

Langzeitfolgen von onkologischen Erkrankungen bei Kindern

Erkennen, Vermeiden und Behandeln von Spätfolgen

THORSTEN LANGER, JOHANNES MEITERT, HELMUTH-GÜNTHER DÖRR, JÖRN-DIRK BECK, MARIOS PAULIDES

Viele der ehemaligen Krebspatienten sind mit einer guten physischen und psychischen Leistungsfähigkeit in unsere Gesellschaft integriert, können ihre beruflichen Fähigkeiten entwickeln und Familien gründen. Die multimodale Behandlung kann aber nicht nur Akuttoxizitäten, sondern auch Spätschäden auslösen, die nach Abschluss der aktiven onkologischen Behandlung weiterbestehen oder sich erst entwickeln.

In den vergangenen 40 Jahren wurden interdisziplinäre Therapieoptimierungsstudien zur Behandlung von Krebserkrankungen bei Kindern und Jugendlichen entwickelt und multizentrisch eingesetzt. Mit diesen erfolgreichen Behandlungsstrategien können heute etwa drei Viertel aller Erkrankten geheilt werden. Im Jahre 2010 war Projektionsrechnungen zufolge [Bleyer WA. 1990] einer von 250 jungen Menschen zwischen 15

und 45 Jahren in den entwickelten Ländern ein Überlebender nach antineoplastischer Therapie im Kindesalter.

Onkologische Behandlung und Spätfolgen

In Deutschland, Österreich und der deutschsprachigen Schweiz werden Untersuchungen auf Spätfolgen durch eine Arbeitsgemeinschaft „Spätfolgen“ koordiniert. Diese AG „Spätfolgen“ (Synonym:

„Late Effects Surveillance System“, LESS) [Langer T et al. 2005] hat 1998 erstmals eine prospektive Nachsorgestudie zur Erfassung von Spätfolgen bei einer großen, homogen behandelten Gruppe von Ewing-, Osteo- und Weichteilsarkompatienten durchgeführt, die zeigen, dass Spätfolgen bereits wesentlich früher diagnostizierbar sind als bisher angenommen [Langer T et al. 2004]. Die Untersuchungen können die Notwendigkeit für Therapieanpassungen aufzeigen sowie durch Effizienzsteigerung der Nachsorge Maßnahmen die Lebensqualität der Betroffenen steigern und auch zu Kostenersparnissen führen.

Diese patientenorientierten klinischen Nachsorgestudien werden im Netzwerk der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH) durchgeführt. Das Ziel besteht in der Etablierung einer strukturierten Nachsorge in ver-

Was bringt die Zukunft nach einer überstandenen Krebserkrankung?



Tabelle 1

Bereiche mit möglichen Spätfolgen nach onkologischen Grunderkrankungen

Bereich	Osteosarkom	Ewingsarkom	Weichteilsarkom	Neuroblastom	Wilmstumor	Keimzelltumor	Hepatoblastom	Medulloblastom
ZNS	-	-	-	-	-	(+)	-	+
Wachstum	-	-	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	+
Gehör	+	-	+	+	-	+	(+)	+
periphere Nerven	-	-	-	-	-	-	-	(+)
Schilddrüse	-	-	(+)	-	-	-	-	(+)
Hoden	+	+	+	+	-	+	(+)	+
Ovar	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	+	(+)	(+)
Herz	+	+	+	+	+	+	+	(+)
Lunge	-	-	-	-	-	+	-	+
Nieren	+	+	+	+	+	+	+	(+)
chron. Infektionen	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)
Zweitmalignom	+	+	+	+	+	+	+	+
Lebensqualität	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	+

+ Spätfolgen bekannt, (+) Spätfolgen möglich, - Spätfolgen eher unwahrscheinlich

schiedenen von der GPOH koordinierten Therapieoptimierungsstudien.

