

1. 20 Jahre Deutsches Kinderkrebsregister

Konzeption, organisatorische Entwicklung und Förderung des Registers

Ende der siebziger Jahre erkannten die damals noch in den zwei Vereinigungen GPO und DAL organisierten verantwortlichen pädiatrischen Onkologen die Notwendigkeit zur Schaffung eines Morbiditätsregisters. Ein Ziel war es dabei, realistische Erkrankungszahlen zur Planung von Therapiestudien zu gewinnen. Einige deutsche Studien hatten bereits begonnen (z.B. zur Behandlung von Leukämien), andere sollten initiiert werden. Die beiden Vorsitzenden, die Professoren Bernhard Kornhuber und Fritz Lampert, und der Mainzer Professor Peter Gutjahr hielten Ausschau nach einer geeigneten Institution. Das Institut für Medizinische Statistik und Dokumentation der Universität Mainz (IMSD) unter seiner neuen Leitung nahm die Idee auf und stellte einen Förderungsantrag bei der Stiftung Volkswagenwerk. Hier war Frau Brunhilde Mai diejenige, mit deren engagierten Hilfe die finanzielle Förderung am 1.7.1979 beginnen konnte. Eine Unterstützung durch die Stiftung Volkswagenwerk erfolgte grundsätzlich nur initial und war auf 4 bis 5 Jahre begrenzt. Mit drei Personalstellen (darunter ein Wissenschaftler) konnte am 1. Januar 1980 mit der Registrierung begonnen werden. Die ersten meldenden Kinderkliniken waren die des Augsburger Krankenhauszweckverbandes und der Mainzer Universitätsklinik. Den genannten Persönlichkeiten sei an dieser Stelle nochmals ganz besonders für ihre initiale Unterstützung gedankt.

Bereits seinerzeit wurde ein Dokumentationsablauf gewählt, der noch heute Grundlage für die aktuelle Registerarbeit ist. Er basiert auf der primären Meldung eines jeden erkrankten Kindes direkt an das Kinderkrebsregister (KKR), von dort wird ein krankheitsspezifischer und mit der für die Diagnose zuständigen Leitung der klinischen Studie (Studienleitung) abgestimmter Erhebungsbogen an die behandelnde Klinik geschickt. Die Informierung der zuständigen Studienleitung erfolgt unmittelbar durch das KKR und die Daten zwischen Studienleitungen und Kinderkrebsregister werden regelmäßig abgeglichen. Durch den Dokumentationsverbund zwischen KKR und Therapiestudien wird ein entscheidender Beitrag zur Qualität der Registerdaten geleistet, weil die - gegenüber anderen bevölkerungsbezogenen Krebsregistern - wesentlich verbreiterte Datenbasis eine Vielzahl von Plausibilitätsprüfungen und Validierungsmöglichkeiten eröffnet.

In diesem Zusammenhang ist - stellvertretend für die verschiedenen Referenzzentren - das Kindertumregister in Kiel als pathologisches Register zu nennen, an dem die pathologische Diagnostik

1. 20 years German Childhood Cancer Registry

Basic principles, organizational development and funding of the registry

Germany's oncologists recognized the need for a nation-wide morbidity registry in the late 70ies. One of the goals was to obtain realistic counts of new cases for the planning of clinical trials. Some German studies were already under way then (e.g. a leukaemia clinical trial), others were being planned. The chairmen, professors Bernhard Kornhuber and Fritz Lampert, joined by Mainz's professor Peter Gutjahr, sought out an appropriate institute. The Institute for Medical Statistics and Documentation (IMSD) at the Mainz university under its new director offered its help and applied for support from the Volkswagen foundation. Ms. Brunhilde Mai's wholehearted backing was instrumental in obtaining financial support, so the work could begin in July 1979. The Volkswagenwerk foundation helped only to start new projects for 4 to 5 years. Three employees (among them one scientist) started registration in January 1980. The first reports to the German Childhood Cancer Registry (GCCR) came from the children's clinics in the Augsburger Krankenhauszweckverband and the university clinic in Mainz. We would like to express our gratitude to the persons named for their backing in getting this registry started.

The basic procedure of registration, which is still in use, was established then. Each newly diagnosed child is directly reported to the registry. We then send a specific questionnaire, designed in co-operation with the responsible clinical trial, to the treating clinic. The clinical trial is informed at once. Data from the registry and the clinical trials are regularly matched and compared. This co-operative documentation of registry and clinical trials ensures the high quality of our data compared to other population-based registries, as we have a very broad data basis for testing the plausibility and validity of our data.

