

5. Überlebenszeitanalysen im Hinblick auf zeitliche Trends

Der vorliegende Jahresbericht befasst sich schwerpunktmäßig mit dem Rückblick auf die vergangenen 20 Jahre und, soweit möglich, dem Ausblick auf die Zukunft. Im vergangenen Jahr waren Überlebensdaten nach klinisch-prognostischen Parametern präsentiert worden. In diesem Jahr teilen wir die Fälle nach Diagnosezeiträumen ein, um die für fast alle Diagnosen beobachtete Verbesserung der Heilungschancen zu demonstrieren. Ein neu entwickeltes Verfahren (27) erlaubt, die Entwicklung des Langzeitüberlebens nicht nur für vergangene Zeiträume zu betrachten, sondern auch für die erst kürzlich diagnostizierten Jahrgänge hochzurechnen.

Die Überlebenszeitanalysen basieren auf 24.202 zwischen 1980 und 1999 diagnostizierten unter 15-jährigen Kindern, von denen Verlaufsdaten vorliegen. Das sind 87,1 % aller gemeldeten Fälle. Im Hinblick auf diese Auswertungen haben wir unsere Bemühungen, ein möglichst aktuelles und vollständiges Follow-up zu erhalten, erheblich intensiviert. Dabei sind wir von den GPOH-Studien in hohem Maße unterstützt worden. Auf die enge Zusammenarbeit zwischen dem Kinderkrebsregister und den Studienleitungen wurde in Kapitel 1 und 2 näher eingegangen.

Es ist ein Grundproblem aktiver Follow-up-Daten, dass Todesfälle tendenziell zeitgerecht und vollständig gemeldet werden, während die Informationen zu noch lebenden Patienten meist erst verzögert und oft nicht vollständig vorliegen, insbesondere wenn diese sich nicht mehr regelmäßig in ihrer behandelnden Klinik vorstellen. Als Faustregel kann gelten, dass es umso schwieriger ist, ein „Lebenszeichen“ von einem Patienten zu erhalten, je besser es demjenigen geht. Daraus folgt, dass die registrierte Zahl der Ereignisse (Rezidiv oder Tod) im Allgemeinen richtig vorliegt, während die durchlebten Personenjahre mehr oder weniger unterschätzt werden, besonders bei Diagnosen mit günstiger Prognose.

Die zum Teil im Vergleich zum vorjährigen Bericht erheblich höheren Überlebensraten, beispielsweise bei der akuten myeloischen Leukämie (AML), sind in erster Linie auf die diesbezüglich verbesserte Datenlage zurückzuführen. Auch die derzeit ermittelten Überlebensraten müssen immer noch als unterschätzt angesehen werden, aber in deutlich geringerem Maße als bisher.

Tabelle 12 zeigt die nach dem Verfahren von Kaplan-Meier ermittelten 3-, 5- und 10-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeiten für die wichtigsten Diagnosen, ergänzt um die Angabe der rezidivfreien Überlebenswahrscheinlichkeit. Für alle anderen im Folgenden erwähnten Diagnosen sind die entsprechenden Angaben im Anhang 1,

5. Survival analyses with emphasis on temporal trends

The main topic of this annual report is looking back over 20 years of childhood cancer in Germany, and, as far as possible, a look at future prospects. Last year we presented survival analyses by clinical-prognostic parameters. This year we categorize the cases by time of diagnosis to demonstrate the improved chances of survival for almost all diagnoses. A newly developed method (27) allows to view long-term survival not only for past time periods, but also to predict it for recently diagnosed cases.

The survival time analyses are based on 24,202 cases diagnosed between 1980 and 1999 at age under 15, for whom follow-up information is available. These are 87.1% of all registered cases. For these analyses we have intensified our efforts to obtain good follow-up data. The clinical studies provided considerable support for this. The tight co-operation between the GCCR and the clinical trials was described in detail in chapters 1 and 2.

Active follow-up data have a basic problem: Deaths are usually reported timely and completely, while information on living patients can usually only be obtained with a delay and sometimes incompletely, especially if the patients no longer report back to their clinics. As a rule of thumb, one could say that the better a patient feels, the more likely is he lost. Consequently we usually have a correct number of events (relapses or deaths), while the person years are more or less underestimated, especially for diagnoses with a high fraction of cases with good prognosis.

The survival rates in this report, which are in part considerably higher than the ones reported last year, are mostly a result of the improved follow-up data quality. The currently estimated survival rates are still underestimated, but less so than in previous reports.

Table 12 reports the 3-, 5-, and 10-year survival probabilities for the most important diagnoses and additionally event-free survival probabilities. Survival probabilities for further diagnoses can be found in appendix 1, table A1-1, which reports this information among others for the past 10 years.

Tabelle A1-1, zu finden, die sich auf den letzten 10-Jahreszeitraum seit 1990 bezieht.

