

### 3. Der Elternfragebogen des Deutschen Kinderkrebsregisters

(unter Mitarbeit von J. Schüz, IMBEI)

Grundlage der Arbeit des Deutschen Kinderkrebsregisters ist die Meldung der Fälle durch den behandelnden Arzt an das Register. Hier werden dann epidemiologische und klinische Angaben gesammelt und verarbeitet. Darüber hinaus erhebt das Deutsche Kinderkrebsregister einige weitere Angaben direkt von den Eltern über einen Elternfragebogen. Auf diese Weise tritt das Deutsche Kinderkrebsregister erstmals direkt an die betroffenen Familien heran und macht sich bekannt. Dabei wird auch gleich um die Einwilligung zur künftigen direkten Kontaktaufnahme gebeten. Der Fragebogen trägt damit auch dem Bedürfnis der Eltern Rechnung, sich über mögliche Ursachen der Erkrankung ihres Kindes mitzuteilen. Für das Register hat er in Einzelfällen den Zusatznutzen, dass wir auf versehentlich von der Klinik nicht gemeldete Fälle aufmerksam werden.

Der Bogen soll in den Kliniken vom behandelnden Arzt den Eltern ausgehändigt werden, die ihn dann direkt an das Deutsche Kinderkrebsregister senden.

1991 wurde erstmals damit begonnen, die Kliniken mit derartigen Bögen zu versorgen, ab November 1996 kam dann die zweite, derzeit verwendete Version des Fragebogens zum Einsatz. Sein Inhalt orientiert sich im wesentlichen an den Fragen, die ausgewählten Patienten und gesunden Kontrollen im Rahmen einer großen, abgeschlossenen Fallkontrollstudie zur Ursachenforschung des Deutschen Kinderkrebsregisters gestellt wurden (8).

Zwei medizinische Doktorarbeiten befassten sich bisher mit der Auswertung von Daten des Elternfragebogens, je eine für die beiden Fragebogenversionen (9,10). Eine Gesamtauswertung des aktuellen Bogens erfolgte im Rahmen der Diplomarbeit von Frau E. Mathey als Abschluss ihres Fachhochschulstudiengangs Medizinische Dokumentation in Ulm (11). Hierauf basiert die folgende Übersicht.

43 % aller Eltern sandten einen Bogen an das Deutsche Kinderkrebsregister. Allerdings wurde nach Angaben der Klinik auch nur 82 % der Eltern ein Bogen ausgehändigt, von diesen füllten ihn 53 % aus (siehe Diskussion der Teilnahmebereitschaft am Ende dieses Kapitels). Es muss davon ausgegangen werden, dass die Kliniken dabei, neben organisatorischen Gründen, auch bezüglich der Situation der Familie (Zustand des Kindes, psychische Belastung, Sprachschwierigkeiten o.ä.) selektiv vorgegangen sind. Die Response war konstant über die Jahre 1996-2002,

### 3. The Childhood Cancer Registry Parental Questionnaire

(in collaboration with J. Schüz, IMBEI)

The basis for the registration of cases at the German Childhood Cancer Registry is the report by the treating physician. We collect epidemiological and clinical parameters of the disease. Beyond this the German Childhood Cancer Registry also collects information directly from the parents via a parental questionnaire. Through this the German Childhood Cancer Registry makes a first direct contact with the parents and makes itself known. In doing so, we also request permission for further direct contact. The questionnaire also allows parents to express their thoughts regarding possible causes of their child's disease. The registry as such benefits occasionally by finding out about cases the clinic forgot to report.

The treating physician is supposed to hand the questionnaire to the parents in the clinic, and the parents then send it directly to the German Childhood Cancer Registry.

In 1991 we started providing the clinics with such questionnaires, from November 1996 onwards the current second version was used. Its contents were mostly adapted from the questionnaires used for the large, finished case control studies on causes of childhood cancer conducted by the German Childhood Cancer Registry (8).

Until today, two medical doctoral theses worked on the questionnaire data, one for each version of the questionnaire (9,10). A complete analysis of the current dataset was conducted by Ms. E. Mathey as her diploma thesis at the Fachhochschule in Ulm for the degree of Medical Documentalist (11). The following report is based on this.

