

6. Laufende Forschungsaktivitäten

Fallkontrollstudie zu elektromagnetischen Feldern und Krebserkrankungen im Kindesalter

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

Nachdem sich 1979 aus einer epidemiologischen Studie im Raum Denver, USA (13), ergeben hatte, dass an Leukämie verstorbene Kinder häufiger in der Nähe von Hochspannungsleitungen gelebt hatten als nicht erkrankte Kinder, wurde eine Vielzahl von experimentellen und epidemiologischen Studien auf dem Gebiet gesundheitsschädigender Wirkungen durch nicht-ionisierende elektromagnetische Felder initiiert. Zwar zeigte sich – insbesondere in jüngeren – epidemiologischen Studien ein schwacher aber relativ konsistenter Zusammenhang zwischen Leukämien im Kindesalter und der Exposition durch niederfrequente elektromagnetische Felder (EMF), dennoch werden diese Ergebnisse sehr kontrovers diskutiert. Der Grund ist vor allem, dass Laborversuche bisher wenig Hinweise auf einen biologischen Wirkungsmechanismus aufzeigen konnten. Ein 1999 veröffentlichter Report des US National Institute of Environmental Health Systems (14) an den amerikanischen Kongress konstatiert, dass aus wissenschaftlicher Sicht nicht ausgeschlossen werden kann, dass EMF bei der Entstehung von Leukämien eine Rolle spielen könnten. Auf andere Gesundheitseffekte gibt es keine Hinweise. Eine Notwendigkeit, aktiv regulatorisch einzugreifen, wird nicht festgestellt.

In Deutschland wurden zwischen 1993 und 1997 zwei kleinere Fallkontrollstudien zum Thema Leukämien bei Kindern und häusliche Magnetfelder durchgeführt. Beide Studien waren Teil epidemiologischer Studien des Deutschen Kinderkrebsregisters in Niedersachsen und in Berlin (15,16). Die Studien umfassten EMF-Messungen über 24 Stunden in den Kinderzimmern derjenigen Wohnungen, die das Kind vor Diagnosestellung am längsten bewohnt hatte. Die Messungen wurden vom Forschungsverbund Elektromagnetische Verträglichkeit biologischer Systeme der Technischen Universität Braunschweig vorgenommen. Insgesamt waren nur sehr wenige Kinder gegenüber magnetischen Feldern über 0,2 T exponiert, so dass die Ergebnisse wenig Aussagekraft hatten. Für die Hauptfragestellung ergab sich ein etwa zweifach erhöhtes Risiko, das statistisch nicht signifikant war. Bei nur 9 von 176 exponierten Kindern mit Leukämie und 8 von 414 exponierten nicht erkrankten Kindern war das Vertrauensintervall des Risikoschätzers nicht präzise genug. Stärkere Assoziationen wurden allerdings für jüngere Kinder (< 5 Jahre) und für Kinder, die vornehmlich während der Nacht exponiert waren, beobachtet, so dass die EMF-Fragestellung anschließend in eine laufende bundesweite Fallkontrollstudie des Deutschen Kinderkrebsregisters integriert wurde (17).

6. Current research activities

Case control study on electromagnetic fields and childhood cancer

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

A report of a possible association between childhood cancer mortality and proximity of homes to power distribution lines published in 1979 (13) lead to the conduct of numerous studies on the effects of extremely-low-frequency electromagnetic fields (ELF-EMF) on biological systems. Despite much studying in this field, the results are still inconclusive. Evidence for health effects comes from fairly consistent associations observed in epidemiological studies on childhood leukaemia. But so far, there is only weak evidence from laboratory studies to support any proposed biological mechanism. A recent report by the US National Institute of Environmental Health Systems (14) to the US congress comes to the conclusion that at this time ELF-EMF cannot be recognised as entirely safe, because of weak scientific evidence that exposure may represent a leukaemia hazard. However, only passive regulatory action is warranted.

In Germany, the GCCR conducted two population-based case control studies on the association between residential magnetic fields and childhood leukaemia between 1993 and 1997. The study settings were Lower Saxony and Berlin (15,16). The child's exposure to magnetic fields was estimated by measurements over 24 hours in the child's bedroom at the residence where the child lived longest before the date of diagnosis. The measurements were performed by technicians from the Technical University of Braunschweig. In total, we observed a two-fold increase in leukaemia risk for children exposed to magnetic fields above 0.2 T. This result was not statistically significant; since only 9 out of 176 children with leukaemia and 8 out of 414 control children were exposed to magnetic fields above 0.2 T. The risk estimate was not very stable and the respective confidence interval was very wide. But in both studies, we observed stronger associations for children aged four or less and children exposed to stronger magnetic fields during the night. Since these two studies provided inconclusive evidence for an association between ELF-EMF and childhood leukaemia, the EMF-study was extended to a nationwide case control study on childhood leukaemia (17).