Die 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit für die malignen Erkrankungen insgesamt beträgt 73%, nach 10 Jahren lebten noch 69% der betroffenen Kinder, bei 62% war auch kein Rezidiv aufgetreten. Die besten Überlebenschancen unter den häufigeren Krebsarten haben Kinder mit Retinoblastom und Morbus Hodgkin; die schlechtesten haben Kinder mit primitiven neuroektodermalen Tumoren und mit AML. Unter den übrigen, etwas häufigeren Diagnosen haben weiterhin gute Prognosen Burkitt-Lymphome, gonadale Keimzelltumoren und Schilddrüsenkarzinome; eine besonders schlechte haben die chronische myeloische Leukämie und Lebertumoren.

Bezüglich des rezidivfreien Überlebens weisen die häufigeren Diagnosen die gleiche Rangfolge auf wie bezüglich des Überlebens. Eine große Differenz zwischen Überleben und rezidivfreiem Überleben deutet auf einen größeren Anteil von Patienten mit einem Rezidiv hin, das jedoch längere Zeit überlebt wird. Besonders groß ist die Differenz bei Morbus Hodgkin und Keimzelltumoren mit ihrer insgesamt eher günstigen Prognose und besonders klein beim Neuroblastom und primitiven neuroektodermalen Tumoren, die letztere Diagnose hat eine eher ungünstige Prognose.

The 5-year survival probability for all malignancies is 73%, after 10 years 69% of all children concerned still lived, 62% without an event. The best chances of survival among the more frequent types of cancer are observed for cases with retinoblastoma and Hodgkin's disease; the worst chances are seen in cases with primitive neuroectodermal tumours (PNET) and acute non-lymphocytic leukaemia. We also see good prognoses among other more frequent diagnoses: Burkitt's lymphomas, gonadal germ cell tumours and thyroid carcinomas; bad prognoses must be reported for chronic myeloid leukaemia and hepatic tumours.

Regarding event-free survival, the more frequent diagnoses have the same ranking as for survival. A large difference between survival and event-free survival points to a large fraction of children with a relapse, which is then survived for an extended period of time. The good-prognosis diagnoses Hodgkin's disease and germ cell tumours have a rather larger difference here, while neuroblastoma and the bad-prognosis PNET have a small difference.

Tabelle 12: 3-, 5- und 10-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit und Wahrscheinlichkeit rezidivfreien Überlebens (Kaplan-Meier Schätzer) für die häufigsten Diagnosen (Deutschland: 1980-1999)
3-, 5-, and 10-year survival probabilities and event-free survival probabilities (Kaplan-Meier estimates) for the most common diagnoses (Germany: 1980-1999)

Diagnoses	Number of cases	Probabilities					
		event-free survival			survival		
		3-year	5-year	10-year	3-year	5-year	10-year
Retinoblastoma	419	–	–	–	97	97	95
Hodgkin's disease	1373	87	85	83	96	94	93
Germ cell tumours	745	79	76	75	89	87	85
Nephroblastoma	1644	81	80	80	87	86	85
Non-Hodgkin lymphoma	1360	76	75	72	81	80	79
Lymphoid leukaemia	7183	76	70	67	85	80	75
Astrocytoma	1618	71	67	60	77	76	73
Osteosarcoma	730	–	–	–	75	66	61
Rhabdomyosarcoma	994	58	56	54	69	64	61
Neuroblastoma	2218	62	59	57	68	64	61
Ewing's sarcoma	530	61	55	52	72	64	59
Primitive neuroectodermal tumours	1084	50	45	39	58	52	43
Acute non-lymphocytic leukaemia	1402	40	39	37	48	45	43
All malignancies	24202	69	65	62	77	73	69

_ : unzureichende Daten / insufficient data

Tabelle 13 präsentiert einen Überblick über die Entwicklung der Überlebensraten seit 1980 für einige ausgewählte Diagnosen. Für die 19 wichtigsten Diagnosen bzw. Diagnosegruppen findet

Table 13 presents an overview over the development of the survival rates since 1980 for some selected diagnoses. Appendix 2 includes figures for the 19 most important diagnoses and

Tabelle 13: 3-, 5- und 10-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeiten (Kaplan-Meier Schätzer) und 95%-Konfidenzintervalle für ausgewählte Diagnosen nach Diagnosejahr (Deutschland: 1980-1999)
3-, 5-, and 10-year survival probabilities (Kaplan-Meier estimates) and 95%-confidence intervals for selected diagnoses by year of diagnosis (Germany: 1980-1999)

