

## Langzeit - Nachsorge von krebskranken Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen – Vermeiden, Erkennen und Behandeln von Spätfolgen

S. Schuster<sup>1</sup>, B. Hahn<sup>2</sup>, J. D. Beck<sup>1</sup>, G. Calaminus<sup>3</sup>, B. Timmermann<sup>4</sup>, A. am Zehnhoff-Dinnesen<sup>5</sup>, J. Gebauer<sup>6</sup>, T. Langer<sup>7</sup>

<sup>1</sup>Abteilung für pädiatrische Onkologie und Hämatologie, Kinder- und Jugendklinik, Universitätsklinikum Erlangen; <sup>2</sup> Medizinische Klinik 5, Abteilung für Hämatologie und Internistische Onkologie, Universitätsklinikum Erlangen, <sup>3</sup>Zentrum für Kinderheilkunde, Päd. Hämatologie und Onkologie, Universitätsklinikum Bonn, <sup>4</sup>Klinik für Partikeltherapie, Universitätsmedizin Essen, Westdeutsches Protonentherapiezentrum Essen (WPE), Westdeutsches Tumorzentrum, Deutsches Konsortium für Translationale Krebsforschung (DKTK) <sup>5</sup> Klinik für Phoniatrie und Pädaudiologie, Universitätsklinikum Münster, <sup>6</sup> Medizinische Klinik 1, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, <sup>7</sup> Pädiatrische Onkologie und Hämatologie, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck

### **Einleitung**

In Deutschland erkranken jedes Jahr ca. 2.100 Kinder und Jugendliche bis zum Alter von 18 Jahren an einer Krebserkrankung [1, 2]. Trotz guter Langzeitüberlebensraten von etwa 80% sind viele dieser Patienten von Spätfolgen der onkologischen Erkrankung und Therapie betroffen. Diese Spätfolgen können unterschiedliche Organsysteme betreffen und reichen von leichten gut behandelbaren Einschränkungen bis zu lebensbedrohlichen Komplikationen wie einer erneuten onkologischen Erkrankung oder einer Herzmuskelschwäche. Die Prävalenz der Spätfolgen nimmt dabei mit zunehmendem Abstand zur onkologischen Primärerkrankung und –therapie zu und erreicht auch Jahrzehnte nach dem Therapieende kein Plateau. So sind 30 Jahre nach der Krebserkrankung bis zu zwei Drittel der Patienten von neuen, chronischen Erkrankungen betroffen [3]. Eine aktuelle Studie an amerikanischen Überlebenden einer Krebserkrankung im Kindes- und Jugendalter konnte zeigen, dass die kumulative Inzidenz (Häufigkeit von Neuerkrankungen) an chronischen Gesundheitseinschränkungen in dieser Kohorte im Alter von 50 Jahren bei 99,9% sowie für schwere gesundheitliche Einschränkungen bei 96 % lag. Im Gegensatz hierzu zeigten gleichaltrige Kontrollpersonen eine durchschnittliche kumulative Inzidenz von 9,2 % für alle, sowie 2,3 % für schwere chronische Gesundheitseinschränkungen. [3-6]. Dies gilt insbesondere für die Patienten, die im Rahmen früher Therapiestudien erfolgreich, aber mit hohen Chemotherapie- und Bestrahlungsdosen behandelt wurden, um ihnen das Überleben zu sichern. Mit jeder Aktualisierung der Studienprotokolle wurden Behandlungserfolge und bis dahin erfasste Spätfolgen in die Therapieplanungen mit einbezogen. Die folgenden Jahrzehnte werden zeigen, ob dies die Wahrscheinlichkeit für Langzeitspätfolgen der jüngsten Generation von Überlebenden verringern kann.

Zu den bedeutsamen Spätfolgen nach antineoplastischen Therapien im Kindesalter gehören beispielsweise Herz-/Kreislauferkrankungen, Kardiomyopathien durch Anthrazykline, Hörverluste durch Platinderivate, Einschränkungen der Nierenfunktion durch Ifosfamid, Störungen endokriner Funktionen mit Minderwuchs, Schilddrüsenunterfunktionen und Infertilität durch Strahlentherapie oder Alkylantien, neuropsychologische

und kognitive Leistungsstörungen durch Schädelbestrahlung in Kombination mit Chemotherapie oder Zweitmalignomen durch Strahlentherapie oder Chemotherapie [7-10].

In zahlreichen retrospektiven Analysen von amerikanischen, aber auch britischen und deutschen Langzeitüberlebenden einer Krebserkrankung im Kindes- und Jugendalter konnten Risikopopulationen definiert werden, in denen die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten bestimmter Spätfolgen aufgrund der erhaltenen onkologischen Behandlung abgeschätzt werden kann [11]. Hieraus wurden Nachsorgeempfehlungen entwickelt, deren Ziel die Früherkennung und –behandlung dieser Erkrankungen auf Basis ganzheitlicher, lebenslanger, risikoadaptierter Nachsorge-/Vorsorgeprogramme ist. Es konnte gezeigt werden, dass bei Patienten, die sich in einer solchen regulären Langzeitnachsorge befinden, Spätfolgen früher entdeckt und Krankenhausaufenthalte vermieden werden konnten. Zudem haben diese Patienten ein besseres Wissen über ihre Erkrankung und ihr Risiko für Spätfolgen, sowie eine größere gesundheitsbezogene Selbstwirksamkeit [12, 13]

In Deutschland wurde 1988 die Arbeitsgruppe Spätfolgen gegründet, die risikoadaptierte Nachsorgeempfehlungen für alle Therapieoptimierungsstudien der GPOH formulierte. 1998 wurde das Late Effects Surveillance System (LESS) in Deutschland gestartet, in dem bis heute prospektiv die Überlebenden auf Spätfolgen untersucht werden. [14-16]

2008 wurde das europäische, interdisziplinäre Netzwerk PanCare gegründet [17]. Hier werden europaweit Nachsorgedaten erhoben und ausgewertet, Richtlinien zur risikoadaptierten Nachsorge werden weltweit gesammelt, verglichen und als Nachsorge - Empfehlungen veröffentlicht. [18] Auch die anderen beteiligten Disziplinen richten zunehmend ihre Aktivitäten auf die Minimierung von Spätfolgen aus; so wurde zum Beispiel das Projekt „PENTEC“ gegründet, in dem internationale Experten aus dem Bereich der Kinderstrahlentherapie das Auftreten radiotherapiebedingter Normalgewebereaktionen untersuchen. [Constine et al., 2019] Neue Forschungsprojekte zur Ursachenforschung von Spätfolgen sollen begonnen werden. Durch Öffentlichkeitsarbeit wird die Aufmerksamkeit auf die Wichtigkeit einer risikoangepassten Langzeitnachsorge gerichtet. Auch soll das Recht der ehemaligen Patienten auf diese Nachsorge in den Gesundheitssystemen der verschiedenen Länder verankert werden, um die Autonomie der Patienten zu stärken.

Krebskranke Kinder und Jugendliche und deren Familien brauchen mit einem Kinder- und Jugendarzt bis zum 18. Lebensjahr eine Bezugsperson, die in allgemeinpädiatrischen Akutsituationen dem Patienten und deren Eltern zur Verfügung steht. Daher ist eine kontinuierliche Betreuung durch den Kinder- und Jugendarzt wichtig, der mit seiner Schwerpunktweiterbildung und seiner Erfahrung die diagnostische und therapeutische Qualifikation für das betreffende Krankheitsbild erfüllt. In enger Zusammenarbeit und Absprache mit dem kinderonkologischen Zentrum sollen spezialisierte interdisziplinäre Zentren deutschlandweit eine Transition der jungen Menschen von der Pädiatrie in die Innere Medizin fördern und eine Langzeit-Nachsorge nach den neuesten medizinischen Erkenntnissen anbieten. [19, 20]

## **Ursachen und Verlauf wichtiger Spätfolgen**

### **Herz**

Zu den kardiologischen Spätfolgen zählen kardiovaskuläre Spätfolgen, strukturelle Herzveränderungen, Rhythmusstörungen und Kardiomyopathien. [21-23]

Besonders „ältere“ Patienten mit lange zurückliegender intensiver Therapie haben ein hohes Risiko für kardiale Erkrankungen. [24] Überlebende einer Krebsbehandlung in der Kindheit haben ein siebenfach erhöhtes Risiko an einer kardiovaskulären Erkrankung zu versterben als die Normalbevölkerung und Schätzungen zu Folge wird 1 von 8 mit Anthrazyklinen und/ oder thorakaler Bestrahlung behandelten Patienten in den nächsten 30 Lebensjahren ein lebensbedrohliches kardiales Ereignis erleiden. [4]