About 43 % of all parents do fill in the questionnaire. However, the clinics reported that only about 82 % of all parents are actually handed a questionnaire, of which 53 % were answered (see discussion on response at the end of this chapter). Besides organizational reasons, it is possible that the clinics handed them out selectively according to the child's condition, the general psychological situation of the family or language difficulties. The participation was constant over time with no difference between therapy optimization trial participants and non-participants (Figure 6). Most

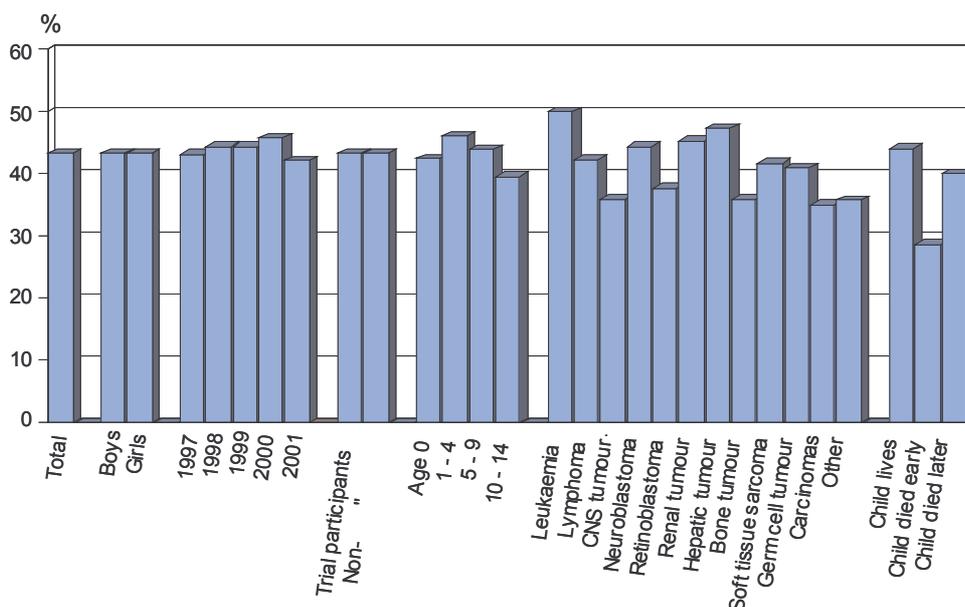
dabei gibt es keinen Unterschied zwischen Eltern an Therapiestudien teilnehmender und nicht teilnehmender Patienten (Abb. 6). Die meisten Bögen erreichen uns etwa 2-3 Monaten nach der Diagnose des betreffenden Patienten, rund ¼ aller Bögen jedoch erst später, zum Teil wesentlich später. 64 % der Bögen wurden von der Mutter, 25 % von beiden Eltern, 9 % vom Vater und die übrigen von anderen Bezugspersonen ausgefüllt.

Eltern von ein- bis vierjährigen Kindern füllen besonders oft die Bögen aus (46 %), Eltern älterer Kinder (10-14 Jahre) eher seltener (40 %). Das Geschlecht des betroffenen Kindes spielt hierfür keine Rolle. Bei Leukämiefällen wird uns bei durchschnittlich 50 % der Fälle ein Bogen von den Eltern zugesandt, besonders selten füllen die Eltern von an ZNS-Tumoren und Knochentumoren (je etwa zu 35 %) erkrankten Kindern den Bogen aus. Dazu muss angemerkt werden, dass ZNS-Tumoren besonders oft nicht in pädiatrisch-onkologischen Kliniken behandelt werden und in den letzten Jahren eine größere Zahl von ZNS-Tumoren nachgemeldet wurden, sowie dass Knochensarkompatienten überwiegend ältere Kinder sind. Eltern sehr früh verstorbener Kinder (innerhalb von 6 Monaten nach Diagnosestellung) füllten nur zu 29 % einen Bogen aus, obwohl ihnen nur unwesentlich seltener als allen Eltern (79 % und 83 %) ein Bogen ausgehändigt wurde (Abb. 6).

questionnaires are sent back within 2 – 3 months of diagnosis; about 25 % however reach us later than that, some of them much later. 64 % of the questionnaires were filled in by the mother, 25 % by both parents, 9 % by the father, and the remainder by other persons, such as foster parents or siblings.

Parents of small children (age 1-4) fill in the questionnaire more often (46 %) than parents of older children (age 10-14, 40 %). There is no gender difference in this. 50 % of the parents of leukaemia patients answer the questionnaire, while parents of patients with a CNS tumour or a bone tumour rarely do (35 %). However, not all CNS tumours are treated in a paediatric oncology unit and we had a large number of later reports of cases; on the other hand, bone tumour-cases are mostly older children. If the child dies rather soon after diagnosis (within 6 months), parents rarely (29 %) fill in a questionnaire, even though almost as many of them are provided with one as the parents in general (79 % and 83 %) (Figure 6).

