



Strahlenschutzkommission

Geschäftsstelle der
Strahlenschutzkommission
Postfach 12 06 29
D-53048 Bonn
<http://www.ssk.de>

**Ursachenforschung zu Leukämien
bei Kindern und Jugendlichen**
Empfehlung der Strahlenschutzkommission

Verabschiedet in der 288. Sitzung der Strahlenschutzkommission am 19./ 20. Juni 2017

INHALT

1	Einleitung.....	3
2	Bewertung und weitere Perspektiven der einzelnen Vorstudien.....	4
2.1	Nationale Geburtskohorte.....	4
2.2	Pädiatrisch-onkologisches Netzwerk.....	5
2.3	Sequenzierung von 10 Fällen akuter lymphoblastischer Leukämie.....	6
2.4	Genomic Inverse PCR for Exploration of Ligated Breakpoints (GIPFEL) .	6
2.5	Literaturstudie Tiermodelle.....	8
3	Zusammenfassende Bewertung.....	8
3.1	Wesentliche Erkenntnisse aus den Vorstudien.....	9
3.2	Bewertung im Rahmen der Gesamtfragestellung.....	9
3.3	Empfehlung.....	9
4	Literatur.....	11

1 Einleitung

Jährlich erkranken in Deutschland ca. 650 Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren an Leukämie und verwandten Erkrankungen¹. Leukämien und verwandte Erkrankungen stellen derzeit in Deutschland 31 % der Krebserkrankungen bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren (ca. 650 von ca. 2100 Fällen im Jahr). 75 % (knapp 500 im Jahr) davon sind lymphatische Leukämien, LL, (auch bisher oft als akute lymphatische Leukämien (ALL) bezeichnet, weil die nicht-akuten LL-Formen bei Kindern und Jugendlichen extrem selten sind), mit der häufigsten Unterform der Vorläuferzell-lymphoblastischen Leukämie (prä-B-Zell, 73 % (ca. 450 im Jahr) aller Leukämien im Kindes- und Jugendalter), auch als c-ALL (common ALL) bezeichnet, der häufigsten onkologischen Einzeldiagnose im Kindes- und Jugendalter überhaupt. Der Altersgipfel der LL liegt bei ein bis vier Jahren. Weitere 14 % (knapp 100 im Jahr) sind akute myeloische Leukämien (AML), mit dem Altersgipfel in den ersten zwei Lebensjahren. Die restlichen 11 % verteilen sich auf das myelodysplastische Syndrom (MDS, ca. 50 im Jahr), eine auch bei Erwachsenen auftretende Erkrankung; die im Kindesalter extrem seltenen chronisch myeloproliferativen Erkrankungen (ca. 10 im Jahr), die unter den hämatologischen malignen Erkrankungen im Erwachsenenalter dominieren; und seltene sonstige bösartige Formen (unter 10 im Jahr). Die bisherige Ursachenforschung bei Kindern bezieht sich schwerpunktmäßig auf die LL bzw. im engeren Sinne auf die Vorläuferzell-Leukämien (Kaatsch und Spix 2014).

Für nicht-ionisierende Strahlung (niederfrequente Magnetfelder) gibt es Evidenz für ein erhöhtes Risiko für Leukämie bei Kindern bei gemessenen bzw. hochgerechneten Expositionen ab 0,4 μ T, die jedoch sehr selten auftreten (Ahlbom et al. 2000). In der zitierten gepoolten Analyse von 9 großen Studien waren deutlich weniger als 1 % der Probanden so hoch exponiert.

Dass ionisierende Strahlung prinzipiell Leukämie bei Kindern verursachen kann, gilt als erwiesen. Nach dem gegenwärtigen Wissensstand geht man davon aus, dass für Kinder unter 15 Jahren ein absoluter Risikokoeffizient für Leukämie von höchstens 0,03 %/10 mSv vorliegt (SSK 2011). Die Strahlenschutzkommission (SSK) kam in ihrer Bewertung der epidemiologischen Studie zu Krebs bei Kindern in der Umgebung von Kernkraftwerken (KiKK-Studie) u. a. zum folgenden Ergebnis: „Die durch Kernkraftwerke verursachte zusätzliche Strahlenexposition ist um deutlich mehr als einen Faktor 1000 geringer als Strahlenexpositionen, die die in der KiKK-Studie berichteten Risiken bewirken könnten.“ (SSK 2008). Sie stellte fest, dass „eine weitergehende, interdisziplinäre Erforschung der Ursachen und Mechanismen der Entstehung von Leukämien im Kindesalter notwendig ist“.

Das Bundesamt für Strahlenschutz (BfS) hat bis 2016 fünf internationale Workshops mit dem Ziel initiiert, einen strategischen Forschungsplan zur weiteren Klärung der Ätiologie von Leukämien im Kindesalter zu entwerfen (Matthes und Ziegelberger 2008, Ziegelberger et al. 2011a, b, Laurier et al. 2014). Auf Grundlage des 2. Workshops hat das BfS 2011 fünf Vorstudien initiiert, deren Ziel es war, zu prüfen, ob der jeweils empfohlene Ansatz zur Klärung der komplexen Ursachen von Leukämien bei Kindern und Jugendlichen erfolgversprechend beiträgt und ob daraus eine Empfehlung für die Durchführung von zukünftigen Studien abgeleitet werden kann. Das Bundesministerium für Umwelt, Naturschutz, Bau und Reaktorsicherheit (BMUB) bat nunmehr die SSK in einem Schreiben vom 30. März 2015 um eine Empfehlung,

¹ In der pädiatrischen Onkologie werden Erkrankungen nach der International Classification for Childhood Cancer (ICCC) unterteilt (Steliarova-Foucher et al. 2005). Zur hier gemeinten Kategorie I der „Leukaemias, myeloproliferative and myelodysplastic diseases“ gehören die lymphatische Leukämie, die akute myeloische Leukämie, die chronisch myeloproliferativen Erkrankungen, das myelodysplastische Syndrom und sonstige bösartige Leukämieformen.

