignancies with a cumulative incidence rate of 67.4/100,000. That means, 0.07% or one of 1,400 children develop a malignancy during the first 15 years of life. Lymphoid leukaemias with an incidence rate of 3.9/100,000 is the most common single malignant disease and represents more than one fourth of all malignancies. Its maximum incidence rates occur at the ages of 2 and 3 years and the median age is 4 years 8 months. The 5-year survival rate is 76%. Acute non-lymphocytic leukaemias have an incidence rate of 0.7/100,000 and a rather poor overall prognosis with a 5-year survival rate of 36%. Other leukaemias in childhood are the chronic myeloid leukaemias with a relative frequency of 0.8%.

*Lymphomas* constitute in total 12.8% of all malignancies. Within this group, non-Hodgkin lymphoma with an incidence rate of 0.8/100,000 and Hodgkin's disease with an incidence rate of 0.6/100,000 are the most common diseases. Both are more prominent in boys than girls, with sex ratios of 2.1 and 1.5 boys to one girl, respectively. Besides the bone tumours and some carcinomas, Hodgkin's disease has the highest median of age of childhood malignancies (12 years). Hodgkin's disease shows (besides retinoblastoma) the best cure rate of childhood malignancies with a 5-year survival rate of 93%.

Both benign and malignant *CNS tumours* are registered. They represent the second largest disease group (after leukaemias) with a relative frequency of 19.2% and an incidence rate of 2.6/100,000. This is an underestimated rate because not all of these tumours are treated with chemotherapy, and therefore some are not seen by paediatric oncologists who are the main source of registrations. However, since improved co-operation started between the different disciplines involved in the treatment of this specific disease group (in 1987) reporting has improved (see time trend graphic in annex A2). Additionally to the tables in annex A1, the following tables 3 and 4 show the distribution of the CNS tumours by morphology and site. The most common diseases are astrocytomas (40.6% of all reported CNS tumours) and primitive neuroectodermal tumours (26.9%, with the most pronounced sex ratio of one girl to 1.7 boys). They are followed by ependymomas (10.1%) and craniopharyngiomas (4.6%). Considering site of tumours about one fourth is located at cerebellum (25.2%) and brain stem (22.9%), respectively. The percentage of cerebellum and posterior cranial fossa is about 7% each. All other sites are less frequent.

und Kraniopharyngeome (4,6%). Betrachten wir die Lokalisation der Tumoren, so sind am häufigsten das Kleinhirn mit 25,2% und der Hirnstamm mit 22,9% betroffen. Großhirn und hintere Schädelgrube sind jeweils in etwa 7% der ZNS-Tumoren primär betroffen.

*Tumoren des sympathischen Nervensystems* treten mit einer relativen Häufigkeit von 8,4% auf. Dabei ist das Neuroblastom mit 8,3% und einer Inzidenz von 1,3/100.000 der häufigste solide Tumor und gleichzeitig die häufigste im Säuglingsalter auftretende maligne Erkrankung mit einer altersspezifischen

*Tumours of the sympathetic nervous system* occur with a relative frequency of 8.4%. Neuroblastoma with a relative frequency of 8.3% and an incidence rate of 1.3/100,000 is the most frequent single disease among all solid tumours. It is the most common malignancy in the first year of life with an age-

**Tabelle 3: Verteilung der ZNS-Tumoren nach Histologie (Deutschland: 1988-1997) / Distribution of CNS tumours by morphology (Germany: 1988-1997)**

Morphological types	Frequencies	
	Absolute	Relative (%)
Ependymoma	305	10.1
Astrocytoma	1223	40.6
Primitive neuroectodermal tumour (PNET)	810	26.9
Craniopharyngioma	140	4.6
Pineal Tumours	34	1.1
Oligodendroglioma	40	1.3
Ganglioglioma	74	2.5
Meningioma	33	1.1
Others	353	11.7
Total	3012	100.0

**Tabelle 4: Verteilung der ZNS-Tumoren nach Lokalisation (Deutschland: 1988-1997) / Distribution of CNS tumours by site (Germany: 1988-1997)**

