

P. Kaatsch

Deutsches Kinderkrebsregister am Institut für Medizinische Biometrie,
Epidemiologie und Informatik, Mainz

Das Deutsche Kinderkrebsregister im Umfeld günstiger Rahmenbedingungen

Zusammenfassung

Das Deutsche Kinderkrebsregister arbeitet seit 1980, ist ein flächendeckendes, bundesweites epidemiologisches Krebsregister mit hohem Vollzähligkeitsgrad und erfüllt die an ein bevölkerungsbezogenes Register gestellten international festgelegten Kriterien. Es wurde auf Initiative der ärztlichen Fachgesellschaft der pädiatrischen Onkologen gegründet. Über 35.000 Erkrankungsfälle bei einer Bevölkerung von 13 Millionen Kindern bilden die Datengrundlage. Es wird immer wieder gefragt, warum die Krebsregistrierung bei Kindern in Deutschland so gut funktioniert, während die Umsetzung allgemeiner, flächendeckender Krebsregister weitaus schwieriger war und ist. Das Deutsche Kinderkrebsregister weist durch seine Einbindung in die klinischen Fragestellungen, die in enger Kooperation mit der pädiatrisch-onkologischen Fachgesellschaft und den darin etablierten klinischen Studien erfolgt, ein Charakteristikum auf, das nicht ohne Weiteres auf die Erwachsenenonkologie projizierbar ist. Durch den regelmäßigen Datenaustausch mit den multizentrischen klinischen Studien werden Synergieeffekte erzeugt, die für die Vollzähligkeit und Datenqualität von großer Bedeutung sind und eine Erweiterung des Dokumentationsumfanges um klinische Daten mit sich bringen. Ein weiteres Charakteristikum des Kinderkrebsregisters ist die Realisierung eines aktiven, zeitlich unbefristeten Langzeit-Follow-up, das weit in das Erwachsenenalter hinein erfolgt und auch so eine epidemiologisch und klinisch gleichermaßen nutzbare Datenbasis schafft. Außerdem sind für das Kinderkrebsregister günstige Rahmenbedingungen gegeben durch das von Anfang an bestehende Inte-

resse der Fachgesellschaft an einer zentralen Registrierung, durch die überschaubare Zahl meldender Stellen, die ausgezeichnete Mitarbeit der betroffenen Familien und das generelle öffentliche Interesse, das dem Thema Krebs bei Kindern zukommt.

Schlüsselwörter

Epidemiologie · Krebs im Kindesalter ·
Krebsregister · Follow-up · Spätfolgen

Es wird immer wieder gefragt, warum die Krebsregistrierung bei Kindern in Deutschland so gut funktioniert, während die Umsetzung allgemeiner, flächendeckender Krebsregister weitaus schwieriger war und ist. Der vorliegende Beitrag soll helfen, diese Frage zu beantworten.

Das Deutsche Kinderkrebsregister hat seine Arbeit 1980 begonnen. Es ist ein die gesamte Bundesrepublik umfassendes flächendeckendes epidemiologisches Krebsregister mit hohem Vollzähligkeitsgrad. Die an ein solches Register gestellten international festgelegten Kriterien [1, 2] werden vom Deutschen Kinderkrebsregister erfüllt. Mehrere, auch international Beachtung findende epidemiologische Studien, u. a. zur Ursachenforschung, konnten mit dem am Kinderkrebsregister vorliegenden Datenmaterial durchgeführt werden. Der Beitrag enthält bewusst nur sehr wenige Ergebnisse aus der Registerarbeit, die an anderer Stelle ausführlich beschrieben sind (z. B. [3, 4, 5, 6, 7]). Es wird herausgearbeitet, welche besonderen Spezifika für das Kinderkrebsregister bestehen,

und es wird erläutert, warum die Rahmenbedingungen für das Kinderkrebsregister generell günstiger sind als für die anderen epidemiologischen Krebsregister in Deutschland.

Charakterisierung und Arbeitsweise des Kinderkrebsregisters

Initiierung des Deutschen Kinderkrebsregisters

Das Register ist von Beginn an am Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz angesiedelt. Es kooperiert sehr eng mit der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH) und den darin zusammengeschlossenen Kliniken. In der GPOH sind über 20 bundesweite, multizentrische klinische Studien (Therapieoptimierungsstudien) etabliert, an denen nahezu alle pädiatrisch-onkologischen Zentren teilnehmen. Mittlerweile werden mehr als 90% aller Kinder in diesen Studien behandelt, für fast jede Krankheitsentität ist eine Studie etabliert. Das Kinderkrebsregister wurde auf Initiative der GPOH gegründet, weil die Fachgesellschaft daran interessiert war, eine Grundlage für die Planung multizentrischer klinischer Studien zu bieten.

© Springer-Verlag 2004

Dr. P. Kaatsch
Deutsches Kinderkrebsregister
am Institut für Medizinische Biometrie,
Epidemiologie und Informatik (IMBEI),
55101 Mainz
E-Mail: kaatsch@imbei.uni-mainz.de

P. Kaatsch

German Childhood Cancer Registry and its favorable setting

Abstract

The population-based German Childhood Cancer Registry (GCCR) has been in operation since 1980. It covers all of Germany, is almost complete, and fulfils the international criteria for a high quality registry. The current population basis is 13 million children, and so far more than 35,000 cases are registered. Cancer registration of children in Germany works very well, while it has been generally more difficult for adults so far. The reason is the close cooperation with the Pediatric Oncology Association and its therapy optimization trials, neither of which have been similarly established for adults. The regular data exchange with multicenter trials creates synergies benefiting the completeness of the cases as well as the quality of the records. This permits the epidemiologic database to be augmented by clinical information. Another important aspect is the implementation of an active, open-end, long-term follow-up well into adulthood, which provides us with useful data for epidemiology and clinical research. This also creates considerable interest in the data on the part of the reporting clinics. Further helpful aspects are the relatively small number of clinics involved, the great cooperation from the parents, and the generally high public interest in childhood cancer.

