

Diplomarbeit

**Langzeitbetreuung ehemaliger krebskranker Kinder
und Jugendlicher nach dem Grazer Modell: Die
Erwachsenensprechstunde an der Klinischen Abteilung
für Pädiatrische Hämato-Onkologie Graz – eine
retrospektive Analyse**

eingereicht von

Florian Beck

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde

Klinische Abteilung für Pädiatrische Hämato-Onkologie

unter der Anleitung von

Univ.-Prof. Dr. med. univ. Martin Benesch

Dr. med. univ. Gunther Nussbaumer

Graz, am 29.07.2024

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 29.07.2024

Florian Beck eh.

Danksagung

Diese Studie ist Herrn Univ.-Prof. Dr. Herwig Lackner gewidmet, der an der Klinischen Abteilung für Pädiatrische Hämato-Onkologie seit den 1990er Jahren die strukturierte Nachsorge von Kindern und Jugendlichen mit hämato-onkologischen Erkrankungen etabliert hat und dessen in nationalen und internationalen Netzwerken generierte Forschungsergebnisse die Grundlage für die Nachsorge ehemaliger hämato-onkologischer Patient*innen in Österreich bilden.

Außerdem danke ich meinem Erstbetreuer Herrn Univ.-Prof. Dr. Martin Bensch als Leiter der Klinischen Abteilung für Pädiatrische Hämato-Onkologie für die elementare, sinnvolle und anschauliche Unterteilung der Spätfolgen, die der Vergleichbarkeit mit anderen Studien dient und die immer schnelle Unterstützung bei jeglichen Anliegen.

Zu großem Dank bin ich meinem Zweitbetreuer Herrn Dr. med. univ. Gunther Nussbaumer verpflichtet. Eine so freundliche, kooperative und hilfreiche Betreuung hatte ich vorher nicht erahnen können. Ich fand es nie selbstverständlich, dass Dr. Nussbaumer seine Freizeit für Hilfestellungen bei der für mich schwierigen Datenerhebung, das Durchsprechen von Einzelfällen, sowie für ein immer umfangreiches und stets wertvolles Feedback zu meinen Erarbeitungen investiert hat. Die gute Zweitbetreuung war stets eine wichtige Motivation bei der Datenerhebung und auch während des Überarbeitens meiner Textpassagen.

Danken möchte ich in diesem Rahmen auch Frau Cornelia Gleichweit, der Team-Assistentin der Abteilung, für ihre Unterstützung bei administrativen Anliegen.

Abschließend danke ich auch meinen Eltern und meiner Schwester dafür, dass ihr mir in den zurückliegenden Jahren ermöglicht habt mich bestmöglich auf das Studium zu fokussieren und für eure Unterstützung in jeglicher Hinsicht!

Zusammenfassung

Einleitung

Während die Langzeitnachsorge ehemaliger krebskranker Kinder und Jugendlicher an den meisten Zentren nach einem vorbereitenden Transitionsprozess durch die Erwachsenenmedizin erfolgt, werden diese Patient*innen an der Kinderklinik Graz seit 2015 in der sogenannten Erwachsenensprechstunde (ES), die von der Steirischen Kinderkrebshilfe finanziert wird, ambulant multidisziplinär betreut.

Methodik

In einer retrospektiven Studie wurden die klinischen Charakteristika und das Spätfolgenprofil der Patient*innen, bei denen zwischen Juni 2015 und April 2022 der Transfer in die ES erfolgte, analysiert. Eingeschlossen wurden 146 Patient*innen (männlich, n=79 [54,1%]) in anhaltender Remission nach multimodaler Behandlung der malignen Grunderkrankung. Im Median waren die Patient*innen bei Diagnosestellung 11,1 Jahre alt, bei Erstkontakt in der ES 22,0 Jahre. 89 (61,0 %) Patient*innen litten an Leukämien oder Lymphomen, 42 (28,8 %) an soliden Tumoren außerhalb des zentralen Nervensystems (ZNS) und 12 (8,2 %) an Tumoren im ZNS.

Ergebnisse

140 Patient*innen erhielten eine Chemotherapie (95,9 %), 55 (37,7 %) eine Strahlentherapie und 50 (34,2 %) eine kombinierte Radio-/Chemotherapie. Bei 38 der 42 Patient*innen mit soliden Tumoren (88,1 %) wurde eine Resektion durchgeführt. Krankheits- und/oder Therapie-assoziierte Spätfolgen (SF) fanden sich bei 84 Patient*innen (57,5 %), wovon bei 57 (39,0 %) insgesamt 102 therapiebedürftige SF auftraten. Endokrinopathien waren am häufigsten (n=44/102, 43,1 %), gefolgt von neurologischen und sensorischen Störungen (n=46/102, 45,1 %). Nach Transfer in die ES wurden ein Rezidiv und drei Sekundärmalignome beobachtet.

Schlussfolgerung

Die Daten dieser und vergleichbarer Studien zeigen, dass unabhängig von der untersuchten Stichprobe rund 60 % dieser Patient*innen Spätfolgen aufweisen, wovon 2/3

therapiebedürftig sind. Wird die Langzeitbetreuung ehemaliger krebskranker Kinder und Jugendlicher an Behandlungszentren von vertrauten Bezugspersonen koordiniert, kann die Nachsorge besser auf die individuellen Bedürfnisse der vulnerablen Patient*innen angepasst und durch die Betreuungskontinuität die Adhärenz der Patient*innen erhöht werden. Eine standardisierte Dokumentation wichtiger Befunde inklusive der Sozialanamnese hätte die Datenqualität weiter steigern können. Die Implementierung eines europaweiten Standards analog des *survivorship passports* wäre ein wichtiger Schritt hin zu einer standardisierten, effektiven und bedürfnisorientierten Nachsorge.

Schlagwörter

Krebs - Kindesalter - Spätfolgen - Langzeitnachsorge - Sekundärmalignome

Abstract

Background

While long-term follow-up care of former children and adolescents with cancer is provided at most centers after a preparatory transition process, these patients receive multidisciplinary outpatient care at the Division of Pediatric Hemato-Oncology, Medical University of Graz, since 2015 in a specified survivorship program („Erwachsenensprechstunde“, ES), which is funded by the Styrian Children’s Cancer Aid („Steirische Kinderkrebshilfe“).

Methods

The clinical characteristics and late effects profile of patients who were transferred to the ES between June 2015 and April 2022 were analyzed in a retrospective study. 146 patients (male, n=79 [54.1%]) in sustained remission after multimodal treatment of the underlying malignant disease were included. The median age of patients was 11.1 years at diagnosis and 22.0 years at first contact in the ES. 89 (61.0 %) patients suffered from leukemia or lymphoma, 42 (28.8 %) from solid tumors outside the central nervous system (CNS) and 12 (8.2 %) from tumors in the CNS.

Results

140 patients received chemotherapy (95.9 %), 55 (37.7 %) radiotherapy and 50 (34.2 %) combined radio-/chemotherapy. Resection was performed in 38 of the 42 patients with solid tumors (88.1 %). Disease- and/or therapy-associated late effects were found in 84 patients (57.5 %), of whom 57 (39.0 %) had a total of 102 ADs requiring treatment. Endocrinopathies were the most common late effects (n=44/102, 43.1 %), followed by neurological and sensory disorders (n=46/102, 45.1 %). One recurrence and three secondary malignancies were observed after transfer to the ES.

Conclusion

Regardless of the cohort examined, the data from this and comparable studies clearly shows that around 60 % of these patients have late effects, 2/3 of which require treatment. Coordination of long-term care of former pediatric cancer patients by caregivers familiar with the course of the disease, allows to better address the individual needs of vulnerable

patients and to improve patients' adherence. Standardized documentation of important findings, including the social history, could have further improved data quality. The implementation of a European standard like the *survivorship passport* would be a significant step towards standardized, effective and needs-oriented aftercare.

Keywords

cancer in children - sequelae - cancer therapy - long-term follow-up - secondary malignancy

Angaben von bereits erfolgten Veröffentlichungen

Beck F, Nussbaumer G, Schmidt S, Seidel M, Fürschuß C, Benesch M. Langzeitnachsorge ehemaliger krebskranker Kinder und Jugendlicher: Das Grazer Modell; Abstracts der 61. Jahrestagung der Österreichischen Gesellschaft für Kinder- und Jugendheilkunde (ÖGKJ) 2023. *Monatsschr Kinderheilkd* 2023;171:320

INHALTSVERZEICHNIS

GLOSSAR UND ABKÜRZUNGEN	1
ABBILDUNGSVERZEICHNIS	2
TABELLENVERZEICHNIS.....	4
1 EINLEITUNG.....	6
1.1 TUMORERKRANKUNGEN IM SÄUGLINGS-, KINDES- UND JUGENDALTER	6
1.2 HÄUFIGE TUMORENTITÄTEN.....	6
1.3 THERAPIEFORMEN.....	7
1.3.1 Chirurgische Verfahren	8
1.3.2 Strahlentherapien.....	9
1.3.3 Chemotherapien.....	10
1.3.4 Gezielte Krebstherapie.....	10
1.4 GESUNDHEITLICHE FOLGEN DER THERAPIEN	13
1.4.1 Akute Nebenwirkungen	13
1.4.2 Langzeitfolgen onkologischer Therapien.....	14
1.5 NACHSORGE	19
1.5.1 Transition.....	19
1.5.2 Die Erwachsenensprechstunde an der Klinischen Abteilung für pädiatrische Hämato- Onkologie in Graz.....	20
2 MATERIAL UND METHODEN	21
2.1 DIE WISSENSCHAFTLICHE AUFARBEITUNG DER ERWACHSENENSPRECHSTUNDE	21
2.2 STUDIENDESIGN	21
2.3 METHODIK UND PATIENT*INNENKOLLEKTIV	21
2.4 DATENAKQUISITION UND DATENANALYSE	22
2.5 STATISTIK.....	23
3 ERGEBNISSE / RESULTATE.....	24
3.1 ZUSAMMENSETZUNG DES STUDIENKOLLEKTIVES	24
3.2 ALLGEMEINE CHARAKTERISTIKA DES STUDIENKOLLEKTIVS.....	25
3.2.1 Geschlechts- und Altersverteilung	25
3.2.2 Daten zu onkologischen Grunderkrankungen.....	25
3.2.3 Therapiemodalitäten	26

3.3 DATEN ZUR BETREUUNG IN DER ERWACHSENENSPRECHSTUNDE.....	27
3.3.1 Zeitangaben zur Erst- und Letztuntersuchung.....	27
3.3.2 Kontaktverhalten der Patient*innen.....	28
3.3.3 Risikofaktoren.....	29
3.3.4 Spätfolgen und Therapiebedürftigkeit.....	30
3.3.5 Neoplasien, Rezidive/Metastasen und Sekundärmalignome.....	34
3.3.6 Nachkontrollen.....	36
3.3.7 Sozialanamnese.....	38
3.3.8 Dauer bis zum Transfer & der folgende Zeitraum in der ES.....	39
4 DISKUSSION.....	41
4.1 IMPLEMENTATION DER ERKENNTNISSE IN SURVIVORSHIP-CARE-PROGRAMMEN.....	41
4.1.1 Survivorship-Care-Programme außerhalb Europas.....	41
4.1.2 Survivorship-Care-Programme in Europa.....	42
4.1.3 Nachsorge in Österreich.....	45
4.1.4 Die Umsetzung des SCP in der Erwachsenenprechstunde in Graz.....	46
4.2 STUDIENHYPOTHESE IM KONTEXT PUBLIZIERTER DATEN.....	47
4.3 LANGZEITFOLGEN ONKOLOGISCHER THERAPIEN.....	49
4.4 LIMITATIONEN.....	51
5 SCHLUSSFOLGERUNGEN / CONCLUSIO.....	52
6 LITERATURVERZEICHNIS.....	54
7 ANHANG.....	70

Glossar und Abkürzungen

ATRA	All-Trans-Retinoinsäure, Tretinoin
BRAF	Gen, das für die Kinase B-Raf kodiert
bspw.	beispielsweise
bzgl.	bezüglich
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
CAR-T-Zell-Therapie	Chimäre-Antigenrezeptor-T-Zell-Therapie
ES	Erwachsenensprechstunde
follow-up	englisch für Nachbeobachtung
ggf.	gegebenfalls
IGHG	International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group
insb.	insbesondere
Mb.	Morbus
SF	Spätfolgen
u.a.	unter anderem
v.a.	vor allem
VZÄ	Vollzeitäquivalent
z.B.	zum Beispiel
ZNS	Zentrales Nervensystem
%	Prozent

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Spektrum von Tumorerkrankungen im Kindes- und Jugendalter in Österreich. Available at: STATISTIK AUSTRIA[©], Seite 13, die Farbgebung der Grafik wurde verändert; URL: https://www.statistik.at/fileadmin/publications/Krebserkrankungen_2022.pdf. Accessed: January 4, 2024
Seite 7

Abbildung 2: Hallmarks of Cancer. Available at: Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell* 2011;144(5):646-74. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.02.013>; URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0092867411001279#fig6>. Lizenz: Elsevier[©] user licence. Accessed July 17, 2024
Seite 11

Abbildung 3: Unterteilung der Langzeitfolgen in 3 Gruppen. Grafik des Autors.
Seite 23

Abbildung 4: Flussdiagramm des Studienkollektivs. Grafik des Autors.
Seite 24

Abbildung 5: Altersverteilung bei Diagnosestellung oder Therapiebeginn. Erstellt auf Grundlage der Daten mit SPSS Statistics[©], Version 28.
Seite 25

Abbildung 6: Rezidive und Sekundärmalignome nach Transfer in die ES. Erstellt auf der Grundlage der Daten mit SankeyMATIC[©]. Available at:
URL:
<https://sankeydiagram.net/?content=PTAEGUHKFUCUGECioDaA1AggGWsgFAMILYCGAdqAEYCmoRoA5APx0CUAugFABylA9gA4AbIgGcAlpRIAaULEoAvUQBNRAN0rAAspQAuI3cImg8KAJ6UBAngHdWzdVfskiBABagAKgCdSwgGaVPVABGVIBIYW1eYSJPAGseAFsAWlkFZRV2J1cPbxI/ANQAZICEogFRAHMSakQSbVFtABPtTOc3Lx9/QJQANICqEkrq0Fr6ppaBoZq6hubg0IAxUXJPHiJFCUT2SarpsbmUENAsUT4eX2XV0u0eA2>

2JKZGZ8fmwiN5XHhJFK/vB3ae+20rwaIqICLFFDFShsSFsdsNRrNgYdQiczgk/o8kS9U
aAABKNUokCqiRLABacfHsUr1AE4g5HABCIjKcnMAliMQUcMxtOxz0ZoQ0ZUeWiEv
JpovpgpRRxFCVKXM8PK2KDpLm0FU8IAkrCAA==&sankey-settings-precision=0.

Accessed June 14, 2024

Seite 35

Abbildung 7: Anzahl der empfohlenen Nachsorge-Untersuchungen. Erstellt auf der Grundlage der Daten mit Microsoft Excel[®], 2023.

Seite 37

Abbildung 8: Box Plot zur Anzahl der Nachkontrollen je nach Therapiebedürftigkeit der Spätfolgen. Erstellt auf der Grundlage der Daten mit SPSS Statistics[®], Version 28.

Seite 38

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Altersverteilung bei Diagnose, Erstkontakt und Dauer bis zum Erstkontakt
Seite 25

Tabelle 2: Häufigkeitsverteilung der Grunderkrankungen
Seite 26

Tabelle 3: Therapiemodalitäten der onkologischen Grunderkrankungen
Seite 27

Tabelle 4: Jahr des Transfers in die ES
Seite 27

Tabelle 5: Jahr der letzten Vorstellung in der ES
Seite 28

Tabelle 6: Anzahl der Telefonkontakte von den gesamten Kontakten mit der ES
Seite 29

Tabelle 7: Anzahl der Kontakte der Personen, die ab 2020 in die ES transferiert wurden
Seite 29

Tabelle 8: Risikofaktoren für weitere Erkrankungen bei erwachsenen Patient*innen in der ES
Seite 30

Tabelle 9: Therapiebedürftigkeit der Patient*innen
Seite 30

Tabelle 10: Anzahl der objektivierbaren, therapiebedürftigen Spätfolgen nach Assoziation mit der Therapie
Seite 31

Tabelle 11: Häufigkeiten und Gruppen Therapie-assoziiertes und -bedürftiger Spätfolgen
Seite 31

Tabelle 12: Häufigkeiten der Art der Spätfolgen in Abhängigkeit von der Therapieform
Seite 32

Tabelle 13: Morphologische Unterscheidung der Tumorentitäten
Seite 33

Tabelle 14: Therapiebedürftigkeit von ZNS-Tumoren im Vergleich zu nicht-ZNS-Tumoren
Seite 34

Tabelle 15: Rezidive und Sekundärtumore nach Transfer in die ES
Seite 35

Tabelle 16: Nachsorge-Untersuchungen je nach medizinischer Disziplin
Seite 37

Tabelle 17: Sozialstatus des Studienkollektivs
Seite 38

Tabelle 18: Therapiebedürftigkeit der Spätfolgen und Kontaktverhalten zur ES in der Subpopulation der arbeitssuchenden Erwachsenen
Seite 39

Tabelle 19: Dauer zwischen Diagnosedatum und Transfer in die ES
Seite 39

Tabelle 20: Korrelation der Anzahl der therapiebedürftigen Spätfolgen und der Betreuungslänge
Seite 40

Tabelle 21: Spätfolgenkonzepte nach Nation und deren zugrundeliegende Studie
Seite 45

1 Einleitung

1.1 Tumorerkrankungen im Säuglings-, Kindes- und Jugendalter

In Österreich werden jährlich 300 Kinder und Jugendliche mit einer malignen Tumorerkrankung diagnostiziert (1). In Österreich versterben jedes Jahr rund 40 Kinder und Jugendliche an ihrer Krebserkrankung (2). In Industrieländern sind onkologische Erkrankungen nach Unfällen die häufigsten Todesursachen bei Kindern.

Multimodale Therapiekonzepte führten zu einem kontinuierlichen Rückgang der Mortalitätsraten bei onkologischen Erkrankungen (3). Noch im Jahr 1960 verstarben 70 % der pädiatrischen Tumorpatient*innen innerhalb von 5 Jahren nach ihrem Diagnosedatum (4). Die Behandlung nach internationalen Therapieoptimierungsstudien resultierte in aktuellen 5-Jahres-Überlebensraten in Europa und Nordamerika von über 80 % (5, 6). Das deutsche Kinderkrebsregister erfasst Langzeitüberlebende, die mindestens fünf Jahre ohne Rezidive überlebt haben. Seit Beginn der Datenerhebung in 1980 wurden in Deutschland demnach insgesamt 41 000 Überlebende registriert (7).

1.2 Häufige Tumorentitäten

Die häufigsten Tumorentitäten im Kindes- und Jugendalter sind Leukämien (30 %), wovon die Akute Lymphatische (Lymphoblastische) Leukämie (ALL) den Großteil der Fälle (80 %) darstellt. Hirntumore sind die häufigsten soliden Tumore und machen 24 % aller onkologischen Erkrankungen aus, gefolgt von Lymphomen (14 %). Viele Entitäten im Kindes- und Jugendalter weisen eine altersspezifische Inzidenz auf (Abbildung 1). Embryonale Tumore (Neuroblastome, Nephroblastome, Hepatoblastome, Retinoblastome) treten beispielsweise vorwiegend im Säuglings- und Kleinkindesalter auf, wohingegen Morbus Hodgkin und maligne Knochentumoren vor allem bei Jugendlichen vorkommen (2).

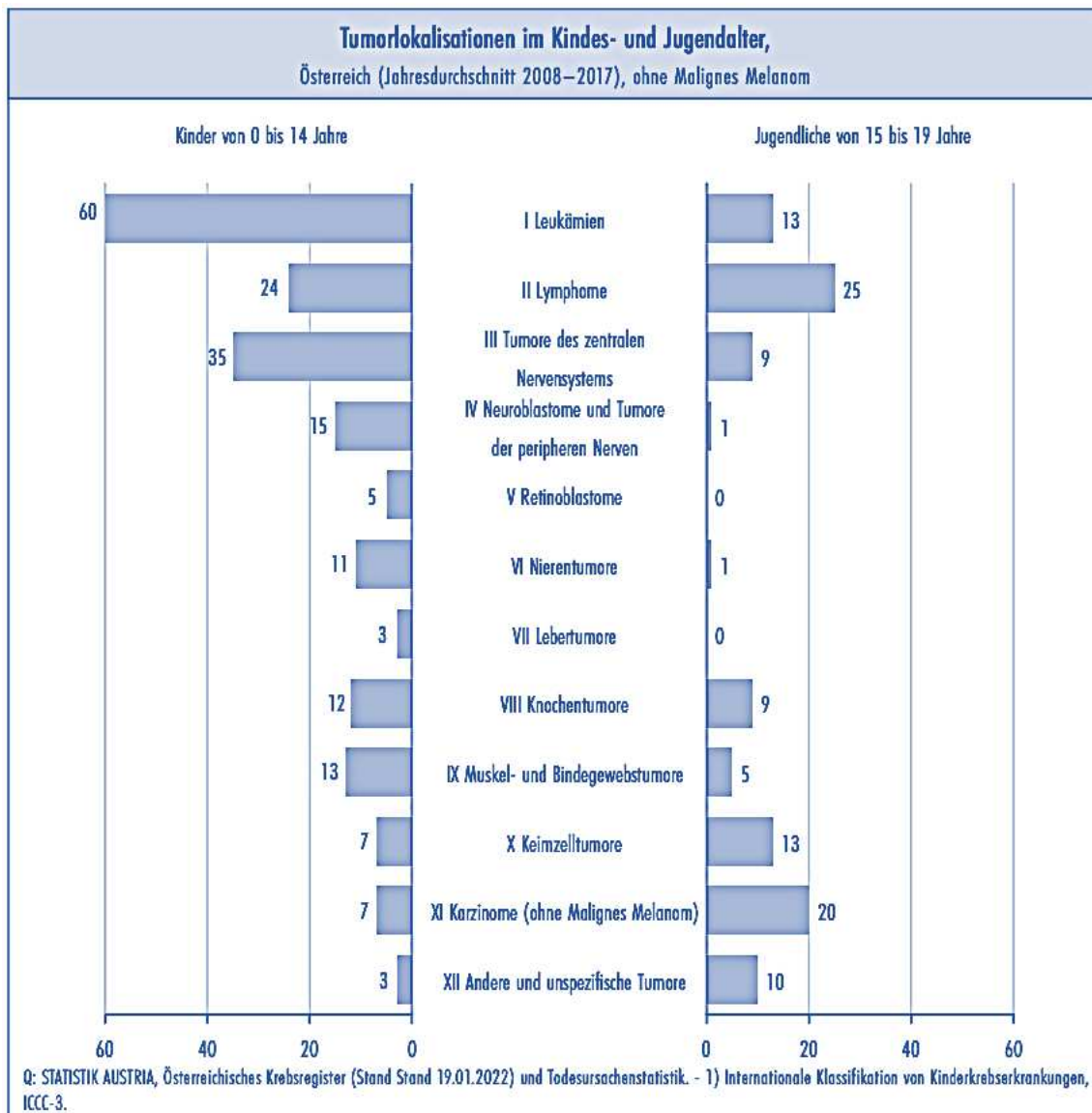


Abbildung 1: Spektrum von Tumorerkrankungen im Kindes- und Jugendalter in Österreich.
© STATISTIK AUSTRIA

1.3 Therapieformen

Die primäre Therapie in der pädiatrischen Hämato-Onkologie verfolgt zumeist einen kurativen Therapieansatz, lediglich bei einem zum Diagnosezeitpunkt weit fortgeschrittenen Erkrankungsstadium besteht primär ein palliatives Therapieziel. Die Behandlung wird nach standardisierten internationalen Behandlungsprotokollen durchgeführt. Aufgrund der weit fortgeschrittenen Studienstruktur erfolgt die Therapie häufig Risiko-stratifiziert: Die Wahl der Therapiemodalitäten und -intensitäten richtet sich nach u.a. Alter, Entität, Erkrankungsstadium, Risikofaktoren inklusive genetischer Parameter und dem Ansprechen. Die drei wesentlichen Therapiesäulen sind chirurgische Verfahren, Chemo- und

Strahlentherapie. Zusätzlich halten neue, spezifische Therapieformen wie beispielsweise Antikörper-Therapien Einzug in die Primärtherapie. Ist eine Heilung nicht mehr möglich, zielt die Therapie auf Erhaltung der Lebensqualität und der Symptomkontrolle im Sinne einer Palliativversorgung (8).

