

CHRISTIAN-ALBRECHTS-UNIVERSITÄT ZU KIEL

II. Medizinische Klinik und Poliklinik

im Städtischen Krankenhaus Kiel (Direktor: Prof. Dr. H. Löffler)

Prof. Dr. med. W. Gaßmann



Herrn Dr. Knobling
Umweltministerium
Postfach 6209

24149 Kiel

24116 Kiel, den 16. Oktober 1996
Chemnitzstrasse 33

Tel: 0431 / 1697-(0)287

Fax: 0431 / 1697-287

Sekr.: 0431 / 1697-508

w.gassmann@med2.uni-kiel.de

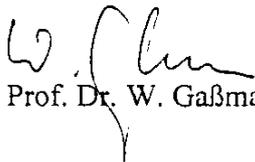
Fax: 988- 7239

Anhang/Appendix Y

Sehr geehrter Herr Dr. Knobling!

Als Anlage sende ich Ihnen die gewünschte Stellungnahme.

Mit freundlichen Grüßen


Prof. Dr. W. Gaßmann

1) Kopie an Geschäftsstelle
des v.a.m. Fachbereiches
der FKSt

2) 8.2.2002.6.6. Kin 27/11.

200 Seite 8 an Beirat 27/11.

Welche hämatologischen Neoplasien können durch radioaktive Strahlung ausgelöst werden?

Stellungnahme vom 14.10.96

Abkürzungsverzeichnis:

ALL	akute lymphatische Leukämie
AML	akute myeloische Leukämie
CLL	chronische lymphatische Leukämie
CML	chronische myeloische Leukämie
MDS	Myelodysplastisches Syndrom
MPS	Myeloproliferatives Syndrom

Prof. Dr. Helmut Löffler
Prof. Dr. Winfried Gaßmann
II. Medizinische Universitätsklinik
im Städtischen Krankenhaus
Chemnitzstraße 33
24116 Kiel

Die gestellte Frage muß man vor dem gegebenen Hintergrund bezüglich der Strahlendosis präzisieren. Wenn es um Umwelttoxene wie zum Beispiel eine eventuelle Strahlenbelastung durch ein Kernkraftwerk oder durch Röntgen-Diagnostik geht, darf man sicher davon ausgehen, daß die gesamte unbemerkt erlittene Strahlenbelastung nicht höher sein kann als in 1.500 Meter Entfernung vom Explosionsort der Atombomben von Hiroshima und Nagasaki, wo die Strahlendosis bei etwa 1 Sievert (=1.000 Milli-Sievert) oder 1 Gray lag. Absolut tödlich war eine Dosis von 5-6 Sievert. Von den Opfern mit 4 Sievert haben etwa 50% überlebt.

Was bei den höheren Dosen über 1.000 mSv passiert, kann letztlich niemand genau sagen; selbst in Hiroshima und Nagasaki gab es nur wenige, die diese Dosen überlebt haben. Für die Dosen darunter haben wir dagegen viele Daten.

Zusammenfassung: Durch radioaktive Strahlung bis 1.000 mSv (entspricht etwa einem Abstand von 1.5 km vom Atombomben-Explosionsort) können ausgelöst werden:

- akute myeloische Leukämien
- Myelodysplasien
- chronische myeloische Leukämien (kleiner Restzweifel, ob dies stimmt; siehe Nagasaki-Daten und Daten nach Strahlentherapie; nur bei KKW-Arbeitern scheinen die Daten einigermaßen sicher; offenbar lange Latenz)
- Für Lymphknoten-Krebserkrankungen sind die Daten einer Induktionsfähigkeit durch Strahlung im oben genannten Dosisbereich sehr dünn.
- Gleiches gilt für das Plasmozytom.
- Unabhängig von der hier gestellten Frage bleibt festzustellen: Die Induktion solider Tumoren durch ionisierende Strahlung ist ein um eine ganze Größenordnung bedeutenderes Problem als die Frage, ob und welche Leukämien durch sie ausgelöst werden. Grund dafür ist, daß eine 50%ige Risikoerhöhung für Brustkrebs wegen der Häufigkeit dieses Tumors zu viel mehr strahleninduzierten Erkrankungsfällen führt als eine 1000%ige Erhöhung des Leukämierisikos.

Nicht oder nur in seltenen Einzelfällen ausgelöst werden durch die genannten Dosen

- akute lymphatische Leukämien
- chronische lymphatische Leukämien
- myeloproliferative Syndrome (Polyzythämia vera, megakaryozytäre Myelose etc.)

Zusammenfassung Nach Strahlenexposition aus medizinischen Gründen werden folgende Leukämien gehäuft beobachtet: akute myeloische Leukämien, myelodysplastische Syndrome und seltener chronische myeloische Leukämien. Chronische lymphatische und akute lymphatische Leukämien werden nach Strahlentherapie nicht gehäuft beobachtet. Gleiches gilt für die Krankheiten aus dem Formenkreis der myeloproliferativen Syndrome.