In this context we would like to mention the childhood tumour registry in Kiel (pathological registry) as a representative of reference laboratories. In this registry pathological

seit Ende der siebziger Jahre zentral für die soliden kindlichen Tumoren erfolgt (25). Von dieser einheitlich pathologisch-anatomischen Bewertung profitiert auch das KKR insofern, als die so validierten Diagnosedaten von Kiel auf dem Weg über die Studienleitungen auch Eingang in die Daten des KKR finden.

Um den Datenaustausch mit den beteiligten Einrichtungen zu optimieren, erfolgten immer wieder Verbesserungen im Sinne von Standardisierungen. So wurde die Ära, in der in der Regel noch keine Personal-Computer zur Verfügung standen, prinzipiell dadurch beendet, dass im Jahr 1987 alle Studienleitungen einheitlich mit Personal-Computern mit finanzieller Unterstützung der Deutschen Krebshilfe durch das Kinderkrebsregister ausgestattet und die Erfassungsprogramme zentral am KKR erstellt wurden. Ein weiterer Schritt in diese Richtung waren die Gründung der „Arbeitsgemeinschaft Angewandte Informatik in der pädiatrischen Onkologie und Hämatologie“ und die Veröffentlichung eines Basisdatensatzes im Jahr 1994 (1), der als ein Meilenstein der fortwährenden Standardisierungsbestrebungen innerhalb der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH) zu sehen ist. Die Definition der für das Kinderkrebsregister relevanten Daten wurde in angemessenen zeitlichen Abständen immer wieder modifiziert, wobei hier versucht wurde, den Umfang zugunsten der Datenqualität zu beschränken.

Bereits im Jahr 1982 erschien der erste Jahresbericht des Deutschen Kinderkrebsregisters, dessen aktuelle, dritte Generation mit dem Bericht für 1997 erstmals zweisprachig publiziert wurde und damit auch im englischsprachigen Raum einen deutlich verbreiterten Interessentenkreis anspricht (Auflage: 900). Darüber hinaus ist das Kinderkrebsregister mit seinem Jahresbericht und weiteren, noch differenzierteren Ergebnissen im Internet verfügbar (www.kinderkrebsregister.de).

Nach dem Ende der Finanzierung durch die Stiftung Volkswagenwerk wurde langfristig die Förderung durch das Bundesministerium für Gesundheit und das Ministerium für Arbeit, Soziales und Gesundheit des Landes Rheinland-Pfalz übernommen, die sich das Finanzvolumen bis 1999 zur Hälfte teilten. Seit dem Haushaltsjahr 2000 tragen beide Förderer jeweils noch ein Drittel der Förderungssumme und das verbleibende Drittel wird zwischen allen Bundesländern nach einem definierten Schlüssel aufgeteilt. Das derzeitige Finanzvolumen liegt bei 790.000 DM p.a. mit 7 Personalstellen, darunter 2 Wissenschaftlern. Darüber hinaus werden auch vom IMSD weiterhin personelle wie sachliche Ressourcen bereitgestellt. Bei dieser Gelegenheit möchten wir Frau Dr. Gabriele Hundsdoerfer (Gesamtprogramm des Bundes zur Krebsbekämpfung) und Herrn Dr.

diagnostics are performed centrally for all solid childhood tumours since the late 70ies (25). The uniform pathological-anatomical evaluation also benefits the GCCR insofar, as the validated diagnostic data from Kiel are included in the registry via the clinical trials.

To optimize the data exchange between us and the other institutions involved, we continuously improve and endeavor to standardize our data. The era where personal computers were usually not available ended in 1987, when the GCCR, with financial support from the Deutsche Krebshilfe, installed personal computers, including the data entry software developed here, in all therapy centers. The next steps were founding a working group for computer application in paediatric oncology and haematology and the publication of a basic data set definition in 1994, which can be considered a milestone in the standardization efforts within the Society of Paediatric Oncology and Haematology (GPOH) (1). Since then the definition of the set of variables relevant for the GCCR has been revised from time to time, reducing quantity for the sake of quality.

The first annual report was published in 1982. The current, third generation of reports was established for the 1997 report; for the first time bilingual and thus distributed internationally (900 copies). The GCCR has its own homepage in the internet where the full report plus further detailed tables are available (www.kinderkrebsregister.de).

