

## 6. Weitere Forschungsaktivitäten

In diesem Kapitel sollen insbesondere zwei aktuell am Kinderkrebsregister laufende Forschungsvorhaben kurz beschrieben werden. Darüber hinaus spiegeln auch die aktuellen Veröffentlichungen des Kinderkrebsregisters das Spektrum unserer Forschungsaktivitäten und Auswertungen wider. Diese sind daher im Literaturverzeichnis auch mit aufgenommen (18-31). Zu den abgeschlossenen Studien und der Beteiligung des Kinderkrebsregisters an internationalen Studien sei auf den Jahresbericht 1999 im Internet verwiesen. Dort sind auch von vielen Veröffentlichungen Abstracts vorhanden.

*Sekundäre maligne Neoplasien nach Krebserkrankungen im Kindesalter*

*- gefördert vom Bundesministerium für Bildung und Forschung im Rahmen des Kompetenznetzes Pädiatrische Onkologie und Hämatologie -*

Seitdem krebskranke Kinder länger überleben, kann vermehrt das Auftreten von sekundären malignen Neoplasien (SMN) beobachtet werden. 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. Im Bereich 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 können.

In das Kinderkrebsregister integriert ist daher die systematische Erfassung der SMN. Um hierbei auch eine hohe Vollzähligkeit bei Patienten, die jenseits ihres 15. Geburtstages eine SMN entwickeln, zu erzielen, wird das bisherige langzeitorientierte Follow-up noch weiter ausgebaut und systematisiert.

Bisher sind dem Register etwa 350 Patienten bekannt, die als Kind eine maligne Erkrankung hatten und anschließend, unabhängig vom Alter, eine SMN entwickelten. Dies entspricht 1,5% aller registrierten Kinder. Die kumulative Inzidenz, eine SMN innerhalb der ersten 10 Jahre nach Ersterrkrankung zu entwickeln, liegt bei 1,3% der erkrankten Kinder. Die Aktualisierung einer früheren Arbeit von uns (32) zeigt, dass bis zum 25. Lebensjahr ein etwa 10fach erhöhtes Risiko für das Entstehen einer malignen Erkrankung zu verzeichnen ist, wenn im Kindesalter bereits eine andere maligne Erkrankung aufgetreten ist.

Um nicht nur eine hohe Vollzähligkeit, sondern auch eine hohe Qualität der Daten zu gewährleisten, wurden in einer konzertierten Aktion alle

## 6. Further research activities

In this chapter we briefly present two current research activities. Beyond this the German Childhood Cancer Registry publications reflect our spectrum of research activities and analyses. They are included in the references (18-31). Studies that were completed last year and international cooperations can be found in the 1999 annual report in the internet, where abstracts can be found for most of the publications.

*Second malignancies after childhood cancer*

*- supported by the Federal Ministry for Education and Research in the framework of the Competence Network in Paediatric Oncology and Haematology -*

Survival among children with malignant disease has increased considerably in the last decades. As a consequence of this, more secondary malignant neoplasms (SMN) have been observed. So far it is not clear, which of these are late effects of the primary treatment and which are an expression of an increased genetic risk. For this differentiation considerable research is needed, as it may have consequences for changes in therapy and in the planning of tertiary prevention.

The occurrence of SMN is registered systematically at the GCCR. In order to ensure high completeness of SMN, including those occurring after a patient's 15th birthday, the long-term follow-up is extended and intensified further.

Currently the registry knows about 350 patients who had a malignant disease in childhood and developed an SMN at some later date. These are about 1.5 % of all registered children. The cumulative incidence for developing an SMN within 10 years of the primary malignancy is 1.3% of all patients. We updated a previous publication from our group (32) and saw that up until age 25 the risk of developing a further malignant disease is 10-fold for persons, who already had a previous malignant disease in childhood compared to the risk of developing primary malignant disease.