In der bundesweiten Studie standen etwa 2900 Adressen zur Verfügung. Mit den Messungen wurde November 1997 begonnen. Kürzlich wurde die Messphase abgeschlossen. Es konnten etwas weniger als 1,900 Messungen durchgeführt werden, was einer Teilnahmebereitschaft von etwa 65% entspricht. Da zwischen Diagnosedatum und Messdatum in den meisten Fällen zwischen 4 und 7 Jahre lagen, waren mehr als ein Drittel aller Teilnehmer der bundesweiten Studie zwischenzeitlich verzogen. Die Quote der Nicht-Teilnehmer war besonders hoch unter denjenigen, die inzwischen in den ehemaligen Wohnungen der Studienteilnehmer lebten und nur für die EMF-Studie kontaktiert wurden.

Nach Abschluss der Datenprüfung der Messdaten werden diese mit den Information der Leukämie-studie zusammengeführt. Bisher sind noch alle Mitarbeiter der Messstudie über den Gesundheitsstatus der Teilnehmer verblindet. Aus den Messdaten kann jedoch schon die Erkenntnis gewonnen werden, dass der Anteil Exponierter, d.h. Kinder, in deren Zimmer ein Magnetfeld über 0,2 T gemessen wurde, sehr gering ist und bei etwa 1,6% liegt. Dies ist z.B. deutlich geringer als in Studien in den USA oder Kanada, Gründe können Unterschiede in der Energieversorgung (mehr Freileitungen in den USA, niedrige Spannung im Haushalt in den USA), dem Energieverbrauch oder den Erdungstechniken sein. Die Ergebnisse der EMF-Studie werden etwa Mitte des Jahres 2000 vorliegen.

Bundesweite epidemiologische Studie zum Auftreten von Leukämien und anderen malignen Erkrankungen bei Kindern

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

Basierend auf der unter anderem im Jahresbericht 1997 beschriebenen Fallkontrollstudie mit 2358 erkrankten (1184 Leukämien, 234 Non-Hodgkin-Lymphome, 940 ausgewählte Tumoren) und 2588 nicht an Krebs erkrankten Kindern (17) wurde im Jahr 1998 eine ganze Reihe weitergehender Analysen durchgeführt, deren Publikation teilweise bereits erfolgt ist. In diese Auswertungen sind auch Ergebnisse einer vorher ebenfalls am Kinderkrebsregister durchgeführten Fallkontrollstudie mit Kindern aus Niedersachsen mit einbezogen worden (18). Einige ausgewählte, in den aktuell erschienenen Publikationen nachzulesende und dort ausführlich diskutierte Ergebnisse werden hier wiedergegeben:

- Eine Themenkomplex beinhaltete die Analyse von Faktoren in Zusammenhang mit der Schwangerschaft und der Geburt (19). Für die bei Geburt des Kindes unter 21jährigen Mütter war deren Alter mit einem statistisch auffällig

This larger embedded EMF-study started in November 1997. Almost 2,900 addresses were available for measurements. The measurement phase was completed recently and almost 1,900 measurements were conducted, yielding a response rate of about 65%. The main reason for non-participation were refusals. Since the time lag between the date of diagnosis and the date of the measurement was in most cases between 4 to 7 years, more than one third of all study participants had moved. The major proportion of refusals came from the new tenants or owners of the former residences of study participants.

The data of the measurement phase will be linked with the data of the leukaemia study in the near future. So far, all investigators are blinded to case or control status. From the measurement data it is obvious that the prevalence of children being exposed to magnetic fields above 0.2 T in Germany is about 1.6%. This prevalence of exposure is considerably lower than in the US or Canada, probably reflecting differences in power supply (e.g. more overhead wires and lower household voltage in the US), per-capita electricity consumption, and grounding practices. Results of this study will be presented in the year 2000.