Streustrahlung
200-1.000 mSv
in 4 - 12 Wochen

Die Strahlendosis liegt für das Knochenmark bei z.B. bei einer Strahlentherapie wegen eines Morbus Hodgkin im Bestrahlungsfeld bei 40 Gy. Die Regionen bis knapp 3 cm außerhalb des Feldes erhalten 20 bis 6% der Dosis. Für die weiter entfernten Regionen (Kopf Füße) liegt die Dosis bei 0,5 bis 1% in 4 bis 12 Wochen. Bei den Thorotrast-Opfern erfolgt die Bestrahlung über Jahre durch das inkorporierte radioaktive Kontrastmittel.

Für die Strahlentherapie gehen wir davon aus, daß nur die Streustrahlung Leukämien und ähnliches auslösen kann. Im eigentlichen Strahlenfeld ist die Dosis so hoch, daß die Zellen der Blutbildung nicht überleben können. Für die Leukämieentstehung ist einerseits ein sehr schwerer Zellkern-Schaden erforderlich; andererseits muß die Zelle aber überleben können, damit sie überhaupt zu einer Leukämiezelle werden kann.

Veröffentlichungen zur Zahl beobachteter Leukämien und verwandter Krankheiten nach Bestrahlung aus medizinischen Gründen

Röntgendiagnostik Tb 6.285 Tuberkulose-Patienten mit vielen Röntgendurchleuchtungen (mittlere Zahl 77 Untersuchungen). Mittlere Ösophagusdosis 0,8 Gy. 17 Leukämien, keine CLL. Mittlere Zeit 24 Jahre. Davis: Cancer Res 49: 6130, 1989.

Herzfehler 4891 Kinder mit angeborenem Herzfehler und Herz-Katheter-Untersuchung von 1946-1968. 5 Krebstodesfälle, bei 4,8 erwarteten, darunter 3 Leukämien. Mittlere Beobachtungszeit 13 Jahre. Spengler: Pediatrics 71: 235, 1983.

Thorotrast-Katastrophe Dänemark 1003 Menschen (25% waren Kinder und junge Erwachsene bis 25 Jahre); mittlere kumulative KM-Dosis (erreicht erst nach Jahrzehnten) 1,34 Gy. 16 AML, 7 MDS (kumulative Häufigkeit 7,6% nach 8-40 Jahren. Leukämierisiko 10-fach erhöht. 1 ALL, 1 CML, 3 Non-Hodgkin-Lymphome, 1 Morbus Hodgkin, 2 Plasmozytome. ALL- und CLL-Raten sind nicht höher als zu erwarten. 86% Krebsfälle (meist Leber und andere Tumoren) nach 50 Jahren. Andersson: J. Nat. Cancer Inst. 84: 1318, 1992 sowie Rad. Research 134:224, 1993 und 137: 262, 1994.

Deutschland: 2326 Menschen: 35 Myeloische Neoplasien (AML, MDS, MPS) ("die meisten AML, einige CML"), 3 CLL, 2 Morbus Hodgkin, 16 NHL, 5 multiple Myelome, 525 solide Tumoren. Leukämierisiko 10-fach erhöht; Risiko für CLL, Morbus Hodgkin und Non-Hodgkin-Lymphome nicht erhöht; Plasmozytome 3-fache Rate. Van Kaick J Rad Research 32 Suppl2:34, 1991 und The Radiobiology of Radium and Thorotrast (Urban und Schwarzenberg 1986) Seite 114.

Japan: 261 Menschen; Quotienten aus beobachteten und erwarteten Fällen: lymphatische Leukämien 1/0,9; andere Leukämien 16/7,4 (2,2-faches Risiko). Weniger lymphatische Neoplasien als erwartet. Beobachtungszeit Jahrzehnte. Mori: The Radiobiology of Radium and Thorotrast (Urban und Schwarzenberg 1986) Seite 123.

Radium 224 217 Kinder und 708 Erwachsene. 49 Fälle von Knochenkrebs. 1 Leukämie bei den Kindern und 5 bei den Erwachsenen. Spiess: Health Phys. 19: 713, 1970.