Diagnoses	year of diagnosis	Number of cases	Survival probabilities and 95%-confidence intervals		
			3-year	5-year	10-year
All malignancies	1980-1984	4999	72(70-73)%	67(66-68)%	63(62-65)%
	1985-1989	5667	77(76-78)%	73(71-74)%	69(68-70)%
	1990-1994	7396	79(78-80)%	76(75-77)%	72(70-73)%
	1995-1999	6140	81(80-82)%		
Leukaemias	1980-1984	1959	74(72-76)%	69(67-71)%	64(62-67)%
	1985-1989	1961	77(75-79)%	72(70-74)%	67(65-69)%
	1990-1994	2568	79(78-81)%	76(75-78)%	74(72-76)%
	1995-1999	2316	83(82-85)%	81(79-83)%	
Lymphoid leukaemia	1980-1984	1609	81(79-83)%	76(73-78)%	71(68-73)%
	1985-1989	1576	84(82-86)%	78(76-80)%	73(71-75)%
	1990-1994	2109	86(85-88)%	83(82-85)%	80(78-82)%
	1995-1999	1889	89(87-91)%	86(84-88)%	
Acute non-lymphocytic leukaemias	1980-1984	288	43(37-49)%	39(33-44)%	37(31-42)%
	1985-1989	310	47(42-53)%	44(39-50)%	43(37-48)%
	1990-1994	410	46(41-51)%	43(39-48)%	43(39-48)%
	1995-1999	394	58(52-64)%	57(51-63)%	
Lymphomas	1980-1984	679	82(79-85)%	80(77-83)%	79(76-82)%
	1985-1989	638	87(85-90)%	86(83-88)%	85(82-87)%
	1990-1994	1017	92(91-94)%	91(90-93)%	90(88-93)%
Hodgkin's disease	1980-1984	307	96(94-98)%	94(91-97)%	93(90-96)%
	1985-1989	237	97(95-99)%	95(92-98)%	94(91-97)%
	1990-1994	410	97(96-99)%	96(94-98)%	91(84-99)%
Non-Hodgkin lymphoma	1980-1984	297	72(66-77)%	70(65-75)%	68(63-74)%
	1985-1989	329	82(78-86)%	80(76-85)%	80(75-84)%
	1990-1994	529	88(85-91)%	87(84-90)%	87(84-90)%
CNS tumours	1980-1984	705	60(56-64)%	55(51-58)%	49(45-53)%
	1985-1989	1092	72(69-74)%	68(65-71)%	63(60-67)%
	1990-1994	1317	71(69-74)%	67(65-70)%	
	1995-1999	932	69(65-73)%		
Neuroblastoma	1980-1984	393	56(51-61)%	52(47-57)%	50(45-55)%
	1985-1989	437	63(59-68)%	60(55-64)%	58(53-63)%
	1990-1994	622	66(62-70)%	62(58-66)%	
	1995-1999	766	82(78-86)%	76(69-82)%	
Nephroblastoma	1980-1984	313	84(80-88)%	83(79-87)%	82(78-86)%
	1985-1989	366	84(80-88)%	83(79-87)%	83(79-87)%
	1990-1994	517	88(85-91)%	87(84-90)%	85(81-89)%
	1995-1999	448	90(86-93)%	90(86-93)%	
Soft tissue sarcomas	1980-1984	320	64(58-69)%	57(52-63)%	54(48-59)%
	1985-1989	406	74(69-78)%	67(63-72)%	64(59-69)%
	1990-1994	510	70(66-74)%	66(62-70)%	61(56-66)%
	1995-1999	384	67(60-74)%	60(51-70)%	
Rhabdomyosarcoma	1980-1984	206	61(54-68)%	54(47-61)%	52(45-59)%
	1985-1989	233	77(71-82)%	70(64-76)%	67(61-73)%
	1990-1994	312	71(66-76)%	68(63-73)%	62(55-69)%
	1995-1999	243	64(55-73)%		

sich eine grafische Darstellung im Anhang 2. Bei einzelnen Diagnosen ist der letzte 5-Jahres-Zeitraum wegen nicht ausreichender Daten nicht präsentiert. Bei einigen Diagnosen sind die vorliegenden Personenjahre der in den neunziger Jahren diagnostizierten Kinder unzureichend für die Schätzung des 5- oder 10-Jahresüberlebens.

Für den Kliniker sind Überlebenskurven besonders mit Bezug auf die zugrundeliegende Therapiestrategie von Interesse. Dabei befasst sich eine Therapiestudie manchmal nur mit einer definierten Subgruppe der hier besprochenen Diagnosegruppen. Die Darstellung in diesem Jahresbericht fasst Teilnehmer und Nichtteilnehmer an klinischen Studien, sowie gegebenenfalls auch Teilnehmer an unterschiedlichen Studien zusammen. Durch die Gruppierung ausschließlich nach dem Erkrankungsjahr (innerhalb einer Diagnosegruppe) wird die Sichtweise einer Therapiestudie oder eines Therapieansatzes nicht direkt widerspiegelt. Interessierte seien auf entsprechende Veröffentlichungen der klinischen Studien verwiesen.

Über die Diagnosen insgesamt zeigt sich seit 1980 eine stetige Verbesserung der Prognose von einem 3-Jahresüberleben von 72 % auf 81 % in den letzten 5 Jahren. Dabei wurde der deutlichste Fortschritt offenbar bei den im Laufe der achtziger Jahre Erkrankten erreicht.

Bei den akuten lymphoblastischen Leukämien (ALL) steigerte sich die 5-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit von 1980-84 bis zum letzten 5-Jahreszeitraum von 76 % auf 86 %. Wie aus der Grafik unter 3. in Anhang 2 hervorgeht, wurden seit 1985 offenbar insbesondere Erfolge bei der Verhinderung von manchen späten Todesfällen erzielt.

Bei den AML wurde von 1980-1994 eine geringe Verbesserung der 5-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit von 39 % auf 43 %, seit 1995 jedoch eine deutliche Verbesserung auf 57 % erzielt.