Keywords

Epidemiology · Childhood cancer ·
Cancer Registry · Follow-up · Late effects

Leitthema: Register und Datensammlungen

Dazu war es Voraussetzung, valide Fallzahlberechnungen durchzuführen, um somit die Beantwortbarkeit der gestellten klinischen Fragen in einem überschaubaren Zeitrahmen einschätzen zu können. Insofern war von vornherein eine hohe Motivation der Fachgesellschaft und auch der behandelnden Ärzte als günstige Voraussetzung für eine vollzählige Krebsregistrierung gegeben.

Charakterisierung des Registers

Das Deutsche Kinderkrebsregister ist ein epidemiologisches Krebsregister, das auch klinische Daten erfasst und klinisch relevante Auswertungen durchführt. Diese Kombination aus epidemiologischer Krebsregistrierung und klinischem Bezug resultiert daraus, dass Daten aus den klinischen Studien der GPOH im Erhebungsumfang mit enthalten sind. Ein enger, bereits bei der Konzeption des Deutschen Kinderkrebsregisters vorgesehener und von Anbeginn realisierter Informationsverbund zwischen behandelnden Kliniken, klinischen Studienzentralen und dem Register ist ein einzigartiges Charakteristikum des Deutschen Kinderkrebsregisters. Durch diese enge Zusammenarbeit und dem damit verbundenen regelmäßig durchgeführten Datenabgleich mit den klinischen Studien konnte eine Vollzähligkeit von über 95% (mit Ausnahme der Hirntumoren) und – dank der systematischen Validierung der dokumentierten Diagnosen in den klinischen Studien – eine hohe Datenqualität erreicht werden. Ein weiteres Charakteristikum des Kinderkrebsregisters ist die Realisierung eines aktiven, zeitlich unbefristeten Langzeit-Follow-up, das weit in das Erwachsenenalter hinein erfolgt. Damit stellt das Register auch die Grundlage für die Erforschung von Spätfolgen, Zweitumoren und generell für Studien mit Langzeitüberlebenden bereit. In Übersicht 1 sind die Charakteristika des Registers zusammengefasst.

Rechtliche Grundlagen und Finanzierung des Registers

Das Register wird auf der Basis der geltenden Datenschutzgesetze ohne eigene gesetzliche Grundlage geführt. Das bedeutet, dass grundsätzlich von den Sorgeberechtigten eine spezielle Einwilligung zur Registrierung gegeben werden

Übersicht 1

Charakteristika des Deutschen Kinderkrebsregisters

Das Deutsche Kinderkrebsregister ist ein epidemiologisches Krebsregister.

Es ist eingebunden in einen engen Informationsverbund mit behandelnden Kliniken und klinischen Studien.

Es verknüpft epidemiologische mit klinisch relevanten Fragestellungen.

Ein aktives, zeitlich unbefristetes Langzeit-Follow-up ist Bestandteil der Registerarbeit.

muss. Nach dem Heranwachsen der Kinder (im Allgemeinen ab dem 16. Lebensjahr) müssen diese selbst einwilligen, um die Daten, z.B. im Langzeit-Follow-up, weiterhin personenbezogen speichern zu dürfen. Bei Kindern, die zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bereits einsichtsfähig sind, z.B. bei 12-Jährigen, ist deren Einwilligung gleich erforderlich. Aufgrund des großen Engagements der Eltern liegt die Rate verweigerter Einwilligungen deutlich bei unter 1% und ist daher in Bezug auf die Vollzähligkeit der Erfassung vernachlässigbar. Dies ist ein deutlicher Vorteil gegenüber der Krebsregistrierung bei Erwachsenen, da hier – insbesondere bei älteren Patienten – die Aufklärung über die Krebsdiagnose und damit die Frage nach der erforderlichen Einwilligung schwieriger ist als bei Eltern krebskranker Kinder. Die Einwilligung wird sowohl für die Registrierung am Kinderkrebsregister als auch für die Registrierung in den Studienzentralen der klinischen Studien eingeholt, sodass die Voraussetzung für einen personenbezogenen Datenabgleich zwischen Register und Studienzentralen gegeben ist. Im Fall der Verweigerung einer Einwilligung erfolgt eine anonymisierte Erfassung. Die behandelnden Ärzte melden unentgeltlich und auf freiwilliger Basis. Aufgrund dieser Voraussetzungen war durch das Inkrafttreten des Krebsregistergesetzes des Bundes im Jahr 1995 und der diversen Landeskrebsregistergesetze eine Änderung in der Verfahrensweise nicht erforderlich.