Auf der Basis eigener Studien [Hertzberg H et al. 1997; Langer T et al. 2002; Marx M et al. 2000 und 2002; Jankovic M et al. 2002] und der Studien anderer Gruppen haben wir Empfehlungen über notwendige diagnostische Maßnahmen in der Nachsorge und deren Intervalle zur Erfassung von Spätfolgen auch für ein vertikales Netzwerk erarbeitet. Nach unseren Empfehlungen werden die erhobenen diagnostischen Daten erfasst, um Risikogruppen besser identifizieren, eingrenzen, behandeln und durch mögliche Therapieanpassungen relevante Spätfolgen verhindern zu können.

Im Folgenden werden wichtige Spätfolgen, jedoch nicht sämtliche, beschrieben. Eine Übersicht, welche Organsysteme betroffen sein können, geben Tab. 1 und 2.

Ursachen und Verlauf wichtiger Spätfolgen

Herz

Anthrazykline werden in fast allen Therapieoptimierungsstudien der GPOH eingesetzt. Sie gehören zu den effektivsten Medikamenten der Kinderonkologie. Jedoch ist besonders ihr kardiotoxisches Potenzial zu fürchten. Oxidative Mechanismen schädigen das Myokard und können eine dilatative Kardiomyopathie verursachen, die sich in Form einer Herzinsuffizienz manifestiert. Die Kardiotoxizität ist abhängig von der Dosis, der Applikationsart und der chemischen Struktur der eingesetzten

Substanzen [Paulides M et al. *Pediatr Blood Cancer*. 2006; Stohr W et al. 2006]. Eine sichere kumulative Anthrazyklindosis kann nicht angegeben werden. Die Kombination mit einer Bestrahlung kann die Herzkranzgefäße schädigen und erhöht die Gefahr eines biventrikulären Herzversagens. Erregungsleitungsstörungen können nach ausschließlicher Anthrazyklin-Gabe auftreten. Sie werden durch eine mediastinale Bestrahlung verstärkt. Anthrazyklin-induzierte Kardiomyopathien sind fast immer progredient. Zusätzliche kardiale Belastungen, die zu einer besonderen Erhöhung der Nachlast führen, können einen akuten Herztod verursachen [Langer T et al. 2005].

Diagnostik: Die Echokardiografie ist eine gut etablierte Methode zur Evaluation früher Anzeichen myokardialer Schäden. Ihre Parameter linksventrikuläre Verkürzungsfraction und enddiastolischer linksventrikulärer Durchmesser sind aussagekräftige Werte. Die Identifizierung einer Kardiomyopathie in einem früheren Erkrankungsstadium ist ggf. auch mit einer unter Stress (medikamentös) durchgeführten Echokardiografie oder Radionuklidventrikulografie möglich. Nachteil dieser sensitiveren Methoden ist jedoch der erheblich größere zeitliche und finanzielle Aufwand. Noch unklar ist, ob lösliches Troponin T oder BNP („brain natriuretic peptide“) als neue prädiktive Marker genutzt werden können. Eine Myokardbiopsie verbessert die Risikoab-

schätzung einer Kardiomyopathie erheblich.

Therapie: Für die Therapie der Anthrazyklin-induzierten Kardiomyopathie existieren keine offiziellen Empfehlungen. So werden Medikamente zur Therapie der Herzinsuffizienz, wie z. B. AT-1-Blocker, Beta-Blocker, ACE-Hemmer, Diuretika und Digitalis uneinheitlich eingesetzt.