Für die Non-Hodgkin Lymphome liegen keine ausreichenden Daten für den aktuellen Zeitraum vor, bis 1994 jedoch können wir eine erhebliche Verbesserung der Prognose von 70 % (5-Jahres-Überlebensrate) auf 87 % erkennen.

Bei den ZNS-Tumoren gilt in besonderem Maße die oben angesprochene Problematik, dass die von uns präsentierten Daten nicht die Erfahrungen der Studienleitungen widerspiegeln. Es handelt sich um eine Obergruppe mit sehr heterogenen Diagnosen, die sich auf mehrere Therapiestudien verteilen. Angesichts des in Kapitel 4 beschriebenen über die Zeit variierenden Vollständigkeitsgrades der einzelnen Diagnoseuntergruppen ist die Analyse nur mit Vorsicht zu interpretieren.

diagnosis groups. For some diagnoses, the data do not allow to present the most recent 5-year period. Additionally for some diagnoses the person years of cases diagnosed in the nineties are insufficient to estimate 5- or 10-year survival.

Clinicians are especially interested in survival curves by therapy strategy. Some clinical trials do only refer to defined subgroups of the diagnosis groups presented here. The presentation in this report summarizes participants and non-participants in clinical trials, as well as participants in different studies, where necessary. The stratification by year of diagnosis (within a diagnosis group) does not necessarily reflect the view of a clinical trial or a therapy strategy. This information is published by the investigators of the clinical trials.

Across all diagnoses we see a continuous improvement of prognosis since 1980, the three-year survival increased from 72% to 81% in the last 5 years. Most of the progress was achieved for those diagnosed in the 80ies.

The 5-year survival probability of the lymphoid leukaemia cases rose from 76% in 1980-84 to 86% in the last 5-year period. As can be seen in figure 3 in appendix 2, since 1985 progress has been made preventing some late deaths.

Acute non-lymphocytic leukaemias have first improved their prognosis slightly from 39% to 43% in 1980-1994. Since 1995 a clear improvement to 57% is seen.

For non-Hodgkin lymphomas no data were available for the most recent time period, but until 1994 we see a considerable improvement of the 5-year prognosis from 70% to 87%.

The above described discrepancy between the clinical trial experience and the data presented here is especially pronounced for the CNS tumour group. This group consists of a number of heterogeneous diagnoses investigated by a number of clinical trials. Furthermore, the variation in completeness of registration over time, as described in chapter 4, cautions to over interpret the figures presented here.

Die erste Hälfte der achtziger Jahre ist im Hinblick auf die ZNS-Tumoren charakterisiert durch das weitgehende Fehlen klinischer Studien, außer für das Medulloblastom, und einen hohen Anteil als mit unsicherer Dignität eingestufte Tumoren. Die PNET wurden erst 1993 von der WHO klar definiert, frühere Fälle wurden aufgrund der Datenlage dieser Kategorie zugeordnet. Bei den ZNS-Tumoren insgesamt und den Astrozytomen zeigen unsere Auswertungen seit etwa 1985 keine wesentliche Veränderung der Prognose. Unter den PNET stellt sich die Prognose in den Jahren 1985-1989 besonders günstig dar, als Grund vermuten wir den in diesem Zeitraum besonders hohen Anteil der Medulloblastome an den uns gemeldeten Fällen (84%). Im folgenden Zeitraum 1990-1994 war der Anteil wieder geringer (75%). Die von der Studienleitung beobachtete Verbesserung der Prognose für Medulloblastome über die Zeit lässt sich aufgrund der oben bereits angesprochenen Zusammenlegung der Diagnosegruppen nicht ablesen. Der letzte Zeitraum zeigt bei den PNET und den ZNS-Tumoren insgesamt eine gewisse Auswirkung der oben angesprochenen Verzerrung durch Eigenheiten des aktiven Follow-up und den erst kurzen Nachbeobachtungszeitraum für die überwiegende Mehrheit der dazugehörenden Fälle.

Während bis zum Jahre 1994 kleinere Verbesserungen in der Therapie des Neuroblastoms erzielt werden konnten (Anstieg der 5-Jahresüberlebenschance von 52 % auf 62 %), wurde seit 1995 eine erhebliche Verbesserung der Prognose auf 76 % (95%- Konfidenzintervall [69%, 82%]) erzielt. Diese Verbesserung ist in geringem Maße auf das seit 1995 durchgeführte Screening-Modellprojekt zurückzuführen (s. Kap. 7): Die erhöhte Überlebenschance wird auch im Kontrollgebiet beobachtet, dort wurde kein Screening angeboten. Sie kommt nicht nur durch eine Verschiebung der Alters- und Stadienzusammensetzung zustande, sondern wird auch innerhalb der Alters- und Stadienklassen beobachtet. Die Verbesserung scheint daher überwiegend ein Erfolg der Therapie seit 1995 zu sein, und hierbei zum kleinen Teil Folge einer Verbesserung der Prognose bei Fällen mit lokalisierten Stadien (1-3) und Säuglingen im Stadium 4s, ganz besonders jedoch Folge einer erheblichen Reduzierung der 5-Jahres-Sterberate bei den disseminierten Stadium 4-Fällen in beiden Studienregionen. Die Therapiestudie berichtet für diese Gruppe eine Zunahme der 5-Jahresüberlebenschance von 17% auf 38% (persönliche Mitteilung) über die betrachteten Zeiträume. Die Langzeitentwicklung der seit 1995 behandelten Fälle bleibt abzuwarten.