Since the financial support from the Volkswagenwerk foundation ran out, the Federal Ministry of Health and the Ministry for Labour, Health and Social Affairs of the state Rhineland-Palatinate equally shared the financial support until 1999. Since the economic year 2000 both come up for a third each, while the remaining third is shared by the states of Germany. We currently spend 790,000 DM (= 404,000 •) per year, mostly for 7 employees including 2 scientists. Now as before, the IMSD backs this up with further financial support and personnel. At this point we would like to thank especially Dr. Gabriele Hundsdoerfer (Comprehensive Program on Cancer Control) and Dr. Klaus Kern (Ministry for Labour, Health and Social Affairs of the state Rhineland-Palatinate), and for the first years also Professor Dr. Erne Maier, for their considerable support of

Klaus Kern (Ministerium für Arbeit, Soziales und Gesundheit Rheinland-Pfalz), in der Anfangszeit auch Herrn Professor Dr. Erne Maier, ganz besonders für ihr großes Engagement für das Kinderkrebsregister danken.

Seit dem Jahr 1991 werden die Kinder aus den neuen Bundesländern ebenfalls systematisch am KKR erfasst. Hier bietet sich die einzigartige Möglichkeit der Zusammenführung zweier Populationen und der Beobachtung von Veränderungen im Krankheitsgeschehen, die aufgrund grundlegend veränderter Lebensumstände auftreten können. Mit der Wiedervereinigung war die in der damaligen DDR bestehende Meldepflicht an das dortige Krebsregister weggefallen. Informationsbesuche von Seiten des KKR in den dortigen Kliniken trugen dazu bei, die für die alten Bundesländer bewährten Meldeprinzipien zügig auf die neuen Länder zu übertragen. Dadurch konnte rasch ein hoher Vollständigkeitsgrad auch in der Erfassung in dem Gebiet der ehemaligen DDR erzielt werden.

Externe Kooperation

Eine enge Kooperation besteht mit dem derzeitigen, für die neuen Länder nun zuständigen Krebsregister (Gemeinsames Krebsregister der Länder Berlin, Brandenburg, Mecklenburg-Vorpommern, Sachsen-Anhalt und der Freistaaten Sachsen und Thüringen). Ebenso besteht eine Zusammenarbeit mit den Landeskrebsregistern, die zwischenzeitlich in allen Bundesländern ihre Arbeit aufgenommen haben. Die Basis dafür ist die zentrale Meldung aller kindlichen Krebserkrankungen an das KKR, von dem Meldungen im Auftrag der meldenden Kliniken und unter Berücksichtigung der jeweiligen Datenschutzgesetze an das jeweilige Landeskrebsregister weitergeleitet werden können.

Auch im internationalen Bereich haben die Daten des Kinderkrebsregisters einen hohen Stellenwert. In Lyon ist die International Agency for Research on Cancer (IARC) angesiedelt, der wir - wie auch im Rahmen einiger EU-Projekte - Daten für übergeordnete internationale Auswertungen bereitstellen. Erstmals erfolgte dies bereits Mitte der achtziger Jahre und resultierte in der ersten in dieser Form überhaupt publizierten Zusammenstellung in der Kinderkrebs-Epidemiologie (2). Für die nachfolgende, 10 Jahre später erschienene Ausgabe dieser Monographie (3) hat das Kinderkrebsregister die meisten Daten der aus über 60 Ländern beteiligten Register bereitstellen können.

Die internationale Vergleichbarkeit der Registerdaten wird dadurch gewährleistet, dass wir uns seit einigen Jahren strikt nach den von der IARC vorgegebenen Empfehlungen richten. Hierbei

the GCCR.

Since 1991 children from the former German Democratic Republic (GDR) are systematically included in the GCCR. This offers a unique opportunity to study changes, which might arise due to a thorough change in lifestyle. After reunification the original obligation to report new cases to the GDR cancer registry no longer existed. Informational visits in East German clinics contributed to a rapid transfer of the West German reporting principles to the new states. Thus a high degree of completeness was achieved very soon in the area of the former GDR.

External co-operation

We are in close co-operation with the cancer registry now in charge of the East German states (Common Cancer Registry of the Federal States Berlin, Brandenburg, Mecklenburg-Vorpommern, Sachsen-Anhalt and the Free-States of Sachsen and Thüringen). There is also a good co-operation with the cancer registries in the other states, most of which recently took up their operation. The basic principle is the reporting of all childhood cases to the GCCR. We then pass on these reports to the state registry concerned, observing the respective data privacy laws.