1.3.1 Chirurgische Verfahren

Die Resektion (von Primärtumor und ggf. Metastasen) ist unverzichtbar in multimodalen Therapiekonzepten bei allen malignen soliden Tumoren. Unabhängig vom Erkrankungsstadium kann eine Resektion alleine meist nicht zu einer anhaltenden kompletten Remission führen (8). Die Wahl der Resektionsart richtet sich nach dem Organ (anatomische Operabilität) und der Ausdehnung (funktionelle Operabilität) (9).

Benigne Tumore zeigen grundsätzlich kein invasives oder disseminiertes Wachstum, allerdings können sie aufgrund der Größe und/oder Lokalisation – vor allem dann, wenn diese zu funktionellen Störungen führen, weil Hormonachsen beeinflusst werden oder Tumoren Hormone produzieren – eine Behandlung notwendig machen. Bei benignen Tumoren kann die Operation allein zur Remission führen.

Bei malignen soliden Tumoren dient eine Operation häufig primär als rein diagnostisches Verfahren (Biopsie). Bei Malignomen, die nicht im ZNS lokalisiert sind, erfolgt nach der Biopsie eine präoperative (neo-)adjuvante Therapie. Sie dient der initialen Größenreduktion eines Tumors, Verbesserung der Operabilität und Zerstörung bereits vorhandener Mikrometastasen. Im Anschluss wird eine Totalresektion, idealerweise mit tumorfreien Resektionsrändern, durchgeführt, wobei diese aufgrund des diffusen Wachstums zumeist schwierig ist. Es folgt eine postoperative Chemotherapie. Bei unvollständiger Resektion ist die Gefahr für ein Lokalrezidiv erhöht (10).

Die Behandlung von Hirntumoren ist von deren Art, Größe, Lokalisation und dem Allgemeinzustand des Kindes abhängig. Die Operation hat ein diagnostisches und/oder therapeutisches Ziel. Im Allgemeinen gilt, dass eine möglichst sichere und vollständige Entfernung des Tumors erfolgen soll. Je nach Entität schließt sich an die Operation eine Chemo- und/oder Strahlentherapie an. In bestimmten Szenarien wie z.B. bei niedrig-malignen Hirntumoren kann eine abwartende oder eine neuartige, zielgerichtete (*BRAF*-Inhibition) Behandlungsstrategie verfolgt werden. Neben der Tumorart ist auch in der Neuro-Onkologie das Staging (u.a. Liquorzytologie, Resektionsgrad, Vorliegen einer

disseminierten Erkrankung) entscheidend, um die Kinder weder zu unter-, noch zu übertherapieren (11).

1.3.2 Strahlentherapien

Ionisierende Strahlung hat die Eigenschaft ihre Energie an Materie abzugeben. Bei dieser Wechselwirkung werden in Zellen/Geweben Atome angeregt und freie Radikale freigesetzt, die neben den Zellorganellen auch die Erbinformation im Zellkern, die Desoxyribonukleinsäure (DNA), in Form von Doppelstrangbrüchen schädigen (12). Wenn Schädigungen der DNA von den körpereigenen Reparaturmechanismen nicht mehr suffizient behoben werden können, kann dies zum direkten Zelltod führen. Dieser Effekt wird bei der Bestrahlung therapeutisch genutzt. Eine Strahlentherapie wirkt unspezifisch zytotoxisch auf Tumorzellen, aber auch auf gesunde Zellen (8). Der kanzerogene Effekt und das Ausmaß des genetischen Schadens sind zwar von der vom Gewebe absorbierten Energie unabhängig, Schäden am gesunden Gewebe treten jedoch auch bei niedrigeren Bestrahlungsdosen, als sie für die Zerstörung maligner Zellen erforderlich sind, auf (12). Das bedeutet, dass das erwartete Ausmaß an Langzeitfolgen nicht in Korrelation zur verabreichten Strahlendosis steht. Daher ist die Radiotherapie eine nebenwirkungsreiche Therapieform, die jegliche Gewebe des menschlichen Körpers schädigen kann (9). Vor diesem Hintergrund muss auch vor einer Strahlentherapie mit einer niedrigen Strahlendosis eine Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgen.

Die Energiedosis wird in der Einheit Gy angegeben und beschreibt das Verhältnis zwischen der absorbierten Energie durch ein Organ oder Gewebe zu dessen Masse. Die sogenannte Äquivalentdosis berücksichtigt die Energiedosis, die Eigenschaften der Strahlung und die des exponierten Gewebes. Durch die Höhe des Überschreitens einer Äquivalentdosis über z.B. die Lebenszeit steigt die Häufigkeit karzinogener Wirkungen. Die Tumorgenese stellt in der Realität vielmehr einen stochastischen Effekt über einen längeren Zeitraum dar (13). Unterhalb von 100 mSv wird ein Gleichgewicht zwischen Dosis und Effekt angenommen, das in der Literatur auch als *linear non-threshold relationship* bekannt ist (14).

Grundsätzlich korrelieren eine hohe Proliferationsrate und ein niedriger Differenzierungsgrad eines Gewebes wie bei Krebserkrankungen mit einer hohen Strahlensensibilität, wobei spezifische Entitäten (z.B. das Osteosarkom) trotz dieser Charakteristika strahlenresistent sind. Zusätzlich ist die Strahlensensibilität noch von vielen weiteren Faktoren abhängig. Beispielsweise sind Tumoren mit insuffizienter

Gefäßneubildung und relativer Hypoxie im Mikroenvironment deutlich strahlenresistenter (8). Die Zellzyklusphase beeinflusst ebenfalls die Strahlenempfindlichkeit. Teilungsaktive Zellen sind zum Zeitpunkt der Radiatio deutlich vulnerabler als ruhende Zellen (12). Daher wird die Gesamtdosis über mehrere Behandlungstage in kleinen Dosen verabreicht (fraktionierte Bestrahlung), um durch die häufigere Applikation Tumorzellen in ihrer aktiven Teilungszyklusphase zu treffen (8).

Neben der Teletherapie, der häufigsten Applikationsform, bei der sich die Strahlenquelle außerhalb des/der Patient*in befindet, wird bei der seltener angewendeten Brachytherapie die Strahlenquelle direkt in den Körper, in unmittelbare Nähe des zu bestrahlenden Gebietes, eingebracht – beispielsweise bei okulären Tumoren an der Retina (12).

1.3.3 Chemotherapien

Als Chemotherapie wird der medikamentöse Einsatz zytotoxischer Substanzen bezeichnet. In der Regel werden verschiedene Chemotherapeutika allein oder in Kombination eingesetzt. Diese Substanzen agieren direkt oder indirekt mit der DNA oder beeinträchtigen Topoisomerasen oder den Mitosespindelapparat. Ähnlich wie die Bestrahlung zielt auch die Chemotherapie auf die Zerstörung sich schnell teilender Zellen ab, weshalb neben Tumorzellen auch gesunde Zellen mit hoher Teilungsfähigkeit betroffen sind. Parallel zur Chemotherapie sind zusätzliche Medikamente zur Behandlung von Nebenwirkungen notwendig. Viele Patient*innen leiden während der Chemotherapie u.a. an Übelkeit/Erbrechen, Blutbildungsstörungen, Schleimhautläsionen oder Nervenschmerzen. Aufgrund der Wirkung auf Immunzellen und der daraus resultierenden immunsuppressiven Wirkung der Chemotherapeutika muss während der Behandlung ein besonderes Augenmerk auf opportunistische Infektionen gelegt werden (9). Substanzen, die ein vergleichbares Nebenwirkungsspektrum aufweisen, sollten nie synchron appliziert werden, um u.a. renale Toxizitäten zu reduzieren (15).

1.3.4 Gezielte Krebstherapie

Die Wirkung konventioneller Chemotherapeutika richtet sich nicht spezifisch gegen Tumorzellen, sondern zieht auch andere Gewebe in Mitleidenschaft (8). Bei targeted therapies handelt es sich um den Überbegriff einer Therapieform, die sich gegen spezifische Zielstrukturen richtet. Dazu zählen überaktivierte oder mutierte Moleküle der Tumorzellen, wie beispielsweise aktivierte Rezeptoren, mutierte Kinasen oder Oberflächenantigene auf

Tumorzellen. Diese beeinflussen Signaltransduktionswege, die u.a. die Proliferation aufrechterhalten oder die physiologische Regulation der Apoptose behindern. Diese Mechanismen sind in der Krebsentstehung elementar und zählen zu den *hallmarks of cancer* (16) (Abbildung 2). Targeted therapies setzen hier an und stören u.a. gezielt elementare Proliferationsmechanismen des Tumors oder unterstützen die körpereigene Immunantwort gegen das Tumorgewebe. Trotz vielversprechender theoretischer Hintergründe erlauben viele targeted therapies bei soliden Tumoren nur eine Tumorkontrolle, eine Heilung durch alleinigen Einsatz ist meist aber nicht möglich (9).

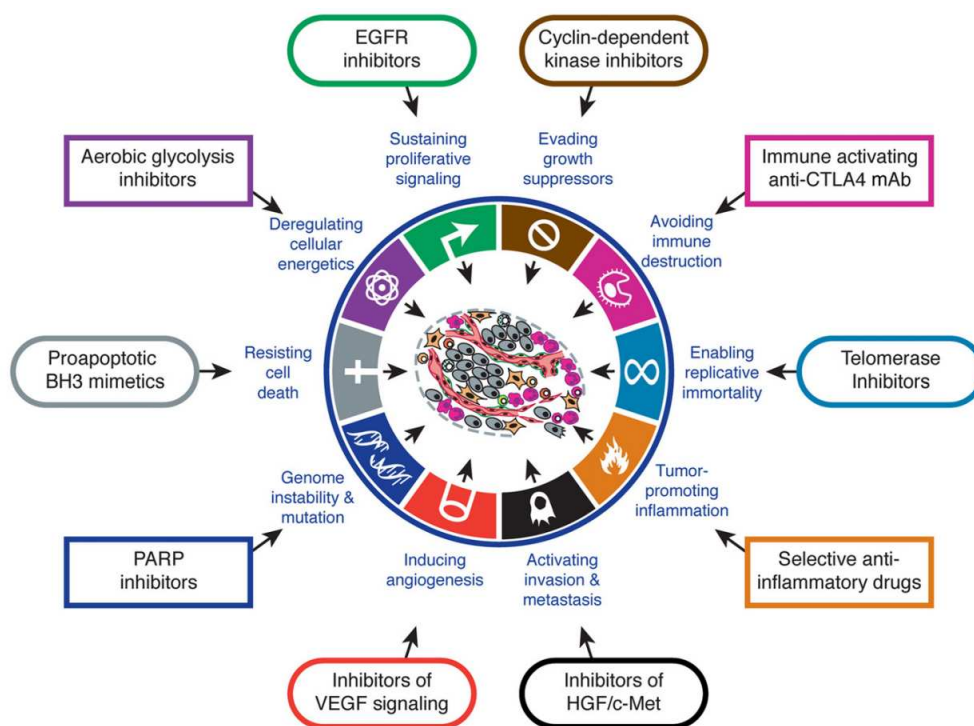


Abbildung 2: Hallmarks of Cancer (16). © Elsevier

Imatinib war der erste erfolgreiche Rezeptortyrosinkinase-Inhibitor und wird am häufigsten bei der chronisch myeloischen Leukämie (CML) eingesetzt. Hier kommt es durch das onkogene Fusionsgen aus *BCR-ABL* (dem sogenannten Philadelphia-Chromosom) zu einer unkontrollierten Aktivierung einer Tyrosinkinase und dadurch zur ungehinderten Proliferation.

Rituximab beispielsweise ist ein monoklonaler Antikörper gegen CD20, ein Oberflächenantigen auf B-Lymphozyten. B-Zell-Neoplasien exprimieren diesen Marker an ihrer Oberfläche, wodurch Rituximab an Tumorzellen binden und so eine Immunreaktion gegen diese Zellen induzieren kann. Ein weiteres Beispiel ist Blinatumomab, ein

bispezifischer Antikörper, der gleichzeitig sowohl an CD3-Antigene von T-Zellen, als auch an CD19 bindet. Manche leukämischen Zellen tragen das Oberflächenprotein CD19, sodass Blinatumomab als Brückenprotein die Tumorzelle in den Wirkungsbereich des CD3-positiven T-Lymphozyten verortet. Blinatumomab hat durch die hohe Wirksamkeit bereits Einzug in die Therapieprotokolle bei CD19-positiven lymphatischen Leukämien gehalten (8).

Dinutuximab beta ist ein Antikörper, der sich gegen das Protein Disialogangliosid 2 (GD2) richtet, der von soliden Tumoren (z.B. Neuroblastomen) exprimiert wird (17). Die Tumorbedingte Neoangiogenese kann mittels des Antikörpers Bevacizumab gegen den Wachstumsfaktor des Gefäßendothels, den *vascular epithelial growth factor* (VEGF), behindert werden.

Die Immuntherapie wirkt im Gegensatz zu targeted therapies nicht auf spezifische Moleküle von Tumorzellen, sondern moduliert das Immunsystem in seiner Abwehrfunktion. Diese inkludiert Immunmodulatoren (u.a. Glukokortikoide oder manche Zytostatika), oder die Stimulation des Immunsystems (u.a. aktive Impfungen, Interferon oder spezifische Tumorzelltherapien). Letztere können jene Mechanismen, die eine entartete Tumorzelle nutzt, um der Immunantwort zu entgehen (8), hemmen und so das körpereigene Immunsystem der Patient*innen sensibilisieren. Beispiele sind Immuncheckpoint-Inhibitoren, die über das zytotoxische T-Lymphozyten-Antigen 4 (CTLA-4) und das *programmed cell death protein 1* (PD-1) wirken. T-Zellen verfügen über das CTLA-4 oder das PD-1. Eine Bindung an CTLA-4 bewirkt eine Proliferationshemmung der T-Zelle. Tumorzellen nutzen dieses Antigen, um sich gegen die Immunzellen zu schützen. Der Checkpoint-Inhibitor Ipilimumab verhindert die Bindung an CTLA-4 und provoziert dadurch eine Immunreaktion gegen Tumorzellen. Die Bindung von PD-1 auf T-Lymphozyten induziert deren Apoptose bzw. deren Inaktivierung. Diesen Mechanismus machen sich bestimmte Tumorzellen zunutze, indem sie mit dem korrespondierenden Liganden, dem *programmed death ligand 1* (PDL-1), an PD-1 binden und sich so vor dem Immunsystem schützen. Die Indikation für die Anwendung von Immuncheckpoint-Inhibitoren ist für eine zunehmende Zahl an Tumorentitäten gegeben. Bereits zugelassen sind diese Moleküle bei diversen Karzinomen des Erwachsenenalters – in der Kinderheilkunde spielen sie eine untergeordnete Rolle. Eine recht neue Therapieoption im Bereich Immuntherapie ist die CAR-T-Zell-Therapie. Hier werden T-Zellen ex vivo gentechnisch so verändert, dass sie Krebszellen anhand ihrer Oberflächenmarker gezielt erkennen können. Bisher stellen CAR-T-Zell-Therapien bei refraktären Leukämien eine

Behandlungsoption dar. Ihr Stellenwert bei soliden Tumoren muss in der pädiatrischen Onkologie ist derzeit Gegenstand umfangreicher präklinischer und klinischer Untersuchungen.

Auch können Stammzelltherapien gezielt dazu dienen, dass Spenderzellen gegen Tumorzellen des/r Empfängers/in aktiv werden. Stammzelltransplantationen fassen all jene Therapieverfahren zusammen, bei denen Stammzellen durch ein Aphereseverfahren, vom Patienten / von der Patientin selbst (autolog) oder von einem/r kompatiblen Spender*in (allogen), gewonnen und nach Reduktion der Zellneogenese im Knochenmark durch eine Chemotherapie dem/der Patienten/in wieder zugeführt werden (18).

1.4 Gesundheitliche Folgen der Therapien

Es wird nach onkologischer Behandlung zwischen akuten und chronischen Nebenwirkungen und Spätfolgen unterschieden. All jene Folgeerkrankungen, wegen derer ein*e Patient*in ab dem fünften Jahr nach Diagnosestellung vorstellig wird, zählen zu den Spätfolgen (19).

1.4.1 Akute Nebenwirkungen

Akute Strahlenfolgen oder Folgen einer Chemotherapie treten per definitionem innerhalb von 90 Tagen nach Applikation auf. Sie betreffen vor allem Gewebe mit hohem Zellumsatz wie bspw. die Stammzellen des Knochenmarks, das nach einer Strahlentherapie bis zu 90 % der Stammzellen einbüßt (12). Ein Verlust der Stammzellen führt zu einem Mangel an funktionstüchtigen Tochterzellen. Daraus resultiert eine Hypoplasie bzw. Aplasie aller drei Zellreihen (Panzytopenie) bei großflächigen Bestrahlungsfeldern (2). Patient*innen klagen deshalb über Müdigkeit oder Kopfschmerzen durch die Anämie, über Blutungsneigung durch die Thrombopenie, sind infektanfällig und immunsupprimiert (Leukopenie/Lymphopenie). Zusätzlich leiden Patient*innen oft an Appetitmangel oder Übelkeit / Erbrechen (8), sowie Durchfall nach Radiatio des Gastrointestinaltrakts und Kopfschmerzen. Nach einer Radiatio tritt außerdem eine Strahlendermatitis im bestrahlten Hautgebiet auf (2). Akute Bestrahlungsfolgen heilen oft aus und wirken nur vorübergehend funktionseinschränkend (12).

1.4.2 Langzeitfolgen onkologischer Therapien

Als Spätfolgen werden all jene Folgen klassifiziert, die auch erst Jahre bis Jahrzehnte nach einer Therapie auftreten können. In einer Langzeitstudie der Klinischen Abteilung für Pädiatrische Hämato-Onkologie Graz konnte gezeigt werden, dass 38,5 % ehemaliger Patient*innen eine permanente, therapiebedürftige Gesundheitsbeeinträchtigung aufwiesen.. Am häufigsten und schwerwiegendsten waren die Folgen nach Hirn-, Knochentumoren, Leukämien und Lymphomen, welche am häufigsten das zentrale Nervensystem, das endokrinologische und/oder muskuloskelettale System betrafen (20). Untersuchungen von Langzeitauswirkungen von onkologischen Therapien haben zu Adaptierungen im Therapiemanagement pädiatrischer Krebserkrankungen geführt (21). Beispielsweise zielen aufgrund der ausgezeichneten Heilungschancen bei Mb. Hodgkin die aktuellen Therapiestrategien primär auf eine Reduktion der Strahlentherapie ab.

1.4.2.1 Endokrinologische Langzeitfolgen

Für endokrinologische Spätfolgen stellt die Radiotherapie den bedeutendsten Risikofaktor dar (22). Aber auch nach Chemotherapieregimen mit Alkylanzien oder nach hämatopoetischen Stammzelltransplantationen erleiden bis zu 50 % der Überlebenden mindestens eine Hormonstörung (23). Je nach individuellen Risikofaktoren wie Alter, Geschlecht (22), der Grunderkrankung, Stadium, Zielgewebe, Dosis und Dauer der Therapie sind am häufigsten der Sexualhormon-, der Knochenstoffwechsel, die Schilddrüse oder die Hypothalamus-Hypophysen-Achse betroffen (24). Diese Funktionsstörungen, wie bspw. Hypothyreosen oder Störungen der gonadalen Regulation, entwickeln sich oftmals erst viele Jahre nach Therapieende, was eine regelmäßige, langjährige endokrinologische Nachsorge notwendig macht.

