

**Evidenzbasierte Leitlinie (S3)
der Deutschen Gesellschaft für Kinderendokrinologie
und –diabetologie e.V. (DGKED), der Gesellschaft für
Pädiatrische Onkologie und Hämatologie e.V. (GPOH)
und der beteiligten medizinisch-wissenschaftlichen
Fachgesellschaften**

**Endokrinologische Nachsorge nach
onkologischen Erkrankungen im
Kindes- und Jugendalter**

Version 2014

AWMF-Register Nr. 025-030

Fachgesellschaften

Deutsche Gesellschaft für Kinderendokrinologie und –diabetologie e.V. (DGKED)

Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie e.V. (GPOH)

Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e.V. (DGKJ)

Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie e.V. (DGE)

Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V. (DGGG)

Arbeitsgemeinschaft Kinder- und Jugendgynäkologie e.V.

Arbeitsgemeinschaft Adipositas im Kindes- und Jugendalter (AGA) der Deutschen

Adipositasgesellschaft e.V. (DAG)

Weitere

Patientenvertreter

Elternvertreter

gefördert durch die
Deutsche Kinderkrebsstiftung

www.kinderkrebsstiftung.de



Herausgeber

Deutsche Gesellschaft für Kinderendokrinologie und -diabetologie e.V. (DGKED)

(Präsident: Prof. Dr. med. B. P. Hauffa)

Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie e.V. (GPOH)

(Vorsitz: Prof. Dr. med. A. Eggert)

Projektleitung	Dr. med. C. Denzer
Wissenschaftliche Leitung	Prof. Dr. med. M. Wabitsch
Methodische Beratung	Dr. biol. hum. A. Moß (AWMF-Leitlinienberaterin)
federführender Autor	Dr. med. C. Denzer

Autoren: C. Denzer, G. Brabant, J. Brämswig, W. Dörffel, H.-G. Dörr, B.P. Hauffa, T. Langer, H. Müller, C. Ott-Renzer, T. Rohrer, D. Schnabel, P. Vorwerk, M. Wabitsch

Redaktionsgruppen

- Wachstum: H. Müller, H.-G. Dörr, D. Schnabel, C. Ott-Renzer, C. Denzer
- Knochen: D. Schnabel, T. Langer, C. Ott-Renzer, C. Denzer
- Schilddrüse und Nebenschilddrüse: G. Brabant, H.-G. Dörr, W. Dörffel, P. Vorwerk
- Nebenniere: H.-G. Dörr
- Gonaden: C. Denzer, T. Rohrer, J. Brämswig, B. P. Hauffa
- Adipositas: C. Denzer, M. Wabitsch
- Hypothalamus und Hypophyse: C. Denzer, C. Ott-Renzer, M. Wabitsch

Leitliniensekretariat Dr. rer. nat. C. Ott-Renzer
Sektion Pädiatrische Endokrinologie und Diabetologie
Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin Ulm
Eythstr. 24
89075 Ulm
Tel.: 0731 - 500 - 57 24 0
Email: cornelia.ott-renzer@uniklinik-ulm.de

Gültigkeitsdauer und Fortschreibung

Diese Leitlinie wurde im März 2014 verabschiedet. Sie ist bis zur nächsten Überarbeitung bzw. bis spätestens März 2019 gültig. Eine Aktualisierung ist alle fünf Jahre durch das Expertengremium von DGKED e.V. und GPOH e.V. (Leitlinienkommission) vorgesehen. Anfragen und Vorschläge bzgl. der geplanten Aktualisierung sollen an die Koordinatorin der Leitlinienentwicklung der DGKED e.V., Frau Dr. Anja Moß (Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Sektion Pädiatrische Endokrinologie und Diabetologie, Eythstraße 24, 89075 Ulm, anja.moss@uniklinik-ulm.de) gerichtet werden. Ergeben sich im Gültigkeitszeitraum neue Erkenntnisse, die die Therapieempfehlungen dieser Leitlinie maßgeblich verändern, werden kurzfristig entsprechende Informationen durch die Leitlinienkommission erstellt.

Die multidisziplinäre Erstellung der evidenzbasierten Leitlinie zur endokrinologischen Nachsorge nach onkologischen Erkrankungen im Kindes- und Jugendalter erfolgte unter Beteiligung folgender Gesellschaften und Personen:

Tab. I: Übersicht der an der Leitlinienerstellung beteiligten Gesellschaften und Personen

<u>Deutsche Gesellschaft für Kinderendokrinologie – und Diabetologie e.V. (DGKED):</u> B. P. Hauffa
<u>Deutsche Gesellschaft für Kinderendokrinologie – und Diabetologie e.V. (DGKED):</u> M. Wabitsch*
<u>Deutsche Gesellschaft für Kinderendokrinologie – und Diabetologie e.V. (DGKED):</u> D. Schnabel
<u>Deutsche Gesellschaft für Kinderendokrinologie – und Diabetologie e.V. (DGKED):</u> J. Brämswig
<u>Deutsche Gesellschaft für Kinderendokrinologie – und Diabetologie e.V. (DGKED):</u> T. Rohrer
<u>Gesellschaft für pädiatrische Onkologie und Hämatologie e.V. (GPOH):</u> T. Langer*
<u>Gesellschaft für pädiatrische Onkologie und Hämatologie e.V. (GPOH):</u> H. Müller
<u>Gesellschaft für pädiatrische Onkologie und Hämatologie e.V. (GPOH):</u> P. Vorwerk
<u>Gesellschaft für pädiatrische Onkologie und Hämatologie e.V. (GPOH):</u> W. Dörffel
<u>Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie e.V. (DGE):</u> G. Brabant*
<u>Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V. (DGGG):</u> H.-G. Dörr*
<u>Arbeitsgemeinschaft Adipositas im Kindes- und Jugendalter (AGA):</u> C. Denzer*
<u>Arbeitsgemeinschaft Kinder- und Jugendgynäkologie e.V.:</u> H.-G. Dörr*
<u>Patientenvertretung:</u> C. Randall
<u>Elternvertretung:</u> D. Reizle

* stimmberechtigte Vertreter der Fachgesellschaften

Besonderer Hinweis

Die Medizin unterliegt einem fortwährenden Entwicklungsprozess, sodass alle Angaben, insbesondere zu therapeutischen Verfahren, immer nur dem Wissensstand zum Zeitpunkt der Drucklegung der Leitlinie entsprechen können. Hinsichtlich der angegebenen Empfehlungen zur Therapie wurde die größtmögliche Sorgfalt beachtet.

Bei dieser Leitlinie handelt es sich – ebenso wie bei jeder anderen medizinischen Leitlinie – explizit nicht um eine Richtlinie im Sinne einer Regelung des Handelns und Unterlassens, die von einer rechtlich legitimierten Institution konsentiert, schriftlich fixiert und veröffentlicht wurde, für den Rechtsraum dieser Institution verbindlich ist und deren Nichtbeachtung Sanktionen nach sich zieht.

Der Nutzer selbst bleibt verantwortlich für jede diagnostische und therapeutische Applikation, Medikation und Dosierung.

Das Werk untersteht dem Urheberrecht. Jede Verwertung ist ohne schriftliche Zustimmung der Gesellschaft für pädiatrische Onkologie und Hämatologie e.V. (GPOH) bzw. der Deutschen Gesellschaft für Kinderendokrinologie und –diabetologie e.V. (DGKED) unzulässig. Kein Teil des Werkes darf in irgendeiner Form ohne schriftliche Genehmigung der Autoren reproduziert werden. Dies gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikro-verfilmungen und die Einspeicherung, weitere Nutzung und Verwertung in elektronischen Systemen, Intranets und dem Internet.

Finanzierung der Leitlinie

Die Erstellung der Leitlinie wurde von der Deutschen Kinderkrebsstiftung (DKKS) großzügig unterstützt (DKKS-Förderkennzeichen A2009/17).

Redaktionelle Unabhängigkeit

Die Erstellung der S3-Leitlinie „Endokrinologische Nachsorge nach onkologischen Erkrankungen im Kindes- und Jugendalter“ erfolgte in redaktioneller Unabhängigkeit. Alle Mitglieder des Expertengremiums haben etwaige Interessenkonflikte im Zusammenhang mit der Erstellung der S3-Leitlinie gegenüber den Herausgebern schriftlich offen gelegt (siehe Methodenreport).

Bei dem im Rahmen der S3-Entwicklung durchgeführten nominalen Gruppenprozesses waren ausschließlich die oben genannten Vertreter der Fachgesellschaften, die externen Leitlinien-Experten und die Patienten-/Elternvertreter abstimmungsberechtigt.

Expertengremium der Leitlinienerstellung (Leitlinienkommission)

Tab. II: Mitglieder der Leitlinienkommission

Name	Expertise	Ort
G. Brabant	Facharzt für Innere Medizin, Endokrinologie und Diabetologie	Lübeck
J. Brämswig	Facharzt für Kinder- und Jugendmedizin, Pädiatrische Endokrinologie und Diabetologie	Münster
C. Denzer	Facharzt für Kinder- und Jugendmedizin, Pädiatrische Endokrinologie und Diabetologie	Ulm
W. Dörffel	Facharzt für Kinder- und Jugendmedizin, Pädiatrische Onkologie und Hämatologie	Berlin
H.-G. Dörr	Facharzt für Kinder- und Jugendmedizin, Pädiatrische Endokrinologie und Diabetologie	Erlangen
B. Hauffa	Facharzt für Kinder- und Jugendmedizin, Pädiatrische Endokrinologie und Diabetologie	Essen
C. Randall	Patientenvertreterin	Mainz
D. Reizle	Elternvertreterin	Ulm
T. Rohrer	Facharzt für Kinder- und Jugendmedizin, Pädiatrische Endokrinologie und Diabetologie	Homburg/Saar
D. Schnabel	Facharzt für Kinder- und Jugendmedizin, Pädiatrische Endokrinologie und Diabetologie	Berlin
T. Langer	Facharzt für Kinder- und Jugendmedizin, Pädiatrische Onkologie und Hämatologie	Erlangen
H. Müller	Facharzt für Kinder- und Jugendmedizin, Pädiatrische Endokrinologie und Diabetologie	Oldenburg
C. Vorwerk	Facharzt für Kinder- und Jugendmedizin, Pädiatrische Endokrinologie und Diabetologie	Magdeburg
M. Wabitsch	Facharzt für Kinder- und Jugendmedizin, Pädiatrische Endokrinologie und Diabetologie	Ulm

Inhaltsverzeichnis

I	Abkürzungsverzeichnis	1
II	Tabellenverzeichnis	3
III	Vorwort.....	5
IV	Einleitung.....	6
V	Adressaten und Geltungsbereich der Leitlinie	7
V.1	Zielsetzung der Leitlinie und Key Questions	7
V.2	PICO-Schema.....	7
V.3	Geltungsbereich.....	7
V.4	Anwenderzielgruppe/Adressaten	8
VI	Methodisches Vorgehen bei der Entwicklung der S3-Leitlinie	9
1	Hintergrund	14
2	Wachstum.....	15
2.1	Wachstumsstörungen nach Krebserkrankungen im Kindes- und Jugendalter.....	15
2.2	Risikofaktoren für Wachstumsstörungen	17
2.2.1	Selläre und paraselläre Tumore	17
2.2.2	Hirntumore jenseits der hypothalamisch-hypophysären Region	18
2.2.3	Prophylaktische kraniale Strahlentherapie (18-25 Gy).....	19
2.2.4	Ganzkörperbestrahlung (TBI) im Rahmen einer Knochenmarkstransplantation	20
2.2.5	Antineoplastische Chemotherapie	20
2.3	Diagnostik des Wachstumshormonmangels	20
2.4	Therapie mit Wachstumshormon	21
2.4.1	Effektivität	21
2.4.2	Sicherheit.....	22
2.5	Literatur	24
3	Knochen	30

3.1	Störungen des Knochenstoffwechsels nach antineoplastischer Therapie im Kindes- und Jugendalter	30
3.2	Risikofaktoren für Störungen des Knochenstoffwechsels und verminderte Knochendichte	31
3.2.1	Therapie mit Glukortikoiden	31
3.2.2	Antineoplastische Chemotherapie	32
3.2.3	Strahlentherapie	33
3.2.4	Operative Verfahren.....	33
3.3	Diagnostik von Störungen des Knochenstoffwechsels.....	34
3.4	Therapieoptionen.....	36
3.4.1	Sekundäre Osteoporose.....	36
3.4.2	Hypophosphatämische Rachitis	37
3.4.3	Osteonekrose	37
3.5	Literatur	39
4	Schilddrüse	42
4.1	Störungen der Schilddrüsenfunktion nach antineoplastischer Therapie....	42
4.2	Risikofaktoren für eine Störung der Schilddrüsenfunktion.....	43
4.2.1	Bestrahlung von Hals und Mediastinum.....	45
4.2.2	Diagnose und Therapie der primären Hypothyreose.....	46
4.2.3	Zentrale Hypothyreose nach Mitbestrahlung der Hypophysenregion	47
4.2.4	Diagnose und Therapie der zentralen Hypothyreose	47
4.2.5	Hypothyreose nach Therapie mit Rezeptortyrosinkinase Inhibitoren.....	48
4.3	Schilddrüsenknoten und sekundäre Schilddrüsenmalignome.....	49
4.4	Literatur.....	52
5	Nebenschilddrüse	55
5.1	Störungen der Funktion der Nebenschilddrüsen nach antineoplastischer Therapie	55
5.2	Risikofaktoren für eine Störung der Funktion der Nebenschilddrüsen	55

5.3	Literatur	57
6	Nebenniere	58
6.1	Nebennierenrinden (NNR)-Insuffizienz nach antineoplastischer Therapie	58
6.2	Risikofaktoren für eine zentrale Nebennierenrindeninsuffizienz.....	59
6.2.1	Kraniale Bestrahlung	60
6.2.2	Langzeit-Hochdosis-Steroidtherapie.....	60
6.2.3	Dauer der Nachbeobachtung	61
6.3	Klinik der zentralen Nebenniereninsuffizienz	61
6.4	Diagnostik der zentralen Nebennierenrindeninsuffizienz	62
6.5	Therapie der zentralen Nebennierenrindeninsuffizienz	64
6.6	Literatur	65
7	Gonaden.....	67
7.1	Hypogonadismus und Infertilität nach antineoplastischer Therapie	67
7.2	Physiologie von Pubertätsentwicklung und Fertilität	67
7.2.1	Normale testikuläre Funktion	67
7.2.2	Normale ovarielle Funktion.....	68
7.3	Störungen der Pubertätsentwicklung, Hypogonadismus und beeinträchtigte Fertilität nach einer Schädelbestrahlung.....	70
7.3.1	Vorzeitige Pubertätsentwicklung nach einer Schädelbestrahlung.....	70
7.3.2	Hypogonadotroper Hypogonadismus nach einer Schädelbestrahlung.....	71
7.4	Hypogonadismus und Infertilität nach antineoplastischer Therapie	73
7.4.1	Auswirkungen der antineoplastischen Chemotherapie auf die testikuläre Funktion	73
7.4.2	Auswirkungen der Radiotherapie auf die testikuläre Funktion.....	77
7.4.3	Auswirkungen der Chemotherapie auf die ovarielle Funktion	79
7.4.4	Auswirkungen der Radiotherapie auf die ovarielle Funktion	82
7.4.5	Fertilität und Fertilitätsprotektion bei Mädchen	83
7.4.6	Auswirkungen der Radiotherapie auf die uterine Funktion	85

7.5	Literatur	87
8	Adipositas und kardiovaskuläres Risiko.....	94
8.1	Adipositas und kardiovaskuläres Risiko nach Krebserkrankungen	94
8.2	Epidemiologie von Übergewicht und Adipositas	94
8.3	Risikofaktoren für die Entwicklung von Übergewicht und Adipositas.....	96
8.3.1	Schädelbestrahlung	96
8.3.2	Chemotherapie.....	97
8.4	Kardiovaskuläres Risiko.....	98
8.4.1	Störungen des Glucosestoffwechsels.....	98
8.4.2	Dyslipidämie	98
8.5	Literatur	100
9.	Synopsis: Störungen der hypothalamo-hypophysären Funktion.....	103
9.1	Folgen der Schädelbestrahlung für die gonadale Funktion	104
9.2	Folgen der Schädelbestrahlung für die Prolaktinsekretion	107
9.3	Folgen der Schädelbestrahlung für die Schilddrüsenfunktion	108
9.4	Folgen der Schädelbestrahlung für die Nebennierenrindenfunktion	109
9.5	Folgen der Schädelbestrahlung für das Körperhöhenwachstum.....	110
9.6	Schädelbestrahlung und Adipositas	111
9.7	Literatur.....	113

I Abkürzungsverzeichnis

ACTH	Adrenocorticotropin
AGA	Arbeitsgemeinschaft Adipositas im Kindes- und Jugendalter
ALL	Akute Lymphatische Leukämie
AP	Alkalische Phosphatase
a.p.	anterior-posterior
ART	Assistierte reproduktionsmedizinische Techniken
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
B1-B5	Pubertätsstadien nach Tanner (Entwicklungsstadien Brust)
BCNU	1,3-bis(2-chloroethyl)-1-Nitrosoharnstoff (Carmustin)
BGA	Blutgasanalyse
BMI	Body Mass Index [Kilogramm/m ²]
Ca	Calcium
CCNU	N-(2-chloroethyl)-N'-cyclohexyl-N-Nitrosoharnstoff (Lomustin)
CCSS	Childhood Cancer Survivor Study
COG	Children´s Oncology Group
CRH	Corticotropin-Releasing-Hormon
CRT	Cranial Radiation Therapy (kraniale Bestrahlung)
DAG	Deutsche Adipositas Gesellschaft e.V.
DEXA	Dual Energy X-Ray Absorptiometry
d.h.	das heißt
DHEAS	Dehydroepiandrosteronsulfat
EG	Empfehlungsgrad
EK	Evidenzklasse
ESPE	European Society for Paediatric Endocrinology
evtl.	eventuell
FSH	Follikel stimulierendes Hormon
ft4	freies Tetrajodthyronin/Thyroxin
ft3	freies Trijodthyronin
G1-G5	Pubertätsstadium nach Tanner (Genitalentwicklung)
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
ggfs.	gegebenenfalls
GH	Growth Hormone (Wachstumshormon)
GHD	Growth Hormone Deficiency (Wachstumshormonmangel)

GHRH	Growth Hormone Releasing Hormone
GnRH	Gonadotropin-Releasing-Hormone
Gy	Gray [SI-Einheit]
ICTP	Type I Collagen Cross-linked Carboxyterminal Telopeptide
IGF-1	Insulinähnlicher Wachstumsfaktor 1
IGFBP3	IGF-bindendes Protein-3
ITT	Insulinhypoglykämie-Test (insulin tolerance test)
i.v.	intravenös
KKP	Klinischer Konsensuspunkt (Expertenkonsens)
KOF	Körperoberfläche
LH	Luteinisierendes Hormon
LHRH	LH-Releasing-Hormone
LL	Leitlinie
LWS	Lendenwirbelsäule
M.	Morbus
Mg	Magnesium
MIBI	Methoxy-isobutyl-isonitril
mL	Milliliter
MRT	Magnet-Resonanz-Tomografie
Na	Natrium
NHL	Non-Hodgkin-Lymphom
NNR	Nebennierenrinde
OR	odds ratio
25-OHD	25-Hydroxycholecalciferol
P	Phosphat
PH1-PH5	Pubertätsstadium nach Tanner (Pubesbehaarung)
PQCT	Peripheral Quantitative Computed Tomography
Perz.	Perzentile
PTH	Parathormon
RR	Riva Rocci (Blutdruck nach Riva-Rocci)
RTK	Rezeptor-Tyrosin-Kinase
SD	Standardabweichung
SIR	standardized incidence ratio (standardisierte Inzidenzratio)
TBI	Total body irradiation (Ganzkörperbestrahlung)
TmP	maximale tubuläre Phosphatrückresorption
TSH	Thyroidea stimulierendes Hormon
u.a.	unter anderem

μ	Mikro-
v. a.	vor allem
vBMD	Volumetric Bone Mass Density
VP-16	Etoposid
WHO	World Health Organization
WHR	Waist-to-Hip-Ratio
z.B.	zum Beispiel

II Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Bewertung der publizierten Literatur gemäß der wissenschaftlichen Aussagekraft nach Evidenzklassen.....	12
Tab. 2: Empfehlungsgraduierung	12
Tab. 3: Bildgebende Diagnostik bei Verdacht auf Störungen des Skelettsystems und des Knochenstoffwechsels	34
Tab. 4: Laborchemische Diagnostik bei Verdacht auf Störungen des Knochenstoffwechsels	35
Tab. 5: Testikuläre Toxizität verschiedener Zytostatika	75
Tab. 6: Ovarielle Toxizität verschiedener Zytostatika	80

III Vorwort

In childhood and adolescence there is a cumulative risk of developing some form of cancer of approximately 1 in 600 by the age of 15 years. Having previously virtually received a death sentence (five-year survival rates of around 30% in the 1960s), the vast majority of these children and adolescents are now 'cured' (around 80% five-year survival for children diagnosed between 2001 and 2005).

However this success has been at the cost of a wide range of physical and psychosocial issues. Endocrine disorders, including problems relating to growth and puberty, obesity, fertility, bone health etc, are amongst the most common and important. High quality care thus necessitates multidisciplinary collaboration between paediatric oncologists and endocrinologists so that such problems can be anticipated and either prevented or treated effectively.

Adverse effects are generally most closely related to the anti-cancer treatments received (chemotherapy, radiotherapy, (neuro) surgery, bone marrow transplantation) and may occur soon after completion of treatment or many years later. There is an increasing evidence-base behind the optimal diagnosis and management of, and counseling for, these problems.

It is very important, therefore, that paediatric endocrinologists and oncologists also work together to develop good practice guidelines for the development of appropriate follow-up strategies for the increasing numbers of long-term survivors of childhood cancer. I am delighted that, in Germany, the need for harmonization of endocrine follow-up recommendations has been recognised, and is now achieved in the present document.

Rigorously and transparently developed guidelines are designed to help practitioners assimilate, evaluate and implement ever-increasing evidence and opinion on best practice. However, health-care policies and good clinical practice do not inevitably flow from research evidence and guidelines – how the care process is organised can significantly impact on guideline uptake and implementation. This guideline is, therefore, an important step in focusing the attention of German pediatric oncologists and endocrinologists on the development of co-operative, structured, long-term (endocrine) follow-up care. An important future challenge will be to demonstrate that the development of an evidence-based guideline such as this can improve both the process and outcome of such care.

*Christopher J H Kelnar MA MD FRCP FRCPCH
Honorary Professor of Paediatric Endocrinology,
University of Edinburgh, Scotland, UK*

IV Einleitung

Die Deutsche Gesellschaft für Kinderendokrinologie und Diabetologie e.V. (DGKED) und die Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie e.V. (GPOH) haben es sich zum Ziel gesetzt, gemeinsam eine evidenzbasierte, deutschsprachige Leitlinie für die langfristige endokrinologische Nachsorge von Patienten nach einer Krebserkrankung im Kindes- und Jugendalter zu entwickeln. Als Basis für die Entwicklung der vorliegenden S3-Leitlinie dienten die im Jahr 2007 publizierte S1-Leitlinie „Nachsorge von krebskranken Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen - Erkennen, Vermeiden und Behandeln von Spätfolgen“ (AWMF-Leitlinien-Register Nr. 25/003) der GPOH¹, die Version 3.0 der „Long term follow-up guidelines“ der US-amerikanischen Children’s Oncology Group (COG)², die Leitlinie der britischen UKCCSG Late Effects Group „Therapy based long term follow-up“³ sowie die Leitlinie No. 76 des Scottish Intercollegiate Guidelines Network „Long term follow up care of survivors of childhood cancer“⁴, die zeitgleich zur Erstellung der vorliegenden Leitlinie aktualisiert wurde⁵.

Eine erfolgreiche endokrinologische Nachsorge nach onkologischen Erkrankungen im Kindes- und Jugendalter kann nur im Rahmen enger interdisziplinärer Zusammenarbeit gelingen. Die Notwendigkeit fachübergreifender Kooperation bezeugt das Spektrum der an der Entwicklung der vorliegenden Leitlinie beteiligten Fachgesellschaften. Durch diese wird sichergestellt, daß die in dieser Leitlinie getroffenen Nachsorgeempfehlungen kohärent zu Empfehlungen für erwachsene Patienten sind und für die Nachsorge hoch relevante Themenbereiche, die über das Feld der klassischen (pädiatrischen) Endokrinologie hinausreichen, wie z.B. das sich sehr schnell entwickelnde Feld der Reproduktionsmedizin, in künftigen Versionen der Leitlinie ebenso weiterentwickelt und aktuell gehalten werden.

Dem eigentlichen Prozess der Leitlinienentwicklung ging eine detaillierte Bedarfsanalyse für die Schaffung einheitlicher Nachsorgeempfehlungen für Prävention, Früherkennung und Therapie endokrinologischer Spätfolgen nach Behandlung einer Krebserkrankung im Kindes- und Jugendalter nach den Protokollen und Empfehlungen der Therapieoptimierungsstudien und Register der GPOH voraus. Die Durchführung der Bedarfsanalyse sowie der darauf aufbauende Prozeß der Leitlinienerstellung wurden durch eine großzügige Förderung der Deutschen Kinderkrebsstiftung (DKKS-Förderkennzeichen A2009/17) ermöglicht.

¹ AWMF- Leitlinien-Register Nr. 25/003, S1: Nachsorge von krebskranken Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen – Erkennen, Vermeiden und Behandeln von Spätfolgen, 2007: 1-10

² Children’s Oncology Group. Long-term follow-up guidelines for survivors of childhood, adolescent and young adult cancers, Version 3.0. Arcadia, CA: Children's Oncology Group; October 2008

³ Kissen GDN, Wallace WHB, UKCCSG Late Effects Group: Long Term Follow Up Therapy Based Guidelines - Practice Statement, 2nd Edition, 2005: 1-59

⁴ Scottish Intercollegiate Guidelines Network: Long term follow up of survivors of childhood cancer – A national clinical Guideline No. 76, Jan 2004: 1-35

⁵ Scottish Intercollegiate Guidelines Network: Long term follow up of survivors of childhood cancer – A national clinical Guideline No. 132, Mar 2013: 1-62

V Adressaten und Geltungsbereich der Leitlinie

V.1 Zielsetzung der Leitlinie und Key Questions

Zielsetzung ist es, Leitlinien für einheitliche Nachsorgeuntersuchungen zur Früherkennung bzw. Vermeidung endokrinologischer Folgeerkrankungen nach definierten Therapiemodalitäten im Rahmen der Krebsbehandlung bei Kindern und Jugendlichen zu schaffen.

Die Leitlinie soll die Notwendigkeit der interdisziplinären Zusammenarbeit zwischen pädiatrischen Onkologen und pädiatrischen Endokrinologen für eine erfolgreiche endokrinologische Nachsorge nach onkologischen Erkrankungen im Kindes- und Jugendalter vermitteln.

Das Bewusstsein für die Erfordernis einer lebenslangen endokrinologischen Nachsorge nach einer Krebserkrankung im Kindes- und Jugendalter soll bei den betreuenden Ärzten und Patienten geschärft werden.

V.2 PICO-Schema

Population: Kinder, Jugendliche und junge Erwachsene (0-21 Jahre)

Intervention: Chemotherapie, Radiatio, Operation, andere (z.B. MIBG)

Comparison: Exponierte vs. Nicht-Exponierte

Outcome: Wachstum, Schilddrüsenfunktion, Gonadenfunktion (Fertilität, Sexualität), Adipositas (MetS), Nebennierenrindenfunktion, Knochenstoffwechsel, Funktion des hypothalamo-hypophysären Systems

V.3 Geltungsbereich

Versorgungsbereich Kinder- und Jugendmedizin, Patientenzielgruppe Kinder und Jugendliche mit endokrinologischen Spätfolgen nach onkologischen Erkrankungen:

- Kinder bis 2 Jahre
- Vorschulkinder zwischen 3-5 Jahren
- Kinder zwischen 6-12 Jahren
- Jugendliche zwischen 13-21 Jahren („junge Erwachsene“)

V.4 Anwenderzielgruppe/Adressaten

- Ärzte, Fachärzte für Kinder- und Jugendmedizin, Fachärzte für Kinder- und Jugendmedizin mit der Zusatzweiterbildung Pädiatrische Endokrinologie oder Schwerpunktkompetenz Kinder-Hämatologie und -Onkologie, Fachärzte für Innere Medizin und Endokrinologie und Diabetologie, Fachärzte für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Fachärzte für Frauenheilkunde und Geburtshilfe mit Schwerpunktkompetenz Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin
- Patienten- und Elternverbände
- Kinder und Jugendliche mit endokrinologischen Spätfolgen nach onkologischer Erkrankung sowie deren Interessenvertretungen

VI Methodisches Vorgehen bei der Entwicklung der S3-Leitlinie

Tab. 2: Empfehlungsgraduierung







Eine ausführliche Darstellung des methodischen Vorgehens bei der Erstellung der vorliegenden Leitlinie erfolgt in dem zugehörigen Methodenreport, der als ergänzendes Dokument über die Internetseiten der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (www.awmf.org) verfügbar ist.

Nach systematischer Literaturrecherche und anschließender Abstractauswahl durch das Expertengremium entsprechend dem SIGN50-Verfahren¹ erfolgte eine strukturierte Graduierung der Evidenz der ausgewählten Arbeiten anhand der Volltexte ebenfalls entsprechend der SIGN-50 Kriterien (Tabelle 1).

¹ Scottish Intercollegiate Guidelines Network: SIGN50 - A Guideline Developers Handbook; Revised Edition, Nov 2011: 1-104

Tab. 1: Bewertung der publizierten Literatur gemäß der wissenschaftlichen Aussagekraft nach Evidenzklassen

EK nach den Kriterien der BÄK, KBV, AWMF, ÄZQ (NVL-Report 2004) [modifiziert nach SIGN 1999²]	
Evidenzklasse EK	
Ia	Metaanalysen randomisierter, kontrollierter Studien
Ib	mindestens eine randomisierte, kontrollierte Studie
IIa	mindestens eine gut angelegte, kontrollierte, nicht-randomisierte Studie
IIb	mindestens eine gut angelegte, nicht-kontrollierte, nicht-randomisierte Studie
III	retrospektive, deskriptive, nicht-experimentelle Studie
IV	Reviews, Leitlinien, Expertenmeinungen, Statements

Die zentralen Empfehlungen der Leitlinie sowie deren jeweilige Empfehlungsgrade wurden in einem formalen Konsensusverfahren (nominaler Gruppenprozess mit anschließendem mehrstufigen DELPHI-Verfahren, s. hierzu den Methodenreport dieser Leitlinie) abgestimmt. Der Empfehlungsgrad einer Empfehlung basiert auf den Evidenzklassen der für die jeweilige Empfehlung berücksichtigten wissenschaftlichen Arbeiten. Die in dieser Leitlinie verwendete Nomenklatur und Graduierung der Empfehlungen entspricht dem Vorgehen bei Nationalen Versorgungsleitlinien³ (s. Tabelle 2). Bei der Vergabe der Empfehlungsgrade wurden neben der zugrundeliegenden Evidenz aber auch andere Aspekte wie z.B. die klinische Relevanz der Effektstärke der Studien, die Anwendbarkeit der Studienergebnisse auf die Patientenzielgruppe, Patientenpräferenzen und die Umsetzbarkeit im ärztlichen Alltag berücksichtigt. In einigen Fällen kam es daher zu Abweichungen zwischen Evidenz- und Empfehlungsgrad.

Tab. 2: Empfehlungsgraduierung

A	starke Empfehlung „soll, soll nicht“ (EK Ia, Ib) (Vorliegen mindestens einer randomisierten, kontrollierten Studie innerhalb von Studien mit insgesamt guter Qualität und Konsistenz zu der spezifischen Empfehlung)
B	Empfehlung „sollte, sollte nicht“ (EK IIa, IIb, III) (Vorliegen gut geführter klinischer Studien, aber keine randomisierten klinischen Studien zu der Empfehlung)
O	Empfehlung offen „kann, kann nicht“ (EK IV) (Vorliegen von Berichten aus Experten-Ausschüssen oder Experten-Meinungen und/oder klinischer Erfahrung anerkannter Autoritäten. Fehlende Verfügbarkeit von direkt heranziehbaren klinischen Studien guter Qualität)

² Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Methodology Review Group. Report on the review of the method of grading guideline recommendations. Edinburgh: SIGN; 1999.

³ Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Programm für Nationale Versorgungsleitlinien. Methoden - Report. 4. Auflage. 2010. Available from: <http://www.versorgungsleitlinien.de/methodik/reports>; DOI: 10.610 1/AZQ/000061

Sonderfall „Expertenkonsens“ (KKP)

Statements/Empfehlungen, die auf der Grundlage eines Expertenkonsens der Leitlinien-
gruppe beschlossen wurden, sind als solche ausgewiesen und mit der Graduierung
„Klinischer Konsensuspunkt“ („KKP“; Evidenzklasse IV) gekennzeichnet.

1 Hintergrund

Neue Behandlungsstrategien haben die mittleren Fünfjahres-Überlebensraten von Patienten mit Krebserkrankungen im Kindes- und Jugendalter im Verlauf der letzten dreißig Jahre signifikant verbessert. Diese Therapien sind jedoch mit einem deutlichen Risiko für kurz- und langfristige therapiebedingte Morbidität assoziiert. Endokrine Störungen werden im Verlauf der Nachsorge bei 20 bis 50% der Überlebenden einer Krebserkrankung im Kindes- und Jugendalter dokumentiert. Damit gehören Hormonstörungen zu den häufigsten Spätfolgen nach antineoplastischer Therapie.

Die Manifestation und Ausprägung endokriner Spätfolgen ist mit der jeweiligen Grunderkrankung und ihrer Lokalisation assoziiert und hängt darüberhinaus entscheidend von den jeweils eingesetzten Therapiemodalitäten (Radiatio, Chemotherapie, Chirurgie) ab. Die möglichen Spätfolgen können jeden Bereich des endokrinen Systems betreffen und umfassen bei pädiatrischen Patienten v. a. Störungen der hypothalamo-hypophysären Funktion, Gonadendysfunktion, Störungen der Schilddrüsenfunktion, Adipositas und Osteoporose.

Aktuelle Studien zur Langzeitnachsorge von Krebsüberlebenden zeigen für die kumulativen Inzidenzen von Hormonstörungen über einen Zeitraum von dreißig Jahren keine Plateaubildung. Es ist somit davon auszugehen, dass endokrinologische Folgen die Gesundheit und langfristige Lebensqualität nicht nur während besonders sensibler Phasen von Wachstum und Entwicklung schwer beeinträchtigen (z.B. die Körperhöhe, Pubertätsentwicklung), sondern diese im Verlauf des gesamten Lebens entscheidend einschränken können. Es besteht somit ein Bedarf für evidenzbasierte, praxisorientierte Empfehlungen für die kurz-, mittel- und langfristige onkologisch-endokrinologische Nachsorge.

2 Wachstum

2.1 Wachstumsstörungen nach Krebserkrankungen im Kindes- und Jugendalter

Wachstumsstörungen treten häufig vor, während und als Folge der Behandlung von Krebserkrankungen im Kindes- und Jugendalter auf. Dabei gilt, je jünger das Alter des Kindes zum Zeitpunkt von Erkrankung und Behandlung ist, desto häufiger sind Störungen des Wachstums. Eine Vielzahl von Faktoren kann für eine Störung des Wachstums verantwortlich sein. Zu den direkten oder indirekten therapiebedingten endokrinen Spätfolgen gehören der Wachstumshormonmangel, Störungen der Pubertätsentwicklung (Pubertas praecox vera/tarda) und/oder die sekundäre/tertiäre Hypothyreose. Zudem können die onkologische Grunderkrankung, therapieassoziierte Komplikationen (z. B. Infektionen) und chronische Therapienebenwirkungen (Gewichtsabnahme, Inappetenz, Nausea und Emesis) das Körperhöhenwachstum beeinträchtigen.