The GCCR data have a high value internationally. The International Agency for Research on Cancer (IARC) in Lyon repeatedly obtained data from us, as did various EU-projects, for international analyses. The first such exchange already took place in the 80ies and resulted in the first ever published overview of incidences world wide in childhood cancer epidemiology (2). In the current edition of this monograph, published 10 years later, the GCCR contributed the largest single country database of all registries included (3).

We ensure international compatibility by strictly adhering to the IARC recommendations. The most important aspect is the 1996 published International Classification of Childhood Cancer

kommt der 1996 publizierte International Classification of Childhood Cancer (ICCC) (4) eine ganz wesentliche Bedeutung zu. Sie ist maßgebend zur Definition, welche Erkrankungen überhaupt als für ein solches Register relevant angesehen werden, und für die Zuordnung der Diagnosen zu Erkrankungsgruppen. Bereits sehr zeitnah zur Veröffentlichung der ICCC wurden unsere Daten reorganisiert, indem die Angaben zu Histologie und Lokalisation auf den ICD10 und den aktuellen histologischen Schlüssel ICD-O-2 umgestellt wurden. Grundsätzlich richten wir uns nach den englischsprachigen Originalausgaben der Schlüssel, um damit die internationale Vergleichbarkeit zu optimieren.

Im Jahr 1993 erhielt das KKR von der Fachgesellschaft GPOH den Auftrag, auch die Patienten systematisch zu erfassen, die nach einer Krebserkrankung im Kindesalter eine weitere bösartige Erkrankung entwickeln, auch wenn diese erst im Jugend- oder Erwachsenenalter auftritt. Um klarer abgrenzen zu können, welche Zweiterkrankungen als Spätfolge der Primärbehandlung und welche als Ausdruck eines erhöhten genetischen Erkrankungsrisikos zu betrachten sind, wird im Anschluss an eine aus Stiftungsmitteln finanzierte Studie derzeit im Rahmen der durch die Bundesregierung erfolgten Förderung von Kompetenznetzen in der Medizin dazu ein Forschungsprojekt am Register durchgeführt.

Nicht nur im Zusammenhang mit der Erfassung von bösartigen Zweiterkrankungen wird am KKR - in Zusammenarbeit mit den Studienleitungen - ein Langzeit-follow-up durchgeführt. Wenn die behandelnden Kliniken keinen direkten Kontakt mehr zu den betroffenen Familien haben, erfolgt auch eine direkte Einbeziehung der Eltern und der mittlerweile jugendlich oder erwachsen gewordenen ehemaligen Patienten, indem sie direkt in angemessenen zeitlichen Abständen nach dem aktuellen Gesundheitszustand gefragt werden. Hierbei erfolgen zum Wiederauffinden von Familien auch Adress-Recherchen über Einwohnermeldeämter.

Seit 1995 wird im Rahmen des Modellprojekts „Neuroblastom Früherkennung“ die Frage geklärt, ob die Einführung dieses Tests sinnvoll ist. Das Kinderkrebsregister hat hieran einen entscheidenden Anteil, da eine vollständige Erfassung aller Fälle für die Evaluation unabdingbar ist.

Einen Überblick über unsere Schwerpunkte auf dem Gebiet der epidemiologischen Forschung wird das Symposium geben, das wir anlässlich des 20-jährigen Bestehens des Deutschen Kinderkrebsregisters mit dem Thema „Aktuelle Aspekte der Krebsepidemiologie“ im Dezember 2000 durchführen.

(ICCC) (4). It defines the diseases relevant for the registry and assigns the diagnoses to disease categories. Shortly after the ICCC was published, we reorganized our database accordingly and reassigned all information on histology and localization to ICD10 and ICD-O-2. We use the original English edition of the classification to achieve better international comparability.

In 1993 the GPOH requested the GCCR also to register cases developing a second malignancy after a first malignancy in childhood, even if the second one should arise in adolescence or adulthood. Such second malignancies can be the consequence of the treatment of the primary, as well as the result of a genetic predisposition towards malignant diseases. A first study investigating this issue with foundation money is currently followed by one funded by a federal governmental program (Competence Network in Medicine).