1.4.2.2 Langzeitfolgen hinsichtlich der Fertilität

Zu den wichtigsten und oft auch am meisten belastenden Langzeitfolgen in Bezug auf Lebensqualität im Erwachsenenalter zählen Fertilitätsstörungen. Historische Studien zeigten bereits eine deutlich beeinträchtigte Reproduktionsfähigkeit von Personen, die in ihrer Kindheit eine onkologische Therapie erhalten haben. Dies wurde u.a. nach sehr hohen Dosen von Alkylanzien, aber auch bei Kombinationstherapien mit niedrigeren Dosierungen beobachtet (25). Verschiedene Chemotherapeutika (wie Busulfan, Melphalan, Cyclophosphamid, Ifosfamid), aber auch eine Radiotherapie bei abdominellen/pelvinen

Tumoren, können zu einer eingeschränkten Fertilität oder Infertilität führen (26, 27). Signifikante Langzeitfolgen nach Bestrahlung der Gonaden treten bei Kindern bereits bei deutlich niedrigeren Dosen als bei Erwachsenen auf (28). Für Mädchen besteht langfristig das Risiko einer Ovarinsuffizienz (verfrühte Menopause, Infertilität) vor allem nach pelviner Radiatio (29). Bei Bestrahlung des unteren Abdomens bzw. des Beckens besteht eine signifikante lineare Korrelation der Dosis mit dem Risiko für das Auftreten einer akuten Ovarialinsuffizienz (30). Auch in den Guidelines der *International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group* (IGHG) (31, 32) wird eine Bestrahlung der Ovarien mit einem erhöhten Risiko für eine verfrühte Menopause assoziiert. So ist eine Bestrahlungsdosis ab 4 Gy bereits mit einer deutlichen Häufung an Subfertilität assoziiert (26, 33-36). Außerdem ist das Risiko für eine spätere Schwangerschafts- oder geburtshilfliche Komplikation (u.a. Frühgeburtlichkeit, niedriges Geburtsgewicht) bei einer Bestrahlung der Beckenorgane (Ovar ab 0,5 Gy, Uterus ab 5 Gy) erhöht (36, 37).

Auswirkungen auf die Fertilität zeigen sich bei Männern bei der Spermatogenese. Spermatogonien sind sehr strahlensensibel, wobei die Leitlinie der IGHG auch hier keine Dosis-Wirkungs-Beziehung oder Richtwerte nennt (38). Das Risiko bei unter 15- bis 20-Jährigen ist dabei höher als bei 0-4 Jahre alten Kindern (35). Bei einem Viertel der Patienten, deren Gonaden mit weniger als 1 Gy bestrahlt wurden, hatte sich eine Oligospermie 12 Monate nach Bestrahlung als nicht reversibel herausgestellt (39). Ebenso führen Alkylanzien (z.B. Cyclophosphamid) zu einer Azoospermie (40). Weiters berichtet eine Studie an 1516 Betroffenen, dass Alkylanzien ab einer Äquivalenzdosis von 4000 mg/m²-Cyclophosphamid und Bestrahlung in jeder Dosis zu einem Funktionsverlust von Leydig-Zellen und somit zu einem Hormonmangel führen kann (Testosteron <250 ng/l, LH >9,85 IU/l) (41). Leydigzellen sind dabei weniger strahlensensitiv als Spermatogonien und können eine Dosis von bis zu 12 Gy ohne Funktionsverlust tolerieren (38).

Ab einer Dosis von 20 Gy werden in 68 % abnorme Testosteronwerte gemessen. Ein pathologisches Level des FSH hingegen wurde in Studien bei 40-100% der Probandinnen bereits aber einer Dosis von 0,5 Gy gemessen, ein pathologisches Level des LH in 33-75% 10-24 Monate nach Bestrahlung (39).

Auch zwischen den Geschlechtern gibt es individuelle Unterschiede in der Fertilitätseinschränkung. Als Beispiel sei Methotrexat erwähnt, das zu einer reversiblen Veränderung der Spermienzahl führt, während die Fertilität von Frauen auch während der Therapie nicht nachweislich beeinträchtigt wird (42).

Fertilitätserhaltende Maßnahmen sollten und werden daher bereits vor Therapiebeginn eingeleitet. Für männliche Jugendliche ist die Kryokonservierung von Spermien eine mögliche Fertilität-erhaltende Maßnahme. Die Anwendung eines Gonadenschutzes in Form einer Hodenkapsel stellt eine zusätzliche Vorsichtsmaßnahme während der Strahlentherapie dar (1). Wurde vor der Therapie keine Kryokonservierung durchgeführt, können Spermien bei Vorliegen einer posttherapeutischen Azoospermie bioptisch aus Hodengewebe („testikuläre Spermienextraktion“) gewonnen werden.

Auch Frauen leiden nach Krebserkrankungen im Kindes- und Jugendalter an einem erhöhten Infertilitätsrisiko (43). Analog kann ein Teil des Ovars kryokonserviert werden. Als weitere Option kann das Ovar vor einer Bestrahlung des Beckens chirurgisch außerhalb des Bestrahlungsgebietes verlegt werden (Ovariopexie) (44). Die Verabreichung von Trenantone[®] (Wirkstoff: Leuprorelinacetat), einem GnRH-Analogen, hemmt die Produktion von Östrogen und Testosteron, sodass die Keimzellbildung in den Gonaden ruhig gestellt wird und zytotoxische Therapie nicht in einer vulnerablen Phase des Zellzyklus Schäden in der DNA der Keimzellen induziert (45). Postpubertär können auch Zyklus-unabhängig unfertilisierte Oozyten mittels einer Polymedikation einschließlich Aromatase-Inhibitoren stimuliert und anschließend kryokonserviert werden.

Neben den Therapieoptionen ist die Aufklärung zu insbesondere Fertilitätsproblemen ein wichtiger Baustein in der Betreuung ehemalig krebskranker Erwachsener. In einer Befragung gaben 59 % der Überlebenden Unklarheit über ihren Fertilitätsstatus an. Nur die Hälfte der Befragten fühlte sich ausreichend über die Langzeitwirkungen ihrer zurückliegenden Therapie und den Erhalt ihrer Fertilität informiert (46). Eine Zunahme in der Nutzung fertilitätserhaltender Maßnahmen wurde jedoch in der Subgruppe mit erhöhtem Risiko für Infertilität beobachtet (47). Eine gesundheitliche Einschränkung der Nachkommen ist dabei auch nach künstlicher Befruchtung nicht zu erwarten (48).

Der FertiPROTEKT Netzwerk e.V. (49) umfasst über 150 universitäre und nicht-universitäre Zentren, die als Versorgungszentren für Patient*innen mit fertilitätsprotektiven Therapien dienen. Ein Ziel des Netzwerks ist es, die Ängste junger Männer und Frauen um die Erhaltung der Fruchtbarkeit wahrzunehmen und eine bestmögliche Versorgung zu ermöglichen. Zudem werden die Netzwerkeffekte des Verbunds im Sinne einer Optimierung der neuen fertilitätsprotektiven Therapien – insbesondere bei Frauen – genutzt.

PanCareLIFE ist ein Konsortium pan-europäischer Institutionen, welche sich zum Ziel gesetzt haben, die Probleme von Überlebenden hinsichtlich Ototoxizität, Fertilität und

Lebensqualität in Studien zu adressieren und daraus Vulnerabilitäten und Guidelines abzuleiten, sowie den Erkrankten und Familien einen einfachen und verständlichen Zugang zu den komplexen Themenbereichen zu ermöglichen (50).

1.4.2.3 Langzeitfolgen im zentralen Nervensystem

Das zentrale Nervensystem (ZNS) hat eine hohe Radiosensitivität. Ionisierende Strahlung führt u.a. zu einer dosis- und zeitabhängigen Störung der Neuro- und Oligodendrogenese und Schädigung des mikrovaskulären Endothels. Dies kann Jahre nach der Therapie eine Enzephalopathie bewirken. Als Folge führen diese Prozesse zu einer Reduktion der kognitiven Leistungsfähigkeit (51, 52). Nach dem Überschreiten einer Schwellendosis lassen sich Gewebereaktionen wie Haarverlust und Infertilität beobachten (13). Typische neurologische Spätfolgen sind neben den kognitiven Einschränkungen u.a. Anfallsleiden, Ataxie (53), Hemiparese und/oder Hirnnervenausfälle (54).

Neurologische Spätfolgen können durch eine lang-andauernde Immunsuppression durch Chemotherapeutika hervorgerufen werden. Chemotherapeutika hemmen, mit einem vermuteten epi- und genetischen Einfluss auf das individuelle Ausmaß der Betroffenen, die Neurogenese und die Zellneubildung im Hippocampus, dysregulieren wahrscheinlich Apoptose und Autophagie, wirken oxidativ, über den Anstieg proinflammatorischer Zytokine gering neuroinflammatorisch und reduzieren die absolute Anzahl an Neurotransmittern (31, 32). In Analogie zu den Auswirkungen der Strahlentherapie liegen die größten Beeinträchtigungen in der Merkfähigkeit, der Aufmerksamkeit, der Denkgeschwindigkeit und exekutiven Funktionen. In Tiermodellen wurde die kognitive Beeinträchtigung bei Tieren, welche nicht unter Tumoren litten und zu Studienzwecken bestimmte Chemotherapeutika erhalten hatten, nachgewiesen. Als besonders neurotoxisch gelten Cyclophosphamid, Doxorubicin und 5-Fluorouracil. Auch Methotrexat kann neurodegenerative Prozesse verursachen (55, 56).

Bei 81 % ehemals Betroffener eines ZNS-Tumors wurden im Rahmen des follow-ups neurologische Defizite festgestellt (55).

1.4.2.4 Sensorische Langzeitfolgen

Besonders Patient*innen mit Schädel Tumoren erleiden durch die Therapie neurosensorische Spätfolgen, die mit einer Reduktion der Lebensqualität einhergehen (57). Nach Schädelbestrahlungen mit mehr als 30 Gy (Gefäßobliterationen) und Chemotherapien, v.a.

mit Platinderivaten, kann ein ausgeprägter Hörverlust auftreten, welcher sich zunächst in Form einer irreversiblen Hochtonschwerhörigkeit manifestiert (8, 58-61) und mit steigenden Dosen auch niedrigere Frequenzen betreffen kann. In der AWMF-Leitlinie zur Nachsorge werden als zusätzliche Risikofaktoren ein erhöhter Hirndruck, Lärmexposition nach oder während der Therapie oder operativ verursachte Schäden an zentralen Strukturen angegeben (61). Ehemalige Patient*innen mit Hirntumoren sind im Vergleich zu ihren gesunden Geschwistern unabhängig von erfolgten Therapien häufiger ein- oder beidseitig visuell beeinträchtigt und haben häufiger Katarakte entwickelt (53).

1.4.2.5 Muskuloskeletale Langzeitfolgen

Weitere strahleninduzierte Langzeitwirkungen betreffen Bindegewebe und Teile des Gefäßsystems. Zu beobachten sind Alopezie, Hypo- oder Depigmentierungen im Bestrahlungsfeld, aber auch Atrophien von Weichteilen (2), sowie Fibrosierungen und die Zerstörung der Kapillaren im Bestrahlungsareal, was zu oberflächlichen Teleangiektasien führt (12).

1.4.2.6 Nephro- und Kardiotoxizität

Nierenfunktionsstörungen durch Ifosfamid und Cisplatin sind häufig und können zu chronischen Nephropathien (im Sinne von Tubulopathien mit Elektrolyt-, Eiweiß- und Bikarbonatverlust) führen (62). Der Einsatz von Antimetaboliten, Alkylanzien oder Anthrazyklinen und Herzbestrahlungen kann kardiotoxische Nebenwirkungen wie Arrhythmien, Kardiomyopathien, Myo- oder Perikarditiden, sowie Herzklappen- oder Herzinsuffizienzen bewirken (63-65).

1.4.2.7 Sekundärmalignome

Die schwerwiegendsten Spätfolgen einer Chemo-, aber vor allem einer Strahlentherapie sind Sekundärmalignome. Diese sind häufig im Bestrahlungsgebiet lokalisiert. Beispielsweise traten in einer Studie zu Mb. Hodgkin 10 Jahre nach Bestrahlungsende 20 Sekundärmalignome bei 18 von 925 Patient*innen (1,9 %) auf. Die häufigste Entität bildeten 9 Schilddrüsenkarzinome (45,0 %). 14 der 17 aufgetretenen soliden Tumoren befanden sich innerhalb der bestrahlten Körperregion (66). Bei intrakraniellen Tumoren im Kindesalter

liegt die Inzidenz eines zweiten Malignoms 5-10 Jahre nach radiotherapeutischer Behandlung bei 3-12 % (54).

1.5 Nachsorge

1.5.1 Transition

In den vergangenen Jahrzehnten ist es gelungen, die Chancen auf eine langfristige Heilung pädiatrischer Patient*innen mit Krebserkrankungen sukzessive zu steigern. Dadurch steigt auch die Zahl an Langzeitüberlebenden. In Europa führt dies dazu, dass bei jährlich ca. 11.000 Neuerkrankungen mittlerweile rund 300.000 Menschen als Langzeitüberlebende gelten (67).

Verglichen mit der Gesamtbevölkerung sind Morbidität und Mortalität bei den ehemaligen Betroffenen erhöht (68). Ein Großteil dieser Personen wird Nebenwirkungen und Spätfolgen der durchgemachten Therapien erleben (6). Guidelines empfehlen ein frühzeitiges und lebenslanges Screening und Management möglicher Spätfolgen (69). Langfristig kann eine bestmögliche Lebensqualität aufgrund der individuellen Krankheitsverläufe nur bei einem mulidisziplinären Vorgehen erzielt werden. Mit dem Erreichen der Volljährigkeit rücken die Betroffenen aus dem Blickfeld der ehemals behandelnden pädiatrischen Onkolog*innen und werden von Erwachsenenmediziner*innen betreut, die oft nicht über das gleiche Wissen zu den komplexen pädiatrischen Krankheitsbildern und Therapien verfügen (2). Das Gesundheitswesen steht dadurch vor großen Herausforderungen, da eine standardisierte Versorgungsstruktur fehlt, die der immer größer werdenden Population Überlebender gerecht werden kann.

An einzelnen deutschen Zentren wollen sogenannte Transitionsteams einen strukturierten Übergang von der Pädiatrie zur Erwachsenenmedizin ermöglichen. Ein*e Facharzt/Fachärztin aus der pädiatrischen Onkologie, sowie der/die Patient*in selbst erstellen bei einem Transitionstermin einen individuellen Nachsorgeplan. Ein entsprechendes Nachsorgeangebot wird aktuell jedoch nur von 4 % der registrierten Langzeitüberlebenden in Deutschland in Anspruch genommen. Mangelnde Strukturen und allgemeine Unwissenheit über die Nachsorgemöglichkeiten bedingen sich hierbei gegenseitig (1).

Weltweit werden unterschiedlichste Nachsorgemodelle angewendet. Versuche zur Standardisierung haben Organisationen wie die *International Late Effects of Childhood*

Cancer Guideline Harmonization Group (IGHG) ins Leben gerufen (70). Gemeinsam mit anderen Institutionen versucht die IGHG, derzeit noch auf Italien beschränkt, die langfristig bestmögliche Nachsorge und Therapie von Spätfolgen von Langzeitüberlebenden innerhalb Europas zu garantieren. Ein sogenannter *survivorship passport* ist ein weiterer Schritt in eine standardisierte Nachsorge. Es stellt ein Dokument dar, in dem einfach verständlich alle relevanten Details zu geheilten Tumorleiden, Therapie, Risikofaktoren und die Empfehlungen zur Nachsorge dokumentiert sind (67).

1.5.2 Die Erwachsenensprechstunde an der Klinischen Abteilung für pädiatrische Hämato-Onkologie in Graz

Fehlende Standards bei der Betreuung von Jugendlichen und Erwachsenen, die eine onkologische Erkrankung im Kindes- und Jugendalter überlebten, haben dazu geführt, dass an der Klinischen Abteilung für Pädiatrische Hämato-Onkologie des LKH-Universitätsklinikums Graz eine ambulante Betreuung anhand eines eigenständigen Konzepts etabliert wurde. Seit Juni 2015 stellt die sogenannte Erwachsenensprechstunde (ES) an der Kinderklinik Graz eine Versorgungseinrichtung dar, in der Adoleszente und Erwachsene in Bezug auf Vor- und Nachsorge beraten und ambulant betreut werden. Mit dem Therapieende und dem Erreichen der Vollremission werden die Patient*innen zuerst noch über einen Zeitraum von 5 Jahren nachbeobachtet. Mit dem Erreichen des 16.-18.Lebensjahr erfolgt die Transition in die ES, in deren Rahmen die bisherigen ärztlichen Dokumentationen an die Betroffenen ausgehändigt werden. Es erfolgt eine umfangreiche Aufklärung über Spätfolgen und es wird ein individueller Plan zur Vor- und Nachsorge erarbeitet. Die Betreuung erfolgt Patient*innen-orientiert und risikoadaptiert, wobei aufgrund der besonderen Bedürfnisse dieser Patient*innen dem ärztlichen Team der ES eine v.a. koordinierende Aufgabe im Gesundheitssystem zukommt. Die Vor- und Nachsorgeuntersuchungen werden durch die Patient*innen eigenverantwortlich eingeholt und im Rahmen der langfristigen, ganzheitlichen Betreuung bei der nächsten Vorstellung in der ES durch die/den koordinierende*n Ärzt*in zusammengeführt, interpretiert und notwendige Konsequenzen mit der/dem Patient*in besprochen und eingeleitet.

2 Material und Methoden

2.1 Die wissenschaftliche Aufarbeitung der Erwachsenensprechstunde

Die Erwachsenensprechstunde an der Grazer Kinderklinik verfolgt ein ganzheitliches Konzept zur Begleitung ehemaliger onkologischer Patient*innen hinsichtlich Nachsorge und Fragen zu Vorsorgeuntersuchungen, deren Leistungen seit ihrem Bestehen seit 2015 noch nicht wissenschaftlich aufgearbeitet wurden. Die Morbidität und Spätfolgen dieser Personengruppe sind nach wie vor ein unterrepräsentiertes Forschungsfeld in der pädiatrischen Hämato-Onkologie. Durch die wissenschaftliche Aufarbeitung sollen auch Erkenntnisse für die weitere Betreuung dieser Patient*innen-Kohorte gewonnen werden. Das Grazer Modell kann zusätzlich anderen Institutionen als Beispiel für die Implementierung einer geeigneten Versorgungseinrichtung für die Vor- und Nachsorge ehemaliger onkologischer Patient*innen dienen.

2.2 Studiendesign

Anhand eines retrospektiven Studiendesigns wurde eine Kohorte Langzeitüberlebender, die eine maligne Erkrankung im Kindes- und Jugendalter überwunden haben, erhoben und deren Gesundheitszustand im Erwachsenenalter mit Schwerpunkt auf Spätfolgen ausgewertet. Dadurch sollen Assoziationen zwischen den Krankheitsverläufen und Spätfolgen untersucht werden. Die primäre Hypothese dieser Studie lautet, ob und in welchem Ausmaß das Überleben einer onkologischen Erkrankung im Kindes- und Jugendalter mit einer erhöhten Morbidität in späteren Lebensphasen einhergeht.

2.3 Methodik und Patient*innenkollektiv

Vor Beginn der Datensammlung wurde ein Votum der Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz (Kennnummer 34-358 ex 21/22) eingeholt. Retrospektiv wurden alle jene Patient*innen gescreent, die zumindest einmalig in der Erwachsenensprechstunde vorstellig waren. Einschlusskriterien waren i) eine maligne Vorerkrankung vor dem 18. Lebensjahr, deren Therapie aus mindestens einem Kurs einer Chemotherapie und/oder einer Bestrahlung bestand; ii) der Erhalt einer nach Abschluss der jeweiligen zytotoxischen Therapie erreichten Remission bis zur Beendigung der Entitäten-spezifischen Nachsorgeuntersuchungen; und iii) ein Mindestalter von 16 Jahren bei Vorstellung in der ES.

Alle Patient*innen, die ein oder mehrere Kriterien nicht erfüllten, wurden ausgeschlossen. Der Beobachtungszeitraum erstreckte sich von Juni 2015 (Aufnahme der Tätigkeit der ES) bis zum 16.04.2022.

Die Daten wurden aus dem Patientendokumentationssystem MEDOCS[®] der Steiermärkischen Krankenanstaltengesellschaft KAGes unter Wahrung der Datenschutzbestimmungen erhoben. Hierbei wurde jede*r Patient*in mit einem nur dem Studienleiter bekannten Code anonymisiert (Pseudonymisierung). Als primäre Datenquellen wurden primär Arztbriefe und die ärztliche Dokumentation im Rahmen der Erwachsenenprechstunde herangezogen.

2.4 Datenakquisition und Datenanalyse

Die klinischen Zielgrößen umfassten Geschlecht, Diagnosedatum der malignen Erkrankung, Alter bei Diagnosestellung, Grunderkrankung und zytotoxische Therapiemodalitäten einschließlich Chemo- und Radiotherapien, Tumoroperationen, Stammzelltransplantationen sowie zielgerichteter Krebstherapien (targeted therapy, u.a. BCR-ABL-Tyrosinkinase-Inhibitoren) und monoklonale Antikörper (Anti-VEGF oder Anti-CD20) bzw. Immuntherapien (u.a. Interferon).

Des Weiteren wurden Komplikationen inklusive Folgeerkrankungen und Zweitmalignome/Rezidive, die sich nach Eintritt in die ES manifestiert haben, erfasst. Langzeitfolgen wurden im Sinne einer Vergleichbarkeit in Analogie zur Grazer Studie zu Langzeitfolgen nach Hirntumoren im Kindesalter aus dem Jahr 2000 (54) eingeteilt in (Abbildung 3):

- i) „nicht objektivierbar“, wenn keinerlei Zusammenhang mit der Erkrankung bzw. den durchgeführten Therapien vorzuliegen schien;
- ii) „objektivierbare, nicht therapiebedürftige Spätfolgen“, wenn ein Zusammenhang nahe lag, allerdings keine spezifische Therapie verfügbar oder indiziert war; oder
- iii) „objektivierbare, therapiebedürftige Spätfolgen“. Diese Kategorie war definiert durch eine sehr wahrscheinliche Assoziation zum vorangegangenen onkologischen Krankheitsverlauf mit einer funktionellen Beeinträchtigung mit Therapienotwendigkeit und -möglichkeit vor. Die Gruppierung der Studienkohorte in die drei Gruppen der Therapiebedürftigkeit ermöglichte eine bessere Vergleichbarkeit zwischen verschiedenen publizierten Studien. Die Spätfolgen wurden in einem zweiten Schritt nach dem jeweiligen Organsystem gruppiert.

