

**HelmholtzZentrum münchen**

German Research Center for Environmental Health

Institut für Strahlenschutz



# Krebs im Kindesalter nach Strahlenexposition mit niedriger Dosis

Peter Jacob

Fachgespräch zur Vorstellung der vollständigen Beratungsergebnisse  
der Strahlenschutzkommission zur KiKK-Studie, 26.02.2009

# 1. Pränatale (*in utero*) Exposition

## 1.1 Relatives Risiko für Leukämie

### Oxford Survey for Childhood Cancer

Retrospektive Studie aller malignen Sterbefälle  
im Alter bis zu 15 Jahren im Zeitraum 1953 bis 1967 in England  
die kontaktiert werden konnten und für die ein gesundes Vergleichskind  
(Kontrolle) gleichen Alters, Geschlechts und Herkunftsgebiets  
identifiziert werden konnte

4771 Mortalitätsfälle durch Leukämie oder Lymphome

Exposition *in utero* durch Röntgenuntersuchung der Mutter  
bei 661 Leukämie und Lymphomfällen (13,8%)  
bei 483 Kontrollkindern (10,1%)  
mehr als 90% im dritten Trimester

Relatives Risiko nach Exposition *in utero*: 1,47 (95% KI: 1,32 - 1,64)  
d.h. bei Kindern mit Exposition *in utero* traten bei sonst gleichen  
Bedingungen 47% mehr Mortalitätsfälle durch Leukämie und Lymphome  
auf als bei Kindern ohne Exposition *in utero*

# 1. Pränatale (*in utero*) Exposition

## 1.1 Relatives Risiko für Leukämie

### NE US Maternity Hospitals

Studie von im Zeitraum 1947-1960 in 42 Entbindungskliniken im Nordosten der USA geborenen und gesund entlassenen Kindern (Einzelgeburten)

597 Mortalitätsfälle durch Leukämie  
im Alter unter 10 Jahre  
im Zeitraum 1947-1967  
14276 Kontrollkinder

Auswertung der Patientenakten: Exposition *in utero*  
falls Röntgenaufnahmen des Beckens, des Unterleibs, des Verdauungstraktes  
oder Röntgenkontrastdarstellungen im Unterleib der Mutter  
bei 14,4% der Leukämiefälle (96% davon im dritten Trimester)  
bei 9,4% der Kontrollkinder (94% davon im dritten Trimester)

Relatives Risiko nach Exposition *in utero*: 1,52 (95% KI: 1,18 - 1,95)  
adjustiert für Geburtsreihenfolge

# 1. Pränatale (*in utero*) Exposition

## 1.1 Relatives Risiko für Leukämie

### NE US Maternity Hospitals

Variable	Kategorie	Häufigkeit von Exposition <i>in utero</i> (%)	Leukämiemortalitätsrate (je 10000)
Geburtsreihenfolge	1	18,1	4,9
	2+	5,1	3,8
Rasse	Weiß	9,1	4,4
	Nicht-weiß	12,2	2,3
Geburtsgewicht	< 2,5 kg	8,1	2,5
	> 3,9 kg	11,1	5,5
Alter der Mutter	< 20	14,4	3,1
	>= 30	8,6	4,9
Geburtsjahr	1947-1950	9,9	5,2
	1958-1960	7,1	3,1

# 1. Pränatale (*in utero*) Exposition

## 1.1 Relatives Risiko für Leukämie

Referenz	Studie	Endpunkt	Relatives Risiko <sup>a)</sup>
Bithell und Stewart 1975	Oxford Survey for Childhood Cancer, 1953-1967	Leukämien und Lymphome, Mortalität	1,5 (1,3-1,6)
Monson und MacMahon 1984	NE US maternity hospitals 1947-1960 <sup>b)</sup>	Leukämien, Mortalität	1,5 (1,2-2,0)
Doll und Wakeford 1997	Meta-Analyse von 6 Kohortenstudien, außer LSS	Krebs und überwiegend Leukämie	1,2 (0,7-2,0)
Naumburg et al 2001	Schwedische Studie 1973-1989	Leukämie, Inzidenz	1,1 (0,9-1,5)
Shu et al 2002	US amerikanische Studie 1989-1953	Akute lymphatische Leukämie, Inzidenz	1,2 (0,8-1,7)
Roman et al 2005	United Kingdom Childhood Cancer Study, 1992-1996	Leukämie, Inzidenz	1,1 (0,8-1,5)
Wakeford 2008	Meta-Analyse, 32 Studien außer OSCC	Leukämie	1,3 (1,2-1,5)