Long-term follow-up is regularly carried out at the registry in co-operation with the clinical trials, which includes the registration of second malignancies at later age. When patients are lost to the treating clinic, we address the parents or older patients directly in suitable intervals, asking for their health status. Unknown changes of address are searched through public records.

Since 1995 the German Neuroblastoma Screening Trial investigates whether it would be sensible to introduce general neuroblastoma screening. The cancer registry is instrumental in this, as a complete recording of all cases is required for the evaluation, as is our epidemiological expertise.

The symposium celebrating our 20th anniversary in December 2000 will give an overview over the main areas of our work.

Wichtige Ergebnisse aus 20 Jahren

Jedes Jahr werden etwa 1700 bis 1800 neue Erkrankungen bei Kindern unter 15 Jahren an das Kinderkrebsregister gemeldet. Dies entspricht etwa 13 bis 14 Neuerkrankungen pro 100.000 Kinder jährlich, etwa jedes 500. neugeborene Kind erkrankt innerhalb seiner ersten 15 Lebensjahre an einer bösartigen Krebserkrankung. Die Erkrankungsrate in den ersten fünf Lebensjahren ist etwa doppelt so hoch wie im späteren Kindesalter und die Rate ist in jeder Altersklasse bei Jungen höher als bei Mädchen. Am häufigsten treten Leukämien und Hirntumoren auf.

Man kann davon ausgehen, dass etwa 95% aller in Deutschland erkrankten Kinder dem Register bekannt sind. Bei Hirntumoren ist dies weniger, hier fehlen leider im internationalen Vergleich mit anderen Registern bis zu 20 % der Erkrankten. Gegenüber anderen großen Krebsregistern, die Daten für das Kindesalter bereitstellen, sind die in Deutschland beobachteten Erkrankungsraten generell etwas niedriger.

Die Daten des Kinderkrebsregisters belegen, dass die Heilungschancen in Deutschland deutlich gestiegen sind. Während z. B. Anfang der achtziger Jahre 69% der an Leukämie erkrankten Kinder fünf Jahre nach Beginn der Erkrankung noch lebten, sind es nun am Ende der neunziger Jahre 81%. Nimmt man alle bösartigen Erkrankungen der letzten 20 Jahre zusammen, so leben 10 Jahre nach Diagnosestellung noch 69% der erkrankten Kinder.

Generell ist es eine wichtige Frage, ob regionale Unterschiede zu beobachten sind und ob kindliche Krebserkrankungen im Laufe der Zeit zu- oder abgenommen haben, u. a., um daraus Hinweise auf mögliche Ursachen zu gewinnen. Betrachtet man die Verteilung der regionalen Erkrankungsraten (z.B. auf Landkreisebene), so ist kein Unterschied beispielsweise zwischen Nord und Süd oder Ost und West zu verzeichnen. Eine systematische, auffällige Clusterung im Sinne einer Häufung von Regionen mit erhöhter Erkrankungsrate ist nicht zu beobachten. Dass es einzelne Regionen mit höherer und einige mit niedriger Erkrankungsrate gibt, ist selbstverständlich: Jede statistische Verteilung muss höchste und niedrigste Werte aufweisen. Es gibt jedoch nicht mehr Gemeinden mit besonders hohen Erkrankungsraten als aufgrund des statistischen Zufalls (unter Annahme der Poisson-Verteilung) zu erwarten wäre.

Neben routinemäßig durchgeführten regionalen Analysen werden z.B. aufgrund von Anfragen an das Register durch besorgte Bürger, Journalisten, Gesundheitsämter etc., auch kleinräumige Auswertungen durchgeführt. Häufig zeigt sich nach Abklärung der vor Ort, z.B. in einer Gemeinde,

Important results from 20 years

Every year about 1700 to 1800 newly diseased cases under 15 years are reported to the registry. This is equivalent to about 13 to 14 new cases per 100,000 children per year; every 500th child will be diagnosed with cancer in its first 15 years of life. The incidence rate in the first five years of life is about twice as high as at later age, in every age class the rate is higher for boys than for girls. The most frequent malignancies are leukaemias and brain tumours.

We presume to know about 95% of all cases in Germany. There is underreporting for brain tumours, compared to other international registries we estimate this at 20%. Compared to other large registries world-wide we observe slightly lower rates for most diseases.

Analyses based on our data show evidence that the chances of surviving childhood cancer have risen considerably in Germany. While about 69% of all leukaemia patients survived the first five years after diagnosis in the 80ies, now, at the end of the 90ies, these are 81%. Over all cases diagnosed in the last 20 years, 69% survived for at least 10 years after diagnosis.