„ob eine Fortführung dieser oder ähnlicher Studien notwendig und dienlich für die Klärung von Krebsursachen ist, und ob weitere oder andere Wege diesbezüglich eingeschlagen werden sollten.“

Das BfS hat am 16. Juni 2015 dem Ausschuss „Strahlenrisiko“ der SSK die einzelnen Vorstudien vorgestellt. Untenstehend werden diese kurz bewertet und ihre Perspektiven aufgezeigt, gefolgt von einer Empfehlung zum weiteren Vorgehen.

2 Bewertung und weitere Perspektiven der einzelnen Vorstudien

2.1 Nationale Geburtskohorte

Zusammenfassung:

In der Vorstudie sollte die Machbarkeit einer Geburtskohorte inklusive der Untersuchung von Nabelschnurblut bei vorgeburtlicher Rekrutierung in Deutschland untersucht werden. Das Design der geplanten Geburtskohorte sollte einerseits auf dem für eine deutsche Geburtskohorte bereits entwickelten Design (Schmidt et al. 2012) aufbauen und andererseits soweit wie möglich mit dem Grunddesign der Kohortenstudien des „International Childhood Cancer Cohort Consortium (I4C)“ (Brown et al. 2007) abgestimmt sein. Die prinzipielle Machbarkeit konnte gezeigt werden. Es wurden Empfehlungen ausgesprochen, wie die Response von 24 % verbessert werden kann und wie auch Frauen mit Migrationshintergrund oder aus niedrigen sozialen Gruppen erreicht werden können.

Abschlussbericht: Zeeb et al. (2016). Eine Veröffentlichung von Ergebnissen findet sich auch in Ernst et al. (2015).

Bewertung:

Die Machbarkeit einer Geburtskohorte inklusive der Untersuchung von Nabelschnurblut in Deutschland ist gegeben. Maßnahmen zur Erzielung einer hohen Teilnahme, insbesondere auch bei weniger gebildeten Bevölkerungsgruppen, müssen vorgesehen werden. Falls in Deutschland eine Geburtskohorte aufgebaut wird (Schmidt et al. 2012), wäre es prinzipiell sinnvoll, Fragestellungen zum Krebs im Kindesalter einzuschließen, weil dies mit wenig Aufwand realisierbar wäre. Innerhalb von Deutschland ist eine Identifizierung der Leukämie-Fälle in Zusammenarbeit mit dem Deutschen Kinderkrebsregister möglich. Aufgrund des hohen finanziellen und logistischen Aufwands sollte eine längere Pilotphase vorgeschaltet werden, in der alle Instrumente vorher erprobt werden und internationale Erfahrungen beim Aufbau von Geburtskohorten konkret für Deutschland aufgearbeitet werden. Es gibt konkret Erfahrungen aus erfolgreichen (Japan) und nicht erfolgreichen (Schweiz, USA) großangelegten Geburtskohortenprojekten (Kawamoto et al. 2014, SNF 2009, NRC und IOM 2013).

2.2 Pädiatrisch-onkologisches Netzwerk

Zusammenfassung:

Die Inzidenzrate für Leukämie bei Kindern ist deutlich niedriger in weniger entwickelten Ländern als in westlichen Industriestaaten (Parkin et al. 1998). Es ist unklar, welchen Anteil daran andere Lebensumstände einerseits und Unterdiagnose und Untererfassung andererseits haben. In der Vorstudie wurden Kontakte mit Zentren aus weniger entwickelten Ländern geknüpft und Informationen aus diesen zusammengestellt. Insgesamt deutet die gängige Praxis darauf hin, dass es in Entwicklungsländern durchaus zu einer Unterdiagnose und Untererfassung von ALL kommt. Der Umfang der Unterschätzung der realen ALL-Inzidenz ist allerdings schwer abzuschätzen. Das Netzwerk würde prinzipiell einen Vergleich westlicher Fälle mit Fällen aus wesentlich anderen Lebensumständen erlauben.

Abschlussbericht: Lightfoot et al. (2016)

Bewertung:

Das neu aufgebaute internationale Netzwerk kann neue Forschungsansätze erlauben, die auf nationaler Ebene nicht durchführbar sind. So ist z. B. zu erwarten, dass die Subtypenverteilung in verschiedenen Ländern Rückschlüsse auf genetische und umweltbedingte Risikofaktoren liefern werden.

Die erarbeiteten Fragestellungen für diesen Schwerpunkt erscheinen zu breit gestreut bzw. teilweise redundant. Die reine Erfassung der Inzidenzraten weltweit ist institutionalisiert. In Kürze wird die International Agency for Research on Cancer (IARC) in Lyon für die World Health Organization (WHO) die Übersicht IICC3 (International Incidence of Childhood Cancer, 3rd edition) herausbringen, eine umfassende Sammlung von Inzidenzdaten zu Krebserkrankungen bei Kindern und Jugendlichen weltweit. Zumindest die Frage der unterschiedlichen Altersverteilung kann damit weitgehend betrachtet werden, dies erfordert kein besonderes Großprojekt. Die Verbesserung der klinischen Infrastruktur und ein Netzwerk der pädiatrischen Onkologen in einkommensschwachen Ländern ist ein prinzipiell unterstützenswertes Ziel, würde aber den Rahmen der Fragestellung (Ursachenforschung für Leukämie im Kindesalter) bei weitem sprengen. Ein Hinweis auf eine Zusammenarbeit mit der International Society of Paediatric Oncology (SIOP) wird vermisst.