To obtain not only a high completeness but also a high quality of the data and to include the latest medical knowledge, all SMN known to the regis-

dem Register vor dem Jahr 2000 bekannten SMN-Patienten mit der für die Behandlung des Primär-malignoms zuständigen Studienleitung (Therapie-optimierungsstudie) retrospektiv abgeglichen und validiert. Alle seit 2000 gemeldeten SMN werden direkt bei Meldung des Patienten mit beiden zuständigen Studienleitungen prospektiv abgeglichen. Mit diesen Maßnahmen konnte eine sehr gute, dem internationalen Standard entsprechende Datenbasis geschaffen werden. Als Beispiel für eine Publikation, die aus dem Abgleich der Kinderkrebsregisterdaten mit denen einer Therapieoptimierungsstudie resultiert, kann eine Veröffentlichung der ALL-BFM-Studienleitung zur Frage von SMN nach ALL-Behandlung genannt werden (33).

Zur Identifikation möglicher therapiebedingter und hereditärer Risikofaktoren werden die Therapiemodalitäten der Ersterkrankung, molekularbiologische und zytogenetische Faktoren systematisch erhoben. Die Ergebnisse einer ersten Fallkontrollstudie zu dieser Thematik sind zur Veröffentlichung eingereicht und die nahtlose Weiterführung des Projektes erfolgt seit Herbst 1999 im Rahmen des Kompetenznetzes Pädiatrische Onkologie und Hämatologie.

#### *Modellprojekt zur Früherkennung des Neuroblastoms*

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

Die Prognose des Neuroblastoms korreliert stark mit dem Stadium und Alter bei Diagnosestellung. Während die 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von Kindern (0-14 Jahre) mit lokalisiertem Tumor (Stadium 1-3) bei 87 % liegt, sinkt sie im metastasierten Stadium 4 trotz optimierter Therapie auf 24 %. Kinder im Säuglingsalter haben insgesamt, auch bei metastasierten Stadien, eine bessere Prognose. Unter der Annahme, dass Neuroblastome, wie andere maligne Tumoren auch, eine progrediente Entwicklung vom niedrigen zum fortgeschrittenen Stadium hin durchlaufen, erschien es sinnvoll, die Tumoren in einem möglichst frühen Stadium zu entdecken.

Um den Nutzen einer solchen Früherkennungsmaßnahme vor ihrer Einführung zu überprüfen, wurden erstmals in Deutschland in Zusammenarbeit mit dem Kinderkrebsregister epidemiologische Methoden im Rahmen einer kontrollierten Massenuntersuchung eingesetzt, die Ergebnisse im Sinne von evidence-based-medicine erbringen sollen (34).

In Deutschland lag die Inzidenz des Neuroblastoms vor Beginn des Modellprojekts pro Jahr bei 1,0 Fällen pro 100.000 Kinder unter 15 Lebens-

try were validated by the principle investigators of the clinical trials corresponding to the first diagnosis. All SMN reported since 2000 are being immediately validated prospectively in cooperation with both trial groups involved. This way we achieved a very high quality by international standards. As an example we would like to refer to a publication on SMN after lymphoid leukaemia by the principal investigators of the ALL-BFM-clinical trial, which was based on the data after the joint validation (33).

To identify possible therapy related and hereditary risk factors we trace information on the therapy of the primary malignancy, as well as few cytological and molecular biological factors. The results of the first case-control study have been submitted for publication. The project continues in the context of the Competence Network in Paediatric Oncology and Haematology since fall 1999.

#### *Neuroblastoma Screening Trial*

*- Supported by the Deutsche Krebshilfe and the health insurances, scientific consulting provided by the GCCR  
funded by the Federal Ministry for Health -*

The prognosis of neuroblastoma is strongly correlated with stage and age at diagnosis. While the 5-year survival probability of children with localised tumours (stages 1-3) was about 87%, disseminated cases have only 24 % probability despite optimized therapy. Infants have a better prognosis even with disseminated disease. Assuming the neuroblastomas progress from low to high stages similar to other solid tumours, early detection through screening seemed indicated.

To investigate the effectiveness of screening before introducing it as a routine procedure, for the first time in Germany epidemiological methods were applied in a mass trial in cooperation with the German Childhood Cancer Registry to obtain results useful for evidence based medicine (34).