Sites	Frequencies	
	Absolute	Relative (%)
Meninges	26	0.9
Cerebrum	205	6.8
Frontal lobe	121	4.0
Temporal lobe	158	5.2
Parietal lobe	89	3.0
Occipital lobe	35	1.2
Ventricle (without IV.)	101	3.4
Cerebellum	758	25.2
Vermis	384	12.7
Brain stem	691	22.9
IV. ventricle	196	6.5
Pons	192	6.4
Posterior cranial fossa	222	7.4
Spinal cord	73	2.4
Others or not other specified	533	17.7
Total	3012	100.0

Inzidenz von 6,8/100.00 unter Einjährigen. Die Prognose ist beim Neuroblastom besonders stark stadienabhängig. Während Tumoren im Stadium I häufig sogar spontan regredieren, haben Kinder mit einem Stadium IV-Tumor besonders schlechte Heilungschancen (Ausnahme: Stadium IVS, häufig im ersten Lebensjahr auftretend). Die stadienunabhängige 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit beträgt 62%. Gegenwärtig wird in Deutschland ein Modellprojekt zur Früherkennung des Neuroblastoms durchgeführt, so daß eine Verschiebung der Stadienverteilung hin zu den niedrigeren Stadien erwartet werden kann (vgl. Kap. 5).

Das *Retinoblastom* hat insgesamt eine Inzidenz von 0,3/100.000 unter 15jährigen und eine hohe altersspezifische Inzidenz für die unter Einjährigen von 1,9/100.000. Es weist den niedrigsten Altersmedian aller malignen Erkrankungen auf (1 Jahr 3 Monate). In der Bundesrepublik ist hauptsächlich eine Klinik mit der Betreuung dieser Patienten betraut und meldet den größten Teil aller bilateralen Tumoren. Die unilateralen werden häufig von Kliniken anderer Fachrichtungen behandelt, die nicht dem Kinderkrebsregister melden; daher ist der Vollständigkeitsgrad für die einseitigen Retinoblastome nur schwer zu beziffern. Leider sind die Verlaufsdaten für Kinder mit Retinoblastom noch besonders unvollständig.

Innerhalb der *Nierentumoren* tritt das Nephroblastom (= Wilmstumor) mit einer Inzidenz von 1,0/100.000 unter 15jährige auf. Es ist - nach dem Neuroblastom und gemeinsam mit dem Astrozytom - der zweithäufigste, solide maligne Tumor im Kindesalter und tritt hauptsächlich in den ersten 5 Lebensjahren auf. Die 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit ist mit 89% recht gut.

1,0% der malignen Erkrankten sind *Lebertumoren*. Sie gliedern sich in Hepatoblastome (0,9%) und Leberkarzinome (0,1%). Neben dem Retinoblastom und dem Neuroblastom weisen die Hepatoblastome den niedrigsten Altersmedian auf (1 Jahr 4 Monate).

Osteosarkome und Ewingsarkome stellen gemeinsam 4,5% der Erkrankungen dar, dies sind 96% aller im Kindesalter auftretenden *Knochentumoren*. Sie weisen - neben dem Morbus Hodgkin und den Karzinomen - den höchsten Altersmedian auf und treten häufig auch jenseits des 15. Lebensjahres auf.

Von den *Weichteilsarkomen* tritt das Rhabdomyosarkom mit einer Erkrankungsrate von 0,6/100.000 am häufigsten auf. Hierbei sind embryonale Rhabdomyosarkome deutlich häufiger als alveoläre.

Die Gruppe der *Keimzelltumoren* ist sehr heterogen und enthält sowohl gonadale wie auch nicht-gonadale Tumoren. (Teratome mit benigner oder unklarer Dignität sind hierin nicht mit eingeschlossen).

specific incidence rate of 6.8/100,000. Prognosis depends very strongly on stage at diagnosis. Whereas stage I frequently disappears spontaneously, stage IV has a very poor prognosis (except stage IV S which mainly occurs in the first year of life with a prognosis like stage II or stage III patients). The overall 5-year survival rate is 62%. At present, in Germany a study on neuroblastoma screening is running so that a shift of the stage distribution towards the lower stages is in process (see chapter 5).

*Retinoblastoma* has an incidence rate of 0.3/100,000 and the age-specific incidence rate for children in the first year of life is 1.9/100,000. This disease has the lowest median of age of all childhood malignancies (1 year 3 months). One paediatric hospital in particular in Germany is mainly involved in treating retinoblastomas and reported the largest portion of all bilateral tumours. The unilateral retinoblastomas are often treated in non-paediatric hospitals which generally do not contribute to our registry. We do not know how complete our registry for these unilateral tumours is. Unfortunately, follow-up is presently not sufficient for this specific disease group.