Nation-wide case control study on childhood leukaemia and other malignancies

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

A case control study has been conducted by the GCCR which includes 2358 diseased children (1184 leukaemias, 234 non-Hodgkin lymphomas, 940 solid tumours) and 2588 not diseased children. This study was described elsewhere (17), also briefly in our preceding annual report in 1997. In 1998 several subsequent analyses were performed, from which some results have been published to date. In these analyses results of our preceding study in Lower Saxony were also considered (18). The following presentation summarizes some selected published results discussed comprehensively in our recent papers:

- One group of analyses is related to maternal factors, pregnancy and birth (19). Young maternal age at the time of the child's birth (less than 21 years) was associated with an increased risk of childhood leukaemia (odds ratio OR=1.9,

erhöhten Risiko für das Auftreten von Leukämien bei deren Kindern assoziiert (Odds-ratio OR=1,9; 95%-Konfidenzintervall KI:1,1-3,2). Das gleiche gilt für Kinder mit niedrigem Geburtsgewicht (unter 2500g; OR=1,7; KI:1,1-2,8), mit hohem Geburtsgewicht (über 4000g; OR=1,4; KI:1,0-1,8) und für Kinder von Müttern, die sich einer hormonellen Fruchtbarkeitsbehandlung unterzogen hatten (OR=1,6; KI:1,0-2,5). Keine Assoziationen mit Leukämien wurden mit dem Rauch- und Trinkverhalten der Eltern sowie mit dem Auftreten von Fehlgeburten gefunden. Für Non-Hodgkin-Lymphome wurden erhöhte OR für ein niedriges Geburtsgewicht sowie für das Rauchen der Mütter während der Schwangerschaft gefunden, das OR war erniedrigt für Kinder mit Geschwistern.

- Der Frage des möglichen Einflusses von auf das Immunsystem bezogenen Faktoren wurde ebenfalls nachgegangen (20). Hierzu ist die Grundlage die Hypothese von Greaves (21), dass die common-ALL möglicherweise durch eine seltene Reaktion angestoßen wird, die zustande kommt, wenn ein Kind nicht bereits frühzeitig, sondern erst verzögert an einer im frühen Kindesalter üblichen, banalen Infektionskrankheit erkrankt. Die Ergebnisse unserer Niedersachsenstudie unterstützten diese Hypothese. In der bundesweiten Studie beobachteten wir eine starke Assoziation für die Kinder, die recht selten geimpft wurde (weniger als 3 Impfungen; OR=3,2; KI:2,3-4,6), jedoch ist hier möglicherweise eine Verzerrung durch einen reporting bias gegeben. Ein erhöhtes OR war zu verzeichnen bei Kindern mit Appendektomie und Tonsillektomie, ein eher protektiver Effekt war bei dem Auftreten von Allergien beim Kind und bei der Mutter zu verzeichnen.
- Eine weitere Veröffentlichung (22) beschäftigte sich mit der Frage, inwieweit ionisierende Strahlenexposition einen Einfluss auf das Entstehen maligner kindlicher Erkrankungen hat. Hierbei wurden die berufliche Exposition der Eltern, die mütterliche Exposition während der Schwangerschaft sowie Bestrahlungen des Kindes vor der Diagnostik der Krebserkrankung untersucht. Eine präkonzeptionelle Exposition der Eltern war positiv, jedoch nicht statistisch signifikant mit dem Auftreten der malignen kindlichen Erkrankungen insgesamt assoziiert. Nur für die Lymphome zeigte sich ein auffällig erhöhtes OR bei der mütterlichen Exposition während der Schwangerschaft (OR=3,9; KI:1,5-9,8). Eltern von Kindern, die innerhalb ihrer ersten 18 Lebensmonate erkrankten, wiesen ein erhöhtes OR für ihre berufliche Strahlenexposition auf. Eine väterliche präkonzeptionelle Exposition bei Mitarbeitern von kerntechnischen Anlagen ging mit einem erhöhten,

95%-confidence interval CI:1.1-3.2). Such associations were also found for low and high birth weight (< 2500 grams: OR=1.7, CI:1.1-2.8; > 4000 grams: OR=1.4, CI:1.0-1.8) as well as for hormonal treatment because of infertility (OR=1.6, CI:1.0-2.5). No associations were seen for parental smoking habits, maternal alcohol consumption during pregnancy and fetal losses. Regarding non-Hodgkin lymphomas we observed an elevated OR for low birth weight and maternal smoking during pregnancy and a decreased OR for children with siblings.