Niere

Vor allem eine Bestrahlung der Niere, Platinderivate und Ifosfamid können glomeruläre und tubuläre Nierenfunktionsstörungen auslösen [Stohr W et al. *Pediatr Blood Cancer*. 2007; 48: 140–7 und 447–52]. Die Nierenfunktionsstörungen nach der Therapie mit Ifosfamid betreffen vorwiegend die Tubuluszellen und können von leichten Tubulopathien bis zum Vollbild eines Fanconi-Syndroms (Glukosurie, Proteinurie, renaler Phosphat- und Bikarbonatverlust) reichen. Eine Gesamtdosis von 30–60 g/m² Körperoberfläche (KOF) wird allgemein als kritische Dosis des Ifosfamids eingeschätzt. Schwere tubuläre Schädigungen scheinen sich innerhalb von drei Jahren nach Behandlungsende zu entwickeln. Schädigungen nach Cisplatin-Therapie bestehen v. a. in einer Reduktion der glomerulären Filtrationsrate (GFR) und einem renalen Magnesiumverlust [Stohr W et al. *Pediatr Blood Cancer*. 2007; 48: 140–7]. Das Absinken der GFR scheint dosisabhängig zu sein, allerdings sind die Ergebnisse nicht eindeutig.

Mögliche Spätfolgen in verschiedenen Bereichen nach Therapiekonzepten der GPOH

Tabelle 2

Bereich	Non-B-ALL/T-NHL	B-ALL/B-NHL/LCAL	AML	M. Hodgkin
ZNS	+	(+)	+	-
Wachstum	(+)	(+)	(+)	(+)
Gehör	-	-	-	-
periphere Nerven	-	-	-	-
Schilddrüse	(+)	(+)	(+)	+
Hoden	+	+	+	+
Ovar	(+)	(+)	(+)	(+)
Herz	+	+	+	+
Lunge	(+)	(+)	-	+
Nieren	(+)	(+)	-	(+)
chron. Infektionen	(+)	(+)	(+)	(+)
Zweitmalignom	+	+	+	+
Lebensqualität	(+)	(+)	(+)	(+)

+ Spätfolgen bekannt, (+) Spätfolgen möglich, - Spätfolgen eher unwahrscheinlich
 Non-B-ALL = B-Vorläuferzell-Akute-Lymphoblastische-Leukämie; T-NHL = T-Zell-Non-Hodgkin-Lymphom;
 B-ALL = reife B-Zell-Akute-Lymphoblastische-Leukämie; B-NHL = B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphom;
 LCAL = „large cell anaplastic lymphoma“ (Großzelliges Anaplastisches Lymphom);
 AML = Akute Myeloische Leukämie

Diagnostik: Die GFR als Marker der exkretorischen Nierenfunktion kann mithilfe der Schwartz-Formel aus der Serumkreatininkonzentration und der Körperlänge bestimmt werden (Alternative: Bestimmung von Cystatin C). Die tubuläre fraktionelle Phosphatreabsorption, die sich aus Kreatinin und Phosphat (Urin, Serum) errechnet, ist ein aussagekräftiger Parameter der Funktion des proximalen Tubulus. Die weiteren Symptome werden durch den Urinstatus bzw. die Bikarbonatbestimmung im Blut erkannt.

Therapie: Patienten mit einer Tubulopathie erhalten eine Substitution mit den entsprechenden Substanzen, wie z. B. Phosphat, Magnesium, Bikarbonat, ggf. Vitamin D.

Gehör

Als Risikogruppen sind alle ehemaligen Patienten nach einer Schädelbestrahlung von mehr als 30 Gy zu betrachten. Die Bestrahlung kann eine Gefäßobliteration im Innenohr verursachen. Zu der Risikogruppe gehören auch Kinder, die Platinderivate erhalten haben. Diese schädigen hauptsächlich die äußeren Haarzellen des Innenohrs. Die Veränderungen manifestieren sich zunächst im Bereich der ba-

salen Windung der Hörschnecke. Hier ist die Empfindung hoher Töne lokalisiert. Der Hörschaden beginnt deshalb im oberen Frequenzbereich und ist weitgehend irreversibel. Diese Hörverluste betreffen in der Regel beide Ohren.