Eine kraniale Strahlentherapie kann einen Wachstumshormonmangel, sowie dosisabhängig weitere Ausfälle hypothalamisch-hypophysärer Hormone verursachen. Insbesondere sind hier Ausfälle des Adrenocorticotropins (ACTH), der Gonadotropine (Follikel stimulierendes Hormon (FSH), luteinisierendes Hormons (LH) und des thyroideastimulierenden Hormons (TSH) zu nennen [Abayomi OK 1986, Albertsson-Wikland K 1987, Chin HW 1984, Clayton PE 1991, Oberfield SE 1996, Ogilvy-Stuart AL 1994; EK IIb-III]. Das Ausmaß des hypothalamisch-hypophysären Funktionsausfalles ist abhängig von Dosis, Fraktionierung und Feld der Bestrahlung. Hierbei legen frühere Studienergebnisse nahe, dass der Hypothalamus die deutlich radiosensitivere Hirnregion ist, die schon bei geringeren Dosierungen (z. B. 18 Gy konventionell fraktioniert) geschädigt werden kann, während die strahlenresistentere Hypophyse nur bei höheren Bestrahlungsintensitäten Schaden nimmt [Clayton PE 1991, Ogilvy-Stuart AL, Shalet SM, jeweils 1994; jeweils EK IIb]. Neuere Befunde, insbesondere der einer reduzierten, aber erhaltenen GHRH-Pulsatilität bei nachgewiesenem strahleninduzierten Wachstumshormonmangel, zeigen jedoch, dass auch bei niedrigeren Strahlendosen eine direkte radiogene Schädigung der Hypophyse mitursächlich für die beobachteten neuroendokrinen Ausfälle sein könnte [Darzy KH 2007/2005, jeweils EK IIa].

Lokale Tumorbehandlungen können sowohl das Wachstum als auch die Funktion einzelner Organe beeinträchtigen. Beispielsweise wird das Wachstum der Wirbelsäule bei (v. a. hoch-

dosierter) spinaler Bestrahlung oder Ganzkörperbestrahlung (TBI) durch direkte Schädigung der Wachstumsplatte/Epiphysenfuge gehemmt.

Hieraus resultiert vielfach die Entwicklung einer skelettalen Dysproportionierung, die in der Regel durch eine zunehmende Einschränkung der Sitzhöhe erkennbar wird [Shalet SM 1987, Clayton PE 1991, Brauner R 1993, Thomas BC 1993; EK IIa-IIb].

Bei Kindern- und Jugendlichen nach kranialer bzw. kraniospinaler Strahlentherapie sollte bis zum Erreichen der Endgröße halbjährlich die Körperhöhe mittels eines Stadiometers gemessen werden sowie zur Früherkennung einer Dysproportionierung die Sitzhöhe mindestens jährlich bestimmt werden [Clayton PE 1988 EK IIa, De Vile CJ 1996 EK III, Birkebaek NH 1998 EK Iib, Shalet SM 1976 EK Iib]; Gesamt-Evidenz [EK Iib], mehrheitlicher Konsens

B

Ein Wachstumshormonmangel als Folge einer kranialen Bestrahlung ist in der Regel permanent. Wird die im Kindesalter begonnene Wachstumshormontherapie nach Abschluss des Körperhöhenwachstums im Jugendalter beendet, dann soll nach einem Consensus-Statement der ESPE vor Beginn einer erneuten Wachstumshormonsubstitution ein 4-wöchiger Auslassversuch unternommen werden [Clayton PE 2005; EK IV]. Liegt der IGF1-Serumspiegel danach unterhalb von -2 SD, ist die Diagnose GHD bestätigt und die GH-Substitutionstherapie kann in niedriger Dosierung fortgesetzt werden.

Chirurgische Eingriffe im Bereich des Abdomens oder eine abdominelle Strahlentherapie können über eine direkte Schädigung der Gonaden einen Geschlechtshormonmangel verursachen und somit sekundär das Körperhöhenwachstum und die Pubertätsentwicklung beeinträchtigen (siehe hierzu Kapitel „Gonaden“).

Auch eine alleinige antineoplastische Chemotherapie kann sich signifikant auf das Körperhöhenwachstum auswirken [Clayton PE 1988; EK IIa]. Einzelne Studien berichten über auffällige Wachstumshormonstimulationsteste und eine Beeinträchtigung des Körperhöhenwachstums nach kombiniertem Einsatz von Cyclophosphamid/Busulfan in der Konditionierung vor Stammzelltransplantation [Bakker 2004; EK Iib].

Des Weiteren kann eine vorzeitige Pubertätsentwicklung die klinischen Symptome eines Wachstumshormonmangels maskieren, daher gehört die regelmäßige klinische Bestimmung des Pubertätsstadiums zwingend zur Beurteilung des Verlaufes der Körperhöhenentwicklung (siehe hierzu Kapitel „Gonaden“).

Das Körpergewicht (bzw. der Body Mass Index) gibt als Marker des Ernährungszustandes Hinweise auf eine mögliche nutritive Beeinflussung des linearen Wachstums.

Kinder und Jugendliche nach einer Krebserkrankung, bei denen der Verdacht auf eine pathologisch verminderte Wachstumsgeschwindigkeit besteht (siehe hierzu AWMF-Leitlinie 089-001 „Diagnostik des Wachstumshormonmangels im Kindes- und Jugendalter“), sollten in enger Zusammenarbeit mit dem pädiatrischen Endokrinologen eine Bestimmung des Hormonstatus erhalten [KKP, Expertenkonsensus EK IV] [EK IV]. Bei Kindern und Jugendlichen nach einer Krebserkrankung können nicht nur ein Wachstumshormonmangel, sondern auch die Ausfälle weiterer hypophysärer Hormone oder eine vorzeitige oder verspätete Pubertätsentwicklung eine Störung des Körperhöhenwachstums verursachen und sollten dementsprechend berücksichtigt/ behandelt werden [De Vile CJ 1996 EK III, Birkebaek NH 1998 EK Iib, Shalet SM 1976 EK Iib, Clayton PE 1988 EK IIa]; Gesamt-Evidenz [EK Iib], mehrheitlicher Konsens

B

Das Risiko für die Entwicklung einer Wachstumsstörung ist somit entscheidend von der Art der Krebserkrankung, den eingesetzten Behandlungsmodalitäten und dem Alter zum Therapiezeitpunkt abhängig.

2.2 Risikofaktoren für Wachstumsstörungen

2.2.1 Selläre und paraselläre Tumore

Die Mehrheit der Kinder mit sellären/parasellären Tumoren haben bei der ersten Vorstellung Symptome einer Hypophysenfunktionsstörung [De Vile CJ 1996; EK III]. Am häufigsten sind Wachstumsstörungen und/oder Pubertätsverzögerung. Die Behandlung beinhaltet Chirurgie und/oder Strahlentherapie.

Die Tumorresektion, aber auch das Tumorwachstum eines Kraniopharyngeoms, Germinoms oder von Gliomen des Sehnerves kann eine direkte Schädigung der Hypophyse und somit auch einen Wachstumshormonmangel verursachen.

Kinder mit Tumoren im Hypothalamus-Hypophysenbereich sollen bei Diagnosestellung und danach in halbjährlichen Intervallen auch im Erwachsenenalter auf Wachstumsstörungen bzw. Störungen der Wachstumshormonsekretion sowie auf Ausfälle anderer hypothalamisch-hypophysären Funktionen untersucht werden [De Vile 1996 EK III]; Gesamt-Evidenz [EK III], mehrheitlicher Konsens

A

2.2.2 Hirntumore jenseits der hypothalamisch-hypophysären Region

Eine kraniale oder kraniospinale Bestrahlung ist mit einem hohen Risiko für einen Wachstumshormonmangel assoziiert [Abayomi OK 1986, Albertsson-Wikland K 1987, Chin HW 1984, Clayton PE 1991, Oberfield SE 1996, Ogilvy-Stuart AL 1994; EK IIb-III]. Eine spinale Bestrahlung verursacht ein reduziertes Wirbelkörperwachstum und in der Folge einen dysproportionierten Kleinwuchs. Ohne Wachstumshormonsubstitution erreichen fast alle betroffenen Patienten nur eine Erwachsenengröße unterhalb der 3. Perzentile. Bei einer Minderheit treten zusätzlich weitere Ausfälle der Hypophysenfunktion auf, die ebenfalls wiederum zu reduziertem Körperhöhenwachstum führen können. Zusätzlich können Jungen und Mädchen eine frühnormale Pubertät, bzw. insbesondere Mädchen eine Pubertas praecox entwickeln. Hier gilt, dass je jünger das Alter des Patienten zum Zeitpunkt der Bestrahlung, desto früher der Pubertätsbeginn [Oberfield SE 1996, Ogilvy-Stuart AL 1994; jeweils EK IIb].

Präpubertäre Patienten, die eine Strahlenexposition des Schädels >18 Gy erhielten, sollten bis zu einem Alter von 8 Jahren (Mädchen) bzw. von 9 Jahren (Jungen) in mindestens halbjährlichen Intervallen auf klinische Anzeichen einer vorzeitigen Pubertätsentwicklung untersucht werden (Tanner Stadien, Wachstumsverlauf) [Armstrong GT 2009 EK IIa, Chow EJ 2007/2008 EK IIa/IIa, Clayton PE 1989 EK IIa, Davies HA 1995 EK IIb]; Gesamt-Evidenz [EK IIa-IIb] mehrheitlicher Konsens

B

2.2.3 Prophylaktische kraniale Strahlentherapie (18-25 Gy)

Zahlreiche Langzeit- und Querschnittsstudien belegen ein deutlich beeinträchtigt Körperhöhenwachstum während Chemotherapie und Bestrahlung, dem häufig ein Aufholwachstum nach Behandlungsende folgt. Bis zu 50% dieses Kollektives können an einem Wachstumshormonmangel zum Zeitpunkt der Untersuchung leiden [Birkebaek NH 1998, Shalet SM 1976; jeweils EK IIb]. Insgesamt erreicht jedoch nur eine Minderheit der Patienten eine Endgröße unterhalb des familiären Zielgrößenbereiches, die Mehrheit der Patienten erreicht eine normale Endgröße [Brämwig JH 1989, Dacou-Voutetakis C 1993, Davies HA 1994/1995, Holm K 1996, Melin AE 1998, Moell C 1994; EK IIa-IIb].

Einige Studien zeigen einen dosisabhängigen Effekt mit einer höheren kumulativen Inzidenz von Wachstumsstörungen nach einer Bestrahlung mit 24 Gy gegenüber 18 Gy, andere Studien bestätigen dieses Ergebnis nicht.

Insgesamt treten bei Kindern und Jugendlichen, die eine niedrig dosierte kraniale oder kraniospinale Strahlentherapie (18-24 Gy) erhielten, signifikant häufiger Wachstumsstörungen auf, als bei nicht bestrahlten Patienten [Shalet SM 1976, Herber SM 1985, Leiper AD 1987; jeweils EK III]. Die Auswirkungen auf das Wachstum sind wahrscheinlich altersabhängig, mit einem schlechteren Outcome (Endgröße) bei geringerem Alter zum Diagnose- und Therapiezeitpunkt [Sklar CA 2000; EK IIb].

Zudem kann es auch nach niedrig dosierter kranialer Bestrahlung zu weiteren Ausfällen hypothalamo-hypophysärer Hormone kommen. Die kumulative Inzidenz weiterer Funktionsausfälle ist in dieser Gruppe jedoch weit geringer als nach einer höher dosierten kranialen Bestrahlung. Bei Überlebenden mit einem normalen Körperhöhenwachstum vor Pubertätsbeginn kann unter Umständen ein verminderter Wachstumsspur in der Pubertät hinweisend für einen Wachstumshormonmangel sein [Crowne EC 1992; EK IIb].

Eine vorzeitige oder frühe Pubertätsentwicklung nach niedrig dosierter kranialer Bestrahlung wird in der Regel nur bei einer signifikanten Minderheit der Mädchen, nicht aber bei Jungen beobachtet [Davies HA 1995, Melin AE 1998, Didcock E 1995; jeweils EK IIb].

2.2.4 Ganzkörperbestrahlung (TBI) im Rahmen einer Knochenmarkstransplantation

Die Konditionierung für eine Knochenmarkstransplantation bei Leukämien beinhaltet häufig eine Ganzkörperbestrahlung (TBI, total body irradiation, 12 Gy, 6x2 Gy an 3 Tagen). Im Vergleich zu Patienten mit einer schweren aplastischen Anämie, die eine Knochenmarkstransplantation ohne TBI erhielten, wiesen Kinder und Jugendliche mit einer Leukämie, die eine TBI erhielten, eine signifikante Einschränkung der Endgröße auf [Holm K 1996, Didcock E 1995, Cohen A 1995/1996/1999; EK IIa-III]. Viele dieser Kinder erreichten trotzdem eine Erwachsenengröße innerhalb des Referenzbereichs. Im Gegensatz dazu hatten ALL-Überlebende, die keine Strahlentherapie vor der Transplantation erhielten, keine Wachstumsbeeinträchtigungen [Afify Z 2000; EK IIb].

2.2.5 Antineoplastische Chemotherapie

Auch Kinder und Jugendliche, die im Rahmen der Leukämietherapie keine Bestrahlung erhielten können ein beeinträchtigtes Körperhöhenwachstum aufweisen. Die Endgröße ist in diesem Kollektiv jedoch üblicherweise normal, die Häufigkeit eines Wachstumshormonmangels insgesamt gering [Birkebaek NH 1998, Katz JA 1991/1993, Moell C 1994; jeweils EK IIb]. Ähnliche Ergebnisse wurden bei Kindern mit soliden Tumoren beschrieben [Makiperna A 1990, Roman J 1997; jeweils EK IIb].

2.3 Diagnostik des Wachstumshormonmangels

Wachstumshormon-Stimulationstests führen nicht selten zu schlecht reproduzierbaren Ergebnissen - so ist z. B. die Sensitivität einer Stimulation unter Verwendung von Arginin/GHRH bei Patienten nach Bestrahlung gering [Darzy KH 2003, Björk J 2005; EK IIa]. Der zuverlässigste Stimulationstest zur Diagnose eines Wachstumshormonmangels bei schädelbestrahlten Patienten ist der Insulin-Hypoglykämie-Test. Darüber hinaus besteht die – logistisch aufwendigere und nicht überall verfügbare - Möglichkeit zur Durchführung eines Wachstumshormon-Nachtprofils [Chemaitilly W 2003; EK IIa].

Die Bestimmung von IGF-I und IGFBP3 im Serum kann falsch negative Ergebnisse zeigen und ist somit keine zuverlässige Methode zur Ermittlung des Wachstumshormonstatus nach kranialer Radiatio, bei Tumorwachstum oder hypothalamo-hypophysären Läsionen [Sklar C 1993; EK Iib].

2.4 Therapie mit Wachstumshormon

2.4.1 Effektivität

Die Wachstumshormontherapie zeigt unterschiedliche Erfolgsraten bei Überlebenden einer Krebserkrankung [Burns EC 1981, Herber SM 1985, Butenandt O 1998, Clayton PE 1988, Hogeveen M 1997, Ogilvy-Stuart AL 1995/1997, Vassilopoulou-Sellin R 1995, Papadimitriou A 1991, Gleeson HK 2003, EK IIa-III].

Ein jüngeres Knochenalter bzw. eine höhere Dosierung des Wachstumshormons zum Zeitpunkt des Substitutionsbeginns korrelieren dabei positiv mit der jeweils erreichten Endgröße (Childhood Cancer Survivor Study) [Brownstein CM 2004; EK Iib]

Bei Überlebenden einer sellären/parasellären Raumforderung kann ein Ansprechen auf die Wachstumshormonsubstitution ähnlich des Ansprechens bei Kindern mit idiopathischem Wachstumshormonmangel beobachtet werden [Price DA 1998; EK Iib]. Die Ergebnisse der Wachstumshormontherapie bei Kindern und Jugendlichen nach einer spinalen Bestrahlung >20 Gy sind demgegenüber deutlich eingeschränkt. Überlebende mit vorzeitiger Pubertät und gleichzeitigem Wachstumshormonmangel erreichen eine bessere Endgröße durch den kombinierten Einsatz von Wachstumshormon und Gonadotropin-Releasing-Hormon-Agonisten (GnRH) mit dem Ziel einer temporären Suppression des Pubertätsfortschrittes [Gleeson HK 2003; EK Iib].

Nach laborchemischem Nachweis eines hypothalamisch-hypophysären Wachstumshormonmangels sollte bei Kindern und Jugendlichen, nach einer Krebserkrankung eine Substitutionstherapie mit rekombinantem Wachstumshormon durch den pädiatrischen Endokrinologen erfolgen [Katz JA 1993 EK Iib, Clayton PE 1987 EK IIa, Sklar CA 2002 EK Iib, Price DA 1997 EK Iib]. Über das Zeitintervall zwischen Beendigung der onkologischen Therapie und Beginn einer Wachstumshormonsubstitution muss interdisziplinär und individuell fallbezogen entschieden werden [KKP, Expertenkonsens EK IV]; Gesamt-Evidenz [EK Iib], Konsens

B

Es gibt Hinweise darauf, dass eine Wachstumshormontherapie im Erwachsenenalter die Lebensqualität positiv beeinflusst und metabolische Parameter wie Körperfettmasse, Plasma-lipidstatus und Knochendichte in begrenztem Umfang verbessert [Link K 2004, Murray RD 2002, Follin C 2006; EK IIa-IIb].

2.4.2 Sicherheit

Zweifel bezüglich der Sicherheit einer Substitutionstherapie mit rekombinantem Wachstumshormon bei Überlebenden einer Krebserkrankung im Kindes- und Jugendalter basieren auf der theoretischen Möglichkeit ungewollter Wirkungen auf nach der Therapie verbliebene Krebszellen.

Bei Patienten nach einer Krebserkrankung im Kindes- und Jugendalter besteht nach derzeitiger Datenlage durch eine Wachstumshormontherapie kein erhöhtes Risiko für ein Rezidiv der Grunderkrankung [Sklar CA 2002 EK IIb, Clayton PE 1987 EK IIa].

Patienten mit Wachstumshormonsubstitution werden in den USA, Kanada und Europa registriert und regelmäßig untersucht. Somit sind große Studien zur Rezidivrate bei Überlebenden einer Krebserkrankung in diesem Kollektiv möglich [Clayton PE 1987, Price DA 1990/1998, Arslanian SA 1985, Sklar CA 2002; EK IIa-IIb]. Eine einzelne, groß angelegte Studie mit Wachstumshormonpatienten unterschiedlicher Diagnosen beschrieb ein doppelt so hohes Risiko für Leukämien/Lymphome bei Wachstumshormonbehandlung wie in der Allgemeinbevölkerung, allerdings nur mit statistisch signifikantem Risiko durch follow-up-Verlängerung und zudem sehr geringem absolutem Risiko [Fradkin JE 1993; EK IIb].

Keine Evidenz besteht bezüglich eines erhöhten Rückfall- oder Todesfall-Risikos durch Wachstumshormonsubstitution bei akuten Leukämien und Weichteilsarkomen (Childhood Cancer Survivor Studie). Ein erhöhtes Rezidivrisiko durch den Einsatz von Wachstumshormon bei Hirntumoren ist ebenso nicht dokumentiert [Packer RJ 2001, Sklar CA 2002; jeweils EK IIb].

Das Risiko für eine Sekundärneoplasie erscheint nach Daten der CCSS bei Patienten, die mit Wachstumshormon behandelt wurden, insbesondere nach akuten Leukämien erhöht [RR 2,15 (1,5-3,5)]. Die in der CCSS am häufigsten beschriebene Form einer Sekundärneoplasie ist das Meningeom, berichtet wurden jedoch u.a. auch einzelne Fälle von Osteosarkomen, cerebralen Gliomen sowie ein Astrozytom. Nach den vorliegenden Daten sinkt das Risiko für eine Sekundärneoplasie mit zunehmender Beobachtungsdauer, zudem besteht kein statistischer Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer Sekundärneoplasie und der applizierten Wachstumshormondosis oder der Dauer der Wachstumshormontherapie [Sklar CA 2002, Ergun-Longmire B 2006; jeweils EK IIb].

Die bekannten möglichen Nebenwirkungen einer Wachstumshormonsubstitutionstherapie, wie sie bei allen behandelten Patienten auftreten können, werden bei Überlebenden sellärer Raumforderungen häufiger beobachtet und schließen Kopfschmerzen, Krampfanfälle und Wasserretention ein. Diese Effekte basieren wahrscheinlich eher auf der Tumorerkrankung selbst und/oder der chirurgischen Intervention, als auf der Wachstumshormontherapie [Price DA 1998; EK IIb].

Es konnte kein Anstieg melanozytischer Naevi bei Kindern unter Wachstumshormongabe detektiert werden [Wyatt D 1999, Zvulunov A 1997; EK IIb-III]. Wachstumshormon fördert zudem eine adäquate Mineralisierung des Skelettsystems. Wachstumshormon sollte unter der Supervision eines pädiatrischen Endokrinologen mit Expertise auf dem Gebiet der Wachstumsstörungen verordnet werden. Eine leitliniengerechte Indikationsstellung vorausgesetzt, ist eine Wachstumshormontherapie in den meisten Fällen sicher und effektiv.

2.5 Literatur

Abayomi OK, Sadeghi-Nejad A: The incidence of late endocrine dysfunction following irradiation for childhood medulloblastoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.*1986;12:945-8

Afify Z, Shaw PJ, Clavano-Harding A, Cowell CT: Growth and endocrine function in children with acute myeloid leukaemia after bone marrow transplantation using busulfan/cyclophosphamide. *Bone Marrow Transplant.*2000;25:1087-92

Albertsson-Wikland K, Lannering B, Marky I, Mellander L, Wannholt U: A longitudinal study on growth and spontaneous growth hormone (GH) secretion in children with irradiated brain tumors. *Acta Paediatr Scand.*1987;76:966-73

Armstrong GT, Whitton JA, Gajjar A, Kun LE, Chow EJ, Stovall M, Leisenring W, Robison LL, Sklar CA: Abnormal timing of menarche in survivors of central nervous system tumors. A report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Cancer.*2009;115: 2562–2570

Arslanian SA, Becker DJ, Lee PA, Drash AL, Foley TP, Jr.: Growth hormone therapy and tumor recurrence. Findings in children with brain neoplasms and hypopituitarism. *Am J Dis Child.*1985;139(4):347-50

Bakker B, Oostdijk W, Bresters D, Walenkamp MJ, Vossen JM, Wit JM: Disturbances of growth and endocrine function after busulphan-based conditioning for haematopoietic stem cell transplantation during infancy and childhood. *Bone Marrow Transplant.*2004;33:1049-1056

Birkebaek NH, Fisker S, Clausen N, Tuovinen V, Sindet-Pedersen S, Christiansen JS: Growth and endocrinological disorders up to 21 years after treatment for acute lymphoblastic leukemia in childhood. *Med Pediatr Oncol.*1998;30(6):351-6

Björk J, Link K & Erfurth EM: The utility of the growth hormone (GH) releasing hormone-arginine test for diagnosing GH deficiency in adults with childhood acute lymphoblastic leukemia treated with cranial irradiation. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.*2005;90: 6048–6054

Bramswig JH, Wegele M, von Lengerke HJ, Muller RP, Schellong G: The effect of the number of fractions of cranial irradiation on growth in children with acute lymphoblastic leukaemia. *Acta Paediatr Scand* 1989;78:296-302

Brauner R, Fontoura M, Zucker JM, Devergie A, Souberbielle JC, Prevot-Saucet C, Michon J, Gluckman E, Griscelli C, Fischer A et al.: Growth and growth hormone secretion after bone marrow transplantation. *Archives of Disease in Childhood.*1993;64:458–463

Brownstein CM, Mertens AC, Mitby PA, et al.: Factors that affect final height and change in height standard deviation scores in survivors of childhood cancer treated with growth hormone: a report from the childhood cancer survivor study. *J Clin Endocrinol Metab.* Sep 2004;89(9):4422-4427

Burns EC, Tanner JM, Preece MA, Cameron N: Growth hormone treatment in children with craniopharyngioma: final growth status. *Clin Endocrinol.(Oxf)*1981;14(6):587-95

Butenandt O, Jocham A, Schwarz HP, Sperlich M, Tschop M: Childhood onset of GH deficiency: reassessment of GH status and effects of substitution. *Growth Horm IGF Res.* 1998;8 Suppl A:9-13

Chemaitilly W, Trivin C, Souberbielle JC, Brauner R: Assessing short statured children for growth hormone deficiency. *Hormone Research.* 2003; 60: 34–42

Chin HW, Maruyama Y: Age at treatment and long-term performance results in medulloblastoma. *Cancer.* 1984;53:1952-8

Chow EJ, Friedman DL, Yasui Y, et al. Timing of menarche among survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Pediatr Blood Cancer.* Apr 2008;50(4):854-858

Chow EJ, Friedman DL, Yasui Y, et al.: Decreased adult height in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Pediatr.* Apr 2007;150(4):370-375,375 e371

Clayton PE, Shalet SM, Price DA: Growth response to growth hormone therapy following craniospinal irradiation. *Eur J Pediatr.* 1988;147:597-601

Clayton PE, Shalet SM: The evolution of spinal growth after irradiation. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 1991;3:220-2

Clayton PE, Shalet SM: Dose dependency of time of onset of radiation-induced growth hormone deficiency. *J Pediatr.* 1991;118(2):226-8

Clayton PE, Shalet SM, Morris-Jones PH, Price DA: Growth in children treated for acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet.* 1988;1(8583):460-2

Clayton PE, Shalet SM, Gattamaneni HR, Price DA: Does growth hormone cause relapse of brain tumours? *Lancet.* 1987;1(8535):711-3

Clayton PE, Cuneo RC, Juul A, Monson JP, Shalet SM, Tauber M; European Society of Paediatric Endocrinology, Consensus statement on the management of the GH-treated adolescent in the transition to adult care. *Eur J Endocrinol.* 2005 Feb;152(2):165-70

Clayton PE, Shalet SM, Price DA, Jones PH. Ovarian function following chemotherapy for childhood brain tumours. *Med Pediatr Oncol.* 1989;17(2):92-6

Cohen A, van Lint MT, Uderzo C, Rovelli A, Lavagetto A, Vitale V, et al.: Growth in patients after allogeneic bone marrow transplant for hematological diseases in childhood. *Bone Marrow Transplant.* 1995;15(3):343-8

Cohen A, Rovelli A, Van-Lint MT, Uderzo C, Morchio A, Pezzini C, et al.: Final height of patients who underwent bone marrow transplantation during childhood. *Arch Dis Child.* 1996;74(5):437-40

Cohen A, Duell T, Socie G, van Lint MT, Weiss M, Tichelli A, et al.: Nutritional status and growth after bone marrow transplantation (BMT) during childhood: EBMT Late-Effects Working Party retrospective data. European Group for Blood and Marrow Transplantation. Bone Marrow Transplant. 1999;23(10):1043-7

Cohen A, Rovelli A, Bakker B, Uderzo C, van Lint MT, Esperou H, et al.: Final height of patients who underwent bone marrow transplantation for hematological disorders during childhood: a study by the Working Party for Late Effects-EBMT. Blood. 1999;93(12):4109-15

Crowne EC, Moore C, Wallace WH, Ogilvy-Stuart AL, Addison GM, Morris-Jones PH, et al.: A novel variant of growth hormone (GH) insufficiency following low dose cranial irradiation. Clin Endocrinol (Oxf). 1992;36(1):59-68

Dacou-Voutetakis C, Kitra V, Grafakos S, Polychronopoulou S, Drakopoulou M, Haidas S. :Auxologic data and hormonal profile in long-term survivors of childhood acute lymphoid leukemia. Am J Pediatr Hematol Oncol.1993;15:277-83

Darzy KH, Aimaretti G, Wieringa G, Gattamaneni HR, Ghigo E, Shalet SM: The usefulness of combined growth hormone (GH) releasing hormone and arginine stimulation test in the diagnosis of radiation induced GH deficiency is dependent on the time interval. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.2003;88: 95–102

Darzy KH, Shalet SM: Hypopituitarism as a consequence of brain tumours and radiotherapy. Pituitary. 2005;8(3-4):203-11

Darzy KH, Pezzoli SS, Thorner MO, Shalet SM: The dynamics of growth hormone (GH) secretion in adult cancer survivors with severe GH deficiency acquired after brain irradiation in childhood for nonpituitary brain tumors: evidence for preserved pulsatility and diurnal variation with increased secretory disorderliness. J Clin Endocrinol Metab. 2005 May;90(5):2794-803

Darzy KH, Pezzoli SS, Thorner MO, Shalet SM: Cranial irradiation and growth hormone neurosecretory dysfunction: a critical appraisal. J Clin Endocrinol Metab. 2007 May;92(5):1666-72

Davies HA, Didcock E, Didi M, Ogilvy-Stuart A, Wales JK, Shalet SM: Disproportionate short stature after cranial irradiation and combination chemotherapy for leukaemia. Arch Dis Child. 1994;70(6):472-5

Davies HA, Didcock E, Didi M, Ogilvy-Stuart A, Wales JK, Shalet SM: Growth, puberty and obesity after treatment for leukaemia. Acta Paediatr Suppl. 1995;411:45-50, discussion 51

DeVile CJ, Grant DB, Hayward RD, Stanhope R: Growth and endocrine sequelae of craniopharyngioma. Arch Dis Child.1996;75(2):108-14

Didcock E, Davies HA, Didi M, Ogilvy Stuart AL, Wales JK, Shalet SM: Pubertal growth in young adult survivors of childhood leukemia. J Clin Oncol.1995;13:2503-7

Ergun-Longmire B, Mertens AC, Mitby P, Qin J, Heller G, Shi W, Yasui Y, Robison LL & Sklar CA: Growth hormone treatment and risk of second neoplasm in the childhood cancer survivor. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.2006;91:3494–3498.06

Follin C, Thilén U, Ahrén B & Erfurth EM: Improvement in cardiac systolic function and reduced prevalence of metabolic syndrome after two years of growth hormone (GH) treatment in GH-deficient adult survivors of childhood-onset acute lymphoblastic leukemia. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*.2006;91:1872–1875

Fradkin JE, Mills JL, Schonberger LB, Wysowski DK, Thomson R, Durako SJ, et al.: Risk of leukemia after treatment with pituitary growth hormone. *JAMA*. 1993;270(23):2829-32

Gleeson HK, Stoeter R, Ogilvy-Stuart AL, Gattamaneni HR, Brennan BM, Shalet SM: Improvements in final height over 25 years in growth hormone (GH)-deficient childhood survivors of brain tumours receiving GH replacement. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*.2006;88:3682–3689

Herber SM, Dunsmore IR, Milner RD: Final stature in brain tumours other than craniopharyngioma: effect of growth hormone.*Horm Res*.1985;22:63-7

Hogeveen M, Noordam C, Otten B, Wit JM, Massa G: Growth before and during growth hormone treatment in children operated for craniopharyngioma. *Horm Res*. 1997;48:258-62

Holm K, Nysom K, Rasmussen MH, Hertz H, Jacobsen N, Skakkebaek NE, et al.: Growth, growth hormone and final height after BMT. Possible recovery of irradiation-induced growth hormone insufficiency. *Bone Marrow Transplant*.1996;18:163-70

Katz JA, Chambers B, Everhart C, Marks JF, Buchanan GR: Linear growth in children with acute lymphoblastic leukemia treated without cranial irradiation.*J Pediatr*.1991;118:575-8

Katz JA, Pollock BH, Jacaruso D, Morad A: Final attained height in patients successfully treated for childhood acute lymphoblastic leukemia.*J Pediatr*.1993;123(4):546-52

Leiper AD, Stanhope R, Lau T, Grant DB, Blacklock H, Chessells JM, et al.: The effect of total body irradiation and bone marrow transplantation during childhood and adolescence on growth and endocrine function. *Br J Haematol*. 1987;67(4):419-26

Leiper AD, Stanhope R, Kitching P, Chessells JM: Precocious and premature puberty associated with treatment of acute lymphoblastic leukaemia. *Arch Dis Child*.1987;62:1107-12

Link K, Moell C, Garwicz S, et al.: Growth hormone deficiency predicts cardiovascular risk in young adults treated for acute lymphoblastic leukemia in childhood. *J Clin Endocrinol Metab*. Oct 2004;89(10):5003-5012

Makiperna A, Dunkel L, Siimes MA: Growth after treatment of solid tumours in childhood. *Acta Paediatr Scand*. 1990;79:817-22

Melin AE, Adan L, Leverger G, Souberbielle JC, Schaison G, Brauner R: Growth hormone secretion, puberty and adult height after cranial irradiation with 18 Gy for leukaemia. *Eur J Pediatr*.1998;157:703-7

Moell C, Marky I, Hovi L, Kristinsson J, Rix M, Moe PJ, et al.: Cerebral irradiation causes blunted pubertal growth in girls treated for acute leukemia. *Med Pediatr Oncol* .1994;22(6):375-9

Murray RD, Darzy KH, Gleeson HK, Shalet SM: GH deficient survivors of childhood cancer: GH replacement during adult life. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*.2002;87:129–135

Oberfield SE, Soranno D, Nirenberg A, Heller G, Allen JC, David R, et al.: Age at onset of puberty following high-dose central nervous system radiation therapy. *Arch Pediatr Adolesc Med*.1996;150(6):589-92

Ogilvy-Stuart AL, Wallace WH, Shalet SM: Radiation and neuroregulatory control of growth hormone secretion. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1994;41(2):163-8

Ogilvy-Stuart AL, Clayton PE, Shalet SM: Cranial irradiation and early puberty. *J Clin Endocrinol Metab*.1994;78(6):1282-6

Ogilvy-Stuart AL, Shalet SM: Growth and puberty after growth hormone treatment after irradiation for brain tumours. *Arch Dis Child*.1995;73(2):141-6

Ogilvy-Stuart AL, Stirling HF, Kelnar CJ, Savage MO, Dunger DB, Buckler JM, et al.: Treatment of radiation-induced growth hormone deficiency with growth hormone-releasing hormone. *Clin Endocrinol (Oxf)*.1997;46(5):571-8

Packer RJ, Boyett JM, Janss AJ, et al.: Growth hormone replacement therapy in children with medulloblastoma: use and effect on tumor control. *J Clin Oncol*.2001;19: 480-487

Papadimitriou A, Urena M, Hamill G, Stanhope R, Leiper AD: Growth hormone treatment of growth failure secondary to total body irradiation and bone marrow transplantation. *Arch Dis Child*.1991;66(6):689-92

Price DA, Ranke MB, Guilbaud O: Growth response in the first year of growth hormone treatment in prepubertal children with organic growth hormone deficiency: a comparison with idiopathic growth hormone deficiency. The Executive Scientific Committee of the Kabi International Growth Study. *Acta Paediatr Scand – Supplement*.1990;370:131-7,discussion 8

Price DA, Wilton P, Jonsson P, Albertsson-Wikland K, Chatelain P, Cutfield W, et al.: Efficacy and safety of growth hormone treatment in children with prior craniopharyngioma: an analysis of the Pharmacia and Upjohn International Growth Database (KIGS) from 1988 to 1996. *Horm Res*.1998;49:91-7

Price DA, Jönsson P: Effect of growth hormone treatment in children with craniopharyngioma with reference to the KIGS (Kabi International Growth Study) database. *Acta Paediatr Suppl*. 1996 Oct;417:83-5

Roman J, Villaizan CJ, Garcia-Foncillas J, Salvador J, Sierrasesumaga L: Growth and growth hormone secretion in children with cancer treated with chemotherapy. *J Pediatr*. 1997;131(1 Pt 1):105-12

Shalet SM, Beardwell CG, Pearson D, Jones PH: The effect of varying doses of cerebral irradiation on growth hormone production in childhood. *Clin Endocrinol (Oxf)*.1976;5:287-90

Shalet SM, Gibson B, Swindell R, Pearson D: Effects of spinal irradiation on growth. Archives of Disease in Childhood.1987;62:461–464

Sklar CA, Mertens AC, Walter A, Mitchell D, Nesbit ME, O’Leary M, et al.: Changes in body mass index and prevalence of overweight in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: role of cranial irradiation. Med Pediatr Oncol.2000;35:91-5

Sklar CA, Mertens AC, Mitby P, Occhiogrosso G, Qin J, Heller G, et al.: Risk of disease recurrence and second neoplasms in survivors of childhood cancer treated with growth hormone: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. J Clin Endocrinol Metab. 2002;87(7):3136-41

Sklar C, Mertens A, Walter A, et al.: Final height after treatment for childhood acute lymphoblastic leukemia: comparison of no cranial irradiation with 1800 and 2400 centigrays of cranial irradiation. J Pediatr. Jul 1993;123(1):59-64

Thomas BC, Stanhope R, Plowman PN, Leiper AD 1993 Growth following single fraction and fractionated total body irradiation for bone marrow transplantation. European Journal of Pediatrics 152 888–892.