- Factors related to the child's immune system are of special interest (20). This could be seen in the context of a hypothesis that common acute lymphoblastic leukaemia has been proposed as being a rare response to a delayed exposure to common infection (Greaves' hypothesis) (21). Positive results on such factors were obtained in the Lower Saxony study. In the nation-wide study, we observed a strong association with fewer routine immunisations (less than 3 immunisations: OR=3.2, CI:2.3-4.6), but this could partly be explained by reporting bias. While tonsillectomy or appendectomy increased the risk of leukaemia in our studies, a possibly protective effect of allergies of mother and child, respectively, could be seen.
- A further paper appeared on investigating associations between childhood malignancies and sources of exposure to ionizing radiation (22). Preconception parental occupational exposures were positively, but not statistically significantly related to all of the cancer types in the study. Maternal occupational exposure during pregnancy was a risk factor for lymphomas only (OR=3.9, CI:1.5-9.8). Odds ratios for parental occupational exposures were noticeably more pronounced in leukaemia cases who were diagnosed in their first 18 months of life. A preconception paternal occupation in the nuclear industry under dosimetric surveillance yielded an OR of 1.8 (CI:0.7-4.6), no dose exceeded 30 mSv. Prenatal X-ray examinations of the father were significantly related to his child's leukaemia (OR=1.3, CI:1.1-1.6). No effects were observed for postnatal X-ray examinations of the child. Our results suggest that exposures to ionizing radiation do not play a noticeable

jedoch statistisch nicht auffälligen OR einher (OR=1,8; KI:0,7-4,6), hierbei wurde keine Dosis oberhalb von 30 mSv angegeben. Eine pränatale, diagnostische Strahlenexposition der Väter war für das Auftreten von Leukämien bei deren Kinder signifikant erhöht (OR=1,3; KI:1,1-1,6). Keine Effekte wurden für die diagnostische Strahlenexposition des Kindes vor dem Auftreten seiner Erkrankung beobachtet. Insgesamt zeigen die Ergebnisse, dass die Exposition mit ionisierenden Strahlen derzeit in Deutschland keine merkbare Rolle beim Entstehen kindlicher maligner Erkrankungen spielt.

- In Weiterführung der bereits 1996 zur Frage des Einflusses von Pestiziden auf das Entstehen kindlicher Leukämien publizierten Ergebnisse aus der Niedersachsenstudie (23) wurde dieser Frage auch in der bundesweiten Studie nachgegangen (24). Der häusliche Gebrauch von Insektiziden war mit dem Auftreten kindlicher Lymphome assoziiert. Dies gilt für die professionelle Bekämpfung durch Kammerjäger (OR=2,6; KI:1,2-5,7) wie auch für die Anwendung von Insektenmitteln durch die Familie selbst, bei der eine signifikant auffällige Dosis-Wirkungs-Beziehung beobachtet wurde. Der Einsatz von Pestiziden in der Landwirtschaft war mit dem Auftreten von Leukämien schwach (OR=1,5; KI:1,0-2,2) und mit dem Einsatz im häuslichen Garten nicht assoziiert. Insgesamt ergeben unsere Daten einige Evidenz für ein erhöhtes Leukämie-Risiko bei Kindern, deren Eltern in der Landwirtschaft Pestizide einsetzen. Der Einsatz von Insektiziden im Haushalt ist mit dem Auftreten von Lymphomen wie auch von Leukämien assoziiert.

Die Bedeutung der Fallkontrollstudie insgesamt liegt in der großen Datenbasis und dem durch das Kinderkrebsregister gegebenen Bevölkerungsbezug, durch den eine Verallgemeinerung auf die bundesdeutsche Bevölkerung prinzipiell möglich ist. Einschränkungen in der Aussagefähigkeit sind insbesondere darin zu sehen, dass die Ergebnisse lediglich auf Befragungen und nicht auf konkreten Messungen basieren. Lediglich zur Exposition mit elektromagnetischen Feldern (15, 16) und mit Radon (25) konnten bisher konkrete Messungen im Rahmen dieser Studien erfolgen.

Sekundärmalignome nach Krebserkrankungen im Kindesalter

- mit Unterstützung durch die Boehringer Ingelheim Stiftung sowie im Anschluss gefördert vom Bundesministerium für Bildung und Forschung im Rahmen der Förderung von KNM (Kompetenznetze in der Medizin)

Bei der Behandlung von Krebserkrankungen im Kindesalter wurden in den letzten 25 Jahren ex-

role in the development of childhood cancers in Germany at present .

- Following up on our results in Lower Saxony (23) associations between pesticides and different types of childhood cancer were investigated in the recent study (24). Residential use of insecticides was associated with childhood lymphomas: both extermination of insects by professional pest controllers (OR=2.6, CI:1.2-5.7) and the frequency of parental use of household insecticides as a dose-response relationship were significant risk factors. The use of pesticides on farms was weakly related to leukaemia (OR=1.5, CI:1.0-2.2). In conclusion, our data provide some evidence for an increased leukaemia risk for children living on farms and also an association between use of household pesticides and risk of leukaemias and lymphomas.