Eine Zunahme der Gesamtinzidenz und speziell des Altersgipfels im Alter von ein bis vier Jahren mit zunehmender Affluenz und sinkender Geburtenrate wurde mehrfach beschrieben, auch zwischen europäischen Ländern oder innerhalb von Ländern mit eher zuverlässiger Erfassung der Fälle, so z. B. in Großbritannien oder Tschechien (Coebergh et al. 2006, Hrušák et al. 2002, Kaatsch 2006, McNally et al. 2001). Dabei liegen für Großbritannien Zahlen ab 1911 vor (Shah und Coleman 2007). Speziell in Deutschland lagen die Zahlen auf dem Gebiet der ehemaligen DDR vor 1990 im Schnitt ca. 25 % unter denen in Westdeutschland. Nach der Wiedervereinigung stiegen die Inzidenzraten im Gebiet der ehemaligen DDR ab 1991 bis etwa zum Jahre 1997 auf die im ehemaligen Westen berichtete Rate (Spix et al. 2008). Eine der Veränderungen in den Lebensumständen von Kindern auf dem Gebiet der ehemaligen DDR bestand in der erheblichen und plötzlichen Abnahme der Geburtenrate nach 1990, so dass Kinder in den 1990ern im Gegensatz zu vor 1990 nun sehr viel häufiger in Ein-Kind-Familien aufwuchsen. Das passt zu den mehrfach beschriebenen Beobachtungen aus Fall-Kontrollstudien zu Leukämie im Kindesalter, dass Geschwister, insbesondere ältere, das Leukämierisiko eines Kindes senken können (Eden 2010, Rudant et al. 2015). Insofern kann man annehmen, dass die noch niedrigeren Inzidenzraten in Entwicklungsländern nur zum Teil auf eine Untererfassung zurückzuführen sind und zum Teil auf die anderen Lebensumstände der Kinder.

2.3 Sequenzierung von 10 Fällen akuter lymphoblastischer Leukämie

Zusammenfassung:

Spezifische Translokationen und Aneuploidien sind häufig der erste Schritt zur Entwicklung einer Leukämie bei Kindern und Jugendlichen, dem dann weitere genetische und/oder epigenetische Veränderungen folgen müssen, bis die Krankheit ausbricht. Die genetischen Unterschiede zwischen zwei ausgewählten Leukämie-Typen mit unterschiedlichen Translokationen konnten an je fünf Fällen mit next generation sequencing genauer beschrieben werden. Die erforderlichen komplexen Methoden müssten vor einem breiteren Einsatz noch erheblich weiterentwickelt und qualitätsgesichert werden.

Abschlussbericht: Stanulla et al. (2015)

Bewertung:

Neue technologische und informatische Entwicklungen zur Erstellung und Analyse von Daten des genomischen Deep Sequencing haben es der Studiengruppe ermöglicht, genomische Veränderungen von in der Kindheit aufgetretenen Fällen akuter prä-B-Zell lymphoblastischer Leukämie sehr genau zu spezifizieren. Die Entscheidung, hierfür fünf Fälle mit der Translokation t(17:19) und fünf Fälle mit der Translokation t(1:19) zu verwenden, deckt den dringenden Bedarf der klinischen Medizin, die inhärenten Unterschiede zwischen einzelnen Patienten zu verstehen. Die Vorstudie macht zweifellos einen großen Fortschritt in diesem Bereich. Es werden mehrere interessante genetische Marker identifiziert, die möglicherweise zukünftig für die Auswahl von Therapiemöglichkeiten so genutzt werden können wie heute schon Gen-Translokationen in der Therapie von Leukämie bei Erwachsenen.

Die Vorstudie hat eine Reihe von analytischen Techniken verwendet (Genom und Exom Sequenzierung, Analyse des mRNA Transkriptom, miRNA Transkriptom und Epigenom), um einen möglichst umfassenden Input für bioinformatische Analysen zu liefern. Die Ergebnisse der Analysen zu Genom, Exom, mRNA Transkriptom, miRNA Transkriptom und Epigenom werden im Abschlussbericht (Stanulla et al. 2015) präsentiert und diskutiert. Eine Integration der Ergebnisse auf Systemebene ist noch nicht erfolgt. Dies erfordert einen hohen methodischen Aufwand, der in der vorliegenden Vorstudie zeitlich nicht geleistet werden konnte. Insgesamt wurde die erwartete Evidenz für Unterschiede zwischen den beiden gewählten ALL-Subtypen geliefert und bisher nicht erkannte stammzellnahe Eigenschaften, die die wesentlichen Unterschiede der beiden Leukämie-Subtypen ausmachen, erkannt. Es konnte das molekular-genetische Verständnis der Subtypen verbessert werden. Inzwischen werden im Rahmen der Behandlung Sequenzierungen zunehmend standardmäßig bei allen Fällen durchgeführt (Braggio et al. 2013). Die angewandte Methodik des bewerteten Projekts lieferte jedoch keinen direkten Ansatzpunkt zur Verbesserung des Verständnisses der Ätiologie von Leukämie im Kindesalter durch Umweltfaktoren.

2.4 Genomic Inverse PCR for Exploration of Ligated Breakpoints (GIPFEL)

Zusammenfassung:

Die Kontroverse um die Häufigkeit präleukämischer Klone wird in der Ursachenforschung für Leukämie im Kindesalter bereits sehr lange ausgetragen. Mori et al. (2002) beschrieben, dass der Nachweis bekannter Leukämie-Fusionsgene, wie *TEL-AML1* oder *AML1-ETO*, in Nabelschnurblut 100 mal häufiger ist als das Risiko, eine korrespondierende Leukämie zu entwickeln. Diese Befunde konnten allerdings von Lausten-Thomsen et al. (2011) nicht bestätigt werden. Der sichere Nachweis präleukämischer Veränderungen bereits in Neugeborenen hätte weitreichenden Einfluss auf weitere Forschung zu den Ursachen von Leukämien im Kindesalter.

