

Assessment of the findings from a childhood brain cancer cluster analysis in Switzerland¹

Lothar Aicher & Martin F. Wilks,
Swiss Centre for Applied Human Toxicology (SCAHT)

Zusammenfassung

Konstantinoudis G et al. (2020a) haben eine retrospektive Kohortenstudie in der Schweiz durchgeführt, wonach das relative Risiko für Hirntumore bei Kindern im nördlichen Teil des Kantons Zürich und in der Region Seeland des Kantons Bern im Vergleich zum landesweiten Durchschnitt erhöht ist.

Das Bundesamt für Gesundheit (BAG) hat das Schweizerische Zentrum für Angewandte Humantoxikologie (Swiss Centre for Applied Human Toxicology, SCAHT) beauftragt, ein Expertengremium zur Bewertung der Stärken und Schwächen dieser Studie einzusetzen. Der Auftrag umfasste auch eine Beurteilung der angewandten statistischen Methoden und eine Einschätzung der Wahrscheinlichkeit, dass weitere, in der Studie nicht berücksichtigte potenzielle Risikofaktoren die Ergebnisse beeinflussen. Das Expertengremium sollte auch Empfehlungen zu Massnahmen abgeben, die zur Überprüfung der Studienergebnisse und/oder zur Erforschung ihrer Ursachen sowie zur besseren Beurteilung ähnlicher Gesundheitsfragen in der Zukunft beitragen könnten.

Das SCAHT setzte ein multidisziplinäres Expertengremium mit Fachpersonen aus den Bereichen Neuroonkologie bei Erwachsenen, Neurologie und Neurochirurgie, pädiatrische Onkologie, Umweltepidemiologie und medizinische Statistik ein. Dieses Gremium kam zum Schluss, dass die Autorinnen und Autoren eine gut aufgebaute epidemiologische Studie durchgeführt und bekannte Störfaktoren wie demografische Aspekte und Lebensumstände sorgfältig berücksichtigt, erfasst und bereinigt hatten. Die Neuheit der Studie besteht darin, dass kleinräumige Analysen von Krankheitsclustern auf einem 1 km²-Raster durchgeführt wurden. Solche kleinräumigen Clusteranalysen sind geeignet, um stark lokalisierte Effekte im Zusammenhang mit Schadstoffen aus Punktquellen zu erkennen. Bei seltenen Krankheiten wie Hirntumoren bei Kindern ist die Streuung der Stichproben in kleinen Gebieten jedoch sehr gross, und es besteht die Gefahr, dass selbst kleinste Unterschiede in den Fallzahlen zwischen den Clustern zu falsch positiven Ergebnissen führen, also das Vorhandensein eines Hochrisikoclusters suggerieren, obwohl es sich in Wirklichkeit nur um ein zufälliges Ereignis handelt. Daher haben die Autorinnen und Autoren zur Analyse die Bayes'sche Statistik angewandt, die sich am besten dazu eignet, Zufallsschwankungen auszugleichen und falsch positive Ergebnisse zu vermeiden.

Insgesamt ist sich das Expertengremium einig, dass die erfassten räumlichen Cluster mit Vorsicht zu interpretieren sind, da die Studie, wenn überhaupt, nur geringe räumliche

¹ https://www.bag.admin.ch/dam/bag/de/dokumente/chem/expertenbericht-hirntumoren-bei-kindern/abschlussbericht-expertengruppe.pdf.download.pdf/Abschlussbericht_Expertengruppe.pdf
Zusammenfassung übersetzt durch BAG

Variationen zeigt und die Effekte angesichts der Zeitpunkte der Wohnortbefragung nicht sehr robust waren. Weitere Unsicherheiten ergeben sich aus dem Umstand, dass es bei der histopathologischen Beurteilung von Hirntumoren eine hohe Variabilität und eine relativ geringe Beobachterübereinstimmung gibt. Die Zusammenfassung verschiedener Hirntumor-Subtypen zu einer einzigen Gruppe durch Konstantinoudis G et al. (2020a) macht es schwierig, zuverlässige Schlussfolgerungen zur Entwicklung verschiedener Hirntumor-Subtypen und deren Verlauf zu ziehen. Zudem bleibt unbekannt, ob die Hirntumor-Cluster bei Kindern eine Häufung verschiedener Krebs-Subtypen mit unterschiedlichen Ursachen darstellen. Ausserdem werden Jugendliche zwischen 16 und 19 Jahren nicht landesweit im Kinderkrebsregister (KiKR) erfasst, was bedeutet, dass die Fälle in verschiedenen Gebieten unterschiedlich erhoben werden. Das Expertengremium sieht den Mehrwert der Studie von Konstantinoudis G et al. (2020a) darin, dass sie das Bewusstsein für potenziell problematische Standorte schärft und die Expertinnen und Experten für öffentliche Gesundheit auf Gebiete und Gesundheitsfragen aufmerksam macht, die weiter erforscht werden sollten.