The major strength of the study are its size and the population basis, which is warranted by the GCCR and enables us to generalise the results to the German population. For several potential risk factors (e.g. pesticides) exposure assessment should be improved by conducting more actual measurements, because the validity of data from parental questionnaires only is not sufficient for valid analysis, especially if only weak associations can be expected. Out of our studies only those on electromagnetic fields (15, 16) and radon (25) included actual measures of exposure.

Secondary neoplasms after childhood malignancies

- with support of the Boehringer Ingelheim Foundation and subsequently of the Federal Ministry for Education and Research -

As seen in other countries, the encouraging improvement of diagnostic procedures and

treme Fortschritte erzielt. Die Daten des Deutschen Kinderkrebsregisters zeigen, dass inzwischen etwa 70 % aller krebskranken Kinder mindestens 5 Jahre nach der Diagnosestellung leben, die meisten dieser Überlebenden können vermutlich als geheilt bezeichnet werden. Für einzelne Krankheitsgruppen liegt die Heilungsquote bei 90 %.

Seitdem krebskranke Kinder länger überleben, kann vermehrt das Auftreten von Zweittumoren beobachtet werden. Nach Untersuchungen des Kinderkrebsregisters ist im Vergleich zur allgemeinen Bevölkerung das Risiko dafür, dass ein ehemals krebskrankes Kind an einem weiteren Tumor erkrankt, mehr als 10fach erhöht (26). Das Risiko ist offenbar für die einzelnen Primärerkrankungen sehr unterschiedlich. Bisher ist nicht klar abzugrenzen, welche Zweiterkrankungen als Spätfolge der Primärbehandlung angesehen werden müssen und welche Erkrankungen als Ausdruck eines erhöhten genetischen Erkrankungsrisikos zu betrachten sind.

Bezüglich dieser Abgrenzung besteht ein erheblicher Forschungsbedarf, weil sich hieraus Folgerungen für eine gezielte Veränderung der Primärtherapie sowie für die Erstellung angemessener und praktikabler Nach- und Vorsorgeprogramme ergeben.

Dazu wurde am Deutschen Kinderkrebsregister zunächst von der Boehringer Ingelheim Stiftung ein dreijähriges Projekt gefördert, das zur Zeit der Abfassung dieses Jahresberichtes gerade abgeschlossen wird. Das Vorhaben diente primär dazu, eine Grundlage zur künftigen, systematischen Erfassung sekundärer maligner Erkrankungen am Kinderkrebsregister und hierbei eine Systematisierung des Langzeit-follow-up zu erarbeiten, eine ausführliche Deskription der beobachteten Patienten und Diagnosenkonstellationen zu erstellen, für Patienten mit Sekundärmalignom eine Zusatzerhebung zur Therapie sowie eine Validierung der klinischen Daten vorzunehmen und mögliche ätiologische Hinweise zu eruieren.

Insgesamt sind dem Kinderkrebsregister 457 Patienten mit Sekundärmalignom bekannt: Häufigste Primärmalignome sind ALL (n=147), Retinoblastom (38), Morbus Hodgkin (37), Rhabdomyosarkom (28), PNET (26), sowie NHL, Ewingsarkom, Nephroblastom, Neuroblastom und AML (jeweils 20-25mal). Häufigste Sekundärmalignome sind AML (n=85), Osteosarkome (46), Astrozytome (41), Schilddrüsenkarzinome (34) und andere Karzinome (31). Häufigste Diagnosenkombinationen sind AML nach ALL (n=23), Astrozytom nach ALL (19), Osteosarkom nach Retinoblastom (17), Schilddrüsenkarzinom nach ALL (15). Solide Tumoren traten als Zweitmalignom im Median etwa 7 Jahre nach der Primärerkrankung auf. Für das Auftreten von Leukämien

treatment resulted in remarkably better prognosis in Germany, too. Our data show that meanwhile about 70% of children diseased with a malignancy are still alive 5 years after diagnosis, most of them can be considered to be cured. For some diseases, the cure rates are higher than 90%.

Since cure rates have improved, an increasing number of secondary neoplasms are being observed. Investigations of the GCCR show the risk to develop a malignancy to be more than tenfold higher for persons who were diseased with a malignancy during childhood compared to the general population (26). This risk varies for different tumours. It is as yet unknown whether secondary malignancies are induced by the therapy of the first malignancy or by genetic predisposition.