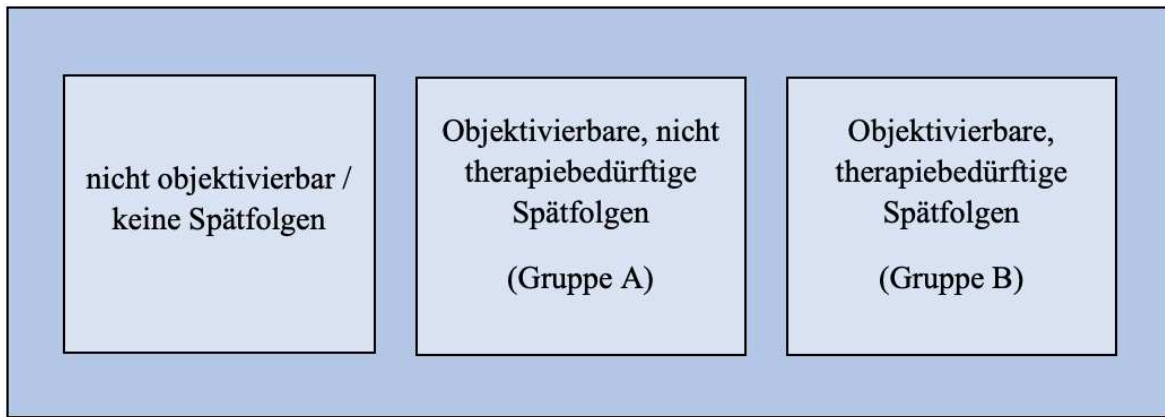


Abbildung 3: Unterteilung der Langzeitfolgen in 3 Gruppen

Zusätzlich wurden Parameter mit Bezug auf die Erwachsenensprechstunde erhoben: Das Alter bei Aufnahme in die ES, die Art und Anzahl der Kontakte (allgemein wurde eine Kontrolle in der ES pro Jahr empfohlen), die Dauer zwischen mehreren Vorstellungen in der ES, die Sozialanamnese und die im Rahmen der letzten Vorstellung in der Sprechstunde empfohlenen Nachuntersuchungen – gruppiert nach Organsystemen bzw. Fachgebieten. Außerdem wurden im Hinblick auf zukünftige Folgeerkrankungen verschiedene Risikofaktoren für Sekundärmalignome und Ko-Morbiditäten erhoben: Nikotinabusus und kardiovaskuläre Risikofaktoren einschließlich Adipositas, arterieller Hypertonie, Hypertriglyzeridämie oder Hypercholesterinämie, sowie Diabetes mellitus. Bei Vorliegen aller kardiovaskulärer Faktoren wurden diese als metabolisches Syndrom zusammengefasst. Auch Tumorprädispositionssyndrome wurden erfasst.

2.5 Statistik

Die Daten wurden mit dem Statistikprogramm SPSS Statistics®, Version 28 (IBM, Armonk, USA) ausgewertet. Die Grundlagen der deskriptiven Datenanalyse bildeten die Berechnungen allgemeiner deskriptiver Parameter (Mittelwert, Median, Varianz, Standardabweichung, Spannweite und Interquartilabstände). Mit der Korrelationsanalyse nach Spearman-Rho wurde die lineare Abhängigkeit zweier Variablen getestet. Alpha wurde mit $< 0,05$ definiert.

3 Ergebnisse / Resultate

3.1 Zusammensetzung des Studienkollektives

Von den insgesamt 194 gescreenten Personen wurden 146 in der Studie eingeschlossen. Grund für den Ausschluss waren das Nichterfüllen der Einschlusskriterien in 48 Fällen. In neun Fällen war kein Transfer in die Sprechstunde dokumentiert und vier Personen konnten aufgrund einer insuffizienten Datenbasis nicht aufgenommen werden (Abbildung 4).

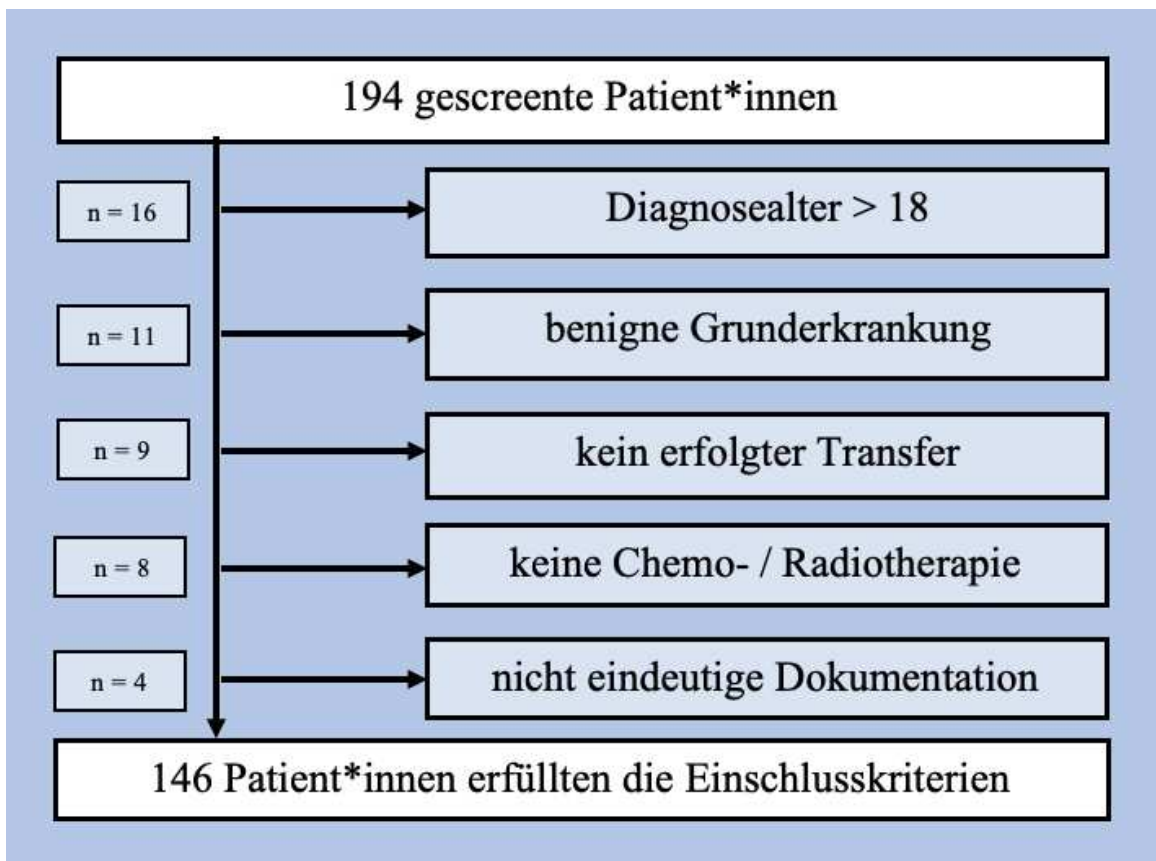


Abbildung 4: Flussdiagramm des Studienkollektives

3.2 Allgemeine Charakteristika des Studienkollektivs

3.2.1 Geschlechts- und Altersverteilung

Die Studienpopulation umfasste 79 männliche (54,1 %) und 67 weibliche (45,9 %) Patient*innen. Die Patient*innen waren bei Diagnosestellung im Median 11,1 Jahre alt (Spannweite 0,2-18,0) (Tabelle 1). Bei Mädchen betrug der Altersmedian bei Diagnosestellung 10,3, bei Jungen 11,6 Jahre. Die Altersverteilung zum Diagnosezeitpunkt findet sich in Abbildung 5.

	Alter bei Diagnosestellung (in Jahren)	Alter bei Erstkontakt (in Jahren)	Dauer von Diagnose bis Erstkontakt (in Jahren)
Minimum	0,16	16,58	3,65
Median	11,06	22,04	11,66
Maximum	17,98	40,90	39,51

Tabelle 1: Altersverteilung bei Diagnose, Erstkontakt und Dauer bis zum Erstkontakt

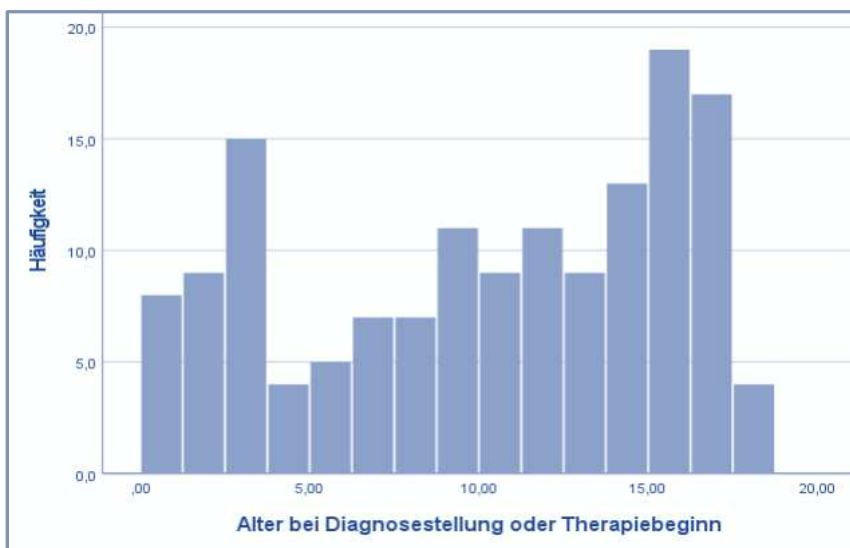


Abbildung 5: Altersverteilung bei Diagnosestellung oder Therapiebeginn

3.2.2 Daten zu onkologischen Grunderkrankungen

Zu den häufigsten malignen Grunderkrankungen der Kohorte zählten ALL (n=42, 28,8 %), Mb. Hodgkin (n=27, 18,5 %), Akute Myeloische Leukämien (AML) (n=11, 7,5 %) und

Neuroblastome (n=10, 6,8 %). Bei diesen Entitäten zeigte sich jeweils ein nahezu ausgeglichenes Geschlechtsverhältnis. Unter den 12 verschiedenen ZNS-Tumoren waren 4 Medulloblastome (33,4 %), 3 Ependymome (25,0 %), 2 Gliome (16,7 %) (maligne bei WHO-Graden 3 und 4) (46), ein Medulloepitheliom (8,3 %), ein Keimzelltumor (8,2 %) und ein primitiv neuroektodermaler Tumor (8,3 %). Einzelne seltene Krankheitsbilder (n=5, 3,4 %) wurden unter sonstige Entitäten zusammengefasst. Sämtliche onkologische Erkrankungen sind in Tabelle 2 aufgelistet.

Entitäten	n=146	100 %
Akute Lymphatische Leukämien	42	28,8 %
Morbus Hodgkin	27	18,5 %
ZNS-Tumoren	12	8,2 %
Akute Myeloische Leukämien	11	7,5 %
Neuroblastome	10	6,8 %
Non-Hodgkin-Lymphome	8	5,5 %
Ewing-Sarkome	7	4,8 %
Osteosarkome	6	4,1 %
Weichteilsarkome	6	4,1 %
Keimzelltumoren (nicht-ZNS)	4	2,7 %
Myelodysplastische Syndrome	3	2,1 %
Retinoblastome	3	2,1 %
Nephroblastome	1	0,7 %
Hepatoblastome	1	0,7 %
Sonstige Entitäten	5	3,4 %

Tabelle 2: Häufigkeitsverteilung der Grunderkrankungen; sonstige Entitäten umfassen zwei bösartige Teratome, ein Grauzonenlymphom, ein Adenokarzinom und ein Chondrosarkom

3.2.3 Therapiemodalitäten

140 Patient*innen (95,9 %) erhielten im Rahmen ihrer onkologischen Behandlung eine Chemotherapie, 55 (37,7 %) eine Strahlentherapie; bei 50 Patient*innen (34,2 %) kamen

beide Therapiemodalitäten zum Einsatz. Bei 38 der 42 soliden Tumoren (88,1 %) wurde eine Operation (Tumorresektion) durchgeführt (Tabelle 3).

Therapiemodalitäten	n=146 entsprechen 100 %	
Chemotherapie	140	95,9 %
Bestrahlung	55	37,7 %
Operation	58	39,7 %
Allogene oder autologe Stammzelltransplantation	18	12,3 %
Targeted therapy / Immuntherapie	4	2,7 %

Tabelle 3: Therapiemodalitäten der onkologischen Grunderkrankung

3.3 Daten zur Betreuung in der Erwachsenenprechstunde

3.3.1 Zeitangaben zur Erst- und Letztuntersuchung

Durchschnittlich wurden 21,4 Patient*innen pro Jahr in der ES erstvorgestellt. Eine relevante Zeitspanne des Beobachtungszeitraumes der Studie – von 2020 bis ins erste Quartal 2022 – fiel in die Zeit der SARS-CoV-2 Pandemie. In diesen Jahren wurden jährlich rund ein Drittel weniger Patient*innen in die ES transferiert als in den Jahren davor (Tabelle 4).

Erstkontakt	n=146	Durchschnittliche Erstvorstellungen pro Kalenderjahr	100 %
2015 (ab Mitte Juni)	15	24,2	10,3 %
2016	22		15,1 %
2017	26		17,8 %
2018	17		11,6 %
2019	30		20,6 %
2020	13	15,7	8,9 %
2021	19		13,0 %
2022 (bis Mitte April)	4		2,7 %

Tabelle 4: Jahr des Transfers in die ES

Grundsätzlich wurde zumindest ein Termin pro Jahr in der ES empfohlen. 46,6 % aller Patient*innen (n=68) hatten ihren jeweils letzten Termin zur Vorstellung in der ES in den Jahren 2021 oder 2022 (15 ½ Monate) wahrgenommen, wobei der Beobachtungszeitraum im Jahr 2022 mit Mitte April endete (Tabelle 5).

Letztkontakt	n=146	100 %
2015	4	2,7 %
2016	10	6,8 %
2017	10	6,8 %
2018	14	9,6 %
2019	16	11,0 %
2020	24	16,5 %
2021	46	31,5 %
2022 (bis 16.04.2022)	22	15,1 %

Tabelle 5: Jahr der letzten Vorstellung in der ES

3.3.2 Kontaktverhalten der Patient*innen

Insgesamt wurden im gesamten Beobachtungszeitraum 385 Einzelkontakte dokumentiert. Das waren im Durchschnitt 2,6 Kontakte pro Person. Bei Abschluss der Datenerhebung hatten 65,8 % der Patient*innen (n=96) schon mindestens zweimal Kontakt zur ES. 75,5 % der Patient*innen, die ihren Erstkontakt zwischen 2015 und 2019 hatten (n=83/110), haben die ES nach ihrem Transfer mindestens ein weiteres Mal besucht. Die Betreuung in der ES bestand in 73,3 % der Kontakte (n=107) ausschließlich aus einem oder mehreren persönlichen Vorstellungen in der Ambulanz der Abteilung, 39 Personen (26,7 %) nahmen zumindest einmal die Möglichkeit einer telefonischen Beratung wahr (Tabelle 6).

		davon Telefonkontakte						
		0	1	2	3	4	5	> 5
Kontaktanzahl	1	46	4	-	-	-	-	-
	2	29	5	0	-	-	-	-
	3	17	2	4	0	-	-	-
	4	8	5	4	3	0	-	-
	5	5	1	2	1	1	0	-
	> 5	2	5	0	0	0	0	2

Tabelle 6: Anzahl der Telefonkontakte von den gesamten Kontakten mit der ES. Blau hinterlegt sind die Patient*innen, die ausschließlich telefonischen Kontakt mit der ES hatten

Nur vier Personen (2,7 %) nahmen ausschließlich die Möglichkeit eines Telefongesprächs in Anspruch (Tabelle 6), von denen alle während der Covid-19-Pandemie in 2020 und 2021 transferiert wurden. 61,5 % aller Patient*innen, die im Jahr der Pandemie 2020 transferiert wurden (n=8/13), haben die ES mindestens ein weiteres Mal besucht (Tabelle 7).

Jahr des Transfers in die ES	Kontakte (davon Telefonkontakte)					
	1 (0)	1 (1)	2 (0)	2 (1)	2 (2)	> 2
2020	4	1	3	1	0	4
2021	11	3	4	0	0	1
2022	4	0	0	0	0	0

Tabelle 7: Anzahl der Kontakte der Personen, die ab 2020 in die ES transferiert wurden

3.3.3 Risikofaktoren

Im Rahmen der retrospektiven Analyse wurden mehrere Risikofaktoren für Folgeerkrankungen erhoben: 37 Personen (25,3 %) hatten ausschließlich Bestrahlung als Risikofaktor. 17,8 % (n=26) der Patient*innen waren mit einem dokumentierten Body Mass Index von mehr als 25 kg/m² adipös. Vier Personen litten unter einem metabolischen Syndrom. Bei keinen der drei Personen mit Tumorprädispositionssyndrom (2,1 %) wurde nach der Detektion der Ersttumor Erkrankung eine weitere benigne oder maligne festgestellt (Tabelle 8).

Risikofaktoren	n=146	100 %
Keine Risikofaktoren	52	35,6 %
Risikofaktoren bekannt	94	64,4 %
Sekundärmalignomrisiko aufgrund von Bestrahlung	59	40,4 %
Kardiovaskulär	51	34,9 %
Adipositas	26	17,8 %
Arterieller Hypertonus	17	11,6 %
Hypertriglyzeridämie	15	10,3 %
Diabetes mellitus	3	2,1 %
Nikotinabusus	18	12,3 %
Tumorprädispositionssyndrom	3	2,1 %

Tabelle 8: Risikofaktoren für weitere Erkrankungen bei erwachsenen Patient*innen in der ES; drei Fälle einer Neurofibromatose Typ 1 sind als Tumordispositionssyndrome zusammengefasst

3.3.4 Spätfolgen und Therapiebedürftigkeit

62 ehemalige Patient*innen (42,5 %) waren symptomfrei und hatten unauffällige Untersuchungsbefunde; bei 84 (58,5 %) wurden Krankheits- und/oder Therapie-assoziierte Spätfolgen dokumentiert. Bei den objektivierbaren und wahrscheinlich Therapie-assoziierten Spätfolgen wurde eine Unterscheidung hinsichtlich des Therapiebedarfs getroffen. Klinische Folgeerkrankungen, die in direktem Zusammenhang mit der Grunderkrankung oder der Therapie stehen und eine medikamentöse oder interventionelle Therapiemaßnahme erforderten (Gruppe B), traten bei 39,0 % (n=57) aller Personen auf (Tabelle 9). Geschlechterspezifische Unterschiede hinsichtlich des Therapiebedarfs der Spätfolgen lagen nicht vor.

Therapiebedarf bei Spätfolgen	n=146	100%
Keine Spätfolgen	62	42,5 %
Gruppe A - nicht therapiebedürftig	27	18,5 %
Gruppe B - therapiebedürftig	57	39,0 %

Tabelle 9: Therapiebedürftigkeit der Patient*innen

Insgesamt wurden 102 therapiebedürftige Spätfolgen beobachtet (Tabelle 10). Die häufigsten therapiebedürftigen Spätfolgen waren Endokrinopathien (n=44, 43,1 %)

einschließlich Schilddrüsenfunktionsstörungen, gefolgt von neurologischen und sensorischen Störungen (n=44, 43,1 %) (Tabelle 11).

	Anzahl objektivierbarer, unklar therapieassoziierter SF				Anzahl objektivierbarer, wsl. therapieassoziierter SF			
	0	1	2	>2	0	1	2	>2
Gruppe B	48	5	3	1	0	36	10	11

Tabelle 10: Anzahl der objektivierbaren, therapiebedürftigen Spätfolgen nach Assoziation mit der Therapie; SF=Spätfolgen, wsl. = wahrscheinlich; therapiebedürftige SF lagen per definitionem einzig in Gruppe B vor und können weiters hinsichtlich eines kausalen Zusammenhangs mit der Therapie oder Tumorerkrankung unterteilt werden

Spätfolgen –Therapie-assoziiert & Therapie-bedürftig	n=102	100 %
Endokrinopathie	44	43,1 %
Schilddrüse	19	18,6 %
Andere	25	24,5 %
Störungen der Sensorik	28	27,4 %
Auditive Störung	13	12,7 %
Visuelle Störung	11	10,8 %
Polyneuropathie	4	3,9 %
Internistische Spätfolgen	6	5,9 %
Nephrologisch	5	4,9 %
Kardiologisch	1	1,0 %
Neurologische Spätfolgen	18	17,7 %
Anfallsleiden/Epilepsie	6	5,9 %
Ataxie	4	3,9 %
Neurokognitive Defizite	6	5,9 %
Andere	2	2,0 %
Orthopädische Spätfolgen	2	2,0 %
Sonstige Spätfolgen	4	3,9 %

Tabelle 11: Häufigkeiten und Gruppen Therapie-assoziiertes und -bedürftiger Spätfolgen

81 aller Patient*innen (55,5 %) erhielten keine Dauermedikation.

Bei Patient*innen (n=56, 38,4 %), die aufgrund der onkologischen Grunderkrankung nur eine Chemotherapie erhielten, wurde in 69,6 % (n=39) keine Folgeerkrankung detektiert. Das sind 62,9 % in der Subgruppe der Personen ohne Folgeerkrankung. Spätfolgen nach einer Stammzelltransplantation traten bei allen Patient*innen dieser Subgruppe (100,0 %; n=18) auf (Tabelle 12).

Therapieform	keine SF	%	Gruppe A	%	Gruppe B	%	
Chemotherapie allein	39	69,6	13	23,2	4	7,2	n = 56
Bestrahlung allein	0	-	0	-	0	-	n = 0
Chemotherapie und Bestrahlung	7	24,1	6	20,7	16	55,2	n = 29
SZT allein / in Kombi	0	-	0	-	18	100	n = 18

Tabelle 12: Häufigkeiten der Art der Spätfolgen in Abhängigkeit von der Therapieform; SF= Spätfolgen, Chemo = Chemotherapie, SZT = Stammzelltransplantation; Gruppe A umfasst Patient*innen mit nicht-therapiebedürftigen SF und Gruppe B Betroffene mit therapiebedürftigen SF

Für eine Entitäten-spezifischere Aussage über die Therapiebedürftigkeit wurden die 146 malignen Grunderkrankungen in 3 Gruppen unterteilt. Zur Gruppe der Neoplasien des blutbildenden Systems (n=92) zählen 36 Lymphome inklusive des Grauzonenlymphoms, 53 Leukämien und 3 myelodysplastische Syndrome (Tabelle 13).

