

## 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-/Kreislaufkrankungen, Kardiomyopathien durch Anthrazykline, Hörverluste durch Platinderivate, Einschränkungen der Nierenfunktion durch Ifosamid, Störungen endokriner Funktionen mit Minderwuchs, Schilddrüsenunterfunktionen und Infertilität durch Strahlentherapie oder Alkylantien, neuropsychologische

und kognitive Leistungsstörungen durch Schädelbestrahlung in Kombination mit Chemotherapie oder Zweitmalignome 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 kideronkologischen 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 Stoffwechsellage. 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 Hirntumorpatienten 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-assoziiertes Hörstörungen 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 Tumortherapie 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-Analagon 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 SpermioGRAMMS 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. Strahlentherapie) 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

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

## Literaturverzeichnis

1. Kinderkrebsregister, Jahresbericht 2018. <http://www.kinderkrebsregister.de/>, 2018.
2. Creutzig, U., et al., Krebserkrankungen bei Kindern - Erfolg durch einheitliche Therapiekonzepte seit 25 Jahren. Dt. Ärzteblatt, 2003(100): p. A842-852.
3. Oeffinger, K., et al., Childhood Cancer Survivor: chronic health conditions in adult survivors of childhood cancer. N Engl J Med, 2006(355): p. 1572-1582.
4. Armstrong, G., et al., Late mortality among 5-year survivors of childhood cancer: a summary from the Childhood Cancer Survivor Study. Clin Oncol, 2009(27): p. 2328-2338.
5. Bhakta, N., et al., The cumulative burden of surviving childhood cancer: an initial report from the St Jude Lifetime Cohort Study (SJLIFE). Lancet, 2017.
6. Fidler, M., et al., Long term cause specific mortality among 34489 five year survivors of childhood cancer in Great Britain: population based cohort study. BMJ, 2016. 354: p. i4351.
7. Langer, T., et al., Spätfolgen in der Nachsorge von krebskranken Kindern und Jugendlichen. Der Onkologe, 2005(11): p. 1101-1109.
8. Beck, J., et al., Spätfolgen der antineoplastischen Behandlung im Kindesalter. Die Nachsorge der von einer Krebserkrankung geheilten Kinder und Jugendlichen. Kompendium Internistische Onkologie, 1999: p. 1462-1479.
9. Blatt, J., D. Copeland, and A. Bleyer, Late effects of childhood cancer and its treatments. Principles and practice of pediatric oncology. Third edition, edited by HilipA, Pizzo and David G. Poplack. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, 1997: p. 1303-1329.
10. Meadows, A. and W. Hobbie, The medical consequences of cure. Cancer, 1986(58): p. 524-528.
11. Long-Term Follow-Up Guidelines for Survivors of Childhood, Adolescent and Young Adult Cancer. Survivorship Guidelines, 2017: p. <http://www.survivorshipguidelines.org>, Children's Oncology Group.
12. Signorelli, C., et al., The impact of long-term follow-up care for childhood cancer survivors: A systematic review. Crit Rev Oncol Hematol, 2017. 114: p. 131-138.
13. Miller, K., et al., Supporting long-term follow-up of young adult survivors of childhood cancer: Correlates of healthcare self-efficacy. Pediatric Blood Cancer, 2017. 64: p. 358-363.
14. Beck, J., et al., After-care of children and young adults surviving cancer. Initial recommendations by the late sequelae study group. Klin. Pädiatr., 1995. 207: p. 186-192.
15. Langer, T., et al., Late effects surveillance system for sarcoma patients. Pediatr Blood Cancer, 2004. 42: p. 373-379.
16. Langer, T., G. Henze, and J. Beck, Basic methods and the developing structure of a late effects surveillance system (LESS) in the long-term follow-up of pediatric cancer patients in Germany. For the German Late Effects Study Group in the German Society Pediatric Oncology and Hematology (GPOH). Med Pediatr Oncol, 2000. 34: p. 348-351.
17. Haupt, R., et al., International Berlin-Frankfurt-Münster Study Group early and Late Toxicity Educational Committee (I-BFM-SG ELTEC) Long term survivors of childhood cancer: Cure and care. The Erice statement. European Journal of Cancer, 2007. 43(12): p. 1778-1780.
18. Kremer, L., et al., A worldwide collaboration to harmonize guidelines for the long-term follow-up of childhood and young adult cancer survivors: a report from the International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group. Pediatr Blood Cancer, 2013(60): p. 543-549.
19. Kam, V., et al., Evaluation of a joint adult and pediatric clinic for cancer survivorship care. Pediatr Blood Cancer, 2017: p. 64.
20. Gebauer, J., et al., Multidisciplinary Late Effects Clinics for Childhood Cancer Survivors in Germany - a Two Center Study. Oncol Res Treat, 2018: p. 41.
21. Armenian, S., et al., Cardiovascular Disease in Survivors of Childhood Cancer: Insights Into Epidemiology, Pathophysiology and Prevention. J Clin Oncol, 2018. 36: p. 2135-2144.