Morbus Hodgkin	<p>Deutsche Hodgkin-Studie für Kinder: 667 Kinder, alle mit Chemo- und Strahlentherapie. Leukämierisiko und Risiko verwandter Krankheiten unter 0,4% nach 15 Jahren (1 MDS, 4 AML). Kein ALL-Fall. Mittlere Beobachtungszeit: 9 Jahre. Professor Dr. Schellong, Münster.</p> <p>Deutsche Hodgkin-Studie für Erwachsene: 2.500 Patienten etwa 70% mit Strahlentherapie, etwa 80% mit Chemotherapie. Leukämierate etc. aller Patienten unter 1% nach 8 Jahren, keine ALL, keine CLL. Mittlere Beobachtungszeit etwa 6 Jahre. Professor Dr. Diehl, Köln, Professor Dr. Gaßmann, Kiel.</p> <p>1152 Patienten (davon 839 bestrahlt): 9 AML, 8 NHL, 51 solide Tumoren. Keine ALL, keine CLL (Norwegen). Mittlere Beob. Zeit: 9 Jahre. Abrahamsen: J Clin Oncol 11:255, 1993</p> <p>734 nur bestrahlte Patienten: keine Leukämie bei den nur bestrahlten. Mittlere Beobachtungszeit 6.7 Jahre. Great Britain. Prior: Brit J Cancer 58:512, 1988.</p> <p>1507 Patienten (714 nur bestrahlt): 28 AML, 1 andere Leukämie; kein MDS, kein MPS. Nur bestrahlte: 2 Leukämien. Stanford. Tucker: New Engl. J. Med. 318:76, 1988.</p> <p>14788 nur bestrahlte Hodgkin-Patienten: 15 AML. Lavey: Cancer 66:80, 1990.</p> <p>863 nur bestrahlte Patienten: keine Leukämie bei den nur bestrahlten. Beobachtungszeit 2-20 Jahre. Devereux: Brit Med J 301:1077, 1990.</p> <p>29552 Patienten (wie viele nur bestrahlt?). Case control study. 132 AML, 4 ALL, 11 MDS, 2 CML, 2 CLL. Bestrahlung zusätzlich zur Chemotherapie erhöht die Leukämierate nicht. Kaldor: New Engl J Med 322:7, 1990.</p> <p>552 nur bestrahlte Patienten. 1 Leukämie (0,3 erwartet). Mittlere Zeit 9 Jahre. van Leeuwen: J Clin Oncol 12:312, 1994</p>
Morbus Bechterew	<p>Der Morbus Bechterew ist eine sehr schmerzhaft, stark behindernde Gelenkerkrankung, die auch mit ionisierender Bestrahlung behandelt werden kann.</p> <p>14.111 bestrahlte Patienten: 31 Leukämien, 4,79 mal so viele wie erwartet. 17 AML, 2 ALL, 3 CML, 2 CLL, 3 nicht spezifiziert lymphatisch, 4 nicht spezifiziert myeloisch, 5 nicht spezifiziert. 5 x Morbus Hodgkin; 16 x Non-Hodgkin-Lymphome, 2,24 mal so viel wie erwartet; 8 x multiples Myelom (1,72-fache Zahl). Alle Krebserkrankungen zusammen 397 Fälle, 1,55 mal so viele wie erwartet. Mortalitäts-Daten. Smith: Brit. Med. J. 284: 449, 1982 und Darby: Br. J. Cancer 55: 179, 1987.</p>
Gynäkologische Blutung	<p>4483 bestrahlte Patienten. 34 Leukämien (17,3 erwartet). 7 CML, 13 akute Leukämien (ohne nähere Angabe), 9 CLL (4,3 erwartete CLL). Mittlere Beobachtungszeit 26 Jahre. Inskip: Rad Res 122:107, 1990.</p> <p>9770 Frauen mit Bestrahlung bei gutartigen Uterusleiden, 3185 gleichartige Patienten ohne Strahlenbehandlung. Leukämierisiko um 70% erhöht auf der Basis von US-Mortalitätsraten. Beteiligt: CML, akute Leukämien. Relatives Risiko für die CLL 1.1 (Konfidenzintervall: 0,5-3,0); gleiche Rate auch für unbestrahlte Patienten (New England und New York State). Inskip Rad Research 135: 108, 1993</p>
Gebärmutterhalskrebs	<p>7.694 bestrahlte Patienten. 9 Leukämien (erwartet 3,5); keine Spezifizierung. Mittlere Zeit: minimal 6 Jahre. Arai: Cancer 67:398, 1991</p>

	82.616 Patienten: 88 AML (1.3-faches Risiko), 18 CLL (22.3 erwartet), 10 andere Leukämien (8.9 erwartet) ohne Spezifizierung. Boice: J. National Cancer Inst. 74: 955, 1985
Brustkrebs	1116 bestrahlte Patienten mit Brustkrebs: 4x AML, 2xCLL (0,5 CLL erwartet); keine CML, MPS. Mittlere Beobachtungszeit: etwa 7 Jahre. USA. Fisher: J Clin Oncol 3:1640, 1985.
Hodenkrebs	332 nur bestrahlte Patienten: 9 Solide Tumoren, keine Leukämien. Mittlere Beobachtungszeit: 5 Jahre. Bokemeyer: J Clin Oncol 11:1703, 1993 699 bestrahlte Patienten ohne Chemotherapie: 3 Leukämien (0,58 erwartet). Mittlere Zeit 7,7 Jahre. Van Leeuwen: J Clin Oncol 11: 415, 1993.