Den größten Risikofaktor für kardiovaskuläre Spätfolgen wie Arteriosklerose, arterielle oder venöse Thrombosen, aber auch für eine degenerative Veränderung der Herzklappen stellt eine vorangegangene Bestrahlung (insbesondere in Kombination mit Anthrazyklinen) dar. Diese Erkrankungen können für den Patienten lange symptomlos bleiben. Cisplatin und Proteinkinaseinhibitoren mit antiangiogenitische Wirkung können auch langfristig einen erhöhten Blutdruck verursachen. Für die Entwicklung einer Kardiomyopathie haben Anthrazykline, aber auch HER2-Rezeptor Antagonisten, Proteinkinaseinhibitoren mit antiangiogenitischer Wirkung [25, 26] oder eine mediastinale oder pulmonale Bestrahlung, ein besonders hohes kardiotoxisches Potential. [27]

Anthrazykline werden in fast allen Therapieoptimierungsstudien der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH) eingesetzt. Die Kardiotoxizität ist abhängig von der genetischen Prädisposition [28-31], der Dosis, der Applikationsart und der chemischen Struktur der eingesetzten Substanzen [32, 33]. Es kann keine sichere kumulative Anthrazyklindosis angegeben werden. Der Pathomechanismus der Anthrazyklin-induzierten Kardiomyopathie ist noch nicht völlig aufgeklärt. In der Literatur werden verschiedene Mechanismen diskutiert z.B. die Topoisomerase 2b als Mediator der Doxorubicin-induzierten Kardiomyopathie, die Beeinträchtigung mitochondrialer Biogenese, mitochondriale Eisenüberladung oder eine Beteiligung von Anthrazyklinen an der Bildung freier Sauerstoffradikale, die über Peroxidation von Membranlipiden und DNA-Schädigungen zum Untergang von Kardiomyozyten führen. [34-36]

### ***Diagnostik:***

Bei Patienten, die an entsprechender Lokalisation eine Bestrahlung erhielten, sollte ein Screening auf Gefäßveränderungen der Carotiden, der Herzkranzgefäße und degenerative Veränderungen der Herzklappen mittels Ultraschall durchgeführt werden.

Bei der Diagnostik einer kardialen Dysfunktion sind die Echokardiographie und die Bestimmung der Biomarker Troponin I /T und BNP eine Möglichkeit Patienten mit einem hohen Risiko frühzeitig zu erkennen.

Die Echokardiographie, insbesondere Gewebe-Doppler und D-Strain Technik, stellt eine inzwischen etablierte Methode zur Evaluation früher Anzeichen myokardialer Schäden dar. Ihre Parameter, linksventrikuläre Verkürzungsfraction und enddiastolischer linksventrikulärer Durchmesser, sind aussagekräftige Werte, die eine Identifizierung einer Kardiomyopathie in einem frühen Erkrankungsstadium ermöglichen.

Ob die Vorhersage und Diagnostik durch Bestimmung genetischer Polymorphismen detoxifizierender Enzyme oder weiterer Biomarker wie z.B. Cytochrom C oder micro RNA zukünftig noch verbessert werden kann, muss noch in weiteren Studien verifiziert werden. [27]

#### *Therapie:*

Zusätzliche kardiovaskuläre Risikofaktoren erkennen und minimieren z.B. Beratung zu Ernährung und Bewegung, Einstellung einer möglichen Hypertonie, Hypercholesterinämie oder diabetischen Stoffwechsellaage. Für die Therapie der Herzinsuffizienz werden Medikamente wie z.B. Beta-Blocker, ACE-Hemmer, Diuretika und Digitalis in der Hoffnung auf langfristige Stabilisierung eingesetzt. Eine gute Zusammenarbeit zwischen Onkologen und Kardiologen ist erforderlich. [21-23, 27]

#### **Niere**

Überlebende einer Krebserkrankung in der Kindheit haben ein lebenslang erhöhtes Risiko für Erkrankungen der Niere und der ableitenden Harnwege, insbesondere nach einer multimodalen Therapie abdomineller Tumoren. [37] Vor allem Platinderivate und Ifosfamid, aber auch die Bestrahlung der Nierenregion, können glomeruläre und tubuläre Nierenfunktionsstörungen auslösen. [38] Nierenfunktionsstörungen nach der Therapie mit Ifosfamid betreffen vorwiegend die Tubuluszellen und können von leichten Tubulopathien bis zum Vollbild eines Fanconi-Syndroms (Glukosurie, Proteinurie, renaler Phosphat- und Bikarbonatverlust) reichen. Eine Gesamtdosis von 30 - 60 g/m<sup>2</sup> KOF wird als kritische Ifosfamidosis eingeschätzt. [39] Eine Vorhersage der zu erwartenden Schädigung anhand der Dosis, des Alters oder Geschlechts des Patienten ist jedoch nicht möglich. [40, 41]

Schädigungen nach Cisplatintherapie bestehen v.a. in einer Reduktion der glomerulären Filtrationsrate (GFR) und einem renalen Magnesiumverlust. Das Absinken der GFR scheint dosisabhängig zu sein, was in weiteren Untersuchungen noch bestätigt werden muss. [42] In einem aktuellen Cochrane Review von 2019 wird die Thematik zur Nephrotoxizität nach nephrotoxischer Therapie zusammengefasst. [43]

#### *Diagnostik:*

Zur primären Diagnostik wird ein Urinstatus empfohlen. Als Marker der globalen Nierenfunktion wird die GFR – z.B. mit Hilfe der Schwartz-Formel aus der Serumkreatininkonzentration und der Körperlänge – bestimmt, was durch die Cystatin C Bestimmung ergänzt werden kann. Als obligate Parameter der tubulären Nierenfunktion (proximaler Tubulus) sollte die Bestimmung der tubulären fraktionellen Phosphatreabsorption aus Kreatinin und Phosphat (Urin, Serum), sowie eine Blutgasanalyse (BGA) zur Detektion einer renal-tubulären Azidose durchgeführt werden. In Abhängigkeit von der Funktionseinschränkung werden die Bikarbonatbestimmung sowie die Messung der Serumelektrolyte (Phosphat, Magnesium) im Blut empfohlen.

#### *Therapie:*

Zur Behandlung einer Tubulopathie wird eine Substitution mit den nötigen Substanzen, wie z.B. Phosphat, Magnesium, Bikarbonat, ggf. Vitamin D durchgeführt.

## Gehör

Als Risikofaktoren einer Hörschädigung gelten eine hohe Tages- und kumulative Gesamtdosis von Platinderivaten [44-46], Alter < 5 Jahren, Beeinträchtigung der Nierenfunktion, Hypoalbuminämie [47], Kurzzeitinfusion [48], Ort der Applikation (z. B. intraarteriell), Bestrahlung des Innenohrs mit mehr als 30 Gy und in Kombination mit platinhaltiger Chemotherapie [Hua et al., 2008], operative Interventionen mit Schädigungen der zentralen Strukturen des Hörsystems, Shunt Insertionen [44], erhöhter Hirndruck [49], die Verabreichung weiterer Ototoxika wie Aminoglykoside mit Akkumulation in der cochleären Lymphe [50] oder von Glykopeptiden [51], der Einsatz von Diuretika, eine Vorschädigung des Gehörs [52], eine syndromale Erkrankung mit Beteiligung des Hörsystems [53] und eine Lärmexposition während und direkt nach der Therapie [54, 55]. Die Bestrahlung kann eine Gefäßobliteration im Innenohr verursachen. Platinderivate schädigen hauptsächlich die äußeren Haarzellen des Innenohrs. Die Veränderungen manifestieren sich zunächst im Bereich der basalen Windung der Hörschnecke. Hier ist die Empfindung hoher Töne lokalisiert. Der Hörschaden beginnt deshalb im oberen Frequenzbereich und ist weitgehend irreversibel. Mit zunehmender kumulativer Cisplatin-Dosis erreicht die Schädigung tiefere Frequenzen des Hauptsprachbereiches. Diese Hörverluste betreffen in der Regel beide Ohren [56, 57]. Bei jüngeren Kindern beeinträchtigen Hörstörungen die Entwicklung von Sprache, Kognition und psychosozialen Fähigkeiten. Bei Schulkindern können bereits geringgradige Hörverluste im Hochtonbereich zu einer deutlichen Einschränkung des Sprachverstehens insbesondere im Störgeräusch, zu Hörermüdung, verminderter Konzentrationsspanne und Schulproblemen führen. Für das Hörvermögen ist die Kombinationsbehandlung mit einer Ganzhirnbestrahlung und Platinderivaten besonders risikoreich. U.a. deshalb bedürfen auch geheilte Hirntumorph Patienten einer besonderen Aufmerksamkeit. Jugendliche/junge erwachsene Weichteilsarkompatienten, die mit Carboplatin (kumulative Dosis 1500 mg/m<sup>2</sup> KOF) behandelt wurden, zeigten keine signifikant höheren Hörschwellen im Vergleich zu einer unbehandelten Kontrollgruppe. Kein Patient hatte einen Gehörverlust > 20 dB [58]. DiSogra (2019) gibt in seinem Review unter Einbeziehung kindlicher Patienten eine Inzidenz Carboplatin-assoziiierter Hörstörung von acht bis zehn Prozent an (58). Die Ototoxizität von Carboplatin steigt bei myeloablativen Dosen, die eine autologe Knochenmarktransplantation erfordert [59] und bei osmotischer Öffnung der Blut-Hirn-Schranke [55] im Falle von malignen Hirntumoren/Hirnmetastasen. Wie bei der Cisplatin-Ototoxizität wird auch bei der Carboplatin-Ototoxizität aufgrund individueller Toleranz eine genetische Prädisposition vermutet [60]. Besondere Aufmerksamkeit ist geboten bei Kindern mit drohendem Visusverlust (z.B. Patienten mit Retinoblastom) und Kindern mit Hirntumoren/Metastasen und konsekutiven neurologischen und kognitiven Einschränkungen, um eine Potenzierung der Behinderungen zu vermeiden.