22. Armenian, S., et al., Recommendations for cardiomyopathy surveillance for survivors of childhood cancer: a report from the International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group. *Lancet Oncology*, 2015. 16: p. e123-36.
23. Hutchins, K., et al., Prevention of cardiotoxicity among survivors of childhood cancer. *Br J Clin Pharmacol*, 2017. 83: p. 455-465.
24. Scholz-Kreisel, P., et al., Prevalence of cardiovascular late sequelae in long-term survivors of childhood cancer: A systematic review and meta-analysis. *Pediatr Blood Cancer*, 2017. 64: p. e26428.
25. Li, W., K. Croce, and D. Steensma, Vascular and metabolic implications of novel targeted cancer therapies: Focus on kinase inhibitors. *J Am Coll Cardiol*, 2015. 66: p. 1160-1178.
26. Moslehi, J., Cardiovascular toxic effects of targeted cancer therapies. *N Engl J Med*, 2016. 375: p. 1457-1467.
27. Lenihan, J. and D. Cardinale, Late Cardiac Effects of Cancer Treatment *Journal of Clinical Oncology*, 2012. 30: p. 3657-3664.
28. Visscher, H., et al., Pharmacogenomic prediction of anthracycline-induced cardiotoxicity in children. *J Clin Oncol*, 2012. 30: p. 1422-1428.
29. Leger, K., K. Cushing-Haugen, and J. Hansen, Clinical and genetic determinations of cardiomyopathy risk among hematopoietic cell transplantation survivors. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2016. 22: p. 1094-1101.
30. Wang, X., W. Liu, and C. Sun, Hyaluron synthase 3 variant and anthracycline-related cardiomyopathy: A report from the children's oncology group. *J Clin Oncol*, 2014. 32: p. 647-653.
31. Wang, X., C. Sun, and A. Quinones-Lobrana, CELF4 variant and anthracycline-related cardiomyopathy: A Children's Oncology Group genome-wide association study. *J Clin Oncol*, 2016. 34: p. 863-870.
32. Paulides M, Kremers A, Stöhr W, Bielack S, Jürgens H, Treuner J, Beck JD, Langer T, Prospective longitudinal evaluation of doxorubicin- induced cardiomyopathy in sarcoma patients: a report of the late effects surveillance system (LESS). *Pediatr Blood Cancer*, 2006. 46: p. 489-495.
33. Stohr W, Paulides M, Brecht I, Kremers A, Treuner J, Langer T, Beck JD, Comparison of epirubicin and doxorubicin cardiotoxicity in children and adolescents treated within the German Cooperative Soft Tissue Sarcoma Study (CWS). *J Cancer Res Clin Oncol*, 2006. 132(1): p. 35-40.
34. Ichikawa, Y., M. Ghanefar, and M. Bayeva, Cardiotoxicity of doxorubicin is mediated through mitochondrial iron accumulation. *J Clin Invest*, 2014. 124: p. 617-630.
35. Sarosiek, K., C. Fraser, and N. Muthalagu, Developmental regulation of mitochondrial apoptosis by c-Myc governs age and tissue specific sensitivity to cancer therapeutics. *Cancer Cell*, 2017. 31: p. 142-156.
36. Zhang, S., X. Liu, and T. Bawa - Khalfe, Identification of the molecular basis of doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Nat Med*, 2012. 18: p. 1639-1642.
37. Bonnensen, T., et al., Long-term risk of renal and urinary tract diseases in childhood cancer survivors: A population-based cohort study. *European Journal of Cancer*, 2016. 64: p. 52-61.
38. Jones DP, Spunt SL, Green D, Springate JE, Review: Renal late effects in patients treated for cancer in childhood: a report from the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer*, 2008. 51: p. 724-731.
39. Stöhr W, Paulides M, Bielack S, Jürgens H, Treuner J, Rossi R, Langer T, Beck JD, Ifosfamide-induced nephrotoxicity in 593 sarcoma patients: a report from the Late Effects Surveillance System. *Pediatr Blood Cancer*, 2007. 48(4): p. 447-52.
40. Skinner R, Parry A, Price L, Cole M, Craft AW, Pearson ADJ, Glomerular toxicity persists 10 years after ifosfamide treatment in childhood and is not predictable by age or dose. *Pediatr Blood Cancer*, 2010. 54: p. 983-989.