Daher sollte im Rahmen der Vorstudie eine neuartige PCR²-Methode (GIPFEL, Genomic Inverse PCR For Exploration of Ligated breakpoints) basierend auf stabiler genomischer DNA entwickelt werden, um die häufigsten Leukämie-spezifischen Translokationen in klinischen Proben, wie zum Beispiel Nabelschnurblut, zu detektieren, ohne die genaue Bruchstelle zu kennen.

Die Ergebnisse zeigen eine Schwankungsbreite bezüglich der Sensitivität je nach Translokationstyp und Komplexität der Bruchstellen; eine hohe Sensitivität wurde nur für eines von fünf Fusionsgenen erreicht. Die gefundene 100-prozentige Spezifität beruht auf wenigen Negativkontrollen (Verhältnis 1:1).

Abschlussbericht: Borkhardt und Slany (2016). Die Publikation der Projektergebnisse erfolgte auch in Fueller et al. (2014).

Bewertung:

Die vorgestellte genomische inverse PCR für die Exploration ligierter Bruchpunkte (GIPFEL) ist grundsätzlich für den Nachweis von Translokationen geeignet. Auch das „stabile“ und relativ geringe Startmaterial (1 µg genomische DNA) kann als Vorteil gesehen werden. Allerdings können im Gegensatz zu anderen Techniken nur bekannte Partnergene identifiziert werden, was in der Vorstudie für die fünf ausgewählten Translokationen gelang. In einem verblindeten proof-of-principle Versuchsansatz an 144 Kindern mit B-Zell ALL war die neu entwickelte Methode 100 % spezifisch. Kritisch ist zu sehen, dass die gefundene 100-prozentige Spezifität auf wenigen Negativkontrollen (Verhältnis 1:1) beruht, und unbedingt durch die Hinzunahme weiterer Negativkontrollen (Verhältnis 1:5 bis 1:10) bestätigt werden sollte. Kritisch ist auch, dass die geforderte hohe Sensitivität nur für eines von fünf Fusionsgenen (MLL-AF4, 83 %) erreicht wurde, so dass die Sensitivität der Methode noch gesteigert werden muss und weitere mögliche Fehlerquellen eruiert werden müssen. Der Einsatz von GIPFEL in einem Screening Programm könnte nur empfohlen werden, wenn ihre Validität nachgewiesen werden kann, dazu müssen die 100-prozentige Spezifität durch angemessene Kontrollexperimente bewiesen und gleichzeitig die Sensitivität für weitere Fusionsgene erhöht werden.

Dazu läuft seit Ende 2014 ein Folgeprojekt, die Ergebnisse stehen noch aus. Wenn sich die Sensitivität der Methode als ausreichend erweist, steht erstmals eine robuste und relativ wenig aufwändige Methode für prospektive Studienansätze zur Verfügung.

² PCR: polymerase chain reaction

2.5 Literaturstudie Tiermodelle

Zusammenfassung:

Hintergrund und Ziel: Ein geeignetes Tiermodell kann wesentlich dazu beitragen, die Mechanismen zu Leukämie-initiiierenden Ereignissen, die Rolle weiterer „Hits“, ihre Kinetik und Altersabhängigkeit zu untersuchen. In dem vorliegenden Projekt sollte als Literaturstudie eine Übersicht über vorhandene Tiermodelle erstellt werden. Dabei sollten alle Modelle und Leukämieformen prinzipiell berücksichtigt werden, das Hauptaugenmerk aber auf Mausmodelle und ALL gerichtet werden. Zusätzlich sollten eine Bewertung der Modelle vorgenommen und mögliche Weiterentwicklungen sowie bisher fehlende Aspekte und Möglichkeiten aufgezeigt werden.

Ergebnisse: Die wichtigsten Modelle und daraus resultierender Ergebnisse in der Leukämieforschung wurden in einer Übersicht zusammengefasst und als Review für die internationale wissenschaftliche Gemeinschaft in einer angesehenen Fachzeitschrift veröffentlicht (Hauer et al. 2014). Die Literaturstudie erläutert die Entwicklung und Anwendung verschiedener Tiermodelle, die in der Leukämieforschung angewandt wurden, und gibt eine Übersicht über dieses Themengebiet mit über 220 Zitaten. Zunächst werden auch verschiedene Leukämieformen erläutert, dann Ergebnisse und Tiermodelle vorgestellt. Der Fokus ist dann auf Mausmodelle gelegt, die Argumente dafür werden ausführlich diskutiert. Die Schwächen bei vorhandenen Tiermodellen wurden erläutert und als logische Konsequenz wurde das „ideale“ Tiermodell theoretisch entwickelt.

Abschlussbericht: Borkhardt et al. (2015)

Bewertung:

Es wird eine gute Übersicht über dieses enge Wissensgebiet geboten. Die Probleme bei der Übertragung von Ergebnissen von Maus-Studien auf den Menschen werden beschrieben: Fehlende Vergleichbarkeit der Haltungsbedingungen von Versuchstieren mit den Lebensumständen des Menschen, hohe sporadische Inzidenzraten und die Schwierigkeit, den zeitlichen Ablauf genetischer Veränderungen zur Initiierung von Krebs zu bestimmen.

Insgesamt liegt das Hauptproblem der Ursachenforschung für Leukämie im Kindesalter mit Tiermodellen beim Fehlen einer Maus-Variante, die die ALL im Kindesalter auf allen Entwicklungsstufen umfassend nachahmt.