Regional differences and time trends are important for generating hypotheses regarding possible risk factors. Regionally we find no difference between north and south or east and west. We do not find any significant clusters either. There are of course regions with higher and regions with lower incidence, a natural consequence of statistical variation. However, there are not more communities with significantly elevated disease rates than would be expected given statistical random variation (assuming a Poisson distribution).

Our routine regional analyses are supplemented by small area analyses at the request of worried citizens, journalists, health administrations etc. Often we do not see more cases than expected in a region, a short written statement is sufficient then. In the case of increased local incidences,

gemachten Beobachtungen, dass insgesamt nicht mehr Kinder erkrankt sind als auch zu erwarten wären. Hier genügt meist eine kurze schriftliche Stellungnahme. Wenn sich jedoch örtlich statistisch auffällig erhöhte Erkrankungsraten zeigen, können im Anschluss an eine ausführliche Sichtung der Datenlage durchaus auch umfangreichere Analysen angestoßen werden, z.B. auch unter Einbeziehung der betroffenen Familien durch deren Befragung. Es gibt einige Gemeinden mit statistisch auffällig erhöhter Erkrankungsrate, in denen solche Zusatzauswertungen durchgeführt werden, einige davon seien hier beispielhaft genannt: Elbmarsch (Landkreis Harburg), Heuchelheim (Landkreis Gießen), Simmerath (Landkreis Aachen), Sittensen (Landkreis Rotenburg-Wümme), Sonsbeck (Landkreis Wesel). Diese und andere standen bereits in öffentlichem Interesse, Stellungnahmen von uns wurden erarbeitet. Bisher haben die von uns durchgeführten Untersuchungen jedoch keine lokal wirksamen Ursachen gefunden. Erfahrungen auch aus dem Ausland zeigen, dass die Wahrscheinlichkeit für das Auffinden einer konkreten Ursache aufgrund einer solitären Krankheitshäufung generell sehr gering ist.

Unsere Daten geben keinen deutlichen Hinweis auf einen zeitlichen Trend. Der in den ersten Jahren unserer Registrierung beobachtete Anstieg ist auf den verbesserten Vollständigkeitsgrad der Erfassung zurückzuführen. Zusätzlich zu einem solchen technisch bedingten Artefakt ist in den neuen Bundesländern ein Anstieg im Sinne eines Angleichs an die westdeutschen Erkrankungs-raten zu beobachten. Hier ist es denkbar, dass die Veränderung der Lebensgewohnheiten das Auftreten bösartiger Erkrankungen bei Kindern, insbesondere von Leukämien, mit beeinflusst. So ließ beispielsweise in den neuen Ländern der Durchimpfungsgrad nach der Wiedervereinigung deutlich nach. Wenn dadurch in der sehr jungen Bevölkerung das Immunsystem ganz allgemein weniger stimuliert wird, könnten möglicherweise häufiger Leukämien auftreten. Diesen Vermutungen soll demnächst in einer speziellen Studie nachgegangen werden.

Untersuchungen im Hinblick auf Ursachen von bösartigen Erkrankungen bei Kindern auf der Basis des Kinderkrebsregisters stellen einen Schwerpunkt unserer Arbeit dar, wobei derartige epidemiologische Studien grundsätzlich nur mit zusätzlichen Drittmittelgeldern durchführbar sind. Einen ganz hohen Stellenwert hatten dabei bisher Befragungen der betroffenen Eltern, die dank deren großen Engagements eine ausgezeichnete Datenquelle darstellen. So erheben wir unter anderem routinemäßig seit 1991 epidemiologische Merkmale durch die Eltern anlässlich des ersten Klinikaufenthaltes ihres Kindes. Im Jahr 1997 er-

more extended investigations may follow, including sending questionnaires to the involved families. Examples for such investigations are our activities in the communities Elbmarsch, Heuchelheim, Simmerath, Sittensen, or Sonsbeck. There was public interest in these and we provided written statements. So far we have never been able to find evidence of local risk factors. Experiences from other countries show that it is very unlikely to find a specific cause for a solitary disease cluster.