41. Skinner R, Chronic ifosfamide nephrotoxicity in children. *Med Pediatr Oncol*, 2003. 41: p. 190-197.
42. Stöhr W, Paulides M, Bielack S, Jürgens H, Koscielniak E, Rossi R, Langer T, Beck JD, Nephrotoxicity of cisplatin and carboplatin in sarcoma patients: a report from the late effects surveillance system. *Pediatr Blood Cancer*, 2007. 48(2): p. 140-7.
43. Kooijmans, E., et al., Early and late adverse renal effects after ... *Cochrane Database Syst Rev*2019, 2019.
44. Clemens, E., et al., Recommendations for ototoxicity surveillance for childhood, adolescent, and young adult cancer survivors: a report from the International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group in collaboration with the PanCareConsortium. *Lancet Oncol*, 2019. 20: p. e29-e41.
45. Weiss, A., et al., Long-term auditory complications after childhood cancer: a report from the Swiss Childhood cancer Survivor Study. *Pediatr Blood Cancer*, 2017. 64: p. 364-373.
46. Langer T, am Zehnhoff-Dinnesen A, Radtke S, Meitert J, Zolk O. Understanding platinum-induced ototoxicity. *Trends Pharmacol Sci*. 2013 Aug;34:458-69.
47. Schacht J, Talsaka AE, Rybak LP, Cisplatin and aminoglycoside antibiotics: Hearing loss and its prevention. *The anatomical record*, 2012(295): p. 1837-1850.
48. Schmücker M, Deuster D, Lanvers-Kaminsky C, Schmidt C-M, Boos J, Jürgens H, am Zehnhoff-Dinnesen A, Dosisabhängigkeit der Cisplatin-Ototoxizität, 26. Wissenschaftliche Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Phoniatrie und Pädaudiologie 11. - 13. September 2009 Leipzig. Aktuelle phoniatriisch-pädaudiologische Aspekte 2009, Hrsg Gross M, am Zehnhoff-Dinnesen A, rheinware Verlag Mönchengladbach (2009), 2009(17): p. 11-12.
49. Satzer, D. and D. Guillaume, Hearing loss in hydrocephalus: a review, with focus on mechanism. *Neurosurg Rev*, 2016. 39: p. 13-24.
50. Jiang, M., T. Karasawa, and S. PS, Aminoglycoside-Induced Cochleotoxicity: A Review. *Front Cell Neurosci*, 2017. 11: p. 308.
51. Lanvers-Kaminsky, C., et al., Drug-induced ototoxicity: Mechanism, Pharmacogenetics, and protective strategies. *Clin Pharmacol Ther*, 2017. 101: p. 491-500.
52. Knight KR, Kraemer DF, Winter C, Neuwelt EA, Early changes in auditory function as a result of platinum chemotherapy: Use of extended high-frequency audiometry and evoked distortion product otoacoustic emissions. *J Clin Oncol*, 2007. 25(10): p. 1190-1195.
53. Wheeler, H., et al., Variants in WFS1 and Other Mendelian Deafness Genes Are Associated with Cisplatin-Associated Ototoxicity. *Clin Cancer Res*, 2017. 23: p. 3325-3333.
54. Yancey A, Harris MS, Egbelakin A, Gilbert J, Pisoni DB, Renbarger J, Risk factors for cisplatin-associated ototoxicity in pediatric oncology patients. *Pediatr Blood Cancer*, 2012. 59: p. 144-148.
55. Brock PR, Knight KR, Freyer Dr, Campbell KC, Steyger PS, Blakley BW, Rassekh SR, Chang KW, Fligor BJ, Rajput K, Sullivan M, Neuwelt EA, Platinum-induced ototoxicity in children: a consensus review on mechanisms, predispositions, and protection, including a new International Society of Pediatric Oncology Boston ototoxicity scale. *J Clin Oncol*, 2012. 30(19): p. 2408-2417.
56. Hartmann S, Schäper E, Lamprecht-Dinnesen A, Boos J, Ototoxicität von Cisplatin im Kindesalter. *Aktuelle phoniatriisch-pädaudiologische Aspekte*. 1995: p. 3-5.
57. Stöhr W, Langer T, Kremers A, Bielack S, Lamprecht-Dinnesen A, Frey E, Beck JD German Late Effects Working Group in the German Society of Pediatric, Oncology and Hematology, Cisplatin-induced ototoxicity in osteosarcoma patients: a report from the late effects surveillance system. *Cancer Invest*, 2005. 23(3): p. 201-7.
58. Stöhr W, Langer T, Kremers A, Brecht I, Treuner J, Dinnesen A, Beck JD, Hearing function in soft tissue sarcoma patients after treatment with carboplatin: a report from the Late Effects Surveillance System. *Oncol Rep*, 2004. 12(4): p. 767-71.
59. Kushner BH, Budnick A, Kramer K, Modak S, Cheung N-KV, Ototoxicity from high-dose use of platinum compounds in patients with neuroblastoma. *Cancer*, 2006. 107(2): p. 417-422.