Für das Hörvermögen ist die Kombinationsbehandlung mit einer Ganzhirnbestrahlung und Platinderivaten besonders risikoreich. Deshalb bedürfen auch geheilte Hirntumor-Patienten einer besonderen Aufmerksamkeit [Hartmann S et al. 1995]. Als weitere Risikofaktoren sind ein Vorschaden am Gehör und Lärmexpositionen während und nach der Chemotherapie mit Cisplatin zu nennen. Ein posttherapeutisch unauffälliges Audiogramm nach Cisplatin erfordert keine weiteren Kontrolluntersuchungen des Gehörs [Stohr W et al. 2005]. Weichteilsarkom-Patienten, die mit Carboplatin (kumulative Dosis 1.500 mg/m² KOF) behandelt wurden, zeigten keine signifikant höheren Hörschwellen im Vergleich zu einer unbehandelten Kontrollgruppe. Kein Tumorpatient hatte einen Gehörverlust > 20 dB [Stohr W et al. 2004].

Diagnostik: Audiogramme und otoakustische Emissionen werden empfohlen bei Patienten, die Platinderivate und/oder eine

Schädelbestrahlung erhalten haben. Bei Normalbefunden nach Abschluss der Therapie kann die otologische Nachsorge beendet werden.

Therapie: Eine postexpositionelle Lärm-beschränkung ist zu empfehlen. Betreffen die Hörverluste den Hauptsprachbereich, so müssen die betroffenen Kinder mit einem Hörgerät versorgt werden, um deren psychosoziale Entwicklung zu fördern.

Wachstum

Störungen des Längenwachstums und eine verminderte Endgröße gehören zu den häufigsten Spätfolgen nach der Therapie eines Hirntumors im Kindesalter. Während einer Krebsbehandlung kann eine Wachstumsverzögerung auftreten, die meistens nach Abschluss der Therapie durch ein Aufholwachstum ausgeglichen wird. Das trifft nicht für Kinder zu, deren Schädel mit über 30 Gy bestrahlt wurde.

Nach einer Schädelbestrahlung mit einer Strahlendosis von mehr als 30 Gy auf die hypothalamo-hypophysäre Region, wie sie bei der Behandlung von Hirntumoren im Kindesalter erreicht wird, entwickeln 85–100% der bestrahlten Kinder innerhalb von zwei bis fünf Jahren einen Wachstumshormonmangel [Clayton PE et al. 1991]. Im Gegensatz dazu treten Wachstumsstörungen nach einer Schädelbestrahlung mit bis zu 24 Gy bei Patienten mit Akuter Lymphoblastischer Leukämie (ALL) wesentlich seltener auf. Jüngere Patienten sind stärker betroffen als ältere.

Prednison und Methotrexat in hoher kumulativer Dosierung können einen direkten schädigenden Einfluss auf den Knochen haben. Eine direkte Bestrahlung der Wirbelsäule kann auch zu einem verzögerten Rumpfwachstum führen oder bei einseitiger Bestrahlung eine Skoliose verursachen.

Diagnostik: Für Hirntumor-Patienten und andere Patienten, die eine Schädelbestrahlung (parameningeale Tumoren, akute Leukämien, Ganzkörperbestrahlung) erhielten, wird folgendes Nachsorgeprogramm empfohlen [Marx M et al. 2000]:
 — halbjährliche Messung von Körperhöhe, -gewicht, Sitzhöhe, einmal jährlich eine Knochenalterbestimmung;
 — zwei Jahre nach Therapieende komplette hormonelle Funktionsdiagnostik;

Tabelle 3

Methodenspektrum, mit dem die in Tab. 1 und 2 aufgeführten Organe untersucht werden können