### *Diagnostik:*

Audiogramme und die Messung otoakustischer Emissionen (OAE) werden bei allen Patienten empfohlen, die Platinderivate und/ oder eine Schädelbestrahlung erhalten haben bzw. bei denen kraniale Operationen mit Auswirkungen auf das Hörsystem durchgeführt werden. Postuliert werden ein präoperatives Ausgangs-Audiogramm und Audiogramm-Kontrollen innerhalb von 24 Stunden vor jedem neuen Cisplatin-Block [52]. Während transitorisch evozierte OAE (TEOAE) Hörschwellen-sensitiver sind, werden mit der Messung Distorsionsprodukt-evozierter otoakustischer Emissionen (DPOAE) höhere Frequenzbereiche erreicht. Bei

jüngeren Kindern sind altersentsprechende subjektive Testverfahren einzusetzen (Reflexaudiometrie, Verhaltensbeobachtungsaudiometrie, Visuelle Konditionierung und konditionierte Spielaudiometrie). Die Ergebnisse müssen durch die objektive Messung von TEOAE/DPOAE, ggfs. auch eine hirnstammaudiometrische Untersuchung im Sinne einer Gegenprobe abgesichert werden. Mittelohrbedingte Hörstörungen sind auszuschließen (Otoskopie, Tympanometrie mit Mittelohrdruckmessung, ggfs. Audiogramm in Knochenleitung). Die Sprachaudiometrie, insbesondere im Störgeräusch, gibt wesentliche Informationen über die Hörsituation des Betroffenen im Alltag.

Zur Früherkennung cochleärer Schäden im Hochtonbereich und zum Monitoring unter laufender Therapie eignen sich die Hochfrequenz-Audiometrie[52] und die DPOAE-Messung. Patienten, bei denen bereits in der ersten Therapiehälfte eine Hörminderung diagnostiziert wurde, sind als Hoch-Risiko-Patienten für Hörminderungen im weiteren Therapieverlauf zu werten. Engmaschige Überwachung wird bei Kindern mit Cisplatintherapie und Schädel-Radiatio gefordert [61]. Eine Progredienz der Schwerhörigkeit nach Ende der Chemotherapie ist in etwa einem Drittel der Fälle zu erwarten [62]. Das posttherapeutische Follow up sollte Hörtests alle 6 Monate in den ersten 2 Jahren nach Chemotherapie-Ende und dann jährliche Kontrollen für mindestens 3 weitere Jahre umfassen [63]. Jehanne et al (2009) fordern nach Carboplatin-Therapie bei Säuglingen und Kleinstkindern mit Retinoblastom einen Follow up-Zeitraum von mindestens 5 Jahren [60]. Bei progredientem Verlauf [63]und nach Schädel-Radiatio [64] ist der Follow up-Zeitraum zu verlängern [65].

Bei posttherapeutisch unauffälligem Audiogramm sollte wegen der möglichen Spätmanifestation einer Hörstörung eine Kontrolluntersuchung des Gehörs in größeren Abständen (2-5 Jahre) durchgeführt werden. Die International Guideline Harmonisation Group (IGHG) hat 2019 aktuelle Nachsorgeempfehlungen zur Ototoxizität zusammengefasst [66].

#### *Therapie:*

Im Umfeld des Patienten sollte auf eine postexponentielle Lärminderung geachtet werden. Betreffen die Hörverluste den Hauptsprachbereich, so müssen die Patienten mit Hörgeräten versorgt werden. Häufig bleibt das Sprachverstehen im Störgeräusch mit alleiniger Hörgeräteversorgung aber unbefriedigend, so dass zusätzlich -insbesondere bei Schulkindern- immer an die Verordnung einer drahtlosen Signalübertragungsanlage (FM-Anlage) gedacht werden sollte. Der Sprachschall des Sprechers wird über ein Mikrophon aufgenommen und per Funk unter Vermeidung von Störschall und Nachhall direkt auf die Hörgeräte des Kindes übertragen. Das schwerhörige Kind sollte einen akustisch günstigen Sitzplatz in der Schulklasse erhalten. Wenn möglich, sollte die Akustik des Klassenraums durch Absorption von Hintergrundgeräuschen, Trittschall und Nachhall verbessert werden. Eltern, Therapeuten und Lehrer müssen über die Auswirkungen der Hörstörung (Beeinträchtigung von Hör- und Sprachentwicklung, reduzierte Sprachdiskrimination -insbesondere im Störgeräusch-, größere Höranstrengung, Schulprobleme, Beeinträchtigung der Lebensqualität) eingehend informiert werden. Eine Anbindung an eine Frühfördereinrichtung oder an ein Förderzentrum „Hören“ kann für die psychosoziale Entwicklung der betroffenen Kinder nötig sein [67]. Intensiv wird an antiapoptotischen/antiinflammatorischen otoprotektiven Substanzen geforscht, die im Bedarfsfall systemisch oder transtympanal unter der Cisplatin-Therapie verabreicht werden können, ohne die Tumorthherapie zu beeinträchtigen [68-72]. Während der Chemotherapie

sollte darauf geachtet werden, Aminoglykoside und Diuretika mit möglichst niedriger Ototoxizität zu kombinieren. Auch nicht-platinhaltige Chemotherapeutika sind potentiell ototoxisch, wie Vinblastin, Bleomycin, Mechlorethamin und Procarbazin. Dem FDA Adverse Event Reporting System sind Meldungen eingegangen zu: Vincristin, Ifosfamid, Cyclophosphamid, Actinomycin D, Etoposid, Dactinomycin, Methotrexat, Oxaliplatin ([www.drugcite.com](http://www.drugcite.com)). Grundsätzlich sollte bei Kindern < 5 Jahren, bei Nierenfunktionsstörungen und vorgeschädigtem Innenohr mit besonderer Aufmerksamkeit vorgegangen werden. Der häufige Einsatz von Ototoxika und Langzeitmedikation, z. B. von Aminoglykosiden, sollte -wenn möglich- vermieden werden [73-76].

### **Endokrines System**

Eine onkologische Erkrankung und Behandlung im Kindesalter kann weitreichenden Einfluss auf alle Komponenten des endokrinologischen Systems haben [77]. Hier verweisen wir auf die S3 Leitlinie „Endokrinologische Nachsorge onkologischer Erkrankungen im Kindes- und Jugendalter“ (Denzer, Ulm/AWMF-Register-Nr. 025/030), auf die aktuellen Leitlinien der International Guideline Harmonisation Group (IGHG) [78, 79], der Endocrine Society, sowie auf einen Reviewartikel von Gebauer et al., 2018, zu diesem Thema[80].

### **Wachstum**

Während einer Krebsbehandlung kann eine Wachstumsverzögerung auftreten, die meistens nach Abschluss der Therapie durch ein Aufholwachstum ausgeglichen wird. Bleibende Störungen des Längenwachstums und eine verminderte Endgröße gehören jedoch zu den häufigsten Spätfolgen nach der Therapie eines Hirntumors im Kindesalter. Die Ursachen hierfür sind vielfältig und beinhalten neben den endokrinen Spätfolgen (Wachstumshormonmangel, Störung der Pubertätsentwicklung, Hypothyreose, ...) Komplikationen durch die onkologische Grunderkrankung bzw. Behandlung (Infektionen, Gewichtsabnahme etc.) sowie eine direkte Schädigung der Wachstumsplatte/Epiphysenfuge bspw. nach einer spinalen Strahlentherapie. [81]

Nach einer kranialen Bestrahlung mit einer Strahlendosis von mehr als 30 Gy auf die hypothalamo-hypophysäre Region, wie sie bei der Behandlung von Hirntumoren im Kindesalter erreicht werden kann, entwickeln 85 - 100% der bestrahlten Kinder innerhalb von 2 - 5 Jahren einen Wachstumshormonmangel (GH) [82]. Im Gegensatz dazu treten Wachstumsstörungen nach einer Schädelbestrahlung mit bis zu 24 Gy bei Patienten mit einer akuten lymphoblastischen Leukämie (ALL) wesentlich seltener auf [83]. Jüngere Patienten sind stärker betroffen als ältere.