Anhang/Appendix Y MEDIZINISCHE STRAHLENBELASTUNG SPEZIELL BEI KINDERN

Kinder-Daten	In den oben aufgeführten Studien über äußerst intensive Röntgen-Diagnostik und bei den Thorotrast-Opfern sind Kinder eingeschlossen. An dieser Stelle sollen die Studien besprochen werden, die sich speziell mit bestrahlten Kindern befaßt haben.
Morbus Hodgkin Deutschland	Deutsche Hodgkin-Studie für Kinder: 667 Kinder, alle mit Chemo- und Strahlentherapie. Leukämierisiko und Risiko verwandter Krankheiten unter 0,4% nach 15 Jahren (1 MDS, 4 AML). Kein ALL-Fall. Mittlere Beobachtungszeit: 9 Jahre. Professor Dr. Schellong, Münster.
Morbus Hodgkin International	1.380 Kinder: 24 AML, 1 CML, 1 ALL. <u>56 solide Tumoren</u> . Mediane Beobachtungszeit 11.4 Jahre. 952 Kinder hatten eine Strahlentherapie plus eine Chemotherapie erhalten. In der nur bestrahlten Gruppe (317 Kinder) sind keine Leukämien aufgetreten. Bhatia New Engl. J. Med. 334: 745, 1996.
Morbus Hodgkin New York	320 Kinder: 5 AML, keine ALL, <u>10 solide Tumoren</u> . Keine Leukämien bei den 145 Kindern, die nur bestrahlt worden waren. Mediane Beobachtungszeit für die nur bestrahlten 10 Jahre, für die chemotherapierten 8 Jahre.. Kushner Cancer 62: 1364, 1988.
Thymusbestrahlung	1201 Mädchen: 3.6-faches Brustkrebsrisiko. Streustrahlung: 690 mSv. Keine Angaben zu Leukämien. Hildreth: New Engl. J. Med. 321: 1281, 1989.
Sarkome, USA	1.770 Patienten mit Chemo- und Strahlentherapie. 5 AML, 9 Sarkome, plus selteneres, keine ALL. Mittlere Beobachtungszeit 8 Jahre. Heyn: J Clin Oncol 11: 262, 1993.
Sarkome, New York	210 Kinder, alle mit Strahlen- und Chemotherapie; mediane Beobachtungszeit 9.7 Jahre. 3 AML, keine ALL, 4 solide Tumoren. Scaradavou Cancer 76: 1860, 1995
Radium 224	217 Kinder und 708 Erwachsene. 49 Fälle von Knochenkrebs. 1 Leukämie bei den Kindern und 5 bei den Erwachsenen. Spiess: Health Phys. 19: 713, 1970.
Sammelstatistik	368 Zweitneoplasie-Kinder. Late Effects Study Group. 21 AML, keine ALL, eine "andere" Leukämie. Meadows: Bull Cancer 75:125, 1988
Houston:	5900 Kinder mit Krebserkrankung im MD Anderson Cancer Center. 162 Zweitneoplasie-Patienten mit Krebserkrankung in der Kinderzeit: 14 Leukämien ohne Spezifizierung, 148 andere Tumoren. Smith: J. Ped. Surg. 28: 1342, 1993
GBR	10.106 Kinder mit verschiedenen Krebserkrankungen, 5367 waren bestrahlt worden: 3 AML, 2 "andere" Leukämien, 1 ALL, 84 solide Tumoren. Hawkins Br. J. Cancer 56: 339, 1987
Herzfehler	4891 Kinder mit angeborenem Herzfehler und Herz-Katheter-Untersuchung von 1946-1968. 5 Krebstodesfälle, bei 4,8 erwarteten, darunter 3 Leukämien. Mittlere Beobachtungszeit 13 Jahre. Spengler: Pediatrics 71: 235, 1983.
Hämangiome	14.351 Kinder unter 18 Monaten; Bestrahlung wegen Haemangiom. Leukämierisiko nicht erhöht: Zahl der Leukämien 94% des Erwartungswertes. Erhöhtes Risiko für Schilddrüsen- und Brustkrebs (2.8-fach bzw. 1.24-fach). Mittlere Nachbeobachtungszeit 39 Jahre. Zur Frage, wie hoch hier die Streustrahlung, siehe Karolinska Hospital, Stockholm.
ALL als Zweitneoplasie	Literaturübersicht zur ALL als Zweitneoplasie bei Kindern nach vorheriger Krebsbehandlung. 18 Fälle wurden insgesamt in der wissenschaftlichen Literatur gefunden. Vorausgegangene Therapie: 5 x Chemotherapie allein, 3 x Strahlentherapie

Anhang/Appendix Y MEDIZINISCHE STRAHLENBELASTUNG SPEZIELL BEI KINDERN

- allein, 1 x Operation allein, 9 x Strahlen- und Chemotherapie. Hunger: J. Clin. Oncol. 10: 156, 1992
- Skandinavien 30880 Kinder (unter 20 Jahren) mit Krebserkrankung von 1943-1987. Therapien unklar; sicher häufig auch Strahlentherapie eingesetzt; Chemotherapie seit den 70er Jahren oft zusätzlich eingesetzt. 15 Leukämien ohne Spezifizierung, 214 solide Tumoren; insgesamt 3.6 Mal so viele Krebserkrankungen, wie altersgleiche Kinder ohne die primäre Krebserkrankung erlitten hätten. Olsen: Brit. Med. J. 307: 1030, 1993.
- Deutschland 179 Zweitneoplasie-Kinder (18% ohne Chemotherapie). Sammelstatistik - Fallmeldungen. Darunter 5 ALL, 27 AML, 35 Hirntumoren, 29 Osteosarkome. Gutjahr: Deutsches Ärzteblatt 90:1135, 1993.
- GBR 14610 Kinder mit Chemo- und Strahlentherapie. 113 Zweitneoplasien, darunter 13 Leukämien ohne Spezifizierung. Beobachtungszeit minimal 9 Jahre. Mike: Lancet 1982: Seite 1326.
- 330 bestrahlte Kinder: 13 Tumoren, 1 AML, keine ALL. Mittlere Beobachtungszeit 14 Jahre. Potish: Cancer 56:1534, 1985