Answering this question is important as it could lead to modified therapeutic strategies and would help to develop adequate programmes for post treatment or preventive check-ups.

A grant was given to the GCCR by the Boehringer Ingelheim Foundation for three years. This project is currently in its concluding phase. The goal was to intensify collection and validation of data on patients with secondary neoplasms. The necessary unlimited long-term follow-up has been improved to ensure high completeness not only for childhood cases but also for individuals who develop their second malignancy in adolescence or in adulthood.

457 children with secondary neoplasms are registered. Most common primary neoplasms are 147 lymphoid leukaemias, 38 retinoblastomas, 37 Hodgkin's diseases, 28 rhabdomyosarcomas, 26 PNET, and 20-25 non-Hodgkin lymphomas, Ewing's sarcomas, nephroblastomas, neuroblastomas and acute non-lymphocytic leukaemias respectively. Most common secondary malignancies are 85 acute non-lymphocytic leukaemias, 46 osteosarcomas, 41 astrocytomas, 34 thyroid carcinomas and 31 other carcinomas. Most often reported combinations are lymphoid leukaemias followed by acute non-lymphocytic leukaemias (n=23) or by astrocytomas (n=19) or by thyroid carcinomas (n=15) as well as retinoblastomas followed by osteosarcomas (n=17).

als Sekundärmalignom ist dieses mediane Zeitintervall kürzer; es liegt bei etwa 4 Jahren und ist nach einem soliden Tumor als Primärerkrankung kürzer als nach einer anderen Leukämie oder einem Lymphom.

Zur Gewinnung von Hinweisen zu möglichen therapiebezogenen Ursachen von Sekundärmalignomen wurde ein Teil dieser Patienten in eine Fallkontrollstudie einbezogen. Dazu wurden zu jedem Patienten mit Sekundärmalignom zwei Kontrollkinder mit gleicher primärer Diagnose, jedoch ohne zweiter Neoplasie ausgewählt. Weitere Match-Kriterien waren Geschlecht, Geburts- und Erkrankungsjahr. Auch für die Kontrollen wurden analog zu den Fällen die erforderlichen Therapie-daten zusammengestellt. In die Fallkontrollstudie gingen insgesamt 238 Kinder mit und 450 ohne Sekundärmalignom ein. Mögliche Einflüsse der Strahlentherapie und einzelner Zytostatika (-Kombinationen) werden in verschiedenen Ansätzen analysiert (dichotom, Dosis-Wirkungs-Beziehungen, Stratifizierung nach Therapieart und / oder Risikogruppen).

Um ein Folgeprojekt beginnen zu können, schloss sich das Kinderkrebsregister dem Forschungsantrag an, der von der GPOH im Rahmen der Förderung von Kompetenznetzwerken in der Medizin (KNM) an das Bundesministerium für Bildung und Forschung gestellt wurde. Der Antrag wurde bewilligt, und im Herbst 1999 konnte die Arbeit aufgenommen werden. Es müssen bei den Patienten mit Zweitmalignomen detailliert die Therapie-modalitäten der Ersterkrankung erhoben werden, hierzu kann auf die Dokumentation im Rahmen der klinischen Therapiestudien zurückgegriffen werden. Es ist außerdem geplant, Risikofaktoren, die mit dem derzeitigen Dokumentationssystem am Kinderkrebsregister erfasst werden, sowie die Ergebnisse molekularbiologischer und zytogenetischer Analysen in die Untersuchung einzubeziehen. Auf der Basis dieser Informationen sollen die wichtigsten Risikodeterminanten für das Auftreten von Zweittumoren auf der Grundlage diagnosenbezogener Studien erfasst und darauf aufbauend Folgerungen für die Entwicklung neuer Therapiestrategien und die mögliche Etablierung definierter Nachsorge- und Vorsorgeprogramme gezogen werden.

Modellprojekt zur Früherkennung des Neuroblastoms

- mit Unterstützung durch die Deutsche Krebshilfe und die Krankenkassen, Begleitforschung am Kinderkrebsregister gefördert durch das Bundesministerium für Gesundheit -

Das Neuroblastom trat vor Beginn des Modellprojekts mit einer kumulativen Inzidenz von 15 / 100.000 Fällen bei den unter 15jährigen auf. Die

The median time interval between a primary neoplasm and a solid tumour as secondary malignancy is about 7 years. For leukaemias it is about 4 years, whereby it is shorter when the first malignancy is a solid tumour in contrast to a leukaemia or a lymphoma as the first neoplasm.