Konstantinoudis G et al., 2020a entwickelten Hypothesen zu den Ursachen der räumlichen Hirntumor-Muster und untersuchten die modellierte Umgebungsluft-Konzentration von Stickstoffdioxid (NO₂), die modellierte Exposition gegenüber ionisierender Hintergrundstrahlung, die gebietsbezogene sozioökonomische Stellung, die Sprachregion, die Dauer der allgemeinen Krebserfassung im Kanton in Jahren und den Urbanisierungsgrad als potenzielle Risikofaktoren. Mit diesen Kovariaten liessen sich die beobachteten räumlichen Unterschiede in der Krankheitsinzidenz nicht vollständig erklären. Das Expertengremium prüfte weitere in der wissenschaftlichen Literatur beschriebene potenzielle Risikofaktoren und stellte fest, dass die einzigen eindeutig nachgewiesenen Risikofaktoren für Hirntumore im Kindesalter die Exposition gegenüber ionisierender Strahlung und vererbte genetische Veränderungen sind. Das Expertengremium hält es für unwahrscheinlich, dass iatrogene oder diagnostische Strahlung die räumlichen Häufungen von Hirntumoren bei Kindern erklärt, kann aber genetische Veränderungen als Ursache nicht ausschliessen, da diese im KiKR nicht systematisch erfasst werden. Zu weiteren Faktoren mit unsicheren, umstrittenen oder unbewiesenen Auswirkungen auf das Hirntumor-Risiko gehören erworbene genetische Veränderungen aufgrund der Exposition gegenüber Chemikalien, einschliesslich Pestiziden. Das Expertengremium konnte in der wissenschaftlichen Literatur keine eindeutige Evidenz dafür finden, dass die Exposition gegenüber Pestiziden in einem kausalen Zusammenhang mit Hirntumoren bei Kindern steht. Die meisten epidemiologischen Studien konzentrieren sich auf Erwachsene und berufliche Expositionen sowie auf Chemikalien, die in der Schweiz nicht mehr vermarktet oder bald verboten werden. Zudem gab es in den meisten Studien kein Monitoring der individuellen Exposition, was für die Bewertung des Gesundheitsrisikos entscheidend wäre. Das Expertengremium anerkennt, dass Konstantinoudis G et al. (2020a) ein erhöhtes Hirntumor-Risiko bei Kindern in zwei Gebieten mit intensiver Landwirtschaft beschrieben haben, stellt jedoch fest, dass dies ein Zufall sein könnte, da für andere landwirtschaftliche Gebiete in der Schweiz kein erhöhtes Risiko beobachtet wurde. Das Expertengremium argumentiert, dass es ohne weitere Hinweise auf eine mögliche Punktquellenkontamination in den betroffenen Clustern oder

eine Priorisierung der zu prüfenden Chemikalien aufgrund von Hypothesen nicht möglich ist, die chemische Belastung als Risikofaktor zu untersuchen, da die Bevölkerung täglich Tausenden von Chemikalien ausgesetzt ist. Das Expertengremium betonte, dass – selbst wenn eine clusterspezifische chemische Kontamination in der Umwelt nachgewiesen werden könnte – eine rückwirkende individuelle Expositionsbeurteilung aufgrund fehlender Daten schwierig, wenn nicht gar unmöglich wäre.

Insgesamt sieht das Expertengremium keinen Bedarf für weitere kurzfristige Massnahmen, da das räumliche Datensignal relativ schwach ist und die Clustereffekte angesichts der Zeitpunkte der Wohnortbefragung nicht sehr robust waren. Kurzfristig besteht auch keine Möglichkeit zur weiteren Untersuchung potenzieller Risikofaktoren. Weitere Untersuchungen zu diesem Thema würden eine grössere Patientenkohorte und genaue Expositionsdaten erfordern. Für die Erhebung von prospektiven Expositionsdaten wären erhebliche Ressourcen nötig. Dies ist kostspielig, würde eine Rekrutierung über mehrere Jahre hinweg erfordern und keine zeitnahen Ergebnisse liefern. Angesichts des schwachen räumlichen Datensignals und der damit verbundenen Unsicherheiten erscheint es unverhältnismässig, einen solchen Aufwand für nur eine spezifische Forschungsfrage zu betreiben. Anders sähe es aus, wenn es in der Schweiz eine gross angelegte prospektive Kohortenstudie mit Biobanking gäbe. Mit der systematischen Erfassung von Krankheitsinformationen und der Sammlung von bevölkerungsbezogenen Bioproben könnte man auch retrospektiv Chemikalien in menschlichen Körperflüssigkeiten und Geweben nachweisen und Ursache-Wirkungs-Zusammenhänge prüfen.

Daher empfiehlt das Expertengremium die Durchführung eines gross angelegten Human-Biomonitorings und – falls die Pestizidexposition ein spezifisches Problem darstellt – die Einführung eines Pestizid-Meldesystems, um Fragen der öffentlichen Gesundheit in Zukunft besser klären zu können. Das Expertengremium empfiehlt ferner die Mitwirkung der Schweiz bei gross angelegten internationalen Forschungsprojekten, um genügend Patienten-, Krankheits- und Expositionsdaten für statistische Analysen zu erhalten und so die grundlegenden Herausforderungen bei der Erforschung einer seltenen Krankheit in kleinen Populationen wie der Schweizer Bevölkerung zu überwinden. Da die Ursachen für ZNS-Krebs bei Kindern weitgehend unbekannt sind, rät das Expertengremium, die Erforschung der Pathomechanismen zu verstärken, um die Ätiologie von Hirntumoren im Kindesalter besser zu verstehen. Auf nationaler Ebene empfiehlt das Expertengremium, die Machbarkeit einer weiteren Optimierung des KiKR zu prüfen. Optimierungspotenzial scheint es zu geben im Hinblick auf die Harmonisierung der Sprache für die Krebsklassifikation, die systematische Erfassung erblicher genetischer Veränderungen, eine zusätzliche molekulare Profilierung nach dem neuesten Stand der Technik, insbesondere die Erstellung von DNA-Methylierungsprofilen und die Verfolgung von Verlagerungsmustern.