KKW-Arbeiter

96.000 KKW-Arbeiter in GBR, USA und Canada. Risiko für Leukämien (ohne CLL) 3.2 mal so hoch pro Sievert (Sv) wie bei unbelasteten. Nur 1% hatte Dosen über 500 mSv. Insgesamt 119 Todesfälle an Leukämie (Mortalitäts-Daten). Plasmozytom mit Strahlendosis assoziiert. Höhere Risikosteigerung als für Leukämien.

Relatives Risiko = gesteigertes Risiko pro 100 mSv

AML	1.34-faches Risiko
CML	2.1-faches Risiko
ALL	0.91-faches Risiko (reduziertes Risiko)
CLL	0.91-faches Risiko

Cardis: Lancet 15. Oktober 1995, Seite 1039 und Rad. Res. 142: Seite 117, 1995.

95.217 KKW-Arbeiter (Überschneidung s.o.) (Mortalitätsdaten): 5.3-faches Risiko pro 1.000 mSv für Leukämien (außer CLL). Im Detail: >100 mSv: 4.13 erwartet, 5 beobachtet; >200 mSv: 2.92 erwartet, 4 beobachtet; >400 mSv: 2.03 erwartet, 4 beobachtet. Kendall: Br. Med. J. 304: 220, 1992.

**Mögliche Probleme
der KKW-Studien**

Es gibt Benennungsprobleme bei den chronischen Leukämien und verwandten Krankheiten. Oft kann man ein und dasselbe Krankheitsbild als Leukämie oder aber auch als NHL bzw. als MPS oder MDS bezeichnen.

Es gibt 2 auch evt. nur unbewußt eingesetzte Manipulationsmöglichkeiten: Man kann Grenzfälle eher als Leukämie bezeichnen, weil man eine Leukämiehäufung bei KKW-Arbeitern erwartet. Man kann die Bezeichnung Leukämie auch extra vermeiden, um die Gefahr herunterzurechnen oder um dem Patient die Illusion? zu lassen, die Krankheit habe nichts mit dem Arbeitsplatz zu tun.

1946 bis 1950	Leukämien bei Menschen mit Haarverlust als Zeichen einer schweren Strahlenbelastung vor Etablierung der LSS-Kohorte in 1950: insgesamt 5 Leukämien : 4 AML, 1 CML (Moloney Blood 9: 663, 1954, Bizzozero New Engl. J. Med. 274: 1095, 1966).
1948 bis 1950	39.257 Überlebende unter 2 km vom Explosionsort: 22 Leukämien: 48% akute Leukämien, 38% subakut oder chronisch. Sehr deutlich erhöhte Rate: etwa 20-30 Leukämien pro 100.000 Menschen pro Jahr. Folley: Amer. J. Med: September 1952: Seite 311
1950 bis 1957	Zahlen der prospektiv untersuchten LSS-Kohorte (100.000 Menschen), die alle einschließt, die weniger als 2,5 km vom Explosionsort entfernt waren und viele der weiter außen Überlebenden: 32 Leukämien bei 14.822 unter 2 km. Typen: 12 AML, 2 akut ohne Spezifizierung, 15 CML, 3 ALL. Heyssel: Blood 15: 313, 1960
1950-1987 LSS-Kohorte	93.696 Überlebende: Insgesamt 231 Leukämien in 38 Jahren bei den Menschen, für die eine Strahlendosis berechnet werden konnte. Tabellarische Übersicht zur Zahl beobachteter und erwarteter Leukämien in Hiroshima und Nagasaki in Abhängigkeit von der erlittenen Strahlendosis:

	KM-Dosis:	Menschen	beobachtet	erwartet
	Unter 10 mSv	45.192	90	81
	10-100 mSv	23.316	38	42
	100-200 mSv	5.886	8	11
	200-500 mSv	6.392	27	12
	500-1000 mSv	3.307	24	6
	1000-2000 mSv	1.794	27	3
	über 2000 mSv	444	17	1

Zur Erläuterung: Die akut tödliche Dosis lag bei 5000-6000 mSv

Welche Leukämietypen

Insgesamt wurden bei den 41.139 Überlebenden mit Strahlendosen über 10 mSv in 38 Jahren insgesamt 23 ALL, 60 AML und 40 CML beobachtet. Die B-CLL ist in Japan sehr selten und war es auch hier. Im Vergleich zum sehr niedrigen Basisrisiko wurde die größte Risikosteigerung für ALL (9.1-faches Risiko) und CML angegeben. Bei dieser Betrachtung werden die Zahl beobachteter Fälle durch die Zahl erwarteter geteilt.