60. Jehanne M, Lumbroso-Le Rouic L, Savignoni A, Aerts I, Mercier G, Bours D, Desjardins L, Doz F, Analysis of ototoxicity in young children receiving carboplatin in the context of conservative management of unilateral or bilateral retinoblastoma. *Pediatr Blood Cancer*, 2009. 52: p. 637-643.
61. Warriar R, Chauhan A, Davluri M, Tedesco SL, Nadell J, Craver R, Cisplatin and cranial irradiation-related hearing loss in children. *Ochsner J*, 2012. 12(3): p. 191-196.
62. Al-Khatib T, Cohen N, Carret AS, Daniel S, Cisplatin ototoxicity in children, long-term follow up. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 2010. 74(8): p. 913-919.
63. Weissenstein A, D.D., Knief A, Zehnhoff-Dinnesen A, Schmidt CM, Progressive hearing loss after completion of cisplatin chemotherapy is common and more pronounced in children without spontaneous otoacoustic emissions before chemotherapy. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 2012. 76(1): p. 131-136.
64. Gurney JG, Bass JK, New International Society of Pediatric Oncology Boston ototoxicity grading scale for pediatric oncology: Still room for improvement. *J Clin Oncol*, 2012. 30(19): p. 2303-2306.
65. Williams GB, Kun LE, Thompson JW, Gould HJ, Stocks RMS, Hearing loss as a late complication of radiotherapy in children with brain tumors. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 2005. 114: p. 328-331.
66. Clemens, E., et al., International Guideline Harmonization Group. Recommendations for ototoxicity surveillance for childhood, adolescent, and young adult cancer survivors: a report from the International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group in collaboration with the PanCare Consortium. *Lancet Oncol* 2019. Jan;20(1): p. e29-e41.
67. Madell JR, Flexner CA, *Pediatric Audiology: Diagnosis, Technology, and Management*. Thieme, New York, 2008.
68. Riga MG, Chelis L, Kakolyris S, Papadopoulos S, Stathakidou S, Chamalidou E, Xenidis N, Amarantidis K, Dimopoulos P, Danielides V, Transtympanic injections of N-acetylcystein for the prevention of Cisplatin-induced ototoxicity. *Am J Clin Oncol*, 2013. 36(1): p. 1-6.
69. Engmér Berglin C, Videhult Pierre P, Bramer T, Edsman K, Ehrsson H, Eksborg S, Laurell G, Prevention of Cisplatin-induced hearing loss by administration of thiosulfate-containing gel to the middle ear in a guinea pig model. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2011. 68: p. 1547-1556.
70. Topdag M, Iseri M, Gelenli E, Yardimoglu M, Yazir Y, Ulubil SA, Topdag DO, Ustundag E, Effect of intratympanic dexamethasone, memantine and piracetam on cellular apoptosis due to Cisplatin ototoxicity. *J Laryngol Otol*, 2012. 126(11): p. 1091-1096.
71. Jeong H-J, Coi Y, Kim M-H, Kang I-C, Lee J-H, Park C, Park R, Kim H-K, Rosmarinic acid, active component of Dansum-Eum attenuates ototoxicity of cochlear hair cells through blockage of Caspase-1 activity. Published online 2011 *PloS One* 2011. 6(4): p. e18815.
72. Kaur T, Mukherjea D, Sheehan K, Jajoo S, Rybak LP, Ramkumar V, Short interfering RNA against STAT 1 attenuates Cisplatin-induced ototoxicity in the rat suppressing inflammation. Published online *Cell Death and Disease* 2011. 2: p. e180.
73. Zehnhoff-Dinnesen, A., T. Langer, and O. Zolk, 14.9 Ototoxicity in Children. Springer, *Phoniatics1: Fundamentals-Voice Disorders-Disorders of Language and Hearing Development*. Eds Antoinette am Zehnhoff-Dinnesen, Bozena Wiskirska-Woznica, Katrin Neumann, Tadeus Nawka, 2020.
74. Tilmanns, A., et al., Ototoxicity after Childhood Cancer Treatment. Springer, *Cancer Aftercare and Late Treatment Effects in the Young: From Childhood to Early Adulthood*. Eds. Beck, Bokemeyer, Langer, 2020.
75. Lanvers-Kaminsky, C., et al., Genetic predisposition to late effects - pharmacogenomics of cisplatin-induced ototoxicity. Springer, *Cancer Aftercare and Late Treatment Effects in the Young: From Childhood to Early Adulthood*. Eds. Beck, Bokemeyer, Langer, 2020.
76. Chen, K., et al., Hearing loss and vestibular dysfunction among children with cancer after receiving aminoglycosides. *Pediatric Blood Cancer*, 2013. 60 p. 1772-1777.