Bereich	Methoden	
	Basis	Erweiterung
Klinische Untersuchung mit Neurologie, Blutdruck, Gewicht, Körperhöhe (Perz.)	WHO-Score	
ZNS	Neurologische Untersuchung mit Schwerpunkt Feinmotorik, Koordination	neuropsychologische Testverfahren, Kernspintomografie Kopf (MRT ZNS)
Periphere Nerven	Neurologische Untersuchung	Nervenleitgeschwindigkeit
Endokrines System	Perzentilenkurve, Körpergewicht, -höhe, Sitzhöhe, Tanner-Stadien,	Cortisol, IGF1, IGF-BP3, Wachstumshormondiagnostik
— Schilddrüse — Hoden/Ovar	Hodenvolumen	TSH, fT4 Reifungsstörung/Fertilität: männl.: FSH, LH, Prolaktin, Testosteron (Spermiogramm) weibl.: FSH, LH, Prolaktin, Östradiol, Zyklusanamnese
Ohr	Audiometrie	Tonschwellenaudiometrie, otoakustische Emissionen
Herz	Echokardiogramm, EKG	Langzeit-EKG, Belastungs-EKG, Radionuklidventrikulografie
Lunge	Thoraxaufnahme, Spirometrie	Ganzkörperplethysmografie, Atem-Blutgasanalyse
Niere	Urinstatus, Serumelektrolyte, Phosphor, Wachstumskurve, Kreatinin(-Clearance), tubuläre Phosphatresorption	Glukose-, Aminosäureausscheidung, Inulin-Clearance, Cystatin C, Albumin, α 2-Mikroglobulin, Sonografie
Chronische Infektionen	BSG, Bilirubin, Transaminasen	Hepatitis B, C, CMV, EBV, Immunstatus
Zweitmalignome	Risiko beachten	
Lebensqualität	PEDQoL	

— bei Hinweisen auf eine endokrine Funktionsstörung sollte eine sofortige weitere Abklärung durch einen pädiatrischen Endokrinologen erfolgen.

Therapie: Patienten mit einem Wachstumshormonmangel erhalten durch einen pädiatrischen Endokrinologen eine entsprechende Substitution mit humanem Wachstumshormon.

Schilddrüse

Bestrahlungen im Hals-, Gesichts- und Mediastinalbereich vermögen Schilddrüsenpathologien auszulösen. Etwa 30 % aller kurativ an Kopf/Hals bestrahlten Patienten erleiden eine Hypothyreose. Hauptrisikofaktor für die Entwicklung einer Schilddrüsenfunktionsstörung ist die kumulative Strahlendosis. Eine Chemotherapie scheint ebenfalls Schilddrüsenveränderungen und Funktionsstörungen induzieren zu können [Paulides M et al. Clin Endocrinol. 2007]. Eine Bestrahlung der Schilddrüsenregion erhöht außerdem das Risiko, ein Sekundärmalignom der Schilddrüse zu entwickeln.

Tabelle 4

Zusammenfassung der Behandlungsvorschläge

Herz	Therapie der Herzinsuffizienz (AT-1-Blocker, ACE-Hemmer, Beta-Blocker, Diuretika, Digitalis); Ultima Ratio: Herztransplantation
Nieren	Substitution von Phosphat, Magnesium, Bikarbonat, ggf. Vitamin D
Gehör	Hörgerät
Endokrinologie	Substitution der ausgefallenen Hormone: — Wachstumshormon — L-Thyroxin (T4) — Cortisol — Östrogen, Gestagen — Testosteron Bei Pubertas präcox (nach Ausschluss anderer Ursachen): — GnRH-Analogen
Nervensystem	(Früh-)Förderung durch z. B. Ergo-, Logo-, Physiotherapie, Training neuropsychologischer bzw. kognitiver Fähigkeiten, Psychotherapie
Binde- und Stützgewebe	Symptomatisch; Förderung durch z. B. Ergo-, Logo-, Physiotherapie; Therapie der Osteoporose ggf. mit Bisphosphonaten
Gastrointestinaltrakt	Symptomatisch/virustatisch
Lungen	Symptomatisch; Atemtherapie bei obstruktiver Komponente: Bronchodilatoren; bei Infekten ggf. antibiotische Behandlung
Zweitmalignome	Regelmäßige Nachsorgeuntersuchungen der Risikopatienten; Information an weiterbetreuenden Arzt