Vassilopoulou-Sellin R, Klein MJ, Moore IB, Reid HL, Ater J, Zietz HA: Efficacy of growth hormone replacement therapy in children with organic growth hormone deficiency after cranial irradiation.Horm Res.1995;43:188-93

Wyatt D: Melanocytic nevi in children treated with growth hormone. Pediatrics.1999;104 (4 Pt 2):1045-50

Zvulunov A, Wyatt DT, Laud PW, Esterly NB: Lack of effect of growth hormone therapy on the count and density of melanocytic naevi in children. Br J Dermatol.1997;137(4):545-8

3 Knochen

3.1 Störungen des Knochenstoffwechsels nach antineoplastischer Therapie im Kindes- und Jugendalter

Die enchondrale Ossifikation wird von endokrinen Faktoren (insulinähnlicher Wachstumsfaktor 1 (IGF-1), Wachstumshormon, Östrogenen/Androgenen, Schilddrüsenhormone, Glukokortikoide und Vitamin D), die mit lokalen para-/und autokrinen Faktoren der Wachstumsplatte interagieren, reguliert. Dabei unterliegt die Knochensubstanz einem ständigen Auf- (äußere, periosteale Oberfläche) und Abbau (innere, endokortikale Oberfläche). Das intakte Skelettsystem des Kindes- und Jugendalters benötigt ein ausgewogenes Verhältnis von Osteoblasten (Knochenformation) und Osteoklasten (Knochenresorption) sowie eine altersgerechte Knochenmineralisation [Schoenau E 2004; EK IV].

Kinder und Jugendliche mit onkologischen Erkrankungen können Schädigungen des Skelettsystems erleiden und haben ein längerfristig erhöhtes Risiko für Frakturen (v. a. ALL-/NHL-Überlebende), Osteopenie und Osteoporose [Wasilewski-Masker K 2008, Sala A/Barr RD 2007, Thomas IH 2008; EK IIa-IV].

Skelettale Spätfolgen resultieren entweder direkt aus der Primär-Erkrankung, sind jedoch zumeist Folge intensiver Interventionen im Rahmen von Operationen, Chemotherapie (alkylierende Substanzen, Methotrexat), Glukokortikoidtherapie, oder einer Radiotherapie (lokoregionär/spinal/hypothalamisch-hypophysär/gonadal) bzw. auch erkrankungs- oder therapieinduzierter hormoneller Ausfälle (Wachstumshormonmangel, Hypogonadismus) [Aisenberg J 1998, Nysom K 2000, Sala A/Barr RD 2007; EK IIa-IV].

Obwohl sich die Knochenmineralisierung nach Interventionsende in der Regel verbessert, kann eine ungünstige genetische Disposition, wie z. B. das Vorliegen eines Corticotropin-Releasing-Hormonrezeptor-1-(CRHR1)-Polymorphismus, insbesondere im Anschluss an eine Glukokortikoid- oder Methotrexat-Therapie, das Risiko für eine dauerhaft reduzierte Knochendichte erhöhen [Jones TS 2008; EK IIb].

Prinzipiell können Störungen des Knochenstoffwechsels auch durch sekundäre Faktoren im Rahmen invasiver Maßnahmen (Chirurgie, Chemotherapie), wie z. B. durch reduzierte Nahrungsaufnahme oder Immobilität, entstehen. Die Folge können Osteopenie und seltener eine manifeste Osteoporose sein, welche den Patienten möglicherweise nicht nur akute Beschwerden bereiten, sondern ggfs. auch zu einer langfristigen Beeinträchtigung der Lebensqualität führt. Veränderungen am Knochen entstehen zudem aus Fehlbelastungen im Anschluss an Tumorresektionen (z. B. durch Umkehrplastik, Prothesen).

10-20% der Überlebenden einer akuten lymphoblastischen Leukämie oder eines Lymphoms sind zudem von Osteonekrosen vor allem im Bereich der großen Gelenke betroffen.

Anamnese und Untersuchungsbefunde, wie Knochenschmerzen (vor allem im Bereich der großen Gelenke z.B. Hüft-, Knie- und Schultergelenk) und insbesondere Rückenschmerzen, Wirbelsäulenveränderungen (Kyphose, Skoliose), verminderte Gehstrecke, pathologische Frakturen, progrediente Extremitätenfehlstellungen (zumeist untere Extremitäten), die auf mögliche Störungen des Skelettsystems hinweisen, sollen bei Patienten nach einer Krebserkrankung im Kindes- und Jugendalter weiterführende Diagnostik initiieren [KKP, COG-LL EK IV]; Gesamt-Evidenz [EK IV], starker Konsens

A

3.2 Risikofaktoren für Störungen des Knochenstoffwechsels und verminderte Knochendichte

3.2.1 Therapie mit Glukortikoiden

Der Einsatz von Glukokortikoiden hat dosisabhängig inhibierende Effekte auf die Osteoblastenproliferation, Kollagen-I-Synthese und Matrixmineralisation. Eine Verminderung der Osteoklasten-Produktion bedingt eine gestörte Knochenresorption [Canalis E 1996, Weinstein RS 1998; EK IV/IIb]. Zusätzlich werden Dysbalancen des Knochenmetabolismus durch die beeinträchtigte Expression des Wachstumshormonrezeptors bzw. des vaskulären endothelialen Wachstumsfaktors (VEGF) und die Suppression der osteoblastären IGF-I-Synthese begünstigt [Siebler T 2002; EK IV].

Durch eine Inhibierung der renal-tubulären Kalziumreabsorption und der damit verbundenen Hyperkalziurie kann sich sekundär ein Hyperparathyreoidismus entwickeln [Canalis E 1996; EK IV].

3.2.2 Antineoplastische Chemotherapie

Chemotherapeutika können den Nierentubulusapparat (Ifosfamid), direkt den Knochen (Methotrexat) oder aber die Gonaden (v. a. Alkylantien) schädigen:

- Ifosfamid induziert potenziell, insbesondere aber im jungen Alter und bei hoher, kumulativer Dosierung, über eine Schädigung der renalen Tubuluszellen ein Fanconi-Syndrom, das sich als hypophosphatämische Rachitis manifestieren kann [Loebstein R 1999, Rossi 1992; EK I Ib-III].
- Dagegen vermindert Methotrexat die Knochenformation, während die Knochenresorption stimuliert wird. Aus diesem Missverhältnis können sich Knochenschmerzen sowie Osteoporose mit einer verlangsamten Knochenheilung entwickeln. Das allgemeine Wachstum ist zumeist nicht beeinträchtigt, da für Methotrexat weder ein Einfluss auf die Chondrozytenproliferation noch auf deren Differenzierung bekannt ist [Schwartz AM 1984, Crofton PM 1998; EK I Ib-IV].
- Alkylierende Substanzen wie Busulphan, Melphalan, Cyclophosphamid und Ifosfamid können sowohl die Leydigzellen, als auch die Ovarien (siehe hierzu Kapitel Gonaden) schädigen und über einen primären Hypogonadismus eine Störung der Knochenmineralisation (erhöhtes Frakturrisiko: insbesondere Oberschenkelhals, Lendenwirbel) begünstigen. [Howell SJ 2000; EK IIa].
- Im Tiermodell fanden sich Hinweise auf eine mögliche Beeinflussung der Chondrozytenproliferation durch Purin-Antimetabolite (6-Mercaptopurin, Thioguanin) bzw. eine DNA-Schädigung (tibiale Chondrozyten-Kultur) durch Cisplatin, Etoposid, Carboplatin und Actinomycin-D, während Doxorubicin innerhalb weniger Tage das trabekuläre Knochenvolumen reduzierte [Robson H 1998, Friedlaender GE 1984; EK I Ib-III].
- Zellkulturen humaner Osteoblasten wiesen eine dosisabhängige Verschlechterung der Zellzahlentwicklung durch den Einsatz von Vincristin, Daunorubicin, Cytarabin, Etoposid, Thioguanin und Mercaptopurin auf [Davies JH 2002; EK I Ib].

3.2.3 Strahlentherapie

Das Wachstumshormon spielt als das radiosensitivste der Hypophysenhormone sowohl bei der Knochenmineralisierung als auch dem longitudinalen Knochenwachstum eine entscheidende Rolle, weshalb dessen Mangel (GHD) Probleme bei der skelettalen Entwicklung hervorrufen kann (z. B. Osteopenie).

Kraniale Bestrahlungen können über Schädigungen der hypothalamisch-hypophysären Hormonachsen, insbesondere der GHRH-GH-Achse aber auch der GnRH-LH/FSH-Achse (ab 30-40 Gy) zu Defekten führen. [Sklar C 2001, Bex M 2003; COG-LL; jeweils EK IV].

Eine Bestrahlung des Halsbereiches, wie bei der Therapie des Hodgkin-Lymphoms, kann eine primäre Hypothyreose, seltener eine Hyperthyreose, verursachen. Schilddrüsenhormone sind wesentliche Regulatoren der skelettalen Entwicklung, weshalb eine nicht oder unzureichend behandelte Hyperthyreose zu Knochenmasseverlusten führen kann (s. hierzu Kapitel Schilddrüse und Nebenschilddrüsen).

Des Weiteren kann eine Strahlenexposition der Gonaden (z. B. abdominelle oder spinale Bestrahlungen) über eine Leydigzell-Dysfunktion bzw. Ovarialinsuffizienz zu einem primären Hypogonadismus und damit zu einer nicht altersgerechten Knochenmineralisation führen [Howell SJ 2000; EK IIa].

Bei Patienten nach einer Krebserkrankung im Kindes- und Jugendalter mit einem Hypogonadismus (s. hierzu auch LL-Kapitel „Gonaden“) soll zur Sicherung einer normalen Knochenmineralisierung eine adäquate Hormonsubstitution erfolgen [Sklar CA 2001 EK IV, Cohen A 2008 EK IV, Howell SJ 2000 EK IIa, Aisenberg J 1998 EK IIb]; Gesamt-Evidenz [EK III], starker Konsens

A

3.2.4 Operative Verfahren

Nach der Resektion eines Knochentumors wird häufig eine Umkehrplastik oder eine Prothesenversorgung notwendig. Aus anschließenden Fehlbelastungen kann eine gestörte Knochenmineralisation (Osteopenie) resultieren.

3.3 Diagnostik von Störungen des Knochenstoffwechsels

Diagnostische Maßnahmen dienen dem Auffinden manifester Störungen des Knochenstoffwechsels mittels radiologischer Methoden, der ätiologischen Abklärung und der Quantifizierung des Knochenumsatzes mittels biochemischer Marker. Um eine möglichst genaue Befundung zu gewährleisten, wird die Zusammenarbeit mit einem Spezialisten, das heißt in der Regel mit einem pädiatrischen Endokrinologen, empfohlen. Im Folgenden geben Tabelle 3 und Tabelle 4 eine Übersicht über sinnvolle radiologische sowie laborchemische Diagnostik bei V.a. Störungen des Knochenstoffwechsels nach Krebserkrankungen im Kindes- und Jugendalter.

Tab. 3: Bildgebende Diagnostik bei Verdacht auf Störungen des Skelettsystems und des Knochenstoffwechsels

Bildgebende Diagnostik bei Verdacht auf Störungen des Skelettsystems und des Knochenstoffwechsels		
Verdachtsdiagnose	radiologische Diagnostik	Literatur (Evidenzklasse)
Kyphose/Skoliose	Wirbelsäule p.a. und seitlich	KKP; EK IV
sekundäre Osteoporose	Knochendichtemessung: vBMD ¹ (z.B. PQCT ²) oder DEXA-LWS ³ 1-4 (Berechnung auf Körperhöhe unter Verwendung pädiatrischer Software mit Berücksichtigung von Gewicht/Höhe) bei ausschließlicher Verwendung des z-Scores im Kindes- und Jugendalter	KKP, COG-LL, Lewiecki EM 2008; jeweils EK IV
Rachitis/ Osteomalazie	Röntgenaufnahme der linken Hand (mit distalem Drittel von Radius und Ulna)	KKP, LL 027/037; EK IV
Osteonekrose	Ganzkörper-MRT ⁴ („staging“)	Sklar CA 2001, Nathan PC 2009, Fan C 2011; jeweils EK IV

¹ Volumetric Bone Mass Density

² Peripheral Quantitative Computed Tomography

³ Dual Energy X-Ray Absorptiometry Lendenwirbelsäule

⁴ Magnet-Resonanz-Tomografie

Tab. 4: Laborchemische Diagnostik bei Verdacht auf Störungen des Knochenstoffwechsels

Laborchemische Diagnostik bei Verdacht auf Störungen des Knochenstoffwechsels		
Verdachtsdiagnose	laborchemische Diagnostik	Literatur (Evidenzklasse)
Rachitis	<u>Serum</u> : AP ¹ , PTH ² , 25-OHD ³ , 1,25-OH ₂ D ⁴ , Kalzium, Phosphat, Aminosäuren, Kreatinin <u>Urin</u> : TmP/ GFR ⁵ , Natrium, Kalium, Glukose, Bikarbonat	KKP, LL 027/037, 027/038; jeweils EK IV
Osteoporose	<u>Serum</u> : PTH, 25-OHD, Kalzium, Phosphat, AP <u>Urin</u> : Kalzium , Desoxy- pyridinolin/Kreatinin alternativ: ICTP ⁶ im Serum	Land C 2008; EK IV
Hypogonadismus	in Abhängigkeit des Geschlechts: Östradiol/ Testosteron, Inhibin B, DHEAS, evtl. GnRH ⁷ -Test oder Buserelin-Test	KKP, LL 027/025; jeweils EK IV Wilson DA 2006, Rosenfield RL 2013

¹ Alkalische Phosphatase² Parathormon³ 25-Hydroxycholecalciferol⁴ 1,25-Dihydroxycholecalciferol⁵ maximale tubuläre Phosphatrückresorption / glomeruläre Filtrationsrate⁶ Typ I Collagen cross-linked carboxyterminales Telopeptid⁷ Gonadotropin-Releasing-Hormon

Nach einer Radiotherapie im Kindesalter sollten Überlebende mindestens bis zum Abschluss der Pubertätsentwicklung ein Wachstumsmonitoring mit Bestimmung von IGF-1 (CRT >18 Gy), TSH/ft4, LH/FSH bzw. Östradiol/Testosteron (>40 Gy CRT) und gegebenenfalls einen Wachstumshormon-Stimulationstest (CRT >18 Gy) erhalten. Ein Wachstumshormonersatz bzw. die Therapie einer Hypo-/Hyperthyreose kann den Knochenmetabolismus günstig beeinflussen [Nussey SS 1994; EK III].

3.4 Therapieoptionen

3.4.1 Sekundäre Osteoporose

Beim Auftreten einer sekundären schweren Osteoporose mit Frakturen sollte im Kindes- und Jugendalter eine Therapie mit Bisphosphonaten initiiert werden. Nach 4-jähriger medikamentöser Intervention ist eine Therapiepause durchzuführen. Über die Wiederaufnahme der Therapie entscheiden die klinischen, laborchemischen und radiologischen Befunde am Ende einer 12-monatigen Therapiepause. Als Ausgangsdiagnostik vor dem 1. Infusionszyklus sollte das linke Handskelett (Knochenalter?) geröntgt werden, eine Knochen-dichtemessung (pQCT distaler Radius, DEXA quantitativ LWS L1-L4) durchgeführt, die Wirbelsäule seitlich (Kompressionsfrakturen?, Fischwirbel?) beurteilt und die Nieren (Nephrokalzinose?) sonografisch betrachtet werden [Rauch F 2000, Land C 2008 jeweils EK IV].

Bei Patienten nach einer Krebserkrankung im Kindes- und Jugendalter mit einer Osteoporose können therapeutisch Bisphosphonate und Physiotherapie, ggf. mit zusätzlicher Calcium und Vitamin D-Substitution eingesetzt werden [Haddy TB 2009 EK III, van der Sluis 2008 EK IV, Jarfelt M 2006 EK Iib, Gunes AM EK Iib]; Gesamt-Evidenz [EK Iib-IV], mehrheitlicher Konsens

0

Bei Patienten nach einer Krebserkrankung im Kindes- und Jugendalter, die aufgrund einer sekundären Osteoporose eine Therapie mit Bisphosphonaten erhalten, sollten im Therapieverlauf regelmäßig Daten zur Körperhöhe, zum Körpergewicht und zu Frakturen seit der letzten Infusion auxiologisch und anamnestisch erhoben werden [Rauch F 2000, Land C 2008

jeweils EK IV]. Während der aktiven Behandlungsphase mit Bisphosphonaten sind alle 12 Monate Kontrollen der Knochendichtemessung, der Wirbelsäule seitlich sowie eine Nieren-sonografie zur Verlaufskontrolle sinnvoll.

Bei Patienten nach einer Krebserkrankung im Kindes- und Jugendalter, die aufgrund einer sekundären Osteoporose eine Therapie mit Bisphosphonaten erhalten, sollte nach jeder Infusion eine Ca-Kontrolle (z.B. über BGA) erfolgen [Rauch F 2000, EK IV]. Eine Bestandsaufnahme sollte nach 12 Monaten vorgenommen werden (Diagnostik wie vor 1. Infusionszyklus) [Glorieux FH 1998 EK I Ib, Gatti D 2005 EK IIa].

Bei Patienten nach einer Krebserkrankung im Kindes- und Jugendalter, die aufgrund einer sekundären Osteoporose eine Therapie mit Bisphosphonaten erhalten, sollten vor jedem Infusionszyklus ein Blutbild mit Differenzierung, Na, K, Ca, P, Mg, Kreatinin, alkalische Phosphatase, PTH, 25-Hydroxy-Vitamin und im Urin (2. Morgenurin): Ca-/ Kreatinin-Quotient und Deoxypyridinolin/Kreatinin bestimmt werden [Rauch F 2000, Land C 2008 jeweils EK IV].

3.4.2 Hypophosphatämische Rachitis

Bei Medikation aufgrund einer hypophosphatämischen Rachitis sollte 3-monatlich AP, Ca, P, PTH und im 2. Morgenurin der Ca-/ Kreatinin-Quotient bestimmt werden [LL 027/038 EK IV].

Patienten nach einer Krebserkrankung im Kindes- und Jugendalter mit einer hypophosphatämischen Rachitis bei renalem Fanconi-Syndrom sollten aktives Vitamin D, Phosphat und ggfs. auch Natrium-, Kalium-, und Bikarbonat entsprechend der Leitlinie „Hereditäre hypophosphatämische Rachitis“ (AWMF-Leitlinienregister 027/038) erhalten [LL 027/038 EK IV]; Gesamt-Evidenz [EK IV], Konsens

B

3.4.3 Osteonekrose

Des Weiteren ist eine angemessene körperliche Aktivität für die Knochengesundheit von zentraler Bedeutung. Überlebende kindlicher Krebserkrankungen, die unter Osteonekrosen leiden, sollten deshalb nach ihren jeweiligen Bedürfnissen individuell u. a. mit Unterarmgehstützen, manueller Therapie oder Therapie an Geräten versorgt werden.

Bei Patienten nach einer Krebserkrankung im Kindes- und Jugendalter mit Osteonekrosen sollte in Abhängigkeit vom Beschwerdebild eine Schmerzbehandlung (z.B. nichtsteroidale Antirheumatika), eine Entlastung und Physiotherapie eingesetzt werden [KKP]; Gesamt-Evidenz [EK IV], Konsens

B

Bei Patienten nach einer Krebserkrankung im Kindes- und Jugendalter mit Osteonekrosen können zudem Bisphosphonate eingesetzt oder es kann chirurgisch interveniert werden [Jarfelt M 2006 EK IIb, Fan C 2011 EK IV]; Gesamt-Evidenz [EK III], Konsens

0

3.5 Literatur

Aisenberg J, Hsieh K, Kalaitzoglou G, Whittam E, Heller G, Schneider R, Sklar C: Bone mineral density (BMD) in long-term survivors of childhood cancer. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*.1998;20: 241–245

Barr RD, Halton J, Willan A, Cockshott WP, Gill G, Atkinson S: Impact of age and cranial irradiation on radiographic skeletal pathology in children with acute lymphoblastic leukemia. *Med Pediatr Oncol*.1998 Jun;30(6):347-50

Bex M, Bouillon R: Growth hormone and bone health. *Horm Res*. 2003;60(suppl 3):80–86

Canalis E: Mechanisms of glucocorticoid action in bone: implications to glucocorticoid-induced osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab*.1996;81: 3441–3447

Childrens Oncology Group (COG) – Guidelines: <http://www-survivorshipguidelines.org/>

Cohen A, Békássy AN, Gaiero A, Faraci M, Zecca S, Tichelli A, Dini G; EBMT Paediatric and Late Effects Working Parties: Endocrinological late complications after hematopoietic SCT in children. *Bone Marrow Transplant*.2008 Jun;41 Suppl 2:S43-8

Crofton PM, Ahmed SF, Wade JC, Stephen R, Elmlinger MW, Ranke MB, Kelnar CJH, Wallace WHB: Effects of intensive chemotherapy on bone and collagen turnover and the growth hormone axis in children with acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83:3121–3129

Davies JH, Evans BAJ, Jenney MEM, Gregory JW: In vitro effects of chemotherapeutic agents on human osteoblast-like cells. *Calcif Tissue Int*.2002;70:408–415

Fan C, Foster BK, Wallace WH, Xian CJ: Pathobiology and prevention of cancer chemotherapy-induced bone growth arrest, bone loss, and osteonecrosis. *Curr Mol Med*. 2011 Mar;11(2):140-51

Friedlaender GE, Tross RB, Doganis AC, Kirkwood JM, Baron R: Effects of chemotherapeutic agents on bone. I. Short-term methotrexate and doxorubicin (adriamycin) treatment in a rat model. *J Bone Joint Surg Am*.1984;66:602–607

Gatti D, Viapiana O, Lippolis I, Braga V, Prizzi R, Rossini M, Adami S: Intravenous bisphosphonate therapy increases radial width in adults with osteogenesis imperfecta. *J Bone Miner Res*.2005 Aug;20(8):1323-6

Glorieux FH, Bishop NJ, Plotkin H, Chabot G, Lanoue G, Travers R: Cyclic administration of pamidronate in children with severe osteogenesis imperfecta. *N Engl J Med*.1998 Oct 1;339(14):947-52

Howell SJ, Radford JA, Adams JE, Shalet SM: The impact of mild Leydig cell dysfunction following cytotoxic chemotherapy on bone mineral density (BMD) and body composition. *Clin Endocrinol (Oxf)*.2000;52:609–616

Jarfelt M, Fors H, Lannering B, Bjarnason R: Bone mineral density and bone turnover in young adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Eur J Endocrinol.* 2006;154:303–309

Jones TS, Kaste SC, Liu W, Cheng C, Yang W, Tantisira KG, Pui CH, Relling MV: CRHR1 polymorphisms predict bone density in survivors of acute lymphoblastic leukemia. *Journal of Clinical Oncology.* 2008;26:3031–3037

Leitlinie 027/037: Vitamin-D-Mangel-Rachitis; <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/027-037.html>

Leitlinie 027/038: Hereditäre hypophosphatämische Rachitis : <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/027-038.html>

Leitlinie 027/025: Pubertas tarda und Hypogonadismus: <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/027-025.html>

Land C, Schoenau E: Fetal and postnatal bone development: reviewing the role of mechanical stimuli and nutrition. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2008 Feb;22(1):107-18

Lewiecki EM, Gordon CM, Baim S, Leonard MB, Bishop NJ, Bianchi ML, Kalkwarf HJ, Langman CB, Plotkin H, Rauch F, Zemel BS, Binkley N, Bilezikian JP, Kendler DL, Hans DB, Silverman S: International Society for Clinical Densitometry 2007 Adult and Pediatric Official Positions. *Bone.* 2008 Dec;43(6):1115-21

Loebstein R, Atanackovic G, Bishai R, Wolpin J, Khattak S, Hashemi G, Gobrial M, Baruchel S, Ito S, Koren G: Risk factors for long-term outcome of ifosfamide-induced nephrotoxicity in children. *J Clin Pharmacol.* 1999;39:454–461

Nathan PC, Wasilewski-Masker K, Janzen LA: Long-term outcomes in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2009 Oct;23(5):1065-82

Nussey SS, Hyer SL, Brada M, Leiper AD, Pazianas M: Bone mineralization after treatment of growth hormone deficiency in survivors of childhood malignancy. *Acta Paediatr Suppl.* 1994 Apr;399:9-14; discussion 15. Erratum in: *Acta Paediatr Suppl.* 1995 Jun;84(6):620

Nysom K, Holm K, Fleischer Michaelsen K, Hertz H, Jacobsen N, Müller J, Mølgaard C: Bone mass after allogeneic BMT for childhood leukaemia or lymphoma. *Bone Marrow Transplant.* 2000;25: 191–196

Rauch F, Travers R, Norman ME, Taylor A, Parfitt AM, Glorieux FH: Deficient bone formation in idiopathic juvenile osteoporosis: a histomorphometric study of cancellous iliac bone. *J Bone Miner Res.* 2000 May;15(5):957-63

Robson H, Anderson E, Eden OB, Isaksson O, Shalet SM: Chemotherapeutic agents used in the treatment of childhood malignancies have direct effects on growth plate chondrocyte proliferation. *J Endocrinol.* 1998;157:225–235

Rossi R, Helmchen U, Schellong G: Tubular function and histological findings in ifosfamide-induced renal Fanconi syndrome--a report of two cases. *Eur J Pediatr.* 1992 May;151(5):384-7

Rosenfield RL, Bordini B, Yu C: Comparison of detection of normal puberty in girls by a hormonal sleep test and a gonadotropin-releasing hormone agonist test. *J Clin Endocrinol Metab.*2013 Apr;98(4):1591-601

Sala A, Barr RD: Osteopenia and cancer in children and adolescents: the fragility of success. *Cancer.*2007;109: 1420–1431

Schoenau E, Saggese G, Peter F, Baroncelli GI, Shaw NJ, Crabtree NJ, Zadik Z, Neu CM, Noordam C, Radetti G, Hochberg Z: From bone biology to bone analysis. *Horm Res.* 2004;61(6):257-69

Schwartz AM, Leonidas JC: Methotrexate osteopathy. *Skeletal Radiol.*1984;11:13–16

Siebler T, Shalet SM, Robson H: Effects of chemotherapy on bone metabolism and skeletal growth. *Horm Res.*2002;58(suppl 1):80–85

Sklar C: Endocrine complications of the successful treatment of neoplastic diseases in childhood. *Growth Genet Horm.*2001;17:37–42

Thomas IH, Donohue JE, Ness KK, Dengel DR, Baker KS, Gurney JG: Bone mineral density in young adult survivors of acute lymphoblastic leukemia. *Cancer.*2008; 113: 3248–3256

Wasilewski-Masker K, Kaste SC, Hudson MM, Esiashvili N, Mattano LA, Meacham LR: Bone mineral density deficits in survivors of childhood cancer: long-term follow-up guidelines and review of the literature. *Pediatrics.*2008;121:e705–e713

Weinstein RS, Jilka RL, Parfitt AM, Manolagas SC: Inhibition of osteoblastogenesis and promotion of apoptosis of osteoblasts and osteocytes by glucocorticoids. *J Clin Invest.* 1998;102:274–282

Wilson DA, Hofman PL, Miles HL, Unwin KE, McGrail CE, Cutfield WS: Evaluation of the buserelin stimulation test in diagnosing gonadotropin deficiency in males with delayed puberty. *J Pediatr.*2006 Jan;148(1):89-94

4 Schilddrüse

4.1 Störungen der Schilddrüsenfunktion nach antineoplastischer Therapie

Bestrahlungen im Hals-, Gesichts- und Mediastinalbereich sowie Ganzkörperbestrahlungen und der therapeutische Einsatz von ^{131}I -MIBG (Metajodbenzylguanidin) können Störungen der Schilddrüsenfunktion und des Schilddrüsenwachstums auslösen [Picco P 1995, van Santen HM 2012; jeweils EK III]. Während sich auch das Risiko für eine Hyperthyreose auf niedrigem Niveau verdoppelt, steht die Entwicklung einer Hypothyreose im Vordergrund. Nahezu 20% aller kurativ an Kopf/Hals bestrahlten Patienten werden im Langzeitverlauf hypothyreat, wobei die kumulative Strahlendosis für die Schilddrüse den wichtigsten Risikofaktor darstellt. Auch eine Chemotherapie mit Inhibitoren der Rezeptor-Tyrosinkinase kann zu einer Hypothyreose führen während andere Formen einer medikamentösen Therapie kein erhöhtes Risiko bergen.

Das Risiko von benignen oder malignen Neubildungen der Schilddrüse ist ebenfalls in erster Linie nach Bestrahlung des Organs erhöht, aber auch Chemotherapie, in Form von alkylierenden Substanzen, von Anthrazyklinen oder Bleomycin allein [Veiga LH 2012 EK IIa] sowie alkylierende Substanzen in Kombination mit einer Radiotherapie der Schilddrüse unter 20 Gy erhöht das Risiko für Schilddrüsenkarzinome. Schon sehr niedrige Strahlendosen erhöhen das Karzinomrisiko [Veiga LH 2012 EK IIa]. Die höchsten Raten von sekundären Malignomen (RR 18) der Schilddrüse sind bei einer Bestrahlung zwischen 10 und 20 Gy nach einem zeitlichen Intervall von 10 bis 30 Jahren beobachtet worden.

Patienten sollten nach Strahlentherapie regelmäßig nachuntersucht werden. In den ersten Jahren muss vor allem die Entwicklung einer Schilddrüsenfehlfunktion geprüft werden. Fehlfunktionen werden nach Standardverfahren therapiert. Da die Inzidenz von Zweittumoren der Schilddrüse mit dem zeitlichen Abstand nach Bestrahlung zunimmt, sollte zudem eine langfristige sonografische Kontrolle der Schilddrüse in mindestens 2-jährigen Abständen durchgeführt werden. Werden dabei knotige Strukturen nachgewiesen, sollten diese nach Standardmethoden (sonomorphologische Malignitätskriterien, ggf. Szintigrafie, Feinnadelpunktion) weiter abgeklärt werden, um ein Schilddrüsenkarzinom auszuschließen. Die Behandlung solcher Knoten unterscheidet sich nicht von den Standardverfahren in der Therapie dieser Veränderungen.

4.2 Risikofaktoren für eine Störung der Schilddrüsenfunktion

Eine antineoplastische Therapie kann zu kurz- wie langfristigen Schäden sowohl der Funktion wie der Proliferation der Schilddrüse führen. Spätfolgen der Behandlung finden sich vor allem nach Bestrahlung sowohl von Hypothalamus und Hypophyse als auch der Schilddrüse. Besonders nach Bestrahlung der Schilddrüsenregion finden sich Spätschäden. Die direkten Folgen an der Schilddrüse sind in einer kürzlich publizierten, prospektiven und longitudinalen Studie an 45 Patienten mit nasopharyngealen Tumoren untersucht worden. Die Analyse von Morphologie wie von Funktion der Schilddrüse vor, sowie 3, 6, 12 und 18 Monate nach externer Bestrahlung mit 54 bis 66 Gy zeigt, dass sich das Volumen der Schilddrüse in den ersten 6 Monaten um 20 % und um weitere 8 % in den folgenden Monaten verkleinert [Lin Z 2011 EK IIb]. In den ersten 18 Monaten kam es bei 26,7 % der Patienten zu einem Anstieg der TSH Spiegel über die Norm und bei 8,9% zu einer hypothreoten Stoffwechsellage. Nach längeren Beobachtungsintervallen steigen die Risiken einer Fehlfunktion an. Im Vordergrund steht die Entwicklung einer primären Hypothyreose, welche besonders im Gefolge von hohen Bestrahlungsdosen beobachtet werden. Langzeituntersuchungen an Überlebenden der Atombombenangriffe von Hiroshima und Nagasaki, Japan weisen auf die Entwicklung von Autoimmunprozessen bei niedrigeren Bestrahlungsdosen hin [Imaizumi M 2006 EK IIb]. Bei diesen Dosen verdoppelt sich die Zahl der Hypo- wie Hyperthyreosen im Vergleich zu Kontrollkollektiven, eine Beobachtung, welche auch an Patienten nach Bestrahlung des Halsbereiches nachvollzogen werden kann (Brabant G 2012 EK IV). Insbesondere bei niedrigeren Bestrahlungsdosen unter 20 Gy, kommt es langfristig zu einer deutlich gesteigerten Häufigkeit von Schilddrüsenkarzinomen [Taylor AJ 2009 EK IIb].

Große Studien an Kindern, die wegen Tinea capitis an Kopf und Hals bestrahlt wurden, zeigen ein dosisabhängig erhöhtes Risiko von Karzinomen [Sadetzki S 2006 EK IIa]. Ähnliche Daten finden sich nach Bestrahlung des Thymus mit niedrigen Strahlendosen [Adams MJ 2012 EK III] und nach anderen Ursachen der Bestrahlung [Duffy BJ 1950, Ron E 1980/1989; jeweils EK IIa]. Das höchste Risiko wird zwischen 10 und 20 Gy beobachtet und fällt mit höheren Bestrahlungsdosen wieder ab. Auch das Lebensalter zum Zeitpunkt der Bestrahlung scheint wesentlich für das Karzinomrisiko und ist bei jüngeren Patienten höher als bei älteren. Das Karzinomrisiko ist zudem bei Mädchen höher als bei Jungen. Am häufigsten entwickeln sich papilläre Schilddrüsenkarzinome als Folge der Bestrahlung, während follikuläre Formen seltener beobachtet werden.

Bezieht die Bestrahlung Hypothalamus und Hypophyse mit ein, beispielsweise bei Hirntumoren, aber auch bei anderen Tumoren im Kopf-Halsbereich, können durch eine Schädigung der TSH-Sekretion Hypothyreosen ausgelöst werden. Diese zentralen Formen einer Hypothyreose sind schwer diagnostizierbar, da die Immunreaktivität von TSH oft erhalten bleibt und nur die Bioaktivität abfällt. Damit stellt TSH nicht wie bei der primären Hypothyreose den feinsten Marker der Schilddrüsenfunktion dar [Beck-Peccoz P 1985 EK IIa].

Sowohl nach autologen wie auch nach allogenen Stammzelltransplantationen wird ein vermehrtes Auftreten von Hypo- und Hyperthyreosen beobachtet. Möglicherweise sind diese Störungen der Schilddrüsenfunktion mit einer vorhergehenden Strahlentherapie (z.B. TBI im Rahmen der Konditionierung) assoziiert, oder aber auch durch andere Mechanismen bedingt wie z.B. der möglichen Übertragung einer Disposition zu Autoimmunreaktionen durch die Transplantation von Stammzellen [Gunasekaran U 2012 EK IV, Daikeler T 2011 EK IIa, Rovó A 2010 EK IIa, Jung MH EK IIb, Sanders JE EK IIb].

Bei einer Hypothyreose sind Anamnese und körperlicher Befund oft nicht charakteristisch. Patienten nach einer Krebserkrankung im Kindes- und Jugendalter mit einer Strahlenexposition der Schilddrüse weisen ein erhöhtes Risiko auf, eine Hypothyreose zu erwerben [Sklar CA 2000 EK IIa, Mandanat LM 2008 IIb, Brabant G 2012 IIb]. Patienten, die eine Bestrahlung von Hypothalamus- und/oder Hypophysenregion erhielten, haben ein erhöhtes Risiko, eine zentrale Hypothyreose zu entwickeln [Darzy KH 2009 EK IV, Livesey EA 1990 EK IIb, Schmiegelow M 2003 EK IIa, Rohrer T 2009 EK IIa]. Daher sollten beide Patientengruppen in den ersten zehn Jahren der Nachsorge jährlich, sowie im Anschluss daran mindestens zweijährlich hinsichtlich der Entwicklung einer Hypothyreose untersucht werden [Sklar CA 2000 EK IIa, Mandanat LM 2008 IIb, Brabant G 2012 IIb]; Gesamt-Evidenz [EK IIb], Konsens

B

Im Verlauf der Nachsorge sollte bei Patienten nach einer Krebserkrankung im Kindes- und Jugendalter regelmäßig eine palpatorische Untersuchung von Schilddrüse und regionalen Lymphknoten erfolgen [Gharib H 2010 EK III]. Bei Patienten nach Strahlenexposition der Schilddrüse sollte eine regelmäßige Untersuchung der Schilddrüse mittels Ultraschall durchgeführt werden [Paschke 2011 EK IV]. Ultraschalluntersuchungen der Schilddrüse nach einer Strahlenexposition sollten mindestens alle zwei Jahre lebenslang durchgeführt werden; Gesamt-Evidenz [EK III], mehrheitlicher Konsens

B

Eine Chemotherapie scheint wenig Einfluss auf die Entwicklung von Störungen der Schilddrüsenfunktion zu haben [Sklar CA 2000 EK IIa]. Allerdings sind kürzlich akute Störungen der Schilddrüsenfunktion unter einer Behandlung mit Rezeptor-Tyrosinkinase wie Sunitinib und Sorafenib beobachtet worden [Sabatier R 2011 EK IIB].