Within the group of *kidney tumours*, nephroblastoma (=Wilms' tumour) has an incidence rate of 1.0/100,000. Beside astrocytomas, this tumour is the second most frequent one of all solid tumours and occurs mainly in the first 5 years of life. The overall prognosis with 89% 5-year survival rate is good.

*Hepatic tumours* account for 1.0% of all malignancies and include hepatoblastoma with 0.9% and carcinoma with 0.1%. Beside retinoblastoma and neuroblastoma, hepatoblastoma has the lowest median of age (1 year 4 months).

Osteosarcoma and Ewing's sarcoma represent 4.5% of all malignancies and more than 96% of all *bone tumours* in childhood. In the first year of life no osteosarcoma was reported. Beside Hodgkin's disease and carcinomas they have the highest median of age of all childhood malignancies and occur frequently beyond the 15th year of life.

Out of the *soft tissue sarcomas*, the rhabdomyosarcoma is the most frequent with an incidence rate of 0.6/100,000. Embryonal rhabdomyosarcomas are more common than alveolar.

The group of *germ cell tumours* is very heterogeneous and contains both gonadal and non-gonadal malignancies. Benign teratomas or those with uncertain and unknown behaviour are not included

sen, obwohl sie am Register auch systematisch mit erfaßt werden; s. Ausführungen etwas weiter unten.) Etwas weniger als 60% der in der ICCC definierten Keimzelltumoren sind nicht-gonadal; etwa die Hälfte hiervon wiederum sind im Zentralen Nervensystem lokalisiert. Die Altersverteilung zeigt einen Peak in den ersten drei Lebensjahren, wo hauptsächlich Jungen erkranken, und einen weiteren nach 7 Jahren mit einer höheren Inzidenz für Mädchen (vgl. Graphik zur Alters- und Geschlechtsverteilung in Anhang A2). Bei den intracranialen/intraspinalen Keimzelltumoren überwiegen deutlich die Jungen (Geschlechtsverhältnis Mädchen zu Jungen 1:1,9), bei den nicht im ZNS lokalisierten erkranken die Mädchen deutlich häufiger (Mädchen zu Jungen 1:0,7).

*Karzinome und andere epitheliale Neoplasien* sind im Kindesalter sehr selten zu verzeichnen (0,9% der malignen Erkrankungen insgesamt ohne die in anderen Gruppen enthaltenen Nieren- und Leberkarzinomen mit jeweils 0,1%). In jungem Kindesalter treten sie extrem selten auf.

#### **Auswertungen weiterer systematisch am Kinderkrebsregister erfaßter Diagnosen**

Die oben dargestellten Auswertungen des Datenmaterials beziehen sich ausschließlich auf die in der ICCC definierten Diagnosen. Wie in diesem Kapitel bereits erwähnt, werden darüber hinaus noch einige weitere Erkrankungen systematisch am Register erfaßt, insbesondere weil sie auch Bestandteil pädiatrisch-onkologischer Therapieoptimierungsstudien sind. Eigene Studien gibt es für die Langerhanszell-Histiozytose, das myelodysplastische Syndrom sowie die schwere aplastische Anämie. Darüber hinaus sind extracraniale/extraspinale Teratome, auch wenn sie nicht maligne sind, Bestandteil der Keimzelltumorstudie und das mesoblastische Nephrom Bestandteil der Nephroblastomstudie. Die Zahl der seit 1980 mit diesen Diagnosen gemeldeten Patienten ist in Tabelle 2 angegeben, ergänzende epidemiologische Kenngrößen für die drei erstgenannten Erkrankungsbilder sind in Tabelle 5 aufgeführt.