Diagnostik: In Abhängigkeit von Patientenalter und Gesamtdosis der Strahlentherapie sollte in der Nachsorge regelmäßig eine Sonografie durchgeführt werden, da sie eine sensitive, nicht-invasive Methode zur Erkennung von Parenchymschäden ist. Die Bestimmung der Schilddrüsenhormone in der Nachsorge ist bei bestrahlten Patienten von großer Wichtigkeit.

Therapie: Patienten mit einer Hypothyreose erhalten in einer altersentsprechenden Dosierung L-Thyroxin. Kalte Knoten müssen histologisch abgeklärt werden, um ein Schilddrüsenkarzinom auszuschließen.

Zweitmalignome

Durch die verbesserten Behandlungsmöglichkeiten und eine überwiegend gute Prognose der Primärneoplasien sind Zweitmalignome zu einem Problem in der pädiatrischen Onkologie geworden. Sie können bereits im ersten Jahr nach Beendigung der Primärbehandlung auftreten, aber auch erst nach über 20 Jahren. Zweitumoren können durch eine genetische Disposition begünstigt werden. Sie entwickeln sich besonders in früheren Bestrahlungsfeldern. Hemmstoffe der Topoisomerase II können sekundäre akute Leukämien mit verursachen, bei denen häufig eine Translokation in das „mixed lineage leukemia“ (MLL)-Gen an 11q23 gefunden wird. Die Inzidenz in den ersten zehn Jahren nach Abschluss der onkologischen Therapie ein Zweitmalignom zu entwickeln, wird mit 3–5% angegeben [Raney RB et al. 2000]. In Deutschland werden die Zweitmalignomfälle im Kinderkrebsregister in Mainz (Leiter: Dr. P. Kaatsch) dokumentiert und bewertet.

Diagnostik in der Spätfolgenerfassung

Nach einer Krebserkrankung und deren Behandlung können Spätfolgen vor allem an den Organen ausgelöst werden, die in Tab. 1 und 2 aufgelistet sind. Zur Erfassung von Spätfolgen sollten zuerst die Basisuntersuchungen aus der Tab. 3 als Grobraster eingesetzt werden. Der behandelnde Arzt kann sie durch ein erweitertes Methodenspektrum (ebenfalls Tab. 3) ergänzen. Über den zeitlichen Verlauf und die Abstände der Untersuchungen ent-

Fazit für die Praxis

- Kinderärzte, die Patienten nach erfolgreicher Therapie onkologischer Erkrankungen betreuen, müssen über die potenziellen Spätfolgen der Therapie informiert sein, um diese frühestmöglich zu erkennen.
- Anthrazykline wirken kardiotoxisch. Die Kardiotoxizität ist abhängig von der Dosis, der Applikationsart und der chemischen Struktur der eingesetzten Substanzen.
- Eine Bestrahlung der Niere, Platinderivate und Ifosfamid können glomeruläre und tubuläre Nierenfunktionsstörungen auslösen. Eine Gesamtdosis von 30–60 g/m² KOF wird als kritische Dosis des Ifosfamids eingeschätzt.
- Schädelbestrahlung von mehr als 30 Gy und Platinderivate können das Hörvermögen beeinträchtigen. Die Kombinationsbehandlung ist besonders risikoreich.
- Störungen des Längenwachstums und eine verminderte Endgröße gehören zu den häufigsten Spätfolgen nach der Therapie eines Hirntumors im Kindesalter (v. a. ab einer Bestrahlungsdosis mit über 30 Gy). Prednison und Methotrexat in hoher kumulativer Dosierung können einen direkten schädigenden Einfluss auf den Knochen haben.
- Nach Bestrahlungen im Hals-, Gesicht- und Mediastinalbereich kann es zu Schilddrüsenpathologien kommen. Eine Schilddrüsenuntersuchung ist deshalb immer indiziert.
- Die Inzidenz in den ersten zehn Jahren nach Abschluss der onkologischen Therapie ein Zweitmalignom zu entwickeln, liegt bei 3–5%. Sie entwickeln sich v. a. in früheren Bestrahlungsfeldern.
- Im weiteren Verlauf muss bei den ehemals Erkrankten v. a. auf Kardiotoxizität und Zweitmalignome geachtet werden.
- Die verschiedenen Therapieoptionen sind in Tab. 4 zusammengefasst.