4.2.1 Bestrahlung von Hals und Mediastinum

Direkte Bestrahlung von Hals und Mediastinum kann eine Schädigung der Schilddrüse auslösen. Strahlendosen von 30 Gy oder mehr schädigen das Schilddrüsenfollikel-epithel direkt aber auch durch eine Wirkung auf das blutversorgende Kapillarsystem. Sowohl in einer amerikanischen als auch in einer großen britischen Studie zur Nachsorge von Kindern mit Krebserkrankungen zeigte sich, dass vor allem eine Hypothyreose, in sehr viel geringerem Ausmaß auch eine Hyperthyreose als Folge der Bestrahlung der Halsregion beobachtet werden kann [Sklar CA 2000 EK IIa, Madanat LM 2008 EK IIB, Brabant G 2012 EK IIB]. Diese Befunde passen zu den Daten, welche an Überlebenden der Atombombenangriffe in Hiroshima und Nagasaki, Japan, als Langzeitschädigung durch Bestrahlung nachgewiesen wurde [Imaizumi M 2006 EK IIB, Sakata R 2012 EK IV].

Das größte Kollektiv von Patienten welche wegen einer Neoplasie im Kindesalter in der Halsregion bestrahlt wurden, sind Patienten mit M. Hodgkin. Fasst man die drei größten Studien mit insgesamt 4.028 Langzeitüberlebenden nach M. Hodgkin im Kindesalter zusammen, so findet sich im Langzeitverlauf eine Hypothyreoserate von 27,5 %. Dies kontrastiert mit der Prävalenz von spontanen Hypothyreosen in der Allgemeinbevölkerung, welche zumindest für Großbritannien mit steigender Häufigkeit in Abhängigkeit des Lebensalters mit 1 – 2 % angegeben wird [Vanderpump MP 1995 EK III]. Dabei sind Frauen ca. zehnmal häufiger betroffen als Männer. Im Kollektiv der Patienten mit M. Hodgkin liegt die Rate an Hyperthyreosen mit 3,1 % ebenfalls deutlich über den Erwartungswerten von 0,5 – 2 % in der Normalbevölkerung. Auch hier sind Frauen ca. zehnmal häufiger betroffen als Männer. Bislang ist der Pathomechanismus für die Entstehung einer Hyperthyreose unklar, wenn auch kleine Studien ein gehäuftes Auftreten von Autoimmunhyperthyreosen nahelegen. Gegenwärtig existieren keine belastbaren Daten, die einen Chemotherapie-induzierten Effekt nahelegen [Livesey EA 1989 EK III, Schmiegelow M 2003 EK IIa, Brabant G 2012 EK IIB].

4.2.2 Diagnose und Therapie der primären Hypothyreose

Die Abklärung der Schilddrüsenfunktion erfolgt nach Standardkriterien wie sie in den Leitlinien vieler Fachgesellschaften niedergelegt sind (siehe UK Guidelines for the Use of Thyroid Function Tests, 2006). Anamnese und Klinik sind nicht immer richtungsweisend, da Symptome einer Hypothyreose wie Müdigkeit, Gewichtszunahme, Obstipation, trockene Haut, Haarausfall u.ä. nicht pathognomonisch sind und bei vielen Störungen auftreten können. Zur Beurteilung sollte daher immer früh eine TSH Bestimmung sowie eine Messung des freien Thyroxins durchgeführt werden. Bei hohen TSH Spiegel jenseits von 10 mU/l und unter die Norm erniedrigten fT4-Konzentrationen wird die Diagnose einer Hypothyreose gestellt und eine Behandlung mit Thyroxin eingeleitet. Bei isolierter TSH Erhöhung aber normalem fT4, d.h. einer subklinischen Hypothyreose, sollte der Befund in den nächsten 3 Monaten erneut kontrolliert werden, bevor eine Behandlung mit Thyroxin begonnen wird. Große Studien zeigen hier, dass eine spontane Normalisierung der Parameter in bis zu 50% der Fälle abhängig von der Konzentration des TSH möglich ist [Meyerovitch J 2007 EK IIb]. In jedem Fall muss eine nicht-thyreoidale schwere Allgemeinerkrankung oder eine Medikamenteninterferenz ausgeschlossen werden.

Findet sich bei Patienten nach einer Krebserkrankung im Kindes- und Jugendalter eine primäre Hypothyreose soll eine Behandlung mit L-Thyroxin begonnen werden. [BTA-guidance 2006, KKP UK-Guideline; jeweils EK IV]; Gesamt-Evidenz [EK IV], Konsens

A

Bei Patienten nach einer Krebserkrankung im Kindes- und Jugendalter mit einer subklinischen Hypothyreose (deutliche Erhöhung des Serum TSH, in der Regel >6mU/L, bei gleichzeitig normalem fT4), sollte eine erneute Kontrolle der Schilddrüsenwerte innerhalb der nächsten 3 Monate und eine Bestimmung der Schilddrüsenantikörper erfolgen. Bestätigt sich die Konstellation einer subklinischen Hypothyreose, sollte eine L-Thyroxin Behandlung begonnen werden [Cooper D 2012 EK IV]; Gesamt-Evidenz [EK IV], mehrheitlicher Konsens

B

Ist in Kooperation mit einem Endokrinologen die Diagnose einer Schilddrüsenunterfunktion gestellt und die Behandlung mit Thyroxin eingeleitet, sollten nach Optimierung der Thyroxindosis mindestens jährliche Kontrollen erfolgen.

Bei Änderung in der Therapie mit interferierenden Medikamenten muss eine Dosisanpassung und Kontrolle von TSH und fT4 erfolgen. Insbesondere bei einer Schwangerschaft ist der Thyroxinbedarf erhöht. In der Regel ist dann eine Dosiserhöhung um 25 % erforderlich.

Nach Beginn einer L-Thyroxin Substitution sollte bei Patienten nach einer Krebserkrankung im Kindes- und Jugendalter anfangs nach 3 Monaten, später in 6-12 monatigen Abständen die Einstellung zur Kontrolle von Compliance und der Bedarfsdosis überprüft werden [BTA-guidance 2006 EK IV]; Gesamt-Evidenz [EK IV], Konsens

B

4.2.3 Zentrale Hypothyreose nach Mitbestrahlung der Hypophysenregion

Eine TSH-Defizienz tritt meist erst spät und seltener schon in den ersten 2-3 Jahren nach Strahlenexposition der Hypophyse auf. Untersuchungen an Erwachsenen mit Hypophysentumoren legen nahe, dass hohe auf Hypothalamus und Hypophyse gerichtete Strahlendosen zu einer zentralen Hypothyreose führen [Darzy KH 2009 EK III]. Die Häufigkeit wird zwischen 3 und 30 % angegeben [Livesey EA 1990 EK IIb, Schmiegelow M 2003 EK IIa, Rohrer T 2009 EK IIb]. Die Schwierigkeit der Diagnose von zentralen, sekundären Hypothyreosen und ihre kritische Abhängigkeit von einer TSH Bestimmung erschwert die Evaluation des Risikos und erklärt die in den jüngeren Arbeiten berichtete höhere Frequenz. Auch nach Bestrahlung des Nasen-Rachenraums finden sich Zeichen einer zentralen Hypothyreose, obwohl hier meist auch die Schilddrüse im Strahlenfeld liegt. Bei Strahlendosen von 40 – 70 Gy, entwickeln sich in 3 bis 13 % overt und in 9 bis 22 % subklinische Formen einer zentralen Hypothyreose [Darzy KH 2009 EK III].

4.2.4 Diagnose und Therapie der zentralen Hypothyreose

Die Diagnose einer zentralen Hypothyreose ist nicht einfach und erfordert die Mitarbeit eines Endokrinologen. Da sich durch die Schädigung von Hypothalamus und Hypophyse die Bioaktivität von TSH ändert, können die zirkulierenden TSH-Spiegel, welche mittels radioimmunologischer Methoden erfasst werden, weiter nachweisbar bleiben und zum Teil auch im Normbereich liegen, obwohl die biologische Aktivität reduziert ist und dadurch eine Hypothyreose ausgelöst wird [Beck-Peccoz P 1985 EK IIa]. Daher hängt die Diagnose einer zentralen Hypothyreose kritisch von der Bestimmung der peripheren Hormone, fT4 und fT3, insbesondere aber von fT4 ab. In ca. 50% der Fälle ist TSH normal und es kann sogar leicht

erhöht sein. Die Spiegel von fT4 müssen aber immer erniedrigt sein, um die Diagnose einer Hypothyreose zu stellen.

Die Bestimmung des TSH ist für die Diagnose einer hypothalamo-hypophysären Hypothyreose, die bei Patienten nach einer Strahlenexposition der hypothalamo-hypophysären Region auftreten kann, nicht ausreichend. Die Diagnosestellung soll daher auf der Bestimmung eines erniedrigten Serum fT4 basieren [Lania A 2008 EK IIa, Beck-Peccoz P 1985 EK IIa, Ferretti E 1999 EK IIa, BTA-guidance EK IV]; Gesamt-Evidenz [EK IIa], Konsens

A

Auch die Therapie einer zentralen Hypothyreose, welche als Strahlenfolge meist mit dem Ausfall anderer Hypophysen-Partialfunktionen verbunden ist, richtet sich nach den zirkulierenden peripheren Hormonen und nicht nach TSH. Bei vollständigem Ausfall der Achse wird Thyroxin in einer langsamen Aufdosierung von 1-2 µg/kg Körpergewicht gegeben. Da bei zentraler Hypothyreose meist noch eine Restfunktion der Schilddrüse vorhanden ist, sollte langsam aufdosiert werden und eine Normalisierung von fT4 als Richtgröße genutzt werden.

4.2.5 Hypothyreose nach Therapie mit Rezeptortyrosinkinase Inhibitoren

Die Behandlung mit Tyrosinkinase-Inhibitoren wie dem Multikinaseinhibitor Sunitinib kann Veränderungen der Schilddrüsenfunktion auslösen. In einer kürzlich publizierten prospektiven Studie an 102 Patienten mit normaler Schilddrüsenfunktion zu Beginn der Therapie entwickelten unter Behandlung mit Sunitinib 53% eine Schilddrüsenfehlfunktion nach einem mittleren Behandlungsintervall von 5,4 Monaten. 95% der Patienten waren hypothyreot und über 90 % benötigten eine Therapie mit L-Thyroxin [Sabatier R 2011 EK IIb]. Diese Daten werden durch eine Datenerhebung von Patienten unter Sunitinib bzw. Sorafenib in Deutschland nicht in ihrer Häufigkeit bestätigt. In einer Studie an 1295 Patienten, welche Sunitinib und 1214 Patienten welche Sorafenib zwischen Juni 2006 und Dezember 2007 erhielten, wurde die Zahl der Neuverordnungen von Thyroxin anhand einer Datenbank zum Verschreibungsverhalten untersucht.

Nach dieser Analyse benötigten 13,7 % der mit Sunitinib und 6,3 % der mit Sorafenib Behandelten zusätzlich eine Behandlung mit Thyroxin [Feldt S 2012 EK III]. Auch für Axitinib existieren kleine Untersuchungskohorten, welche eine Hypothyreose-Entwicklung nahelegen [Daimon M 2012 EK IIb].

Der Pathomechanismus dieser Medikamenteninteraktion ist bislang nicht gänzlich geklärt. Es gibt Hinweise auf eine Hemmung der Typ 1 Dejodinase durch Sunitinib bei gleichzeitiger Stimulation der Typ 3 Dejodinase [Kappers MH 2011 EK IIa]. Beide Aktivitäten führen zu einem Abfall der T3 Spiegel und können die Entwicklung einer Hypothyreose erklären. Für andere Rezeptor-Tyrosinkinase-(RTK)-Inhibitoren konnte zudem eine Hemmung der Aufnahme von Schilddrüsenhormonen in Körperzellen gezeigt werden. Diese kommt über eine Inhibition des spezifischen Schilddrüsenhormontransporter MCT8 zustande (Braun D 2012 EK III).

Die Diagnose einer Hypothyreose unter RTK-Inhibitortherapie entspricht der bei primärer Hypothyreose [Braun D 2012 EK III]. Ihre Behandlung richtet sich nach den unter 4.2.2 diskutierten Kriterien.

4.3 Schilddrüsenknoten und sekundäre Schilddrüsenmalignome

Nach großen epidemiologischen Untersuchungen haben ca. 30 % der Erwachsenen in Deutschland eine Vergrößerung der Schilddrüse und ca. 20 % Schilddrüsenknoten [Völzke H 2003 EK III]. Für Kinder, bei denen nach gegenwärtigen Vorstellungen in der Pubertät die spätere Strumaentwicklung angelegt wird, existieren nur wenige epidemiologische Daten [Schweizer R 2010 EK III]. Das Risiko maligner Schilddrüsentumoren im Kindesalter ist klein. Eine vorangegangene Bestrahlung der Schilddrüsenregion erhöht dieses Risiko substantiell. Große Studien an Kindern, die aufgrund gutartiger Störungen vor 40 – 50 Jahren mit sehr niedrigen Strahlendosen behandelt wurden, zeigen ein deutlich erhöhtes Risiko für Karzinome [Sadetzki S 2006 EK IIa; Adams MJ 2012 EK III]. Die Exposition gegenüber Strahlendosen von 1-7 Gy in den ersten 3-4 Lebensjahren erhöht das spätere Karzinomrisiko signifikant [Duffy BJ 1950, Ron 1980/1989; jeweils EK IIa]. Das höchste Risiko wird zwischen 10 und 20 Gy beobachtet und fällt mit höheren Bestrahlungsdosen wieder ab.

Eine prospektive Studie an 144 Kindern mit einem mittleren Lebensalter von 10 Jahren zeigt, dass 13 % in den ersten 4,5 Jahren nach Bestrahlung Schilddrüsenknoten entwickelten [Massimino M 2000 EK IIb]. Die mittlere Strahlendosis in dieser Studie betrug 25 Gy. In einem retrospektiven Teil fand sich an 468 Patienten mit einem mittleren Alter von 9 Jahren und einer mittleren Bestrahlungsdosis von 32 Gy nach 14 Jahren Nachbeobachtung bei 27 % der Patienten eine knotige Struktur in der Schilddrüse. Diese mittels Ultraschall erhobenen Befunde passen zu großen Kohortenstudien, die auf einer Nachbefragung von Patienten und betreuenden Ärzten beruhen und welche ein deutlich erhöhtes Karzinomrisiko mit einer SIR von 11,3 – 18 aufweisen [Neglia JP 2001 EK IIa, Jenkinson HC 2004 EK IIb, Taylor AJ 2009

EK I Ib]. Das Karzinomrisiko ist bei Mädchen höher als bei Jungen [Massimino M 2009 EK I Ib]. In Relation zu Patienten, die wegen einer Ganzkörperbestrahlung bei Leukämie nachgesorgt werden, ist das Langzeitrisiko von M. Hodgkin Patienten mehr als dreifach so hoch [Relatives Risiko 3,3; Taylor AJ 2009 EK I Ib].

Auch das Lebensalter zum Zeitpunkt der Bestrahlung ist eine wichtige Einflussgröße, wobei das relative Risiko bei jüngeren Patienten höher ist. Am häufigsten entwickeln sich papilläre Schilddrüsenkarzinome als Folge der Bestrahlung, während follikuläre Formen seltener beobachtet werden. Das Intervall für eine Entwicklung von Schilddrüsenknoten und Karzinomen der Schilddrüse ist unterschiedlich lang und reicht von wenigen Jahren bis zu mehreren Jahrzehnten, ohne dass auch nach Beobachtungszeiträumen von mehr als 30 Jahren sicher von einer Plateaubildung für das Risiko des Auftretens einer Neoplasie der Schilddrüse ausgegangen werden kann [Rizzo 2009, Cohen 2007; jeweils EK III].

Diagnose und Therapie:

Die Abklärung knotiger Veränderungen sollte nach den (nahezu identischen) Kriterien mehrerer Fachgesellschaften erfolgen [Paschke R 2011 EK IV]. Schilddrüsenknoten können palpatorisch auffallen oder nach Untersuchung des Halses mittels Ultraschall entdeckt werden. Bei Patienten, welche am Hals bestrahlt wurden, sollte eine Langzeitnachsorge mittels Ultraschall erfolgen, obwohl bislang keine belastbaren Daten, zur Abschätzung des diagnostischen Gewinns existieren [Paschke R 2011 EK IV]. Die Anwendung der sonomorphologischen Kriterien zur Evaluierung eines Malignoms helfen bei der Indikationsstellung zur Feinnadelpunktion der Schilddrüse [Paschke R 2011 EK IV, zur Risikostratifizierung]. Allerdings ist die Entwicklung knotiger Veränderungen der Schilddrüse bei Kindern und Jugendlichen mit einem erhöhten Karzinomrisiko verbunden, so dass in Abhängigkeit vom Alter die Indikation zur operativen Intervention großzügig gestellt werden sollte [Redlich A 2011 EK III]. Diese wird nach den Standardkriterien durchgeführt und histologisch ausgewertet.

Vor einer solchen Intervention muss in jedem Fall immer eine Überprüfung der Schilddrüsenfunktion erfolgen. Diese steht immer am Anfang und vor jeder weiteren Untersuchung von Schilddrüsenknoten. Ein unter die Norm supprimierter TSH-Spiegel ist bei Einzelknoten, welche dann meist szintigrafisch „heiß“ imponieren, sehr viel weniger wahrscheinlich mit einem Schilddrüsenkarzinom assoziiert als ein szintigrafisch „kalter“ Knoten mit normaler Schilddrüsenfunktion [Paschke R 2011 EK IV]. Die TSH Messung sollte durch eine Bestimmung von fT4 und im Einzelfall der Schilddrüsenautoantikörper ergänzt werden, wenn

sich pathologische Werte für die TSH Messung ergeben. Allerdings gilt dies nicht, wenn eine mögliche Bestrahlungsfolge hypothalamisch/hypophysär erwartet wird, da dann eine Einzelmessung von TSH zu falschen Schlüssen führen kann.

Alle Patienten mit einer Bestrahlung der Schilddrüsenregion sollten eine Langzeitnachsorge erhalten, die in zumindest zweijährigen Abständen eine sonographische Untersuchung der Schilddrüse einschließt. Es ist aufgrund der strahlenbiologisch bekannten Spätfolgen zu fordern, dass diese Nachsorge über einen Zeitraum von mindestens 20 bis 30 Jahre nach initialer Strahlentherapie durchgeführt wird.

Erwachsene Patienten nach einer Krebserkrankung im Kindes- und Jugendalter mit sonografisch nachweisbaren, knotigen Veränderungen der Schilddrüse nach Strahlenexposition, sollten zur Durchführung einer Feinnadelpunktion und zytologischen Abklärung an einen Experten mit entsprechender Expertise überwiesen werden [Paschke 2011 EK IV]. Bei Patienten im Kindes- und Jugendalter sollte die weiterführende Diagnostik entsprechend den Empfehlungen der Leitlinie „Schilddrüsenkarzinome“ [AWMF-Leitlinienregister-Nr. 027/043 EK IV] erfolgen; Gesamt-Evidenz [EK IV], mehrheitlicher Konsens

B

Die Behandlung von Karzinomen der Schilddrüse als Folge einer Strahlentherapie des Halses erfolgt nach den gleichen Richtlinien wie die primärer Schilddrüsenkarzinome.

4.4 Literatur

Adams MJ, Grant EJ, Kodama K, Shimizu Y, Kasagi F, Suyama A, Sakata R, Akahoshi M: Radiation dose associated with renal failure mortality: a potential pathway to partially explain increased cardiovascular disease mortality observed after whole-body irradiation. *Radiat Res.* 2012 Feb;177(2):220-8.Epub 2011 Dec 7

Beck-Peccoz P, Amr S, Menezes-Ferreira MM, Faglia G, Weintraub BD: Decreased receptor binding of biologically inactive thyrotropin in central hypothyroidism. Effect of treatment with thyrotropin-releasing hormone. *N Engl J Med.*1985 Apr 25;312(17):1085-90

Brabant G, Toogood AA, Shalet SM, Frobisher C, Lancashire ER, Reulen RC, Winter DL, Hawkins MM: Hypothyroidism following childhood cancer therapy-an under diagnosed complication. *Int J Cancer.*2012 Mar 1;130(5):1145-50.Epub 2011 Jun 9

Braun D, Kim TD, le Coutre P, Köhrle J, Hershman JM, Schweizer U: Tyrosine kinase inhibitors noncompetitively inhibit MCT8-mediated iodothyronine transport. *J Clin Endocrinol Metab.*2012 Jan;97(1):E100-5.Epub 2011 Oct 26

Duffy BJ, Fitzgerald PJ: Thyroid cancer in childhood and adolescence. Report of 28 cases. *J Clin Endocrinol Metab* 1950;10:1296–308

Darzy KH, Shalet SM: Hypopituitarism following Radiotherapy Revisited. *Endocr Dev.* 2009;15:1-24.Epub 2009 Mar 3.Review

Darzy KH: Radiation-induced hypopituitarism after cancer therapy: who, how and when to test.*Nat Clin Pract Endocrinol Metab.*2009 Feb;5(2):88-99.Review

Daimon M, Kato T, Kaino W, Takase K, Karasawa S, Wada K, Kameda W, Susa S, Oizumi T, Tomita Y, Kato T: Thyroid Dysfunction in Patients Treated with Tyrosine Kinase Inhibitors, Sunitinib, Sorafenib and Axitinib, for Metastatic Renal Cell Carcinoma.*Jpn J Clin Oncol.*2012 May 23

Feldt S, Schüssel K, Quinzler R, Franzmann A, Czeche S, Ludwig WD, Schulz M: Incidence of thyroid hormone therapy in patients treated with sunitinib or sorafenib: a cohort study. *Eur J Cancer.*2012 May;48(7):974-81.Epub 2012 Feb 28

Imaizumi M, Usa T, Tominaga T, Neriishi K, Akahoshi M, Nakashima E, Ashizawa K, Hida A, Soda M, Fujiwara S, Yamada M, Ejima E, Yokoyama N, Okubo M, Sugino K, Suzuki G, Maeda R, Nagataki S, Eguchi K: Radiation dose-response relationships for thyroid nodules and autoimmune thyroid diseases in Hiroshima and Nagasaki atomic bomb survivors 55-58 years after radiation exposure.*JAMA.*2006 Mar 1;295(9):1011-22

Jenkinson HC, Hawkins MM, Stiller CA, Winter DL, Marsden HB, Stevens MC: Long term population-based risks of second malignant neoplasms after childhood cancer in Briton.*Br J Cancer* 2004;91:1905–10

Kappers MH, van Esch JH, Smedts FM, de Krijger RR, Eechoute K, Mathijssen RH, Sleijfer S, Leijten F, Danser AH, van den Meiracker AH, Visser TJ: Sunitinib-induced hypothyroidism is due to induction of type 3 deiodinase activity and thyroidal capillary regression.*J Clin Endocrinol Metab.*2011 Oct;96(10):3087-94.Epub 2011 Aug 3

Lin Z, Wu VW, Lin J, Feng H, Chen L: A longitudinal study on the radiation-induced thyroid gland changes after external beam radiotherapy of nasopharyngeal carcinoma. *Thyroid*. 2011 Jan;21(1):19-23. Epub 2010 Nov 8.

Livesey EA, Hindmarsh PC, Brook CG, Whitton AC, Bloom HJ, Tobias JS, Godlee JN, Britton J: Endocrine disorders following treatment of childhood brain tumours. *Br J Cancer* 1990;61:622–625

Livesey EA, Brook CG: Thyroid dysfunction after radiotherapy and chemotherapy of brain tumours. *Arch Dis Child*. 1989;64:593–595

Madanat LM, Lahteenmaki PM, Hurme S, Dyba T, Salmi TT, Sankila R: Hypothyroidism among pediatric cancer patients: a nationwide, registry-based study. *Int J Cancer* 2008;122:1868–72

Massimino M, Gandola L, Mattavelli F, Pizzi N, Seregini E, Pallotti F, Spreafico F, Marchianò A, Terenziani M, Cefalo G, Biassoni V, Meazza C, Trecate G, Collini P: Radiation-induced thyroid changes: a retrospective and a prospective view. *Eur J Cancer*. 2009 Sep;45(14):2546-51. Epub 2009 Jul 14

Meyerovitch J, Rotman-Pikielny P, Sherf M, Battat E, Levy Y, Surks MI: Serum thyrotropin measurements in the community: five-year follow-up in a large network of primary care physicians. *Arch Intern Med*. 2007 Jul 23;167(14):1533-8.

Neglia JP, Friedman DL, Yasui Y, Mertens AC, Hammond S, Stovall M, Donaldson SS, Meadows AT, Robison LL: Second malignant neoplasms in five year survivors of childhood cancer: childhood cancer survivor study. *J Natl Cancer Inst*. 2001;93:618–29

Paschke R, Hegedüs L, Alexander E, Valcavi R, Papini E, Gharib H: Thyroid nodule guidelines: agreement, disagreement and need for future research. *Nat Rev Endocrinol*. 2011 Jun;7(6):354-61

Picco et al: Primary hypothyroidism as a consequence of 131-I-metaiodobenzylguanidine treatment for children with neuroblastoma. *Cancer*. 1995, 76:162-1664

Redlich A, Boxberger N, Kurt Werner S, Frühwald M, Rohrer T, Vorwerk P: Sensitivity of fine-needle biopsy in detecting pediatric differentiated thyroid carcinoma. *Pediatr Blood Cancer*. 2012 Aug;59(2):233-7

Rohrer TR, Beck JD, Grabenbauer GG, Fahlbusch R, Buchfelder M, Dörr HG: Late endocrine sequelae after radiotherapy of pediatric brain tumors are independent of tumor location. *J Endocrinol Invest*. 2009 Apr;32(4):294-7

Ron E, Modan B, Preston D, Alfandary E, Stovall M, Boice JD: Thyroid neoplasia following low-dose radiation in childhood. *Radiat. Res* 1989;120:516–31

Ron E, Modan B: Benign and malignant thyroid neoplasms after childhood irradiation for tinea capitis. *J Natl Cancer Inst* 1980;65:7–11

Sadetzki S, Chetrit A, Lubina A, Stovall M, Novikov I: Risk of thyroid cancer after childhood exposure to ionizing radiation for tinea capitis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006 Dec;91(12):4798-804. Epub 2006 Oct 3

Schmiegelow M, Feldt-Rasmussen U, Rasmussen AK, Poulsen HS, Müller J: A population-based study of thyroid function after radiotherapy and chemotherapy for a childhood brain tumor. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003 Jan;88(1):136-40

Sabatier R, Eymard JC, Walz J, Deville JL, Narbonne H, Boher JM, Salem N, Marcy M, Brunelle S, Viens P, Bladou F, Gravis G: Could thyroid dysfunction influence outcome in sunitinib-treated metastatic renal cell carcinoma? *Ann Oncol.* 2012 Mar;23(3):714-21. Epub 2011 Jun 8

Sakata R, Grant EJ, Ozasa K: Long-term follow-up of atomic bomb survivors. *Maturitas.* 2012 Jun;72(2):99-103. Epub 2012 Mar 21

Schweizer R, Blumenstock G, Mangelsdorf K, Eehalt S, Rössner L, Dorn T, Binder G, Ranke MB: Prevalence and incidence of endocrine disorders in children: results of a survey in Baden-Wuerttemberg and Bavaria (EndoPrIn BB) 2000-2001. *Klin Padiatr.* 2010 Mar;222(2):67-72. Epub 2010 Feb 10

Sklar C, Whitton J, Mertens A, Stovall M, Green D, Marina N, Greffe B, Wolden S, Robison L: Abnormalities of the thyroid in survivors of Hodgkin's disease: data from the childhood cancer survivor study. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:3227-32

Taylor AJ, Croft AP, Palace AM, Winter DL, Reulen RC, Stiller CA, Stevens MC, Hawkins MM: Risk of thyroid cancer in survivors of childhood cancer: results from the British Childhood Cancer Survivor Study. *Int J Cancer.* 2009 Nov 15;125(10):2400-5

UK Guidelines for the Use of Thyroid Function Tests July 2006; http://www.british-thyroid-association.org/info-for-patients/Docs/TFT_guideline_final_version_July_2006.pdf

Van Santen et al: Differentiated thyroid carcinoma after 131I-MIBG treatment for neuroblastoma during childhood: description of the first two cases. *Thyroid* 2012;22:643-646

Vanderpump MP, Tunbridge WM, French JM, Appleton D, Bates D, Clark F, Grimley Evans J, Hasan DM, Rodgers H, Tunbridge F, et al.: The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Wickham Survey. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1995 Jul;43(1):55-68

Veiga LH, Bhatti P, Ronckers CM, Sigurdson AJ, Stovall M, Smith SA, Weathers R, Leisenring W, Mertens AC, Hammond S, Neglia JP, Meadows AT, Donaldson SS, Sklar CA, Friedman DL, Robison LL, Inskip PD: Chemotherapy and thyroid cancer risk: a report from the childhood cancer survivor study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2012 Jan;21(1):92-101

Völzke H, Lüdemann J, Robinson DM, Spieker KW, Schwahn C, Kramer A, John U, Meng W: The prevalence of undiagnosed thyroid disorders in a previously iodine-deficient area. *Thyroid.* 2003 Aug;13(8):803-10

5 Nebenschilddrüse

5.1 Störungen der Funktion der Nebenschilddrüsen nach antineoplastischer Therapie

Störungen der Nebenschilddrüsenfunktion sind selten Spätfolgen einer antineoplastischen Behandlung. Die Datenlage ist bislang nicht überzeugend. Nach den vorliegenden Studien, welche sich zumeist auf Einzelfallberichte stützen, ist die Entwicklung einer Überfunktion der Nebenschilddrüsen die wichtigste Spätschädigung und wird bislang nur nach Radiatio des Halses beschrieben. Diagnose und Therapie eines Hyperparathyreoidismus als Spätfolge einer antineoplastischen Therapie unterscheiden sich nicht von den Diagnose- und Therapierichtlinien für die sporadischen Formen der Erkrankung. Eine regelmäßige Untersuchung der Serumkalziumspiegel nach Radiatio des Halses ist als „Screening“ Untersuchung ausreichend.

5.2 Risikofaktoren für eine Störung der Funktion der Nebenschilddrüsen

Definition

Kinder, welche mit externer Bestrahlung des Halses behandelt wurden, können einen Hyperparathyroidismus entwickeln. Dieses Risiko ist nach Strahlentherapie von Karzinomen im Kopf/Hals Bereich, nach kraniospinaler Strahlentherapie, nach Behandlung eines Ewing Sarkoms, nach Neuroblastomen und im Gefolge von Ganzkörperbestrahlungen beschrieben. [McMullen T 2009 EK III, Wilson SD 2011 EK IIa]. Das zeitliche Intervall liegt bei 20 – 40 Jahren. Insbesondere der Vergleich mit dem Rezidivrisiko eines Hyperparathyroidismus ist von Bedeutung. Patienten nach Kopf/Hals Bestrahlung haben ein deutlich erhöhtes Risiko eines Rezidivs im Vergleich zu nicht vorbestrahlten Patienten [Ippolito G 2007 EK III; Wilson SD 2011 EK IIa].

Pathophysiologie und Epidemiologie

Die Pathophysiologie wie Epidemiologie ist durch die geringen Fallzahlen bislang nicht sauber geklärt. Nach den verfügbaren Daten unterscheidet sich ein Hyperparathyreoidismus, welcher durch Bestrahlung ausgelöst wurde, nicht von den sporadischen Formen.

Diagnose und Therapie

Die klinische, biochemische wie bildgebende Abklärung folgt dem Standardvorgehen bei primärem Hyperparathyreoidismus. Eine Hyperkalzämie sollte die Messung des PTH Spiegels, der Ausscheidung von Kalzium im Urin und des Vitamin D-Spiegels auslösen. Eine Sonografie der Halsregion kann wie die Durchführung einer Sesta-MIBI-Szintigrafie für die Lokalisationsdiagnostik hilfreich sein. Leitlinien zur weiteren Abklärung sind von den Fachgesellschaften wie der DGKED e.V. und der amerikanischen Endocrine Society verfügbar [AWMF-Leitlinie 027/036 EK IV; Bilezikian JP 2009 EK IV].

Die Verdachtsdiagnose eines Hyperparathyreoidismus als Folge einer Bestrahlung der Kopf-/Halsregion gründet sich auf ein über die Norm erhöhtes Serumkalzium. Eine Kalziumbestimmung sollte daher regelmäßig in die Nachsorge von Patienten nach einer Krebserkrankung im Kindes- und Jugendalter mit Exposition des Kopf-/Halsbereiches eingeschlossen werden [Bilezikian 2009 EK IV]. Bei Nachweis einer Hyperkalzämie sollte Parathormon im Serum bestimmt werden. Ein inadäquat erhöhter oder hochnormaler Parathormonspiegel erhärtet die Diagnose eines Hyperparathyreoidismus. Die weitere Abklärung erfolgt nach den vorliegenden Leitlinien [Bilezikian 2009 EK IV]; Gesamt-Evidenz [EK IV], mehrheitlicher Konsens

B

Auch die Behandlung folgt den Richtlinien der Behandlung sporadischer Nebenschilddrüsenadenome. Im Vordergrund steht die chirurgische Beseitigung des Adenoms. Die Entwicklung des Kalziumkanalagonisten „Cinecalcet“ erlaubt seit kurzem auch eine medikamentöse Korrektur, welche sich insbesondere bei Multimorbidität des Patienten passager oder auf Dauer anbietet.

Nach erfolgreicher chirurgischer Korrektur sollte in jährlichen Abständen der Serumkalziumspiegel überprüft werden.

5.3 Literatur

Bilezikian JP, Khan AA, Potts JT Jr: Third International Workshop on the Management of Asymptomatic Primary Hyperthyroidism. Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: summary statement from the third international workshop. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009 Feb;94(2):335-9

Ippolito G, Palazzo FF, Sebag F, Henry JF: Long-term follow-up after parathyroidectomy for radiation-induced hyperparathyroidism. *Surgery.* 2007 Dec;142(6):819-22; discussion 822.e1. Erratum in: *Surgery.* 2008 Feb;143(2):302

McMullen T, Bodie G, Gill A, Ihre-Lundgren C, Shun A, Bergin M, Stevens G, Delbridge L: Hyperparathyroidism after irradiation for childhood malignancy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009 Mar 15;73(4):1164-8.

Wilson SD, Doffek KM, Wang TS, Krzywda EA, Evans DB, Yen TW: Primary hyperparathyroidism with a history of head and neck irradiation: the consequences of associated thyroid tumors. *Surgery.* 2011 Oct;150(4):869-77

6 Nebenniere

6.1 Nebennierenrinden (NNR)-Insuffizienz nach antineoplastischer Therapie

Eine primäre oder sekundäre Nebennierenrinden-(NNR)-Insuffizienz kommt bei Kindern nach antineoplastischer Therapie selten vor. Bei Erwachsenen, die im Kindes- und Jugendalter an einem Hirntumor behandelt wurden, fanden sich bis zu 19 % Veränderungen in der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenachse [Schmiegelow M 2003 EK IIa].

Eine *primäre NNR-Insuffizienz* kann bei neoplastischen Erkrankungen nur bei beidseitigem Organverlust (z.B. Tumorbefall bzw. operative Entfernung beider Nebennieren), durch direkte medikamentöse Zerstörung oder durch medikamentöse Hemmung der Steroidbiosynthese der Nebenniere auftreten. Bei einem Nebennierenrindenzarzinom wird primär die betroffene Nebenniere entfernt. Ist das Karzinom fortgeschritten, dann wird unter Umständen auch bei Kindern das Adrenolytikum Mitotan ((*o,p'*-DDD; *RS*)-1,1-Dichlor-2-(2-chlorphenyl)-2-(4-chlorphenyl)ethan; Lysodren®) in einer therapeutischen Dosis von 14-20 mg/l eingesetzt, wobei es zu einer Zerstörung der kontralateralen Nebenniere kommt [Cavlan D 2010 EK IV].

Ein weiteres Beispiel einer medikamentösen Hemmung der Steroidbiosynthese ist das Antimykotikum Ketoconazol, das Cytochrom P450 abhängige Enzyme und somit auch die Kortisolbiosynthese der Nebennierenrinde hemmt [Deuschle M 2003 EK IIb]. Die therapeutisch einseitige Entfernung einer Nebenniere bei einem Neuroblastom, Nebennierenrindentumor oder Phäochromozytom führt zu keiner dauerhaften Funktionseinschränkung, da das kontralaterale Organ die Funktion komplett übernimmt. Allerdings kommt es bei einem endokrin aktiven Nebennierentumor (z.B. Cushing-Syndrom) postoperativ nach Entfernung des Tumors zu einer sekundären Nebenniereninsuffizienz, da aufgrund der vermehrten Hormonproduktion des Tumors die Hypophysenfunktion supprimiert ist und somit die verbleibende Nebenniere vorübergehend nicht mehr adäquat stimuliert wird.