77. Stava CJ, Jiminez C, Vassilopoulou-Sellin R, Endocrine sequelae of cancer and cancer treatments. *J Cancer Surviv*, 2007. 1: p. 261-274.
78. van Dorp, W. and e. al, Recommendations for the premature ovarian insufficiency surveillance for female childhood, adolescent and young adult cancer survivors: a report from the International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group in collaboration with the PanCareSurFup Consortium. *Journal of Clinical Oncology*, 2016. 34: p. 3440-3450.
79. Skinner, R. and e. al, Recommendations for gonadotoxicity surveillance in male childhood, adolescent and young adult cancer survivors: A report from the International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group in collaboration with the PanCareSurFup Consortium. *Lancet Oncology*, 2017. 18(2): p. e75-e90.
80. Gebauer, J., et al., Long-term Endocrine and Metabolic consequences of Cancer Treatment: A Systematic Review. *Endocr Rev*, 2018. Nov23.doi:10.1210/er.2018-00092.
81. Denzer, C. and e. al, S3 Leitlinie „Endokrinologische Nachsorge onkologischer Erkrankungen im Kindes- und Jugendalter“ AWMF-Register-Nr. 025/030.
82. Merchant TE, Rose SR, Bosley C, Wu S, Xiong X, Lustig RH, Growth hormone secretion after conformal radiation therapy in pediatric patients with localized brain tumors. *J Clin Oncol*, 2011. 29: p. 4776-4780.
83. Clayton PE, Shalet SM, Dose dependency of time of onset of radiation-induced growth hormone deficiency. *J Pediatr*, 1991. 118: p. 226-228.
84. Borgmann-Staudt, A., et al., S1 Leitlinie Beeinträchtigung der Gonadenfunktion nach Krebs im Kindesalter. AWMF-Register-Nr. 025/034, 2020.
85. Gorman JR, Bailey S, Pierce JP, Su HI, How do you feel about fertility and parenthood? the voice of young female cancer survivors. *J Cancer Surviv*, 2012. 6: p. 200-209.
86. Dittrich, R., et al., S2k Leitlinie Fertilitätserhalt bei onkologischen Erkrankungen. AWMF-Register-Nr. 015/082, 2017.
87. Hamre H, Kiserud CE, Ruud E, Thorsby PM, Fossa SD, Gonadal Function and parenthood 20 years after treatment for childhood lymphoma: A cross-sectional study. *Pediatr Blood Cancer*, 2012. 59: p. 271-277.
88. Pfitzer, C., et al., Dynamics of fertility impairment and recovery after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation in childhood and adolescence: a result from a longitudinal study. *J Cancer Res Clin Oncol.*, 2015. 141: p. 134-42.
89. Winther JF, Olsen JH, Wu H, Shyr Y, Mulvihill JJ, Stovall M, Nielsen A, Schmiegelow M, Boice JD Jr, Genetic diseases in the children of danish survivors of childhood and adolescent cancer. *J Clin Oncol*, 2012. 30: p. 27-33.
90. Signorello LB, M.J., Grenn DM, Munro HM, Stovall M, Weathers RE, Mertens AC, Whitton JA, Robinson LL, Boice Jr JD, Congenital anomalies in the children of cancer survivors: A report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol*, 2011. 30: p. 239-245.
91. Paulides M, Dörr HG, Stöhr W, Bielack S, Koscielniak E, Klingebiel T, Jürgens H, Bolling T, Willich N, Sauer R, Langer T, Beck JD, Late Effects Surveillance System, Thyroid function in paediatric and young adult patients after sarcoma therapy: a report from the Late Effects Surveillance System. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2007. 66(5): p. 727-31.
92. Clement, S. and e. al, Balancing the benefits and harms of thyroid cancer surveillance in survivors of Childhood, adolescent and young adult cancer: Recommendations from the international Late Effects of childhood Cancer guideline Harmonization Group in collaboration with the PanCareSurFup Consortium. *Cancer Treatment Review*, 2018. 63: p. 28-39.
93. Veringa SJE, van Dulmen - den Broeder E, Kaspers GJL, Veening MA, Blood pressure and body composition in long-term survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer*, 2012. 58: p. 278-282.
94. Cohen J, Wakefield CE, Fleming CAK, Gawthorne R, Tapsell LC, Cohn RJ, Dietary intake after treatment in child cancer survivors. *Pediatr Blood Cancer*, 2012. 58: p. 752-757.