Die Förderung des Registers erfolgte anfangs durch die Stiftung Volkswagenwerk, bevor eine jeweils hälftige Finanzierung durch das Bundesgesundheitsministerium sowie das Ministerium für Arbeit, Soziales, Familie und Ge-

Übersicht 2

Daten zum Deutschen Kinderkrebsregister

Beginn der Tätigkeit	1980
Anzahl erfasster Patienten (1980–2002)	33.609 ^a
Zugrunde liegende Bevölkerung	13,0 Mill. ^a
Anzahl jährlich erfasster Neuerkrankungen	ca. 1.800 ^a
Jährliche Inzidenz	ca. 14/100.000 ^a
Vollständigkeit der Erfassung (bei Hirntumoren geringer)	ca. 95%
Zahl meldender Krankenhäuser	130
• davon große behandelnde Zentren (behandeln 75% aller Kinder)	34
Flächendeckung gegeben	
• seit 1991 Einbeziehung auch der neuen Bundesländer	

^a)Unter 15 Jahre.

sundheit Rheinland-Pfalz etabliert werden konnte. Seit dem Haushaltsjahr 2000 wird das Register nun von den beiden genannten Ministerien zu jeweils einem Drittel finanziert; das restliche Drittel wird anteilig von allen Bundesländern, einschließlich Rheinland-Pfalz, übernommen.

Vollständigkeit, Flächendeckung, Datengrundlage

Die Registerpopulation umfasst die Kinder, bei denen vor dem 15. Geburtstag eine maligne Erkrankung oder ein gutartiger Hirntumor diagnostiziert wird und die bei Diagnosestellung der bundesdeutschen Wohnbevölkerung angehören. Das Kinderkrebsregister hat 1980 mit seiner Tätigkeit begonnen. Es ist ein bundesweites, flächendeckendes Krebsregister, das seit 1991 in Absprache mit dem Gemeinsamen Krebsregister der Länder Berlin, Brandenburg, Mecklenburg-Vorpommern, Sachsen-Anhalt und den Freistaaten Sachsen und Thüringen (GKR) auch die neuen Bundesländer umfasst. Jährlich kommen etwa 1.800 Erkrankungen hinzu, die derzeit vorhandene Datengrundlage basiert auf über 35.000 Erkrankungsfällen. Bei etwa 13 Millionen in Deutschland lebenden Kindern ergibt dies eine jährliche Inzidenz von etwa 14 Neuerkrankungen pro 100.000 der unter 15-Jährigen. Der Vollständigkeitsgrad stieg in den ersten ca. 7 Jahren kontinuierlich. Seitdem liegt die Vollständigkeit bei über 95% und entspricht damit den internationalen Anforderungen an ein epidemiologisches Krebsregister. Die Vollständigkeit bei Hirntumoren liegt leider nur bei etwa 80% (Übersicht 2).

Nachdem sich das Register fest etabliert und einen flächendeckend gleichmäßig hohen Vollständigkeitsgrad erreicht hat, sind seit den 90er-Jahren vermehrt Anfragen zu möglichen, auch kleinräumigen Erkrankungshäufungen zu verzeichnen. Deren Beantwortung hat sich zu einem wichtigen und arbeitsintensiven Bereich entwickelt, der hohe Ansprüche an die Vollständigkeit der Erfassung, die Datenqualität und die Verfügbarkeit fein differenzierter Bevölkerungszahlen stellt.

Die Vollständigkeit des Kinderkrebsregisters liegt bei über 95% und entspricht somit den internationalen Anforderungen

Meldende Stellen sind die Krankenhäuser und Kliniken, in denen Kinder mit Krebserkrankung behandelt werden. Die Behandlung der pädiatrisch-onkologischen Patienten erfolgt in Deutschland weitgehend zentralisiert. In den größten 34 Kliniken werden über 75% aller erkrankten Kinder behandelt. 15 dieser Kliniken behandeln durchschnittlich jährlich mehr als 40 Neuerkrankungen. Trotz dieser starken Zentralisierung haben bisher mehr als 130 Abteilungen oder Krankenhäuser Patienten an das Kinderkrebsregister gemeldet, viele davon jedoch nur wenige Fälle. Krebserkrankungen bei Kindern werden im Allgemeinen von pädiatrischen Onkologen behandelt, hierbei ist die Chemotherapie ein wesentliches Therapieelement. Bei der Behandlung von gutartigen Tumoren werden pädiatrische Onkologen

häufig nicht einbezogen, da hier im Allgemeinen keine Chemotherapie eingesetzt wird. Für die am Kinderkrebsregister erfassten Diagnosen trifft dies für die histologisch gutartigen Hirntumoren zu, die häufig in neuropädiatrischen oder neurochirurgischen Abteilungen behandelt werden. Aus diesen Fachrichtungen werden die Erkrankungsfälle leider nicht so vollzählig an das Register gemeldet, sodass wir für nicht maligne Hirntumore eine Untererfassung verzeichnen. Diese Tatsache belegt, dass es für eine zentrale Registrierung ein sehr großer Vorteil ist, wenn die Daten nur durch die Mitglieder einer einzigen ärztlichen Fachgesellschaft gemeldet werden. Sobald mehrere Fachgesellschaften beteiligt sind, ist eine zentrale Erfassung erheblich schwieriger. Die Klassifizierung der Erkrankungen erfolgt nach der International Classification of Childhood Cancer (ICCC) [8], die auf einer für pädiatrisch-onkologische Belange zugeschnittenen Zusammenfassung entsprechender – nach ICD-O kodierter – Morphologien und Topographien basiert.