Nach einer Krebserkrankung im Kindes- und Jugendalter ist eine primäre Nebennierenrindeninsuffizienz extrem selten und kommt eigentlich nur nach einer medikamentösen Hemmung der Steroidbiosynthese vor [Cavlan D 2010 EK IV, Deuschle M 2003 EK IIB]. Dagegen stellt die zentrale Nebennierenrindeninsuffizienz eine Spätfolge nach Tumoroperation und/oder Strahlenexposition im Bereich der Hypothalamus- und Hypophysenregion dar und soll lebenslang regelmäßig anamnestisch erfragt und diagnostisch geklärt werden [Xu W 2004 EK IIa, Constine LS 1993 EK IIB, Schmiegelow M 2003 EK IIa, Patterson BC 2009 EK IIB]. Die betroffenen Patienten sollen regelmäßig endokrinologisch untersucht werden. In der Regel sind die klinischen Symptome der Nebennierenrindeninsuffizienz unspezifisch; Gesamt-Evidenz [EK IIB], mehrheitlicher Konsens

A

Eine zentrale (*sekundäre oder tertiäre*) *Nebennierenrindeninsuffizienz* kann bei neoplastischen Erkrankungen im Bereich von Hypothalamus und Hypophyse, nach Operation und/oder nach Strahlentherapie im Bereich von Hypothalamus und Hypophyse entstehen [Xu W 2004 EK IIa].

6.2 Risikofaktoren für eine zentrale Nebennierenrindeninsuffizienz

Als Risikofaktoren für eine zentrale Nebennierenrinden (NNR)-Insuffizienz müssen Tumore im Bereich Hypothalamus und Hypophyse und eine Radiatio der Hypothalamus-Hypophysen-Achse angesehen werden. Der Hypothalamus ist dabei strahlensensitiver als die Hypophyse, d.h. es kommt häufiger zu einem Ausfall der CRH-Sekretion als von ACTH, wobei insgesamt der Ausfall der CRH/ACTH-Sekretion eine lange Latenz hat. Hormonausfälle hängen auch von der Höhe der Strahlendosis und dem Alter der Kinder ab. Auch nach einer Hochdosis-Glukokortikoidtherapie kann es nach abruptem Absetzen der Medikation zu einer zentralen NNR-Insuffizienz kommen, da die Funktion der Hypophyse supprimiert ist.

6.2.1 Kraniale Bestrahlung

Eine kraniale Bestrahlung unter Einbeziehung der Hypothalamus-Hypophysen-Achse kann eine zentrale NNR-Insuffizienz induzieren. Eine wichtige Rolle spielt dabei die Höhe der Strahlendosis. Bei niedrigen Strahlendosen von 18-24 Gy fand sich in einem Nachbeobachtungszeitraum von 3 ½ bis 10 Jahren keine Insuffizienz [Crowne EC 1993 EK IIa], während Kinder, die mit höheren Dosen bestrahlt wurden, im selben Zeitraum bereits Veränderungen der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenachse zeigten [Constine LS 1993 EK III, Schmiegelow M 2006 EK Iib]. Bei einer systematischen Untersuchung der Nebennierenfunktion von 78 Patienten im Mittel 5,8 Jahre nach Ende der Tumortherapie, wurde bei 83% der Patienten, die mit einer Dosis von ≥ 40 Gy bestrahlt wurden, eine zentrale Nebenniereninsuffizienz gefunden [Patterson BC 2009 EK III].

6.2.2 Langzeit-Hochdosis-Steroidtherapie

Eine vorübergehende zentrale (sekundäre/tertiäre) Nebenniereninsuffizienz kann infolge einer Hochdosis-Steroidtherapie z.B. bei ALL-Therapie auftreten, bildet sich aber in der Regel innerhalb von Wochen bis Monaten vollständig zurück [Enaudi S 2008 EK III]. In der Regel werden die bioäquivalenten Glukokortikoide Prednison und Prednisolon verwendet. Eine Hemmung der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse liegt in der Regel vor, wenn der Patient eine Prednisondosis (oder äquivalente Dosis) von > 20 mg/Tag über mehr als 3 Wochen eingenommen hat oder wenn klinisch bereits Symptome eines Cushing-Syndroms vorliegen [Furst DE 2012 EK IV].

Die hochdosierte Steroiddauermedikation führt zur einer Suppression der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse mit Atrophie sowohl der ACTH-synthetisierenden Zellen der Hypophyse wie auch der Nebennierenrinde. Ein abruptes Absetzen der Steroide oder ein zu schnelles Ausschleichen kann in Stresssituationen daher zu einer Addison-Krise führen. Um diese Behandlungskomplikation zu verhindern ist ein langsames Ausschleichen der Steroidtherapie unerlässlich. Es gibt keinen einheitlichen Konsens über das optimale Vorgehen nach antineoplastischer Therapie im Kindes- und Jugendalter.

Wenn man sich nicht sicher ist, ob eine Hemmung der hypothalamo-hypophysären-Nebennierenrinden-Achse vorliegt, muss ein Funktionstest (z.B. ACTH-Test) durchgeführt werden. Dieser sollte auch am Ende des Ausschleichens der Therapie durchgeführt werden.

6.2.3 Dauer der Nachbeobachtung

Je länger die Nachbeobachtung von Patienten nach antineoplastischer Therapie dauert, desto häufiger finden sich auch Störungen der hypothalamo-hypophysären Nebennierenrindenfunktion. Studien mit einer Beobachtungsdauer von max. 12 Jahre konnten nur diskrete Veränderungen zeigen [Constine LS 1993 EK IIb, Livesey EA 1990 EK IIb, Spoudeas HA 2003 EK III], so dass sich schlussfolgern lässt, dass eine zentrale Nebennierenrindeninsuffizienz nach Hirntumorbehandlung und Schädelbestrahlung mit großer Latenz auftreten kann. Unterstrichen wird dieser Befund durch eine negative Korrelation zwischen Dauer des Nachbeobachtungszeitraums und einem maximalen Cortisolanstieg im Insulinhypoglykämie-Test (ITT). Je länger die Nachbeobachtungszeit war, desto niedriger waren auch die maximal stimulierten Cortisolwerte [Schmiegelow M 2003 EK IIa].

6.3 Klinik der zentralen Nebenniereninsuffizienz

Die Symptome sind insgesamt unspezifisch wie z.B. Müdigkeit, verminderte Leistungsfähigkeit, Verschlechterung der schulischen Leistungen, Infektanfälligkeit und/oder Neigung zu Hypoglykämien. Allerdings sollte durch die Anamnese bekannt sein, dass der Patient aufgrund eines Tumors und einer Tumortherapie im Bereich Hypothalamus-Hypophyse ein erhöhtes Risiko für eine NNR-Insuffizienz hat und daher im Verlauf regelmäßig Screening-Untersuchungen auf eine NNR-Insuffizienz notwendig sind. Die zentrale NNR-Insuffizienz ist häufig Teil einer globalen Hypophysenunterfunktion und somit auch mit Symptomen, die durch den Ausfall der anderen Hormone entstehen, vergesellschaftet. Eine zentrale NNR-Insuffizienz kann auch zu einer adrenalen Androgeninsuffizienz führen. So haben bis zu 45 % der erwachsenen Patienten nach Hirntumortherapie und Schädelbestrahlung bei normalen Cortisol-Konzentrationen einen Mangel an DHEAS. Diese Personen fallen klinisch durch verminderten Antrieb, schlechteres Gedächtnis und vermindertes Konzentrationsvermögen auf. Bei Erwachsenen nach einer Hirntumortherapie und Schädelbestrahlung im Kindes- und Jugendalter sollte auch DHEAS im Serum regelmäßig bestimmt werden, da niedrige Werte auf eine zentrale Nebennierenrinden-Insuffizienz hinweisen [Arlt W 1997 EK IIb].

6.4 Diagnostik der zentralen Nebennierenrindeninsuffizienz

Die Diskussion über den oder die optimalen Funktionstests und die optimale Reihenfolge der Tests wird bei der zentralen NNR-Insuffizienz noch immer geführt. Laborchemisch ist eine zentrale NNR-Insuffizienz bei Kindern schwierig zu diagnostizieren. Zum einen sind die Normalbereiche für die Hormone in den verwendeten Funktionstests nicht klar definiert und darüber hinaus werden unterschiedliche Tests (z.B. niedrig- oder hochdosierter ACTH-Test, Metopiron-Test, ITT, CRH-Test, Glukagon-Test) in der Diagnostik verwendet. Es gilt dabei der Grundsatz, dass die laborchemischen Ergebnisse immer kritisch betrachtet und hinterfragt werden müssen, insbesondere wenn als Test der standardisierte (hochdosierte) ACTH-Test verwendet wird. Aufgrund des Ansatzpunktes des ACTH-Tests am Endorgan Nebenniere gibt es kontroverse Diskussionen über seinen Stellenwert bei der Diagnostik einer zentralen NNR-Insuffizienz. Darüber hinaus wird im hochdosiertem ACTH-Test eine supraphysiologische Dosis mit 250 µg i.v. verwendet. Geht man davon aus, dass eine zentrale (tertiäre) NNR-Insuffizienz eine verminderte Stimulation der Nebenniere verursacht, muss man die Frage stellen, ob eine hohe ACTH-Dosis die Nebenniere nicht doch adäquat stimulieren kann und man deshalb mit diesem Test eine zentrale NNR-Insuffizienz übersieht. So fand sich bei 10 von 33 Patienten nach Hirntumorthherapie im standardisierten ACTH-Test und im Insulinhypoglykämie-Test (ITT) ein unterschiedliches Ergebnis mit einem pathologischen Cortisolanstieg im ITT und einem normalen Cortisolanstieg im ACTH-Test [Schmiegelow M 2003 EK IIa]. Daher wurde der niedrig-dosierte ACTH-Test mit 1 µg i.v. entwickelt, um Patienten mit zentraler NNR-Insuffizienz zu diagnostizieren. Bei Patienten nach Hirntumorthherapie wurde mit dem niedrig-dosierten ACTH-Test in 35 % der Fälle eine zentrale NNR-Insuffizienz und mit dem hochdosierten ACTH-Test nur in 11 % diagnostiziert [Patterson BC 2009 EK IIb]. Allerdings soll der niedrigdosierte ACTH-Test in 21 % der Fälle eine falsch positive Antwort liefern, also zu einer Überdiagnose führen.

In der Diagnostik wird als Goldstandard von vielen Autoren der ITT angesehen. Bei diesem Test ist allerdings zu berücksichtigen, dass er bei Kindern unter 2 Jahren nicht durchgeführt wird und zerebrale Krampfanfälle eine Kontraindikation darstellen. Da bei Kindern nach einer Hirntumorthherapie das Risiko für Krampfanfälle erhöht ist, muss der Einsatz dieses Tests gut überlegt sein. Des Weiteren ist die Durchführung des Tests personalintensiv und erfordert eine hohe ärztliche Kompetenz.

Als Alternative kann der Glucagon-Test angesehen werden, in dem sowohl die Wachstumshormon- als auch die ACTH-Sekretion stimuliert werden [Leong KS 2001 EK III]. Metopiron hemmt die adrenale 11 β -Hydroxylase, weshalb vermindert Cortisol gebildet wird und es bei Gesunden über den Feedback-Mechanismus zu einem Anstieg von Plasma-ACTH und konsekutiv von 11-Desoxycortisol und 11-Desoxycorticosteron kommt. Constine et al. konnten mit einem Metopiron-Test bei 35 % von insgesamt 32 Patienten innerhalb einer Nachbeobachtungszeit von 2–13 Jahren eine zentrale NNR-Insuffizienz nachweisen, während im ACTH- und CRH-Test Cortisol normal stimulierbar war [Constine LS 1993 EK Iib].

Als Screeningparameter wird eine morgendliche (8 Uhr) Cortisolbestimmung im Serum empfohlen [KKP, COG-LL EK IV]. In einer Metaanalyse wurde ein morgendlicher Cortisolspiegel von >365 nmol/L (>13 μ g/dl) als normal angesehen [Kazlauskaite R 2008 EK Ia]. Der Stellenwert dieser Empfehlung wird von einer anderen Arbeitsgruppe bezweifelt [Patterson BC 2009 EK Iib]. So hatten von 76 Patienten nach Hirntumorthherapie 71 % der Patienten niedrige morgendliche Cortisolspiegel <365 nmol/L, aber davon nur 39% der Patienten im niedrig-dosierten ACTH-Test keinen Cortisolanstieg.

Bei Patienten nach einer Krebserkrankung im Kindes- und Jugendalter, die eine Schädelbestrahlung > 40 Gy erhielten, sollte jährlich als Screeningtest eine morgendliche Cortisolbestimmung, und bei Unterschreiten eines Cortisolwertes von 13 μ g/dl ein niedrig-dosierter ACTH-Test durchgeführt werden [Patterson BC 2009 EK Iib]; Gesamt-Evidenz [EK Iib], Konsens

B

6.5 Therapie der zentralen Nebennierenrindeninsuffizienz

Mittel der Wahl ist die Therapie mit Hydrocortison bzw. von synthetischen Glukokortikoiden wie z.B. Prednisolon. Hydrocortison wird in einer Dosis von ca. 10 mg/m² KOF und Tag in zwei Einzeldosen oder bei Kindern in drei Einzeldosen mit morgendlich höherer Dosierung pro Tag aufgeteilt. Diese Dosis ist niedriger als bei einer Substitution bei Patienten mit primärer NNR-Insuffizienz (M. Addison). Bei Stress-Situationen - wie Trauma, Operation und Fieber - ist eine Erhöhung der Hydrocortisondosis zwingend erforderlich. Die Therapie mit Aldosteron (Fludrocortison) ist nicht notwendig. Die Patienten müssen einen Notfallausweis mit den entsprechenden Verhaltensregeln mit sich führen.

Die Therapie einer Nebennierenrindeninsuffizienz nach einer Krebserkrankung im Kindes- und Jugendalter soll aus einer Substitution mit einem Glukokortikoid (z.B. Hydrocortison 10 mg/m² Körperoberfläche/Tag; aufgeteilt in 2-3 Dosen) bestehen. In Stresssituationen (z.B. Operationen, Fieber und schwerere Infektionen) soll die orale Glukokortikoid-Dosis mindestens verdreifacht werden bzw. das Glukokortikoid rektal oder i.v. verabreicht werden. Die i.v. Gabe erfordert neben einer adäquaten Flüssigkeitszufuhr eine initiale Hydrocortisondosis von 100-150 mg/m²/24 Stunden. Die Patienten sollen einen Notfallausweis bekommen [KKP, Expertenkonsensus EK IV]; Gesamt-Evidenz [EK IV], mehrheitlicher Konsens

A

6.6 Literatur

- Arlt W, Hove U, Muller B, Reincke M, Berweiler U, Schwab F, Allolio B: Frequent and frequently overlooked: treatment-induced endocrine dysfunction in adult long-term survivors of primary brain tumors. *Neurology*.1997;49:498-506
- Cavlan D, Bharwani N, Grossman A: Androgen- and estrogen-secreting adrenal cancers. *Semin Oncol*.2010;37:638-648
- Constine LS, Woolf PD, Cann D, Mick G, McCormick K, Raubertas RF, Rubin P: Hypothalamic-pituitary dysfunction after radiation for brain tumors. *N Engl J Med*.1993;328:87-94
- Crowne EC, Wallace WH, Gibson S, Moore CM, White A, Shalet SM: Adrenocorticotrophin and cortisol secretion in children after low dose cranial irradiation. *Clin.Endocrinol.(Oxf)*1993; 39:297-305
- Deuschle M, Lecei O, Stalla GK, Landgraf R, Hamann B, Lederbogen F, Uhr M, Lupp P, Maras A, Colla M, et al.: Steroid synthesis inhibition with ketoconazole and its effect upon the regulation of the hypothalamus-pituitary-adrenal system in healthy humans. *Neuropsychopharmacology*.2003;28:379-383
- Einaudi S, Bertorello N, Masera N, Farinasso L, Barisone E, Rizzari C, Corrias A, Villa A, Riva F, Saracco P, et al.: Adrenal axis function after high-dose steroid therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr.Blood Cancer*.2008;50:537-541
- Furst DE, Saag KG: Glucocorticoid withdrawal. Topic 7983 Version 4.0
http://www.uptodate.com/contents/glucocorticoidwithdrawal?source=search_result&search=glucocorticoids&selectedTitle=4~150
- Kazlauskaite R, Evans AT, Villabona CV, Abdu TA, Ambrosi B, Atkinson AB, Choi CH, Clayton RN, Courtney CH, Gonc EN, et al.: Corticotropin tests for hypothalamic-pituitary- adrenal insufficiency: a metaanalysis. *J Clin Endocrinol Metab*.2008;93:4245-4253
- Leong KS, Walker AB, Martin I, Wile D, Wilding J, MacFarlane IA: An audit of 500 subcutaneous glucagon stimulation tests to assess growth hormone and ACTH secretion in patients with hypothalamic-pituitary disease. *Clin Endocrinol (Oxf)*.2001;54: 463-468
- Livesey EA, Hindmarsh PC, Brook CG, Whitton AC, Bloom HJ, Tobias JS, Godlee JN, Britton J: Endocrine disorders following treatment of childhood brain tumours. *Br J Cancer*.1990;61 :622-625
- Oberfield SE, Nirenberg A, Allen JC, Cohen H, Donahue B, Prasad V, Schiff R, Pang S, Ghavimi F, David R, et al.: Hypothalamic-pituitary-adrenal function following cranial irradiation. *Horm.Res*.1997;47:9-16
- Patterson BC, Truxillo L, Wasilewski-Masker K, Mertens AC, Meacham LR: Adrenal function testing in pediatric cancer survivors. *Pediatr Blood Cancer*.2009;53:1302-1307
- Schmiegelow M: Endocrinological late effects following radiotherapy and chemotherapy of childhood brain tumours. *Dan.Med.Bull*.2006;53:326-341

Schmiegelow M, Feldt-Rasmussen U, Rasmussen AK, Lange M, Poulsen HS , Muller J : Assessment of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis in patients treated with radiotherapy and chemotherapy for childhood brain tumor.J.Clin.Endocrinol.Metab.2003;88:3149-3154

Spoudeas HA, Charmandari E, Brook CG: Hypothalamo-pituitary-adrenal axis integrity after cranial irradiation for childhood posterior fossa tumours.Med Pediatr Oncol.2003;40:224-229

Vestergaard TR, Juul A, Lausten-Thomsen U, Lausen B, Hjalgrim H, Kvist TK, Andersen EW , Schmiegelow K: Duration of adrenal insufficiency during treatment for childhood acute lymphoblastic leukemia.J Pediatr Hematol Oncol.2011;33:442-449

Xu W, Janss A, Packer RJ, Phillips P, Goldwein J & Moshang T, Jr.: Endocrine outcome in children with medulloblastoma treated with 18 Gy of craniospinal radiation therapy.Neuro.-oncol.2004;6:113-118

7 Gonaden

7.1 Hypogonadismus und Infertilität nach antineoplastischer Therapie

Eines der wichtigsten Themen für Patienten nach einer Krebserkrankung im Kindes- und Jugendalter ist der Einfluss ihrer Erkrankung bzw. deren Behandlung auf die reproduktive Funktion und mögliche Auswirkungen auf die Gesundheit ihrer Nachkommen. Schädigungen der ovariellen oder testikulären Funktion folgen in der Häufigkeit der endokrinen Spätfolgen den Wachstumsstörungen und den Störungen der Schilddrüsenfunktion. Störungen der Pubertätsentwicklung und der Fertilität können durch eine Schädigung der Hypothalamus-Hypophysenregion (z.B. durch Tumorlokalisierung, kraniale Radiotherapie oder chirurgische Intervention), einer direkten ovariellen oder testikulären Schädigung (z. B. durch gonadotoxische Zytostatika oder lokalisierte Radiotherapie), oder auch als Folge einer Bestrahlung des Uterus auftreten.

Allen Patienten nach einer Krebserkrankung im Kindes- und Jugendalter sollte eine Fertilitätsberatung ermöglicht werden [Schmidt KT 2009 EK IV, Terenziani M 2009 EK III, van Beek RD 2007 EK IIa, Wallace WHB 2011 EK IV]; Gesamt-Evidenz [EK III], Konsens

B

7.2 Physiologie von Pubertätsentwicklung und Fertilität

7.2.1 Normale testikuläre Funktion

Die Hauptfunktionen des testikulären Gewebes sind die Spermatogenese und die Synthese androgen wirksamer Sexualsteroiden. Die Steuerung der Hodenfunktion erfolgt durch die Hypophysenvorderlappenhormone LH und FSH, deren Ausschüttung wiederum durch das hypothalamische GnRH (Gonadotropin Releasing Hormone) kontrolliert wird. Der Ort der Spermatogenese ist das Keimzellepithel, das die Samenkanälchen auskleidet und aus verschiedenen Typen männlicher Keimzellen sowie den die Spermatogenese unterstützenden Sertoli-Zellen besteht.

Das für die Spermatogenese essentielle Testosteron wird als Hauptprodukt der Steroidogenese des Hodens in den Leydig-Zellen synthetisiert. Neben den endokrinen Wirkungen des Testosterons nach Ausschüttung in den Blutstrom, wirkt das Testosteron parakrin synergistisch mit FSH auf die Sertoli-Zellfunktion.

Testosteron und (das ebenfalls im Hoden synthetisierte Inhibin) wirken im Rahmen eines negativen feedbacks auf die Ausschüttung der hypothalamischen und hypophysären Hormone. Die präpubertäre Phase ist keine Ruhephase der Hodenentwicklung. Auch bei präpubertären Jungen können einzelne Gonadotropin-Pulse nachgewiesen werden, die vermutlich eine abortive Spermatogenese in dem noch unreifen Keimzellepithel auslösen können [Wu FC 1996 EK IIb, Chemes HE 2001 EK IV, Kelnar CJ 2002 EK III].

Die Pubertätsentwicklung wird durch eine verstärkte GnRH-Ausschüttung und eine konsekutiv verstärkte, pulsatile Ausschüttung von LH und FSH ausgelöst. Wichtigster klinischer Befund der beginnenden Pubertätsentwicklung beim Jungen ist das Erreichen eines Hodenvolumens $\geq 3\text{ml}$. Dieses wird nach den Daten der Zürcher Longitudinalstudie im Mittel mit 11,8 Jahren (10,0-13,6) erreicht. Schambehaarung tritt bei Jungen im Mittel mit 12,2 Jahren auf (8,5-15,9), der Pubertätswachstumsspur setzt ca. 2,5 Jahre nach Beginn der Pubertätsentwicklung ein. Die mittlere Zeitdauer von Beginn bis Abschluss der männlichen Pubertätsentwicklung liegt bei 3,5 Jahren. Definitionsgemäß liegt eine vorzeitige Pubertätsentwicklung (Pubertas praecox) bei Jungen vor, wenn das Stadium der Genitalentwicklung G2 nach Tanner und Marshall vor einem Alter von 9 Jahren erreicht wird. Eine verzögerte Pubertätsentwicklung (Pubertas tarda) bei Jungen liegt dann vor, wenn jenseits eines chronologischen Alters von 14 Jahren keine Zeichen der Pubertätsentwicklung vorhanden sind. Ebenso ist von einer verzögerten Pubertät auszugehen, wenn die Zeitdauer vom Beginn der Pubertätsentwicklung bis zum Erreichen von PH5/G5 mehr als 5,5 Jahre beträgt bzw. ein Stillstand der Pubertätsentwicklung von mehr als 18 Monaten vorliegt.

7.2.2 Normale ovarielle Funktion

Die Oogenese aus primitiven Keimzellen des Dottersacks erreicht nach einem Gestationsalter von ca. 5 Monaten einen Pool von 6-7 Millionen Follikeln. Diese Urfollikel bestehen aus einer primären Oozyte, die von einer einzelnen Schicht Spindelzellen umgeben ist. Zum Zeitpunkt der Geburt ist die Zahl der Urfollikel bereits durch ständige Apoptose auf 2-4 Millionen

reduziert, eine weitere Abnahme auf ca. 400.000 findet bis zur Menarche statt und erreicht ca. 1000 zum Zeitpunkt der Menopause.

Der Beginn der weiblichen Pubertät ist durch den Beginn der Brustentwicklung (Tanner B2, Thelarche) gekennzeichnet, die in der Regel in einem Altersbereich von 8,5 Jahren bis 13,3 Jahren (mittleres Alter 10,9 Jahre) beginnt. Das Auftreten von Schambehaarung geht der Brustentwicklung häufig voraus (mittleres Alter 10,4 Jahre (7,4-13,4), kann jedoch auch isoliert im Sinne einer prämaturen Pubarche auftreten.

Erhöhte Amplitude, Frequenz und Dauer der Gonadotropinsekretion führen zu einer harmonischen pubertären Progression, mit einer durchschnittlichen Dauer von 2,2 Jahren bis zur Menarche (bei B3 oder B4) und einem mittleren Alter zum Menarchezeitpunkt von 13,4 Jahren (11,2-15,6). Die Dauer der weiblichen Pubertät von beginnender Brustentwicklung bis zum Erreichen eines erwachsenen Phänotyps (B5, PH5) beträgt im Mittel 3,1 Jahre (mittleres Alter 14,0 Jahre). Im ersten Jahr nach der Menarche findet während des Menstruationszyklus oft kein Eisprung statt. Ovulationszyklen, und damit verbunden potentielle Fertilität, können gelegentlich bei Mädchen auftreten, deren Sexualentwicklung noch nicht ganz ausgereift ist. Beginnende Brustentwicklung vor einem Alter von 8 Jahren mit konsekutivem Fortschreiten definiert die vorzeitige Pubertätsentwicklung beim Mädchen. Die vorzeitige Pubertätsentwicklung benötigt ebenso eine unmittelbare weiterführende endokrinologische Abklärung, wie die Verzögerung des Beginns der weiblichen Pubertät mit fehlenden Zeichen der Pubertätsentwicklung nach einem Alter von 13,5 Jahren. Auch bei Mädchen sollte das Zeitintervall für das Durchlaufen der Pubertätsentwicklung nicht länger als 5 Jahre betragen und die Progression der Pubertätsentwicklung nicht länger als 18 Monate sistieren.

7.3 Störungen der Pubertätsentwicklung, Hypogonadismus und beeinträchtigte Fertilität nach einer Schädelbestrahlung

Eine Strahlenexposition der Hypothalamus-Hypophysenregion im Kindes- und Jugendalter kann sowohl zu einer vorzeitigen Pubertätsentwicklung (Pubertas praecox), als auch zu einer verzögerten oder ausbleibenden Pubertätsentwicklung führen.

7.3.1 Vorzeitige Pubertätsentwicklung nach einer Schädelbestrahlung

Eine Schädelbestrahlung im Kindes- und Jugendalter ist sowohl im Bereich niedriger (18-35 Gy), als auch im Bereich höherer Dosierungen (>35 Gy) mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten einer vorzeitigen Pubertätsentwicklung assoziiert. Mögliche Ursache hierfür ist der Ausfall inhibierender kortikaler Signale auf den GnRH-Pulsgenerator [Constine LC 1993, Oberfield SE 1996, jeweils EK IIB; Chow EJ 2008, Armstrong GT 2009, jeweils EK IIa]. Besondere Risikofaktoren für das Auftreten einer Pubertas praecox nach Strahlenexposition der Hypothalamus-Hypophysenregion sind weibliches Geschlecht, ein jüngeres Alter zum Bestrahlungszeitpunkt, sowie ein höherer Body Mass Index (BMI) [Ogilvy-Stuart AL 1995 EK III, Oberfield SE 1996 EK IIB].

Daten der CCSS-Studie zeigen bei weiblichen Überlebenden eines Hirntumors, die eine Bestrahlung der Hypothalamus-Hypophysenregion erhielten, eine deutlich höhere Häufigkeit eines frühen Menarchealters (<10 Jahre) als bei gesunden Geschwisterkindern [Armstrong GT 2009 EK IIa].

Während sich bei Mädchen eine vorzeitige Pubertätsentwicklung durch das Auftreten der Thelarche vor einem Alter von 8 Jahren in der Regel klinisch eindeutig feststellen lässt, so ist das Hodenvolumen bei Jungen nach einer Krebserkrankung möglicherweise kein zuverlässiger Indikator einer Pubertas praecox. Eine direkte Schädigung des Keimzellepithels durch Bestrahlung oder gonadotoxische Zytostatika kann zu einer deutlichen Reduktion des Hodenvolumens und somit zu einem für das bereits erreichte Stadium der Pubertätsentwicklung zu geringen Hodenvolumen führen. Somit empfiehlt es sich, neben der klinischen Beurteilung des Pubertätsstadiums immer auch den Verlauf der Körperhöhenentwicklung im Hinblick auf eine mögliche Akzeleration der Wachstumsgeschwindigkeit zu betrachten. Bei Kindern, die zusätzlich von einem Wachstumshormonmangel betroffen sind, kann die mit einer Pubertas praecox verknüpfte Wachstumsbeschleunigung eine normale Wachstumsgeschwindigkeit vortäuschen. Der vorzeitige Anstieg der Ausschüttung gonadaler

Steroide führt nicht nur zu einer Erhöhung der Wachstumsgeschwindigkeit, sondern gleichzeitig auch zu einer Beschleunigung der Skelettreifung, die schließlich zu einem vorzeitigen Verschluss der Epiphysenfugen und somit häufig zu einer deutlichen Einschränkung der Endgröße führt. Dieser Effekt addiert sich im ungünstigen Fall zu einer bereits vorbestehenden Störung des Körperhöhenwachstums (bestrahlungsinduzierter Wachstumshormonmangel, radiogene Schädigung des Wirbelkörperwachstums).

Die frühzeitige Diagnosestellung einer zentralen Pubertas praecox und Einleitung einer Therapie mit einer GnRH-Agonisten, führt bei Kindern und Jugendlichen nach einer Krebserkrankung zu einer deutlichen Verbesserung der Erwachsenengröße, insbesondere dann, wenn ein gleichzeitig bestehender Wachstumshormonmangel ebenfalls adäquat therapiert wird [Gleeson HK 2003 EK Iib].

Präpubertäre Patienten, die eine Strahlenexposition des Schädels >18 Gy erhielten, sollen bis zu einem Alter von 8 Jahren (Mädchen) bzw. von 9 Jahren (Jungen) in mindestens halbjährlichen Intervallen auf klinische Anzeichen einer vorzeitigen Pubertätsentwicklung untersucht werden [Armstrong GT 2009 EK IIa, Chow EJ 2007/2008 EK IIa/IIa, Clayton PE 1989 EK IIa, Davies HA 1995 EK Iib). Hierzu sollen Körperhöhe, Körpergewicht sowie die Pubertätsstadien nach Tanner (bei Jungen zusätzlich die Hodenvolumina mittels vergleichender Palpation mit dem Prader Orchidometer) erhoben werden. Anschließend sollen diese Untersuchungen in mindestens jährlichen Intervallen bis zum Abschluß der Pubertätsentwicklung fortgeführt werden. Bei klinischen Zeichen der vorzeitigen Pubertätsentwicklung soll die weitere Diagnostik (Bestimmung von LH, FSH, Östradiol/ Testosteron, Skeletalter, Sonographie des Inneren Genitales) sowie ggfs. die Einleitung und Steuerung einer pubertätsbremsenden Therapie gemäß der Leitlinie „Pubertas praecox (AWMF-Register Nr. 027/026 EK IV) durch den pädiatrischen Endokrinologen erfolgen [Mills JL 1997 EK Iib , Greenfield DM 2007 EK IIa, Holm K 1999 EK IIa, Larsen EC 2003 EK IIa]; Gesamt-Evidenz [EK IIa], Konsens

A

7.3.2 Hypogonadotroper Hypogonadismus nach einer Schädelbestrahlung

Eine insuffiziente Gonadotropinsekretion nach Strahlenexposition der Hypothalamus-Hypophysenregion tritt deutlich seltener auf als ein Wachstumshormonmangel und wird in der Regel erst ab höheren Strahlendosen beobachtet [Sklar CA 1995 EK Iib, Relander T 2000 EK Iib, Byrne J 2004 EK IIa, Armstrong GT 2009 EK IIa, Green DM 2009 EK IIa].

Klinisch äußert sich der Gonadotropinmangel als Ausbleiben oder Arrest der Pubertätsentwicklung, oder auch als primäre oder sekundäre Amenorrhoe. Daten der CCSS-Studie zeigen bei weiblichen Überlebenden einer Hirntumorerkrankung im Kindes- und Jugendalter, dass insbesondere hohe Strahlendosen (>50 Gy), ein höheres Alter zum Behandlungszeitpunkt (>10 Jahre), sowie die Diagnose eines Medulloblastoms Risikofaktoren für die Entwicklung eines hypogonadotropen Hypogonadismus sind.

Bei männlichen Patienten nach einer Krebserkrankung im Kindes- und Jugendalter, die eine Strahlenexposition des Schädels >40 Gy erhielten, sollen bis zum Abschluss der Pubertätsentwicklung die Pubertätsstadien nach Tanner und die Hodenvolumina mittels vergleichender Palpation mit dem Prader Orchidometer in mindestens jährlichen Intervallen erhoben werden [Martin I 2009 EK IIa, Nadagopal R 2006 EK IV]. Bei allen Patienten soll mindestens vor Therapiebeginn sowie im Alter von 14 Jahren eine Bestimmung von LH, FSH und Testosteron erfolgen [Couto-Silva AC 2001 K IIa, Martin I 2009 EK IIa, Mitchell RT 2009 EK IV, Nadagopal R 2006 EK IV]. Weitere Laborkontrollen und Diagnostik sollen in enger Absprache mit dem (pädiatrischen) Endokrinologen bei verzögertem Eintritt der Pubertätsentwicklung bzw. klinischen Symptomen eines Testosteronmangels erfolgen [Howell S 2005 EK IV]. Hierzu sollen alle Patienten jährlich lebenslang zu Libido und sexueller Funktion anmnestisch befragt werden [Marquis A 2010 EK IIa, Schmiegelow M 2001 EK IIb]; Gesamt-Evidenz [EK IIa-IV], mehrheitlicher Konsens

A

Bei weiblichen Patienten nach einer Krebserkrankung im Kindes- und Jugendalter, die eine Strahlenexposition des Schädels >40 Gy erhielten, soll bis zum Abschluss der Pubertätsentwicklung die Pubertätsstadien nach Tanner (B, PH) und das Menarchealter in mindestens jährlichen Intervallen erhoben werden. Bei allen Patientinnen soll mindestens vor Beginn der onkologischen Therapie sowie im Alter von 13 Jahren eine Bestimmung von LH, FSH und Östradiol erfolgen. Weitere Laborkontrollen und Diagnostik sollen in enger Absprache mit dem (pädiatrischen) Endokrinologen bei verzögertem Eintritt der Pubertätsentwicklung bzw. klinischen Symptomen einer Ovarialinsuffizienz erfolgen [Larsen EC 2003 EK IIa]. Hierzu sollen alle Patientinnen jährlich lebenslang zu Zyklusstörungen (unregelmäßige Menses, primäre oder sekundäre Amenorrhoe), Libido und sexueller Funktion befragt werden [Mills JL 1997 EK IIb, Chow EJ 2008 EK IIa]; Gesamt-Evidenz [EK IIa-IIb], mehrheitlicher Konsens

A

Die Therapie des hypogonadotropen Hypogonadismus nach Schädelbestrahlung soll bei Mädchen und Jungen durch einen pädiatrischen Endokrinologen gemäß der Leitlinie „Pubertas tarda und Hypogonadismus“ [AWMF-Register Nr. 027/025 EK IV] erfolgen; Gesamt-Evidenz [EK IV], Konsens

A

Die Wahrscheinlichkeit einer Schwangerschaft ist nicht nur nach einer höheren Strahlenexposition von Hypothalamus- und Hypophysenregion herabgesetzt [Green DM 2009 EK IIa]. Bereits nach niedrigeren Bestrahlungsdosen (18-24 Gy) werden eine herabgesetzte LH-Ausschüttung und ein abgeschwächter LH-Anstieg mit nachfolgend verkürzter Luteal-phase beobachtet, die ursächlich für eine verringerte Fertilität sein könnten [Bath LE 2001 EK IIa, Byrne J 2004 EK IIa, Green DM 2011 EK IIb].