Das Nephroblastom hatte bereits Anfang der achtziger Jahre eine eher günstige Prognose, die 5-Jahresüberlebenschance wurde weiter von 83 % auf 90 % gesteigert.

The early 80ies are characterized by an absence of clinical trials for CNS tumours, except for medulloblastoma, and a high fraction of tumours with uncertain behaviour. The PNET are precisely defined only since 1993, earlier cases were assigned to this category later based on auxiliary information. The prognosis for all CNS tumours and astrocytomas has changed little since about 1985. For PNET only, the prognosis was especially favourable in 1985-1989, we assume this is due to the especially high fraction of medulloblastomas among the registered cases in those years (84%). In the next time period this fraction dropped again (75%). The clinical trial observed an improvement of the prognosis for medulloblastomas over time; because of the aggregation of subgroups this cannot be seen in our data. The last period shows probabilities biased slightly downward by the effects of active follow-up as described above.

While small improvements in neuroblastoma therapy were achieved until 1994 (the 5-year survival probability rose from 52% to 62%), the prognosis rose to 76% (95%-Confidence interval [69%, 82%]) since 1995. This improvement is only to a very small part due to the screening trial, which began in 1995 (see chapter 7): The increased survival probability is observed in the screening trial control area as well, where screening was not offered. While there was a shift in the age and stage distribution, this is only partially responsible for the improvement, as the considerable increase was also observed within the age- and stage classes. The improvement is thus mainly due to the 1995 clinical trial. There are small improvements for the localized cases (stages 1-3) and infants in stage 4s and a major improvement for disseminated stage 4 cases in both trial and control areas. The clinical trial reports an improvement of the 5-year survival rate for this subgroup of 17% to 38% for the four 5-year periods investigated here (personal communication). The long-term development of the cases diagnosed since 1995 remains to be seen.

For nephroblastoma, having a generally good prognosis already in the early 80ies, the 5-year survival rate rose from 83% to 90%.

Bei den Weichteilsarkomen und deren größter Untergruppe, den Rhabdomyosarkomen, wurde bis Anfang der neunziger Jahre - von uns wie auch im Rahmen der klinischen Studien - eine Verbesserung der Prognose beobachtet, seitdem jedoch eine zunehmend schlechtere Prognose. Von der Therapiestudienleitung wird seit 1991, und ganz besonders seit 1996, eine erhebliche Zunahme des Anteils der Fälle mit ungünstiger Prognose (Subtyp alveoläres Rhabdomyosarkom (RMA), disseminierte Stadien IV, ältere Kinder) berichtet. Innerhalb der Subtypen wurde bei den Fällen mit ungünstiger Prognose (RMA) eine leichte Verschlechterung der Prognose seit 1991 beobachtet. Für die ab Mitte 1995 (Protokoll CWS-96) Diagnostizierten zeigt sich für die Subtypen, mit Ausnahme der RMA, ein Wiederanstieg der Prognose. Zusätzlich ist die oben beschriebene mögliche Verzerrung durch unterschätzte Lebenszeit der noch Lebenden für die seit Mitte 1995 diagnostizierten Patienten etwas ausgeprägter.

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass sich die Aussichten für praktisch alle Diagnosen und Diagnosegruppen im Laufe der letzten 20 Jahre verbessert haben. Besonders hervorzuheben sind die Fortschritte beim Neuroblastom und der AML, das heißt bei Erkrankungen, deren Überlebenschancen zu Anfang der achtziger Jahre noch bei 50% oder darunter lag, während sie jetzt bei 60-80% liegt.

Wir bedanken uns bei den angesprochenen Studienleitungen für die kritische Diskussion und Hilfe bei der Bewertung der Überlebenszeitanalysen.

Langzeitüberleben damals und heute – ein neues Verfahren zur Hochrechnung

Die oben vorgestellten Auswertungen erfolgten nach dem konventionellen Verfahren nach Kaplan-Meier. Die Limitierung des Verfahrens wird offensichtlich, wenn man die Grafiken im Anhang 2 betrachtet: Über das längerfristige Überleben der erst in den letzten Jahren Diagnostizierten lässt sich hiermit keine Aussage machen.

Eine Abwandlung der bekannten Verfahren erlaubt nun eine Hochrechnung der langfristigen Überlebenszeit aktueller Fälle aus zurückliegenden Daten (27). Vereinfacht ausgedrückt werden dabei die Beobachtungen des Kurzzeitüberlebens der erst kürzlich Diagnostizierten mit dem beobachteten Langzeitüberleben der früher Diagnostizierten ergänzt. Ein ähnliches Verfahren wird auch üblicherweise in der Bevölkerungsstatistik zur aktuellen Schätzung der allgemeinen Lebenserwartung angewendet.