Dokumentationsablauf mit Integration klinischer Daten

Schon in der Konzeptionsphase des Kinderkrebsregisters war klar, dass für Kliniken, die an einer Studie teilnehmen und an das Kinderkrebsregister melden, keine Doppeldokumentation entstehen darf und dass die Erhebungsbögen diagnostenspezifisch und den Belangen der Studienleitungen entsprechend gestaltet werden müssen. In der Planungsphase jeder neuen klinischen Studie werden daher die dokumentationstechnischen Aspekte zwischen Studienleitung und Kinderkrebsregister eng miteinander abgestimmt. Es wird dabei Wert darauf gelegt, dass die für die einzelnen Studien am Kinderkrebsregister gestalteten Erhebungsbögen ein einheitliches Layout aufweisen, um die Bearbeitung zu erleichtern. Ein regelmäßiger Abgleich der in den Studien und am Register vorliegenden Informationen wurde als wichtiges Element der gemeinsamen Kooperation vereinbart. Es entwickelte sich das folgende Verfahren, das in seinen Grundzügen auch heute noch seine Gültigkeit hat:

- Es existiert ein Meldebogen für neu aufgenommene Patienten, der als

Übersicht 3

Synergieeffekte durch den eng verzahnten Informationsverbund zwischen behandelnden Kliniken, klinischen Studienleitungen und Kinderkrebsregister

Gewährleistung hoher Datenqualität

Hoher Vollständigkeitsgrad der Erfassung

Ergänzung der Registerdaten durch klinische Angaben

Vermeidung von Doppeldokumentation für die behandelnden Ärzte

Wichtige, zentrale Funktionen der Logistik und Vereinheitlichung

- Einheitlicher Meldeweg für alle onkologischen Erkrankungen

- Gestaltung standardisierter Erhebungsbögen

- Zentrale Versendung studienspezifischer Erhebungsbögen

Ermöglichung studienübergreifender Auswertungen

Gewährleistung einer Langzeitbeobachtung

einzigster Dokumentationsbogen in den Kliniken vorrätig ist. Mit diesem Bogen werden alle Kinder von der behandelnden Klinik an das Kinderkrebsregister gemeldet. Über die Meldung eines neuen Patienten informiert das Kinderkrebsregister unmittelbar die Studienleitung.

- ▶ Entsprechend der angegebenen Diagnose, wird anschließend vom Kinderkrebsregister ein mit der Studienleitung abgestimmter, diagnosenspezifischer Erhebungsbogen an die Klinik geschickt. Dieser Bogen beinhaltet insbesondere Fragen zu Anamnese und Diagnostik und wird von der Klinik nicht an das Register, sondern direkt an die Studienleitung übermittelt. Die Studienleitung benötigt die diesbezüglichen Angaben möglichst schnell, da diese die Grundlage für eine Randomisierung oder für einen Strahlenplan darstellen können. Für das Kinderkrebsregister ist die Übernahme dieser eher klinisch ausgerichteten Merkmale hingegen nicht zeitkritisch.

- ▶ Während der klinischen Behandlungsphase werden von den Studienleitungen – und prinzipiell unabhängig vom Kinderkrebsregister – verschiedene weitere studienspezifische Therapiebögen eingesetzt. Aus dieser

Phase benötigt das Kinderkrebsregister lediglich einige wenige Daten zum Therapieabschluss (z. B. ob eine Vollremission erreicht wurde).

- ▶ Nach Abschluss der klinischen Behandlungsphase beginnt das Langzeit-Follow-up, zunächst durch Nachfragen der Studienleitungen bei der die Kinder betreuenden Klinik. Wenn die Studienleitung in einer späteren Phase keine Informationen von der Klinik erhält, z. B. weil diese selbst keinen Kontakt mehr zu dem Patienten hat (potenziell Lost-to-follow-up), wird das Follow-up vom Kinderkrebsregister übernommen (s. unten).

Alle relevanten Daten werden regelmäßig zwischen Studienleitung und Kinderkrebsregister abgeglichen. Der Abgleich erfolgt bei der primären Meldung unmittelbar, für diagnostische und Verlaufsdaten in regelmäßigen Abständen auf elektronischem Weg und in kryptographierter Form. Zu diesem Zweck übermittelt jede Studienleitung einmal jährlich Daten an das Kinderkrebsregister. Diese umfassen grundsätzlich die Daten aller Patienten, die jemals in die Studie aufgenommen wurden, um nachträgliche Änderungen klinischer Daten übernehmen und Verlaufsdaten aktualisieren zu können. Durch die Übernahme von Daten aus den klinischen Studien sind differenziertere Auswertungen möglich, als sie üblicherweise im Rahmen von epidemiologischen Krebsregistern vorgenommen werden können (z. B. Auswertung im Hinblick auf die klinischen Stadien eines Tumors, das Grading oder den immunologischen Subtypen; Schätzung von Wahrscheinlichkeiten für rezidivfreies Überleben; Vergleich von Patienten, die an Therapiestudien teilnehmen bzw. nicht teilgenommen haben; Durchführung therapiebezogener und therapieübergreifender Auswertungen).