Weibliche Patienten, die eine Strahlenexposition des Schädels >18 Gy erhielten, sollten über die Möglichkeit einer beeinträchtigten Fertilität (Abschwächung der LH-Ausschüttung, Verkürzung der Lutealphase) aufgeklärt werden [Bath LE 2001 EK IIa, Green DM 2011 EK IIb]; Gesamt-Evidenz [EK IIa-IIb], mehrheitlicher Konsens

B

7.4 Hypogonadismus und Infertilität nach antineoplastischer Therapie

7.4.1 Auswirkungen der antineoplastischen Chemotherapie auf die testikuläre Funktion

Das Keimzellepithel der Hoden ist deutlich vulnerabler gegenüber den Effekten gonadotoxischer Zytostatika als die Leydigzellen [Gerres L 1998 EK III]. Eine Keimzellfunktion mit nachfolgender Infertilität ist häufig mit einem geringen Hodenvolumen, erhöhten FSH-Werten und niedrigen Inhibin B-Werten im Serum assoziiert [Lewis K 2009 EK IV, van Beek RD 2007 EK IIa, van Casteren NJ 2009 EK IIa]. Dennoch ersetzen diese klinischen und laborchemischen Marker nicht das Spermogramm, das immer Grundlage für eine Fertilitätsberatung sein sollte [Andreu JAL 2000 EK IIa, Kenney LB 2001 EK III].

Junge erwachsene Überlebende einer Krebserkrankung im Kindes- und Jugendalter weisen in 40 bis 60% der Fälle eine beeinträchtigte Fertilität auf. Entgegen früherer Annahmen haben ein jüngeres Alter bzw. ein präpubertärer Entwicklungsstand zum Therapiezeitpunkt in der Regel keinen schützenden Effekt vor späterer Infertilität [Kenney EB 2001 EK IIb, Kelnar CJ 2002 EK III].

Eine Kryokonservierung von Spermien sollte allen Jungen, bei denen die Pubertätsentwicklung begonnen hat, vor dem Beginn einer potentiell gonadotoxischen onkologischen Therapie angeboten werden. Nach Abschluss der onkologischen Therapie sowie im Verlauf der Nachsorge sollte dem Patienten eine wiederholte Durchführung eines Spermiogramms ermöglicht werden, da es zu einer Erholung der Spermatogenese bis zu 10 Jahre nach Therapieende kommen kann [Muller J 2000 EK IIa, Hudson MM 2010 EK IV, van Casteren NJ 2007 EK I Ib, Kliesch S 1996 EK IIa, Mitchell RT 2009 EK IV]; Gesamt-Evidenz [EK III], mehrheitlicher Konsens

B

Eine mögliche zukünftige Option des Fertilitätserhaltes bei präpubertären Jungen stellt die Kryokonservierung von vor dem Beginn einer gonadotoxischen Therapie entnommenen Hodengewebes dar. Aufgrund des experimentellen Charakters der hierzu derzeit verfügbaren Techniken, erscheint eine Anwendung der Kryokonservierung präpubertären Hodengewebes nur im Rahmen von klinischen Studien gerechtfertigt [Wyns C 2010 EK IV].

Die höchste Gonadotoxizität weisen Zytostatika aus der Stoffgruppe der Alkylantien auf, jedoch können auch andere Substanzen die Hodenfunktion beeinträchtigen (Tabelle 5). Neben dem Zytostatikum ist die kumulative Gesamtdosis, die Höhe der Einzeldosis sowie evtl. auch das Alter des Patienten zum Therapiezeitpunkt bedeutsam für das Ausmaß der testikulären Schädigung [Howell SJ 2005 EK IV, Byrne J 2004 EK IIa, Meistrich ML 2009 EK IV].

Oligospermie, Azoospermie und Infertilität treten mit einer hohen Wahrscheinlichkeit z. B. nach Cyclophosphamid-Dosen $>20 \text{ g/m}^2$ auf, während bei vielen Patienten, die mit niedrigeren Dosen von bis zu $7,5\text{-}10 \text{ g/m}^2$ behandelt wurden, die Spermatogenese unbeeinträchtigt bleibt [Relander T 2000 EK I Ib, Kenney EB 2001 EK I Ib]. Ebenso beeinträchtigt das Procarbazin, das eine wesentliche Rolle in der Therapie des M. Hodgkin spielt, dosisabhängig die spätere Fertilität. Gleiche Beobachtungen gelten für die Kombination verschiedener alkylierender Substanzen [Grigg AP 2000 EK I Ib, Anserini P 2002 EK III]. Je höher die Gesamtalkylantiendosis im Kindes- und Jugendalter, desto geringer ist die Wahrscheinlichkeit, im Erwachsenenalter eine Schwangerschaft zu zeugen [Green DM 2010 EK I Ib].

Tab.5: Testikuläre Toxizität verschiedener Zytostatika (nach Brämwig J 2008)

Testikuläre Toxizität verschiedener Zytostatika		
<u>hohes Risiko</u>		
	Alkylantien	
		Mechlorethamin
		Cyclophosphamid
		Ifosfamid
		BCNU ¹ , CCNU ²
		Chlorambucil
		Busulfan
	Procarbazin	
<u>mittleres Risiko</u>		
	Cisplatin	
	Cytosinarabinosid	
	Doxorubicin	
	Daunorubicin	
	Methotrexat	
<u>geringes Risiko</u>		
	Vincristin	
	Vinblastin	
	Prednison	
	5-Mercaptopurin	

¹ 1,3-bis(2-chloroethyl)-1-Nitrosoharnstoff (Carmustin)² N-(2-chloroethyl)-N'-cyclohexyl-N-Nitrosoharnstoff (Lomustin)

Die Leydigzellfunktion ist in der Regel nach alleiniger Chemotherapie nicht beeinträchtigt. Nach sehr hohen Dosen gonadotoxischer Chemotherapie erscheint eine milde/subklinische Leydigzellinsuffizienz möglich [Gerl A 2001 EK IIa, Howell SJ 2001 EK IV].

Bei männlichen Patienten, die eine Chemotherapie mit Alkylantien (z.B. Cyclophosphamid, Busulfan), Schwermetallen (z.B. Cisplatin) oder nichtklassischen Alkylatoren (z.B. Procarbazin, Dacarbazin, Temozolomid) erhielten, sollen bis zum Abschluss der Pubertätsentwicklung die Pubertätsstadium nach Tanner (B, PH) und die Hodenvolumina mittels vergleichender Palpation mit dem Prader Orchidometer in mindestens jährlichen Intervallen erhoben werden. Bei allen Patienten soll mindestens vor Therapiebeginn sowie im Alter von 14 Jahren eine Bestimmung von LH, FSH und Testosteron erfolgen. Weitere Laborkontrollen und Diagnostik sollen in Absprache mit dem (pädiatrischen) Endokrinologen bei verzögertem Eintritt der Pubertätsentwicklung bzw. klinischen Symptomen eines Testosteronmangels erfolgen. Hierzu sollen alle Patienten jährlich lebenslang zu Libido und sexueller Funktion befragt werden [Gerl A 2001 EK IIa, Howell SJ 2005 EK IV, Kenney LB 2001 EK IIb, Somali M 2005 EK III , Williams D 2008 EK IIb]; Gesamt-Evidenz [EK IIb], mehrheitlicher Konsens

A

7.4.2 Auswirkungen der Radiotherapie auf die testikuläre Funktion

Bei männlichen Patienten können bereits niedrige Bestrahlungsdosen von 0,1 Gy die Spermatogenese beeinträchtigen. Nach Dosen von 1-2 Gy wird häufig eine Erholung der Spermatogenese beobachtet, während eine Erholung nach Dosen von mehr als 2-3 Gy selten ist [Meistrich ML 1997 EK IV, Howell SJ 2005 EK IV].

Eine Erholung der Spermatogenese ist – in Abhängigkeit von der applizierten Dosis – auch im längerfristigen Verlauf, d.h. auch nach mehreren Jahren möglich [Howell SJ 2005 EK IV]. Eine Beeinträchtigung der Keimzellfunktion findet sich bei fast allen männlichen Patienten nach Ganzkörperbestrahlung (TBI) [Leiper AD 1987 EK III, Sanders JE 1996 EK IIb] mit nur geringen Erholungsraten der Spermatogenese (<20% nach TBI mit 9-10 Gy) auch im längerfristigen Verlauf [Socie G 2003 EK IV]. Eine Störung der Leydigzellfunktion wird erst nach höheren Bestrahlungsdosen (>20 Gy bei präpubertären Jungen bzw. >30 Gy bei erwachsenen Patienten) beobachtet [Shalet SM 1989 EK IIa].

Männliche Patienten, die im Kindes- und Jugendalter eine Strahlenexposition des Hodens entweder im Rahmen einer direkten Hodenbestrahlung oder einer abdominellen Bestrahlung <20 Gy erhalten, sollen über das mit steigender Dosis ansteigende Risiko einer permanenten Azoospermie (insbesondere bei einer Strahlendosis >6 Gy) aufgeklärt werden. Allen Patienten sollte im Verlauf der Nachsorge eine wiederholte Durchführung eines Spermio-gramms empfohlen werden, da es zu einer Erholung der Spermatogenese auch im langfristigen Verlauf nach Therapieende kommen kann [Howell SJ 2005 EK IIa, Rovo A 2006 EK IIa, Sklar CA 1999 EK IV, Sklar CA 1990 EK IIa, Simon B 2005 EK IV, Wallace WHB 2003 EK IIb, Waring AB 2000 EK IV]; Gesamt-Evidenz [EK III], mehrheitlicher Konsens

A

Bei männlichen Patienten, die im Kindes- und Jugendalter eine Strahlenexposition des Hodens entweder im Rahmen einer direkten Hodenbestrahlung oder einer abdominellen Bestrahlung >20 Gy erhielten, sollen bis zum Abschluss der Pubertätsentwicklung die Pubertätsstadien nach Tanner und die Hodenvolumina mittels vergleichender Palpation mit dem Prader Orchidometer) in mindestens jährlichen Intervallen erhoben werden. Bei allen Patienten soll mindestens vor Therapiebeginn sowie im Alter von 14 Jahren eine Bestimmung von LH, FSH, Testosteron, Prolaktin und Inhibin B erfolgen. Weitere Laborkontrollen und Diagnostik sollen in Absprache mit dem (pädiatrischen) Endokrinologen bei verzögertem Eintritt der Pubertätsentwicklung bzw. klinischen Symptomen eines Testosteronmangels erfolgen. Hierzu sollen alle Patienten jährlich lebenslang zu Libido und sexueller Funktion befragt werden [Wallace WHB 2003 EK Iib, Waring AB 2000 EK IV]; Gesamt-Evidenz [EK Iib-IV], mehrheitlicher Konsens

A

Störungen der Spermatogenese finden sich bei jugendlichen und erwachsenen Patienten mit einer Krebserkrankung häufig bereits vor Behandlungsbeginn. So liegt die berichtete Prävalenz einer Störung der Spermatogenese bei Patienten mit M. Hodgkin bei bis zu 70 %. Mögliche begünstigende Faktoren sind neben direkten Effekten der Erkrankung (z.B. Infiltration, Zytokine) möglicherweise auch Schmerz, Fieber und Katabolie [Rueffer U 2001 EK Iib, Wallace WHB 2005 EK IIa].

Männliche Patienten mit einer Krebserkrankung im Kindes- und Jugendalter sollten darüber aufgeklärt werden, daß eine durch die Grunderkrankung bedingte Störung der Spermatogenese bereits vor Beginn der onkologischen Therapie bestehen kann [Rueffer U 2001 EK Iib, Wallace WH 2005 EK IIa]; Gesamt-Evidenz [EK IIa-IIb], Konsens

B

7.4.3 Auswirkungen der Chemotherapie auf die ovarielle Funktion

Die steroidhormonproduzierenden Zellen und die Oozyten sind funktionell und strukturell in den ovariellen Follikeln verbunden. Dies bedeutet, dass im Falle einer ovariellen Schädigung sowohl Fertilität als auch die Produktion der Sexualsteroiden gleichzeitig betroffen sind [Sklar CA 1999 EK IV]. Eine Ovarialinsuffizienz als Folge antineoplastischer Therapie kann sich entweder früh, d.h. während oder kurz nach Beendigung der Behandlung als sog. akute Ovarialinsuffizienz, oder als vorzeitige Menopause (definiert als Menopause vor einem Alter von 40 Jahren) manifestieren [Chemaitilly W 2006 EK Iib, Sklar CA 2006 EK IIa]. In einer Auswertung der CCSS lag die Inzidenz der akuten Ovarialinsuffizienz bei 6,3% [Chemaitilly W 2006 EK Iib]. Ebenfalls in der CCSS-Kohorte betrug die kumulative Inzidenz der vorzeitigen Menopause 8% und lag somit zehnmal höher als bei gesunden Geschwisterkontrollen.

Die ovarielle Schädigung durch gonadotoxische Zytostatika ist abhängig von der Art der eingesetzten Zytostatika (s. a. Tabelle 6), der kumulativen Dosis sowie vom Alter der Patientin zum Therapiezeitpunkt. Bedingt durch die größere follikuläre Reserve sind die Ovarien präpubertärer Mädchen resistenter gegenüber zytostatikavermittelter toxischer Effekte als die Ovarien älterer bzw. erwachsener Patientinnen [Whitehead E 1983 EK III, Carr BR 1992 EK IV, Grigg AP 2000 EK Iib, Chemaitilly W 2006 EK Iib]. Dennoch sind die Ovarien präpubertärer Mädchen nicht vollständig geschützt. Insbesondere hohe Dosen von alkylierenden Substanzen verursachen auch bei jungen Mädchen eine Ovarialinsuffizienz [Rivkees SA 1988 EK IV, Wallace WHB 1989 EK Iib, Chemaitilly W 2006 EK Iib, de Bruin ML 2008 EK Iib].

In der CCSS-Studie waren ein höheres Alter zum Behandlungszeitpunkt, eine Therapie mit Procarbazin in jedem Alter und eine Therapie mit Cyclophosphamid in der Altersgruppe von 13 bis 20 Jahren unabhängige Risikofaktoren für eine akute Ovarialinsuffizienz [Chemaitilly W 2010 EK IV].

Tab.6: Ovarielle Toxizität verschiedener Zytostatika (nach Brämwig J 2008)

Ovarielle Toxizität verschiedener Zytostatika		
<u>hohes Risiko</u>		
	Alkylantien	
		Mechlorethamin
		Cyclophosphamid
		Chlorambucil
		Ifosfamid
		Busulfan
	Procarbazin	
<u>mittleres Risiko</u>		
	Cisplatin	
	Cytosinarabinosid	
	Doxorubicin	
	VP-16 ¹	
	Carmustin, Lomustin	
	Vinblastin	
<u>geringes Risiko</u>		
	Vincristin	
	Methotrexat	
	Prednison	
	5-Mercaptopurin	

¹ Etoposid

Die Kombination hoch dosierter alkylirender Substanzen, wie sie häufig im Rahmen der Konditionierung vor Stammzelltransplantation eingesetzt wird, birgt ein besonders hohes Risiko für die Entwicklung einer Ovarialinsuffizienz sowohl bei präpubertären als auch bei postpubertären Patientinnen [Michel G 1997 EK IIb]. Die Chancen für eine Erholung der ovariellen Funktion sind insbesondere dann gering, wenn zusätzlich eine Ganzkörperbestrahlung eingesetzt wird [Sanders JE 1996 EK IIa]. Bei der überwiegenden Mehrheit der Patientinnen, die eine reguläre Kombinationschemotherapie erhalten, erholt sich die ovarielle Funktion in der Regel nur kurze Zeit nach Beendigung der Therapie. Dennoch zeigen histologische Untersuchungen ovariellen Gewebes sowohl bei präpubertären als auch bei pubertären Patientinnen nach einer Chemotherapie eine herabgesetzte Follikelzahl sowie eine Hemmung des Follikelwachstums im Vergleich zu gesunden Kontrollen [Larsen E 2003 EK IIa]. Dieser Befund erklärt, warum ein Teil der Patientinnen, bei denen es zunächst zu einer Erholung der ovariellen Funktion gekommen ist, im längeren Verlauf von einer vorzeitigen Menopause betroffen sind [Byrne J 1992 EK IIa, Papadakis V 1999 EK IIb, Sklar CA 2006 EK IIa].

Bei weiblichen Patienten, die eine Chemotherapie mit Alkylantien (z.B. Cyclophosphamid, Busulfan), Schwermetallen (z.B. Cisplatin) oder nichtklassischen Alkylatoren (z.B. Procarbazin, Dacarbazin, Temozolomid) erhielten, soll bis zum Abschluß der Pubertätsentwicklung das Pubertätsstadium nach Tanner in mindestens jährlichen Intervallen erhoben werden. Bei allen Patientinnen soll mindestens vor Beginn der onkologischen Therapie sowie im Alter von 13 Jahren eine Bestimmung von LH, FSH und Östradiol erfolgen. Weitere Laborkontrollen und Diagnostik sollen in enger Absprache mit dem (pädiatrischen) Endokrinologen bei verzögertem Eintritt der Pubertätsentwicklung bzw. klinischen Symptomen einer Ovarialinsuffizienz erfolgen. Hierzu sollen alle Patientinnen jährlich lebenslang zu Zyklusstörungen (unregelmäßige Menses, primäre oder sekundäre Amenorrhoe), Libido und sexueller Funktion anamnestic befragt werden (Chemaitilly W 2006 EK IIa, De Bruin 2008 EK IIb); Gesamt-Evidenz [EK IIa-IIb], mehrheitlicher Konsens

A

7.4.4 Auswirkungen der Radiotherapie auf die ovarielle Funktion

Patientinnen, die eine Bestrahlung des Abdomens, des Beckens oder der Wirbelsäule erhalten, haben ein deutlich erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Ovarialinsuffizienz, insbesondere dann, wenn die Ovarien direkt im Bestrahlungsfeld liegen [Horning SJ 1981 EK III, Clayton PE 1989 EK IIa, Wallace WH 1989 EK IIb, Sklar CA 2006 EK IIa, Chow EJ 2008 EK IIa]. Wird hingegen vor Bestrahlungsbeginn eine operative Verlagerung der Ovarien (Ovaropexie) aus dem Bestrahlungsfeld vorgenommen, so kann die ovarielle Funktion bei der Mehrheit der Patientinnen im Kindes- und Jugendalter erhalten werden [Horning SJ 1981 EK III, Thibaud E 1992 EK III, Sklar CA 1999 EK IV]. Die LD 50 menschlicher Oozyten liegt unterhalb von 2 Gy (Wallace WHB 2003 EK IIb).

Die Sensibilität gegenüber den schädigenden Effekten einer Strahlentherapie nimmt mit ansteigendem Alter zu. Während bei älteren Frauen (>40 Jahre) bereits eine Dosis von 6 Gy ein irreversibles Ovarialversagen verursacht, so tritt dieses bei Patientinnen im Kindes- und Jugendalter in der Regel erst nach Dosen im Bereich von 10 bis 20 Gy auf [Wallace WHB 1989 EK IIb, Thibaud E 1992 EK III]. In der CCSS-Studie waren ovarielle Bestrahlungsdosen >20 Gy mit der höchsten Wahrscheinlichkeit (70%) für eine akute Ovarialinsuffizienz assoziiert, mit einem noch höheren Risiko für zum Behandlungszeitpunkt ältere Patientinnen (>13 Jahre) [Chemaitilly W 2006 EK IIb]. Gleiche Beobachtungen gelten für die Exposition zu einer fraktionierten Ganzkörperbestrahlung (TBI). Während bis zu 50% der zum Zeitpunkt der TBI präpubertären Mädchen einen spontanen Pubertätseintritt und eine zeitgerechte Menarche erreichen, so entwickeln mehr als 90% der zum Zeitpunkt der TBI älteren (>10 Jahre) Mädchen eine Ovarialinsuffizienz [Sarafoglou K 1997 EK IIb, Sanders JE 1996 EK IIa, Matsumoto M 1999 EK IIb].

Bei weiblichen Patienten, die im Kindes- und Jugendalter eine Strahlenexposition der Ovarien erhielten, soll bis zum Abschluss der Pubertätsentwicklung die Pubertätsstadien nach Tanner in mindestens jährlichen Intervallen erhoben werden. Bei allen Patientinnen soll mindestens vor Beginn der onkologischen Therapie sowie im Alter von 13 Jahren eine Bestimmung von LH, FSH, Östradiol, Inhibin B und AMH erfolgen. Weitere Laborkontrollen und Diagnostik sollen in enger Absprache mit dem (pädiatrischen) Endokrinologen bei verzögertem Eintritt der Pubertätsentwicklung bzw. klinischen Symptomen einer Ovarialinsuffizienz erfolgen. Hierzu sollen alle Patientinnen jährlich lebenslang zu Zyklusstörungen (unregelmäßige Menses, primäre oder sekundäre Amenorrhoe), Libido und sexueller Funktion anamnestisch befragt werden. [Wallace WH 2005 EK IIa, Wallace WH 1989 EK IIb, Sanders JE 1996 EK IIa]; Gesamt-Evidenz [EK IIb], mehrheitlicher Konsens

A

7.4.5 Fertilität und Fertilitätsprotektion bei Mädchen

Gonadotoxische Chemotherapie und Strahlenexposition der Ovarien sind unabhängige Risikofaktoren für eine ovarielle Dysfunktion. Dies bedeutet, dass im Falle der Kombination z.B. einer abdominalen Radiatio mit einer Alkylantientherapie, eine Ovarialinsuffizienz bereits nach niedrigeren Strahlendosen auftreten kann. Die kumulative Inzidenz einer vorzeitigen Menopause bei Patientinnen, die eine abdominale Bestrahlung und eine Therapie mit Alkylantien erhalten hatten, lag in der CCSS-Kohorte bei ca. 30% [Sklar CA 2006 EK IIa]. Bereits geringe ovarielle Strahlendosen und/oder ansteigende Dosierungen alkylierender Substanzen vermindern die Wahrscheinlichkeit einer späteren Schwangerschaft.

Patientinnen nach einer Krebserkrankung im Kindes- und Jugendalter mit klinischen oder laborchemischen Zeichen einer beeinträchtigten Fertilität sollten eine spezialisierte reproduktionsmedizinische Untersuchung erhalten, da diese von assistierten reproduktionsmedizinischen Verfahren (ART) profitieren können [Bath LE 1999 EK IIa, Howell S 2005 EK IV, Thomson AB 2002 EK IIa]; Gesamt-Evidenz [EK III], Konsens

B

Patientinnen nach Krebserkrankung im Kindes- und Jugendalter, die eine potentiell gonadotoxische Therapie erhielten, sollen über das Risiko einer akuten Ovarialinsuffizienz bzw. einer vorzeitigen Menopause und ein somit möglicherweise deutlich verkürztes Zeitfenster zur Erfüllung eines Kinderwunsches aufgeklärt werden [Byrne J 1992 EK IIa, Chiarelli AM 1999 EK IIb]; Gesamt-Evidenz [EK IIa-IIb], Konsens

A

Es besteht nach den vorliegenden Daten kein erhöhtes Risiko für eine angeborene Fehlbildungen bei Nachkommen, die Rate von Kindern, die „small for gestational age“ geboren werden ist jedoch erhöht [Green DM 2009 EK IIa].

Kryopräservierung ovariellen Gewebes

Zur Fertilitätserhaltung wird bei erwachsenen Patientinnen in zunehmendem Maße die laparoskopische Entnahme ovariellen Gewebes mit anschließender Kryopräservierung vor Beginn potentiell gonadotoxischer Therapien eingesetzt [Guideline of Practice Committees of the American Society for Reproductive Medicine/Society for Assisted Reproductive Technology 2012 EK IV]. Publierte Fallserien zum Einsatz dieser Strategie bei jugendlichen Mädchen und jungen Frauen zeigen, daß die eingesetzten chirurgischen Techniken sicher einsetzbar sind und in der Regel zu keiner Verzögerung des Beginns der antineoplastischen Therapie führen. Die Kryopräservierung ovariellen Gewebes bei Patientinnen im Kindes- und Jugendalter ist derzeit als experimenteller Ansatz zur Fertilitätsprotektion zu bewerten und sollte nur bei Patientinnen mit hohem Risiko für die Entwicklung einer vorzeitigen Ovarialinsuffizienz erwogen werden [Jadoul P 2010 EK IV, Anderson RA 2008 EK III]. Entsprechende Eingriffe bei Patientinnen im Kindes- und Jugendalter sollten nur an Behandlungszentren mit ausgewiesener Expertise und nur im Rahmen klinischer Studien durchgeführt werden.

Neben den publizierten Berichten zu erfolgreichen Schwangerschaften bei erwachsenen Frauen nach Reimplantation von Ovargewebe existieren derzeit keine Daten zu den Erfolgsaussichten für eine spätere Schwangerschaft bei Entnahme und Kryopräservierung von Ovargewebe bei präpubertären Mädchen [Wallace WH 2012 EK IV].

GnRH-Analoga

Studien zum Einsatz von GnRH-Analoga zur Fertilitätsprotektion über eine Suppression der ovariellen Aktivität zeigten bei erwachsenen Frauen uneinheitliche Ergebnisse, Studiendaten zum erfolgreichen Einsatz von GnRH-Analoga zur Fertilitätsprotektion bei Patientinnen im Kindes- und Jugendalter fehlen derzeit [von Wolff M 2011 EK IV, Del Mastro L 2011 EK IIb, Gerber B 2011 EK IIa].

Operative Transposition der Ovarien

Case reports und kleine Fallserien von erwachsenen Patientinnen, die eine operative Transposition der Ovarien aus dem Bestrahlungsfeld z.B. vor einer geplanten Bestrahlung des kleinen Beckens erhielten, berichten über hohe Erhaltungsraten der ovariellen Funktion bei jedoch sehr heterogenen und z.T. nur kurzfristigen Nachbeobachtungszeiträumen [Lee SJ 2006, Bisharah M 2003, von Wolff M 2011; jeweils EK IV]. Aussagekräftige Studiendaten zum Einsatz der ovariellen Transposition bei Patientinnen im Kindes- und Jugendalter liegen nicht vor.

7.4.6 Auswirkungen der Radiotherapie auf die uterine Funktion

Das Risiko für eine Schädigung des Uterus nach Bestrahlung des Abdomens, des Beckens oder nach TBI ist dosisabhängig. Deutliche Funktionseinschränkungen des Uterus wurden nach Dosen >14 Gy bei konventioneller Bestrahlung und bereits nach geringeren Dosen nach TBI beschrieben [Bath LE 1999 EK IIa, Larsen CE 2004 EK IIa]. Die Radiotherapie verursacht eine wahrscheinlich irreversible Schädigung der uterinen Gefäßversorgung und beeinträchtigt die muskuläre Elastizität. Das Uterusvolumen ist deutlich vermindert und das Endometrium häufig nicht vollständig ausgebildet. Die Verminderung des Uterusvolumens ist umso ausgeprägter, je jünger das Alter der Patientin zum Behandlungszeitpunkt [Bath LE 1999 EK IIa, Larsen CE 2004 EK IIa, Critchley HOD 2005 EK IV]. Einzelne Behandlungsversuche mit hochdosierter Östrogensubstitution zur Verbesserung der uterinen Funktionen zeigten keinen Erfolg [Larsen CE 2004 EK IIa]. Die radiogene Schädigung des Uterus ist ein Risikofaktor für spätere Schwangerschaften. Das Risiko für Aborte, Frühgeburtlichkeit und ein niedriges Geburtsgewicht ist erhöht [Green DM 2002 EK IIb, Signorello LB 2006 EK IIa].

Patientinnen, die im Kindes- und Jugendalter eine Strahlenexposition des kleinen Beckens erhielten, sollen über das Risiko einer vaskulären Insuffizienz des Uterus und den damit verbundenen Risiken (ausbleibende Regelblutung, Abort, Frühgeburtlichkeit, niedriges Geburtsgewicht) aufgeklärt werden. Diesen Patientinnen soll nach Abschluss der Pubertätsentwicklung eine gynäkologische Ultraschalluntersuchung zur Beurteilung des Uterus angeboten werden. Im Falle einer Schwangerschaft sollen Patientinnen nach Strahlenexposition des Uterus im Kindes- und Jugendalter, eine engmaschige geburtshilfliche Betreuung im Sinne einer Risikoschwangerschaft erhalten [Bath LE 1999 EK IIa, Larsen CE 2004 EK IIa)]; Gesamt-Evidenz [EK IIa], Konsens

A

7.5 Literatur

Anderson RA, Wallace WH, Baird DT: Ovarian cryopreservation for fertility preservation: indications and outcomes. *Reproduction*. 2008;136(6):681-9

Andreu JAL, Fernandez PJ, Tortajada JF, Navarro I, Rodriguez-Ineba A, Antonio P, Muro MD, Romeu A: Persistent altered spermatogenesis in long-term childhood cancer survivors. *Pediatric Hematology and Oncology*. 2000;17: 21–30

Anserini P, Chiodi S, Spinelli S, Costa M, Conte N, Copello F, Bacigalupo A: Semen analysis following allogeneic bone marrow transplantation. Additional data for evidence-based counselling. *Bone Marrow Transplantation*. 2002;30:447–451

Armstrong GT, Whitton JA, Gajjar A, Kun LE, Chow EJ, Stovall M, Leisenring W, Robison LL, Sklar CA: Abnormal timing of menarche in survivors of central nervous system tumors. A report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Cancer*. 2009;115:2562–2570

AWMF-Register Nr. 027/025: Pubertas tarda und Hypogonadismus, <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/027-025.html>

AWMF-Register Nr. 027/026: Pubertas praecox, <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/027-026.html>

Bath LE, Critchley HOD, Chambers SE, Anderson RA, Kelnar CJ, Wallace WH: Ovarian and uterine characteristics after total body irradiation in childhood and adolescence: response to sex steroid replacement. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 1999;106:1265–1272

Bath LE, Anderson RA, Critchley HOD, Kelnar CJ, Wallace WH: Hypothalamic–pituitary–ovarian dysfunction after prepubertal chemotherapy and cranial irradiation for acute leukaemia. *Human Reproduction*. 2001;16:1838–1844

Byrne J, Fears TR, Gail MH, Pee D, Connelly RR, Austin DF, Holmes GF, Holmes FF, Latourette HB, Meigs JW et al.: Early menopause in longterm survivors of cancer during adolescence. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 1992;166:788–793

Byrne J, Fears TR, Mills JL, Zeltzer LK, Sklar C, Meadows AT, Reaman GH, Robison LL : Fertility of long-term male survivors of acute lymphoblastic leukemia diagnosed during childhood. *Pediatric Blood & Cancer*. 2004;42:364–372

Brämwig J. Hypogonadismus nach Tumorthherapie. In: Ranke MB, Dörr HG (Hrsg.): *Hypogonadismus in der Adoleszenz – Therapien zur Optimierung von Feminisierung, Maskulinisierung und Wachstum* 2008:107-113 ISBN:978-3-937524-67-2

Carr BR: Disorders of the ovary and the reproductive tract. 1992: In *Williams Textbook of Endocrinology*, vol 8, pp 733–798. Eds JD Wilson, DW Foster. Philadelphia: W.B. Saunders.

Chemaitilly W, Mertens AC, Mitby P, Whitton J, Stovall M, Yasui Y, Robison LL, Sklar CA: Acute ovarian failure in the childhood cancer survivor study. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2006;91:1723–1728

Chemaitilly W, Sklar CA: Endocrine complications in long-term survivors of childhood cancers. *Endocr Relat Cancer*. 2010 Jun 3;17(3):R141-59

Chemes HE: Infancy is not a quiescent period of testicular development. *Int J Androl*. 2001 Feb;24(1):2-7

Chiarelli AM, Marrett LD, Darlington G. Early menopause and infertility in females after treatment for childhood cancer diagnosed in 1964-1988 in Ontario, Canada. *Am J Epidemiol*. 1999 Aug 1;150(3):245-54

Chow EJ, Friedman DL, Yasui Y, Whitton JA, Stovall M, Robison LL, Sklar CA: Timing of menarche among survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Pediatric Blood & Cancer*. 2008;50:854-858

Chow EJ, Friedman DL, Yasui Y, Whitton JA, Stovall M, Robison LL, Sklar CA: Decreased adult height in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Pediatr*. 2007 Apr;150(4):370-5, 375.e1.

Clayton PE, Shalet SM, Price DA, Jones PH: Ovarian function following chemotherapy for childhood brain tumours. *Medical and Pediatric Oncology*. 1989;17:92-96

Constine LS, Woolf PD, Cann D, Mick G, McCormick K, Raubertas RF, Rubin P: Hypothalamic-pituitary dysfunction after radiation for brain tumors. *New England Journal of Medicine*. 1993;328 87-94

Couto-Silva AC, Trivin C, Thibaud E, Esperou H, Michon J, Brauner R: Factors affecting gonadal function after bone marrow transplantation during childhood. *Bone Marrow Transplant*. 2001 Jul;28(1):67-75.

Critchley HOD, Wallace WHB: Impact of Cancer Treatment on Uterine Function. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2005;34:64-68

Davies HA, Didcock E, Didi M, Ogilvy-Stuart A, Wales JK, Shalet SM: Growth, puberty and obesity after treatment for leukaemia. *Acta Paediatr Suppl*. 1995;411: 45-50

De Bruin ML, Huisbrink J, Hauptmann M, et al.: Treatment-related risk factors for premature menopause following Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2008;111:101-108

Del Mastro L, Boni L, Michelotti A, Gamucci T, Olmeo N, Gori S, et al.: Effect of the gonadotropin-releasing hormone analogue triptorelin on the occurrence of chemotherapy-induced early menopause in premenopausal women with breast cancer: a randomized trial. *Jama*. 2011;306(3):269-76.

Gerber B, von Minckwitz G, Stehle H, Reimer T, Felberbaum R, Maass N, et al.: Effect of luteinizing hormone-releasing hormone agonist on ovarian function after modern adjuvant breast cancer chemotherapy: the GBG 37 ZORO study. *J Clin Oncol* 2011;29(17):2334-41.