### *Diagnostik und Therapie:*

Für Hirntumorpatienten und andere Patienten, die eine Schädelbestrahlung bei z.B. parameningealen Tumoren, einer akuten Leukämie oder einer Ganzkörperbestrahlung erhielten, wird folgendes Nachsorgeprogramm empfohlen [81]:

- halbjährliche Messung von Körperhöhe, -gewicht, Sitzhöhe
- regelmäßige klinische und laborchemische Kontrollen zum Ausschluss weiterer hypothalamisch-hypophysärer Funktionsstörungen

- bei Hinweisen auf eine pathologisch verminderte Wachstumsgeschwindigkeit bzw. auf eine endokrine Funktionsstörung sollte für Kinder und Jugendliche die Abklärung und die eventuell nötige Behandlung von einem pädiatrischen Endokrinologen vorgenommen werden.

### **Pubertätsentwicklung**

Nach einer kranialen Bestrahlung kann es sowohl zu einer Pubertas tarda als auch zu einer vorzeitigen Pubertätsentwicklung kommen. Letztere betrifft häufiger Mädchen als Jungen und kann, wie auch die verzögerte Pubertätsentwicklung, als Folge einer kranialen Strahlentherapie auftreten. Ein besonderer Risikofaktor für die Pubertas präcox ist außerdem die Lage eines Tumors in unmittelbarer Nähe des Hypothalamus bzw. der Hypophyse. Ursächlich wird für die frühe Pubertät eine strahleninduzierte Schädigung von Neuronen angenommen, die eine hemmende Wirkung auf den GnRH-Pulsgenerator ausüben. Für Patienten mit Wachstumshormonmangel bedeutet eine frühnormale bzw. vorzeitige Pubertät, dass die Zeit, die für die Wachstumshormontherapie zur Verfügung steht, limitiert wird. Aber nicht nur die frühe Pubertät, sondern auch das Tempo der Pubertätsentwicklung scheinen dabei eine Rolle zu spielen. So kann das Tempo der Pubertät, z.B. die Zeit vom Stadium Tanner B2 bis zum Eintritt der Menarche, bei einzelnen Patienten nach einer Schädelbestrahlung gesteigert sein. Es ist zu diskutieren, ob die vorzeitige Pubertät durch eine entsprechende Therapie mit GnRH-Analoga ("Gonadotropin-releasing"-Hormon) unterbrochen werden sollte. Zudem können manche Zytostatika, insbesondere Alkylantien, aber auch eine Strahlentherapie der Hoden bzw. der Eierstöcke die gonadale Funktion beeinträchtigen [84].

### *Diagnostik:*

#### Empfehlung:

- Bestimmung der Tanner-Stadien zumindest jährlich bis zum Ende der Pubertät nach einer Bestrahlung der Gonaden/Testes, nach einer gonadotoxischen Chemotherapie oder nach einer Schädelbestrahlung > 40Gy, zusätzlich Bestimmung von LH, FSH und Testosteron (Jungen im Alter von 14 Jahren) bzw. Östradiol (Mädchen im Alter von 13 Jahren)
- Halbjährliches Screening hinsichtlich einer Pubertas präcox in präpubertalen Kindern nach einer Schädelbestrahlung >18 Gy bis zum Alter von 8 Jahren bei Mädchen bzw. 9 Jahren bei Jungen

### *Therapie:*

Bei Patienten mit einer vorzeitigen Pubertätsentwicklung kann diese durch eine Therapie mit einem GnRH-Analogen unterbrochen werden. Liegt ein hypogonadotroper Hypogonadismus vor, müssen die entsprechenden Sexualhormone substituiert werden. In beiden Fällen sollten die Patienten engmaschig endokrinologisch angebunden und die Therapie durch einen pädiatrischen Endokrinologen überwacht werden.

### **Fertilität, Schwangerschaft und Geburt**

Ein Kinderwunsch ehemaliger Patientinnen und Patienten kann aus medizinischer Sicht eindeutig bejaht werden [85]. Eine umfassende Beratung und Maßnahmen zum Erhalt der Fertilität sollten vor Beginn einer onkologischen Therapie durchgeführt werden [86]. Infertilität durch die onkologische Therapie ist abhängig von



Geschlecht und Alter zum Zeitpunkt der Therapie und von den eingesetzten Chemotherapeutika bzw. dem Umfang der Bestrahlung und einer allogenen Stammzelltransplantation [87, 88].

Jungen Männern sollte im Alter von 18 Jahren die Erstellung eines Spermioграмms angeboten werden, da es möglicherweise einen psychologischen Vorteil haben könnte, eine eingeschränkte Zeugungsfähigkeit frühzeitig zu diagnostizieren. Als Laborparameter können Inhibin B, FSH und das Anti-Müller-Hormon (AMH) einen Hinweis auf eine eingeschränkte Fertilität geben.

Bei Mädchen/Frauen sollte eine Zyklusanamnese erhoben werden. Im Verlauf können FSH, Östradiol sowie ggf. AMH, insbesondere bei Patientinnen mit Zyklusstörungen, als Marker der ovariellen Reserve bestimmt werden.

Nach bisherigen Daten liegen keine erhöhten Inzidenzen von Fehlbildungen, chromosomalen Auffälligkeiten oder Malignomen der ersten Generation nach onkologischer Behandlung vor [89, 90]. Bei Patientinnen nach einer abdominellen Bestrahlung erhöht sich jedoch das Risiko für Aborte, Frühgeburtlichkeit und ein für die Schwangerschaftswoche zu niedriges Geburtsgewicht, da der Uterus durch eine abdominale Strahlentherapie geschädigt werden kann. Die perinatale Sterblichkeit kann deshalb erhöht sein. Eine risikoadaptierte prä- und postnatale Betreuung ist deshalb empfehlenswert.

### **Schilddrüse**

Bestrahlungen im Hals-, Gesichts- und Mediastinalbereich selten auch Chemotherapeutika (insbesondere in Kombination mit einer Strahlentherapie) können Schilddrüsenfunktionsstörungen auslösen. Etwa 20% aller Langzeitüberlebenden entwickeln im Verlauf eine Hypothyreose, die somit zu den häufigsten Spätfolgen einer Krebserkrankung im Kindes-/Jugendalter zählt. Hauptrisikofaktor für die Entwicklung einer Schilddrüsenfunktionsstörung ist die kumulative Strahlendosis [91]. Auch das Risiko für eine Hypothyreose ist vor allem nach einer sehr hohen Strahlendosis erhöht. Zudem können nach einer Bestrahlung der Schilddrüsenregion sowohl gut- als auch bösartige Schilddrüsenneoplasien auftreten. Auch eine Bestrahlung der Hypophysenregion kann zu einer sekundären Hypothyreose mit niedrigem TSH und niedrigem fT4 führen.

#### *Diagnostik:*

In der Nachsorge sollten nach einer zervikalen Bestrahlung und nach einer kranialen Bestrahlung (zum Ausschluss einer zentralen Hypothyreose) in den ersten 10 Jahren jährlich, hiernach 2-jährlich die Schilddrüsenhormone (fT4, TSH) bestimmt werden. Zudem kann nach einer zervikalen Bestrahlung in 2-jährlichen Abständen eine Sonographie der Schilddrüse durchgeführt werden, da sie eine sensitive, nichtinvasive Methode zur Erkennung von Parenchymschäden ist [81, 92]. In der Nachsorge ist die Bestimmung der Schilddrüsenhormone (fT4, TSH) bei bestrahlten Patienten von großer Wichtigkeit.

#### *Therapie:*

Patienten mit einer Hypothyreose erhalten in einer altersentsprechenden Dosierung L-Thyroxin. Sonographisch suspekte bzw. szintigraphisch hypofunktionelle Knoten sollten zytologisch mittels Feinnadelpunktion abgeklärt werden, um ein Schilddrüsenkarzinom auszuschließen.