In order to obtain an idea of potential therapy-related associations with the occurrence of secondary neoplasms a nested case control study was conducted. For each of 238 defined children with a secondary malignancy two controls were matched by primary disease, sex, age at first diagnosis and year of diagnosis (450 controls). Therapy data on administered drugs and radiation were collected and validated for cases and controls on an individual basis. Analysis of this study is under way.

The subsequent financial support has just begun and will allow us to intensify the investigations in close co-operation with clinical trials and reference laboratories. Among others aspects, it is planned to add molecular, biological and cytogenetic characteristics to our data and to link them with potential risk factors already available at the GCCR.

Project for the Evaluation of Neuroblastoma Screening

- with support of the German Cancer Aid and the health insurance companies, scientific consultation supported by the Federal Ministry of Health -

Before the beginning of the screening Neuroblastoma was observed for 15 cases per 100,000 children born until their 15th year of age.

derzeitige auf 19/100 000 angestiegene Inzidenz ist zu einem wesentlichen Teil auf das seit 1995 durchgeführte Modellprojekt zurückzuführen. Das Neuroblastom tritt bevorzugt im frühen Kindesalter mit über das Alter abnehmender Inzidenz auf. Nach dem 8. Lebensjahr werden nur noch sehr wenige Fälle beobachtet. Im ersten Lebensjahr ist der Anteil niedriger Stadien und guter Prognosen eher hoch, ab dem 2. Lebensjahr wurden bisher ca. 57% hoher Stadien und eine durchschnittliche Sterblichkeit von ca. 50-60% beobachtet. Aufgrund der besseren Prognose für im jüngeren Alter gefundene niedrige Stadien erscheint eine Früherkennungsmaßnahme sinnvoll. Ziel ist eine Halbierung der Mortalität. Zum Zeitpunkt der Planung der Studie war bekannt, dass im ersten Lebensjahr wiederholt Spontanregressionen beobachtet wurden, so dass bei einer Früherkennung vor dem 1. Geburtstag mit einer größeren Zahl unnötig behandelter Kinder zu rechnen war. Die Maßnahme wird daher erst im Rahmen der U6 (um den 1. Geburtstag) angeboten. Die Mehrzahl der Tumoren produziert Katecholamine, die sich mit relativ geringem Aufwand aus einer getrockneten Urinprobe bestimmen lassen. Da Risiken (Überdiagnose) und Nutzen (Mortalitätssenkung) einer solchen Maßnahme zum 1. Geburtstag bislang nicht genau bekannt sind, wird die Maßnahme zur Zeit in Form einer Kohortenstudie erprobt. Allen Kindern in den Ländern Baden-Württemberg, Nordrhein-Westfalen, Bremen, Niedersachsen, Schleswig-Holstein und Hamburg (rund 50% der Bevölkerung der Bundesrepublik) wird seit 1995 zur U6 die Früherkennung angeboten, die übrigen Bundesländer dienen als Kontrolle (27,28). In den Studienländern konnten die Eltern und Kinderärzte zu 50-75% zur Teilnahme motiviert werden. Zum Abschluß des Modellprojekts im Jahre 2001 wird eine Trendaussage möglich sein, auf deren Basis über eine generelle Einführung oder Nichteinführung in das Programm der U6 entschieden wird.

Eine internationale Konsensus-Konferenz im Dezember 1998 kam zu dem Schluß, dass von einer Früherkennung im Alter von 6 Monaten abgeraten werden sollte, dass hingegen vor Empfehlungen zum 1. Lebensjahr die Resultate der deutschen Studie abgewartet werden müssen (29).

Der Beitrag des Kinderkrebsregisters ist organisatorischer und wissenschaftlicher Natur. Zum einen helfen wir, die Zahl der falsch Negativen so genau wie möglich zu erfassen. Falsch Negative sind Kinder, die zum Zeitpunkt der Früherkennungsmaßnahme keine erhöhten Katecholamine aufwiesen, zu einem späteren Zeitpunkt jedoch mit einem Neuroblastom diagnostiziert werden. Diese Fälle werden dem Studienzentrum meist durch direkte Information bekannt, mit zunehmendem Abstand zum jeweiligen Untersuchungstermin wird dies jedoch unwahr-