Als theoretischer Wert wurde errechnet: Pro 1.000 Milli-Sievert (mSv) erlitten die Strahlenopfer seit 1950 im Mittel pro Jahr: 11 AML, 9 CML, 6 ALL pro 100.000 Menschen zusätzlich zum Standardrisiko, das alle tragen. Preston: Rad. Res. 137 (Suppl 2): 68, 1994, und Stem cells 13 (Suppl 1): 40, 1995.

Bedenken zur ALL Einwand 1

Für die ALL muß man hier Bedenken anmelden. Für diese Erkrankung hatten die Autoren Schwierigkeiten, die "Background ALL rate" für Unbelastete zu finden., wie sie selbst schreiben (Preston et al.). Sie gehen für 10-jährige Kinder von einer natürlichen ALL-Häufigkeit von etwa 0,1 Fälle pro 100.000 pro Jahr aus. Sie haben sich vom Computer eine "Background "ALL-Inzidenzkurve konstruieren lassen (Abb. 5 der Preston-Arbeit von 1994), die mir absolut unplausibel erscheint und sich in keiner Weise mit den weltweiten Erfahrungen deckt (USA-Daten, Daten der Hoffmann-Greiser-Studie). Nach Preston soll bei den Unbelasteten die Inzidenzkurve von der Kindheit bis ins Alter kontinuierlich steigen. Diese Kurve ist offensichtlich falsch. Sie bildet aber den den Nenner bei der Frage, wie viele ALL mehr aufgetreten sind als erwartet. Wenn diese Ausgangsbasis, der Nenner, nicht stimmt, wird die ganze Berechnung der durch Radioaktivität zusätzlich induzierten ALL fehlerhaft.

Tabelle:

Die Hiroshima-Nagasaki-Background-Werte für die ALL von Preston für unbelastete Menschen im Vergleich zu den amerikanischen Daten bei Weißen. Die angegebenen Zahlen entsprechen der Erkrankungshäufigkeit pro 100.000 Menschen pro Jahr.

Alter	Hiroshima	USA/weiß
10 Jahre	0.1	1.7
20 Jahre	0.2	0.6
30 Jahre	0.35	0.25
40 Jahre	0.5	0.3
50 Jahre	0.7	0.4

ALL/Einwand 2

Die Zahl der mit Strahlendosen von 10 bis 1.000 mSv belasteten und an einer ALL erkrankten Kinder ist niedrig. Die diskutierte besondere ALL-Häufung bezieht sich ausschließlich auf Kinder mit den extrem hohen Strahlendosen über 1.000 mSv also im unmittelbar akut lebensbedrohenden Dosisbereich.

Insgesamt sind bei den etwa 12.000 Kindern (0-19 Jahre bei Abwurf der Bomben) mit Strahlendosen von 10 bis 1.000 mSv von 1950 bis 1957 in beiden Städten zusammen 4 ALL, 3 AML und 2 CML diagnostiziert worden.

In den folgenden 30 Jahren waren es noch weitere 5 ALL, 10 AML und 4 CML.

Nach den extrem hohen Strahlendosen erkrankten in der gleichen Zeit 5 der 800 so belasteten Kinder. Ausdrücklich herausgearbeitet wurde dies in der Arbeit von Ichimaru: J. Radiat. Res. Suppl. 2, Seite 14, 1991.

Für die Zeit von 1945 bis 1950 ist die Datenlage wegen der Nachkriegssituation sehr unsicher. Bei den Kindern mit Haarverlust (Entspricht einer sehr großen Strahlenbelastung) wurden in dieser Zeit 3 Leukämien diagnostiziert; alle 3 waren AML.

ALL/Einwand 3

Hinzu kommt die diagnostische Unsicherheit: 19 der 23 ALL-Fälle wurden vor 1966 registriert; zu dieser Zeit konnte man die ALL noch nicht sicher diagnostizieren; in dieser Gruppe können sich AML-Fällen verbergen.

Wie schwierig die Diagnostik ist, zeigt sich schon daran, daß die hier zitierten Zahlen der verschiedenen Arbeiten über die gleichen Patienten sich absolut nicht zur Deckung bringen lassen. Bei Heyssel (siehe oben: "1950-1957") wurden für die Zeit von 1950 bis 1957 insgesamt in allen Altersklassen zusammen bei Menschen unter 2 km Abstand zum Explosionsort 3 ALL gezählt. Bei Preston (siehe unten) wurden für die gleiche Zeit im Höchstdosis-Bereich über 1.000 mSv 5 ALL gezählt. Der entsprechende Radius ist deutlich kleiner als der 2-km-Radius.

Kinder 1950 bis 1969

5.800 Kinder bis 10 Jahre unter 2 km, 9.766 2-10 km: 26 Leukämien von 1950-1969. Deutlicher Dosis-Gradient. Höchste Dosis (über 300 mSv): 19.05-faches Risiko. Jablon: Lancet 8. Mai, 1971: Seite 7706

Kinder 1950-1987

Bis Alter 9 Jahre bei Atomexplosion: 27 Leukämien beobachtet, 17 erwartet, ergo 10 Fälle mehr als erwartet in 27 Jahren bei 17.785 überlebenden Kindern innerhalb von 10 km um den Explosionsort. Das gleiche für alle 17.527 Kinder von 10 bis 19 Jahre: 41 Leukämien beobachtet, 25 erwartet, ergo 16 Leukämien mehr als erwartet bei Kindern zwischen 10 und 19 Jahren in 27 Jahren. Preston: Stem cells 13 (Suppl 1): 40, 1995.