**Metabolisches Syndrom - Übergewicht, Bluthochdruck, erhöhte Blutfettwerte, Insulinresistenz**

Viele Überlebende leiden aufgrund von Schädigungen durch die Tumorerkrankung selber, eine Operation oder eine Strahlentherapie schon in jungen Jahren unter Symptomen eines metabolischen Syndroms und dem daraus resultierenden erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen und Diabetes mellitus. Übergewicht und Adipositas sind bei Überlebenden einer Krebserkrankung im Kindes- und Jugendalter signifikant häufiger vertreten als in der Normalbevölkerung. Bereits im Therapieverlauf werden oft durch ein verändertes Essverhalten und mangelnde körperliche Aktivität die Weichen für eine spätere Ernährungsstörung bzw. für Übergewicht gestellt [93]. Für die Zeit nach der Therapie zeigen verschiedene Studien folgende Ursachen für das erhöhte Gewicht: eine eingeschränkte körperliche Leistungsfähigkeit, eine Ernährung mit deutlich zu hohem Kaloriengehalt und zu geringem Gehalt an Vitaminen und Spurenelementen [94], eine vorangegangene Bestrahlung der Hypophysen-Hypothalamus Region [95], eine veränderte Aktivität des Fettstoffwechsels (gestörtes Zusammenspiel der Adipokine Leptin und Adiponectin) und eine vermehrte Insulinresistenz [96].

*Diagnostik:*

- Jährliche Bestimmung von Körpergröße, -gewicht und BMI, sowie Blutdruckmessung bei allen Langzeitüberlebenden einer Krebserkrankung im Kindes-/Jugendalter
- Nach einer Bestrahlung am ZNS, des Abdomens oder einer Ganzkörperbestrahlung: Nüchternblutzucker und Kontrolle des Fettstoffwechsels (Gesamt-, HDL- und LDL-Cholesterin, Nüchtern-Triglyceride) alle 2 Jahre.

*Therapie:*

Vor einer medikamentösen Therapie sollte immer eine Umstellung der Lebensgewohnheiten (bewusste Ernährung und körperliche Aktivität) angestrebt werden. Zur besseren Umsetzung können eine Rehabilitationsmaßnahme, eine Ernährungsberatung oder die Anbindung an eine regelmäßige Sportgruppe unter gezielter Anleitung hilfreich sein.

**Neurokognitive Spätfolgen**

Über die neurokognitive Entwicklung und die psychosoziale Integration geheilter Krebspatienten gibt es eine Vielzahl von Publikationen. Besonders Tumore der hinteren Schädelgrube können intellektuelle, neurologische und endokrine Funktionsstörungen verursachen. Ein Grund dafür ist die häufig monatelang andauernde intrazerebrale Drucksteigerung vor Therapiebeginn. Auch nach erfolgreichem Therapieverlauf können bei den Überlebenden die Gehirnleistungen je nach Intensität der Behandlung (z.B. Strahlentherapiedosis) dauerhaft beeinträchtigt sein.

Auch zur neuropsychologischen Funktion nach einer akuten lymphoblastischen Leukämie liegen umfangreiche und teils kontroverse Publikationen vor. Die prophylaktische ZNS-Bestrahlung, die bei einer Leukämie zur Verminderung des ZNS-Rezidivrisikos mit sehr viel niedrigeren Dosen (12-18 Gy) als bei einem Hirntumor durchgeführt wird, kann morphologische ZNS-Veränderungen und neuropsychologische Störungen verursachen. Die Leistungen der bestrahlten Patienten liegen als Gruppe häufig unter denen von Vergleichskollektiven ohne ZNS-Bestrahlung. Schwächen verbaler und besonders non-verbaler kognitiver

Leistungen wie auch des Kurzzeitgedächtnisses werden durch verkürzte Aufmerksamkeitsspannen und geringere Konzentrationsfähigkeit erklärt. Insbesondere jüngere Patienten (< 5 Jahre) haben ein erhöhtes Risiko für neurokognitive Defizite.

Nach ausschließlicher ZNS-Prophylaxe mit intrathekalem Methotrexat parallel zu dem parenteralem hochdosiertem Methotrexat (MTX) wird über morphologische ZNS-Veränderungen und neuropsychologische Beeinträchtigungen (z.B. Aufmerksamkeit und Verarbeitungsgeschwindigkeit) berichtet [97].

Günstig wirkt sich auf ein besseres neurokognitives Potential aus, dass weniger Großfeldbestrahlungen wie das Ganzhirn oder die kraniospinale Achse, sondern zunehmend kleinere Volumina mit lokalen Tumorbettbestrahlungen angewandt werden [98] und darüber hinaus moderne Techniken die Belastung des umgebenden Normalgewebes des ZNS reduzieren können. [99, 100] In einem aktuellen Review aus 2018 wird die Thematik zu den neurokognitiven Spätfolgen und möglichen Interventionen zusammengestellt. [101]

#### *Diagnostik:*

Bei Auffälligkeiten im Alltag und grundsätzlich nach einer kranialen Bestrahlung werden neuropsychologische Testungen mit Hilfe altersgenormter Intelligenz-, Konzentrations- und Gedächtnistests und Tests zur Erfassung der Reizverarbeitungsgeschwindigkeit und der visuell-motorischen Integrationsfähigkeit empfohlen. Im weiteren Verlauf sollten diese dann regelmäßig durchgeführt werden. Dieses Vorgehen ermöglicht eine gezielte Beratung der Betroffenen und ihrer Familien.

#### *Therapie:*

Aufgrund der Befunde kann eine Förderung durch z.B. Ergotherapeuten, Logopäden, Physiotherapeuten, (Neuro-) Psychologen und Lehrer veranlasst werden.

### **Psychosoziale Folgen**

Wir verweisen auf die S3 Leitlinie zum Thema „Psychosoziale Versorgung in der Pädiatrischen Onkologie und Hämatologie“ erarbeitet durch die Psychosoziale Arbeitsgruppe in der Pädiatrischen Onkologie und Hämatologie (PSAPOH) ([www.awmf.org/leitlinien/detail/II/025-002.html](http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/025-002.html)).

### **Posttraumatische Belastungsstörung**

Die Diagnose Krebs und die nötige invasive onkologische Behandlung wird von den Patienten und ihren Eltern nicht nur als schwere Belastung erfahren, die mit verschiedenen Verhaltens- und Anpassungsprozessen einhergehen, sondern auch sehr häufig als existentielle Bedrohung erlebt und deshalb traumatisch verarbeitet. Unzureichende Verarbeitung von traumatischen Erlebnissen kann Traumafolgestörungen verursachen wie z.B. eine Posttraumatische Belastungsstörung (PTBS). Zu einer PTBS gehören Symptome von Hyperarousel (Überregung, Ängsten, Schlaf- und Konzentrationsstörungen), somatische und sensorische Intrusionen sowie möglicherweise dissoziatives Erleben (Depersonalisation, Amnesie). Typisch ist auch Vermeidungsverhalten gegenüber Reizen, die an das Trauma erinnern und damit einhergehend mögliche Beeinträchtigungen wichtiger Lebensbereiche wie Familie, Schule und Beruf.

Wird der traumatische Hintergrund dieser Störungen nicht gesehen, können nicht verarbeitete traumatische Erfahrungen immer wieder getriggert werden, die Patienten möglicherweise retraumatisieren und psychische Störungen verstärken. Insgesamt wird so eine angemessene Krankheitsbewältigung verhindert und eine Integration der chronischen Erkrankung in das Selbstkonzept und das biografische Gedächtnis unterbunden. Die Nichtbehandlung einer PTBS behindert nicht nur gravierend eine adäquate Krankheitsbewältigung, sondern kann langfristig als „Spätfolge“ die Entwicklung komorbider psychischer Störungen wie Angststörungen, Depressionen, somatoformen und/ oder dissoziativen Störungen sowie Suchterkrankungen und Essstörungen begünstigen. [102]

### **Fatigue**

Fatigue ist ein vielschichtiges Leiden und kann das Leben der Patienten schon während der Therapie maßgeblich beeinflussen. Typische Symptome können Müdigkeit, Lustlosigkeit, Schwäche, Verlust der körperlichen Belastbarkeit, Desinteresse, Motivationsverlust, Schlafstörungen, Traurigkeit, Frust- oder Reizbarkeit, seelischer Erschöpfung, Angst, Konzentrationsstörungen, Verlust des Interesses am Leben sowie Entfremdung von Freunden und Familie sein. Auch nach Abschluss der Therapie kann die Fatigue, trotz Heilung der Grunderkrankung, fortbestehen und die Patienten daran hindern, ein normales Leben zu führen. Die Ursachen für diese extreme Erschöpfung sind multifaktoriell. Die Tumorerkrankung selbst, Folgen der Behandlung (Operation, Strahlentherapie, Chemotherapie) wie z.B. Hormonmangel, Begleiterkrankungen, Mangelernährung, chronische Infekte und psychische Faktoren wie Angst, Depression, Stress und Schlafstörungen spielen eine maßgebliche Rolle bei der Entstehung einer Fatigue. Es ist davon auszugehen, dass doch ein erheblich grösserer Anteil ehemaliger Krebspatienten an Fatigue leiden wird. [103]