Gruppe	Gruppierung der Entitäten	n=146	100 %
i)	HÄMATOLOGISCHE NEOPLASIEN Lymphome, Leukämien und myelodysplastische Syndrome	92	63,0 %
ii)	SOLIDE NEOPLASIEN AUSSERHALB DES ZNS Blastome, Sarkome, Karzinome, Teratome, Keimzelltumoren	42	28,8 %
iii)	SOLIDE NEOPLASIEN IM ZNS ZNS-Tumoren	12	8,2 %

Tabelle 13: Morphologische Unterscheidung der Tumorentitäten

In der Gruppe der soliden Neoplasien im ZNS (n=12) wiesen alle Patient*innen, die bestrahlt wurden (n=10), therapiebedürftige Spätfolgen auf. Bei 8 dieser Personen (80,0 %) lagen zwei oder mehr Spätfolgen vor. Von den 2 Personen, die nicht bestrahlt worden waren (16,7 %), war eine ohne Spätfolgen. Alle 4 Patient*innen mit Medulloblastom hatten therapiebedürftige Spätfolgen: Endokrinopathien (n=6) (Wachstumshormonmangel [n=3], Hypothyreosen [n=2], hypogonadotroper Hypogonadismus [n=1]) und auditive Störungen (n=2, Innenohrschwerhörigkeit).

Der Anteil der Patient*innen mit therapiebedürftigen Spätfolgen lag in der Gruppe der hämatologischen Neoplasien bei 31,5 % (n=29/92). Bei 24 davon (82,8 %) trat eine therapiebedürftige Spätfolge auf.

Von den 91 Personen, die im Rahmen der Therapie der Grunderkrankung keine Bestrahlung benötigt hatten, bedurften 68 keiner Therapie oder waren frei von Folgeerkrankungen (74,7 %). Von den 55 Patient*innen, die bestrahlt worden waren, konnten 38,2 % (n=21) der Gruppe ohne Spätfolgen oder Gruppe A zugeordnet werden (Tabelle 14).

Gruppe	Radio	n=146	100 %	Keine SF	Gruppe A	Gruppe B	Anzahl an TH-bedürftigen SF				Nachkontrollen		
							0	1	2	>2	1-5	6-9	10-13
i) hämatologisch	nein	62	42,5 %	43	8	11	51	10	0	1	55	6	1
	ja	30	20,5 %	6	6	18	12	14	1	3	16	13	1
ii) solide, nicht im ZNS	nein	27	18,5 %	8	8	11	16	7	4	0	12	15	0
	ja	15	10,3 %	5	4	6	9	3	1	2	8	6	0
iii) solide, im ZNS	nein	2	1,4 %	0	1	1	1	0	0	1	1	0	1
	ja	10	6,8 %	0	0	10	0	2	4	4	2	6	2

Tabelle 14: Therapiebedürftigkeit von ZNS-Tumoren im Vergleich zu nicht-ZNS-Tumoren; Gr. A = Gruppe A, Gr. B = Gruppe B, TH-bedürftig = therapiebedürftig, SF=Spätfolgen; Gruppe A fasst alle Personen mit nicht therapiebedürftigen Spätfolgen, Gruppe B jene mit therapiebedürftigen Spätfolgen zusammen

3.3.5 Neoplasien, Rezidive/Metastasen und Sekundärmalignome

Insgesamt traten sechs Sekundärmalignome (je 1 Appendixkarzinoid, Leiomyosarkom, Adenokarzinom des Sigmas, Klarzellsarkom der Niere, T-Non-Hodgkin-Lymphom und Osteosarkom des Femurs) noch vor Transfer in die ES auf. Nach Transfer in die Sprechstunde wurden ein Rezidiv und neun Sekundärtumore, von denen drei maligne waren, beobachtet (Abbildung 6).

Unter den sechs benignen Neoplasien befand sich ein unklarer Fall, bei dem ungeklärt entweder ein Hämangiom oder eine fokale noduläre Hyperplasie (FNH) vorlag (Tabelle 15).

nach Transfer in die ES (davon maligne)	
Rezidive/Metastasen	1 (1)
Osteosarkom	1 (1)
Sekundärtumore	9 (3)
Maligne	2 (2)
Malignes Melanom	1 (1)
Mammakarzinom	1 (1)
Semi-maligne	1 (1)
Basalzellkarzinom	1 (1)
Benigne	6 (0)
Osteochondrom	1 (0)
Fibroadenom (Mamma)	1 (0)
Lipofibromatose	1 (0)
Lipom	1 (0)
Dickdarmadenom	1 (0)
Hämangiom/FNH*	1 (0)

Tabelle 15: Rezidive und Sekundärtumore nach Transfer in die ES

*es lag ungeklärt entweder ein Hämangiom oder eine fokale noduläre Hyperplasie (FNH) vor

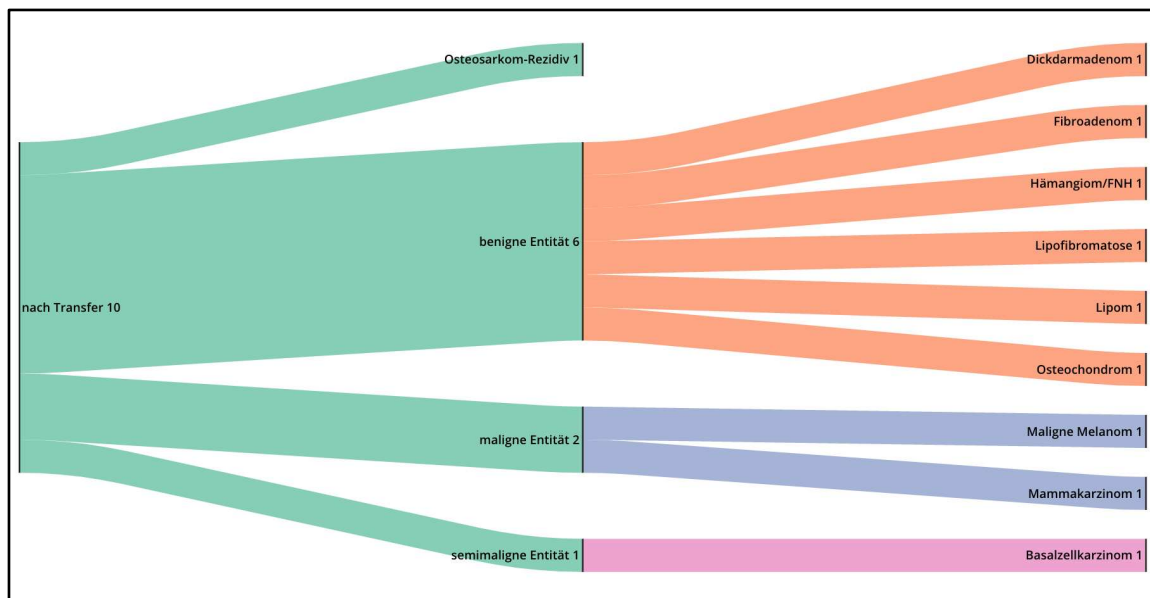


Abbildung 6: Rezidive und Sekundärmalignome nach Transfer in die ES. © SankeyMATIC

Alle drei Sekundärmalignome betrafen zwei Patientinnen, bei denen als Grunderkrankung ein Morbus Hodgkin vorlag.

Im 14. Lebensjahr war bei einer Patientin ein Morbus Hodgkin diagnostiziert worden. Dieses war bestrahlt und chemotherapeutisch behandelt worden. Nach 2,1 Jahren hatte die Patientin

zunächst ein abdominelles Rezidiv (außerhalb des Bestrahlungsgebiets) erlitten, welches erneut mit einer kombinierten Chemo- und Radiotherapie behandelt und auch zusätzlich reseziert worden war. Der Erstkontakt in der ES erfolgte 15,3 Jahren nach Rezidiv im Alter von 31,4 Jahren. Nach 4,7 Jahren in Nachsorge erkrankte die Frau an einem metastasierten, triple-negativen Mamma-Adenokarzinom innerhalb des primären Bestrahlungsgebietes.

Bei der zweiten Betroffenen waren zwischen Erstdiagnose im Jahr 2001 und der erstmaligen Vorstellung in der ES 15,2 Jahre vergangen. Ein halbes Jahr nach Transfer war ein Basalzellkarzinom innerhalb des Bestrahlungsgebiets der Grunderkrankung erkannt worden. 1,7 Jahre nach Resektion des Basalzellkarzinoms erkrankte die Frau an einem Malignen Melanom am Unterschenkel.

Bei dem einzigen Fall eines Spätrezidivs handelte es sich um eine Metastase eines chondroblastären Osteosarkoms. Der Patient war im Alter von 9,2 Jahren wegen eines Osteosarkoms am Femur behandelt worden. 2,3 Jahre später wurde eine pulmonale Metastase reseziert und eine Therapie mit pegyliertem Interferon eingeleitet. Weitere 3 Jahre später wurde eine Metastase im ZNS bestrahlt und operiert. Es folgte eine Therapie mit Interferon und ATRA (All-Trans-Retinoidsäure). 10,1 Jahre nach der Erstdiagnose, im Alter von 19,3 Jahren, erfolgte der Erstkontakt in der Sprechstunde; innerhalb von 3 Monaten musste eine Pleura- bzw. Thoraxwandmetastase reseziert werden. Der Patient hatte innerhalb von zwei Jahren von allen Patient*innen die meisten Kontakte mit den Spezialist*innen der ES (n=14, wovon 6 telefonisch waren). Seit 2018 ist dieser Patient lost to follow-up.

3.3.6 Nachkontrollen

53,4 % der Patient*innen (n=78) wurden bei der jeweils letzten dokumentierten Vorstellung in der ES drei bis fünf Konsile bei fachspezifischen medizinischen Einrichtungen empfohlen. Bei 17 Personen (11,6 %) waren aufgrund des individuellen Risikoprofils nur maximal zwei Vorstellungen empfohlen; in 35,0 % der Fälle (n=51) waren mehr als fünf Vorsorgeuntersuchungen indiziert (Abbildung 7).

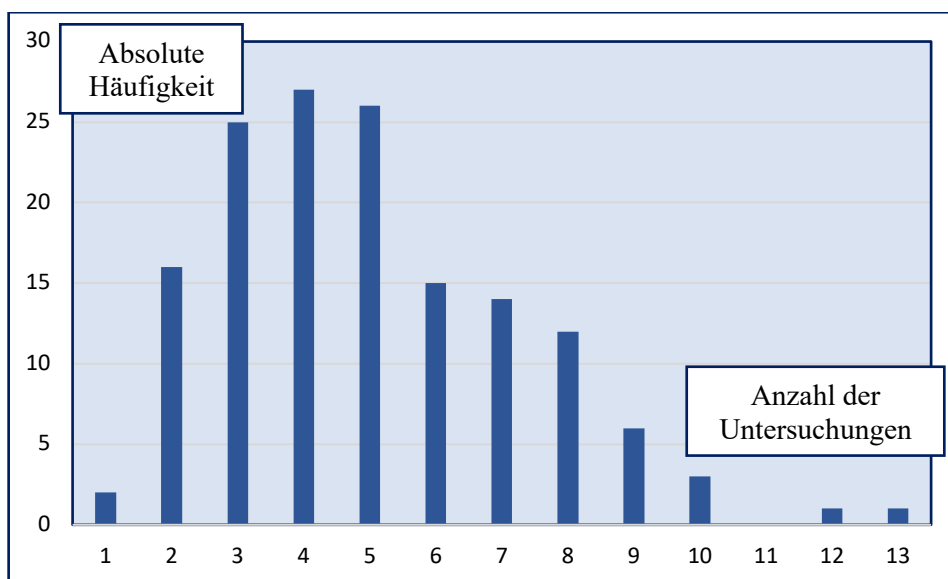


Abbildung 7: Anzahl der empfohlenen Nachsorge-Untersuchungen

Im Rahmen des letzten Nachsorgetermins wurden die Empfehlungen für Kontrolluntersuchungen festgelegt, wobei die Terminorganisation eigenverantwortlich durch die Patient*innen selbst wahrzunehmen ist. Daher entspricht die Anzahl der tatsächlich durchgeführten Untersuchungen nicht der Anzahl der empfohlenen Untersuchungen. Zu den häufigsten mitbetreuenden Disziplinen zählten die Urologie und Gynäkologie (n=63, 43,2 %) (Tabelle 16), wobei neben der Fertilitätsabklärung die Mehrzahl auf Brustkrebscreening entfiel.

Nachsorge-Untersuchung	n=146 entsprechen 100 %	
Laborkontrollen	140	95,9 %
Kardiologie	133	91,1 %
Bildgebung – Innere Medizin oder Radiologie	91	62,3 %
Urologie / Gynäkologie	63	43,2 %
Hals-Nasen-Ohrenheilkunde (insb. Audiometrie)	44	30,1 %
Dermatologie	37	25,3 %
Pulmonologie (insb. Lungenfunktion)	26	17,8 %
Augenheilkunde (insb. MR-Schädel & Orbita)	22	15,1 %
Sonstige	29	19,9 %

Tabelle 16: Nachsorge-Untersuchungen je nach medizinischer Disziplin

Abbildung 8 veranschaulicht, dass Betroffenen, die keine Folgeerkrankungen erlitten hatten, insgesamt weniger Nachsorgeuntersuchungen empfohlen wurden (im Median 4) als jenen Patient*innen, deren Folgeerkrankungen therapiebedürftig waren (im Median 6).

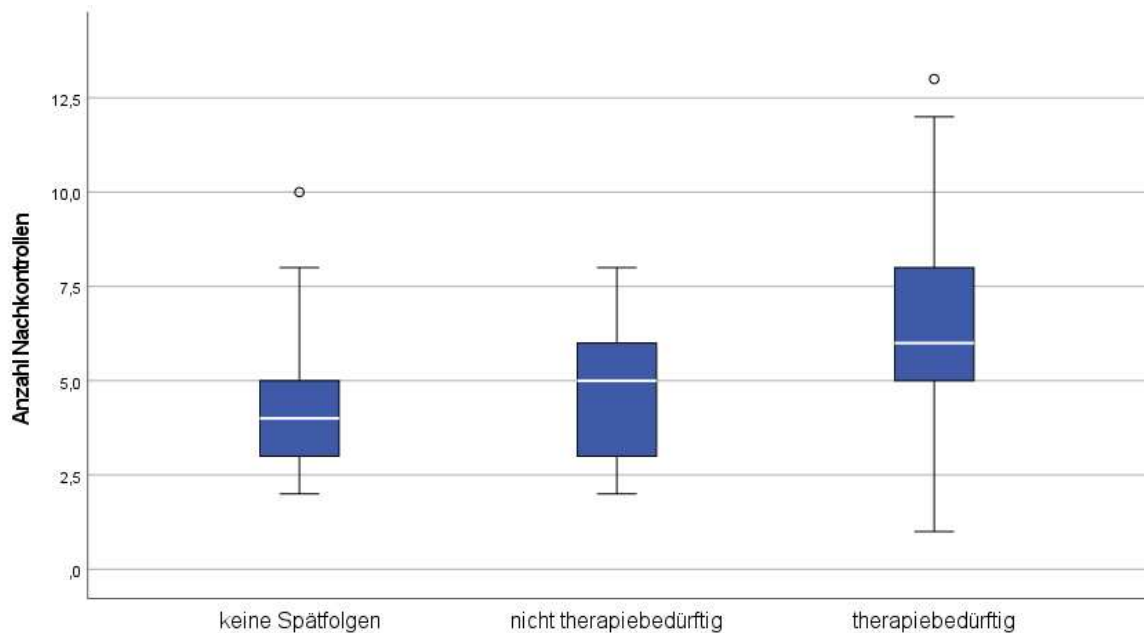


Abbildung 8: Box Plot zur Anzahl der Nachkontrollen je nach Therapiebedürftigkeit der Spätfolgen; Die weiße Linie stellt den Median, das obere Ende der Rechtecke das 3.Quartil, das untere Ende das jeweils 1.Quartil und Kreise stellen einzelne Ausreißer dar

3.3.7 Sozialanamnese

Der Sozialstatus der Gesamtkohorte konnte bei 94 Personen (64,4 %) ermittelt werden (Tabelle 17).

Sozioökonomischer Status	n=146	100 %	Anteil edes erhobenen Sozialstatus
Angestellte*r / Auszubildende*r	71	48,7%	75,5 %
Schule / Universität	19	13,0 %	20,2 %
Arbeitssuchend	4	2,7 %	4,3 %
Unbekannt	52	35,6 %	-

Tabelle 17: Sozialstatus des Studienkollektivs

Therapiebedürftige Spätfolgen bei aktuell Arbeitssuchenden (Tabelle 18) umfassten ein Konzentrationsdefizit, eine beidseitige Hypakusis, Depression, Hypothyreose, und in jeweils zwei Fällen eine Epilepsie, sowie ein neurokognitives Defizit. Die Grunderkrankungen der Betroffenen umfassten ein anaplastisches Oligoastrozytom, einen Keimzelltumor im ZNS, ein Hepatoblastom und ein Ewing-Sarkom. Die letzte Vorstellung in der ES lag bei 75,0 % der Arbeitssuchenden (n=3) vor dem Jahr 2020.

	Keine SF	Gruppe A	Gruppe B	Anzahl der Kontakte				
				0	1	2	3	4
Arbeitssuchende	0	1	3	0	1	1	0	2

Tabelle 18: Therapiebedürftigkeit der Spätfolgen und Kontaktverhalten zur ES in der Subpopulation der arbeitssuchenden Erwachsenen; SF=Spätfolgen

Bei drei Erwachsenen fanden sich Angaben zum Beziehungsstatus (2,1 %). Es war aufgrund der Dokumentation ersichtlich, dass diese in der Zwischenzeit Eltern geworden waren (2 Mütter, 1 Vater). Alle drei hatten bei ihrer Grunderkrankung eine Chemotherapie erhalten. Eine Person dieser Subgruppe hatte außerdem aufgrund eines myelodysplastischen Syndroms eine Stammzelltransplantation erhalten.

3.3.8 Dauer bis zum Transfer & der folgende Zeitraum in der ES

Das längste Zeitintervall zwischen dem Diagnosedatum und dem Transfer in die ES betrug 39,5 Jahre. Die Dauer zwischen Erstdiagnose und Transfer in die ES (Tabelle 19) betrug in der Gruppe ohne Spätfolgen im Median 11,4 Jahre, während sie bei den Personen ohne therapiebedürftige Spätfolgen im Median bei 9,7 Jahren und in Gruppe B im Median bei 13,9 Jahre lag.

	1.Quartil	Median	3.Quartil
Dauer zwischen Diagnose und Einschluss in die ES (in Jahren)	8,6	11,7	16,3

Tabelle 19: Dauer zwischen Diagnosedatum und Transfer in die ES

Die Dauer der Betreuung (Zeitintervall vom Tag des Transfers in die ES bis zum Ende der Datenerhebung Mitte April) weist eine signifikante lineare Korrelation mit der Anzahl therapiebedürftiger Spätfolgen auf (Tabelle 20).

Korrelationsanalyse nach Spearman-Rho		Anzahl therapiebedürftiger Spätfolgen	Länge des Zeitraums der Betreuung
Anzahl therapiebedürftiger Spätfolgen	Korrelationskoeffizient	1,000	0,167*
	p-Wert (2-seitig)	.	0,044
	n	146	146
Länge des Zeitraums der Betreuung	Korrelationskoeffizient	0,167*	1,000
	p-Wert (2-seitig)	0,044	.
	n	146	146

Tabelle 20: Korrelation der Anzahl der therapiebedürftigen Spätfolgen und der Betreuungslänge; die Länge des Zeitraums der Betreuung erstreckt sich vom Tag des Transfers in die ES bis zum letzten Tag der Datenerhebung

*Die Korrelation ist auf dem 0,05 Niveau signifikant (zweiseitig)

4 Diskussion

4.1 Implementation der Erkenntnisse in Survivorship-Care-Programmen

Survivorship-Care-Programme (SCP) dienen der Vorbeugung und Minimierung körperlicher und psychosozialer Langzeit- und Spätfolgen (71). Dadurch soll die Mortalität ehemaliger krebserkrankter Patient*innen gesenkt und ihre Lebensqualität verbessert werden. Pflegerisch koordinierte SCP scheinen in vereinzelt Studien signifikant positiv mit einer höheren Lebensqualität der Patient*innen in Zusammenhang zu stehen (72). Die American Society of Clinical Oncology hat essenzielle Kriterien für die Voraussetzungen für eine suffiziente Betreuung ausgegeben, die Ernährungsberatung, Edukation zum Erwerb eines gesundheitswirksamen Selbstmanagements, Prävention und Überwachung eines Rezidivs oder Zweittumors und von Spätfolgen, sowie die Evaluation des familiären genetischen Risikos und die Inanspruchnahme von finanziellen und sozialen Unterstützungsangeboten umfassen (73). Diese Anforderungen müssen in nationalen oder lokalen SCP umgesetzt werden (71).

Die Nachsorge im Erwachsenenalter weist große länderspezifische Unterschiede auf. Es existieren fachärztlich, sowie auch pflegerisch geleitete SCP. Die Integration nationaler Leitlinien in den jeweiligen Zentren dient der Vereinheitlichung in der Behandlung und Nachsorge. Auch führt dadurch der Wechsel des Wohnorts oder des Behandlungszentrums innerhalb eines Landes zu keiner Änderung in der Nachsorge. Vonseiten der nationalen Institution kann die Qualität der Behandlung auch einfacher kontrolliert und geordnet finanziert werden. Eine dezentrale Organisationsstruktur der Nachsorge ermöglicht hingegen eine höhere Flexibilität und Anpassungsfähigkeit an die Gegebenheiten und Bedürfnisse in einzelnen Regionen zu erreichen.