Das mittlerweile entwickelte Sca1-TEL-AML1 Mausmodell (ARIMMORA 2015, Schüz et al. 2016) stand zum Zeitpunkt des Abschlussberichts der Vorstudie noch nicht zur Verfügung und konnte daher in der vorliegenden Bewertung nicht berücksichtigt werden.

3 Zusammenfassende Bewertung

Die Vorstudien haben wertvolle Ergebnisse geliefert, die jedoch wegen der Komplexität der Materie und der relativ kleinen Zahl an Betroffenen zum jetzigen Zeitpunkt noch keine eindeutige Empfehlung für eine größere Studie ausschließlich zur Erforschung der Ursachen von Leukämien im Kindes- und Jugendalter erlauben. Die hier bewertete Forschung stellt den Stand von 2015 dar. Auf einigen der Gebiete hat es seither Weiterentwicklungen gegeben.

3.1 Wesentliche Erkenntnisse aus den Vorstudien

- Die Integration der Sammlung und Asservierung von Nabelschnurblut in einer zukünftigen Geburtskohorte in Deutschland ist möglich.
- Die Kooperation mit pädiatrischen Onkologen aus anderen, insbesondere Entwicklungsländern, kann Erkenntnisse liefern, die auf nationaler Ebene nicht erhältlich sind.
- Die verwendete genetische Analyse kann eindeutig Subgruppen unterscheiden und wesentliche Unterschiede in den an- bzw. ausgeschalteten Signalwegen in den Tumorzellen aufzeigen.
- Das erarbeitete Protokoll „GIPFEL“ liefert neue Ansätze zur Identifizierung präleukämischer Klone. Die Methode muss noch erheblich weiterentwickelt und validiert werden. Wenn sich die Sensitivität und Spezifität der Methode als ausreichend erweist, steht erstmals eine robuste und relativ wenig aufwändige Methode für prospektive Studienansätze zur Verfügung.
- Ein Mausmodell für ALL insgesamt steht noch nicht zur Verfügung.

3.2 Bewertung im Rahmen der Gesamtfragestellung

Die Vorstudien zur Geburtskohorte und zur internationalen Kooperation liefern mögliche Rahmen für Studiendesigns zur weiteren Untersuchung der Fragestellung. Das Fehlen einer geeigneten Methode für die zuverlässige Erkennung der seltenen präleukämischen Klone war bislang eine wesentliche Hürde für solche Studien (Ziegelberger et al. 2011a). Mit GIPFEL könnte nach entsprechender Weiterentwicklung und Validierung eine solche Methode zur Verfügung stehen. Hierfür ist die Untersuchung einer großen Zahl von Neugeborenen erforderlich. Das deep sequencing hat einen hohen Stellenwert bei der Weiterentwicklung individualisierter Therapien, seine Bedeutung für die ätiologische Forschung ist derzeit noch unklar. Denkbar wäre, dass die Analysen in der Zukunft Korrelationen mit externen Risikofaktoren aufdecken. Geeignete Tiermodelle können prinzipiell der Ausgangspunkt für erste Studien zur Rolle von Umweltfaktoren, wie z. B. elektromagnetische Felder, bei der ALL-Genese sein.

Die durchgeführten Vorstudien sind jeweils für sich alleine nicht geeignet, einen Durchbruch für die ätiologische Forschung zu erreichen. Zur Rolle des Immunsystems, die von vielen als zentral bei der Ätiologie der ALL angesehen wird (Rudant et al. 2015, Wiemels 2012, Ziegelberger et al. 2011b), gab es keine spezielle Vorstudie. Mögliche Synergien zwischen den Projekten wurden bislang nicht genutzt. Eine Möglichkeit wäre, einen interdisziplinären Ansatz molekularbiologischer Untersuchungen in den weiteren Rahmen einer Geburtskohorte einzubetten, die nicht nur Neugeborene, sondern bereits Schwangere einbezieht. Im Rahmen derartiger Projekte müssen entsprechende Expositionsmessungen bzw. eine Erfassung unter Verdacht stehender Risikofaktoren gewährleistet sein. Eine weitere Möglichkeit bestünde darin, weitere Pilotprojekte zu diesem Thema anzustoßen.

3.3 Empfehlung der SSK

Um relevante Risikofaktoren für seltene Erkrankungen, wie Leukämien im Kindesalter, zu detektieren, müssen prinzipiell eine ausreichend große Teilnehmerzahl sowie eine möglichst große Bandbreite der wichtigsten Risikofaktoren erfasst werden, was voraussichtlich nur in einem europäischen bzw. globalen Verbund bzw. in Kooperation mit einem existierenden Verbund zu erreichen ist. Ein bereits existierender Forschungsverbund ist beispielsweise das International Childhood Cancer Cohort Consortium (I4C). Aus wissenschaftlichen Gründen

(größere Bandbreite von Lebensstilfaktoren) empfiehlt sich der Einschluss weniger entwickelter Länder.

Bei künftigen Pilotprojekten wäre es angezeigt, auch die Rolle des Immunsystems und die offene Frage einer möglichen viralen Genese anzugehen (Eden 2010, Kinlen 2012, McNally und Eden 2004, Murray et al. 2002, Martin-Lorenzo et al. 2015, Rudant et al. 2015). Weiterhin wäre gegebenenfalls eine Vernetzung unterschiedlicher Einzelprojekte zur Nutzung von Synergien sinnvoll, wie es z. B. in einem Kompetenzverbund üblich ist.

Bei der Forschungsplanung sollten Transparenz bei der Themenauswahl und dem Begutachtungsverfahren (Krimsky 2010) beachtet werden.