### *Diagnostik und Therapie:*

Spezifische Fragebögen werden empfohlen, um erste Hinweise auf das Vorliegen einer posttraumatischen Belastungsstörung oder Fatigue zu bekommen, so dass ggf. eine psychologische Abklärung und eine möglicherweise nötige Behandlung veranlasst werden können. Einen positiven Effekt auf das Ausmaß und den Verlauf einer Fatigue scheint körperliche Aktivität und der Einsatz von Bewegungstherapie zu haben. [104]

### **Lebensqualität**

Der Begriff „Lebensqualität“ beschreibt nicht -im Sinne der anderen hier aufgeführten Beispiele- eine bestimmte Spätfolge, sondern umfasst mehrere Bereiche des physischen, psychischen, emotionalen und sozialen Wohlergehens. Die Erfassung der Lebensqualität ermöglicht somit einen weniger defizitorientierten Einblick in verschiedene alltägliche Funktionsbereiche (z. B. neben den eben Genannten, auch schulische und kognitive Aspekte), die auch für gesunde Kinder und Jugendliche von Belang sind. Speziell für Kinder und Jugendliche entwickelte Fragebögen [105, 106] erheben meist nicht nur die subjektive Perspektive der Betroffenen, sondern auch die Perspektive der Eltern (sofern die ehemaligen Patienten noch nicht erwachsen sind), wobei Eltern die Lebensqualität ihrer Kinder in der Regel etwas schlechter einschätzen als die Kinder selbst.

Es lässt sich feststellen, dass die Betroffenen zumeist in den physischen Domänen stärkere Einschränkungen angeben. [107, 108] Außerdem lassen sich Risikogruppen definieren, die ebenfalls zumeist, aber nicht durchgehend, eine geringere Lebensqualität angeben, so z.B. Überlebende nach Hirntumoren [107, 108] und Sarkomen. [107, 109] Daten zu den Langzeitüberlebenden nach einer Hirntumorerkrankung werden von Scholten et al., 2019 berichtet. [110]

#### *Diagnostik und Therapie:*

Ebenso wie bei Fatigue werden spezifische Fragebögen empfohlen, um erste Hinweise auf das Vorliegen einer verringerten Lebensqualität zu erhalten, so dass ggf. eine psychologische Abklärung und eine möglicherweise nötige Behandlung veranlasst werden können.

#### **Binde- und Stützgewebe**

Prednison, Methotrexat in hoher kumulativer Dosierung und Strahlentherapie können einen direkten, schädigenden Einfluss auf die Knochen haben, avaskuläre Knochennekrosen und Osteoporose können als Spätfolgen auftreten. Aber auch die operative Entfernung des Tumors machen z.B. eine Amputation, eine Umkehrplastik oder die Implantation einer Endoprothese notwendig, mit den möglichen Folgen einer Infektion oder Prothesenlockerungen. Eine direkte Bestrahlung der Wirbelsäule kann ein verzögertes Rumpfwachstum oder bei einseitiger Bestrahlung eine Skoliose verursachen. Nach einer Strahlentherapie im Bereich der langen Röhrenknochen oder im Gesicht bei Kindern mit einem Weichteil- oder Knochentumor kann eine Atrophie bzw. Hypoplasie der entsprechenden Extremität oder des Gesichtsknochens, einschließlich von schweren Zahnveränderungen, Fehlstellungen, Malokklusion oder Karies resultieren. [111, 112] Hier wird auch auf die S3 Leitlinie „Endokrinologische Nachsorge onkologischer Erkrankungen im Kindes- und Jugendalter“ verwiesen (Denzer, Ulm).

#### *Diagnostik:*

Insbesondere bei gelenknahen Schmerzen wird empfohlen, eine aseptische Knochennekrose mit einer Bildgebung (Kernspintomographie) auszuschließen. Durch Bestimmungen der Knochendichte mittels DEXA-Scan (dual energy x-ray absorptiometry) können frühzeitig Risikogruppen für eine Osteoporose identifiziert werden.

#### *Therapie:*

Betroffene Patienten brauchen bei Bedarf eine interdisziplinäre Behandlung (Kieferchirurg, Kieferorthopäde, Orthopäde usw.) und eine Förderung durch z.B. Ergotherapeuten, Logopäden und Physiotherapeuten. Eine Therapie mit Bisphosphonaten kann notwendig sein.

#### **Gastrointestinaltrakt**

Nach einer Bestrahlung des Abdomens können Funktionsstörungen des Gastrointestinaltraktes resultieren. Hierbei können chronische Verdauungsstörungen aufgrund einer Malabsorption, aber auch Strikturen mit

Transportstörungen bis hin zum Ileus aufgrund einer Fibrose auftreten. Das Auftreten gastrointestinaler Komplikationen steigt mit zunehmender Dosis und Volumen der Bestrahlung. Eine Fibrose kann auch die Leber betreffen. Chronische Infektionen, wie z.B. mit Hepatitis B oder C (HBV, HCV), durch die Gabe von Blut oder Blutprodukten, sind im deutschsprachigen Raum extrem selten. [113] In der Vergangenheit lag bei einer unzureichenden infektiologischen Überwachung der Blut- und Blutproduktpräparation die Inzidenz deutlich höher.

#### *Diagnostik:*

Die körperliche Untersuchung des Patienten sollte sich auf einen Ikterus, eine Hepatosplenomegalie und die Zeichen einer Malabsorption konzentrieren. Bei Indikation wird empfohlen, laborchemisch die Transaminasen und das Bilirubin zu bestimmen, bei Verdacht auf eine Hepatitis muss eine virologische Abklärung und eventuell eine Biopsie durchgeführt werden.

#### *Therapie:*

Symptomatisch. Bei Virusinfektion entsprechende virostatistische Behandlung.

### **Lunge**

Klinisch relevante Lungenfunktionsstörungen werden bisher selten beobachtet, eine Risikogruppe sind Patienten nach allogener Stammzelltransplantation (mit Ganzkörperbestrahlung). Restriktive Lungenfunktionsstörungen sind nach Lungenbestrahlung und dem Einsatz von Busulfan, Bleomycin, Chlorambucil, Methotrexat und VM26 beschrieben. Die Abhängigkeit von Strahlendosis und Lungenfunktionsstörungen wurde in der Vergangenheit von der Arbeitsgruppe RiSK - Register zur Erfassung radiogener Spätfolgen bei Kindern und Jugendlichen erarbeitet; insgesamt waren pulmonale Toxizitäten selten, traten aber bereits bei niedrigen Strahlendosen an der Lunge auf. [114]

#### *Diagnostik:*

Als Untersuchungen stehen für die oben genannten Risikopatienten die Thoraxröntgenuntersuchung, das Dünnschicht – CT, die Spirometrie, die Blutgasanalyse, die Ganzkörperplethysmographie und ggf. die Diffusionskapazitätsmessung (DLCO) zur Verfügung.

#### *Therapie:*

Symptomatisch.

### **Zweitmalignome**

Die Inzidenz, in den ersten 10 Jahren nach Abschluss der onkologischen Therapie ein Zweitmalignom zu entwickeln, wird mit 3 - 5% angegeben. In der Kohorte der Childhood Cancer Survivor Study (CCSS) (n=14 358) wird die 30jährige kumulative Inzidenz für Zweitmalignome mit 16,2% (davon 6,9 % Hautkrebs) angegeben. [114-119] [In der großen Kohorte der „Teenage and Young Adult Cancer Survivor Study“ aus UK mit 200.045

Krebsüberlebenden (Erkrankungsalter zwischen 15 und 39 Jahren) wurden im Mittel 17 Jahre später vermehrt neue Krebserkrankungen, diagnostiziert. [120]

Zweitmalignome können bereits im ersten Jahr nach Beendigung der Primärbehandlung auftreten, aber auch erst nach über 20 Jahren. Eine genetische Tumorprädisposition kann das Auftreten von Zweittumoren zusätzlich begünstigen.