95. Green DM, Cox CL, Zhu L, Krull KR, Srivastava DK, Stovall M, Nolan VG, Ness KK, Donaldson SS, Oeffinger KC, Meacham LR, Sklar CA, Armstrong GT, Robinson LL, Risk factors for obesity in adult survivors of childhood cancer: A report from the childhood cancer survivor study. *J Clin Oncol*, 2012. 30: p. 246-255.
96. Tonorez ES, Vega GL, Sklar CA, Chou JF, Moskowitz CS, Mo Q, Church TS, Ross R, Janiszewski PM, Oeffinger KC, Adipokines, body fatness and insulin resistance among survivors of childhood leukemia. *Pediatr Blood Cancer*, 2012. 58: p. 31-36.
97. Liu, W., et al., Evolution of neurocognitive function in long-term survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia treated with chemotherapy only. *Journal of Cancer Survivorship*, 2018. 12: p. 398-406.
98. Netson KL, Conklin HM, Wu S, Xiong X, Merchant TE. A 5-year investigation of children's adaptive functioning following conformal radiation therapy for localized ependymoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012 Sep 1;84(1):217-223.e1.
99. Ajithkumar T, Price S, Horan G, Burke A, Jefferies S. Prevention of radiotherapy-induced neurocognitive dysfunction in survivors of paediatric brain tumours: the potential role of modern imaging and radiotherapy techniques. *Lancet Oncol*. 2017 Feb;18(2):e91-e100.
100. Kahalley LS, Douglas Ris M, Mahajan A, Fatih Okcu M, Chintagumpala M, Paulino AC, Whitehead WE, Minard CG, Stancel HH, Orobio J, Xue JJ, Warren EA, Grosshans DR. Prospective, longitudinal comparison of neurocognitive change in pediatric brain tumor patients treated with proton radiotherapy versus surgery only. *Neuro Oncol*. 2019 Jun 10;21(6):809-818.
101. Krull, K. and e. al., Neurocognitive outcome and interventions in long-term survivors of childhood cancer. *JCO*, 2018.
102. Crochet, E., et al., Posttraumatic stress as a contributor to behavioral health outcomes and healthcare utilization in adult survivors of childhood cancer: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Journal of Cancer Survivorship*, 2019. 13: p. 981-992.
103. Jóhannsdóttir IM, H.M., Moum T, Wesenberg F, Hjorth L, Schroder H, Mört S, Jónmundsson G, Loge JH, Increased prevalence of chronic fatigue among survivors of childhood cancers: A populations-based study. *Pediatr Blood Cancer*, 2012. 58: p. 415-420.
104. Van Dijk-Lokkart EM, Steur LMH, Braam KI, Veening MA, Huisman J, Takken T, Bierings M, Merks JH, Van den Heuvel-Eibrink MM, Kaspers GJL, Van Dulmen-den Broeder E, Van Litsenburg RRL. Longitudinal development of cancer-related fatigue and physical activity in childhood cancer patients. *Pediatr Blood Cancer*. 2019 Dec;66:e27949.
105. Varni JW, Seid M PedsQL 4.0: Reliability and validity of the Pediatric Quality of Life Inventory version 4.0. *Medical care*, 2001. 39: p. 800-812.
106. Calaminus G, Weinspach S, Teske C, Göbel U, Quality of survival in children and adolescents after treatment for childhood cancer: The influence of reported late effects on health related quality of life. *Klinische Pädiatrie*, 2007. 219: p. 152-157.
107. Reulen RC, Winter DL, Lancashire ER, Zeegers MP, Jenney ME, Walters SJ, Jenkinson C, Hawkins MM, Health-status of adult survivors of childhood cancer: a large-scale population-based study from British Childhood Cancer Survivor Study. *Int J Cancer*, 2007. 121: p. 633-640.
108. Zeltzer LK, Recklitis C, Buchbinder D, Zebrack B, Casillas J, Tsao JC, Lu Q, Krull K, Psychological status in childhood cancer survivors: A report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol*, 2009. 27: p. 2396-2404.
109. Arden-Close E, Pacey A, Eiser C, Health-related quality of life in survivors of lymphoma: a systematic review and methodological critique. *Leuk Lymphoma*, 2010. 51: p. 628-640.
110. Scholten, C., et al., Health status, Health-Related Quality of Life and Socio-economic Outcome in Childhood Brain Tumor Survivors: a German Cohort Study. *Neuro Oncol.*, 2019. Feb22.pii:noz044.doi:10.1093/neuonc/noz044.
111. Bolling T, Schuck A, Pape H, Rube C, Meyer FM, Martini C, Timmermann B, Asadpour B, Kortmann RD, Beck JD, Langer T, Paulides M, Konemann S, Willich N, [Register for the