4.1.1 Survivorship-Care-Programme außerhalb Europas

In nicht-europäischen Industrienationen folgt die Nachsorge in Behandlungseinrichtungen, die einen multidisziplinären, überwiegend regionalen Ansatz verfolgen. Am Beispiel der USA arbeiten eine Vielzahl an Institutionen in der Nachsorge, allerdings über eigene Programme (74). Hier maßgeblich beteiligt ist die Organisation „Children’s Oncology Group“, das Dana-Farber Cancer Institute in Boston, das St. Jude Children’s Research Hospital in Memphis und das Children’s Hospital of Philadelphia.

Australien und Neuseeland koordinieren sich in der Erstellung von Leitlinien in der Institution ANZCHOG (Australian and New Zealand Children's Hematology/Oncology Group) (75), doch werden Empfehlungen für die Nachsorge in den verschiedenen Bundesstaaten gemäß einer dezentralen Struktur in bestehende Vorgehensweisen integriert. Dies liegt unter anderem an der räumlichen Ausdehnung und der durch Multikulturalität bedingten Eigenschaften der Länder. Auch in diesen Nationen spielen Pflegekräfte eine bedeutendere Rolle als in Europa, da sie neben pflegerischen Aufgaben auch über mehr medizinische Befugnisse verfügen als bspw. in deutschsprachigen Nationen. Die Nachsorge in Kanada ist ebenso dezentral organisiert; es gilt allerdings eine nationale Leitlinie der Canadian Cancer Society und Canadian Paediatric Society (76, 77). Grund für die föderale Organisation ist das föderale Gesundheitssystem.

4.1.2 Survivorship-Care-Programme in Europa

In Europa existieren viele, vor allem national definierte Nachsorgestrukturen (Tabelle 21). Die "Société Française de lutte contre les Cancers de l'Enfant et de l'Adolescent" (SFCE) ist die zentrale Organisation in Frankreich, welche die nationalen Leitlinien (Recommandations de la SFCE) für die multidisziplinäre Nachsorge publiziert (78). Organisationen wie die „Enfants Cancer Santé“ bieten Unterstützung und Nachsorge für krebskranke Kinder und ihre Familien an (79). Zu den führenden spezialisierten Einrichtungen auf dem Gebiet der Krebsnachsorge gehört das „Institut Gustave Roussy“ in der Nähe von Paris (80). In der Nachsorgeforschung haben auch das nationale französische Institut für Gesundheit und medizinische Forschung (INSERM) und Forschungseinrichtungen wie das Institut Curie große Bedeutung (81, 82).

Die Leitlinien in den Niederlanden werden in Zusammenarbeit von u.a. Psycholog*innen, General Practicioners, Internist*innen und pädiatrischer Onkolog*innen führender universitären Einrichtungen, so dem „Emma Kinderziekenhuis“ am Universitätsklinikum Amsterdam (83) und dem Netherlands Cancer Institute (NKI) (84) in der Arbeitsgruppe SKION erarbeitet und regelmäßig neu herausgegeben (85, 86). Den Behandler*innen wird die Einhaltung der „Richtlijnen Oncologie NVK“ von der "Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde" (NVK) (84) nahegelegt. Die „Vereniging Kinderkanker Nederland“ (VOKK) ist die nationale Interessensgruppe der Patient*innen und ehemaligen Betroffenen (87). Die Organisation unterstützt die Nachsorge durch Ausbildung, beispielsweise auf halbjährlichen Symposien, im Internet oder durch Hilfeleistungen durch Betroffene im

einzigem pädiatrischen Zentrum für kindliche Tumorerkrankungen, dem Princess Maxima Center in Utrecht. Unabhängig von der Nachsorge hat die VOKK 2007 die Kanjerketting® etabliert: Dabei handelt es sich um eine Kette, die sich u.a. mit jeder durchgeführten Intervention, extremen Stimmungslage, auftretenden Nebenwirkung analog eines Tagebuchs um ein Kettenglied erweitern lässt (88).

Nordische Länder (Island, Finnland, Dänemark, Norwegen und Schweden) sind innerhalb eines Dachverbandes, der „Nordic Society of Pediatric Hematology and Oncology“ (NOPHO), organisiert (89). In Schweden veröffentlicht das „Regionala Cancercentrum“ (RCC) Leitlinien zur Nachsorge („Cancer rehabilitering“) und vernetzt sechs regionale Subzentren miteinander (90-92). Co-Autor*innen der Leitlinien sind Vertreter*innen führender onkologischer Forschungseinrichtungen (Karolinska Institutet) und dem angeschlossenen Astrid Lindgren Kinderkrankenhaus in Stockholm. In der Arbeitsgruppe finden sich neben Spezialist*innen aus den Fachdisziplinen auch Vertreter*innen aus der Gruppe der Patient*innen, Diatolog*innen und Soziolog*innen (93). Intensive Bemühungen haben dazu geführt, dass Schweden für Tumoren hoher Inzidenz individuelle Nachsorge-Leitlinien anbieten kann (94). Nicht-medizinische Für- und Nachsorge wird Erkrankten und Genesenen von Organisationen wie dem „Barncancer Fonden“ zur Verfügung gestellt (95). In Dänemark hat die „Danish Pediatric Hematology Oncology“ (DAPHO) die Expertise in der Krebsbehandlung und -nachsorge (96), wohingegen der „børnecancerfonden“ essenzielle Informationen an die Öffentlichkeit zugänglich macht (97). In Norwegen werden Leitlinien vom „helsedirektoratet“ (Gesundheitsinstitut) kommuniziert (98). Die Ausbildung wird durch Organisationen wie der „Barnekraft foreningen“ (99) realisiert. Institutionen verweisen wiederholt auf Guidelines des amerikanischen „National Cancer Institute“ zur Schulung von Patient*innen und Behandler*innen (100).

In Großbritannien veröffentlichen mehrere Organisationen eigenständige nationale Leitlinien. Beteiligt sind unter anderem die Children's Cancer and Leukaemia Group" (CCLG) (101) und das "National Institute for Health and Care Excellence" (NICE) (102). Im Vergleich mit anderen Ländern werden SCPs in Großbritannien oftmals von Pflegefachkräften erstellt.

In Deutschland erstellt die "Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie" (GPOH) die S1-Leitlinie „Langzeit-Nachsorge von krebskranken Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen – Vermeiden, Erkennen und Behandeln von Spätfolgen“, welche zuletzt 2021 überarbeitet wurde (61, 103). Auch für eine Vielzahl an Spätfolgen werden in Arbeitsgruppen umfangreiche Konzepte erarbeitet und publiziert. Die GPOH verfolgt zudem

das Ziel die erforderlichen Strukturen zur Weiterentwicklung der Nachsorge zu verbessern (104). Nachsorgeprogramme wie das NAKETANO (Nachsorgeprogramm für krebskranke Kinder und Jugendliche, gefördert durch die „Deutsche Kinderkrebsnachsorge - Stiftung für das chronische kranke Kind“) unterstützt regional übergreifend Betroffene und ihre Familien (105). Multidisziplinäre Teams bestehen im Kern aus Internist*innen, psychosozialen Mitarbeiter*innen und Sprechstundenkoordinator*innen. Die Bedeutung von pädiatrischen Onkolog*innen tritt vielerorts ab dem Zeitpunkt der Transition oft in den Hintergrund. Je nach Verfügbarkeit wird das Team um Hausärzt*innen oder auch um Fachärzt*innen anderer Disziplinen erweitert. Wichtige Initiativen in der Langzeitnachsorge sind Projekte wie VIVE oder PanCare, aber auch die internationalen Empfehlungen der bereits erläuterten IGHG (61). Bei VIVE handelt es sich um eine prospektive Studie am Universitätsklinikum Münster, in der etwa 10000 Krebspatient*innen vom Kindes- und Jugendalter bis ins Erwachsenenalter mehrere Jahre lang begleitet werden.

Europaweite Bedeutung hat das Projekt PanCare, welches sich mit unterschiedlichen Folgeerkrankungen, sowie dem Risiko für Zweittumoren befasst (106). Spezialambulanzen an Universitätskliniken sind Teil eines Behandlungszentrums oder arbeiten eng mit einem solchen und auch mit Initiativen zusammen. Am UKSH Campus Lübeck werden Daten zu Spätfolgen im Late-Effect-Surveillance-System (LESS) gesammelt und analysiert.

Außerdem ist das UKSH Teil des bundesweiten CARE of CAYA, das an 14 Standorten deutschlandweit Beratungsmöglichkeiten für Betroffene und ihre Familien ermöglicht (107).

Erstautor	Nation	Fallzahl	Spätfolgenkonzept
-	Frankreich	-	zentral, Gesamtkonzept mit Leitlinien als Empfehlung
-	Niederlande	-	zentral, Gesamtkonzept mit Leitlinien als Empfehlung
-	Skandinavien und Island	-	zentral, Gesamtkonzept mit Leitlinien als Empfehlung; hohe Multidisziplinarität
Reulen, RC.	Großbritannien	17.981	Survivors of childhood cancer in the United Kingdom: A population-based study finanzielle Anreize beim Befolgen der nationalen Leitlinien; Pflegekräfte stark integriert
Langer, T.	Deutschland	33.000	Long-Term Follow-Up in Childhood Cancer Survivors – Position paper 2018 of the working group “long-term follow-up” of the Society of Pediatric Oncology and Hematology (GPOH) on long-term surveillance, long-term follow-up and late effect evaluation in pediatric oncology patients
-	Österreich	-	zentral, Gesamtkonzept als Empfehlung
(dezentral)	USA	-	Institutionen mit jeweils eigenen Konzepten
(dezentral)	Kanada	-	dezentral, u.a. durch unterschiedliche Gesundheitssystem in den Provinzen bedingt
(dezentral)	Australien & Neuseeland	-	dezentral trotz nationalen Leitlinien aufgrund Selbstständigkeit der Bundesstaaten und u.a. Multikulturalität

Tabelle 21: Spätfolgenkonzepte nach Nation und deren zugrundeliegende Studie

4.1.3 Nachsorge in Österreich

Eine einheitliche Struktur für die Nachsorge von Überlebenden einer Tumorerkrankung im Kindesalter gibt es in Österreich nicht. Seit einigen Jahren wird versucht im Rahmen des Projektes „ZONE“ („Zentrum für onkologische Nachsorge Erwachsener“) (108) lokale Programme und Aktivitäten an den kideronkologischen Behandlungszentren in Graz, Innsbruck, Linz, Salzburg und Wien zu koordinieren. Die Österreichische Kinder-Krebs-Hilfe und Vertreter**innen von Patient*innen-Organisationen (Survivors Österreich)

arbeiten gemeinsam mit Expert*innen am Aufbau und der Vereinheitlichung der Langzeitnachsorgeprogramme für Survivors in Österreich. Die lokalen Nachsorgeprogramme haben das Ziel durch interdisziplinäre Zusammenarbeit von Ärzt*innen, Pflege, Psycholog*innen, Sozialarbeiter*innen und Spezialist*innen aller Fachrichtungen die bestmögliche Prävention, Früherkennung und optimale Behandlung von Spätfolgen zur Verbesserung der Lebensqualität zu gewährleisten. Neben der Früherkennung und gegebenenfalls Behandlung rein organischer Spätfolgen wird auch psychosoziale Unterstützung angeboten (109). Survivors Austria leistet durch Veranstaltungen, „Survivors-Treffen“ und Mentoring einen wichtigen Beitrag in der Langzeitnachsorge ehemaliger an Krebs erkrankter Kinder und Jugendlicher (110). Die öffentliche Hand bzw. die Krankenanstaltenträger finanzieren in den einzelnen Bundesländern in sehr unterschiedlichem Ausmaß die lokalen Nachsorgeprogramme. Die Landesvereine der Österreichischen Kinderkrebshilfe unterstützen jedoch die regionalen Aktivitäten.

4.1.4 Die Umsetzung des SCP in der Erwachsenensprechstunde in Graz

Unser Projekt stellt die Daten, die im Rahmen der ES an der Klinischen Abteilung für Pädiatrische Hämato-Onkologie der Univ.-Klinik für Kinder- und Jugendheilkunde Graz generiert wurden, vor. Personell ist die ES lediglich mit einer drittmittelfinanzierten (Österreichische Kinderkrebshilfe) ärztlichen 50% Vollzeitäquivalent(VZÄ)-Stelle ausgestattet. Ziel ist eine kontinuierliche, langjährige Betreuung der Patient*innen durch einen multiprofessionellen Ansatz. Eine adäquate psychologische Langzeitbetreuung ist bislang nicht gewährleistet. Die psychosozialen Aspekte in der Langzeitbetreuung werden aber durch die vorerst projektbasierte Finanzierung (durch den Gesundheitsfonds des Landes Steiermark) einer 75% VZÄ-Stelle im psychologischen Dienst in Zukunft verstärkt berücksichtigt und die ganzheitliche Betreuung wird damit ausgeweitet. Dies soll durch die strukturelle Erfassung des Familien-, Ausbildungsstands und psychosozialer Faktoren erfolgen. Weitere multidisziplinäre Dienstleitungen werden jedoch im Rahmen der Routinetätigkeiten des Personals des Universitätsklinikums erfüllt.

4.2 Studienhypothese im Kontext publizierter Daten

Bei einigen Entitäten in der pädiatrischen Hämato-Onkologie tritt durch die aktuellen Behandlungsmöglichkeiten mit hohen Dauerremissions-/Heilungsraten von bis zu fast 100 % die Reduktion therapie-assoziiertes Folgeerkrankungen immer weiter in den Vordergrund. Die Studie von Suh et al (111) aus dem Jahr 2020 verdeutlicht, dass Überlebende einer malignen pädiatrischen Tumorerkrankung viele Jahre nach Therapieende ein höheres Mortalitätsrisiko und mehr chronische – teilweise lebensbedrohliche – Erkrankungen aufwiesen als die Normalbevölkerung. Die Autoren*innen folgern daraus, dass eine langfristige und individuell abgestimmte Nachsorge dieser Patient*innengruppe für den langfristigen Erhalt ihrer Gesundheit und Lebensqualität unabdingbar ist. Spezialisierte Versorgungseinrichtungen wie die ES nach dem Grazer Modell nehmen sich dieser Aufgabe an und betreuen diese komplexe Patient*innengruppe. Die wissenschaftliche Aufarbeitung und die daraus abgeleiteten Daten helfen zukünftige onkologische Therapiestrategien und Supportivmaßnahmen in Bezug auf Folgeerkrankungen entsprechend zu steuern.

Die Häufigkeitsverteilung der Krankheitsentitäten entsprach im Allgemeinen den publizierten epidemiologischen Inzidenzen. So bildeten Leukämien erwartungsgemäß die größte Gruppe der malignen Grunderkrankungen (2). Je nach Entität fand sich in unserem Kollektiv eine altersabhängige Inzidenz. Embryonale Tumoren inklusive Retinoblastome kamen fast ausschließlich bei Säuglingen und Kleinkindern vor, während Lymphome und Knochensarkome gehäuft bei Jugendlichen auftraten. Daraus ergaben sich unterschiedliche Entitäten-abhängige Beobachtungszeiträume. Während allgemein die Zeitspanne zwischen Diagnose und Eintritt in die ES bei 11,7 Jahren lag, betrug die Zeitspanne bei Retinoblastomen im Mittel 30,6 Jahre, bei Lymphomen 14,7 Jahre und bei Knochensarkomen 12,4 Jahre. Bei längerer Betreuungsdauer kumulieren Folgeerkrankungen, sodass die Betreuungsdauer neben den Entitäten und den Behandlungsmodalitäten die Inzidenz der Spätfolgen beeinflusst (54).

Im Durchschnitt sind 2,6 Kontakte pro Person dokumentiert. Vor dem Hintergrund dieser Daten ist es bemerkenswert, dass knapp drei Viertel der Kontakte ausschließlich aus einem oder mehreren persönlichen Beratungsgesprächen vor Ort bestanden, sodass auch die persönliche Betreuung vor Ort einen Einfluss auf die Behandlungskontinuität zu haben scheint.

Eine primäre Zielgröße dieser Studie bestand in der deskriptiven Erfassung von Spätfolgen ehemaliger krebskranker Kinder und Jugendlicher. Insgesamt wiesen knapp 20 % der

Studienkohorte nicht therapiebedürftige Folgeerscheinungen und weitere 39 % mindestens eine therapiebedürftige Spätfolge auf. Somit fanden sich bei knapp 2/3 des Studienkollektives Therapie-assoziierte Spätfolgen, die sich teilweise bereits im jungen Erwachsenenalter manifestierten. In einer vorangegangenen prospektiven Studie über den Langzeitverlauf ehemaliger Krebspatient*innen an der Grazer Kinderklinik (n=223) aus dem Jahr 2000 (112) wurden über einen Beobachtungszeitraum von 9 Jahren bei 25,0 % keine und bei 75,0 % der Teilnehmer*innen mindestens eine Spätfolge beobachtet. 80 Personen (36 %) benötigten aufgrund der Spätfolgen medizinische Hilfe in Form von u.a. medikamentösen Therapien. In einer darauffolgenden retrospektiven Untersuchung an der Abteilung für Pädiatrische Hämato-Onkologie Graz aus dem Jahr 2007 (20) fanden sich ähnliche Ergebnisse: Von 65 Betroffenen zeigten 13,9 % keinerlei Auffälligkeiten, 47,6 % wiesen Auffälligkeiten ohne klinische Beeinträchtigungen oder Therapiebedarf auf und 38,5 % der Patient*innen bedurften aufgrund ihrer Spätfolgen einer Therapie. Diese Studienergebnisse fügen sich in das Bild internationaler Beobachtungen. Weid et al. (113) konnten zeigen, dass in einem ähnlichen Studienkollektiv bei 61,0 % der Betroffenen Spätfolgen auftraten. Ebenso fanden Oeffinger et al. (114) unter 200 Langzeitüberlebenden einer pädiatrischen Krebserkrankung bei 73 % Krankheitsfolgen, die mit der Grunderkrankung und/oder der onkologischen Therapie assoziiert waren. In einer umfassenden Befragung unter 10000 Langzeitüberlebenden aus dem Jahr 2006 fanden sich ähnliche Ergebnisse: Die Spätfolgen waren je nach Schweregrad in 4 Stufen von mild (Grad 1) bis hin zu lebensbedrohlich (Grad 4) klassifiziert worden. Hier berichteten 62 % von mindestens einem chronischen Gesundheitsproblem, 27,5 % der Befragten litten unter schweren oder sogar lebensbedrohlichen Spätfolgen mit Therapiebedarf (Grad 3 oder 4). Zusammenfassend lag der relative Anteil der Betroffenen mit Spätfolgen (57,5 %), sowie der Gruppe mit behandlungsbedürftigen Spätfolgen (39 %) unseres Studienkollektives im Bereich publizierter Daten (Spätfolgen 61-75 %; behandlungsbedürftige Spätfolgen 27,5-36 %) (20, 112, 113, 114). Die in dieser Studie etwas höheren Werte lassen sich einerseits durch das Studiendesign und die Einschlusskriterien erklären. Ebenso beeinflusst die Häufigkeit der jeweiligen Entitäten – besonders in monozentrischen Studien mit kleiner Fallzahl – die Art und Häufigkeit der Spätfolgen. Beispielsweise zeigte eine retrospektive Studie mit 128 Kindern mit ZNS-Tumoren ein stark abweichendes Profil an Spätfolgen und eine deutlich höhere Morbidität (87 %). So fanden sich in diesem Kollektiv deutlich mehr neurologische (61 %) und visuelle (56 %) Folgeerkrankungen (115). In einer Untersuchung von Patient*innen mit Hirntumoren wurde darüber hinaus eine positive Korrelation des

Schweregrads der Langzeitfolgen mit einer reduzierten Intelligenz, sowie der Beeinträchtigung von Aufmerksamkeit, Konzentrationsvermögen und der Lebensqualität beobachtet (116). Wie in der Studie an der Pädiatrischen Hämato-Onkologie Graz aus dem Jahr 2000 (112) waren auch in unserer Studie endokrinologische Langzeitfolgen am häufigsten (43,1 %), gefolgt von sensorischen und neurologischen Störungen (45,1 % der Patient*innen).

4.3 Langzeitfolgen onkologischer Therapien

Den Grunderkrankungen und Therapieformen können oft charakteristische Spätfolgenprofile zugeordnet werden. Daher können für die Betroffenen je nach Therapie der jeweiligen Entität spezifische Nachsorgepläne erstellt werden. Allen Patient*innen der ES wurden allgemeine Untersuchungen – sowohl Vorsorge-, als auch Screening-Untersuchungen – nahegelegt. Diese spezifischen Untersuchungen umfassten am häufigsten urologische oder gynäkologische Kontrollen, sowie Kontrollen durch HNO-Ärzt*innen und basieren auf der jeweiligen onkologischen Therapie. Analog dazu empfehlen die US-amerikanischen *Cancer Screening Guidelines* abhängig von der Grunderkrankung, des Alters und des individuellen Risikoprofils einer/s Betroffenen individuelle Screening-Untersuchungen. Nach einer malignen Tumorerkrankung der Haut beispielsweise werden für Hochrisikopatient*innen eine jährliche dermatologische Untersuchung und eine monatliche Selbst-Evaluation empfohlen. Die Zuordnung zu diesem Risikoprofil besteht u.a. nach Strahlentherapie, sowie einer persönlichen oder einer in der Familie zurückliegenden Melanom- oder malignen Tumorerkrankung der Haut (117). Alle Vorsorgeempfehlungen für diese Patient*innengruppe betonen jedoch ein individuell abgestimmtes Screening. Der *survivorship passport* bietet in diesem Zusammenhang sowohl Ärzt*innen, als auch Patient*innen einen schnellen Zugang zur medizinischen Vorgeschichte und erlaubt die schnelle Erkennung individueller Risikofaktoren oder Langzeitfolgen und bietet die Möglichkeit daraus Empfehlungen für die Nachsorge abzuleiten. Derzeit äußert sich die herausgebende Organisation SIOP Europe zuversichtlich den *survivorship passport* bald auch außerhalb von Italien möglichst europaweit anbieten zu können (67). Dies könnte dazu beitragen die Qualität der Nachsorge durch einen höheren Grad an Standardisierung zu verbessern.