**Abbildung 6: Anteil der Eltern, die den Fragebogen ausfüllten nach Untergruppen der Registerpopulation**  
**Proportion of parents filling in the questionnaire by subgroups of the registry population**



Da die Bögen von weniger als der Hälfte der Eltern vorliegen, ist es nicht sicher, dass die folgenden Betrachtungen in jeder Hinsicht repräsentativ für alle betroffenen Familien sind. Andererseits zeigt Abbildung 6, dass die Teilnahmebereitschaft sich zwischen den Untergruppen (mit Ausnahme der Eltern kurz nach Diagnose verstorbener Kinder) nur unwesentlich unterscheidet, was gegen eine systematische Selbstselektion der Familien spricht.

Insgesamt wurde bis 2002 von 4279 Eltern<sup>1</sup> ein Bogen der Version 2 ausgefüllt und an das Deutsche Kinderkrebsregister geschickt.

Der Elternfragebogen wird nur von betroffenen Familien ausgefüllt, daher fehlt für eine wissenschaftliche Auswertung eine Kontrollgruppe. Wo sich im folgenden eine spezifische Hypothese auf das Risiko bezieht, an einer Leukämie zu erkranken, bietet sich eine Auswertung im Vergleich zu den übrigen bzw. den soliden Tumoren an. Generell würden deutliche Unterschiede zwischen Diagnosegruppen einen Hinweis auf die Relevanz eines Faktors für die Ätiologie einer spezifischen Krebserkrankung geben. Bei einigen Einzelfragen können Informationen zur Allgemeinbevölkerung zum Vergleich herangezogen werden.

Die wichtigsten Fragenkomplexe des Elternfragebogens sind Fragen im Zusammenhang mit dem Immunsystem, Schwangerschaft, Geburt und Stillzeit sowie Fragen zu ionisierender Strahlung. Diese wurden im Vergleich zu gesunden Kindern auch ausführlich im Rahmen der Fallkontrollstudien zur Ursachenforschung des Deutschen Kinderkrebsregisters untersucht, so dass wir die Ergebnisse hier zusammen mit einem Überblick über diese Ergebnisse präsentieren.

Besonderes Interesse galt den mit dem Immunsystem in Zusammenhang gebrachten Faktoren (12,13,14). Die Hypothese von Greaves zur Ätiologie kindlicher Leukämien (15,16) besagt:

Immunologische Isolation im Säuglingsalter zusammen mit in späterem Alter erhöhter Infektionsexposition erhöht das Leukämierisiko.

In epidemiologischen Studien waren häufig Indikatoren hierfür, wie z.B. Anzahl Geschwister, Stillen, Infektionshäufigkeit oder soziale Kontakte in Kinderkrippen, eindeutig mit dem Leukämierisiko bei Kindern assoziiert. Daher ist es durchaus sinnvoll, Leukämiepatienten mit der Gesamtheit der anderen Diagnosen, bzw. nur den soliden Tumoren zu vergleichen:

- Im Elternfragebogen wurden für Kinder mit Leukämie etwas häufiger grippale *Infekte* oder Bronchitis angegeben als bei anderen

<sup>1</sup> Familien mit Kindern, die bei Erkrankung unter 15 waren, an einer malignen Erkrankung im Sinne der ICCC, mit Hauptwohnsitz in Deutschland.

Thus we have information from less than half of the parents and cannot be entirely certain, whether our observations are representative for all parents. On the other hand, Figure 6 shows that there are practically no differences between the subgroups (with the exception of parents of children, who died early), which argues against systematic self-selection.

Until 2002 4279 parents<sup>1</sup> filled in a Version 2 questionnaire and sent it to the German Childhood Cancer Registry.

Because only parents of diseased children fill in the questionnaire we lack a control group for scientific analyses. Some of the following questions are based on a hypothesis specifically for acute lymphocytic leukaemia. For those we may use all other tumours or the solid tumours as a reference group. Generally seeing considerable differences in answers between diagnostic groups would point at a factor specific for a certain disease entity. For some questions data from the general population is available for comparison.

The main body of the questionnaire consists of questions regarding the immune system, pregnancy, birth and breast-feeding, as well as on ionizing radiation. In the case-control studies these questions were investigated thoroughly in comparison to healthy children. We present the results compared to those of the case-control studies.

We were especially interested in factors related to the immune system (12,13,14). The Greaves hypothesis on childhood leukaemia (15,16) postulates

that immunological isolation in early childhood combined with a later considerable exposure to infection increases the risk of leukaemia.