Um die Daten für zurückliegende Jahrgänge optimal zu nutzen, wurde das Verfahren nach Brenner und Gefeller (27) von uns mit dem konventio-

For soft tissue sarcomas and their largest subset, rhabdomyosarcomas, an improved prognosis was observed until 1991 by us and the clinical trial, since then the prognosis has become worse. The clinical trial reports a considerable increase of bad prognosis cases (alveolar rhabdomyosarcomas (RMA), disseminated stages, older cases) since 1991, especially since 1996. Within the subtypes, the bad-prognosis cases (RMA) have a slightly worse prognosis since 1991. For those diagnosed since mid-1995 (trial CWS-96) the prognosis improved slightly, except for RMA cases. The bias through incomplete follow-up of good prognosis cases, as described above, is likely to be especially strongly expressed for the more recently diagnosed cases here.

As a conclusion we can state that the prognoses for almost all diagnoses and diagnosis groups have improved over the last 20 years. A special mention deserves the progress for neuroblastoma and acute non-lymphocytic leukaemias, these diseases had a survival probability of 50% or less in the early 80ies, while it is now about 60-80%.

We thank the clinical trial investigators we addressed for their critical discussion and help in interpreting the survival time analyses.

Long-term survival then and now – a new method of prediction

The analyses presented above were conventionally computed using the Kaplan-Meier procedure. The limitations of this procedure are obvious in the figures in appendix 2: Long-term survival cannot be estimated for those only recently diagnosed.

A variation of this method does allow the prediction of long-term survival from previous periods (27). Simply put, the short-term survival observations of those recently diagnosed are filled up with the long-term survival of those diagnosed earlier. A similar procedure is used for life expectancy predictions.

To use the data for previous diagnosis periods optimally, we have combined the method developed by Brenner and Gefeller (27) with the

nellen Vorgehen kombiniert, so ist z.B. die Angabe der 5-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit für die 1994 Diagnostizierten die tatsächlich beobachtete Überlebenswahrscheinlichkeit, für die längerfristige Schätzung der Überlebenswahrscheinlichkeit werden jedoch Daten der zurückliegenden Diagnosekohorten einbezogen.

Die 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit hat sich in der Klinik als Kenngröße für den Erfolg einer Therapie etabliert. Solche Konventionen ergaben sich zunächst aus der Betrachtung erwachsener Patienten, die bei Diagnose einer Krebserkrankung häufig schon älter sind. Für Kinder, bei denen ja das letztendliche Ziel der Therapie eine normale Lebenserwartung ist, ist die Betrachtung längerer Zeiträume sinnvoll. Methodische Probleme mit konkurrierenden Risiken durch andere Todesursachen sind bis etwa zum mittleren Alter vernachlässigbar. „20 Jahre Kinderkrebsregister“ erlaubt äußerstenfalls die Analyse von 20 Jahren Überlebenszeit, für diese Präsentation wurden bis zu 15 Jahre ausgewählt.

Tabelle 14 zeigt die beobachteten und hochgerechneten Werte für einige ausgewählte Diagnosen und Jahre. Die blau unterlegten Felder enthalten die hochgerechneten Werte. Diagnosen mit kleinen Fallzahlen werden in 2-Jahresperioden dargestellt. Die Abbildungen 11 bis 13 zeigen die Veränderungen in der 15-Jahres-Prognose für einige Diagnosen als Graphik.

Über alle Diagnosen wurde nicht nur seit 1980 eine kontinuierliche Verbesserung der Prognose beobachtet, wir können aufgrund der Datenlage auch mit einer weiteren Verbesserung des Kurz- und Langzeitüberlebens rechnen. Für die erst 1998 Diagnostizierten kann man nach dem neuen Berechnungsverfahren 82% Überlebende nach 5 Jahren und immerhin noch 74% nach 15 Jahren erwarten. Von den 1980 Diagnostizierten lebten nur 60% noch 15 Jahre später (Abb. 11).

Bei den ALL kann längerfristig eine 5-Jahres-Überlebensrate von 89% und eine 15-Jahres-Überlebensrate von 86% erwartet werden. Das beruht unter anderem darauf, dass in den achtziger Jahren kaum späte Todesfälle nach ALL auftraten. Sollten die derzeit verbesserten Kurzzeitüberlebensraten noch eine größere Zahl erst später auftretender Todesfälle nach sich ziehen, so ist diese Hochrechnung möglicherweise etwas zu optimistisch. In jedem Fall ist die Verbesserung gegenüber den frühen achtziger Jahren erheblich (Abb. 12).

Es zeichnet sich ab, dass die seit etwa 1994 stark verbesserte Prognose der AML (Sterberate seit 1980 etwa halbiert) auch zu einem verbesserten Langzeitüberleben führen wird. Bei AML treten nur sporadisch späte Todesfälle auf, daher unterscheiden sich die 5-, 10-, und 15-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeiten nur unwesentlich.

conventional method: we use the observed survival data of a period for as long as possible, e.g. 5-year survival for those diagnosed in 1994, but fill up with earlier data for longer periods where necessary.

5-year survival has established itself as a standard indicator for therapy success in clinical trials. This convention was developed for the observation of adult patients, who tend to be older at the onset of a malignant disease. For children however, where a normal life expectancy would be the ultimate goal of therapy, longer observation times seem appropriate. Methodical problems with competing causes of death are negligible until middle age. “20 years GCCR” would allow us to look maximally at 20 years of survival, we chose to present 15 years at most.