Die SSK empfiehlt daher:

- Forschungsanstrengungen auf dem Gebiet zur Aufklärung von Leukämieursachen fortzusetzen,
- die Transparenz bei Themenauswahl und Begutachtung zu beachten,
- bei der Themenauswahl und Evaluierung ein unabhängiges und internationales Expertengremium einzuschalten,
- bei Projekten, für die Daten zum Thema Ursachenforschung zu Leukämien bei Kindern und Jugendlichen bereitgestellt werden, mit entsprechenden internationalen Verbänden zu kooperieren,
- die Rolle des Immunsystems und offene Fragen einer möglichen infektionsbedingten Genese anzugehen und
- unterschiedliche Einzelprojekte zur Nutzung von Synergien zu vernetzen.

4 Literatur

- Ahlbom et al. 2000 Ahlbom A, Day N, Feychting M, Roman E, Skinner J, Dockerty J, Linet M, McBride M, Michaelis J, Olsen JH, Tynes T, Verkasalo PK. A pooled analysis of magnetic fields and childhood leukaemia. *Br J Cancer*. 2000 Sep;83(5):692-698, doi:10.1054/bjoc.2000.1376
- ARIMMORA 2015 ARIMMORA 2015. Risk assessment: Extremely low-frequency magnetic fields and the risk of childhood leukaemia. A report by the ARIMMORA consortium. Lyon, France: Advanced research on interaction mechanisms of electro-Magnetic exposures with organisms for risk assessment. <http://arimmora-fp7.eu/> (zuletzt aufgerufen am 2. August 2017).
- Borkhardt et al. 2015 Borkhardt A, Sanchez-Garcia I, Cobaleda C, Hauer J. Übersicht über vorhandene Tiermodelle, die für die Leukämieforschung angewandt werden könnten – Vorhaben 3612S70029. Ressortforschungsberichte zur kerntechnischen Sicherheit und zum Strahlenschutz, BfS-RESFOR-102/15, 29. Jan. 2015, urn:nbn:de:0221-2015012912274
- Borkhardt und Slany 2016 Borkhardt A, Slany R. Nachweis von chromosomalen Translokationen durch genomische PCR zur Identifizierung prä-leukämischer Zellen bei Kindern – Pilotstudie zur Entwicklung und Validierung geeigneter Sonden – Vorhaben 3612S70019. Ressortforschungsberichte zur kerntechnischen Sicherheit und zum Strahlenschutz, BfS-RESFOR-112/16, Sept. 2016, urn:nbn:de:0221-2016082614074
- Braggio et al. 2013 Braggio E, Egan JB, Fonseca R, Stewart AK. Lessons from next-generation sequencing analysis in hematological malignancies. *Blood Cancer Journal*. 2013 Jul 19;3:e127, doi:10.1038/bcj.2013.26
- Brown et al. 2007 Brown RC, Dwyer T, Kasten C, Krotoski D, Li Z, Linet MS, Olsen J, Scheidt P, Winn DW. Cohort profile: the International Childhood Cancer Cohort Consortium (I4C). *Int J Epidemiol*. 2007;36(4): 724-730, doi:10.1093/ije/dyl299
- Coebergh et al. 2006 Coebergh JW, Reedijs AM, de Vries E, Martos C, Jakab Z, Steliarova-Foucher E, Kamps WA. Leukaemia incidence and survival in children and adolescents in Europe during 1978-1997. Report from the Automated Childhood Cancer Information System project. *Eur J Cancer*. 2006;42(13):2019-2036, doi:10.1016/j.ejca.2006.06.005
- Eden 2010 Eden T. Aetiology of childhood leukaemia. *Cancer Treat Rev*. 2010 Jun;36(4):286-97, doi:10.1016/j.ctrv.2010.02.004, Epub 2010 Mar 12

- Ernst et al. 2015 Ernst SA, Günther K, Frambach T, Zeeb H. Prenatal recruitment of participants for a birth cohort study including cord blood collection: results of a feasibility study in Bremen, Germany. *GMS Ger Med Sci.* 2015;13:Doc04 doi:10.3205/000208, urn:nbn:de:0183-0002088
- Fueller et al. 2014 Fueller E, Schaefer D, Fischer U, Krell PF, Stanulla M, Borkhardt A, Slany R. Genomic inverse PCR for exploration of ligated breakpoints (GIPFEL), a new method to detect translocations in leukemia. *PLoS One.* 2014 Aug 19;9(8):e104419, doi:10.1371/journal.pone.0104419. eCollection 2014
- Hauer et al. 2014 Hauer J, Borkhardt A, Sánchez-García I, Cobaleda C. Genetically engineered mouse models of human B-cell precursor leukemias. *Cell Cycle.* 2014;13(18):2836-46, doi:10.4161/15384101.2014.949137
- Hrušák et al. 2002 Hrušák O, Trka J, Zuna J, Poloučková A, Kalina T, Starý J. Acute lymphoblastic leukemia incidence during socioeconomic transition: selective increase in children from 1 to 4 years. *Leukemia.* 2002 Apr;16(4):720-5, doi:10.1038/sj.leu.2402422
- Kaatsch 2006 Kaatsch P. Time Trends of Childhood Cancer Incidence in Germany and total Europe. *Eur J Epidemiology.* 2006;21(1 Supplement):97
- Kaatsch und Spix 2014 Kaatsch P, Spix C, German Childhood Cancer Registry - Report 2013/14 (1980-2013). Institute of Medical Biostatistics, Epidemiology and Informatics (IMBEI) at the University Medical Center of the Johannes Gutenberg University Mainz, 2014
- Kawamoto et al. 2014 Kawamoto T, Nitta H, Murata K, Toda E, Tsukamoto N, Hasegawa M, Yamagata Z, Kayama F, Kishi R, Ohya Y, Saito H, Sago H, Okuyama M, Ogata T, Yokoya S, Koresawa Y, Shibata Y, Nakayama S, Michikawa T, Takeuchi A, Satoh H. Working Group of the Epidemiological Research for Children's Environmental Health. Rationale and study design of the Japan environment and children's study (JECS). *BMC Public Health.* 2014 Jan 10;14:25. doi:10.1186/1471-2458-14-25
- Kinlen 2012 Kinlen LJ. An examination, with a meta-analysis, of studies of childhood leukaemia in relation to population mixing. *Br J Cancer.* 2012 Sep 25;107(7):1163-8, doi:10.1038/bjc.2012.402, Epub 2012 Sep 6
- Krimsky 2010 Krimsky S. Combating the funding effect in science: What's beyond transparency. *Stanford Law and Policy Review.* 2010;21:81-101
- Laurier et al. 2014 Laurier D, Grosche B, Auvinen A, Clavel J, Cobaleda C, Dehos A, Hornhardt S, Jacob S, Kaatsch P, Kosti O, Kuehni C, Lightfoot T, Spycher B, Van Nieuwenhuysse A, Wakeford R, Ziegelberger G. Childhood leukaemia risks: from unexplained findings near nuclear installations to recommendations for future research. *J Radiol Prot.* 2014 Sep;34(3):R53-68, doi:10.1088/0952-4746/34/3/R53, Epub 2014 Jun 18