Folgende Therapieelemente stehen in Zusammenhang mit der Entwicklung spezifischer Zweitneoplasien: Bestrahlung von Hals/Kopf -> Schilddrüsenkarzinome, Bestrahlung von Abdomen, Becken oder Spinalkanal -> Colorektale Carcinome, [121] Hemmstoffe der Topoisomerase II -> sekundäre akute Leukämien (bei denen häufig eine Translokation in das mixed lineage leukemia (MLL) Gen an 11q23 gefunden wird), Alkylantien -> sekundäre MDS/Leukämien (mit numerischen Chromosomenveränderungen (7-, 8+, 5q-)), thorakale Bestrahlung und/oder Anthrazykline -> Brustkrebs. [122]

Für Melanome zeigt sich dagegen ein therapieunabhängiges 2,5fach erhöhtes Risiko im Vergleich zur Normalbevölkerung. [123]

#### *Diagnostik:*

Regelmäßige Untersuchung der gefährdeten Organe (z.B. Ultraschalluntersuchung der Schilddrüse) bzw. Empfehlung zum vorzeitigen Beginn der Routine Brust – oder Darmkrebsvorsorge.

#### **Diagnostik in der Spätfolgenerfassung**

Nach einer Krebserkrankung und deren Behandlung können Spätfolgen vor allem an den Organen ausgelöst werden, die in Tabelle 2 und 3 aufgelistet sind. Zur Erfassung von Spätfolgen sollten zuerst die Basisuntersuchungen aus Tabelle 1 als Grobraster eingesetzt werden. Der behandelnde Arzt kann sie durch ein erweitertes Methodenspektrum aus Tabelle 1 ergänzen. Über den zeitlichen Verlauf und die Abstände der Untersuchungen entscheidet unter Berücksichtigung der individuellen Krankengeschichte der behandelnde Arzt, gegebenenfalls nach Rücksprache mit anderen Experten. In die Nachsorge können Ärzte der Fächer einbezogen werden, die die onkologische Primärbehandlung durchgeführt haben. Der behandelnde Arzt dokumentiert die individuellen Einschränkungen der Leistungsfähigkeit des Patienten und bestimmt die nötigen somatischen und psychosozialen Rehabilitationsmaßnahmen. Nach einer fünfjährigen Nachbeobachtungszeit können die vorgeschlagenen Kontrolluntersuchungen reduziert werden, mit Ausnahme des endokrinen Systems junger Kinder, das bis zum Ende der Pubertät untersucht wird.

Alle Empfehlungen zur Erfassung von Spätfolgen und zur Nachsorge sind vorläufig und bedürfen einer ständigen Überprüfung und Überarbeitung.

Im europäischen PanCare-Netzwerk werden zur Zeit nicht nur Nachsorgeempfehlungen formuliert und ein Patientenpass für den individuellen Gebrauch entwickelt, sondern auch in großen Patientenkohorten die wesentlichen Spätfolgen nach einer Krebserkrankung im Kindes- und Jugendalter untersucht.

Dafür finanziert die Europäische Union im Framework Programm 7 zwei Projekte: PanCare Surfup ([www.pancare.eu/](http://www.pancare.eu/) [www.pancaresurfup.eu/](http://www.pancaresurfup.eu/) ) und das im April 2013 bewilligte PanCare Life. Beide Projekte sind inzwischen abgeschlossen und werden ausgewertet. Als drittes Projekt ist PanCareFollowup noch aktiv.

In Kooperation mit der International Guideline Harmonisation Group entwickelte Nachsorgeempfehlungen können global eingesetzt werden. Die deutsche VIVE-Studie beschäftigt sich mit der Erfassung und Auswertung von Spätfolgen nach Krebs im Kindes- und Jugendalter. Etwa 9.000 ehemalige Patienten werden dazu angeschrieben und gebeten, ein umfangreiches Fragebogenpaket auszufüllen. Das Projekt verfolgt das Ziel, die Lebensqualität der langzeitüberlebenden Patienten nachhaltig zu verbessern. VIVE-Kooperationspartner sind das Deutsche Kinderkrebsregister und das LESS-Register für Spätfolgen.

### **Transition in die Erwachsenenmedizin**

Ehemals krebskranke Kinder befinden sich nach erfolgreicher Behandlung in der Regel bis zum 18. Lebensjahr in regelmäßiger kideronkologischer Nachsorge und Betreuung, auch wenn die onkologische Akutnachsorge abgeschlossen ist. In vielen Kliniken findet in dieser Zeit insbesondere mit zunehmendem Abstand zum Therapieende, bereits eine Spätfolgen-orientierte Nachsorge statt. Dies wird durch die Organisation der Kinderkliniken, die neben pädiatrischen Onkologen auch Spezialisten für pädiatrische Kardiologie, Endokrinologie, Pulmologie, Strahlentherapie und weitere Fachrichtungen in einer oder wenigen Kliniken vereint, erleichtert. [124] An manchen Kliniken bleiben die Patienten auch weit über das 18. Lebensjahr hinaus in der kideronkologischen Sprechstunde angebunden. Andere Kliniken vermitteln ihre erwachsen gewordenen Patienten an internistische Onkologen, die ab dem 18. Lebensjahr die Akutnachsorge übernehmen. Hiernach werden Patienten oftmals in die hausärztliche Routinebetreuung entlassen, da die Krebserkrankung als geheilt angesehen wird und daher keine regelmäßigen Kontrolluntersuchungen nötig erscheinen. Mit dem immer größer werdenden Wissen über Spätfolgen, die Jahre bis Jahrzehnte nach dem Abschluss der onkologischen Therapie neu auftreten können, ist es jedoch essentiell, diese Patienten langfristig anzubinden, um eine Früherkennung und –behandlung dieser Erkrankungen zu ermöglichen. Aufgrund der Diversität möglicher Spätfolgen, die nahezu alle Fachdisziplinen betreffen können, besteht kein natürliches Pendant in der internistischen Medizin zu einer kideronkologischen Nachsorgesprechstunde. Es handelt sich bei dieser Patientengruppe um, zumeist zum Zeitpunkt der Transition gesunde junge Erwachsene, die, ähnlich einer genetischen Prädisposition, ein gegenüber der Allgemeinbevölkerung deutlich erhöhtes Risiko für bestimmte Erkrankungen haben. Die Komplexität in der Betreuung dieser Patienten kann im hausärztlichen Umfeld oft nicht abgebildet werden, zumal die absolute Anzahl dieser Patienten gering ist, so dass viele Hausärzte keine oder nur wenige junge Survivor betreuen. Als Folge dieser Schwierigkeiten in der Transition ist die Versorgung der erwachsenen Langzeitüberlebenden einer Krebserkrankung im Kindesalter in vielen Ländern ungenügend. [125]

### **Multidisziplinäre Versorgungsstrukturen in Deutschland**

Unterschiedliche Versorgungsmodelle wurden entwickelt, um eine langfristige Versorgung der ehemals krebskranken Kinder und Jugendlichen zu ermöglichen. So sind Strukturen der gemeinsamen Langzeitnachsorge zwischen Hausärzten und onkologischen Zentren, Hausarzt-geführte Modelle und an große Kliniken angeschlossene multidisziplinäre Nachsorgeteams entstanden. [126] Die Zufriedenheit der Patienten mit der angebotenen Versorgung ist dabei maßgeblich von der Koordination der relevanten Untersuchungen, der Kommunikation der beteiligten Ärzte im Team sowie deren Kenntnissen über Spätfolgen und



Langzeitnachsorge abhängig. An vielen Standorten werden heute multidisziplinäre Teams bevorzugt, die Vorsorgeuntersuchungen für verschiedene Spätfolgen an einem Tag anbieten und durch die Spezialisierung eine hohe Expertise in der Versorgung dieser Patienten erlangen. [127] Das Kernteam besteht dabei aus einem pädiatrischen Onkologen sowie einem Internisten, die durch psychosoziale Mitarbeiter und Sprechstundenkoordinatoren unterstützt werden. In einem Klinikum der Maximalversorgung wird dieses Team um Fachärzte unterschiedlicher Disziplinen ergänzt, die bei Bedarf konsiliarisch hinzugezogen werden können. Ein erfahrener niedergelassener Schwerpunktpädiater/Kinder- und Jugendarzt bis zum 18. Lebensjahr oder ein Hausarzt ab dem 18. Lebensjahr kann in enger Kooperation mit einem solchen multiprofessionellen interdisziplinären Behandlungsteam im Nachsorgezentrum zusammenarbeiten und sich an Nachsorge- und Vorsorgeuntersuchungen nach Abstimmung beteiligen. Innerhalb des Nachsorgeteams kann eine geregelte Transition der Patienten aus der pädiatrisch-onkologischen in die internistische Versorgung gestaltet werden. Hierbei tritt der Pädiater in der klinischen Versorgung, die durch den Internisten übernommen wird, zunehmend in den Hintergrund. Damit die Erkenntnisse aus der Langzeitnachsorge in die Entwicklung neuer Therapiestudien übernommen werden können, ist eine langfristige pädiatrische Begleitung dieser Sprechstunden wünschenswert. Ergänzende Maßnahmen wie Lebensstilinterventionen zur Risikoreduktion und Prävention möglicher Spätfolgen können an den Zentren ebenfalls angeboten werden.