Table 14 presents the observed and predicted probabilities for selected diagnoses and years. The colored fields show predicted values. Diagnoses with small numbers of cases are presented in 2-year periods. Figures 11 to 13 show the development of the 15-year prognosis for some diagnoses as a chart.

Over all diagnoses we see a clear improvement of the long-term survival; we may expect an improvement of short-term survival as well as long-term survival. For those recently diagnosed (1998) we expect 82% to survive after 5 years and still 74% after 15 years. Note that those diagnosed in 1980 had only a 60% chance of surviving 15 years (figure 11).

For the lymphoid leukaemia cases we expect a 5-year survival rate of 89% and a 15-year survival rate of 86%. This is mainly due to the lack of late deaths among those diagnosed in the 80ies. Should the recently improved short term survival rates lead to an increase in the number of late deaths, this prediction might be too optimistic. At any rate there is a clear improvement since the early 80ies (figure 12).

We expect the strongly improved prognosis of acute non-lymphocytic leukaemia (the death rate was cut by half since 1980) to lead to an improved long-term survival. Late deaths are seen only sporadically, so there is little difference between 5-, 10-, and 15-year survival.

Tabelle 14: 5-, 10- und 15-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeiten und 95%-Konfidenzintervalle für ausgewählte Diagnosen und Diagnosejahre (Deutschland: 1980-1999). (Die weiß hinterlegten Werte sind konventionell geschätzt, die farbig hinterlegten sind Hochrechnungen).

5-, 10-, and 15-year survival probabilities and 95%-confidence intervals for selected diagnoses and diagnosis years (Germany: 1980-1999). (The values on a clear background are estimated conventionally, those on a blue background are predictions).

Diagnoses	year of diagnosis	Survival probabilities and 95%-confidence intervals		
		5-year	10-year	15-year
All malignancies	1980	65(62-68)%	61(58-65)%	60(57-63)%
	1990	74(72-77)%	71(68-74)%	68(64-71)%
	1995	80(78-82)%	76(73-78)%	72(69-76)%
	1998	82(79-84)%	77(75-80)%	74(70-78)%
Lymphoid leukaemia	1980	74(70-79)%	69(64-74)%	69(63-74)%
	1990	84(80-88)%	81(76-85)%	81(76-85)%
	1995	87(83-90)%	84(81-88)%	84(81-88)%
	1998	89(85-92)%	86(82-90)%	86(82-90)%
Acute non-lymphocytic leukaemias	1980	35(23-47)%	35(23-47)%	34(22-45)%
	1990	31(20-42)%	31(20-42)%	31(20-42)%
	1995	64(53-75)%	64(53-75)%	64(53-75)%
	1998	62(50-74)%	62(50-74)%	62(50-74)%
Non-Hodgkin lymphoma	1980	74(64-84)%	74(64-84)%	71(60-82)%
	1990	91(84-98)%	91(84-98)%	91(84-98)%
	1995	91(86-97)%	91(86-97)%	91(86-97)%
Neuroblastoma	1980	44(33-55)%	42(32-53)%	42(32-53)%
	1990	64(54-73)%	56(46-66)%	55(44-65)%
	1995	78(71-85)%	72(64-81)%	70(61-79)%
	1998	83(77-89)%	77(69-84)%	74(65-83)%
Nephroblastoma	1980-81	84(77-91)%	83(76-90)%	82(74-89)%
	1990-91	87(82-92)%	85(80-91)%	85(80-91)%
	1995-96	87(82-92)%	87(82-92)%	87(82-92)%
	1997-98	90(86-94)%	90(86-94)%	90(86-94)%
Rhabdomyosarcoma	1980-81	45(33-56)%	40(28-51)%	40(28-51)%
	1990-91	72(64-81)%	67(58-76)%	59(42-76)%
	1995-96	65(54-75)%	60(49-70)%	53(37-68)%
	1997-98	68(58-78)%	63(53-73)%	55(39-72)%

Bei den Non-Hodgkin-Lymphomen können wir aufgrund der Datenlage nur eine vorsichtige Aussage bis zum Diagnosejahr 1995 machen. Insgesamt kann mit einer günstigen Langzeit-Prognose in der Größenordnung von 90% gerechnet werden.

Die Überlebenswahrscheinlichkeit der Neuroblastomfälle ist seit 1980 stark angestiegen. Für die zuletzt Diagnostizierten kann möglicherweise mit ca. 83% 3-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit gerechnet werden. Aufgrund der Einbeziehung der Erfahrungen der Vorjahre stellt sich die hochgerechnete Verbesserung beim Langzeit-

The data situation of non-Hodgkin lymphomas allows only predictions for cases diagnosed until 1995. We expect a long-term survival probability of 90%.

The survival probability of neuroblastomas has increased considerably since 1980. For the most recently diagnosed cases there is a chance of an 83% 3-year survival probability. Including earlier information, there is not quite such a dramatic improvement in long-term survival (15 years), but still we expect 74% of the recent cases to live at

überleben (15 Jahre) nicht ganz so dramatisch dar, doch mit ca. 74% wird auch hier gerechnet. Man vergleiche: Anfang der achtziger Jahre überlebten nur 56% die ersten 3 Jahre (Abb. 13).