Indicators for this, such as number of siblings, breast-feeding, number of infections, or social contact in day care were frequently associated with the risk of leukaemia in children. So it seems appropriate to compare leukaemia patients to other diagnoses.

- In the questionnaire parents of leukaemia cases reported flu-like *infections* or bronchitis more often than parents of the other cases.

<sup>1</sup> Families with children below 15 at diagnosis, malignant disease according to ICCC, and resident in Germany.

Diagnosen. Im Vergleich zu gesunden Kindern in der Fallkontrollstudie zeigte sich das ebenfalls, jedoch kann nicht ausgeschlossen werden, dass die der Erkrankung vorangegangene Infektanfälligkeit eher ein frühes Symptom der Leukämie selbst, als ein Risikofaktor dafür ist (12).

- Kinder mit Leukämie wurden laut Elternfragebogen nicht seltener gestillt als Kinder mit anderen Diagnosen, aber auch in den Fallkontrollstudien war nur ein sehr schwacher protektiver Effekt des Stillens zu sehen (12). Eine neue internationale Meta-Analyse demonstriert ebenfalls nur einen schwachen protektiven Effekt (13).
- Die *Geschwisteranzahl* unterscheidet sich über die Diagnosegruppen hinweg kaum. In der Fallkontrollstudie hatten leukämiekranken Kinder etwas seltener Geschwister als Kontrollen, aber ähnliches zeigte sich auch bei einigen anderen Diagnosegruppen und ist damit nicht mit Leukämien assoziiert (14).
- Das *Impfverhalten*, speziell bei den Impfungen in den ersten Lebensmonaten, unterscheidet sich im Elternfragebogen kaum über die Diagnosegruppen hinweg. In der Fallkontrollstudie waren häufigere Impfungen ein protektiver Effekt für fast alle Diagnosen (2), allerdings wurde die Impfprävalenz in der Kontrollgruppe vermutlich durch fehlerhafte Fragebogenangaben überschätzt.
- Als besonders interessantes Ergebnis der genannten Fallkontrollstudie fanden wir *atopische Erkrankungen* sehr viel seltener bei akuten lymphatischen Leukämien (ALL) (OR 0,70 [0,49-1,00]) im Vergleich zu den gesunden Kontrollen. Der Effekt ist spezifisch für die ALL und zeigt sich nicht bei AML oder soliden Tumoren (17). Im Elternfragebogen bestätigt sich dies nachdrücklich beim Vergleich von Leukämien gegen andere Diagnosen (außer Lymphome) mit OR 0,82 [0,69-0,97].

Neben diesen immunologischen Faktoren wurde auch das *Alter der Mutter* zum Zeitpunkt der Geburt des erkrankten Kindes erfragt. In der Literatur wird häufig ein höheres Leukämierisiko bei Müttern zum Zeitpunkt der Geburt über 35 Jahre berichtet. Dies konnten wir in unserer Fallkontrollstudie nicht bestätigen (4). Auch die Angaben aus dem Elternfragebogen geben hierauf keinen Hinweis (12,8 % über 35 Jahre, Allgemeinbevölkerung 15,8 %). Kinder besonders junger Mütter hatten in der Fallkontrollstudie ein etwas höheres Krebsrisiko, aber es gibt Hinweise auf Selbstselektion in der Kontrollgruppe (4,6). Unter den Familien, die den Elternfragebogen ausfüllten, waren sehr junge Mütter nicht häufiger als in der Allgemeinbevölkerung (2,0 % versus 2,8 %).

Compared with healthy children, the case control study found the same effect, but it is possible that proneness to infection prior to diagnosis may rather be an early symptom of leukaemia than a risk factor for it (12).

- According to the parents, children with leukaemia were just as frequently *breast-fed* as the other cases. In the case control studies breast-feeding had only a very small protective effect (12). This is also confirmed by a recent meta-analysis (13).
- The *number of siblings* does not differ by diagnosis. In the case-control study, leukaemia children had slightly less frequently siblings than the controls, but this is not restricted to leukaemias (14).
- *Vaccinations*, particularly the vaccinations of early childhood, do not differ across diagnoses. In the case-control study almost all cases, regardless of diagnosis, had a lower prevalence of vaccinations than the controls (2), but it may well be that the vaccinations were over reported in the controls.
- A particularly interesting finding of the case-control study was the significantly lower proportion of *atopic disease* among cases of acute lymphoid leukaemia (ALL) compared to the healthy controls (OR 0.70 [0.49-1.00]). This is specific for ALL and not seen in non-lymphocytic leukaemia or solid tumours (17). This is clearly confirmed by the parental questionnaire when comparing Leukaemias to solid tumours (OR 0.82 [0.69-0.97]).