Einen wichtigen Aspekt der Nachsorge stellt die Einschätzung des Risikos und die frühzeitige Erkennung von Sekundärmalignomen dar. So fand sich beispielsweise in einer

niederländischen Studie mit 3905 Patient*innen, die zu Beginn der Therapie eines Mb. Hodgkin zwischen den Jahren 1965 und 2000 zwischen 15 und 50 Jahren alt gewesen sind, bei einem Betreuungszeitraum von mindestens 5 Jahren ein signifikant höheres Risiko für Sekundärmalignome als in der Normalbevölkerung. Das Risiko für Sekundärmalignome bei den Patient*innen, deren Therapie in der Zeit von 1989 bis 2000 erfolgte – und damit zeitlich betrachtet im Vergleich zur übrigen Studienpopulation am aktuellsten erfolgt sind – war dabei nicht niedriger als das der restlichen Kohorte. Insgesamt traten in dieser Studie bei 908 Patient*innen (23,3 %) 1055 Sekundärmalignome auf. 35 Jahre nach der Therapie war das Risiko im Vergleich zur Normalbevölkerung mit einer *standard incidence rate* von 3,9 noch deutlich erhöht (118). Das Lebenszeitrisiko für Sekundärmalignome ist vor allem bei Tumorprädispositionssyndromen (z.B. dem Li-Fraumeni-Syndrom, hereditärem Retinoblastom, Neurofibromatose) signifikant erhöht (119). In dieser Studienkohorte fanden sich drei Patient*innen mit Neurofibromatose Typ 1; ein Sekundärmalignom fand sich bei keinem/keiner Patienten/Patientin. Patient*innen mit Tumorprädispositionssyndromen folgen meist spezifische Nachsorgeprotokollen. Innerhalb des Beobachtungszeitraums von sieben Jahren wurden drei Sekundärmalignome detektiert. Alle drei Ereignisse traten bei Patient*innen mit vorangegangenem Mb. Hodgkin auf. Dies ist insofern überraschend, da sich unter allen eingeschlossenen Patient*innen Entitäten mit weitaus höherem Risiko für Therapie-assoziierte Sekundärmalignome oder Rezidive befanden (120).

Ein eindeutiger Schwellenwert der Bestrahlungsdosis, die zu einem erhöhten Risiko für Sekundärmalignome führt, ist Organ-abhängig und noch nicht eindeutig definiert (14). In derzeitigen Studienprotokollen wird die Risikostratifizierung und diesbezüglich unter anderem die Reduktion der Strahlentherapie hinsichtlich einer Senkung des Risikos für Sekundärmalignome dieser Patient*innengruppe untersucht. Definitive Forschungsergebnisse stehen noch aus. Erschwerend für die Einschätzung kommt hinzu, dass das Ausmaß der Toxizität vermutlich nicht immer mit der applizierten Dosis korrelieren muss (121). Die gewebespezifischen Schwellenwerte scheinen wenig klar; für das Risiko zur Entwicklung von Hirntumoren, Schilddrüsenkrebs und Leukämien dürfte die Sekundärmalignom-induzierende Dosis bei <20 Gy liegen (122).

Die Wirkung der Strahlentherapie auf die neurokognitive Entwicklung ist vielschichtig. Eine besonders vulnerable Region des Gehirns scheint der Hippocampus bzw. der Temporallappen zu sein. Hinsichtlich zentraler Schäden korreliert die Höhe der Strahlungsdosis in diesem Gebiet mit dem Ausmaß der Störungen der Reaktionsschnelle und Geschicklichkeit (123), sowie mit der Merkfähigkeit (124). Bei Bestrahlung des linken

Temporallappens konnte weiters eine Reduktion der visuellen Wahrnehmung beobachtet werden (123). Eine Aussparung vulnerabler Strukturen, speziell des Hippocampus, ist daher anzustreben.

Vor Radio- und Chemotherapien müssen potenzielle Beeinträchtigungen der Reproduktionsfunktion in Betracht gezogen werden. In einer aktuellen Studie wurden 506 Jugendlichen/Männern erfasst, die sich aufgrund einer gonadotoxischen Krebsbehandlung einer Kryokonservierung von Spermien oder Hodengewebe unterzogen. Es zeigte sich, dass die Anzahl der Erwachsenen über den Beobachtungszeitraum von Jahr zu Jahr anstieg, während die Kryokonservierung bei Jugendlichen über den gleichen Zeitraum auf einem konstant niedrigen Niveau blieb (125). Diese Ergebnisse verdeutlichen, dass das Bewusstsein für das Thema Fertilität in der pädiatrischen Onkologie noch gesteigert werden kann.

Aufgrund der Erkenntnisse ist jede mögliche Reduktion der Dosis bei einer Strahlentherapie nach dem ALARA-Prinzip („as low as possible“) empfehlenswert, um die Fertilität der vulnerablen Kinder und Jugendlichen zu erhalten. Dosisabhängige Empfehlungen je nach Altersgruppe und biologischem Geschlecht sind notwendig, um diese Personen im weiteren Verlauf bzgl. der Familienplanung betreuen zu können (zum Beispiel frühzeitige Indikationsstellung einer assistierten Reproduktion).

4.4 Limitationen

Eine standardisierte Dokumentation nach vorab einheitlich definierten Parametern hätte zu einer höheren Qualität in die Datenerfassung und Analyse geführt. So konnten für einzelne Parameter wie „Risikofaktoren“ oder Sozialstatus“ nur anekdotisch sämtliche Informationen erhoben werden. Außerdem lag in Einzelfällen, wenn Patient*innen im Kindes- oder Jugendalter in einem Krankenhaus außerhalb der Steiermark behandelt worden waren, oft nur eine unvollständige Dokumentation vor. Zur zukünftigen Anhebung der Datenqualität wurde im Rahmen dieser Diplomarbeit ein für das Dokumentationssystem der KAGes angepasstes Formular erstellt, das auch der systematischen Erhebung psychosozialer Faktoren dient (siehe Anhang, Seite 70).

Schlussendlich kann aufgrund des Studiendesigns ein Zusammenhang zwischen der onkologischen Erkrankung bzw. deren Therapie und den Spätfolgen nur anhand von Erfahrungswerten und Erkenntnissen aus anderen Studien nahegelegt werden. Für eine

Klärung der kausalen Inzidenz einzelner Folgeerkrankungen sind prospektive, multizentrische Studien mit einem deutlich größeren Kollektiv notwendig.

Im Rahmen der Dokumentation wurde keine einheitliche Dokumentation des Sozialstatus durchgeführt, weshalb lediglich über das Elternwerden von drei Studienteilnehmer*innen (2,1 %) unseres Kollektivs Angaben gemacht werden konnten. Diese Subgruppe ist bezogen auf das Gesamtkollektiv und vor allem zur Allgemeinbevölkerung außerordentlich klein. Dies ist neben der zurückliegenden reproduktionstoxischen onkologischen Therapie und der Dokumentationslücke auch auf das niedrige Alter des Studienkollektives, welches im Median 22 Jahre betrug, zurückzuführen.

Aufgrund der uneinheitlichen Dokumentation konnte bei 35,6 % (n=52) der Studienteilnehmer*innen kein aktueller Sozialstatus ermittelt werden. Dieses Defizit wird ab dem 01.06.2024 durch die Ausweitung des Betreuungsangebotes (s.o.) behoben werden. In einer Schweizer Studie von Metzger et al. (115) waren 72 % der ehemaligen Patient*innen mit Tumoren im Kindesalter zum Zeitpunkt ihrer letzten Kontrolluntersuchung regulär in einer schulischen Ausbildung oder gingen einem Ausbildungsberuf im ersten Arbeitsmarkt nach. Die verbleibenden 28 % hatten aufgrund ihrer Beeinträchtigungen einen Sonderförderungsbedarf, waren in Jobs ohne notwendige spezifische Qualifikationen oder waren in geschützten Dienstverhältnissen.

5 Schlussfolgerungen / Conclusio

Die Ergebnisse dieser retrospektiven Studie fügen sich in das Gesamtbild bestehender Publikationen zu diesem Thema ein. Die Daten dieser und vergleichbarer Studien zeigen auf, dass rund 2/3 aller ehemaligen krebskranken Kinder und Jugendlicher bereits wenige Jahre nach Therapieende Spätfolgen entwickeln, wovon rund die Hälfte therapiebedürftig ist (20, 112, 113, 114). Schon in früheren Studien der Grazer pädiatrischen Hämato-Onkologie wurde erkannt, dass eine Dringlichkeit zur Optimierung der Nachsorgekonzepte besteht, da sinkende Mortalitätsraten zu mehr Langzeitüberlebenden führen (3). National bestehen verschiedene Lösungsansätze mit dem Ziel die Langzeitnachsorge zu optimieren. Diese Ergebnisse führten zur Einrichtung der hier beschriebenen ES, die einen wichtigen Beitrag zur Aufrechterhaltung der Lebensqualität dieser Patient*innenpopulation leistet. Die Implementierung eines *survivorship passports*, das einfach verständlich alle relevanten Details zum geheilten Tumorleiden, dessen Therapie, der Risikofaktoren und Empfehlungen

zur Nachsorge dokumentiert (67), ist ein weiterer Schritt in eine europaweit standardisierte Nachsorge.

6 Literaturverzeichnis

1. Salow V, Borgmann-Staudt A, Diesselhorst V, Wörmann B, Balcerek M, Calaminus G et al. Spätfolgen und Nachsorge in der Pädiatrischen Onkologie. *Monatsschr Kinderheilkd* 2022 Oct 25;170:1125-1134
2. Gortner L, Meyer S. Duale Reihe Pädiatrie. 5th ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG. 2018;496-538
3. Hudson MM, Bhatia S, Casillas J, Landier W. Long-term Follow-up Care for Childhood, Adolescent, and Young Adult Cancer Survivors. *Pediatrics* 2021;3:148
4. Steliarova-Foucher E, Stiller C, Kaatsch P, Berrino F, Coebergh JW, Lacour B et al. Geographical patterns and time trends of cancer incidence and survival among children and adolescents in Europe since the 1970s (the ACCISproject): an epidemiological study. *Lancet* 2004;364:2097-105
5. Erdmann F, Frederiksen LE, Bonaventure A, Mader L, Hasle H, Robison LL et al. Childhood cancer: Survival, treatment modalities, late effects and improvements over time. *Cancer Epidemiol* 2021; 71
6. Langer T, Grabow D, Steinmann D, Wormann B, Calaminus G. Late Effects and Long-Term Follow-Up after Cancer in Childhood. *Oncol Res Treat* 2017;40:746-50
7. Kaatsch P, Trübenbach C, Kaiser M, Erdmann F, Spix C, Grabow D. Die Kohorte der 41.000 Lanzeitüberlebenden des Deutschen Kinderkrebsregisters. *Bundesgesundheitsbl* 2022; 65:453-461
8. Suttorp N, Möckel M, Siegmund B, Dietel M. *Harrisons Innere Medizin*. 20th ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG. 2020;1:596-623

9. Braun J, Müller-Wieland D. Basislehrbuch Innere Medizin. 7th ed. München: Elsevier GmbH. 2022;340
10. Niethard F, Biberthaler P, Pfeil J. Duale Reihe Orthopädie und Unfallchirurgie. 9th ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG. 2022;227-240
11. Niemeyer C, Eggert A. Pädiatrische Hämatologie und Onkologie. 2nd ed. Berlin: Springer-Verlag GmbH. 2017; 369-382
12. Reiser M, Kuhn F, Debus J. Duale Reihe Radiologie. 4th ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG. 2017;37-62
13. Clero E, Bisson M, Nathalie V, Blanchardon E, Thybaud E, Billarand Y. Cancer risk from chronic exposures to chemicals and radiation: a comparison of the toxicological reference value with the radiation detriment. *Radiat Environ Biophys* 2021;60:531-47
14. Kreuzer M, Auvinen A, Cardis E, Durante M, Harms-Ringdahl M, Jourdain JR, et al. Multidisciplinary European Low Dose Initiative (MELODI): strategic research agenda for low dose radiation risk research. *Radiat Environ Biophys* 2018;57:5-15
15. Ruggiero A, Ferrara P, Attina G, Rizzo D, Riccardi R. Renal toxicity and chemotherapy in children with cancer. *Br J Clin Pharmacol* 2017;83:2605-2614
16. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell* 2011;144:646-674
17. Yu AL, Gilman AL, Ozkaynak MF, Naranjo A, Diccianni MB, Gan J, et al. Long-Term Follow-up of a Phase III Study of ch14.18 (Dinutuximab) + Cytokine Immunotherapy in Children with High-Risk Neuroblastoma: COG Study ANBL0032. *Clin Cancer Res* 2021;27:2179-2189

18. Overview of stem cells. Available at:
URL: https://www-1uptodate-1com-1fzjl902m015f.han.medunigraz.at/contents/overview-of-stem-cells?search=stem%20cell%20transplantation§ionRank=1&usage_type=default&anchor=H2904558025&source=machineLearning&selectedTitle=1%7E150&display_rank=1#H2904558025. Accessed June 14, 2024
19. Denglinger CS, Carlson RW, Are M, Baker KS, Davis E, Edge SB, et al. Survivorship: introduction and definition. Clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2014;12:34–45
20. Lackner H, Moser A, Sovinz P, Benesch M, Schwinger W, Urban C. Langzeitbetreuung junger Erwachsener nach Krebserkrankung im Kindesalter - Wohin führt der Weg? *Wien Klin Wochenschr* 2007;119:361-364
21. Greenzang KA, Al-Sayegh H, Ma C, Najafzadeh M, Wittenberg E, Mack JW. Parental Considerations Regarding Cure and Late Effects for Children With Cancer. *Pediatrics* 2020;145
22. Gebauer J, Higham C, Langer T, Denzer C, Brabant G. Long-Term Endocrine and Metabolic Consequences of Cancer Treatment: A Systematic Review. *Endocr Rev* 2019;40:711-767
23. Casano-Sancho P, Izurieta-Pacheco AC. Endocrine Late Effects in Childhood Cancer Survivors. *Cancers* 2022;14
24. Rose SR, Horne VE, Howell J, Lawson SA, Rutter MM, Trotman GE, Corathers SD. Late endocrine effects of childhood cancer. *Nat Rev Endocrinol*. 2016;12:319-336
25. Jaffe N, Sullivan MP, Ried H, Boren H, Marshall R, Meistrich M et al. Male reproductive function in long-term survivors of childhood cancer. *Med Pediatr Oncol* 1988;16:241-247

26. van den Berg MH, van Dijk M, Byrne J, Berger C, Dirksen U, Winther JF et al. Treatment-related fertility impairment in long-term female childhood, adolescent and young adult cancer survivors: investigating dose-effect relationships in a European case-control study (PanCareLIFE). *Hum Reprod* 2021;36:1561-1573
27. Rodriguez-Wallberg KA, Anastacio A, Vonheim E, Deen S, Malmros J, Borgstrom B. Fertility preservation for young adults, adolescents, and children with cancer. *Ups J Med Sci* 2020;125:112-120
28. Hessels AC, Langendijk JA, Gawryszuk A, Heerstes M, van der Salm NLM, Tissing WJE et al. Review - Late toxicity of abdominal and pelvic radiotherapy for childhood cancer. *Radiother Oncol* 2022;170:27-36
29. Johnston RJ, Wallace WH. Normal ovarian function and assessment of ovarian reserve in the survivor of childhood cancer. *Pediatr Blood Cancer* 2009;53:296-302
30. Clark RA, Mostoufi-Moab S, Yasui Y, Vu NK, Sklar CA, Motan T et al. Predicting acute ovarian failure in female survivors of childhood cancer: a cohort study in the Childhood Cancer Survivor Study (CCSS) and the St Jude Lifetime Cohort (SJLIFE). *Lancet Oncol* 2020;21:436-445
31. van Dorp W, Mulder RL, Kremer LC, Hudson MM, van den Heuvel-Eibrink MM, van den Berg MH et al. Recommendations for Premature Ovarian Insufficiency Surveillance for Female Survivors of Childhood, Adolescent, and Young Adult Cancer: A Report From the International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group in Collaboration With the PanCareSurFup Consortium. *J Clin Oncol* 2016;34:3440-3450
32. van den Berg MH, Overbeek A, Lambalk CB, Kaspers GJL, Bresters D, van den Heuvel-Eibrink MM et al. Long-term effects of childhood cancer treatment on hormonal and ultrasound markers of ovarian reserve. *Hum Reprod* 2018;33:1474-1488
33. Green DM, Kawashima T, Stovall M, Leisenring W, Sklar CA, Mertens AC et al. Fertility of female survivors of childhood cancer: a report from the childhood cancer survivor study. *J Clin Oncol* 2009;27:2677-2685

34. Sudour H, Chastagner P, Claude L, Desandes E, Klein M, Carrie C, Bernier V. Fertility and pregnancy outcome after abdominal irradiation that included or excluded the pelvis in childhood tumor survivors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76:867-873
35. Barton SE, Najita JS, Ginsburg ES, Leisenring WM, Stovall M, Weathers RE et al. Infertility, infertility treatment, and achievement of pregnancy in female survivors of childhood cancer: a report from the Childhood Cancer Survivor Study cohort. *Lancet Onco*. 2013;14:873-881
36. van Dijk M, van Leeuwen FE, Overbeek A, Lambalk CB, van den Heuvel-Eibrink MM, van Dorp W et al. Pregnancy, time to pregnancy and obstetric outcomes among female childhood cancer survivors: results of the DCOG LATER-VEVO study. *J Cancer Res Clin Oncol* 2020;146:1451-1462
37. Signorello LB, Cohen SS, Bosetti C, Stovall M, Kasper CE, Weathers RE et al. Female survivors of childhood cancer: preterm birth and low birth weight among their children. *J Natl Cancer Inst* 2006;98:1453-1461
38. Skinner R, Mulder RL, Kremer LC, Hudson MM, Constine LS, Bardi E, et al. Recommendations for gonadotoxicity surveillance in male childhood, adolescent, and young adult cancer survivors: a report from the International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group in collaboration with the PanCareSurFup Consortium. *Lancet Onco* 2017;18:75-90
39. Baliga S, Patel S, El Naqa I, Li XA, Cohen LE, Howell RM, et al. Testicular Dysfunction in Male Childhood Cancer Survivors Treated With Radiation Therapy: A PENTEC Comprehensive Review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2024;119:610-624
40. Muller HL, Klinkhammer-Schalke M, Seelbach-Gobel B, Hartmann AA, Kuhl J. Gonadal function of young adults after therapy of malignancies during childhood or adolescence. *Eur J Pediatr* 1996;155:763-769

41. Chemaitilly W, Liu Q, van Iersel L, Ness KK, Li Z, Wilson CL et al. Leydig Cell Function in Male Survivors of Childhood Cancer: A Report From the St Jude Lifetime Cohort Study. *J Clin Oncol* 2019;37:3018-3031
42. Pentsova E, Lassman AB. Effects of therapy for brain cancer. In: John P. Mulhall, editor. *Fertility Preservation in Male Cancer Patients*. 1st ed. Cambridge: Cambridge Univ. Press; 2013. p.150-160
43. Mulder RL, Font-Gonzalez A, Hudson MM, van Santen HM, Loeffen EAH, Burns KC et al. Fertility preservation for female patients with childhood, adolescent, and young adult cancer: recommendations from the PanCareLIFE Consortium and the International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group. *Lancet Oncol* 2021;22:45-56
44. Oktay K, Harvey BE, Partridge AH, Quinn GP, Reinecke J, Taylor HS et al. Fertility Preservation in Patients With Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol* 2018;36:1994-2001
45. Leuprolide: Drug information. Available at:
URL: https://www-1uptodate-1com-1fzjl902m015f.han.medunigraz.at/contents/leuprolide-drug-information?search=leuprorelinacetat&topicRef=7416&source=see_link#F187417.
Accessed June 14, 2024
46. Zebrack BJ, Casillas J, Nohr L, Adams H, Zeltzer LK. Fertility issues for young adult survivors of childhood cancer. *Psychooncology* 2004;13:689-699
47. Balcerek M, Schilling R, Byrne J, Dirksen U, Cario H, Fernandez-Gonzalez MJ, et al. Determinants of utilization of cryopreservation of germ cells in adolescent cancer patients in four European countries. *Eur J Pediatr* 2020;179:51-60
48. Borgmann-Staudt A, Jantke A, Hinz S, Beckmann M, Dittrich R, Lotz L, et al. S1 Guideline: Impairment of gonadal function After Cancer in Childhood and Adolescence. *Klin Padiatr* 2023; 235: 317-321

49. FertiPROTEKT Netzwerk e.V. Available at:
URL: <https://fertiprotekt.com/patienten/>. Accessed March 10, 2024
50. Byrne J, Grabow D, Campbell H, O'Brien K, Bielack S, Zehnhoff-Dinnesen AA, et al. PanCareLIFE: The scientific basis for a European project to improve long-term care regarding fertility, ototoxicity and health-related quality of life after cancer occurring among children and adolescents. *Eur J Cancer* 2018; 103:227-237
51. Hutchinson AD, Pfeiffer SM, Wilson C. Cancer-related cognitive impairment in children. *Curr Opin Support Palliat Care* 2017;11:70-75
52. Vuotto SC, Wang M, Okcu MF, Bowers DC, Ullrich NJ, Ness JJ, et al. Neurologic morbidity and functional independence in adult survivors of childhood cancer. *Ann Clin Transl Neurol* 2024;11:291-301
53. Packer RJ, Gurney JG, Punyko JA, Donaldson SS, Inskip PD, Stovall M, et al. Long-term neurologic and neurosensory sequelae in adult survivors of a childhood brain tumor: childhood cancer survivor study. *J Clin Oncol* 2003;21:3255-61
54. Schagerl S, Lackner H, Benesch M, Kerbl R, Schwinger W, Dornbusch HJ et al. Neuroendokrine Spätfolgen nach Hirntumoren im Kindesalter. *Monatsschr Kinderheilkd* 2000;148:251-256
55. Lange M, Joly F, Vardy J, Ahles T, Dubois M, Tron L et al. Cancer-related cognitive impairment: an update on state of the art, detection, and management strategies in cancer survivors. *Ann Oncol* 2019;30:1925-1940
56. El-Agamy SE, Abdel-Aziz AK, Esmat A, Azab SS. Chemotherapy and cognition: comprehensive review on doxorubicin-induced chemobrain. *Cancer Chemother Pharmacol* 2019;84:1-14
57. Kline CN, Mueller S. Neurocognitive Outcomes in Children with Brain Tumors. *Semin Neurol* 2020;40:315-321