Für die Langerhanszell-Histiozytose (LCH) werden seit 1983 klinische Studien durchgeführt, seit einigen Jahren im Rahmen einer internationalen Kooperation. Daher werden Patienten mit LCH grundsätzlich seit den ersten Jahren der Register-tätigkeit mit erfaßt. Die LCH weist eine altersstandardisierte Inzidenz von 0,4 / 100.000 auf und tritt überwiegend in den ersten beiden Lebensjahren auf (Altersmedian: 3 Jahre 6 Monate). Im ersten Lebensjahr überwiegen die männlichen Kinder besonders deutlich. Die 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit beträgt etwa 90%.

in this group. But, since they are part of the clinical trial on germ cell tumours, they were registered systematically in the registry (see below). Nearly 60% of the included germ cell tumours are non-gonadal, of which half are located intracranial/intraspinal. The age distribution shows one peak in the first three years of life, where predominantly boys diseased, and a second peak after 7 years of age with higher incidence rates for girls (see annex A2). The preponderance of boys is remarkably high for intracranial/intraspinal germ cell tumours (sex ratio girls to boys 1:1.9), extracranial/extraspinal tumours occur more often in girls than in boys (girls to boys 1:0.7).

*Carcinomas and other epithelial neoplasms* occur very rarely in childhood. They show a relative frequency of 0.9% (excluding carcinoma of kidney (0.1%) and liver (0.1%), which are included in other diagnostic groups). In early childhood carcinomas occur extremely rarely; only for hepatic and adrenocortical carcinomas some cases appear in the first year of life.

#### **Analyses of other systematically reported diseases**

The results shown above referred exclusively to the diseases defined in ICCC. As previously mentioned, some other diseases are reported systematically. There are particular clinical trials on Langerhans cell histiocytosis (LCH), myelodysplastic syndrome (MDS) and severe aplastic anaemia (SAA). Furthermore, extracranial/extraspinal teratomas are components of the clinical trials on germ cell tumours and the mesoblastic nephroma belongs to the nephroblastoma trial. The number of reported cases is shown in table 2, additional characteristics for the three first named disease are to be found in table 5.

Since 1983, clinical trials have been performed for the Langerhans cell histiocytosis, in the last few years within an international co-operation. Therefore, patients diseased with LCH have been reported to the GCCR since the beginning of the 1980s. The age-standardized incidence rate is 0.4 / 100,000 children below 15 years and it occurs mainly in the first two years (median of age: 3 years 6 months). In the first year of life a preponderance of boys is remarkable. The 5-year-survival rate is 90 %.

Zum myelodysplastischen Syndrom (MDS) sind auch die RA (refractory anaemia), die RARS (refractory anaemia with ring sideroblasts), die RAEB (refractory anaemia with excess of blasts) sowie die RAEB-T (refractory anaemia with excess of blasts with transformation) zu zählen. Hingegen wird die chronische myelomonozytäre Leukämie (CMML) gemäß der ICCC-Definitionen zu der Gruppe der chronischen myeloischen Leukämie gezählt und damit in allen anderen Auswertungen des vorliegenden Berichtes bei den Leukämien mit berücksichtigt. Da für das MDS erst im Jahr 1998 offiziell eine klinische Studie begonnen hat und vorher studienbezogene Behandlungen lediglich im Rahmen von Pilotisierungen erfolgte, ist der angegebene Anteil an Studienteilnehmern von knapp 40% der mit MDS gemeldeten Patienten, basierend auf dem gegebenen 10-Jahreszeitraum, eine deutliche Unterschätzung dessen, was an Teilnehmerate zu erwarten sein wird. Patienten mit MDS werden schon lange am Kinderkrebsregister erfaßt, wobei allerdings die Zuordnung der Erkrankungen zu der erforderlichen Diagnosegruppe nicht in jedem Einzelfall ganz konsequent erfolgt war. Dies wurde mittlerweile bereinigt. Die Zahl der Meldungen über die vergangenen 10 Jahre hinweg war etwa konstant mit durchschnittlich 8 Meldungen jährlich.

Die schwere aplastische Anämie (SAA) wird erst seit 1993 am Kinderkrebsregister erfaßt, seitdem eine Therapieoptimierungsstudie auch zu diesem Krankheitsbild initiiert wurde. Daher ist der Anteil der dem Register bekannten Patienten mit SAA, die dieser Studie zugeführt wurden, mit 94% bereits recht hoch. In den Jahren seit 1993 wurden durchschnittlich jährlich 22 Patienten gemeldet, während es vorher jeweils weniger als 10 Meldungen waren. Wegen dieser erfassungstechnischen Gründe stellen die in der Tabelle 5 angegebenen Inzidenzen eine deutliche Unterschätzung der wahren Erkrankungsrate dar.