scheidet unter Berücksichtigung der individuellen Krankengeschichte der behandelnde Arzt, gegebenenfalls nach Rücksprache mit Experten. In die Nachsorge können die Fachdisziplinen einbezogen werden, die die onkologische Primärbehandlung durchgeführt haben.

Der behandelnde Arzt dokumentiert die individuellen Einschränkungen der Leistungsfähigkeit des Patienten und bestimmt die nötigen somatischen und psychosozialen Rehabilitationsmaßnahmen. Nach einer 5-jährigen Nachbeobachtungszeit können die vorgeschlagenen Kontrolluntersuchungen reduziert werden, mit Ausnahme des endokrinen Systems junger Kinder, das bis zur Pubertät untersucht wird. Im weiteren Verlauf muss bei Geheilten vor allem auf eine Kardiotoxizität und ein Zweitmalignom geachtet werden. Alle Empfehlungen zur Erfassung von Spätfolgen sind vorläufig und bedürfen einer ständigen Überprüfung und Überarbeitung. Im deutschsprachigen Raum werden die Daten zu Spätfolgen im Rahmen einer prospektiven Studie des LESS der AG Spätfolgen an der Kinder-

und Jugendklinik Erlangen (Studienleiter: PD Dr. T. Langer) (www.less-studie.de) dokumentiert und analysiert.

Beitrag inklusive Literatur online unter www.springermedizin.de/im-focus-onkologie

Korrespondenzadresse:

PD Dr. med. Thorsten Langer
Studienleiter des Late Effects Surveillance System (LESS), AG Spätfolgen
Abteilung für Hämatologie, Onkologie und Zelltherapie
Kinder- und Jugendklinik
Universitätsklinikum Erlangen
Loschgestraße 15, 91054 Erlangen

Für die Arbeitsgemeinschaft Supportive Maßnahmen in der Onkologie, Rehabilitation und Sozialmedizin der Deutschen Krebsgesellschaft (ASORS)
ASORS im Internet: www.asors.de