Nutzung von Synergieeffekten

Der große Anteil an Patienten, die einer klinischen Studie zugeführt werden, bewirkt in Kombination mit dem beschriebenen Dokumentationsablauf Synergieeffekte, von denen alle Beteiligten (behandelnde Kliniken, klinische Studienleitungen und Kinderkrebsregister) profitieren (Übersicht 3). Das spezifische Fachwissen und nicht zuletzt die Autorität ei-

ner Studienleitung gegenüber den teilnehmenden Kliniken sichert die hohe Qualität der im Rahmen der klinischen Studien erfassten Daten. Davon profitiert das Kinderkrebsregister in besonderem Maße, d. h. durch die Übernahme dieser qualitativ hochwertigen Daten werden dort auch bereits erfasste Daten verifiziert und durch klinische Daten ergänzt. Der Vollständigkeitsgrad des Kinderkrebsregisters wird durch diesen zeitnahen Abgleich noch weiter verbessert. Die Studien profitieren davon, dass mit der Meldung eines Patienten an das Kinderkrebsregister auch eine unmittelbare Meldung an die Studienleitung verbunden ist. Damit wird es möglich, die Zahl der Patienten zu ermitteln, die nicht an eine Studienleitung gemeldet werden. Über das Kinderkrebsregister erhalten die Studienleitungen aktuelle Verlaufsdaten aus dem Langzeit-Follow-up. Studienübergreifende Auswertungen sowie Vergleiche von an Studien teilnehmenden und nicht teilnehmenden Patienten sind durchführbar. Durch die Verwendung von Dokumentationsbelegen, die zwischen Studienleitung und Kinderkrebsregister abgestimmt sind, wird eine doppelte Dokumentation vermieden.

Das Register hat wichtige logistische und vereinheitlichende Funktionen: Die Meldewege sind für alle onkologischen Erkrankungen einheitlich, die Erhebungsbögen werden in standardisierter Form (Layout, Formulierung der Fragen, Kodierung) erstellt, die Versendung der für die Studien relevanten, diagnosenspezifischen Ersterhebungsbögen erfolgt zentral.

Das Langzeit-Follow-up

Die Datenbasis des Kinderkrebsregisters stellt eine ideale Grundlage dar, um Studien mit Langzeitüberlebenden durchzuführen. Es sind bereits Aussagen zur 15-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit oder Abschätzungen des Risikos für das Auftreten einer zweiten malignen Erkrankung nach Krebs im Kindesalter möglich. Fragen zum Auftreten von anderen Spätfolgen, wie etwa möglichen Auswirkungen der Therapie auf die Fertilität, oder die Durchführung von Studien, in denen die Nachkommen der im Kindesalter an Krebs erkrankten Väter bzw. Mütter auf gesundheitliche Risiken hin untersucht werden, sind Beispiele für weitere Forschungsmöglichkeiten.

Unter den mehr als 25.000 dem Register derzeit als lebend bekannten Patienten sind etwa 12.000 seit mindestens 5 Jahre unter Beobachtung. Gut die Hälfte dieser Patienten ist mittlerweile über 18 Jahre alt und steht somit für Studien mit Langzeitüberlebenden grundsätzlich zur Verfügung.

Die Daten des Kinderkrebsregisters sind eine ideale Grundlage für Studien zum Langzeitüberleben

Eine wesentliche Voraussetzung für die oben genannten Studien ist ein zeitlich möglichst unbefristetes, weit in das Erwachsenenalter hineingehendes Follow-up von im Kindesalter an Krebs erkrankten Patienten. Daher sollten die Zahl der aus der Beobachtung herausfallenden Patienten möglichst klein gehalten werden, der aktuelle Aufenthaltsort der Betroffenen bekannt oder leicht recherchierbar sein und die Einwilligung zur Langzeitspeicherung der Daten vorliegen. Idealerweise sollten die Betroffenen auch Kenntnis darüber haben, dass sie ggf. zukünftig um Teilnahme an einer entsprechenden Studie gebeten werden können. Das Kinderkrebsregister hat von Anfang an darauf hingearbeitet, diese Voraussetzungen für ein optimales Langzeit-Follow-up zu schaffen.

Das Langzeit-Follow-up erfolgt in verschiedenen Phasen. In der ersten Phase werden die behandelnden Kliniken während der klinischen Studien regelmäßig durch die Studienleitungen nach deren Verlauf befragt. Das Follow-up kann später von den Studienleitungen an das Kinderkrebsregister übergeben werden. Schließlich, d. h. wenn die Klinik keinen Kontakt mehr zum Patienten oder zu dessen Eltern hat, werden die Betroffenen direkt durch das Kinderkrebsregister befragt. Zu diesem Zweck werden über die Meldeämter Adressenrecherchen durchgeführt. In jeder Phase erfolgt ein Datenabgleich zwischen den Studienleitungen und dem Kinderkrebsregister.

Voraussetzung für ein aktives Langzeit-Follow-up ist die namentliche Speicherung der Daten und die Möglichkeit des direkten Kontaktes zu den Patienten. Dies ist für das Kinderkrebsregister gegeben. Es genießt offenbar das hierfür erforderliche Vertrauen der Betroffenen

und ist sehr darauf bedacht, dieses vor allem durch Sorgfalt und eine eher restriktive Handhabung schützenswerter Daten aufrechtzuerhalten. Die Realisierung des Langzeit-Follow-up, d. h. die Kliniknachfragen, das Abgleichen der Daten, die Einholung der Erlaubnis zur Kontaktaufnahme, die Aktualisierung der von den Eltern gegebenen Einwilligungen, die Adressenrecherchen und die sorgfältige Bearbeitung eingegangener Rückläufe, stellt hohe logistische Anforderungen. Durch einen regelmäßig durchgeführten kryptographierten Datenabgleich mit den Krebsregistern der Länder sollen zusätzlich ergänzende Verlaufsinformationen, z. B. zum Auftreten von Zweittumoren, gewonnen werden. Solche Abgleiche haben bereits stattgefunden, müssen aber noch weiter etabliert werden.