- Lausten-Thomsen et al. 2011 Lausten-Thomsen U, Madsen HO, Vestergaard TR, Hjalgrim H, Nersting J, Schmiegelow K. Prevalence of t(12;21) [ETV6-RUNX1]- positive cells in healthy neonates. *Blood*. 2011 Jan 6;117(1):186-9, doi:10.1182/blood-2010-05-282764, Epub 2010 Aug 16
- Lightfoot et al. 2016 Lightfoot T, Starr L, Erdmann F, Schüz J. Untersuchungen zum Zusammenwirken umweltbedingter Risikofaktoren mit genetischen und weiteren endogenen Faktoren bei der Entstehung von Leukämie im Kindesalter – Teilvorhaben 4: Pilotstudie zum Vergleich der Inzidenz von Leukämie im Kindesalter in verschiedenen Ländern – Vorhaben 3611S70028. Ressortforschungsberichte zur kerntechnischen Sicherheit und zum Strahlenschutz, BfS-RESFOR-115/16, 11. Nov. 2016, urn:nbn:de:0221-2016111114156
- Martin-Lorenzo et al. 2015 Martin-Lorenzo A, Hauer J, Vicente-Duenas C, Auer F, Gonzalez-Herrero I, Garcia-Ramirez I, Ginzler S, Thiele R, Constantinescu SN, Bartenhagen C, Dugas M, Gombert M, Schäfer D, Blanco O, Mayado A, Orfao A, Alonso-Lopez D, Rivas Jde L, Cobaleda C, Garcia-Cenador MB, Garcia-Criado FJ, Sanchez-Garcia I, Borkhardt A. Infection Exposure is a Causal Factor in B-cell Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia as a Result of Pax5-Inherited Susceptibility, *Cancer Discov*. 2015 Dec;5(12):1328-43, doi:10.1158/2159-8290.CD-15-0892, Epub 2015 Sep 25
- Matthes und Ziegelberger 2008 Matthes R, Ziegelberger G (eds.). Risk factors for childhood leukemia. Proceedings of an ICNIRP Workshop, Berlin, May 5-7, 2008. *Radiat Prot Dosimetry*. 2008;132(2):107-274 (special issue)
- McNally und Eden 2004 McNally RJ, Eden TO. An infectious aetiology for childhood acute leukaemia: a review of the evidence. *Br J Haematol*. 2004 Nov;127(3):243-63, doi:10.1111/j.1365-2141.2004.05166.x
- McNally et al. 2001 McNally R, Cairns DP, Eden OB, Kelsey AM, Taylor GM, Birch JM. Examination of temporal trends in the incidence of childhood leukaemias and lymphomas provides aetiological clues. *Leukemia*. 2001 Oct;15(10):1612-8
- Mori et al. 2002 Mori H, Colman SM, Xiao Z, Ford AM, Healy LE, Donaldson C, Hows JM, Navarrete C, Greaves M. Chromosome translocations and covert leukemic clones are generated during normal fetal development. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2002 Jun 11;99(12):8242-7, doi:10.1073/pnas.112218799, Epub 2002 Jun 4
- Murray et al. 2002 Murray L, McCarron P, Bailie K, Middleton R, Davey Smith G, Dempsey S, McCarthy A, Gavin A. Association of early life factors and acute lymphoblastic leukaemia in childhood: historical cohort study. *Br J Cancer*. 2002 Feb 1;86(3):356-61, doi:10.1038/sj.bjc.6600012