The currently observed increased cumulative incidence of 19/100 000 is to a large extent a result of the screening programme which started in 1995. Neuroblastoma is seen mainly in early age and has a decreasing incidence by age. There are hardly any cases beyond the 8th year of life. In the first year of life the proportion of low stages and cases with a good prognosis is relatively high. After the first birthday until recently about 57% of the cases were in high stages and overall mortality is ca. 50-60%. Because of the better prognosis of low stages at a young age, early screening seemed indicated. The target of the study is to cut mortality by half. At the time the study was planned it was known already, that tumours in infants may regress spontaneously, so that screening before the first birthday would lead to a large number of unnecessarily treated children. Thus screening is offered in the context of the U6 (first birthday). The majority of the tumours produces catecholamines, which may be determined relatively easily from a dried urine sample. As the risk (overdiagnosis) and the benefit (mortality reduction) of such a programme are not sufficiently known yet, the method is investigated by a cohort study. All children in the states of Baden-Württemberg, Nordrhein-Westfalen, Bremen, Niedersachsen, Schleswig-Holstein, and Hamburg (ca. 50% of the German population) have been offered screening since 1995, the other states act as controls (27,28). About 50-75% of all paediatricians and parents comply. By the end of the project in 2001 we will be able to present data on tendencies sufficient to decide about a general introduction or non-introduction of this programme.

An international consensus conference in December 1998 came to the conclusion, that screening at the age of 6 months cannot be recommended, while the decision for 12 months screening is withheld until the conclusion of the German study (29).

The contribution of the Children's Cancer Registry to the study has organisational and scientific aspects. For once we help in determining the number of false Negatives as precisely as possible. False Negatives are children who screened negative, but are diagnosed with Neuroblastoma at a later age. These cases are usually brought to the attention of the centres directly, but as time progresses this is less and less likely and cases are identified by regularly matching study data and cancer registry data. In the context of scientific counselling we regularly evaluate the stage distribution and

scheinlicher und die Fälle werden durch den hier regelmäßig durchgeführten Abgleich der Studiendaten mit dem Kinderkrebsregister erkannt. Im Rahmen der wissenschaftlichen Begleitforschung wird die Stadienverteilung im Studien- und Kontrollgebiet verfolgt. Weiterhin wurden Methoden zur Quantifizierung der Überdiagnose entwickelt und die Datenlage regelmäßig mit diesen Instrumenten beobachtet. Langfristig ist die Erfassung der Mortalität durch das KKR von größter Bedeutung.

Beteiligung des Kinderkrebsregisters an internationalen Projekten

- meist mit Unterstützung durch die Europäische Union -

Neben den genannten deutschen Studien ist das Deutsche Kinderkrebsregister in eine Reihe von internationalen Untersuchungen involviert. Diese wurden im Jahresbericht 1997 näher erläutert. Im hier vorliegenden Jahresbericht zeigt die Tabelle 13 darüber einen Überblick und gibt Hinweise auf weiterführende Literatur. Es handelt sich um drei ökologische Studien, eine Follow-up-Studie sowie zwei Meta-Analysen.

mortality in the study and control area. We have also developed special tools for evaluating overdiagnosis and observe the data with these instruments regularly. In the long run, the registration of mortality by the GCCR is of major importance.

Participation of the GCCR in international investigations

- with support mostly by the European Union -

Besides the afore mentioned research activities the GCCR is involved in several international investigations supported mostly by the EU. They were described in our preceding annual report 1997. In this report an overview on these studies with some references is given in table 13.

Tabelle 13: Übersicht über die Teilnahme des Kinderkrebsregisters an internationalen, meist von der EU geförderten Untersuchungen
Overview on participation of the GCCR in international investigations, mostly funded by the European Union

Study name		Study type	Project leader	References
SENSE:	Study on evaluation of neuroblastoma screening in Europe	ecological study	L. Parker, Newcastle / UK J.R. Mann, Birmingham / UK	(5,30)
EUROCLUS:	Clustering of childhood leukaemia in Europe	ecological study	F. Alexander, Edinburgh / UK	(31-34)
ECLIS:	European childhood leukaemia/ lymphoma incidence study	ecological study	M. Parkin, Lyon / F	(35,36)
EUROCARE:	Study on survival and quality of care of cancer patients in Europe	follow-up study	F. Berrino, Milan / I	(37-40)
Pooled analysis of European case control studies on vitamin K-prophylaxis and occurrence of childhood leukaemia		meta-analysis	E. Roman, Oxford / UK	–
BIOMED-EMFCA: Magnetic fields and cancer		meta-analysis	A. Ahlbom, Stockholm / S	–