In bezug auf das Nephroblastom rechnen wir damit, dass sich die zuletzt beobachtete Verbesserung der Prognose in einer Größenordnung von knapp 90% langfristig halten wird.

least 15 years. Compare to this the 3-year survival rate in the early 80ies of 56% (figure 13).

Regarding nephroblastoma we expect the recently observed improvement of prognosis to keep up at a level of about 90%.

Abbildung 11: 15-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeiten für alle Malignome (Deutschland 1980-1999) nach Diagnosejahren. (Die dunklen Punkte sind konventionell geschätzt, die blassen Punkte sind Hochrechnungen).
15-year survival probabilities for all malignancies (Germany 1980-1999) by year of diagnosis. (The dark dots are estimated conventionally, the pale dots are predictions).

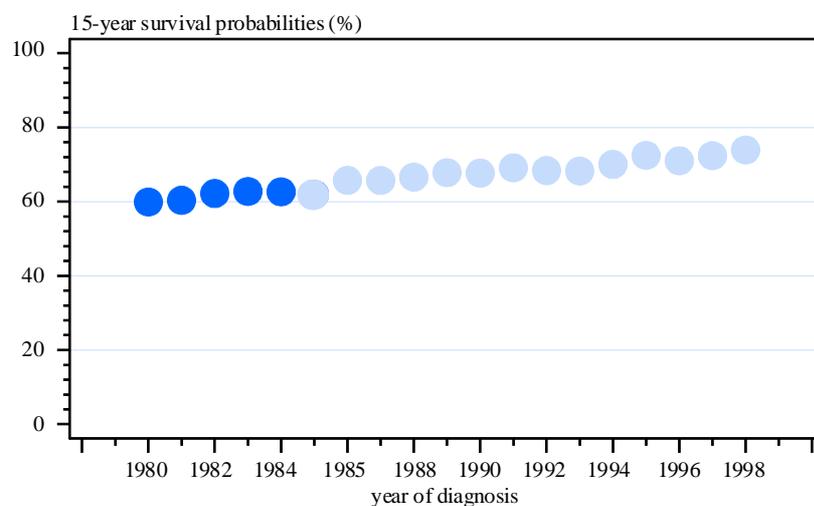
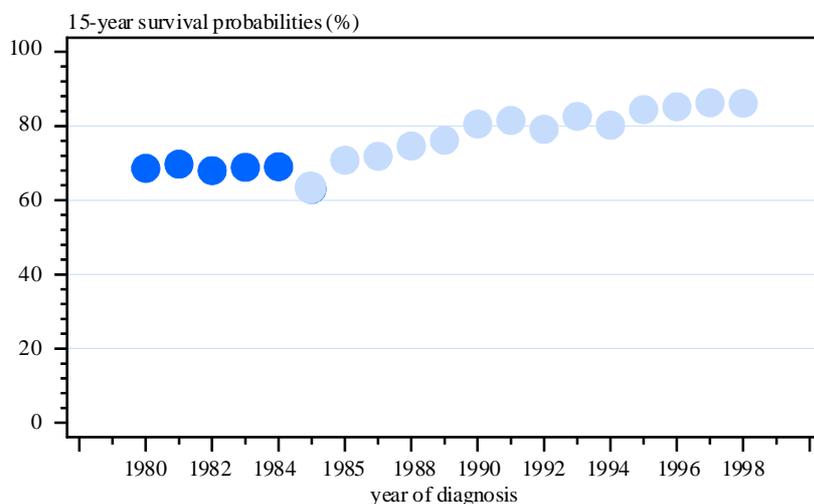


Abbildung 12: 15-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeiten für die akute lymphoblastische Leukämie (Deutschland 1980-1999) nach Diagnosejahren. (Die dunklen Punkte sind konventionell geschätzt, die blassen Punkte sind Hochrechnungen).
15-year survival probabilities for lymphoid leukaemia (Germany 1980-1999) by year of diagnosis. (The dark dots are estimated conventionally, the pale dots are predictions).



Beim Rhabdomyosarkom lassen die Hochrechnungen erwarten, dass die seit 1991, im wesentlichen aufgrund der veränderten Zusammensetzung des Patientengutes, verschlechterte Prognose langfristig wieder ansteigen wird.

Wir danken Herrn Prof. H. Brenner, Heidelberg, für seine Unterstützung bei den vorgestellten Auswertungen und die kritische Durchsicht dieses Kapitels.

The prediction for rhabdomyosarcoma lets us expect that the prognosis, which became worse after 1991 due to a change in the fraction of bad prognosis cases, will improve again in the long run.

We thank Professor Hermann Brenner, Heidelberg, for his support with the analyses and critical review of this chapter.

Abbildung 13: 15-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeiten für das Neuroblastom (Deutschland 1980-1999) nach Diagnosejahren. (Die dunklen Punkte sind konventionell geschätzt, die blassen Punkte sind Hochrechnungen).
15-year survival probabilities for neuroblastoma (Germany 1980-1999) by year of diagnosis. (The dark dots are estimated conventionally, the pale dots are predictions).