- evaluation of side effects after radiation in childhood and adolescence--first results]. *Klin Padiatr*, 2007. 219(3): p. 139-45.
112. Stava CJ, Jiminez C, Hu MI, Vassilopoulou-Sellin R, Skeletal sequelae of cancer and cancer treatment. *J Cancer Surviv*, 2009. 3: p. 75-88.
  113. Paulides M, Stöhr W, Bielack S, Jürgens H, Koscielniak E, Klingebiel T, Zimmermann R, Stachel D, Langer T, Beck JD, Prospective evaluation of hepatitis B, C and HIV infections as possible sequelae of antineoplastic treatment in paediatric sarcoma patients: a report from the Late Effects Surveillance System. *Oncol Rep*, 2006. 15(3): p. 687-91.
  114. Stoppel G, Eich HT, Matuschek C, Kortmann RD, Meyer F, Martinsson U, Nilsson K, Kristensen I, Vordermark D, Willich N, Christiansen H, Koch R, Steinmann D. Lung toxicity after radiation in childhood: Results of the International Project on Prospective Analysis of Radiotoxicity in Childhood and Adolescence. *Radiother Oncol*. 2017;125:286-292.
  115. Raney RB, Anderson JR, Kollath J, Vassilopoulou-Sellin R, Klein NJ, Hey R, Glicksman AS, Wharam M, Crist WM, Maurer HM, Late effects of therapy in 94 patients with localized rhabdomyosarcoma of the orbit: a report from the intergroup rhabdomyosarcoma study (IRS)-III, 1984-1991. *Med Pediatr Oncol*, 2000. 34: p. 413-420.
  116. Armstrong GT, L.W., Leisenring W, Yasui Y, Hammond S, Bhatia S, Neglia JP, Stovall M, Srivastava D, Robinson LL, Occurrence of multiple subsequent neoplasms in long-term survivors of childhood cancer: A report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol*, 2011. 29: p. 3056-3064.
  117. O'Brien MM, Donaldson SS, Raymond RB, Whittemore AS, Link MP, Second malignant neoplasms in survivors of pediatric Hodgkin's lymphoma treated with low-dose radiation and chemotherapy. *J Clin Oncol*, 2010. 28: p. 1232-1239.
  118. Meadows AT, Friedman DL, Neglia JP, Mertens AC, Donaldson SS, Stovall M, Hammond and Y.Y. S, Inskip PD Second neoplasms in survivors of childhood cancer: findings from the Childhood Cancer Survivor Study cohort. *J Clin Oncol*, 2009 27: p. 2356-2362.
  119. Scholz-Kreisel, P., et al., Second Malignancies Following Childhood Cancer Treatment in Germany from 1980 to 2014. *Dt. Ärzteblatt Int*. 2018 Jun, 2018. 115(23): p. 385-392.
  120. Bright, C., et al., Risk of Subsequent Primary Neoplasms in Survivors of Adolescent and Young Adult Cancer (Teenage and Young Adult Cancer Survivor Study): A Population-Based, Cohort Study. *Lancet Oncol.*, 2019. Apr;20(4): p. 531-545.
  121. Daniel, C., et al., Predictors of Colorectal Cancer Surveillance Among Survivors of Childhood Cancer Treated With Radiation: A Report From the Childhood Cancer Survivor Study. *Cancer*, 2015.
  122. Ehrhardt, M., et al., Subsequent Breast Cancer in Female Childhood Cancer Survivors in the St Jude Lifetime Cohort Study (SJLIFE). *Journal of Clinical Oncology*, 2019.
  123. Pappo, A., et al., Melanoma as a Subsequent Neoplasm in Adult Survivors of Childhood Cancer: A Report From the Childhood Cancer Survivor Study. *Pediatr Blood Cancer*, 2013. 60: p. 461-466.
  124. Tonorezos, E., et al., Models of Care for Survivors of Childhood Cancer From Across the Globe: Advancing Survivorship Care in the Next Decade. *J Clin Oncol*, 2018. JCO2017765180.
  125. Gebauer, J., et al., Late effects following childhood cancer treatment: A special challenge for transition medicine. *Internist (Berl)*, 2018. 59: p. 1157-1162.
  126. Gebauer, J., et al., Guidelines for Long-Term Follow-Up after Childhood Cancer: Practical Implications for the Daily Work. *Oncol Res Treat*, 2020. 13: p. 1-7.
  127. Skinner, R., W. Wallace, and G. Levitt, Long-term follow-up of children treated for cancer: why is it necessary, by whom, where and how? *Arch Dis Child*, 2007. 92: p. 257-260.