a) Kinder mit Röntgenuntersuchungen relativ zu Kindern ohne Röntgenuntersuchungen

b) Zeitraum der Geburten

# 1. Pränatale (*in utero*) Exposition

## 1.2 Relatives Risiko für Krebs (alle Krebsarten)

### Oxford Survey for Childhood Cancer

Retrospektive Studie aller malignen Sterbefälle

im Alter bis zu 15 Jahren

im Zeitraum 1953 bis 1967 in England

die kontaktiert werden konnten und für die ein gesundes Vergleichskind (Kontrolle) gleichen Alters, Geschlechts und Herkunftsgebiets identifiziert werden konnte

3742 Mortalitätsfälle durch solide Tumoren

anderes Spektrum als bei Erwachsenen:

1332 ZNS Tumoren, 720 Neuroblastoma, 590 Wilms Tumoren

Exposition *in utero* durch Röntgenuntersuchung der Mutter

bei 520 der Fälle mit soliden Tumoren (13,9%)

bei 357 der Kontrollkinder (9,5%)

Relatives Risiko nach Exposition *in utero*: 1,47 (95% KI: 1,31 - 1,66)

nimmt mit zunehmenden Geburtsjahr ab (abnehmende Dosen)

# 1. Pränatale (*in utero*) Exposition

## 1.2 Relatives Risiko für Krebs (alle Krebsarten)

### NE US Maternity Hospitals

Studie von im Zeitraum 1947-1960 in 42 Entbindungskliniken im Nordosten der USA geborene und gesund entlassene Kinder (Einzelgeburten)

507 Mortalitätsfälle durch solide Tumoren  
im Alter unter 10 Jahre  
im Zeitraum 1947-1967  
14276 Kontrollkinder

Auswertung der Entbindungsakten: Exposition *in utero*  
falls Röntgenaufnahmen des Beckens, des Unterleibs, des Verdauungstraktes  
oder Röntgenkontrastdarstellungen im Unterleib der Mutter  
bei 11,8% der Fälle solider Tumoren  
bei 9,4% der Kontrollkinder

Relatives Risiko nach Exposition *in utero*: 1,27 (95% KI: 0,95 - 1,70)  
korrigiert für Geburtsreihenfolge

# 1. Pränatale (*in utero*) Exposition

## 1.2 Relatives Risiko für Krebs (alle Krebsarten)

Referenz	Studie	Endpunkt	Relatives Risiko <sup>a)</sup>
Bithell und Stewart 1975	Oxford Survey for Childhood Cancer, 1953-1967	Krebsmortalität	1,5 (1,3-1,6)
Monson und MacMahon 1984	NE US maternity hospitals 1947-1960 <sup>b)</sup>	Mortalität durch solide Tumoren	1,3 (1,0-1,7)
Bithell 1993	Meta-Analyse von 13 Studien außer OSCC	Leukämie und überwiegend Krebsmortalität	1,4 (1,2-1,5)

a) Kinder mit Röntgenuntersuchungen relativ zu Kindern ohne Röntgenuntersuchungen

b) Zeitraum der Geburten

Die relativen Risiken für Leukämie und für alle Krebsarten im Kindesalter nach Röntgenuntersuchung *in utero* sind vergleichbar groß

# 1. Pränatale (*in utero*) Exposition

## 1.3 Risiko-Koeffizienten

### Risiko-Koeffizienten

werden benötigt um Risiken durch verschiedene Dosen zu vergleichen  
geben das zusätzliche relative Risiko je Dosis an

Ein Risiko-Koeffizient von  $40 \text{ Gy}^{-1}$  bedeutet, dass  
eine Exposition mit  $0,01 \text{ Gy} = 10 \text{ mGy}$  eine zusätzlich relatives Risiko von  
 $0,4$ , d.h. ein relatives Risiko von  $1,4$  bewirkt

