

#### **4. Das Langzeit-follow-up und der Schwerpunkt sekundäre maligne Neoplasien**

**(unter Mitarbeit von I. Reinisch, IMBEI)**

**- mitgefördert vom Bundesministerium für Bildung und Forschung im Rahmen des Kompetenznetzes Pädiatrische Onkologie und Hämatologie -**

Im Rahmen des Kompetenznetzes Pädiatrische Onkologie und Hämatologie wurde die systematische Registrierung sekundärer maligner Neoplasien (SMN) nach Krebs im Kindesalter am Deutschen Kinderkrebsregister weiter ausgebaut. Diese umfasst nicht nur die statistisch-epidemiologische Erfassung von inzidenten sekundären Erkrankungen, sondern auch die Zusammenführung von Therapiedaten aus der Behandlung der ersten malignen Erkrankung mit dem Ziel, mögliche Kausalitäten zwischen Therapie und späterem Auftreten einer weiteren malignen Erkrankung feststellen zu können. Alle neu auftretenden SMN werden jeweils mit Hilfe der Leitung der jeweiligen Therapieoptimierungsstudie, nach denen die Kinder mit ihrer ersten Erkrankung behandelt wurden, validiert. Ergebnisse aus diesem Projekt wurden unter anderem in (23) und (24) publiziert, das laufende Projekt und Ergebnisse wurden auch im vorausgegangenen Jahresbericht 2002 ausführlich dargestellt. Insgesamt sind am Kinderkrebsregister etwa 400 Patienten registriert, bei denen nach ihrer Krebserkrankung im Kindesalter eine zweite maligne Erkrankung auftrat. Für die Erfassung der sekundären malignen Neoplasien ist keine Altersgrenze festgelegt. Ziel ist es, ein so gutes Langzeit-follow-up zu gewährleisten, dass alle diagnostizierten SMN, auch wenn sie erst weit im Erwachsenenalter auftreten, möglichst vollzählig erfasst werden.

Das am Kinderkrebsregister nicht nur dafür etablierte Langzeit-follow-up ermöglicht es dem Kinderkrebsregister grundsätzlich, auch nach vielen Jahren ehemalige Patienten noch zu kontaktieren und gegebenenfalls zur Teilnahme an weitergehenden Studien gewinnen zu können. Erste Studien mit Einbeziehung der Betroffenen selbst sind in Planung, so z.B. zur Lebenssituation von über 25-jährigen ehemaligen Patienten und eine kleinere humangenetische Studie unter Einbeziehung von erwachsen gewordenen Patienten mit und ohne sekundärer maligner Neoplasie. In der Durchführung solcher Studien mit Langzeitüberlebenden und deren Familien ist eine wichtige Perspektive für die epidemiologische Forschung und zur Beantwortung klinischer und versorgungsrelevanter Fragestellungen zu sehen.

#### **4. Long-Term Follow-Up with an Emphasis on Second Malignant Neoplasms**

**(in cooperation with I. Reinisch, IMBEI)**

**- co-funded by the Federal Ministry of Education and Research in the Competence Network Paediatric Oncology and Haematology -**

The systematic registration of second malignant neoplasms (SMN) after a primary cancer in childhood, an element of the Competence Network Paediatric Oncology and Haematology, was further developed at the German Childhood Cancer Registry. It comprises the statistical-epidemiological registration of incident SMN and the acquisition of detailed therapy data from the first malignancy. We investigate the possibility of a causal relationship between the therapy and a subsequent SMN. The respective therapy trial group of the first malignancy is involved in the validation of each new second malignancy. We published intermediate results in (23) and (24), and there is a comprehensive overview in last year's annual report. So far about 400 patients with SMN after childhood cancer are registered at the German Childhood Cancer Registry. There is no age limit for SMN. We hope to be able to establish the long-term follow-up with sufficient coverage to be able to record all SMN, even if they occur at a higher age.

While the registration of SMN is important, it is not the only use we have for long-term follow-up. The current procedure permits the German Childhood Cancer Registry to contact former patients many years after their diagnosis and to ask them to participate in studies. The first two studies involving adult former patients themselves have begun recently, one on the general situation of patients now 25 or older, and a small genetic study involving patients with one or two malignancies. Studies especially with long-term survivors are an important perspective for epidemiologic and clinical research and health care planning.

Die hohe Zahl der am Kinderkrebsregister bereits langfristig beobachteten und beobachtbaren ehemaligen Patienten bildet eine ausgezeichnete Basis zur Durchführung derartiger Studien:

- Mehr als 26.000 Patienten sind Ende des Jahres 2003 dem Register als lebend und nicht lost-to-follow-up bekannt,
- etwa 14.000 dieser Patienten sind mindestens 5 Jahre unter Beobachtung,
- etwa 8.000 der länger als 5 Jahre Beobachteten sind mittlerweile mindestens 18 Jahre alt und
- die ältesten im Follow-up befindlichen Patienten sind derzeit 38 Jahre alt.