The data of the GCCR do not show a time trend. The increase in the first years is due to an increase in completeness. For East Germany we have observed an increase in the sense of the East German rates becoming more similar to the West German ones. It is possible that lifestyle factors, which changed in the last years in East Germany, influence the incidence of malignant disease, especially leukaemia. For example, the vaccination rate dropped considerably in the East and there are now fewer infants in nurseries. Both factors may have led to less immune system stimulation and consequently to more leukaemias in young children due to later infections (Greave's hypothesis). It remains to be seen whether further investigations confirm this hypothesis.

Investigations of risk factors are a mainstay of our work. Such studies always require additional funding. A very important instrument are parental interviews, which are a valuable source of information thanks to the enthusiasm and compliance from their part. Since 1991 we routinely request a number of epidemiological variables from the parents after they first bring in their child to the clinic. In 1997 we published our so far most extensive epidemiological study (5). In this case control study we questioned 5000 families (2400 case parents and 2600 control parents). We were able to address a number of

folgte die Veröffentlichung der bisher größten, am Kinderkrebsregister angesiedelten epidemiologischen Studie (5). Es handelt sich um eine Fallkontrollstudie, in der eigens dafür etwa 5000 Familien befragt wurden (2400 Eltern erkrankter und 2600 Eltern nicht erkrankter Kinder). Zahlreiche Veröffentlichungen ergaben sich aus dieser Studie, die auch weltweit eine der größten dieser Art ist (6-10). Während der Studienphase waren bis zu 28 Personen für das Vorhaben tätig (Mitarbeiterzahl am Register inkl. weiterer Drittmittelstellen), davon 5 Wissenschaftler und bis zu 12 wissenschaftliche Hilfskräfte gleichzeitig. Für die Zukunft sind auch stärker molekularbiologisch ausgerichtete epidemiologische Studien geplant.

Unsere Daten geben einige Hinweise auf mögliche Krankheitsursachen, zum Beispiel auf den aktuell diskutierten Zusammenhang zwischen dem Immunsystem und dem Auftreten von Leukämien (6). Auch mag die Belastung von Kindern gegenüber höheren, gemessenen Magnetfeldern („Elektrosmog“) während der Nacht eine gesundheitliche Beeinträchtigung darstellen (11, 12). Unsere auf Elternbefragungen beruhenden Daten ergaben einen Hinweis auf ein erhöhtes Leukämie-Risiko bei Kindern, deren Eltern in der Landwirtschaft Pestizide oder im Haushalt Insektizide einsetzen (letzteres möglicherweise auch für Lymphome) (9, 13). Auch einige Faktoren im Zusammenhang mit Schwangerschaft und Geburt könnten aufgrund unserer Auswertungen für Leukämien ursächlich sein (z.B. junges Alter der Mutter bei Geburt des später erkrankten Kindes, besonders hohes oder niedriges Geburtsgewicht) (7).

Eine Studie, in der Blut von erkrankten und von nicht an Krebs erkrankten Kindern miteinander bezüglich serologischer Merkmale verglichen wurde, ergab, dass das Epstein-Barr-Virus (EBV) wohl eine Rolle bei der Entwicklung von Leukämien bei sehr jungen Kindern (unter 6 Monate) spielt (14). Ein weiteres wichtiges Ergebnis unserer Untersuchungen war, dass die Vitamin K-Gabe bei Neugeborenen zur Vermeidung frühkindlicher Blutungen entgegen den Ergebnissen einer früheren englischen Studie (15) weder mit dem Auftreten von Leukämien noch mit anderen Tumoren verbunden ist (16). Auch spielt die Belastung mit ionisierender Strahlung derzeit in Deutschland keine epidemiologisch erkennbare Rolle bei dem Entstehen kindlicher bösartiger Erkrankungen (basierend auf Elternbefragungen zu deren beruflichen Strahlenbelastung und zur Exposition der Kinder vor deren Erkrankung) (8).

Zwei Untersuchungen wurden von uns zu der Frage durchgeführt, inwieweit in der Nähe deutscher kerntechnischer Anlagen erhöhte Krebs-erkrankungsraten bei Kindern zu verzeichnen sind (17, 18): Unsere Ergebnisse zeigen, dass mit

questions with this study, which is among the largest of its kind internationally (6-10). During the study phase up to 28 persons were involved in the project (registry employees and otherwise funded personnel), including 5 scientists and up to 12 scientific aides at a time. In the future we anticipate epidemiological studies including more molecular biological aspects.