Somit kann eine lückenlose Langzeitnachsorge dieser Patienten gelingen, Spätfolgen frühzeitig erkannt, behandelt und den Geheilten ein möglichst normales Leben ermöglicht werden. [126] Die aktuellen (Langzeit-) Nachsorgeempfehlungen für heute erwachsene ehemals krebskranke Kinder im deutschsprachigen Raum sind publiziert und den nationalen und internationalen Nachsorgeempfehlungen, u.a der International Guideline Harmonisation Group [www.ighg.org](http://www.ighg.org)), angepasst. [124]

**Tabelle 1:**

Mit diesem Methodenspektrum können die in den Tabellen 2 und 3 aufgeführten Organe untersucht werden.

<b>Bereich</b>	<b>Methoden</b>	
	<b>Basis</b>	<b>Erweiterung</b>
1. <i>Klinisch-neurologische Untersuchung</i>	<i>Blutdruck, Gewicht, Körperhöhe WHO-Score</i>	
2. <i>ZNS</i>	<i>Neurologische Untersuchung, Schwerpunkt Feinmotorik, Koordination</i>	<i>neuropsychologische Testverfahren, Kernspintomographie ZNS</i>
3. <i>periphere Nerven</i>	<i>Neurologische Untersuchung</i>	<i>Nervenleitgeschwindigkeit</i>
4. <i>Endokrines System</i>  4 a) <i>Schilddrüse</i>  4 b) <i>Hoden/Ovar</i>	<i>Perzentilenkurve, Körpergewicht, - höhe, (b.B. Sitzhöhe), Tanner- Stadien, Hodenvolumen</i>	<i>Cortisol, IGF1, IGF-BP3, Wachstumshormondiagnostik,  TSH, fT4  Reifungsstörung/Fertilität: männl.: FSH, LH, Prolaktin, Testosteron (Spermiogramm, Inhibin B) weibl.: FSH, LH, Prolaktin, Östradiol, Zyklusanamnese, AMH</i>
5. <i>Ohr</i>	<i>Audiometrie</i>	<i>konventionelle Tonschwellenaudiometrie, Hochfrequenzaudiometrie, Distorsionsprodukt-evozierte otoakustische Emissionen</i>
6. <i>Herz</i>	<i>Echokardiogramm, EKG</i>	<i>Langzeit-EKG, Belastungs-EKG, Radionuklidventrikulographie</i>
7. <i>Lunge</i>	<i>Thoraxaufnahme, Spirometrie</i>	<i>Ganzkörperplethysmographie, Atem-Blutgasanalyse</i>
8. <i>Niere</i>	<i>Urinstatus, Serumelektrolyte (Phosphor), Wachstumskurve, Kreatinin (-clearance), Cystatin C, tubuläre Phosphatreabsorption, Blutgasanalyse (BGA)</i>	<i>Glukose-, Aminosäureausscheidung, Albumin, <math>\alpha</math>2-Mikroglobulin, Sonographie</i>
9. <i>Chronische Infektionen</i>	<i>BSG, Bilirubin, Transaminasen</i>	<i>Hepatitis B, C, CMV, EBV, Immunstatus</i>
10. <i>Zweitmalignome</i>	<i>Risiko beachten</i>	
11. <i>Lebensqualität</i>	<i>Standardisierte Fragebögen wie z.B. PedsQL, PEDQOL (Kinder), SF-36 (bereits Erwachsene)</i>	
12. <i>Fatigue/PTBS</i>	<i>Arztgespräch; standardisierte Fragebögen z.B. MFI</i>	<i>Psychologische Diagnostik</i>

**Tabelle 2:**

Markiert sind Bereiche mit möglichen Spätfolgen nach onkologischen Primärerkrankungen und ihrer Behandlung mit Therapiekonzepten der GPOH. Sie werden mit + bekannt, (+) möglich, und — eher unwahrscheinlich bewertet. Nach einer Bestrahlung im Gesicht-, Hals- und Thoraxbereich ist eine Schilddrüsenuntersuchung indiziert.

<b>Bereich</b>	<b>Osteo- sarkom</b>	<b>Ewingsar- kom</b>	<b>Weichteil- sarkom</b>	<b>Neuro- blastom</b>	<b>Wilms- tumor</b>	<b>Keim- zell- tumor</b>	<b>Hepato- blastom</b>	<b>Medullo- blastom</b>
ZNS	—	—	—	—	—	(+)	—	+
Wachstum	—	—	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	+
Ohr	+	—	+	+	—	+	(+)	+
periphere Nerven	—	—	—	—	—	—		(+)
Schild- drüse	—	—	(+)	—	—	—	—	(+)
Hoden	+	+	+	+	—	+	(+)	+
Ovar	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	+	(+)	(+)
Herz	+	+	+	+	+	+	+	(+)
Lunge	—	—	—	—	—	+	—	+
Nieren	+	+	+	+	+	+	+	(+)
chron. Infektionen	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)
Zweit- malignom	+	+	+	+	+	+	+	+
Lebens- qualität/Fati- gue/PTBS	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	+

**Tabelle 3:**

Markiert sind Bereiche mit möglichen Spätfolgen nach onkologischen Grunderkrankungen und Therapiekonzepten der GPOH. Sie werden mit + bekannt, (+) möglich, und — eher unwahrscheinlich bewertet.

Nach einer Bestrahlung im Gesicht-, Hals- und Thoraxbereich ist eine Schilddrüsenuntersuchung indiziert.

<b>Bereich</b>	Non-B-ALL  T-NHL	B-ALL/NHL/LCAL	AML	M. Hodgkin
ZNS	+	(+)	+	—
Wachstum	(+)	(+)	(+)	(+)
Ohr	—	—	—	—
periphere Nerven	—	—	—	—
Schilddrüse	(+)	(+)	(+)	+
Hoden	+	+	+	+
Ovar	(+)	(+)	(+)	(+)
Herz	+	+	+	+
Lunge	(+)	(+)	-	+
Nieren	(+)	(+)	-	(+)
chronische Infektionen	(+)	(+)	(+)	(+)
Zweitmaligom	+	+	+	+
Lebensqualität/Fatigue/PTBS	(+)	(+)	(+)	(+)

**Tabelle 4:***Zusammenfassung von Hinweisen auf Behandlungsvorschläge*

<i>Herz</i>	<i>Therapie der Herzinsuffizienz (ACE-Hemmer, beta-Blocker, Diuretika, Digitalis)</i>  <i>Ultima ratio: Herztransplantation</i>
<i>Nieren</i>	<i>Substitution von Phosphat, Magnesium, Bikarbonat, ggf. Vitamin D</i>
<i>Gehör</i>	<i>Hörgeräte, drahtlose Signalübertragungsanlage (FM), akustisch günstiger Sitzplatz in der Schulklasse, Verbesserung der Klassenraum-Akustik</i>
<i>Endokrinologie</i>	<i>Substitution der ausgefallenen Hormone:</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>Wachstumshormon (GH)</i></li> <li>- <i>L-Thyroxin (T4)</i></li> <li>- <i>Cortisol</i></li> <li>- <i>Östrogen, Gestagen</i></li> <li>- <i>Testosteron</i></li> </ul> <i>Bei Pubertas præcox (nach Ausschluss anderer Ursachen):</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>GnRH Analogon</i></li> </ul> <i>Ernährungsberatung, Förderung der körperlichen Aktivität</i>
<i>Neurokognition/ ZNS</i>	<i>(Früh-) Förderung durch z.B. Ergo-, Logo-, Physiotherapie, Training neuropsychologischer bzw. kognitiver Fähigkeiten, Psychotherapie</i>
<i>Binde- und Stützgewebe</i>	<i>Symptomatisch. Förderung durch z.B. Ergo-, Logo-, Physiotherapie. Therapie der Osteoporose ggf. mit Biphosphonaten.</i>
<i>Gastrointestinaltrakt</i>	<i>Symptomatisch/virustatisch.</i>
<i>Lungen</i>	<i>Symptomatisch.</i>  <i>Atemtherapie, bei obstruktiver Komponente:</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>Bronchodilatoren</i></li> </ul> <i>Bei Infekten ggf. antibiotische Behandlung</i>
<i>Zweitmalignome</i>	<i>Regelmäßige Nachsorgeuntersuchungen der Risikopatienten. Information an weiterbetreuenden Arzt.</i>
<i>Lebensqualität/Fatigue/PTBS</i>	<i>Psychotherapeutische Betreuung und Behandlung</i>