Exposition in der Schwangerschaft

1630 Kinder erlitten die Atombombenexplosion in utero. Von 1950-1984 gab es bei ihnen in der Über-10-mSv-Gruppe 13 Krebserkrankungen gleich 1.4% vs. 0.7% in der sogenannten 0-Gy-Gruppe. Die Rate in der 0-Gy-Gruppe ist allerdings auch hoch

- 22.4/100.000/Jahr (Kontamination-Fallout?). Keine Leukämien in der Kinderzeit. Yoshimoto: J. Amer. Med. Assoc. 264: 596, 1990. Ergänzung durch Kato: Keine Leukämie von 1946 bis 1950. Am. J. Epidem: 93: 435, 1971.
- Probleme der AML-Daten** Die Leukämierate würde man angesichts der Strahlenbelastung und der anderen oben dargestellten Veröffentlichungen eher höher erwarten. Insbesondere hätte man in den ersten 10 bis 15 Jahren nach anderen Daten mehr akute myeloische Leukämien (AML) erwartet. Man muß aber bedenken, daß bei der AML oft keine Vermehrung der Leukämiezellen im Blut besteht. Diese Erkrankung ist sehr oft nur durch eine Knochenmarksuntersuchung festzustellen. Diese Untersuchungstechnik stand damals nicht regelmäßig zur Verfügung. Hinzu kam, daß die akuten Leukämien bis 1960 und auch bis 1970 praktisch nicht behandelbar waren. Daher nehmen Kritiker der Hiroshima-Nagasaki-Daten an, hier seien viele Fälle übersehen worden. Sie verweisen insbesondere auf die besondere Nachkriegssituation hin, die durch große Versorgungsprobleme gekennzeichnet war. Ich teile die Bedenken jener, die meinen, die Leukämierate nach Strahlenexposition werde unterschätzt, wenn man sich nur auf die Hiroshima-Nagasaki-Daten verläßt.
- Angaben zu Myelodysplasien sind noch problematischer. Sie sind noch schwieriger zu diagnostizieren als AML und insbesondere in den ersten 15 Jahren zu erwarten gewesen.
- Fazit für Leukämien** Die Leukämierate ist bei den Überlebenden der Atombombenabwürfe in Abhängigkeit von der Dosis stark erhöht. Auch hier sind die quantitativ dominierenden Leukämien die akute myeloische und die chronische myeloische Leukämie. Es besteht Anlaß zu der Vermutung, daß insbesondere Fälle von akuter myeloischer Leukämie und von Myelodysplasien in den ersten 10 Jahren übersehen wurden.

Multiples Myelom

Preston et al schreiben in der neuesten Auswertung, es gebe keinen Hinweis auf ein erhöhtes Plasmozytomrisiko (multiples Myelom) in Abhängigkeit von der erlittenen Strahlendosis (Rad. Res. 137: 68, 1994). Dies steht diametral einer Publikation von Shimizu et al (J. Rad. Res. Suppl. 212, 1991) gegenüber. In dieser Veröffentlichung war das Risiko der Opfer mit 1.000 mSv um den Faktor 3 erhöht.

Zwar handelt es sich bei Shimizu um Mortalitätsdaten im Gegensatz zu Inzidenzdaten bei Preston. Die Mortalitätsrate steht für die Rate der Verstorbenen, die Inzidenzrate für die Zahl der Erkrankten. Dieser Unterschied ist bei heilbaren Erkrankungen wie bei der akuten lymphatischen Leukämie oder bei Hautkrebs wichtig. Da das multiple Myelom leider nicht heilbar ist, wird bei so langer Laufzeit die Diskrepanz nicht durch den Unterschied Inzidenz/Mortalität erklärt.

Erklärbar wird diese vermeintliche Diskrepanz, wenn man sich der Mühe unterzieht, die Originaldaten anzusehen. Bei den mit der höchsten Strahlendosis (über 1.000 mSv) bestrahlten Opfer ist in 38 Jahren 1 multiples Myelom aufgetreten. Die Zahl "1" stimmt, sie ist kein Druckfehler. Wie man aus solchen Zahlen ein dreifaches Plasmozytomrisiko ausrechnen kann, ist nur uns nicht nachvollziehbar.

Lymphknotenkrebs

Für Lymphome ist die Situation genau spiegelbildlich. Hier wurde in der neueren Arbeit eine "evidence" für höhere Erkrankungsraten bei hoher Bestrahlungsdosis angegeben. Allerdings ist dies beschränkt auf die sehr hohen Dosen über 1.000 mSv. Insgesamt sind in dieser Gruppe 7 von 2.000 Menschen in 38 Jahren an Lymphknotenkrebs erkrankt. Unter dieser Dosis ist die Erkrankungsrate absolut gleich. Die nur minimal kontaminierten hatten die gleiche Erkrankungshäufigkeit wie die, die Dosen von 10 bis 1.000 mSv erhalten hatten.