Zur Abschätzung von Risiko-Koeffizienten müssen Dosiswerte bekannt sein

Mangelnde Information über Fötusdosen bei Expositionen der Mutter in der  
Mitte des letzten Jahrhunderts

UNSCEAR (1972): Dosis pro Untersuchung

frühe 50<sup>er</sup> Jahre  $\approx 10 \text{ mGy}$

späte 50<sup>er</sup> Jahre  $\approx 5 \text{ mGy}$

60<sup>er</sup> Jahre: einige wenige mGy

sehr unterschiedliche Dosiswerte für die einzelnen Untersuchungen

# 1. Pränatale (*in utero*) Exposition

## 1.3 Risiko-Koeffizienten

Risiko-Koeffizienten für Krebs im Alter von bis zu 15 Jahren in dem OSCC:

Zeitraum der Mortalitätsdaten	Referenz für relatives Risiko	Referenz für Dosimetrie	Referenz für Risikokoeffizient	Risikokoeffizient (Gy) <sup>-1</sup>
1953-1972	Bithell und Stiller 1988	UNSCEAR 1972	Bithell und Stiller 1988	29 (17-44)
1953-1978	Bithell 1993	Mole 1990	Doll und Wakeford 1997	51 (28-76) <sup>a)</sup>
1958-1961	Mole 1990	Mole 1990	Wakeford und Little 2003	38 (7-79)
1953-1972	Bithell und Stiller 1988	Mole 1990	Wakeford und Little 2003	13

<sup>a)</sup> Die Autoren geben Argumente, warum dieser Risikokoeffizient wahrscheinlich erheblich zu hoch ist

# 1. Pränatale (*in utero*) Exposition

## 1.3 Risiko-Koeffizienten

Im Alter von unter 5 Jahren wurde das relative Krebsrisiko in den OSCC Daten um ca. 10% höher als im Alter von bis zu 15 Jahren abgeschätzt

Muirhead and Kneale *J Radiol Prot* **9**, 209-212 (1989)

Insgesamt geht die SSK davon aus, dass

i) die OSCC Daten einen Risiko-Koeffizienten

für Krebs (alle Krebsarten) und speziell auch für Leukämie im Alter unter 5 Jahren nach Strahlenexposition *in utero* bei  $40 \text{ Gy}^{-1}$  liegt

und Risiko-Koeffizienten  $> 80 \text{ Gy}^{-1}$  sehr unwahrscheinlich sind

ii) die Ergebnisse des OSCC

durch viel andere Fall-Kontrollstudien bestätigt wurden

tendenziell etwas höher sind als Ergebnisse von Kohortenstudien

## 2. Daten der Atombombenüberlebenden von Hiroshima und Nagasaki

### Alter 0-15 Jahre:

Kohorte von 1263 Kindern, exponiert *in utero*

Unter 753 Kindern mit Fötusdosen > 10 mSv:

2 solide Tumoren (niedriger als, aber kompatibel mit OSCC)

kein Leukämiefall (nicht kompatibel mit OSCC)

Yoshimoto et al. *Lancet* **2**, 665-669 (1988); Doll and Wakeford *Brit J Radiology* **70**, 130-139 (1997)

### Alter 15 Jahre:

Referenz	Alter bei Exposition	Endpunkt	Risikoeffizient (Gy) <sup>-1</sup>
Preston 2008	<i>in utero</i>	Solide Tumoren	12
Preston 2008	0-6 years	Solide Tumoren	6
BEIR VII (2006)	10 years	Leukämie	20

Preston et al. *J Natl Cancer Inst* **100**, 428-436 (2008)

National Research Council *BEIR VII Phase 2* National Academies Press (2006)

## 3. Exposition im Kindesalter

### 3.1 Externe Exposition

#### US amerikanische Studie von Leukämien 1989 bis 1993

Retrospektive Studie

aller Fälle akuter lymphatischer Leukämie unter 15 Jahren

1811 Fälle und entsprechende Zahl von Kontrollkindern

Relatives Risiko nach postnataler Röntgenuntersuchung:

für 0-15 Jahre: 1,1 (95%KI: 0,9-1,2)

für 0-5 Jahre: 1,0 (95%KI: 0,8-1,3)