Besides these immunological factors, we also asked about *mothers age* at delivery of the case. In the literature an increased risk is often reported for older mothers (from 35 years onwards). We were not able to confirm this in the case-control study (4). Also the parental questionnaire includes 12.8 % of such mothers, which is not above the 15.8 % found in the general population. Particularly young mothers had an increased risk in the case-control study, but there is an indication that very young mothers were less willing to participate as controls (4.6). The proportion of these mothers in the questionnaire data is no more frequent than in the general population (2.0 % vs. 2.8 %).

Eine *Strahlenexposition* der Mutter während der Schwangerschaft wurde insgesamt nur selten angegeben (3,2 %). Dies zeigte sich auch weder als Risikofaktor in der Fallkontrollstudie, noch zeigten sich im Elternfragebogen nennenswerte Unterschiede zwischen den Diagnosegruppen (19). Allerdings sind gerade berufliche Expositionen der Eltern während der Schwangerschaft per Fragebogen nicht einfach zu erfassen (20).

Der Fragebogen bot auch Raum für Freitextbemerkungen der Eltern. Diese lassen sich nicht systematisch auswerten, aber es zeichnet sich doch vorwiegend eine Besorgnis über Umweltfaktoren ab: häufiger genannt werden hier nahegelegene Mülldeponien, Industrieanlagen, der Tschernobyl-Unfall oder Quellen elektromagnetischer Felder. Letzteres wurde auch in der Fallkontrollstudie systematisch untersucht (21,22). Im Jahresbericht 2000 wurde hierauf ausführlich eingegangen.

Die Schwerpunkte dieses Fragebogens können besonders im Hinblick auf die durchgeführten Fallkontrollstudien vorläufig als im Rahmen des Deutschen Kinderkrebsregisters ausreichend beforscht gelten.

Derzeit wird der Fragebogen überarbeitet und neu überdacht. Die Version 3 wird voraussichtlich Fragen mit Schwerpunkten aus dem Bereich der Genetik stellen. In diesem Falle würden relevante Erkrankungen in der weiteren Familie, die ethnische Zugehörigkeit und der Konzeptionsmodus (z.B. in vitro Fertilisation) erfragt.

Der Anteil von 43 % ausfüllender Eltern (bzw. 53 % derer, denen ein Bogen ausgehändigt wurde) erscheint zunächst relativ wenig. Berücksichtigt man jedoch, dass von unserer Seite lediglich die Kliniken mit dem Bogen und einem Erläuterungsschreiben für die Eltern versehen wurden, ohne dass eine besondere Motivation der Klinikmitarbeiter oder eine Erinnerung der Eltern erfolgte, so ist er als ausgesprochen hoch zu werten. Dies zeigt die grundsätzlich bestehende hohe Bereitschaft, in dieser Form zum Wissen um kindliche Krebserkrankungen beizutragen. Daraus ergibt sich für uns der Ansporn, beim nächsten Bogen mehr auf Kliniken und Eltern einzuwirken, z.B. in Form eines Erinnerungsschreibens, wovon wir uns mittelfristig einen Rücklauf von etwa 70 %, und damit deutlich aussagekräftigere Zahlen erhoffen.

Only very few parents reported *exposure to ionizing radiation* of the mother during pregnancy (3.2 %). This was neither a risk factor in the case-control study nor were there any differences between the diagnosis groups (19). However, it is quite difficult to assess parental occupational exposure during pregnancy by questionnaire (20).

The questionnaire also offered room for general remarks. These cannot be analyzed systematically, but very often the parents expressed concern about environmental hazards, such as waste deposits, industry, Chernobyl, or electro-magnetic fields. The latter was investigated thoroughly in the case-control studies (21,22). This was presented in detail in the 2000 report.

Together with the results of the case-control studies, we consider the research on the key aspects of the questionnaire as fairly complete for German cancer cases for the time being.

We are currently revising and reconsidering the questionnaire. Version 3 will probably focus on questions from the area of genetics. In this case we would ask about familial diseases, ethnic background, and mode of conception (such as in vitro fertilization).

It may seem that 43 % responding parents (or 53 % of those, who received a questionnaire) is not a very good response. However, given that all we currently do is provide the clinics with questionnaires and written information without specially motivating the clinic employees or reminding parents, it must be considered quite high. It shows a general willingness of parents to contribute to knowledge about childhood cancer this way. We see this as an incentive to work on the response of the next questionnaire, perhaps by sending a reminder to the parents, hoping to achieve a response of well about 70 % in due time, in order to obtain meaningful data.