Im Gegensatz dazu war die Erkrankungshäufigkeit an Lymphknotenkrebs in der anderen oben zitierten Arbeit bei den verschiedenen Strahlenbelastungen absolut gleich.

Andere Krebserkrankungen

Die anderen Krebserkrankungen nach Bestrahlung sind nicht Gegenstand dieser Analyse. Für eine Vielzahl von Tumorerkrankungen wurde ein deutlich erhöhtes Erkrankungsrisiko in Abhängigkeit von der Strahlendosis gefunden. Diese Risiken sind wesentlich gravierender als die Leukämierisiken. Wenn für einen Menschen das Leukämierisiko verzehnfacht ist, ist dies fast noch zu vernachlässigen, weil Leukämien sehr selten sind. Ist aber zum Beispiel das Brustkrebsrisiko "nur" um 50% erhöht, ist der Effekt dramatisch. Da etwa 8% aller Frauen an Brustkrebs erkranken, bedeutet eine "nur" 50%ige Risiko-Steigerung, daß z. B. von den 100.000 Frauen einer Großstadt 4.000 zusätzlich an Brustkrebs erkranken würden, wenn ihr Risiko scheinbar nur "geringgradig" gesteigert ist. Für 1.000 mSv ist das Brustkrebsrisiko um 150% erhöht.

Subject: Re: Radiobiological Evaluatory Report**Date:** Wed, 21 Jan 1998 13:45:33 +0900**From:** Dale Preston <preston@rerf.or.jp>**To:** stevenson@toxi.uni-kiel.de**Anhang/Appendix Z**

Dear Dr Stevenson

I have looked over the translation of the comments of Drs. Gassman and Loffler(? the rtf you sent me was corrupted so I am not sure of the second name). Their main point seems to be that the ALL background (ie zero dose) rates for young children in are poorly estimated from the LSS data. This is certainly the case as we noted in the paper. (see pages pS74 and S87). This is inevitable because the number of person years for children is quite small and ALL is a rare disease. As the simple tables of crude rates given below indicate, there are 0 cases in 84,000 person years for people under (attained age) 20 in the LSS. This is not inconsistent with rates of 1 or even 2 cases per 100,000 person years for these age ranges. The more relevant data are what happens for exposed individuals. It seems clear from the basic data given below (even without falling back on sophisticated statistical methods) that an unusually large number of ALL cases are seen among exposed children. This is especially apparent at doses in excess of 1 Gy but even over the 0.01 - 1 dose range risks appear to be elevated compared to what is seen among people with estimated doses of less than 0.01 Sv.

With regard to their second contention. About all one can say is that ALL is a rare disease but in this population in which diagnoses were carried out carefully, with consistent standards, and without prior knowledge of radiation dose there is evidence among people exposed as children of an increase in ALL risks with increasing dose. Our report does not make use of pre-1950 data on leukemia cases so I fail to see the relevance of the comments on these data -- perhaps because of a lack of context. (By the way the pre 1950 data are for an ill-defined population whose relationship to the LSS is unclear).

With regard to point 3, I am not sure which Heyssel paper they are referring to, but RERF file have records of three technical reports, None of these reports deals directly with the LSS (which was defined in the late 1950's, ie at about the same time as Heyssel's reports were written) and has been extended in various ways since then. The cases used in the 1994 paper were taken from the leukemia registry and as discussed in the paper, the diagnoses were based on the results of a re-review of all of the cases carried out during the 1980's.

The LSS data are the largest body of data on the effects of acute relatively low dose exposures on ALL rates. As we indicate in our paper, the LSS data provide a clear and strong evidence that the incidence of ALL increases with radiation dose. In addition, while the LSS data on ALL incidence are consistent with a fairly large amount of upward curvature in the dose response, there is no evidence of a statistically significant departure from linearity in the excess risk with dose.

As I have said before, I do not have the time or energy to provide you with a new report on LSS leukemia risks. The 1994 Radiation Research paper is the best detailed summary of our findings to date.

Dale Preston

Crude ALL incidence rates in the LSS by attained age (age at death) group and dose category in the LSS. This table is based directly on

the data used by Preston et al (1994). This detailed dataset is available free of charge from the Scientific Archives area on the RERF Internet home page (<http://www.rerf.or.jp>).

Dose group			
< 0.01 Sv			
Attained age	cases	Person years	Crude rate (per 100,000 PY)
< 10	0	11,761	0.0
10 - 14	0	31,374	0.0
15 - 19	0	40,533	0.0
20+	9	1,082,408	0.8
0.01 - 1 Sv			
	cases	Person years	Crude rate
< 10	1	10,112	9.9
10 - 14	2	26,613	7.5
15 - 19	0	33,380	0.0
20+	10	949,252	1.1
> 1 Sv			
	cases	Person years	Crude rate
< 10	1	527	189.9
10 - 14	1	1,338	74.7
15 - 19	1	1,880	53.2
20+	9	59,901	15.0

Anhang/Appendix Z