Included in the group of MDS were RA (refractory anaemia), RARS (refractory anaemia with ring sideroblasts), RAEB (refractory anaemia with excess of blasts) and RAEB-T (refractory anaemia with excess of blasts with transformation) whilst - according to the ICCC - chronic myelomonocytic leukaemia (CMML) belongs to the group of chronic myeloid leukaemia. Therefore, in all the other analyses of this report CMML is categorised into leukaemias. As the first clinical trial investigating MDS only started in 1998, the in table 5 presented proportion of patients participating in the trial (40 %) is a pronounced underestimation. For several years patients diseased with MDS have been reported to the GCCR but not all of these cases have been classified correctly. In the meanwhile, this was validated. During the last 10 years, the numbers of reported cases were constant with about 8 notifications each year on average.

Children with SAA have been reported to the GCCR since 1993, when the first clinical trial on this disease started. Therefore, the proportion of patients involved in this trial is already high (94 %). In the years since 1993 on average 22 children were reported per annum, prior less than 10 cases were reported. Because of this underreporting the incidence rate shown in table 5 represents a marked underestimation.

**Tabelle 5: Anzahl der gemeldeten Patienten, Geschlechtsverhältnis, Altersmedian, Anteil der Studienpatienten und Inzidenzen für einige nicht in der ICCC definierte Diagnosen (Deutschland: 1988-1997) / Number of cases, sex ratio, age median, relative frequency of patients participating at clinical trials and incidence rates for selected diagnoses not defined in ICCC (Germany: 1988-1997)**

Diagnoses	Number of cases	Sex ratio boys to girls	Age median	Trial participants (%)	Incidence rates	
					Age-standardized	Cumulative
Langerhans cell histiocytosis	470	1.3	3 6/12	89.8	0.4	5.9
Myelodysplastic syndrome	84	0.8	5 3/12	39.3	0.1	1.1
Severe aplastic anaemia	126	1.2	8 11/12	93.7	0.1 *	1.5 *

\* underreported (s. text)

Im ZNS lokalisierte Tumoren gehören - mit Ausnahme der Keimzelltumoren - unabhängig von ihrer Dignität gemäß der ICCC-Definitionen zur Gruppe der ZNS-Tumoren. Die malignen Keimzelltumoren werden, auch wenn sie intracranial/intraspinal gelegen sind, jedoch der Gruppe der nicht-gonadalen Keimzelltumoren zugeordnet. Demgegenüber gehören die benignen Teratome und die mit unklarer Dignität (insgesamt 249 in 1988-1997) generell nicht zu den in der ICCC definierten Diagnosen. Sie werden zwar systematisch mit erfaßt, weil sie Bestandteil der Therapieoptimierungsstudie für die Keimzelltumoren sind, gehen jedoch bei den Berechnungen zur Gesamtinzidenz nicht mit ein. Es handelt sich hierbei vor allem um ganz junge Kinder (Altersmedian: 4 Monate); Mädchen überwiegen deutlich mit einem Geschlechtsverhältnis von 0,4 Jungen zu einem Mädchen.

Die mesoblastischen Nephrome treten besonders selten auf (jährlich 2 bis 3) und sind wegen ihrer gutartigen Histologie von den im Bericht an anderen Stellen ausgewerteten malignen Nephroblastomen abgegrenzt.

With the exception of germ cell tumours all tumours which occur in the central nervous system are categorised into the group of CNS tumours, regardless their behaviour. In contrast, malignant germ cell tumours are classified as non-gonadal germ cell tumours, even if they are localized intracranial or intraspinal. But teratomas with benign or uncertain behaviour are not included in the ICCC-diseases; therefore they are excluded from the calculations of incidence rates. Likewise the other diseases described in this section they are part of a clinical trial (on non-testicular germ cell tumours), and so they are notified systematically to the registry as well. In 1988 to 1997 249 teratomas with such behaviour in a very young age (median of age: 4 months) were reported. Girls are remarkably preponderant with a sex ratio of 1 girl to 0.4 boys.

Children are very rarely affected with mesoblastic nephromas (2 to 3 cases per annum). Due to its benign behaviour they are not included into the group of malignant nephroblastoma that occur much more often (1.0/100,000 children).