Die Durchführung des Langzeit-follow-up ist ebenfalls im Jahresbericht 2002 ausführlich sowie in (25) und (26) beschrieben worden. Hier sollen nur einige grundlegende Aspekte aufgezeigt werden. Das Kinderkrebsregister hat von Anfang an darauf hingearbeitet, Voraussetzungen für ein unbefristetes Follow-up zu schaffen. Dazu erfolgt am Register unter anderem

- das Recherchieren aktueller Patientenadressen über Einwohnermeldeämter,
- das Einholen der Einwilligung zur langfristigen Datenspeicherung bei den herangewachsenen Patienten, da bei ihnen die gegebene Einwilligung der Eltern nicht mehr ausreichend ist (gleichermaßen nutzbar für Therapieoptimierungsstudien und Kinderkrebsregister),
- das Einholen des Einverständnisses von den Betroffenen, sich direkt durch das Kinderkrebsregister kontaktieren zu lassen, und
- die regelmäßige Kontaktierung der aus der klinischen Betreuung entlassenen ehemaligen Patienten (etwa im Abstand von 3 bis 5 Jahren).

Dass die ehemaligen Patienten eine hohe Aufgeschlossenheit gegenüber der Aufnahme in das Langzeit-follow-up aufweisen, belegt deren Bereitschaft, die zur langfristigen Datenspeicherung erforderliche eigene Einwilligung zu geben: Von 2404 angeschriebenen ehemaligen Patienten haben 2005 (83,4%) diese Einwilligung gegeben. Bei 55 (2,3%) wurde mitgeteilt, dass die Patienten mittlerweile verstorben sind. Nur 66 (2,7%) haben die Einwilligung explizit verweigert (hierin sind auch diejenigen enthalten, deren Eltern nicht die entsprechenden Einwilligungsformulare an ihre Kinder weitergeben wollten). Darüber hinaus müssen von weiteren 278 (11,6%) die Daten anonymisiert werden, weil die Betroffenen trotz Erinnerung nicht antworteten.

The patients already under long-term observation at the registry are a good basis for conducting such studies:

- By the end of 2003, more than 26,000 patients were known to the registry as alive and not lost to follow-up.
- About 14,000 of these patients have been followed for at least 5 years now.
- About 8000 of those are by now at least 18 years old.
- The oldest patient from this group is now 38 years old.

The details of the active follow-up have been described in (25), (26), and in the 2002 annual report. At this point we summarize the most important aspects. We always intended an open-end follow-up. This requires:

- Researching outdated addresses via the local authorities.
- Asking adult former patients for their consent to data storage, as the parental consent is no longer valid (this applies to therapy trials as well as to the registry).
- Asking patients themselves for permission for further direct contact.
- Regularly contacting patients, who are no longer in contact with their treating clinic (about every 3-5 years).

The patients seem to be quite willing to contribute to the long-term follow-up. The last campaign asking for patient consent showed a high degree of willingness to extend the parental consent for data storage: Out of 2404 former patients 2005 (83.4 %) gave their consent. There were 55 (2.3 %) where we had not previously known that they had died. Only 66 (2.7 %) explicitly refused their consent (this includes patients, whose parents refused passing on the materials to their child). We will have to act on the remaining 278 (11.6 %) as if they refused, as they did not answer our letter even after several reminders.

Das heißt, wenn man die nach der persönlichen Einwilligung befragten herangewachsenen und noch lebenden Patienten betrachtet, ergibt sich, dass insgesamt etwa 15 % der Patientendatensätze anonymisiert werden müssen (3 % wegen expliziter Verweigerung, 12 % wegen fehlender Antwort). 85 % der befragten Betroffenen sind jedoch mit der langfristigen Datenspeicherung am Kinderkrebsregister und in den Therapieoptimierungsstudien explizit einverstanden.

Die mit dem Langzeit-follow-up geschaffene Infrastruktur kann grundsätzlich von der GPOH und deren Therapieoptimierungsstudien genutzt werden. Diese müssen sich prinzipiell nicht um die Organisation des Langzeit-follow-up kümmern. Um zu vermeiden, dass ehemalige Patienten oder deren Eltern mehrfach in kurzen Zeitabständen oder zu gleichen Fragestellungen mehrfach angesprochen werden, sollten diese Kontaktaufnahmen grundsätzlich koordiniert erfolgen.

Mit der Festlegung auf ein gemeinsam zwischen Fachgesellschaft und Kinderkrebsregister getragenes Konzept sollte es gelingen, ein Langzeit-follow-up zur Beantwortung der anstehenden Fragen fest in der pädiatrischen Onkologie zu etablieren.

The about 15 % refusers (3 % refused explicitly, 12 % did not respond) are then anonymized and not followed-up any further. 85 % of the former patients explicitly agree to continued data storage at the German Childhood Cancer Registry and the therapy trial sites.

The infrastructure is of use not only for the German Childhood Cancer Registry but also for the GPOH and the therapy trials. These will not have to establish their own long-term follow-up. The direct contact of patients or families should be centrally coordinated however, to avoid addressing the same family with the same questions or repeatedly in a short time period.

A firmly established jointly agreed concept of long-term follow-up should allow both the society and the German Childhood Cancer Registry to address new questions in paediatric oncology in the future.