Green DM, Whitton JA, Stovall M, Mertens AC, Donaldson SS, Ruymann FB, Pendergrass TW, Robison LL: Pregnancy outcome of female survivors of childhood cancer: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2002; 187:1070-1080

Green DM, Kawashima T, Stovall M, Leisenring W, Sklar CA, Mertens AC, Donaldson SA, Byrne J, Robison LL: Fertility of female survivors of childhood cancer: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Journal of Clinical Oncology*. 2009;27:2677-2685

Green DM, Kawashima T, Stovall M, Leisenring W, Sklar CA, Mertens AC, Donaldson SS, Byrne J, Robison LL: Fertility of male survivors of childhood cancer: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol.* 2010 Jan 10;28(2):332-9

Green DM, Nolan VG, Kawashima T, Stovall M, Donaldson SS, Srivastava D, Leisenring W, Robison LL, Sklar CA: Decreased fertility among female childhood cancer survivors who received 22-27 Gy hypothalamic/pituitary irradiation: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Fertil Steril.* 2011 May;95(6):1922-7

Greenfield DM, Walters SJ, Coleman RE, Hancock BW, Eastell R, Davies HA, Snowden JA, Derogatis L, Shalet SM, Ross RJ: Prevalence and consequences of androgen deficiency in young male cancer survivors in a controlled cross-sectional study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007 Sep;92(9):3476-82

Gerres L, Brämwig JH, Schlegel W, Jürgens H, Schellong G: The effects of etoposide on testicular function in boys treated for Hodgkin's disease. *Cancer.* 1998 Nov 15;83(10):2217-22

Gerl A, Muhl bayer D, Hansmann G, Mraz W, Hiddemann W: The impact of chemotherapy on Leydig cell function in long term survivors of germ cell tumors. *Cancer.* 2001;91:1297-1303

Gleeson HK, Stoeter R, Ogilvy-Stuart AL, Gattamaneni HR, Brennan BM, Shalet SM: Improvements in final height over 25 years in growth hormone (GH)-deficient childhood survivors of brain tumours receiving GH replacement. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* 2003;88:3682-3689

Grigg AP, McLachlan R, Zajac J, Szer J: Reproductive status in long-term bone marrow transplant survivors receiving busulfan-cyclophosphamide (120mg/kg). *Bone Marrow Transplantation.* 2000;26:1089-1095

Holm K, Nysom K, Brocks V, Hertz H, Jacobsen N, Muller J: Ultrasound B-mode changes in the uterus and ovaries and Doppler changes in the uterus after total body irradiation and allogeneic bone marrow transplantation in childhood. *Bone Marrow Transplantation.* 1999;23: 259-263

Horning SJ, Hoppe RT, Kaplan HS, Rosenberg SA: Female reproductive potential after treatment for Hodgkin's disease. *N Engl J Med.* 1981 Jun 4;304(23):1377-82

Hudson MM: Reproductive outcomes for survivors of childhood cancer. *Obstet Gynecol.* 2010 Nov;116(5):1171-83

Howell SJ, Shalet SM: Spermatogenesis After Cancer Treatment: damage and Recovery. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2005;3412-17

Howell SJ, Radford JA, Adams JE, Smets EMA, Wartburton R, Shalet SM: Randomized placebo-controlled trial of testosterone replacement in men with mild Leydig cell insufficiency following cytotoxic chemotherapy. *Clinical Endocrinology.* 2001;55(3):315-324

Jadoul P, Dolmans MM, Donnez J.: Fertility preservation in girls during childhood: is it feasible, efficient and safe and to whom should it be proposed? *Hum Reprod Update.* 2010;16(6):617-30

Kelnar CJ, McKinnell C, Walker M, Morris KD, Wallace WH, Saunders PT, Fraser HM, Sharpe RM: Testicular changes during infantile 'quiescence' in the marmoset and their gonadotrophin dependence: a model for investigating susceptibility of the prepubertal human testis to cancer therapy? *Hum Reprod.* 2002 May;17(5):1367-78

Kenney LB, Laufer MR, Grant FD, Grier H, Diller L: High risk of infertility and long term gonadal damage in males treated with high dose cyclophosphamide for sarcoma during childhood. *Cancer*.2001;91:613–621

Kliesch S, Behre HM, Jürgens H, Nieschlag E: Cryopreservation of semen from adolescent patients with malignancies. *Med Pediatr Oncol*. 1996 Jan;26(1):20-7

Larsen E, Muller J, Schmiegelow K, Rechnitzer C, Andersen AN: Reduced ovarian function in long-term survivors of radiation and chemotherapy-treated childhood cancer. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*.2003;88:5307–5314

Larsen EC, Schmiegelow K, Rechnitzer C, Loft A, Muller J, Andersen AN: Radiotherapy at a young age reduces uterine volume of childhood cancer survivors. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*.2004;83:96–102

Lee SJ, Schover LR, Partridge AH, Patrizio P, Wallace WH, Haggerty K, et al.: American Society of Clinical Oncology recommendations on fertility preservation in cancer patients. *J Clin Oncol* .2006;24(18):2917-31

Leiper AD, Stanhope R, Kitching P, Chessells JM: Precocious and premature puberty associated with treatment of acute lymphoblastic leukaemia. *Arch Dis Child*.1987;62:1107-12

Lewis K, Lee PA: Endocrinology of male puberty. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity*.2009;16:5–9

Marquis A, Kuehni CE, Strippoli MP, Kühne T, Brazzola P; Swiss Pediatric Oncology Group: Sperm analysis of patients after successful treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia with chemotherapy. *Pediatr Blood Cancer*. 2010 Jul 15;55(1):208-10

Matsumoto M, Shinohara O, Ishiguro H, Shimizu T, Hattori K, Ichikawa M, Yabe H, Kubota C, Yabe M, Kato S: Ovarian function after bone marrow transplantation performed before menarche. *Archives of Disease in Childhood*.1999;80:452–454

Meistrich ML, Vassilopoulou-Sellin R, Lipshultz LI: Gonadal dysfunction. 1997. In *Cancer: Principles and Practice of Oncology*, vol 5, pp 2758–2773.

Meistrich ML: Male gonadal toxicity. *Pediatr Blood Cancer*.2009;Aug;53(2):261-6

Mills JL, Fears TR, Robison LL, Nicholson HS, Sklar CA, Byrne J: Menarche in a cohort of 188 long-term survivors of acute lymphoblastic leukemia. *J Pediatr*.1997 Oct;131(4):598-602

Michel G, Socie G, Gebhard F, Bernaudin F, Thuret I, Vannier JP, Demeocq F, Leverger G, Pico JL, Rubie H et al.: Late effects of allogeneic bone marrow transplantation for children with acute myeloblastic leukemia in first complete remission: the impact of conditioning regimen without total-body irradiation – a report from the Société Française de Greffe de Moelle. *Journal of Clinical Oncology*.1997;15:2238–2246

Mitchell RT, Saunders PT, Sharpe RM, Kelnar CJ, Wallace WH: Male fertility and strategies for fertility preservation following childhood cancer treatment. *Endocr Dev*.2009;15:101-34

Muller J, Sonksen J, Sommer P, et al: Cryopreservation of semen from pubertal boys with cancer. *Med Pediatr Oncol*.2000;34:191-194

Nandagopal R, Laverdière C, Mulrooney D, Hudson MM, Meacham L: Endocrine late effects of childhood cancer therapy: a report from the Children's Oncology Group. *Horm Res*. 2008;69(2):65-74. Epub 2007 Dec 5

Oberfield SE, Soranno D, Nirenberg A, Heller G, Allen JC, David R, Levine LS, Sklar CA: Age at the onset of puberty following high-dose central nervous system radiation therapy. *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine*.1996;150:589–592

Ogilvy-Stuart AL, Shalet SM: Growth and puberty after growth hormone treatment after irradiation for brain tumours. *Archives of Disease in Childhood*.1995;73:141–146

Papadakis V, Vlachopapadopoulou E, Van Syckle K, Ganshaw L, Kalmanti M, Tan C, Sklar C : Gonadal function in young patients successfully treated for Hodgkin's disease. *Medical and Pediatric Oncology*.1999;32:366–372

Relander T, Gavallin-Stahl E, Garwicz S, Olsson AM, Willen M: Gonadal and sexual function in men treated for childhood cancer.*Medical and Pediatric Oncology*.2000;35:52–63

Rivkees SA, Crawford JD: The relationship of gonadal activity and chemotherapy-induced gonadal damage.*Journal of the American Medical Association*.1988;259:2123–2125

Rovó A, Tichelli A, Passweg JR, Heim D, Meyer-Monard S, Holzgreve W, Gratwohl A, De Geyter C: Spermatogenesis in long-term survivors after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation is associated with age, time interval since transplantation, and apparently absence of chronic GvHD. *Blood*. 2006 Aug 1;108(3):1100-5. Epub 2006 Mar 16

Rueffer U, Breuer K, Josting A, Lathan B, Sieber M, Manzke O, Grotenhermen FJ, Tesch H, Bredenfeld H, Koch P, Nisters-Backes H, Wolf J, Engert A, Diehl V: Male gonadal dysfunction in patients with Hodgkin's disease prior to treatment.*Ann Oncol*.2001 Sep;12(9):1307-11

Sanders JE, Hawley J, Levy W, Gooley T, Buckner CD, Deeg HJ, Doney K, Storb R, Sullivan K, Witherspoon R et al.: Pregnancies following high-dose cyclophosphamide with or without high-dose busulfan or total-body irradiation and bone marrow transplantation.*Blood*.1996; 87:3045–3052

Sarafoglou K, Boulad F, Gillio A, Sklar C: Gonadal function after bone marrow transplantation for acute leukemia during childhood.*Journal of Pediatrics*.1997;130:210–216

Schmidt KT, Larsen EC, Andersen CY, Andersen AN: Risk of ovarian failure and fertility preserving methods in girls and adolescents with a malignant disease. *BJOG*. 2010 Jan;117(2):163-74

Schmiegelow M, Lassen S, Poulsen HS, Schmiegelow K, Hertz H, Andersson AM, Skakkebaek NE, Müller J: Gonadal status in male survivors following childhood brain tumors.*J Clin Endocrinol Metab*.2001 Jun;86(6):2446-52

Shalet SM, Tsatsoulis A, Whitehead E, Read G: Vulnerability of the human Leydig cell to radiation damage is dependent upon age. *Journal of Endocrinology*.1989;120:161–165

Sklar CA, Robison LL, Nesbit ME, Sather HN, Meadows AT, Ortega JA, Kim TH, Hammond GD: Effects of radiation on testicular function in long-term survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: a report from the Children Cancer Study Group. *J Clin Oncol*. 1990 Dec;8(12):1981-7

Sklar CA, Constine LS: Chronic neuro-endocrinological sequelae of radiation therapy. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*.1995;31:1113–1120
Sklar CA: Reproductive physiology and treatment-related loss of sex-hormone production. *Medical and Pediatric Oncology*.1999;33:2–8

Sklar CA, Mertens AC, Mitby P, Whitton J, Stovall M, Kasper C, Mulder J, Green D, Nicholson HS, Yasui Y et al.: Premature menopause in survivors of childhood cancer: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Journal of the National Cancer Institute*. 2006;98:890–896

Socié G, Salooja N, Cohen A, Rovelli A, Carreras E, Locasciulli A, Korthof E, Weis J, Levy V, Tichelli A: Late Effects Working Party of the European Study Group for Blood and Marrow Transplantation. Nonmalignant late effects after allogeneic stem cell transplantation. *Blood*. 2003 May 1;101(9):3373-85

Somali M, Mpatakoias V, Avramides A, Sakellari I, Kaloyannidis P, Smias C, Anagnostopoulos A, Kourtis A, Rousso D, Panidis D, Vagenakis A: Function of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis in long-term survivors of hematopoietic stem cell transplantation for hematological diseases. *Gynecol Endocrinol*. 2005 Jul;21(1):18-26.

Signorello LB, Cohen SS, Bosetti C, et al.: Female survivors of childhood cancer: preterm birth and low birth weight among their children. *J Natl Cancer Inst*. 2006; 98: 1453-1461

Simon B, Lee SJ, Partridge AH, Runowicz CD: Preserving fertility after cancer. *CA Cancer J Clin*. 2005 Jul-Aug;55(4):211-28; quiz 263-4. Review

Terenziani M, Piva L, Meazza C, Gandola L, Cefalo G, Merola M: Oophoropexy: a relevant role in preservation of ovarian function after pelvic irradiation. *Fertil Steril*. 2009 Mar;91(3):935.e15-6

The Practice Committees of the American Society for Reproductive Medicine and the Society for Assisted Reproductive Technology: Mature oocyte cryopreservation: a guideline. *Fertil Steril* 2012; 99:37-43.

Thibaud E, Ramirez M, Brauner R, Flamant F, Zucker JM, Fekete C, Rappaport R: Preservation of ovarian function by ovarian transposition performed before pelvic irradiation in childhood. *Journal of Pediatrics*. 1992;12:880–884

Thomson AB, Critchley HOD, Kelnar CJ, Wallace WH: Late reproductive sequelae following treatment of childhood cancer and options for fertility preservation. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2002;16:311-334

Van Beek RD, van den Heuvel-Eibrink MM, Laven JS, et al.: Anti-Mullerian hormone is a sensitive serum marker for gonadal function in women treated for Hodgkin's lymphoma during childhood. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92:3869-3874

Van Casteren NJ, van der Linden GH, Hakvoort-Cammel FG, Hählen K, Dohle GR, van den Heuvel-Eibrink MM: Effect of childhood cancer treatment on fertility markers in adult male long-term survivors. *Pediatr Blood Cancer*. 2009 Jan;52(1):108-12

Van Casteren NJ, Dohle GR, Romijn JC, de Muinck Keizer-Schrama SM, Weber RF, van den Heuvel-Eibrink MM: Semen cryopreservation in pubertal boys before gonadotoxic treatment and the role of endocrinologic evaluation in predicting sperm yield. *Fertil Steril*. 2008 Oct;90(4):1119-25. Epub 2007 Oct 1

Wallace WH, Shalet SM, Crowne EC, Morris-Jones PH, Gattamaneni HR, Price DA: Gonadal dysfunction due to cis-platinum. *Medical and Pediatric Oncology*. 1989a;17:409–413

Wallace WH, Critchley HO, Anderson RA.: Optimizing reproductive outcome in children and young people with cancer. *J Clin Oncol* 2012;30(1):3-5.

Wallace WHB, Shalet SM, Crown EC, Morris-Jones PH, Gattamaneni HRT: Ovarian failure following abdominal irradiation in childhood: natural history and prognosis. *Clinical Oncology*. 1989b;1:75–79

Wallace WH, Thomson AB, Kelsey TW: The radiosensitivity of the human oocyte. *Hum Reprod*. 2003;18:117-121

Wallace WH, Anderson RA, Irvine DS: Fertility preservation for young patients with cancer: who is at risk and what can be offered?. *Lancet Oncol*. 2005;6:209-218

Wallace WH. Oncofertility and preservation of reproductive capacity in children and young adults. *Cancer*. 2011 May 15;117(10 Suppl):2301-10

Waring AB, Wallace WH. Subfertility following treatment for childhood cancer. *Hosp Med*. 2000 Aug;61(8):550-7.

Whitehead E, Shalet SM, Blackledge G, Todd I, Crowther D, Beardwell CG: The effect of combination chemotherapy on ovarian function in women treated for Hodgkin's disease. *Cancer*. 1983;52:988-993

Williams D, Crofton PM, Levitt G: Does ifosfamide affect gonadal function? *Pediatr Blood Cancer*. 2008 Feb;50(2):347-51

Wu FC, Butler GE, Kelnar CJ, Huhtaniemi I, Veldhuis JD: Ontogeny of pulsatile gonadotropin releasing hormone secretion from midchildhood, through puberty, to adulthood in the human male: a study using deconvolution analysis and an ultrasensitive immunofluorometric assay. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996 May;81(5):1798-805

Wyns C, Curaba M, Vanabelle B, Langendonck A, Donnez J: Options for fertility preservation in prepubertal boys. *Hum. Reprod. Update*. 2010;16 (3): 312-328

8 Adipositas und kardiovaskuläres Risiko

8.1 Adipositas und kardiovaskuläres Risiko nach Krebserkrankungen

Übergewicht und Adipositas treten als häufige Spätfolge einer Krebserkrankung im Kindes- und Jugendalter, vor allem nach akuten Leukämien und verschiedenen Hirntumoren auf. Mögliche Faktoren, die zu Veränderungen der Körperzusammensetzung während und nach einer antineoplastischen Therapie im Kindes- und Jugendalter beitragen können sind vielfältig und umfassen unter anderem Tumorlokalisation, Schädelbestrahlung, Glukokortikoidexposition sowie Alter und Geschlecht zum Therapiezeitpunkt. Die zugrundeliegenden Mechanismen, die zu Entwicklung von Übergewicht und Adipositas führen sind heute jedoch nur unvollständig verstanden. Möglich erscheinen unter anderem Störungen der hypothalamo-hypophysären Funktion, eine direkte Schädigung hypothalamischer Zentren, die in die Regulation von Appetit, Energiehomöostase und Körperzusammensetzung involviert sind, eine global verringerte körperliche Aktivität, oder aber auch genetische Faktoren, die die Suszeptibilität für die Entwicklung von Übergewicht und Adipositas als spezifische Spätfolge begünstigen.

8.2 Epidemiologie von Übergewicht und Adipositas

In der Basiserhebung der CCSS-Studie (Childhood Cancer Survivor Studie) waren sowohl Überlebende einer akuten lymphatischen Leukämie (ALL) (Odds Ratio 1.2 bzw. 1.5) als auch weibliche Überlebende einiger Hirntumoren (OR 1.3) im Kindesalter deutlich häufiger adipös (BMI >30 kg/m²) als gesunde Kontrollen. Im Gegensatz dazu zeigte sich ein erhöhtes Risiko für ein Untergewicht (BMI <18,5 kg/m²) bei Überlebenden eines M. Hodgkin, von Non-Hodgkin-Lymphomen, eines Wilms-Tumors, eines Neuroblastoms und ebenso bei Hirntumoren [Meacham LR 2005 EK IIa].

Eine Adipositas ist durch einen erhöhten Körperfettanteil an der Gesamtkörpermasse gekennzeichnet.

Wie in den Leitlinien der Arbeitsgemeinschaft Adipositas im Kindes- und Jugendalter festgelegt [AGA-LL S3 2012 EK IV], werden Übergewicht und Adipositas bei Kindern und Jugendlichen anhand alters- und geschlechtsspezifischer Referenzwerte für den Body Mass Index (BMI) definiert. Im Erwachsenenalter werden allgemein feste Grenzwerte für den BMI verwendet [DAG-LL S3 2007 EK IV].

Nach einer Krebserkrankung im Kindes- und Jugendalter sollten lebenslanglich in mindestens jährlichen Intervallen eine Messung der Körperhöhe und des Körpergewichtes mit Berechnung des Body Mass Index (BMI) zur Erkennung von Übergewicht und Adipositas, aber auch eines Untergewichtes erfolgen [Didi M 1995 EK IIb, Oeffinger KC 2003 EK IIa, Meacham LR 2005 Ek IIa, Nathan PC 2006 EK IIb]. Ebenso regelmäßig sollte eine Messung des Blutdruckes zum Ausschluss eines Hypertonus erfolgen [Talvensaaari KK 1996 EK IIa, Trimis G 2007 EK IIb, Geenen MM 2010 EK IIa]; Gesamt-Evidenz [EK IIa], Konsens

B

Übergewicht und Adipositas sollen nach einer Krebserkrankung im Kindes- und Jugendalter entsprechend der Leitlinien der Arbeitsgemeinschaft Adipositas im Kindes- und Jugendalter (AGA) anhand des alters- und geschlechtsspezifischen BMI-Perzentils bzw. im Erwachsenenalter anhand der von der WHO definierten BMI-Grenzwerte festgestellt werden [AGA-Leitlinie S3 2009 EK IV]; Gesamt-Evidenz [EK IV], starker Konsens

A

Neuere Studienergebnisse zeigen, dass der Body Mass Index den tatsächlichen Körperfettanteil bei Überlebenden einer Krebserkrankung im Kindes- und Jugendalter möglicherweise systematisch unterschätzt. In einer Kohortenstudie mit 410 Langzeitüberlebenden hatten 42% der männlichen und 65% der weiblichen Teilnehmer einen BMI im Normalbereich, aber wiesen in der zeitgleichen Messung mit der Goldstandard-Methode „DEXA-Scan“ einen Gesamtkörperfettanteil entsprechend einer Adipositas auf [Blijdorp K 2012, EK IIb]. Die Messung der waist-to-hip ratio wies in dieser Untersuchung eine bessere Konkordanz mit den Ergebnissen der DEXA-Messung auf. Da ein erhöhter Taillenumfang als Indikator einer erhöhten viszeralen Fettmasse auch bei Überlebenden einer Krebserkrankung im Kindes- und Jugendalter mit einem langfristig erhöhten Risiko für metabolische Folgeerkrankungen korreliert [Oeffinger KC 2008 EK IIb], können so mit einfachen Methoden in der Nachsorge Patienten mit erhöhtem Risiko identifiziert werden.

Nach einer Krebserkrankung im Kindes- und Jugendalter kann ein erhöhter Körperfettanteil bei normalem BMI vorliegen. Die Messung des Taillenumfanges und technische Verfahren zur Messung der Körperzusammensetzung (z.B. DEXA) können die Diagnosestellung eines erhöhten Körperfettanteils nach einer Krebserkrankung im Kindes- und Jugendalter verbessern [Oeffinger KC 2008 EK IIb, Blijdorp K 2012, EK IIb]; Gesamt-Evidenz [EK IIb], mehrheitlicher Konsens

0

8.3 Risikofaktoren für die Entwicklung von Übergewicht und Adipositas

Wesentliche Risikofaktoren für die Entwicklung von Übergewicht und Adipositas nach einer Krebserkrankung im Kindes- und Jugendalter sind eine Schädelbestrahlung, weibliches Geschlecht, sowie möglicherweise eine therapeutische Exposition mit Dexamethason.

8.3.1 Schädelbestrahlung

In der CCSS-Studie zeigten nur Überlebende einer ALL, die eine Schädelbestrahlung >20Gy erhalten haben, ein erhöhtes Adipositasrisiko [Meacham LR 2005 EK IIa]. Eine weitere Studie der CCSS-Kohorte belegt, dass dieser Effekt insbesondere auf weibliche Überlebende einer ALL zutrifft, die eine Behandlung im Alter <4 Jahre erhielten [Oeffinger KC 2003 EK IIa]. Zudem erscheinen weibliches Geschlecht, jüngeres Alter bei Behandlung und eine Schädelbestrahlung mit einer rascheren BMI-Zunahme im zeitlichen Verlauf assoziiert zu sein [Garmey EG 2008 EK IIa].

Ebenso haben weibliche Überlebende eines Hirntumors, die mit Operation und Strahlentherapie behandelt wurden, ein deutlich erhöhtes Adipositasrisiko (OR 2,96) gegenüber Kontrollen, die ausschließlich eine chirurgische Therapie erhielten (Gurney JG 2003 EK IIa). Zudem bestehen ein Dosiseffekt und ein Effekt der Tumorlokalisierung, da Überlebende, die eine höhere Strahlendosis (insbesondere eine Dosis >51 Gy) erhielten, die auch die Hypothalamusregion einschloss, ein nochmals erhöhtes Adipositasrisiko gegenüber Kontrollen aufwiesen, die eine geringere Dosis erhielten [Gurney JG 2003 EK IIa, Lustig RH 2003, EK IIa].

Ein Wachstumshormonmangel ist mit einer veränderten Körperzusammensetzung und im Erwachsenenalter mit einem erhöhten Adipositasrisiko assoziiert. Ein Wachstumshormonmangel könnte somit ein wichtiger Faktor in der Ätiopathogenese der Adipositas bei Überlebenden einer Krebserkrankung im Kindes- und Jugendalter sein, die eine Schädelbestrahlung erhielten. Verschiedene Studien zeigen eine Assoziation einer verringerten Wachstumshormonausschüttung mit erhöhtem BMI und erhöhter Waist-to-Hip-Ratio (WHR) bei ALL-Überlebenden [Gurney JG 2006 EK IIa] bzw. eines Wachstumshormonmangels mit einer erhöhten viszeralen Fettmasse bei Kraniopharyngeom-Überlebenden [Srinivasan S 2004 EK IIb].

Die Entwicklung von Übergewicht und Adipositas bei Patienten, die eine Schädel- oder Ganzkörperbestrahlung im Kindes- und Jugendalter erhielten, sollte differentialdiagnostisch zum Ausschluss eines Wachstumshormonmangels, eines Hypogonadismus sowie einer Hypothyreose führen (siehe hierzu die Kapitel Wachstum, Schilddrüse, Gonaden) [Sklar 2000 EK IIb, Gurney JG 2006 EK IIa, Oeffinger KC 2008 EK IIb]; Gesamt-Evidenz [EK IIb], mehrheitlicher Konsens

B

Bei Übergewicht und Adipositas nach einer Krebserkrankung im Kindes- und Jugendalter sollten durch einen pädiatrischen Endokrinologen risikoadaptierte Diagnostik und therapeutische Maßnahmen entsprechend der Leitlinien der AGA bzw. der Deutschen Adipositasgesellschaft [http://www.adipositas-gesellschaft.de/fileadmin/PDF/Leitlinien/AGA_S2_Leitlinie.pdf; <http://www.adipositasgesellschaft.de/fileadmin/PDF/Leitlinien/Leitlinie-AGA-S3-2009.pdf>] eingeleitet werden [AGA-LL S2 2008 EK IV, AGA LL S3 2009 EK IV]; Gesamt-Evidenz [EK IV], Konsens

B

8.3.2 Chemotherapie

Während in den CCSS-Daten eine Alkylantientherapie bei weiblichen und eine Kombinationstherapie von Anthrazyklinen mit Alkylantien bei weiblichen und männlichen Überlebenden mit einem erhöhten Risiko für ein Untergewicht assoziiert sind [Meacham LR 2005 EK IIa], erscheint auf der anderen Seite das Risiko für eine Adipositas im wesentlichen durch eine Schädelbestrahlung bedingt zu werden.

Die Effekte der Glukokortikoidtherapie auf die Körperzusammensetzung wurden nur in kleineren Studien untersucht. So zeigten Untersuchungen bei Langzeit-Überlebenden einer ALL oder eines Morbus Hodgkin keinen Einfluss der Steroidtherapie auf den BMI im Vergleich zu Kontrollen [Sklar CA 2000 EK IIb, Nysom K 2003 EK IIa]. Demgegenüber zeigte eine weitere Untersuchung bei ALL-Überlebenden im Verlauf von vier Jahren Nachsorge einen deutlichen Effekt der Steroide auf den BMI, insbesondere dann, wenn die Patienten eine Kombination aus Dexamethason und Prednisolon erhielten [van Dongen-Melman JE 1995 EK IIb]. Einen ebenso den BMI-steigernden Effekt der Glukokortikoidtherapie bei ALL-Überlebenden fanden Reilly et al. [Reilly JJ 2001 EK IIb], ein unterschiedlicher Effekt einer Prednisolon- gegenüber einer Dexamethasontherapie war jedoch nicht nachweisbar.

Die die Körperzusammensetzung verändernden Effekte der Glukokortikoidtherapie und im Besonderen der Behandlung mit Dexamethason sind möglicherweise nur über einen begrenzten, kürzeren Zeitraum wirksam [van der Sluis IM 2002 EK IIa].

8.4 Kardiovaskuläres Risiko

8.4.1 Störungen des Glucosestoffwechsels

Überlebende einer Krebserkrankung im Kindes- und Jugendalter haben ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung für einen Diabetes mellitus. Die in der CCSS-Population identifizierten Risikofaktoren eines Diabetes mellitus umfassen Ganzkörperbestrahlung und abdominelle Bestrahlung, sowie therapeutische Exposition zu alkylierenden Substanzen [Meacham LR 2009, EK IIa]. Eine wesentliche Rolle für die gehäuft nach Stammzelltransplantationen beobachteten Störungen des Glucosestoffwechsels scheint die primär durch eine Ganzkörperbestrahlung verursachte Insulinresistenz zu spielen [Neville KA 2006 EK IIa, Chemaitilly W 2009 EK IIa].

8.4.2 Dyslipidämie

Kleinere Studien zeigen, dass die Schwermetalle Carboplatin und Cisplatin eine Dyslipidämie verursachen können [Ellis PA 1992 EK IIa, Rhagavan D 1992 EK IIa].

Insbesondere Patienten mit einer positiven Familienanamnese für Störungen des Lipidstoffwechsels, aber auch Patienten mit einer durch einen Wachstumshormonmangel begünstigten Adipositas haben ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Dyslipidämie.

Zudem bestehen experimentelle und klinische Hinweise darauf, dass auch Anthrazykline endotheliale Dysfunktion verursachen und somit die Entwicklung einer Atherosklerose begünstigen können [Chow AY 2006, EK III].

Bei Patienten, die im Kindes- und Jugendalter eine Schädelbestrahlung, eine abdominelle oder eine Ganzkörperbestrahlung erhielten, sollte unabhängig von Übergewicht oder Adipositas lebenslang in mindestens zweijährlichen Intervallen eine Bestimmung des Nüchternblutzuckers und eines Nüchternlipidprofils (Gesamtcholesterin, HDL, LDL, Triglyzeride) erfolgen [Neville KA 2006 EK IIa, Gurney JG 2006 EK IIa, Oeffinger KC 2008 EK IIb, van Waas M 2010 EK IIb, Baker KS 2007 EK IIa, Meacham LR 2009 EK IIa, Chemaitilly W 2009 EK IIa]; Gesamt-Evidenz [EK IIa], starker Konsens

B

Bei klinischen oder laborchemischen Zeichen einer Störung des Glucosestoffwechsels oder einer Dyslipidämie sollte eine Mitbetreuung durch einen (pädiatrischen) Endokrinologen bzw. Diabetologen erfolgen [AGA/DAG/DDG/COG-LL, EK IV]; Gesamt-Evidenz [EK IV], Konsens

B

8.5 Literatur

Leitlinien der Arbeitsgemeinschaft Adipositas im Kindes- und Jugendalter (AGA) S2/S3: <http://www.aga.adipositas-gesellschaft.de/index.php?id=9>

Baker KS, Ness KK, Steinberger J, Carter A, Francisco L, Burns LJ, Sklar C, Forman S, Weisdorf D, Gurney JG, Bhatia S: Diabetes, hypertension, and cardiovascular events in survivors of hematopoietic cell transplantation: a report from the bone marrow transplantation survivor study. *Blood*. 2007 Feb 15;109(4):1765-72

Blijdorp K, van den Heuvel-Eibrink MM, Pieters R, Boot AM, Delhanty PJ, van der Lely AJ, Neggers SJ: Obesity is underestimated using body mass index and waist-hip ratio in long-term adult survivors of childhood cancer. *PLoS One*. 2012;7(8):e43269

Chemaitilly W, Boulad F, Oeffinger KC, Sklar CA: Disorders of glucose homeostasis in young adults treated with total body irradiation during childhood: a pilot study. *Bone Marrow Transplantation*. 2009;44:339–343

Chow AY, Chin C, Dahl G, Rosenthal DN: Anthracyclines cause endothelial injury in pediatric cancer patients: a pilot study. *J Clin Oncol*. 2006 Feb 20;24(6):925-8

Children Oncology Group (COG)-Guideline: <http://www.survivorshipguidelines.org/>

Leitlinie der Deutsche Adipositas Gesellschaft (DAG) S3: <http://www.adipositas-gesellschaft.de/index.php?id=215>

Leitlinie der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG): <http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/leitlinien/evidenzbasierte-leitlinien.html>

Didi M, Didcock E, Davies HA, Ogilvy-Stuart AL, Wales JK, Shalet SM: High incidence of obesity in young adults after treatment of acute lymphoblastic leukemia in childhood. *J Pediatr*. 1995 Jul;127(1):63-7

Ellis PA, Fitzharris BM, George PM, Robinson BA, Atkinson CH, Colls BM: Fasting plasma lipid measurements following cisplatin chemotherapy in patients with germ cell tumors. *J Clin Oncol*. 1992 Oct;10(10):1609-14

Garmey EG, Liu Q, Sklar CA, Meacham LR, Mertens AC, Stovall MA, Yasui Y, Robison LL, Oeffinger KC: Longitudinal changes in obesity and body mass index among adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Journal of Clinical Oncology*. 2008;26:4639–4645

Gurney JG, Kadan-Lottick NS, Packer RJ, Neglia JP, Sklar CA, Punyko JA, Stovall M, Yasui Y, Nicholson HS, Wolden S et al.: Endocrine and cardiovascular late effects among adult survivors of childhood brain tumors: Childhood Cancer Survivor Study. *Cancer*. 2008 a;97: 663–673

Gurney JG, Ness KK, Stovall M, Wolden S, Punyko JA, Neglia JP, Mertens AC, Packer RJ, Robison LL, Sklar CA: Final height and body mass index among adult survivors of childhood brain cancer: Childhood Cancer Survivor Study. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2003 b;88:4731–4739

Gurney JG, Ness KK, Sibley SD, O'Leary M, Dengel DR, Lee JM, Youngren NM, Glasser SP, Baker KS: Metabolic syndrome and growth hormone deficiency in adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Cancer*. 2006 Sep 15;107(6):1303-12

Geenen MM, Bakker PJ, Kremer LC, Kastelein JJ, van Leeuwen FE: Increased prevalence of risk factors for cardiovascular disease in long-term survivors of acute lymphoblastic leukemia and Wilms tumor treated with radiotherapy. *Pediatr Blood Cancer*. 2010 Oct;55(4):690-7

Lustig RH, Post SR, Srivannaboon K, Rose SR, Danish RK, Burghen GA, Xiong X, Wu S, Merchant TE. Risk factors for the development of obesity in children surviving brain tumors. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003 Feb;88(2):611-6.

Meacham LR, Gurney JG, Mertens AC, Ness KK, Sklar CA, Robison LL, Oeffinger KC: Body mass index in long-term adult survivors of childhood cancer: a report of the Childhood Cancer Survivor Study. *Cancer*. 2005 Apr 15;103(8):1730-9

Meacham LR, Sklar CA, Li S, Liu Q, Gimpel N, Yasui Y, Whitton JA, Stovall M, Robison LL, Oeffinger KC: Diabetes mellitus in long-term survivors of childhood cancer. Increased risk associated with radiation therapy: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Archives of Internal Medicine*. 2009;169:1381–1388

Neville KA, Cohn RJ, Steinbeck KS, Johnston K, Walker JL: Hyperinsulinemia, impaired glucose tolerance and diabetes mellitus in survivors of childhood cancer: prevalence and risk factors. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2006;91:4401–4407

Nysom K, Holm K, Michaelsen KF, Hertz H, Müller J, Mølgaard C: Degree of fatness after treatment of malignant lymphoma in childhood. *Med Pediatr Oncol*. 2003 Apr;40(4):239-43

Nathan PC, Jovcevska V, Ness KK, Mammone D'Agostino N, Staneland P, Urbach SL, Barron M, Barrera M, Greenberg ML: The prevalence of overweight and obesity in pediatric survivors of cancer. *J Pediatr*. 2006 Oct;149(4):518-25

Oeffinger KC: Are survivors of ALL at increased risk of cardiovascular disease? *Pediatr Blood Cancer* 2008;50:462–467

Oeffinger KC, Mertens AC, Sklar CA, Yasui Y, Fears T, Stovall M, Vik TA, Inskip PD, Robinson LL: Obesity in adult survivors of childhood ALL. *J Clin Oncol* 2003;21:1350–1365

Reilly JJ, Brougham M, Montgomery C, Gibson BES: Effect of glucocorticoid therapy on energy intake in children treated for acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:3742–3745

Raghavan D, Cox K, Childs A, Grygiel J, Sullivan D: Hypercholesterolemia after chemotherapy for testis cancer. *J Clin Oncol*. 1992 Sep;10(9):1386-9

Srinivasan S, Ogle GD, Garnett SP, Briody JN, Lee JW, Cowell CT: Features of the metabolic syndrome after childhood craniopharyngioma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004 Jan;89(1):81-6

Sklar CA, Mertens AC, Walter A, Mitchell D, Nesbit ME, O'Leary M, Hutchinson R, Meadows AT, Robison LL: Changes in body mass index and prevalence of overweight in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: role of cranial irradiation. *Medical and Pediatric Oncology.* 2000b;35: 91–95

Talvensaari KK, Lanning M, Tapanainen P, Knip M: Long term survivors of childhood cancer survivors have an increased risk of manifesting the metabolic syndrome. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* 1996;81: 3051–3055

Trimis G, Moschovi M, Papassotiriou I, Chrousos G, Tzortzatou-Stathopoulou F: Early indicators of dysmetabolic syndrome in young survivors of acute lymphoblastic leukemia in childhood as a target for preventing disease. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2007 May;29(5):309-14

Van Dongen-Melman JE, Hokken-Koelega AC, Hählen K, De Groot A, Tromp CG, Egeler RM: Obesity after successful treatment of acute lymphoblastic leukemia in childhood. *Pediatr Res.* 1995 Jul;38(1):86-90

van der Sluis IM, van den Heuvel-Eibrink MM, Hählen K, Krenning EP, de Muinck Keizer-Schrama SM: Altered bone mineral density and body composition, and increased fracture risk in childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Pediatr.* 2002 Aug;141(2):204-10

van Waas M, Neggers SJ, Pieters R, van den Heuvel-Eibrink MM: Components of the metabolic syndrome in 500 adult long-term survivors of childhood cancer. *Ann Oncol.* 2010 May;21(5):1121-6

9. Synopsis: Störungen der hypothalamo-hypophysären Funktion

Störungen der neuroendokrinen Funktion können immer dann auftreten, wenn Hypothalamus und Hypophyse im Feld einer kranialen Bestrahlung liegen. Ausfälle von Hormonen des Hypophysenvorderlappens gehören hier zu den häufigsten Spätfolgen nach einer Schädelbestrahlung. Diese sind in der Regel irreversibel und können mit zunehmender Dauer der Nachsorge progredient sein, d.h. mehrere oder alle hypothalamisch-hypophysären Funktionen betreffen.

Das Ausmaß der radiogenen Neurotoxizität ist nicht nur von der applizierten Gesamtdosis, sondern auch von deren Fraktionierung abhängig. Hierbei führen höhere Dosen/Fraktionen zu mehr Schäden an gesundem Gewebe [Chiang CS 1994 EK IV].

Die Pathophysiologie der radiogenen Schädigung von Hypothalamus und Hypophyse ist nur unvollständig verstanden. Im Vordergrund scheint eine direkte zelluläre Schädigung neuroendokriner Zellen in Hypothalamus und Hypophyse zu stehen [Hochberg Z 1983 EK III, Chieng PU 1991 EK IIa]. Diese Befunde werden durch die klinisch eindeutige Beobachtung einer deutlich unterschiedlichen Radiosensitivität der einzelnen hypothalamisch-hypophysären Achsen unterstützt. Hierbei erscheint die Wachstumshormonausschüttung als radiosensitivste Achse, gefolgt von der Gonadotropin-, ACTH- und TSH-Sekretion [Hochberg Z 1983 EK III, Robinson IC 2001 EK IIb].