- NRC und IOM 2013 National Research Council (NRC) and Institute of Medicine (IOM). Design of the National Children's Study: A Workshop Summary. Washington (DC): National Academies Press (US); 2013 Aug 27, doi:10.17226/18386
- Parkin et al. 1998 Parkin DM, Kramarova E, Draper GJ, Masuyer E, Michaelis J, Neglia J, Qureshi S, Stiller CA (eds.). International Incidence of Childhood Cancer, Volume II. IARC Scientific Publications no. 144. International Agency for Research on Cancer, 1998, ISBN 978-92-832-2144-9
- Rudant et al. 2015 Rudant J, Lightfoot T, Urayama KY, Petridou E, Dockerty JD, Magnani C, Milne E, Spector LG, Ashton LJ, Dessypris N, Kang AY, Miller M, Rondelli R, Simpson J, Stiakaki E, Orsi L, Roman E, Metayer C, Infante-Rivard C, Clavel J. Childhood acute lymphoblastic leukemia and indicators of early immune stimulation: a Childhood Leukemia International Consortium study. *Am J Epidemiol.* 2015 Apr 15;181(8):549-62, doi:10.1093/aje/kwu298, Epub 2015 Mar 1
- Schmidt et al. 2012 Schmidt B, Schulz C, Moebus S, Seiwert M, Kolossa-Gehring M, Jöckel KH. Concept for a German national birth cohort for environmental health research. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz.* 2012 Jun;55(6-7):852-7, doi:10.1007/s00103-012-1484-5
- Schüz et al. 2016 Schüz J, Dasenbrock C, Ravazzani P, Rösli M, Schär P, Bounds PL, Erdmann F, Borkhardt A, Cobaleda C, Fedrowitz M, Hamnerius Y, Sanchez-Garcia I, Seger R, Schmiegelow K, Ziegelberger G, Capstick M, Manser M, Müller M, Schmid CD, Schürmann D, Struchen B, Kuster N. Extremely low-frequency magnetic fields and risk of childhood leukemia: A risk assessment by the ARIMMORA consortium. *Bioelectromagnetics.* April 2016;37(3): 183-189, doi: 10.1002/bem.21963
- Shah und Coleman 2007 Shah A, Coleman MP. Increasing incidence of childhood leukaemia: a controversy re-examined. *Br J Cancer.* 2007 Oct 8;97(7):1009-12, doi:10.1038/sj.bjc.6603946, Epub 2007 Aug 21
- SNF 2009 Schweizerischer Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung. Lehren aus dem Abbruch des NFS SESAM – Schlussbericht der Arbeitsgruppe „Lessons learned“ z. Hd. des Präsidiums des Forschungsrats. https://unigeschichte.unibas.ch/cms/upload/.../sesam_lessons_learned.pdf (zuletzt aufgerufen am 06.12.2017)
- Spix et al. 2008 Spix C, Eletr D, Blettner M, Kaatsch P. Temporal trends in the incidence rate of childhood cancer in Germany 1987-2004. *Int J Cancer.* 2008 Apr 15;122(8):1859-67, doi:10.1002/ijc.23281

- SSK 2008 Strahlenschutzkommission (SSK). Bewertung der epidemiologischen Ursachen zu Kinderkrebs in der Umgebung von Kernkraftwerken (KiKK-Studie). Stellungnahme der Strahlenschutzkommission, verabschiedet in der 227. Sitzung der SSK am 25./26.09.2008, Berichte der Strahlenschutzkommission: Heft 57, H. Hoffmann GmbH – Fachverlag, Berlin, 2008, ISBN 978-3-87344-147-7
- SSK 2011 Strahlenschutzkommission (SSK). Ionisierende Strahlung und Leukämieerkrankungen von Kindern und Jugendlichen (Überarbeitung des SSK-Bands 29). Stellungnahme der Strahlenschutzkommission mit wissenschaftlicher Begründung, verabschiedet in der 250. Sitzung der SSK am 29./30.09.2011. Veröffentlichungen der Strahlenschutzkommission, Band 69, Schnelle Verlag Berlin, 2012, ISBN 978-3-943422-10-8
- Stanulla et al. 2015 Stanulla M, Borkhardt A, Eckert C, Korbel J, Schrappe M, Yaspo ML, Franke A. Untersuchungen zum Zusammenwirken umweltbedingter Risikofaktoren mit genetischen und weiteren endogenen Faktoren bei der Entstehung von Leukämie im Kindesalter, Teilvorhaben 1; Pilotstudie: Sequenzierung und bioinformatische Auswertung – Vorhaben 3611S70014. Ressortforschungsberichte zur kerntechnischen Sicherheit und zum Strahlenschutz, BfS-RESFOR-103/15, 29. Jan. 2015, urn:nbn:de:0221-2015012912280
- Steliarova-Foucher et al. 2005 Steliarova-Foucher E, Stiller C, Lacour B, Kaatsch P. International Classification of Childhood Cancer, third edition. Cancer. 2005 Apr 1;103(7):1457-67, doi:10.1002/cncr.20910
- Wiemels 2012 Wiemels J. Perspectives on the causes of childhood leukemia. Chem Biol Interact. 2012 Apr 5;196(3):59-67, doi:10.1016/j.cbi.2012.01.007, Epub 2012 Feb 2
- Zeeb et al. 2016 Zeeb H, Günther K, Ernst S. Machbarkeitsstudie zum Aufbau einer Geburtskohorte und zur Überprüfung genetischer Prädisposition bei kindlichen Leukämien (prospektive Forschungsansätze) – Vorhaben 3611S70020. Ressortforschungsberichte zur kerntechnischen Sicherheit und zum Strahlenschutz, BfS-RESFOR-114/16, 9. Dez. 2016, urn:nbn:de:0221-2016120814182
- Ziegelberger et al. 2011a Ziegelberger G, Baum C, Borkhardt A, Cobaleda C, Dasenbrock C, Dehos A, Grosche B, Hauer J, Hornhardt S, Jung T, Kammertoens T, Lagroye I, Lehrach H, Lightfoot T, Little MP, Rossig C, Sanchez-Garcia I, Schrappe M, Schuez J, Shalapour S, Slany R, Stanulla M, Weiss W. Meeting report: Research recommendations toward a better understanding of the causes of childhood leukemia. Blood Cancer Journal. 2011; 1, e1, doi:10.1038/bcj.2010.1, Epub 2011 Jan 28

- Ziegelberger et al. 2011b Ziegelberger G, Dehos A, Grosche B, Hornhardt S, Jung T, Weiss W. Childhood leukemia – risk factors and the need for an interdisciplinary research agenda. *Prog Biophys Mol Biol*. 2011 Dec;107(3):312-4, doi:10.1016/j.pbiomolbio.2011.09.010, Epub 2011 Sep 19