Our data allowed us to investigate risk factors. For example, some associations between the immune system and the occurrence of leukaemia could be seen (6). Also exposure to electro-magnetic fields at night may pose a health threat (11, 12). Our parent questionnaire data showed an increased leukaemia risk for children whose parents used pesticides in agriculture or insecticides in their homes (the latter may also be a risk factor for lymphomas) (9, 13). Additionally we found some potential risk factors for leukaemia, such as young maternal age at birth or unusually high or low birth weight (7).

In a study comparing blood from diseased and healthy children regarding serological characteristics, we found the Epstein-Barr-virus (EBV) to play a role in leukaemias in very young children (< 6 months) (14). We consider it important that we could not confirm a previous study (15) making Vitamin K, given to stop bleeding in newborns, responsible for leukaemias or other tumours (16). Exposure to ionizing radiation does not seem to be a risk factor for childhood malignancies in Germany (based on parental questionnaires concerning parental occupational exposure and children's exposure prior to diagnosis) (8).

We conducted two studies investigating whether proximity to nuclear power stations increases the childhood cancer rate (17, 18). Except for the Krümmel plant the German nuclear power stations in general show no increased incidence

Ausnahme der Region um das Kernkraftwerk Krümmel in der Nähe von deutschen Kernkraftwerken generell keine erhöhten Erkrankungsrate zu beobachten sind. Dieses Ergebnis wurde in der Öffentlichkeit kontrovers und zum Teil leider auch unsachlich diskutiert.

Eine oft an uns herangetragene Frage betrifft die möglichen Folgen des Reaktorunfalles in Tschernobyl. Für die 1988 geborenen Kinder fiel ein kurzfristiger Anstieg der Erkrankungsrate für das Neuroblastom in den von dem Unfall im Jahr 1986 höher belasteten Regionen (vorwiegend südlich der Donau) auf. Eine aufgrund dessen durchgeführte Fallkontrollstudie konnte dies aber nicht belegen; es zeigte sich, dass der beobachtete Anstieg durch einen deutlich erhöhten Aufmerksamkeitsgrad der werdenden Mütter und der untersuchenden Ärzte bedingt war (19). Die Daten des Deutschen Kinderkrebsregisters zeigen auch in einer Kohorte von unmittelbar nach dem Unfall geborenen Kindern einen Anstieg bei den Leukämien, jedoch ist dieser in den eher weniger belasteten Regionen zu verzeichnen (20, 21). Generell weisen die Daten des Deutschen Kinderkrebsregisters nicht auf eine durch den Tschernobyl-Unfall bedingte Erhöhung hin, auch nicht für die Schilddrüsenkarzinome, für die in Weißrußland ein dramatischer Anstieg zu verzeichnen war. Auch in der europäischen, von der IARC durchgeführten ECLIS-Studie, in der eigens untersucht wurde, ob der Reaktorunfall von Tschernobyl eine Auswirkung auf die Häufigkeit von Leukämie- und Lymphom-Erkrankungen bei Kindern hat, wurden keine Effekte beim Vergleich von stärker und nicht stärker durch den Unfall belasteten Regionen nachgewiesen (22).

Die Bedeutung der am Kinderkrebsregister durchgeführten epidemiologischen Untersuchungen liegt im wesentlichen darin, dass infolge des hohen Vollständigkeitsgrades der Erfassung und der hohen Teilnahmerate der Eltern im allgemeinen eine große Fallzahl zugrunde gelegt werden kann und die Ergebnisse generell für Deutschland repräsentativ und damit verallgemeinerungsfähig sind.

rates in their vicinity. This result was discussed controversially, and partly also quite emotionally, in the German public.

We have frequently been asked about possible consequences of the accident in Chernobyl. We noticed a brief increase in the neuroblastoma rates for children born in 1988 in the regions more exposed to the fallout of the 1986 accident (mostly south of the Danube). A case control study could not show a causal relationship however, we could show, that this was rather the result of increased awareness on the part of parents and physicians (19). An increase in the leukaemia rates among children born soon after the accident can be seen, but it occurred mostly in the less exposed regions (20, 21). In general we do not see an increased incidence following the accident, especially not for thyroid cancer, which increased dramatically in Belarus. In Europe the IARC conducted a special study (ECLIS) on the association between the accident and leukaemia and lymphoma rates, but it found no difference between less and more exposed regions (22).

The studies conducted at our registry are especially important due to their size, the completeness of the registry and the good compliance of the parents. The results are thus representative for Germany.