Before the start of the trial the incidence was 1.0 cases per 100,000 children under 15 years of age, 90% of the cases were diagnosed in the first 5 years

jahren, wobei 90 % der Fälle in den ersten fünf Lebensjahren diagnostiziert wurden. Der seither beobachtete Anstieg der Inzidenz auf 1,3/100.000 Kinder ist auf die Durchführung des Modellprojekts zurückzuführen. Schon vor dem Projekt war bekannt, dass sich manche Neuroblastome, ohne dass sie klinisch auffällig werden, spontan zurückbilden können. Das Ausmaß dieser sogenannten Überdiagnose war unbekannt, eine weitgehende Beschränkung auf Säuglinge wurde angenommen. Ziel des Modellprojektes war es, mindestens eine Halbierung der Mortalität zu erreichen. Da die Mortalität erst nach einer längeren Nachbeobachtungszeit zur Verfügung steht, dient die Inzidenz des Stadium 4 (schlechte Prognose) als Surrogatendpunkt für vorläufige Auswertungen. Die Aufgabe des Kinderkrebsregisters in dieser Studie war der Datenabgleich mit den hier registrierten Fällen, insbesondere zur Aufdeckung falsch-negativer Fälle, die Nachverfolgung der Fälle in Kooperation mit der bundesweiten Therapiestudie, sowie der statistischen Betreuung des Projektes und der wissenschaftlichen Auswertung.

Die Früherkennungsmaßnahme wurde zwischen 1995 und 2000 allen Kinder in den Ländern Baden-Württemberg, Nordrhein-Westfalen, Bremen, Niedersachsen, Schleswig-Holstein und Hamburg (rund 50% der Bevölkerung der Bundesrepublik) angeboten. Die übrigen Bundesländer dienten als Kontrollgebiete. Die Untersuchung fand im Alter vom 10. bis 18. Lebensmonat in Zusammenhang mit der gesetzlichen Vorsorgeuntersuchung U6 statt. Sie basiert auf der Analyse von Katecholaminen im Urin der Kinder (sog. „Windeltest“). Ca. 1,5 Millionen Kinder nahmen am Screening-Angebot teil, davon nur 0,3% nicht aus dem Studiengebiet. Beim Vergleich des Studiengebietes mit dem Kontrollgebiet ist keine Reduktion der Stadium 4-Inzidenz erkennbar und bisher auch keine Tendenz einer Reduktion der Mortalität nachweisbar, dafür aber ein deutliches Ausmaß an Überdiagnose (Aufdeckung von Tumoren, die sich sonst spontan zurückgebildet hätten). Daher konnte Anfang 2001 eine Empfehlung über die bundesweite Einführung der Früherkennungsmaßnahme im Alter von einem Jahr nicht ausgesprochen werden. Eine abschließende Beurteilung wird voraussichtlich erst im Jahre 2008 möglich sein, wenn endgültige Aussagen zur Mortalitätsentwicklung im Studien- und Kontrollgebiet vorliegen.

of life. Since then an increase of the incidence to 1.3/100,000 has been observed, which is due to the screening project. Already before the start of the project it was known that neuroblastomas occasionally regress spontaneously before causing symptoms. The extent of this, called overdiagnosis in the context of a screening trial, was unknown, it was assumed that this mostly applied to infants. The goal of the project was to cut the mortality by half. As mortality data is only available after sufficient follow-up time, the stage 4 incidence (bad prognosis) is used as surrogate end point for preliminary analyses. The role of the German Childhood Cancer Registry was to compare the screening records to the registered cases, especially in order to identify all false negative cases, the follow-up in cooperation with the therapy optimization study, as well as statistical consulting and scientific analysis.

Screening was offered to all children in Baden-Württemberg, Nordrhein-Westfalen, Bremen, Niedersachsen, Schleswig-Holstein and Hamburg (about 50% of the German Population) since 1995, all other states are serving as the control. The examination was performed at age 1 year (age window 10th – 18th month), it was connected to the “U6”, the general examination scheduled at the first birthday. It is based on determining catecholamine metabolites in a dried urine sample. About 1.5 million children participated, only 0.3% of them were from the control area. Comparing the study area to the control area, we currently see no reduction of the stage 4 incidence as well as no tendency of a mortality reduction, on the other hand there is considerable overdiagnosis (diagnosing tumours, which would otherwise have regressed spontaneously). Early in 2001 it was recommended not to introduce neuroblastoma screening as a general health measure. The final evaluation may have to wait until 2008, when final figures regarding the mortality in the study and control area are available.