Zudem spielt das Alter des Patienten zum Behandlungszeitpunkt eine modifizierende Rolle für das Auftreten bestimmter hypothalamisch-hypophysärer Ausfälle. Während bei jüngeren Kindern eine hohe Inzidenz eines Wachstumshormonmangels und im Vergleich seltener Ausfälle der gonadotropen oder corticotropen Achse beobachtet wird, so werden bei älteren Jugendlichen oder Erwachsenen neben dem Wachstumshormonmangel höhere Inzidenzen weiterer hypothalamisch-hypophysärer Ausfälle beschrieben als bei Kindern [Agha A 2005 EK IIa, Constine LS 1993 EK III, Samaan NA 1987 EK III, Livesey EA 1990 EK IIb].

Frühere Studienergebnisse führten die Beeinträchtigung der neuroendokrinen Funktion nach niedrigeren Strahlendosen (<40 Gy) v. a. auf eine vorwiegende Schädigung der hypothalamischen Funktion zurück, während nach höheren Dosen (>60 Gy) von einer Schädigung sowohl des Hypothalamus als auch der Hypophyse ausgegangen wurde [Costin G 1988, Ogilvy-Stuart AL 1994 jeweils EK IIb].

Neuere Befunde, insbesondere der einer reduzierten, aber erhaltenen GHRH-Pulsatilität bei nachgewiesenem strahleninduzierten Wachstumshormonmangel, legen jedoch nahe, dass auch bei niedrigeren Strahlendosen eine direkte radiogene Schädigung der Hypophyse mitursächlich für die beobachteten neuroendokrinen Ausfälle ist [Darzy KH 2007/2005, jeweils EK IIa].

Bei den folgenden Unterkapiteln (9.1-9.6) handelt es sich um eine Zusammenstellung inhaltlich relevanter Textstellen und Empfehlungen vorangegangener Kapitel bezüglich der möglichen Spätfolgen nach kranialer Bestrahlung im Kindes- und Jugendalter.

9.1 Folgen der Schädelbestrahlung für die gonadale Funktion

Eine Schädelbestrahlung im Kindes- und Jugendalter ist sowohl im Bereich niedriger (18-35 Gy), als auch im Bereich höherer Dosierungen (>35 Gy) mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten einer vorzeitigen Pubertätsentwicklung assoziiert. Mögliche Ursache hierfür ist der Ausfall inhibierender corticaler Signale auf den GnRH-Pulsgenerator [Constine LS 1993 EK III, Oberfield SE 1996 EK IIb, Chow EJ 2008 EK IIa, Armstrong GT 2009 EK IIa]. Besondere Risikofaktoren für das Auftreten einer Pubertas praecox nach Strahlenexposition der Hypothalamus-Hypophysenregion sind weibliches Geschlecht, ein jüngeres Alter zum Bestrahlungszeitpunkt, sowie ein höherer Body Mass Index (BMI) [Ogilvy-Stuart AL 1994 EK IIb, Oberfield SE 1996 EK IIb].

Präpubertäre Patienten, die eine Strahlenexposition des Schädels >18 Gy erhielten, sollen bis zu einem Alter von 8 Jahren (Mädchen) bzw. von 9 Jahren (Jungen) in mindestens halbjährlichen Intervallen auf klinische Anzeichen einer vorzeitigen Pubertätsentwicklung untersucht werden [Armstrong GT 2009 EK IIa, Chow EJ 2007/2008 EK IIa/IIa, Clayton PE 1988 EK IIa, Davies HA 1995 EK IIB]. Hierzu sollen Körperhöhe, Körpergewicht sowie die Pubertätsstadien nach Tanner (bei Jungen zusätzlich die Hodenvolumina mittels vergleichender Palpation mit dem Prader Orchidometer) erhoben werden. Anschließend sollen diese Untersuchungen in mindestens jährlichen Intervallen bis zum Abschluß der Pubertätsentwicklung fortgeführt werden. Bei klinischen Zeichen der vorzeitigen Pubertätsentwicklung soll die weitere Diagnostik (Bestimmung von LH, FSH, Östradiol/ Testosteron, Skeletalter, Sonographie des Inneren Genitales) sowie ggfs. Einleitung und Steuerung einer pubertätsbremsenden Therapie sollen gemäß der Leitlinie „Pubertas praecox (AWMF-Register Nr. 027/026 EK IV) durch den pädiatrischen Endokrinologen erfolgen [Mills JL 1997 EK IIB, Greenfield DM 2007 EK IIa, Holm K 1999 EK IIa, Larsen EC 2003 EK IIa]; Gesamt-Evidenz [EK IIa], Konsens

A

Eine insuffiziente Gonadotropinsekretion nach Strahlenexposition der Hypothalamus-Hypophysenregion tritt deutlich seltener auf als ein Wachstumshormonmangel und wird in der Regel erst ab höheren Strahlendosen beobachtet [Sklar CA 1995 EK IIB, Relander T 2000 EK IIB, Byrne J 2004 EK IIa, Armstrong GT 2009 EK IIa, Green DM 2009 EK IIa]. Klinisch äußert sich der Gonadotropinmangel als Ausbleiben oder Arrest der Pubertätsentwicklung, oder auch als primäre oder sekundäre Amenorrhoe.

Daten der CCSS-Studie zeigen bei weiblichen Überlebenden einer Hirntumorerkrankung im Kindes- und Jugendalter, dass insbesondere hohe Strahlendosen (>50 Gy), ein höheres Alter zum Behandlungszeitpunkt (>10 Jahre), sowie die Diagnose eines Medulloblastoms Risikofaktoren für die Entwicklung eines hypogonadotropen Hypogonadismus sind.

Bei männlichen Patienten nach einer Krebserkrankung im Kindes- und Jugendalter, die eine Strahlenexposition des Schädels >40 Gy erhielten, sollen bis zum Abschluss der Pubertätsentwicklung die Pubertätsstadien nach Tanner und die Hodenvolumina mittels vergleichender Palpation mit dem Prader Orchidometer in mindestens jährlichen Intervallen erhoben werden [Martin I 2009 EK IIa, Nadagopal R 2006 EK IV]. Bei allen Patienten soll mindestens vor Therapiebeginn sowie im Alter von 14 Jahren eine Bestimmung von LH, FSH und Testosteron erfolgen [Couto-Silva AC 2001 EK IIa, Martin I 2009 EK IIa, Mitchell RT 2009 EK IV, Nadagopal R 2006 EK IV]. Weitere Laborkontrollen und Diagnostik sollen in enger Absprache mit dem (pädiatrischen) Endokrinologen bei verzögertem Eintritt der Pubertätsentwicklung bzw. klinischen Symptomen eines Testosteronmangels erfolgen [Howell S 2005 EK IV]. Hierzu sollen alle Patienten jährlich lebenslang zu Libido und sexueller Funktion anmnestisch befragt werden [Marquis A 2010 EK IIa, Schmiegelow M 2001 EK IIb]; Gesamt-Evidenz [EK IIa-IV], mehrheitlicher Konsens

A

Bei weiblichen Patienten nach einer Krebserkrankung im Kindes- und Jugendalter, die eine Strahlenexposition des Schädels >40 Gy erhielten, soll bis zum Abschluss der Pubertätsentwicklung die Pubertätsstadien nach Tanner (B, PH) und das Menarchealter in mindestens jährlichen Intervallen erhoben werden. Bei allen Patientinnen soll mindestens vor Beginn der onkologischen Therapie sowie im Alter von 13 Jahren eine Bestimmung von LH, FSH und Östradiol erfolgen. Weitere Laborkontrollen und Diagnostik sollen in enger Absprache mit dem (pädiatrischen) Endokrinologen bei verzögertem Eintritt der Pubertätsentwicklung bzw. klinischen Symptomen einer Ovarialinsuffizienz erfolgen [Larsen EC 2003 EK IIa]. Hierzu sollen alle Patientinnen jährlich lebenslang zu Zyklusstörungen (unregelmäßige Menses, primäre oder sekundäre Amenorrhoe), Libido und sexueller Funktion befragt werden [Mills JL 1997 EK IIb, Chow EJ 2008 EK IIa]; Gesamt-Evidenz [EK IIa-IIb], mehrheitlicher Konsens

A

Die Therapie des hypogonadotropen Hypogonadismus nach Schädelbestrahlung soll bei Mädchen und Jungen durch einen pädiatrischen Endokrinologen gemäß der Leitlinie „Pubertas tarda und Hypogonadismus“ (AWMF-Register Nr. 027/025 EK IV) erfolgen; Gesamt-Evidenz [EK IV], Konsens

A

Die Wahrscheinlichkeit einer Schwangerschaft ist nicht nur nach einer höheren Strahlenexposition von Hypothalamus- und Hypophysenregion herabgesetzt [Green DM 2009 EK IIa]. Bereits nach niedrigeren Bestrahlungsdosen (18-24 Gy) werden eine herabgesetzte LH-Ausschüttung und ein abgeschwächter LH-Anstieg mit nachfolgend verkürzter Lutealphase beobachtet, die ursächlich für eine verringerte Fertilität sein könnten [Bath LE 2001 EK IIa, Byrne J 2004 EK IIa, Green DM 2011 EK IIb].

Weibliche Patienten, die eine Strahlenexposition des Schädels >18 Gy erhielten, sollten über die Möglichkeit einer beeinträchtigten Fertilität (Abschwächung der LH-Ausschüttung, Verkürzung der Lutealphase) aufgeklärt werden [Bath LE 2001 EK IIa, Green DM 2011 EK IIb]; Gesamt-Evidenz [EK IIa-IIb], mehrheitlicher Konsens

B

9.2 Folgen der Schädelbestrahlung für die Prolaktinsekretion

Hauptsyntheseort des Peptidhormons Prolaktin, das eine zirkadiane Sekretionsrhythmik mit episodischen, ca. 90-minütigen Frequenzen und maximalen Spiegeln während des Non-rapid-eye-movement-(NREM)-Schlafs aufweist, sind die Zellen des Hypophysenvorderlappens. Sowohl TRH und neuronale Reize, als auch Dopaminantagonisten stimulieren die Prolaktin-Freisetzung, wohingegen der Neurotransmitter Dopamin und dessen Agonisten die Prolaktinsekretion hemmen. Eine kraniale Bestrahlung kann die Reduktion des inhibierenden Dopamins bedingen und dadurch eine Hyperprolaktinämie verursachen.

Obwohl hauptsächlich erwachsene Frauen mit einer Strahlenexposition von >40 Gy betroffen sind, wurde die strahlungsinduzierte Hyperprolaktinämie sowohl bei Mädchen als auch bei Jungen aller Altersgruppen sowie nach geringer kranialer Bestrahlungsdosis als eine leichte Erhöhung der Prolaktinsekretion von ca. 5% beschrieben [Agha A 2005 EK IIa, Littlely MD 1989/1991 EK IIb/III, Lam KS 1991 EK IIb, Rappaport R 1982 EK III].

Erhöhte Prolaktinwerte beeinflussen den GnRH-Pulsgenerator und damit die pulsatile GnRH-Sekretion, was eine ungenügende Gonadotropinsekretion zur Folge hat. Mitunter kann die beeinträchtigte Gonadotropinausschüttung so ausgeprägt sein, dass bei Kindern eine Pubertas tarda, verminderte Libido/Impotenz bei Männern oder aber Formen der ovariellen Insuffizienz wie eine Galaktorrhoe und/oder Amenorrhoe bei erwachsenen Frauen auftritt [Samaan NA 1982 EK III].

Für die Therapie einer Hyperprolaktinämie werden Dopaminagonisten verwendet, die eine übermäßige Prolaktinpiegel hemmen. Bei einigen Patienten ist ein Rückgang der erhöhten Prolaktinlevel bis hin zur völligen Normalisierung zu beobachten, was auf einen zeitgebundenen, sich langsam entwickelnden, direkt radiogen-induzierten Schaden der laktotropen Hypophysenhormonsekretion hinweisen könnte [Littley MD 1989 EK I Ib].

9.3 Folgen der Schädelbestrahlung für die Schilddrüsenfunktion

Eine TSH-Defizienz tritt meist erst spät und seltener schon in den ersten 2-3 Jahren nach Bestrahlungsexposition der Hypophyse auf. Untersuchungen an Erwachsenen mit Hypophysentumoren legen nahe, dass hohe auf Hypothalamus und Hypophyse gerichtete Strahlendosen zu einer zentralen Hypothyreose führen [Darzy KH 2009 EK III]. Die Häufigkeit wird zwischen 3 und 30 % angegeben [Livesey EA 1990 EK I Ib; Schmiegelow M 2003 EK IIa; Rohrer T 2009 EK I Ib]. Die Schwierigkeit der Diagnose von zentralen, sekundären Hypothyreosen und ihre kritische Abhängigkeit von einer TSH-Bestimmung erschwert die Evaluation des Risikos und erklärt die höhere Frequenz bei den jüngeren Arbeiten. Auch nach Bestrahlung des Nasen-Rachenraums finden sich Zeichen einer zentralen Hypothyreose, obwohl hier meist auch die Schilddrüse im Strahlenfeld liegt. Bei Strahlendosen von 40 – 70 Gy, entwickeln sich in 3 bis 13 % overt und in 9 bis 22 % subklinische Formen einer zentralen Hypothyreose [Darzy KH 2009 EK III].

Bei einer Hypothyreose sind Anamnese und körperlicher Befund oft nicht charakteristisch. Patienten nach einer Krebserkrankung im Kindes- und Jugendalter mit einer Strahlenexposition der Schilddrüse weisen ein erhöhtes Risiko auf, eine Hypothyreose zu erwerben [Sklar CA 2000 EK IIa, Madanat LM 2008 I Ib, Brabant G 2012 I Ib] [EK I Ib]. Patienten, die eine Bestrahlung von Hypothalamus- und/oder Hypophysenregion erhielten, haben ein erhöhtes Risiko, eine zentrale Hypothyreose zu entwickeln [Darzy KH 2009 EK IV, Livesey EA 1990 EK I Ib, Schmiegelow M 2003 EK IIa, Rohrer T 2009 EK IIa]. Daher sollten beide Patientengruppen in den ersten zehn Jahren der Nachsorge jährlich, sowie im Anschluss daran mindestens zweijährlich hinsichtlich der Entwicklung einer Hypothyreose untersucht werden [Sklar CA 2000 EK IIa, Madanat LM 2008 I Ib, Brabant G 2012 I Ib]; Gesamt-Evidenz [EK I Ib], Konsens

B

Die Bestimmung des TSH ist für die Diagnose einer hypothalamo-hypophysären Hypothyreose, die bei Patienten nach einer Strahlenexposition der hypothalamo-hypophysären Region auftreten kann, nicht ausreichend. Die Diagnosestellung soll daher auf der Bestimmung eines erniedrigten Serum fT4 basieren [Lania A 2008 EK IIa, Beck-Peccoz P 1985 EK IIa, Ferretti E 1999 EK IIa, BTA-guidance EK IV]; Gesamt-Evidenz [EK IIa], Konsens

A

9.4 Folgen der Schädelbestrahlung für die Nebennierenrindenfunktion

Eine kraniale Bestrahlung unter Einbeziehung der Hypothalamus-Hypophysen-Achse kann eine zentrale NNR-Insuffizienz induzieren. Eine wichtige Rolle spielt dabei die Höhe der Strahlendosis. Bei niedrigen Strahlendosen von 18-24 Gy fand sich in einem Nachbeobachtungszeitraum von 3 ½ bis 10 Jahren keine Insuffizienz [Crowne EC 1993 EK IIa], während Kinder, die mit höheren Dosen bestrahlt wurden, im selben Zeitraum bereits Veränderungen der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenachse zeigten [Constine LS 1993 EK III, Schmiegelow M 2006 EK IIb].

Bei einer systematischen Untersuchung der Nebennierenfunktion von 78 Patienten im Mittel 5,8 Jahre nach Ende der Tumorthherapie, wurde bei 83% der Patienten, die mit einer Dosis von ≥ 40 Gy bestrahlt wurden, eine zentrale Nebenniereninsuffizienz gefunden [Patterson BC 2009 EK III].

Nach einer Krebserkrankung im Kindes- und Jugendalter ist eine primäre Nebennierenrindeninsuffizienz extrem selten und kommt eigentlich nur nach einer medikamentösen Hemmung der Steroidbiosynthese vor [Cavlan D 2010 EK IV, Deuschle M 2003 EK IIb]. Dagegen stellt die zentrale Nebennierenrindeninsuffizienz eine Spätfolge nach Tumoroperation und/ oder Strahlenexposition im Bereich der Hypothalamus- und Hypophysenregion dar und soll lebenslang regelmäßig anamnestisch erfragt und diagnostisch geklärt werden [Xu W 2004 EK IIa, Constine LS 1993 EK IIb, Schmiegelow M 2003 EK IIa, Patterson BC 2009 EK IIb]. Die betroffenen Patienten sollen regelmäßig endokrinologisch untersucht werden. In der Regel sind die klinischen Symptome der Nebennierenrindeninsuffizienz unspezifisch; Gesamt-Evidenz [EK IIb], mehrheitlicher Konsens

A

Bei Patienten nach einer Krebserkrankung im Kindes- und Jugendalter, die eine Schädelbestrahlung > 40 Gy erhielten, sollte jährlich als Screeningtest eine morgendliche Cortisolbestimmung, und bei Unterschreiten eines Cortisolwertes von 13 µg/dl ein niedrig-dosierter ACTH-Test durchgeführt werden [Patterson BC 2009 EK Iib]; Gesamt-Evidenz [EK Iib], Konsens

B

9.5 Folgen der Schädelbestrahlung für das Körperhöhenwachstum

Kraniale oder kraniospinale Bestrahlung eines Hirntumors ist mit einem hohen Risiko für einen Wachstumshormonmangel assoziiert [Abayomi OK 1986, Albertsson-Wikland K 1987, Chin HW 1984, Clayton PE 1991, Oberfield SE 1996, Ogilvy-Stuart AL 1994; EK Iib-III]. Eine spinale Bestrahlung verursacht ein reduziertes Wirbelkörperwachstum und in der Folge einen dysproportionierten Kleinwuchs. Ohne Wachstumshormonsubstitution erreichen fast alle betroffenen Patienten nur eine Erwachsenengröße unterhalb der 3. Perzentile. Bei einer Minderheit treten zusätzlich weitere Ausfälle der Hypophysenfunktion auf, die ebenfalls wiederum zu reduziertem Körperhöhenwachstum führen können. Zusätzlich können Jungen und Mädchen eine frühnormale Pubertät, bzw. insbesondere Mädchen eine Pubertas praecox entwickeln. Hier gilt, dass je jünger das Alter des Patienten zum Zeitpunkt der Bestrahlung, desto früher der Pubertätsbeginn [Oberfield SE 1996, Ogilvy-Stuart AL 1994; jeweils EK Iib].

Bei Kindern- und Jugendlichen nach kranialer bzw. kraniospinaler Strahlentherapie sollte bis zum Erreichen der Endgröße halbjährlich die Körperhöhe mittels eines Stadiometers gemessen werden sowie zur Früherkennung einer Dysproportionierung die Sitzhöhe mindestens jährlich bestimmt werden. [Clayton PE 1988 EK IIa, De Vile CJ 1996 EK III, Birkebaek NH 1998 EK Iib, Shalet SM 1976 EK Iib]; Gesamt-Evidenz [EK Iib], mehrheitlicher Konsens

B

Kinder und Jugendliche nach einer Krebserkrankung, bei denen eine pathologisch verminderte Wachstumsgeschwindigkeit besteht (siehe hierzu AWMF-Leitlinie 089-001 „Diagnostik des Wachstumshormonmangels im Kindes- und Jugendalter), sollten dem pädiatrischen Endokrinologen vorgestellt werden. [KKP, Expertenkonsensus EK IV]; Gesamt-Evidenz [EK IV], mehrheitlicher Konsens

B

Kinder mit Tumoren im Hypothalamus-Hypophysenbereich sollen bei Diagnosestellung und danach in halbjährlichen Intervallen auch im Erwachsenenalter auf Wachstumsstörungen bzw. Störungen der Wachstumshormonsekretion sowie auf Ausfälle anderer hypothalamisch-hypophysären Funktionen untersucht werden [De Vile CJ 1996 EK III]; Gesamt-Evidenz [EK III], mehrheitlicher Konsens

A

9.6 Schädelbestrahlung und Adipositas

In der CCSS-Studie zeigten nur Überlebende einer ALL, die eine Schädelbestrahlung >20Gy erhalten haben, ein erhöhtes Adipositasrisiko aufweisen [Meacham LR 2005 EK IIa]. Eine weitere Studie der CCSS-Kohorte belegt, daß dieser Effekt insbesondere auf weibliche Überlebende einer ALL zutrifft, die eine Behandlung im Alter <4 Jahre erhielten [Oeffinger KC 2003 EK IIa]. Zudem erscheinen weibliches Geschlecht, jüngeres Alter bei Behandlung und eine Schädelbestrahlung mit einer rascheren BMI-Zunahme im zeitlichen Verlauf assoziiert zu sein [Garmey et al. 2008 EK IIa].

Ebenso haben weibliche Überlebende eines Hirntumors, die mit Operation und Strahlentherapie behandelt wurden, ein deutlich erhöhtes Adipositasrisiko (OR 2,96) gegenüber Kontrollen, die ausschließlich eine chirurgische Therapie erhielten [Gurney JG 2003 EK IIa]. Zudem bestehen ein Dosiseffekt und ein Effekt der Tumorlokalisierung, da Überlebende, die eine höhere Strahlendosis, insbesondere eine Dosis >51 Gy erhielten, die auch die Hypothalamusregion einschloss, ein nochmals erhöhtes Adipositasrisiko gegenüber Kontrollen aufwiesen, die eine geringere Dosis erhielten [Gurney JG 2003 EK IIa, Lustig RH 2003 EK IIa].

Ein Wachstumshormonmangel ist mit einer veränderten Körperzusammensetzung und im Erwachsenenalter mit einem erhöhten Adipositasrisiko assoziiert. Ein Wachstumshormonmangel könnte somit ein wichtiger Faktor in der Ätiopathogenese der Adipositas bei Überlebenden einer Krebserkrankung im Kindes- und Jugendalter sein, die eine Schädelbestrahlung erhielten. Verschiedene Studien zeigen eine Assoziation einer verringerten Wachstumshormonausschüttung mit erhöhtem BMI und erhöhter WHR bei ALL-Überlebenden [Gurney JG 2006 EK IIa] bzw. eines Wachstumshormonmangels mit einer erhöhten viszeralen Fettmasse bei Kraniopharyngeom-Überlebenden [Srinivasan S 2004 EK IIb].

Die Entwicklung von Übergewicht und Adipositas bei Patienten, die eine Schädel- oder Ganzkörperbestrahlung im Kindes- und Jugendalter erhielten, sollte differentialdiagnostisch zum Ausschluß eines Wachstumshormonmangels, eines Hypogonadismus sowie einer Hypothyreose führen (siehe hierzu die Kapitel Wachstum, Schilddrüse, Gonaden) [Sklar 2000 EK I Ib, Gurney JG 2006 EK IIa, Oeffinger KC 2008 EK I Ib]; Gesamt-Evidenz [EK I Ib], mehrheitlicher Konsens

B

9.7 Literatur

Abayomi OK, Sadeghi-Nejad A: The incidence of late endocrine dysfunction following irradiation for childhood medulloblastoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1986;12:945-8

Agha A, Sherlock M, Brennan S, O'Connor SA, O'Sullivan E, Rogers B, Faul C, Rawluk D, Tormey W, Thompson CJ: Hypothalamic-pituitary dysfunction after irradiation of nonpituitary brain tumors in adults. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005; 90:6355–6360

Albertsson-Wikland K, Lannering B, Marky I, Mellander L, Wannholt U: A longitudinal study on growth and spontaneous growth hormone (GH) secretion in children with irradiated brain tumors. *Acta Paediatr Scand.* 1987;76:966-73

Armstrong GT, Whitton JA, Gajjar A, Kun LE, Chow EJ, Stovall M, Leisenring W, Robison LL & Sklar CA: Abnormal timing of menarche in survivors of central nervous system tumors. A report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Cancer.*2009; 115: 2562–2570

AWMF-Register Nr. 027/025: Pubertas tarda und Hypogonadismus, <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/027-025.html>

AWMF-Register Nr. 027/026: Pubertas praecox, <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/027-026.html>

Bath LE, Anderson RA, Critchley HOD, Kelnar CJ, Wallace WH: Hypothalamic–pituitary–ovarian dysfunction after prepubertal chemotherapy and cranial irradiation for acute leukaemia. *Human Reproduction.*2001; 16: 1838–1844

Birkebaek NH, Fisker S, Clausen N, Tuovinen V, Sindet-Pedersen S, Christiansen JS: Growth and endocrinological disorders up to 21 years after treatment for acute lymphoblastic leukemia in childhood. *Med Pediatr Oncol.* 1998;30(6):351-6

Brabant G, Toogood AA, Shalet SM, Frobisher C, Lancashire ER, Reulen RC, Winter DL, Hawkins MM: Hypothyroidism following childhood cancer therapy-an under diagnosed complication. *Int J Cancer.* 2012 Mar 1;130(5):1145-50

Byrne J, Fears TR, Mills JL, Zeltzer LK, Sklar C, Meadows AT, Reaman GH, Robison LL: Fertility of long-term male survivors of acute lymphoblastic leukemia diagnosed during childhood. *Pediatric Blood & Cancer.*2004; 42: 364–372

Cavlan D, Bharwani N & Grossman A: Androgen- and estrogen-secreting adrenal cancers. *Semin Oncol.* 2010;37: 638-648

Chiang CS, McBride WH, Withers HR: Radiation-induced astrocytic and microglial responses in mouse brain. *Radiother Oncol.* 1993 Oct;29(1):60-8

Chieng PU, Huang TS, Chang CC, Chong PN, Tien RD, Su CT: Reduced hypothalamic blood flow after radiation treatment of nasopharyngeal cancer: SPECT studies in 34 patients. *Am J Neuro radiol* 1991;12:661–665

Chin HW, Maruyama Y: Age at treatment and long-term performance results in medulloblastoma. *Cancer*. 1984;53:1952-8

Chow EJ, Friedman DL, Yasui Y, et al.: Decreased adult height in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Pediatr*. Apr 2007;150(4):370-375, 375 e371

Chow EJ, Friedman DL, Yasui Y, et al.: Timing of menarche among survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Pediatr Blood Cancer*. Apr 2008;50(4):854-858

Clayton PE, Shalet SM: Dose dependency of time of onset of radiation-induced growth hormone deficiency. *J Pediatr* 1991;118:226–228

Clayton PE, Shalet SM, Morris-Jones PH, Price DA: Growth in children treated for acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet*. 1988;1(8583):460-2

Constine LS, Woolf PD, Cann D, Mick G, McCormick K, Raubertas RF, Rubin P: Hypothalamic-pituitary dysfunction after radiation for brain tumors. *N Engl J Med* 1993;328:87–94

Costin G: Effects of low-dose cranial radiation on growth hormone secretory dynamics and hypothalamic-pituitary function. *Am J Dis Child* 1988;142:847–852

Crowne EC, Wallace WH, Gibson S, Moore CM, White A & Shalet SM: Adrenocorticotrophin and cortisol secretion in children after low dose cranial irradiation. *Clin. Endocrinol.(Oxf)*.1993; 39: 297-305

Darzy K, Pezzoli S, Thorner M, Shalet S: The dynamics of GH secretion in adult cancer survivors with severe GH deficiency acquired following brain irradiation in childhood for non-pituitary brain tumors: evidence for preserved pulsatility and diurnal variation with increased secretory disorderliness. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90: 2794–2803

Darzy KH, Shalet SM: Absence of adrenocorticotropin (ACTH) neurosecretory dysfunction but increased cortisol concentrations and production rates in ACTH-replete adult cancer survivors after cranial irradiation for nonpituitary brain tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:5217–5225

Darzy KH, Shalet SM: Circadian and stimulated thyrotropin secretion in cranially irradiated adult cancer survivors. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:6490–6497

Darzy KH, Pezzoli SS, Thorner MO, Shalet SM: Cranial irradiation and growth hormone neurosecretory dysfunction: a critical appraisal. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:1666–1672

Darzy KH. Radiation-induced hypopituitarism after cancer therapy: who, how and when to test. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*. 2009 Feb;5(2):88-99

Davies HA, Didcock E, Didi M, Ogilvy-Stuart A, Wales JK, Shalet SM: Growth, puberty and obesity after treatment for leukaemia. *Acta Paediatr Suppl*. 1995;411:45-50, discussion 51

Deuschle M, Lecei O, Stalla GK, Landgraf R, Hamann B, Lederbogen F, Uhr M, Luppä P, Maras A, Colla M, et al.: Steroid synthesis inhibition with ketoconazole and its effect upon the regulation of the hypothalamus-pituitary-adrenal system in healthy humans. *Neuropsychopharmacology*.2003;28:379-383.

DeVile CJ, Grant DB, Hayward RD, Stanhope R: Growth and endocrine sequelae of craniopharyngioma. *Arch Dis Child*. 1996;75(2):108-14

Garmey EG, Liu Q, Sklar CA, Meacham LR, Mertens AC, Stovall MA, Yasui Y, Robison LL, Oeffinger KC: Longitudinal changes in obesity and body mass index among adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Journal of Clinical Oncology*.2008; 26: 4639–4645

Green DM, Kawashima T, Stovall M, Leisenring W, Sklar CA, Mertens AC, Donaldson SA, Byrne J, Robison LL: Fertility of female survivors of childhood cancer: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Journal of Clinical Oncology*.2009;27:2677–2685

Green DM, Nolan VG, Kawashima T, Stovall M, Donaldson SS, Srivastava D, Leisenring W, Robison LL, Sklar CA: Decreased fertility among female childhood cancer survivors who received 22-27 Gy hypothalamic/pituitary irradiation: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Fertil Steril*. 2011 May;95(6):1922-7

Greenfield DM, Walters SJ, Coleman RE, Hancock BW, Eastell R, Davies HA, Snowden JA, Derogatis L, Shalet SM, Ross RJ.: Prevalence and consequences of androgen deficiency in young male cancer survivors in a controlled cross-sectional study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007 Sep;92(9):3476-82

Gurney JG, Ness KK, Stovall M, Wolden S, Punyko JA, Neglia JP, Mertens AC, Packer RJ, Robison LL, Sklar CA: Final height and body mass index among adult survivors of childhood brain cancer: Childhood Cancer Survivor Study. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*.2003 b;88: 4731–4739

Gurney JG, Ness KK, Sibley SD, O'Leary M, Dengel DR, Lee JM, Youngren NM, Glasser SP, Baker KS: Metabolic syndrome and growth hormone deficiency in adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Cancer*. 2006 Sep 15;107(6):1303-12

Hochberg Z, Kuten A, Hertz P, Tatcher M, Kedar A, Benderly A.: The effect of single-dose radiation on cell survival and growth hormone secretion by rat anterior pituitary cells. *Radiat Res*. 1983 Jun;94(3):508-12

Holm K, Nysom K, Brocks V, Hertz H, Jacobsen N, Muller J: Ultrasound B-mode changes in the uterus and ovaries and Doppler changes in the uterus after total body irradiation and allogeneic bone marrow transplantation in childhood. *Bone Marrow Transplantation*.1999; 23: 259–263

Lam KS, Tse VK, Wang C, Yeung RT, Ho JH.: Effects of cranial irradiation on hypothalamic-pituitary function--a 5-year longitudinal study in patients with nasopharyngeal carcinoma. *Q J Med*. 1991 Feb;78(286):165-76

Larsen E, Muller J, Schmiegelow K, Rechnitzer C, Andersen AN: Reduced ovarian function in long-term survivors of radiation and chemotherapy-treated childhood cancer. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*.2003; 88: 5307–5314

Livesey EA, Hindmarsh PC, Brook CG, Whitton AC, Bloom HJ, Tobias JS, Godlee JN, Britton J: Endocrine disorders following treatment of childhood brain tumours. *Br J Cancer* 1990;61:622–625

Littley MD, Shalet SM, Beardwell CG, Ahmed SR, Applegate G, Sutton ML.: Hypopituitarism following external radiotherapy for pituitary tumours in adults. *Q J Med.* 1989 Feb;70(262):145-60

Littley MD, Shalet SM, Reid H, Beardwell CG, Sutton ML.: The effect of external pituitary irradiation on elevated serum prolactin levels in patients with pituitary macroadenomas. *Q J Med.* 1991 Dec;81(296):985-98

Lustig RH, Post SR, Srivannaboon K, Rose SR, Danish RK, Burghen GA, Xiong X, Wu S, Merchant TE.: Risk factors for the development of obesity in children surviving brain tumors. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003 Feb;88(2):611-6

Madanat LM, Lahteenmaki PM, Hurme S, Dyba T, Salmi TT, Sankila R: Hypothyroidism among pediatric cancer patients: a nationwide, registry-based study. *Int J Cancer* 2008;122:1868–72

Meacham LR, Gurney JG, Mertens AC, Ness KK, Sklar CA, Robison LL, Oeffinger KC: Body mass index in long-term adult survivors of childhood cancer: a report of the Childhood Cancer Survivor Study. *Cancer.* 2005 Apr 15;103(8):1730-9

Mills JL, Fears TR, Robison LL, Nicholson HS, Sklar CA, Byrne J: Menarche in a cohort of 188 long-term survivors of acute lymphoblastic leukemia. *J Pediatr.* 1997 Oct;131(4):598-602

Oberfield SE, Soranno D, Nirenberg A, Heller G, Allen JC, David R, et al.: Age at onset of puberty following high-dose central nervous system radiation therapy. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 1996;150(6):589-92

Oeffinger KC: Are survivors of ALL at increased risk of cardiovascular disease? *Pediatr Blood Cancer* 2008;50:462–467

Oeffinger KC, Mertens AC, Sklar CA, Yasui Y, Fears T, Stovall M, Vik TA, Inskip PD, Robinson LL: Obesity in adult survivors of childhood ALL. *J Clin Oncol* 2003;21:1350–1365

Ogilvy-Stuart AL, Wallace WH, Shalet SM: Radiation and neuroregulatory control of growth hormone secretion. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1994;41(2):163-8

Patterson BC, Truxillo L, Wasilewski-Masker K, Mertens AC & Meacham LR: Adrenal function testing in pediatric cancer survivors. *Pediatr Blood Cancer.*2009; 53: 1302-1307

Rappaport R, Brauner R, Czernichow P, Thibaud E, Renier D, Zucker JM, Lemerle J: Effect of hypothalamic and pituitary irradiation on pubertal development in children with cranial tumors. *J Clin Endocrinol Metab.* 1982 Jun;54(6):1164-8

Relander T, Gavallin-Stahl E, Garwicz S, Olsson AM, Willen M: Gonadal and sexual function in men treated for childhood cancer. *Medical and Pediatric Oncology.*2000; 35: 52–63

Robinson IC, Fairhall KM, Hendry JH, Shalet SM: Differential radiosensitivity of hypothalamo-pituitary function in the young adult rat. *J Endocrinol.* 2001 Jun;169(3):519-26

Rohrer TR, Beck JD, Grabenbauer GG, Fahlbusch R, Buchfelder M, Dörr HG: Late endocrine sequelae after radiotherapy of pediatric brain tumors are independent of tumor location. *J Endocrinol Invest.* 2009 Apr;32(4):294-7

Samaan NA, Vieto R, Schultz PN, Maor M, Meoz RT, Sampiere VA, Cangir A, Ried HL, Jesse RH Jr: Hypothalamic, pituitary and thyroid dysfunction after radiotherapy to the head and neck. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1982 Nov;8(11):1857-67

Samaan NA, Schultz PN, Yang KP, Vassilopoulou-Sellin R, Maor MH, Cangir A, Goepfert H: Endocrine complications after radiotherapy for tumors of the head and neck. *J Lab Clin Med.* 1987 Mar;109(3):364-72

Shalet SM, Beardwell CG, Pearson D, Jones PH: The effect of varying doses of cerebral irradiation on growth hormone production in childhood. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1976;5:287-90

Sklar C, Whitton J, Mertens A, Stovall M, Green D, Marina N, Greffe B, Wolden S, Robison L: Abnormalities of the thyroid in survivors of Hodgkin's disease: data from the childhood cancer survivor study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85:3227-32

Schmiegelow M, Feldt-Rasmussen U, Rasmussen AK, Poulsen HS, Müller J: A population-based study of thyroid function after radiotherapy and chemotherapy for a childhood brain tumor. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003 Jan;88(1):136-40

Schmiegelow M: Endocrinological late effects following radiotherapy and chemotherapy of childhood brain tumours. *Dan.Med.Bull.* 2006;53: 326-341

Sklar CA, Constine LS: Chronic neuro-endocrinological sequelae of radiation therapy. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics.*1995;31: 1113-1120

Srinivasan S, Ogle GD, Garnett SP, Briody JN, Lee JW, Cowell CT: Features of the metabolic syndrome after childhood craniopharyngioma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004 Jan;89(1):81-6