### 3. Exposition im Kindesalter

#### 3.1 Externe Exposition

Referenz	Studie	Endpunkt	Relatives Risiko <sup>a)</sup>
Shu et al 2002	US amerikanische Studie 1989-1993	ALL-Inzidenz 0-14 Jährige	1,1 (0,9-1,2)
Shu et al 2002	US amerikanische Studie 1989-1993	ALL-Inzidenz 0-5 Jährige	1,0 (0,8-1,3)
Meinert et al 1999	Deutsche Studie 1980-1994	Leukämie-Inzidenz 0-14 Jährige	0,8 (0,7-0,9)
Infante-Rivard 2003	Kanadische Studie 1973-1998	Leukämie Inzidenz <sup>b)</sup>	1,5 (1,1-2,0) <sup>c)</sup>
Meinert et al 1999	Deutsche Studie 1980-1994	Inzidenz solider Tumoren 0-14 Jährige	0,8 (0,6-1,0)

a) Kinder mit Röntgenuntersuchungen relativ zu Kindern ohne Röntgenuntersuchungen

b) 0-9 Jährige für 1980-1993, 0-14 Jährige für 1994-1998

c) für 2 oder mehr Röntgenaufnahmen, adjustiert für Alter der Mutter und Art der Schulbildung

## 3. Exposition im Kindesalter

### 3.1 Externe Exposition

Kenntnisstand geringer als Kenntnis für Expositionen *in utero*

Es gibt keine Hinweise darauf, dass  
das relative Krebs- oder Leukämierisiko im Kindesalter nach postnataler  
Exposition höher ist als nach Exposition *in utero*  
das relative Krebs- oder Leukämierisiko im Alter 0-4 Jahre nach  
postnataler Exposition höher ist als im Alter 0-15 Jahren ist

## 3. Exposition im Kindesalter

### 3.2 Radonexposition

Fall-Kontrollstudie basierend auf dänischem Krebsregister 1968-1994

1153 Fälle von Leukämien (einschließlich 860 ALL Fälle)

Relatives Risiko 1,56 (95%KI: 1,05-2,30) für einen Unterschied der zeitintegrierten Radonkonzentration von  $10^3$  Jahren  $\text{Bq m}^{-3}$

Raaschou-Nielsen et al *Epidemiology* **19**, 536-543 (2008)

Ökologische Studie in Frankreich: Signifikanter Zusammenhang von Radonkonzentration in Innenräumen und Inzidenz akuter myeloischer Leukämie Evrard et al *Health Phys* **90**, 569-579 (2006)

Kein Zusammenhang wurde in englischen und in US amerikanischen Fall-Kontrollstudien gefunden

Cartwright et al *Brit J Cancer* **86**, 1721-1726 (2002); Lubin et al *J Natl Cancer Inst* **90**, 294-300 (1998)

# Krebs im Kindesalter nach Strahlenexposition mit niedriger Dosis

## Zusammenfassung

Große Anzahl von Studien zum Krebs (alle Krebsarten) und insbesondere Leukämie im Kindesalter nach Strahlenexposition *in utero*. Die Ergebnisse sind konsistent, Dosisabschätzungen sind allerdings unsicher

Es gibt keine Hinweise auf

- i) deutlich höheres relatives Risiko im Alter unter 5 Jahren im Vergleich zum mittleren relativen Risiko während der Kindheit
- ii) höheres Risiko durch postnatale Expositionen als durch Expositionen *in utero*
- iii) höheres Risiko durch Alphastrahlenexposition (Radon) bei gleicher Äquivalentdosis wie durch externe Exposition

# Krebs im Kindesalter nach Strahlenexposition mit niedriger Dosis

## Zusammenfassung

Insgesamt nimmt die SSK für ihre Stellungnahme an:

- i) Risikokoeffizienten für Krebs und auch für Leukämie  
im Alter von unter 5 Jahren  
nach externer Strahlenexposition *in utero* und auch postnatal  
in der Größenordnung von  $40 \text{ Gy}^{-1}$  (mit einem oberen Schätzwert von  $80 \text{ Gy}^{-1}$ )
- ii) Diese Risikokoeffizienten sind eher etwas höher als es der gegenwärtige  
Kenntnisstand ausdrückt

Demnach bewirkt eine externe Strahlenexposition von 10 mGy ein relatives Risiko von 1,4 (oberer Schätzwert 1,8)