Inzidenzen und Überlebenswahrscheinlichkeiten

Die Wahrscheinlichkeit für ein neugeborenes Kind, innerhalb seiner ersten 15 Lebensjahre eine bösartige Erkrankung zu erleiden, beträgt 210/100.000 (0,2%). Das heißt, bei etwa jedem 500. Kind wird bis zu seinem 15. Geburtstag eine bösartige Krebserkrankung diagnostiziert. Von den in Deutschland jährlich etwa 1.800 erkrankenden unter 15-jährigen Kindern weisen die meisten eine Leukämie (33,4%), einen Hirntumor (20,8%) oder ein Lymphom (12,4%) auf (Tabelle 1). Generell ist das Diagnosespektrum bei Kindern ein gänzlich anderes als bei Erwachsenen. So sind Karzinome im Kindesalter äußerst selten (weniger als 2% der malignen Erkrankungen). Zum großen Teil treten im Kindesalter embryonale Tumoren (Neuroblastome, Retinoblastome, Nephroblastome, Medulloblastome, embryonale Rhabdomyosarkome oder Keimzelltumoren) auf. Die Inzidenz insgesamt ist vor dem 5. Lebensjahr etwa doppelt so hoch wie in der Altersgruppe der 5- bis 14-Jährigen. Der Altersmedian für unter 15-Jährige liegt bei 5 Jahren 8 Monaten.

Bei etwa einem unter 500 Kindern wird bis zum 15. Geburtstag eine bösartige Krebserkrankung diagnostiziert

Jungen erkranken im Verhältnis 1,2:1 häufiger als Mädchen. Die Überlebenswahrscheinlichkeiten haben sich in den

vergangenen 30 Jahren dank deutlich differenzierterer Diagnostik und des Einsatzes multimodaler Therapiekonzepte dramatisch verbessert [9]. Während die Wahrscheinlichkeit, 5 Jahre nach Diagnosestellung noch zu leben, für die Anfang der 80er-Jahre erkrankten Kinder bei 69% lag, liegt dieser Wert mittlerweile bei 81%. Die 5-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit beträgt für alle zwischen 1993 und 2002 erkrankten Kinder und für die malignen Erkrankungen insgesamt 79%. Hier ist die Spanne über die einzelnen Diagnosen sehr groß (Tabelle 1).

Forschungsprojekte und internationale Kooperationen

An dieser Stelle soll nur exemplarisch und cursorisch auf einige auf den Registerdaten basierende epidemiologische Studien hingewiesen werden, für die zusätzliche Fördermittel eingeworben wurden. Aktuell werden derzeit durchgeführt:

- ▶ Epidemiologische Studie zu Kinderkrebs in der Umgebung von Kernkraftwerken. Nachfolgend auf 2 vorangehende Studien [10, 11] wird derzeit mit einem gänzlich anderen Studiendesign eine Fallkontrollstudie zu dieser Thematik durchgeführt.
- ▶ Studie zu sekundären malignen Neoplasien nach Krebs im Kindesalter. Hier soll das Risiko für die Ausprägung einer zweiten malignen Erkrankung nach einer bereits im Kindesalter aufgetretenen und behandelten Krebserkrankung quantifiziert werden. Zudem soll untersucht werden, welche Therapieelemente bei der Behandlung krebskranker Kinder für eine weitere maligne Erkrankung ursächlich sein können [12, 13].
- ▶ Elternbefragung zur Häufigkeit alternativer und komplementärer Behandlungsmethoden in der Kinderonkologie. Im Anschluss an eine Pilotphase werden erstmals Daten über die Verwendung dieser Behandlungsmethoden in der deutschen pädiatrischen Onkologie systematisch erhoben [14].

Folgende Studien sind bereits abgeschlossen:

- ▶ Modellprojekt zur Früherkennung des Neuroblastoms. In diesem Pro-

Tabelle 1

Anzahl der an das Deutsche Kinderkrebsregister gemeldeten Erkrankungsfälle (1993–2002), Inzidenzen und Überlebenswahrscheinlichkeiten nach ICCC-Diagnosegruppen [8]

Diagnosegruppe	Anzahl der Fälle 1993–2002	Anteil [%]	Inzidenz pro 100.000 Kinder		Anteil Überlebender 5 Jahre nach Diagnose [%]
			Altersstan- dardisiert ^a	Kumulativ ^b	
Leukämien	5.970	33,4	4,9	70,3	80
Lymphome	2.227	12,4	1,6	25,0	91
Hirntumoren	3.722	20,8	2,9	43,2	68
Tumoren des sympathischen Nervensystems	1.505	8,4	1,4	18,8	75
Retinoblastome	352	2,0	0,3	4,4	93
Nierentumoren	1.094	6,1	1,0	13,3	88
Lebertumoren	166	0,9	0,2	2,0	43
Knochentumoren	825	4,6	0,6	9,2	69
Weichteilsarkome	1.169	6,5	0,9	13,7	64
Keimzelltumoren	618	3,5	0,5	7,3	93
Karzinome	229	1,3	0,2	2,6	76
Sonstige	21	0,1	0,0	0,2	49
Gesamt	17.898	100	14,5	210,0	79

^a Altersstandardisierte Inzidenz (Weltstandard): jährliche Erkrankungsrate für Kinder unter 15 Jahre;

^b kumulative Inzidenz: Wahrscheinlichkeit für ein Neugeborenes, bis zum 15. Lebensjahr zu erkranken.

jekt wurden erstmals in Deutschland epidemiologische Methoden im Rahmen einer kontrollierten Screening-Maßnahme eingesetzt. Eine Empfehlung zur Einführung eines einfachen Windeltestes zur Früherkennung des Neuroblastoms konnte u. a. wegen eines deutlichen Ausmaßes an Überdiagnose nicht ausgesprochen werden [15].