Literatur

1. Bleyer WA. The impact of childhood cancer on the United States and the world. *CA Cancer J Clin.* 1990;40:355–67.
2. Bolling T, Schuck A, Pape H et al. Register for the evaluation of side effects after radiation in childhood and adolescence – first results. *Klin Padiatr.* 2007;219:139–45.
3. Clayton PE, Shalet SM. Dose dependency of time of onset of radiation-induced growth hormone deficiency. *J Pediatr.* 1991;118:226–8.
4. Hartmann S, Schäper E, Lamprecht-Dinnesen A et al. Ototoxizität von Cisplatin im Kindesalter. Aktuelle phoniatriisch-pädaudiologische Aspekte. 1995:3–5.
5. Hertzberg H, Huk WJ, Ueberall MA et al. CNS late effects after ALL therapy in childhood. Part I: Neuroradiological findings in longterm survivors of childhood ALL: an evaluation of the interferences between morphology and neuropsychological performance. The German Late Effects Working Group. *Med Pediatr Oncol.* 1997;28:387–400.
6. Jankovic M, Reciputo A, Haupt R et al. ELTEC: ten years of activity (1990/2000) a report of the International BFM Study Group. *Med Pediatr Oncol* 2002;38:124.
7. Krappmann P, Paulides M, Stohr W et al. Almost normal cognitive function in patients during therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia without cranial irradiation according to ALLBFM 95 and COALL 0697 protocols: results of an Austrian-German multicenter longitudinal study and implications for followup. *Pediatr Hematol Oncol.* 2007; 24:101–9.
8. Langer T, Dörr HG, Bielack S et al. Spätfolgen in der Nachsorge von krebserkrankten Kindern und Jugendlichen. *Der Onkologe.* 2005;11:1101–9.
9. Langer T, Martus P, Ottensmeier H et al. CNS late effects after ALL therapy in childhood. Part III: neuropsychological performance in longterm survivors of childhood ALL: impairments of concentration, attention, and memory. *Med Pediatr Oncol.* 2002;38:320–8.
10. Langer T, Stohr W, Bielack S et al. Late effects surveillance system for sarcoma patients. *Pediatr Blood Cancer.* 2004;42:373–9.
11. Marx M, Beck JD, Müller H et al. Late hormonal complications after brain tumor treatment in childhood and adolescence: literature review and a model of integrated hormone aftercare. *Klin Padiatr.* 2000;212:224–8.
12. Marx M, Langer T, Graf N et al. Multicentre analysis of anthracycline-induced cardiotoxicity in children following treatment according to the nephroblastoma studies SIOP No.9/ GPOH and SIOP 9301/ GPOH. *Med Pediatr Oncol.* 2002;39:18–24.
13. Paulides M, Dörr HG, Stohr W et al. Thyroid function in paediatric and young adult patients after sarcoma therapy: a report from the Late Effects Surveillance System. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2007;66:727–31.
14. Paulides M, Kremers A, Stohr W et al. Prospective longitudinal evaluation of doxorubicin-induced cardiomyopathy in sarcoma patients: a report of the late effects surveillance system (LESS). *Pediatr Blood Cancer.* 2006;46:489–95.
15. Paulides M, Stohr W, Bielack S et al. Prospective evaluation of hepatitis B, C and HIV infections as possible sequelae of antineoplastic treatment in paediatric sarcoma patients: a report from the Late Effects Surveillance System. *Oncol Rep.* 2006;15:687–91.
16. Paulides M, Wojnowski L. Chemotherapeutics-induced heart failure. *Med Klin (Munich).* 2007;102:574–8.
17. Stohr W, Langer T, Kremers A et al. Cisplatin-induced ototoxicity in osteosarcoma patients: a report from the late effects surveillance system. *Cancer Invest.* 2005;23:201–7.
18. Stohr W, Langer T, Kremers A et al. Hearing function in soft tissue sarcoma patients after treatment with carboplatin: a report from the Late Effects Surveillance System. *Oncol Rep.* 2004;12:767–71.
19. Stohr W, Paulides M, Bielack S et al. Ifosfamide-induced nephrotoxicity in 593 sarcoma patients: A report from the Late Effects Surveillance System. *Pediatr Blood Cancer.* 2007; 48:447–52.
20. Stohr W, Paulides M, Bielack S et al. Nephrotoxicity of cisplatin and carboplatin in sarcoma patients: a report from the late effects surveillance system. *Pediatr Blood Cancer.* 2007; 48:140–7.
21. Stohr W, Paulides M, Brecht I et al. Comparison of epirubicin and doxorubicin cardiotoxicity in children and adolescents treated within the German Cooperative Soft Tissue Sarcoma Study (CWS). *J Cancer Res Clin Oncol.* 2006; 132:35–40.
22. Raney RB, Anderson JR, Kollath J et al. Late effects of therapy in 94 patients with localized rhabdomyosarcoma of the orbit: report from the intergroup rhabdomyosarcoma study (IRS) III, 1984-1991 In Process Citation. *Med Pediatr Oncol.* 2000;34:413–20.