## Verfahren zur Konsensbildung

Informeller Konsensus. Im Auftrag der Deutschen Gesellschaft für Kinderheilkunde und Jugendmedizin (DGKJ) erstellt durch die Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH).

## Autoren

Thorsten Langer, Judith Gebauer; Lübeck, Sonja Schuster, Birgit Hahn, Jörn Dirk Beck; Erlangen, Gabriele Calaminus; Bonn, Antoinette am Zehnhoff-Dinnesen; Münster.

## Mitglieder der Expertengruppe

S. Bielack (Stuttgart) (GPOH), J.D. Beck (GPOH), C. Bokemeyer (Hamburg) (DGHO), G. Calaminus (GPOH), H.G. Dörr (Erlangen) (APE), H. Jürgens (Münster) (GPOH), P. Kaatsch (Mainz) (GPOH, DMDS), A. am Zehnhoff-Dinnesen (Münster) (DGPP), T. Langer (Lübeck) (GPOH), R. Rossi (Berlin) (APN), P. Melchior (Homburg) (DEGRO, APRO), S. Schuster (Erlangen) (GPOH), L. Wojnowski (Mainz) (GPOH), E. Koscielniak (Stuttgart) (GPOH), B. Timmermann (Essen) (DEGRO, APRO).

## Beratende wissenschaftliche medizinische Fachgesellschaften

DGKJ	Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin
GPOH	Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie
DGHO	Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie
APE	Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Endokrinologie
DMDS	Deutsche Gesellschaft für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie
DGPP	Deutsche Gesellschaft für Phoniatrie und Pädaudiologie
APN	Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Nephrologie
DEGRO	Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie
APRO	Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Radioonkologie

Die Zustimmungen der jeweiligen Fachgesellschaften zur Mitgliedschaft in der Expertengruppe liegen vor. Alle Vorstände der an der Erstellung beteiligten Fachgesellschaften / Organisationen haben der Leitlinie in der vorliegenden Fassung zugestimmt.

## Aktualisierung 2021

Die Leitlinie wurde von den Leitlinienkoordinatoren den Mitgliedern der Expertengruppe vorgelegt, Änderungen und Ergänzungen wurden nach Rücksprache mit dem Leitlinienkoordinator eingearbeitet.

## Erklärung über Interessenskonflikte

Die Interessenserklärungen zu Interessenskonflikten wurden nach Kriterien des AWMF-Formblattes eingeholt. Bei der Erarbeitung dieser Leitlinie liegen entweder keine oder nur geringe Interessenskonflikte vor, ohne Relevanz und ohne notwendige Konsequenz. Insofern gab es auch keine Enthaltungen bei der Bewertung der Leitlinie. Die Details sind der tabellarischen Zusammenfassung zu entnehmen. Die Angaben zu den Interessenskonflikten

wurden von T. Langer bewertet. Die Bewertung der Angaben wurde von Frau Prof. Dr. U. Creutzig vorgenommen und bestätigt.

### **Leitlinienkoordination**

Ursula Creutzig (Hannover), Stephan Lobitz (Koblenz)

Erste Fassung: 1997

Zweite Fassung: Oktober 2001

Dritte Fassung: Januar 2005

Vierte Fassung: August 2008

Fünfte Fassung: Juni 2013

Sechste Fassung: April 2021

Nächste Aktualisierung geplant: 04/2026

<b>Versions-Nummer:</b>	<b>6.0</b>
<b>Erstveröffentlichung:</b>	<b>01/1997</b>
<b>Überarbeitung von:</b>	<b>04/2021</b>
<b>Nächste Überprüfung geplant:</b>	<b>04/2026</b>

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit des Inhalts keine Verantwortung übernehmen. **Insbesondere bei Dosierungsangaben sind stets die Angaben der Hersteller zu beachten!**

**Autorisiert für elektronische Publikation: AWMF online**