58. Bass JK, Hua CH, Huang J, Onar-Thomas A, Ness KK, Jones S, et al. Hearing Loss in Patients Who Received Cranial Radiation Therapy for Childhood Cancer. *J Clin Oncol* 2016;34:1248-1255
59. Brooks B, Knight K. Ototoxicity monitoring in children treated with platinum chemotherapy. *Int J Audiol* 2018;57:34-40
60. Romano A, Capozza MA, Mastrangelo S, Maurizi P, Triarico S, Rolesi R, et al. Assessment and Management of Platinum-Related Ototoxicity in Children Treated for Cancer. *Cancers* 2020;12:1266
61. S1-Leitlinie Langzeit-Nachsorge von krebskranken Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen Vermeiden, Erkennen und Behandeln von Spätfolgen. Available at: URL:
https://register.awmf.org/assets/guidelines/025-0031_S1_Langzeit-Nachsorge-von-krebskranken-Kindern-Jugendlichen-jungen-Erwachsenen%E2%80%93Vermeiden-Erkennen-Behandeln-Spaetfolgen_2021-05.pdf
via URL: <https://www.awmf.org/fachgesellschaften/gesellschaft-fuer-paediatrische-onkologie-und-haematologie-gpoh>. Accessed February 29, 2024
62. Green DM, Wang M, Krasin M, Srivastava D, Onder S, Jay DW, et al. Kidney Function after Treatment for Childhood Cancer: A Report from the St. Jude Lifetime Cohort Study. *J Am Soc Nephrol*. 2021;32:983-993
63. Mulrooney DA, Yeazel MW, Kawashima T, Mertens AC, Mitby P, Stovall M et al. Cardiac outcomes in a cohort of adult survivors of childhood and adolescent cancer: retrospective analysis of the Childhood Cancer Survivor Study cohort. *BMJ* 2009;339:4606
64. Trachtenberg BH, Landy DC, Franco VI, Henkel JM, Pearson EJ, Miller TL, Lipshultz SE. Anthracycline-associated cardiotoxicity in survivors of childhood cancer. *Pediatr Cardiol* 2011;32:342-353

65. Chow EJ, Leger KJ, Bhatt NS, Mulrooney DA, Ross CJ, Aggarwal S, et al. Paediatric cardio-oncology: epidemiology, screening, prevention, and treatment. *Cardiovasc Res.* 2019;115:922-934
66. Dorffel W, Ruhl U, Luders H, Claviez A, Albrecht M, Bokkerink J, et al. Treatment of children and adolescents with Hodgkin lymphoma without radiotherapy for patients in complete remission after chemotherapy: final results of the multinational trial GPOH-HD95. *J Clin Oncol* 2013;31:1562-1568
67. Survivorship passport. Available at:
URL: http://www.survivorshippassport.org/?page_id=15284. Accessed August 14, 2023
68. Langer T, Grabow D, Kaatsch P, Creutzig U, Eggert A, Escherich G et al. [Long-Term Follow-Up in Childhood Cancer Survivors - Position paper 2018 of the working group "long-term follow-up" of the Society of Pediatric Oncology and Hematology (GPOH) on long-term surveillance, long-term follow-up and late effect evaluation in pediatric oncology patients]. *Klin Padiatr* 2018;230:291-298
69. Gebauer J, Baust K, Bardi E, Grabow D, Stein A, van der Pal HJ et al. Guidelines for Long-Term Follow-Up after Childhood Cancer: Practical Implications for the Daily Work. *Oncol Res Treat* 2020;43:61-69
70. Kremer LC, Mulder RL, Oeffinger KC, Bhatia S, Landier W, Levitt G, et al. A worldwide collaboration to harmonize guidelines for the long-term follow-up of childhood and young adult cancer survivors: a report from the International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group. *Pediatr Blood Cancer* 2013;60:543-549
71. Mehnert-Theuerkauf A, Esser P. Survivorship-Care-Programme für Krebspatienten: die Bedeutung von Risikostratifizierung, Selbstmanagement- und Gesundheitskompetenzen im Zeitalter digitaler Versorgung [Survivorship care plans for cancer patients: the importance of risk stratification, self-management and health literacy in the age of digital care]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2022;65:412-419

72. Gini A, Colombet M, Silva NDP, Visser O, Youlden D, Soerjomataram I, et al. A new method of estimating prevalence of childhood cancer survivors (POCCS): example of the 20-year prevalence in The Netherlands. *Int J Epidemiol* 2023;52:1898-1906
73. McCabe MS, Bhatia S, Oeffinger KC, et al. American Society of Clinical Oncology statement: achieving high-quality cancer survivorship care. *J Clin Oncol* 2013;31:631–640
74. National Cancer Institute. Managing Cancer Care. Available at:
URL: <https://www.cancer.gov/about-cancer/managing-care>. Accessed July 17, 2024
75. Australian & New Zealand Childrens Hematology/Oncology Group. Available at:
URL: <https://www.anzchog.org>. Accessed July 17, 2024
76. Canadian Cancer Society. Available at:
URL: <https://www.cancer.ca>. Accessed July 17, 2024
77. Canadian Pediatric Society. Available at:
URL: <https://www.cps.ca>. Accessed March 13, 2024
78. Recommandations de la SFCE. Available at:
URL: https://sf-cancers-enfant.com/apres_le_cancer/informations-aux-professionnels/.
Accessed July 15, 2024
79. Enfants Cancer Santé. Available at:
URL: <https://www.enfants-cancers-sante.fr/>. Accessed July 15, 2024
80. Gustave Roussy - Cancer campus grand Paris. Available at:
URL: <https://www.gustaveroussy.fr/en>. Accessed March 16, 2024
81. Inserm. Available at:
URL: <https://www.inserm.fr/en/home/>. Accessed March 14, 2024
82. Institut Curie. Available at:
URL: <https://institut-curie.org/page/our-missions>. Accessed March 14, 2024

83. Emma Kinderziekenhuis - Amsterdam UMC. Available at:
URL: <https://www.amc.nl/web/kind-heeft-een-afspraak/emma-kinderziekenhuis-1.htm>.
Accessed April 26, 2024
84. Netherlands Cancer Institute. Available at:
URL: <https://www.nvk.nl/over-nvk>. Accessed April 28, 2024
85. Skion. Richtlijn follow-up na kinderkranker. Available at:
URL: <https://oud.skion.nl/voor-patienten-en-ouders/late-effecten/533/richtlijn-follow-up-na-kinderkanker/>. Accessed March 11, 2024
86. Skion. Late effecten. Available at:
URL: <https://www.skion.nl/late-effecten/>. Accessed March 11, 2024
87. Vereniging Kinderkanker Nederland. Leven met en na kinderkranker. Available at:
URL: <https://www.kinderkankernederland.nl/>. Accessed March 11, 2024
88. Vereniging Kinderkanker Nederland. De Kanjerketting. Available at:
URL: <https://www.kinderkankernederland.nl/informatie/kinderen-en-jongeren/kanjerketting>. Accessed March 10, 2024
89. Nordic Society of Pediatric Hematology and Oncology. Available at:
URL: <https://www.nopho.net/>. Accessed July 19, 2024
90. Regionala Cancercentrum i Samverkan. Kunskapsstöd för dig som arbetar i cancervården. Available at:
URL: <https://cancercentrum.se/samverkan/>. Accessed July 20, 2024
91. Sveriges Kommuner och Regioner. Regionala cancercentrum. Available at:
URL: <https://skr.se/skr/halsasjukvard/vardochbehandling/cancervard/regionalacancercentrum.2297.html>. Accessed July 20, 2024

92. Kunskapsbanken. Cancer rehabilitering - nasjonalt v rdprogram. Available at:
URL: <https://kunskapsbanken.cancercentrum.se/globalassets/vara-uppdrag/rehabilitering-palliativ-var/vardprogram/nasjonelt-var/vardprogram-cancerrehabilitering.pdf>. Accessed July 20, 2024
93. Kunskapsbanken. V rdprogramgruppen. Available at:
URL:
<https://kunskapsbanken.cancercentrum.se/diagnoser/cancerrehabilitering/vardprogram/vardprogramgruppen/>. Accessed March 9, 2024
94. Regionala Cancercentrum i Samverkan. Min v rdplan som kunskapsst d. Available at:
URL: <https://cancercentrum.se/samverkan/vara-uppdrag/kunskapsstyrning/min-var/vardplan/>. Accessed March 11, 2024
95. Barncancerfonden. Lokala foreninger. Available at:
URL: <https://www.barncancerfonden.se/lokala-foreninger/>. Accessed July 18, 2024
96. Danish Pediatric Hematology Oncology. Available at:
URL: <https://dapho.dk/>. Accessed June 11, 2024
97. B rnecancerfonden. Mit barn er f rdig med sin behandling. Available at:
URL:
https://boernecancerfonden.dk/media/dawhgzji/30083_foraeldre_brochure_web1.pdf.
Accessed June 12, 2024
98. Helsedirektoratet. Nasjonale anbefalinger, r d, pakkeforl p og pasientforl p. Available at:
URL: <https://www.helsedirektoratet.no/produkter>. Accessed March 15, 2024
99. Barnekreft foreningen. Seneffekter. Available at:
URL: <https://www.barnekreftforeningen.no/barnekreft/seneffekter>. Accessed March 15, 2024

100. National Cancer Institute. Patient Education Publications. Available at:
URL: <https://www.cancer.gov/publications/patient-education>. Accessed March 15, 2024
101. Children's Cancer and Leukaemia Group. Available at:
URL: <https://www.cclg.org.uk/>. Accessed June 29, 2024
102. National Institute for Health and Care Excellence. Published Guidance, NICE advice and quality standards. Available at:
URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/published?sp=on>. Accessed June 28, 2024
103. Kinderkrebsinfo - Informationsportal zu Krebserkrankungen bei Kindern und Jugendlichen. Leitlinien zur Diagnostik und Therapie in der Pädiatrischen Onkologie und Hämatologie. Available at:
URL:
https://www.gpoh.de/kinderkrebsinfo/content/fachinformationen/leitlinien/index_ger.html.
Accessed March 8, 2024
104. Calaminus G, Kaatsch P. Positionspapier der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH) zu (Langzeit-)Nachbeobachtung, (Langzeit-)Nachsorge und Spätfolgenerhebung bei pädiatrisch-onkologischen Patienten. *Klein Pädiatr* 2007;219:173–178
105. Deutsche Kinderkrebsnachsorge - Stiftung für das chronisch kranke Kind. Available at:
URL: <https://kinderkrebsnachsorge.de/>. Accessed March 16, 2024
106. Kinderkrebsinfo - Informationsportal zu Krebserkrankungen bei Kindern und Jugendlichen. Einführung in die Langzeitnachsorge. Available at:
URL:
https://www.gpoh.de/kinderkrebsinfo/content/patienten/nachsorge/spaetfolgen___langzeitnachsorge/einfuehrung/index_ger.html. Accessed March 16, 2024

107. Universitäres Cancer-Center Schleswig-Holstein. Langzeitnachsorge nach Krebs in der Kindheit. Available at:
URL:
https://www.uksh.de/uccsh/Patienten+_+Angeh%C3%B6rige/Leben+mit+und+nach+Krebs/Langzeitnachsorge+nach+Krebs+in+der+Kindheit.html. Accessed July 1, 2024
108. Survivors AUSTRIA. Nachsorge ZONE. Available at:
URL: <https://www.survivors.at/nachsorge/zone/>. Accessed June 16, 2024
109. Survivors AUSTRIA. Alles zur Nachsorge. Available at:
URL: <https://www.survivors.at/nachsorge/>. Accessed July 9, 2024
110. Survivors AUSTRIA. Unsere Vision. Available at:
URL: <https://www.survivors.at/>. Accessed July 9, 2024
111. Suh E, Stratton KL, Leisenring WM, Nathan PC, Ford JS, Freyer DR, et al. Late mortality and chronic health conditions in long-term survivors of early-adolescent and young adult cancers: a retrospective cohort analysis from the Childhood Cancer Survivor Study. *Lancet Oncol* 2020;21:421-435
112. Lackner H, Benesch M, Schagerl S, Kerbl R, Schwinger W, Urban C. Prospective evaluation of late effects after childhood cancer therapy with a follow-up over 9 years. *Eur J Pediatr* 2000;159:750-758
113. von der Weid N, Beck D. [Late sequelae in a group of children and adolescents treated for cancer between 1981 and 1986 in Switzerland]. *Schweiz Med Wochenschr* 1993;123:1293-1299
114. Oeffinger KC, Mertens AC, Sklar CA, Kawashima T, Hudson MM, Meadows AT, et al. Chronic health conditions in adult survivors of childhood cancer. *N Engl J Med* 2006;355:1572-1582

115. Metzger S, Weiser A, Gerber NU, Otth M, Scheinemann K, Krayenbuhl N, et al. Central nervous system tumors in children under 5 years of age: a report on treatment burden, survival and long-term outcomes. *J Neurooncol* 2022;157:307-317
116. Benesch M, Spiegl K, Winter A, Passini A, Lackner H, Moser A, et al. A scoring system to quantify late effects in children after treatment for medulloblastoma/ependymoma and its correlation with quality of life and neurocognitive functioning. *Childs Nerv Syst* 2009;25:173-181
117. Children's Oncology Group. Cancer Screening Guidelines. Available at:
URL:
http://www.survivorshipguidelines.org/pdf/2018/COG_LTFU_Guidelines_v5.pdf.5(Children's Oncology Group LTFU Guidelines):191-202. Accessed October 4, 2023
118. Schaapveld M, Aleman BM, van Eggermond AM, Janus CP, Krol AD, van der Maazen RW, et al. Second Cancer Risk Up to 40 Years after Treatment for Hodgkin's Lymphoma. *N Engl J Med*. 2015;373:2499-2511
119. Schneider K, Zelle K, Nichols KE, Garber J. Li-Fraumeni Syndrome. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, et al, editors. GeneReviews. Seattle; 1993
120. Junger ST, Timmermann B, Pietsch T. Pediatric ependymoma: an overview of a complex disease. *Childs Nerv Syst* 2021;37:2451-2463
121. Kandula S, Sutter A, Prabhu RS, Jegadeesh N, Esiashvili N. Reassessing dose constraints of organs at risk in children with abdominal neuroblastoma treated with definitive radiation therapy: a correlation with late toxicity. *Pediatr Blood Cancer* 2015;62:970-975
122. Little MP, Wakeford R, Bouffler SD, Abalo K, Hauptmann M, Hamada N, Kendall GM. Review of the risk of cancer following low and moderate doses of sparsely ionising radiation received in early life in groups with individually estimated doses. *Environ Int* 2022;159

123. Redmond KJ, Mahone EM, Terezakis S, Ishaq O, Ford E, McNutt T et al. Association between radiation dose to neuronal progenitor cell niches and temporal lobes and performance on neuropsychological testing in children: a prospective study. *Neuro Oncol* 2013;15:360-369
124. Ma TM, Grimm J, McIntyre R, Anderson-Keightly H, Kleinberg LR, Hales RK et al. A prospective evaluation of hippocampal radiation dose volume effects and memory deficits following cranial irradiation. *Radiother Oncol* 2017;125:234-240
125. Fernandez-Gonzalez MJ, Radauer-Plank AC, Stelzer C, Geiger W, Goranova I, Borgmann-Staudt A et al. Sperm and testicular tissue cryopreservation and assisted reproductive technology outcomes in male cancer patients: a 15-year experience. *J Cancer Res Clin Oncol* 2023;149:5321-5330

7 Anhang

Formular für das Dokumentationssystem:

DATEN ZUR GRUNDERKRANKUNG

- Grunderkrankung: <|TEXT|>
Alter bei Therapiebeginn: <|TEXT|>
Datum Therapieende: <|TEXT|>
Daten zur TherapieTherapien des Grundleidens:
- Chemotherapie <|TEXT|>
- Bestrahlung <|TEXT|>, wenn ja welche Lokalisation: <|TEXT|>
- SZTP <|TEXT|>

DATEN ZUR ERWACHSENENSPRECHSTUNDE

Datum des Transfers in die ES:<|TEXT|>

Folgeerkrankungen/Morbidität:

- <|TEXT|>
- <|TEXT|>
- <|TEXT|>

Sekundärmalignome <|TEXT|>

Dauermedikation:

- <|TEXT|>
- <|TEXT|>
- <|TEXT|>

Sozialanamnese

- Ausbildung/Beruf: <|TEXT|>
- Höchste Ausbildung:
- Familienstand: <|TEXT|>
- Kinder: <|TEXT|>

Risikofaktoren

- Nikotinabusus <|TEXT|>
- Bluthochdruck: <|TEXT|>
- Adipositas: <|TEXT|>
- Genetik: <|TEXT|>

Empfohlene Nachkontrollen

- <|TEXT|>, Intervall <|TEXT|>
- <|TEXT|>, Intervall <|TEXT|>
- <|TEXT|>, Intervall <|TEXT|>
- <|TEXT|>, Intervall <|TEXT|>
- <|TEXT|>, Intervall <|TEXT|>
- <|TEXT|>, Intervall <|TEXT|>
- <|TEXT|>, Intervall <|TEXT|>

Poster im Rahmen des Postervortrags bei der Jahrestagung der ÖGKJ 2023 in Leoben:



Langzeitnachsorge ehemaliger krebskranker Kinder und Jugendlicher: Das Grazer Modell – eine retrospektive Studie

Florian Beck¹, Gunther Nussbaumer¹, Sandrin Schmidt¹, Markus Seidel¹, Christine Fürschuß¹, Martin Benesch¹

¹ Klinische Abteilung für Pädiatrische Hämato-Onkologie, Univ.-Klinik für Kinder- und Jugendheilkunde Graz

Einleitung:

Während die Langzeitnachsorge ehemaliger krebskranker Kinder und Jugendlicher an den meisten Zentren nach einem vorbereitenden Transitionsprozess weiterführend durch die Erwachsenenmedizin erfolgt, werden diese Patient*innen an der Kinderklinik Graz seit 2015 in der sogenannten Erwachsenenprechstunde (ES), die von der Steirischen Kinderkrebshilfe finanziert wird, ambulant multidisziplinär betreut.

Methoden:

In einer retrospektiven Studie wurden die klinischen Charakteristika und das Spätfolgenprofil der Patient*innen, bei denen zwischen Juni 2015 und April 2022 der Transfer in die ES erfolgte, analysiert. Das Studienkollektiv setzte sich aus 146 Patient*innen (männlich, n=79 [54,1%]) in anhaltender Remission nach meist multimodaler Behandlung einer malignen Grunderkrankung zusammen. Im Median waren die Patient*innen bei Diagnosestellung 11,1 Jahre alt, bei Erstkontakt in der ES 22,0 Jahre. 89 (61,0 %) Patienten/-innen litten an Leukämien oder Lymphomen, 42 (28,8 %) an soliden Tumoren außerhalb des zentralen Nervensystems (ZNS) und 12 (8,2 %) an Tumoren im ZNS.

Therapiebedarf bei Spätfolgen	N=146	100 %
Keine Spätfolgen	62	42,5 %
Nicht therapiebedürftig (Gruppe A)	27	18,5 %
Therapiebedürftig (Gruppe B)	57	39,0 %

Tabelle 1: Häufigkeiten von Spätfolgen und deren Therapiebedürftigkeit

Spätfolgen – Therapie-assoziiert & Therapie-bedürftig	N=102	100 %
Endokrinopathien	44	43,1 %
Schilddrüse	19	18,6 %
Andere	25	24,5 %
Sensorische Störungen	28	27,4 %
Auditive Störung	13	12,7 %
Visuelle Störung	11	10,8 %
Polyneurographie	4	3,9 %
Internistische Spätfolgen	6	5,9 %
Nephrologisch	5	4,9 %
Kardiologisch	1	1,0 %
Neurologische Spätfolgen	18	17,7 %
Anfallsleiden / Epilepsie	6	5,9 %
Ataxie	4	3,9 %
Neurokognitive Defizite	6	5,9 %
Andere	2	2,0 %
Orthopädische Spätfolgen	2	2,0 %
Sonstige Entitäten	4	3,9 %

Tabelle 2: Häufigkeiten Therapie-bedürftiger Spätfolgen

Nach Transfer in die ES	N=146
Rezidive	
Osteosarkom	1
Benigne Entität	
Dickdarmadenom	1
Osteochondrom	1
Fibroadenom	1
Hämangiom/FNH	1
Lipofibromatose	1
Lipom	1
Semi-maligne Entität	
Basalzellkarzinom	1
Maligne Entität	
Malignes Melanom	1
Mammakarzinom	1

Tabelle 3: Neoplasien nach Transfer in die ES

Ergebnisse:

140 Patient*innen erhielten eine Chemotherapie (95,9 %), 55 (37,7 %) eine Strahlentherapie und 50 (34,2 %) eine kombinierte Radio-/Chemotherapie. Bei 38 der 42 Patient*innen mit soliden Tumoren (88,1 %) wurde eine Resektion durchgeführt. Krankheits- und/oder Therapie-assoziierte Spätfolgen (SF) fanden sich bei 84 Patient*innen (57,5 %), wovon bei 57 (39,0 %) insgesamt 102 therapiebedürftige SF auftraten (Tabelle 1). Endokrinopathien waren am häufigsten (n=44/102, 43,1 %), gefolgt von neurologischen und sensorischen Störungen (n=46/102, 45,1 %) (Tabelle 2). Nach Transfer in die ES wurden ein Rezidiv und drei Sekundärmalignome beobachtet (Tabelle 3). Grundsätzlich wurde zumindest ein Termin pro Jahr in der ES empfohlen. 46,6 % aller Patient*innen (n=68) haben ihren jeweils letzten Termin zur Vorstellung in der ES in den Jahren 2021 oder 2022 (16 Monate) wahrgenommen, wobei der Beobachtungszeitraum im Jahr 2022 Mitte April endete.

Schlussfolgerungen:

Wird die Langzeitbetreuung ehemaliger krebskranker Kinder und Jugendlicher am Behandlungszentrum von vertrauten Bezugspersonen mit Expertise im Bereich der pädiatrischen Hämato-Onkologie koordiniert, kann die Nachsorge besser auf die individuellen Bedürfnisse dieser spezifischen Patient*innen angepasst und durch die Betreuungskontinuität die Adhärenz der Patient*innen erhöht werden.

Die angeführten Daten wurden aktualisiert