- ▶ Bundesweite Studie zur Ursache von Krebs im Kindesalter. In einer Fallkontrollstudie wurden prinzipiell alle in der Literatur diskutierten potenziellen Risikofaktoren für Krebs im Kindesalter mithilfe einer Elternbefragung (Befragung von je ca. 2.500 Eltern krebskranker bzw. nicht krebskranker Kinder) untersucht. Zahlreiche Publikationen wurden hierzu erstellt, z. B. [16, 17, 18, 19, 20].
- ▶ Fallkontrollstudie zu elektromagnetischen Feldern und Leukämien bei Kindern. Aufbauend auf die oben genannte bundesweite Fallkontrollstudie wurden in den Wohnungen von etwa 500 leukämiekranken und 1.300 nicht erkrankten Kindern die elektromagnetischen Felder gemessen. Die Studie gab Hinweise auf eine Assoziation, jedoch war es aufgrund der kleinen Fallzahlen nicht möglich,

einen statistisch gesicherten Zusammenhang nachzuweisen oder auszuschließen. Durch die niedrige Prävalenz höherer häuslicher Magnetfelder wären – sollte eine Kausalität bestehen – etwa 1% der Leukämien bei Kindern auf eine solche Exposition zurückzuführen [21].

An dieser Stelle seien zudem einige internationale Kooperationen erwähnt:

- ▶ ECLIS. Hierbei handelt es sich um eine europäische Studie, in der mögliche Inzidenzveränderungen bei Leukämien im Kindesalter nach dem Tschernobyl-Unfall untersucht werden [22].
- ▶ EURO CARE. In diesem europäischen Vorhaben werden Überlebenswahrscheinlichkeiten aus den teilnehmenden Ländern einander gegenübergestellt und auf zeitliche Trends untersucht [23].
- ▶ ACCIS. Unter Mitarbeit des Kinderkrebsregisters wurde für eine internationale Zusammenstellung der in Europa beobachteten Inzidenzen und Überlebenswahrscheinlichkeiten bei Kindern eine über Internet zugängliche Datenbank sowie eine entsprechende Software für die Datenanalyse geschaffen [24].

- ▶ Erstellung der International Classification of Childhood Cancer (ICCC). Unter Federführung der International Agency for Research on Cancer in Lyon, Frankreich, und Mitarbeit des Kinderkrebsregisters findet derzeit eine Anpassung der ICCC [25] an die onkologische Diagnosenklassifikation ICD-O-3 statt.

Zusammenfassende Beschreibung der günstigen Rahmenbedingungen für die epidemiologische Krebsregistrierung bei Kindern

Eingangs wurde die Frage gestellt, warum die epidemiologische Krebsregistrierung in Deutschland bei den Kindern so gut funktioniert. Ein besonderes Spezifikum des epidemiologischen Deutschen Kinderkrebsregisters ist sein enger Bezug zu klinischen Fragestellungen, die im Rahmen etablierter multizentrischer klinischer Studien der GPOH bearbeitet werden. Durch einen engen Informationsverbund mit den behandelnden Kliniken und den Studienleitungen werden Synergieeffekte erzeugt, die zu einer Erweiterung des Dokumentationsumfanges um klinische Daten führen und zur hohen Vollzählig-

keit und hohen Datenqualität erheblich beitragen. Aufgrund dieser Erfahrungen ist es den Krebsregistern generell zu empfehlen, bestehende Strukturen der Patientenversorgung so gut wie irgend möglich zu nutzen.

Außerdem bestehen für das Kinderkrebsregister günstige Rahmenbedingungen, da die behandelnden Ärzte ein solches Register wünschen, die Zahl der meldenden Stellen relativ überschaubar ist (sie sind fast alle in einer einzigen Fachgesellschaft zusammengeschlossen) und die Patientenzahl mit etwa 1.800 jährlichen Neuerkrankungen für eine zentrale Erfassung nicht zu groß ist. Dies alles trifft für die allgemeinen Krebsregister nicht ohne weiteres zu.

Ein weiterer begünstigender Faktor ist die ausgezeichnete Mitarbeit der betroffenen Eltern und Patienten. Diese betrifft die notwendige Einwilligung zur Datenübermittlung an das Register, die Bereitschaft zur Teilnahme an Elternbefragungen bei der Ursachenforschung und die grundsätzliche Offenheit ehemaliger Patienten, im Rahmen der Langzeitbeobachtung Informationen auch direkt an das Register zu geben. Des Weiteren kommt dem Register das große öffentliche Interesse zugute, das krebserkrankte Kinder und die Erforschung der Ursachen kindlicher Tumore wecken. Die Durchführung epidemiologischer Studien und die Einbindung in internationale Kooperationen sollte von jedem Register aktiv und zielstrebig angegangen werden. Auf diese Weise lässt sich der Nutzen einer epidemiologischen Krebsregistrierung nachhaltig demonstrieren.

Danksagung An dieser Stelle ist den mehr als 20 Studienleitungen der GPOH zu danken, die durch das entgegengebrachte Vertrauen und ihre Bereitschaft, dem Kinderkrebsregister regelmäßig Daten aus ihren Therapieoptimierungsstudien zur Verfügung zu stellen, erheblich zu der hohen Vollständigkeit und der guten Datenqualität am Register beitragen.

Literatur

1. Tyczynski JE, Démaret E, Parkin DM (2003) Standards and guidelines for cancer registration in Europe, The ENCR Recommendations Vol I. IARC Technical Publications 40. International Agency for Research on Cancer, Lyon
2. Jensen OM, Parkin DM, MacLennan R et al. (1991) Cancer registration. Principles and methods. IARC Scientific Publications 95. International Agency for Research on Cancer, Lyon
3. Spix C, Schüz J, Klein G, Kaatsch P (2003) Epidemiologie solider Tumoren im Kindes- und Jugendalter. *Kinder Jugendmedizin* 1:4–12
4. Kaatsch P (2002) Das Deutsche Kinderkrebsregister 2 Jahrzehnte nach Beginn seiner Tätigkeit. *Monatsschr Kinderheilkd* 150:966–972
5. Kaatsch P, Spix J (2004) Jahresbericht 2003 (1980–2002) des Deutschen Kinderkrebsregisters. Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik, Universität Mainz
6. Kaatsch P, Rickert C, Köhl J et al. (2001) Population-based epidemiological data of brain tumours in German children. *Cancer* 92:3155–3164
7. www.kinderkrebsregister.de
8. Kramarova E, Stiller CA (1996) The international classification of childhood cancer. *Int J Cancer* 68:759–765
9. Creutzig U, Henze G, Bielack S et al. (2003) Krebserkrankungen bei Kindern – Erfolg durch einheitliche Therapiekonzepte seit 25 Jahren. *Dtsch Arztebl* 100:A842–852
10. Michaelis J, Keller B, Haaf G, Kaatsch P (1992) Incidence of childhood malignancies in the vicinity of West German nuclear power plants. *Cancer Causes Control* 3:255–263
11. Kaatsch P, Kaletsch U, Meinert R, Michaelis J (1998) An extended study on childhood malignancies in the vicinity of German nuclear power plants. *Cancer Causes Control* 9:529–533
12. Westermeier T, Kaatsch P, Schoetzau A, Michaelis J (1998) Multiple primary neoplasms in childhood: the data from the German Children's Cancer Registry. *Eur J Cancer* 34:687–693
13. Klein G, Michaelis J, Spix C et al. (2003) Second malignant neoplasms after treatment of childhood cancer. *Eur J Cancer* 39:808–817
14. Längler A, Kaatsch P, Jung I (2003) Pilotstudie zur Häufigkeit der Anwendung unkonventioneller Behandlungsmethoden in der pädiatrischen Onkologie in Deutschland. *WIR-Informationsschrift der Aktion für krebserkrankte Kinder e.V. (Bonn)* 1:10–12
15. Schilling FH, Spix C, Berthold F et al. (2002) Neuroblastoma screening at one year of age. *N Engl J Med* 346:1047–1053
16. Schüz J, Morgan G, Böhler E et al. (2003) Atopic disease and childhood acute lymphoblastic leukemia. *Int J Cancer* 105:255–260
17. Schüz J (2002) Leukämien im Kindesalter und die Rolle von Umwelteinflüssen bei deren Entstehung. *Umweltmed Forsch Prax* 7:309–320
18. Schüz J, Kaletsch U, Meinert R et al. (2000) Risk of childhood leukemia and parental self-reported occupational exposure to chemicals, dusts, and fumes: results from pooled analyses of German population-based case-control studies. *Cancer Epidemiol Biomark Prev* 9:835–838
19. Schüz J, Kaatsch P, Kaletsch U et al. (1999) Association of childhood cancer with factors related to pregnancy and birth. *Int J Epidemiol* 28:631–639
20. Meinert R, Kaatsch P, Kaletsch U et al. (1996) Childhood leukaemia and exposure to pesticides – results of a case control study in Northern Germany. *Eur J Cancer* 32A:1943–1948
21. Schüz J, Grigat JP, Brinkmann K, Michaelis J (2001) Residential magnetic fields as a risk factor for childhood acute leukaemia: results from a German population-based case-control study. *Int J Cancer* 91:728–735
22. Parkin DM, Clayton D, Black RJ et al. (1996) Childhood leukaemia in Europe after Chernobyl: 5 year follow-up. *Br J Cancer* 73:1006–1012
23. Capocaccia R, Gatta G, Magnani C et al. (2001) Childhood cancer survival in Europe 1978–92: the EURO CARE study. *Eur J Cancer* 37, Special issue
24. Steliarova-Foucher E, Berrino F, Coebergh JW et al. (2002) ACCISpss 1.01, software for analysis and presentation of data on incidence and survival of children and adolescents in Europe. European Network of Cancer Registries, Lyon. <http://www-dep.iarc.fr/accis.htm>
25. Kramárová E, Stiller CA, Ferlay J et al. (1996) International classification of childhood cancer. IARC Technical Report 29. International Agency for Research on Cancer, Lyon