

Aus der Klinik für Pädiatrie m. S.
Onkologie, Hämatologie und Stammzelltransplantation
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**„FERTILITÄT NACH CHEMO- UND STRAHLENTHERAPIE IM
KINDES- UND JUGENDALTER, FECT – NACHKOMMENSTUDIE“**

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Magdalena Franziska Balcerek

aus Berlin

Datum der Promotion 12.09.2014

Von Herzen widme ich diese Arbeit dem Mann, der mich über die letzten mehr als zehn Jahre stets unterstützt, aufgebaut und ermuntert hat an meinen Träumen und Zielen festzuhalten.

- Es ist schön träumen zu können -

Danke Philipp.

INHALTSVERZEICHNIS

Zusammenfassung Dissertation FeCt – Nachkommenstudie	2
Abstrakt (deutsch und englisch)	2
Einführung	5
Zielsetzung	8
Methodik	8
Ergebnisse	12
Diskussion	15
Literaturverzeichnis	22
Eidesstattliche Versicherung	25
Anteilerklärung	26
Druckexemplare der ausgewählten Publikationen	28
Suspected Infertility after Treatment for Leukemia and Solid Tumors in Childhood and Adolescence	29
Age at Menarche in Childhood Cancer Survivors: Results of a Nationwide Survey in Germany	38
Impact of Cranial Irradiation and Brain Tumor Location on Fertility: a Survey	46
Impact of Chemotherapy and Radiotherapy in Childhood on Fertility in Adulthood: FeCt-Survey of Childhood Cancer Survivors in Germany	52
Lebenslauf	60
Komplette Publikationsliste	62
Danksagung	63

ABSTRAKT

Einteilung Mit steigenden Überlebensraten kideronkologischer Patienten sind die Spätfolgen der onkologischen Therapien, wie eine mögliche Unfruchtbarkeit, von zunehmendem Interesse für Betroffene, Angehörige und Therapeuten. Die Stärke des Kinderwunsches ehemaliger Patienten entspricht der der altersentsprechenden Allgemeinbevölkerung. Zur Untersuchung des Einflusses von Chemo- und Strahlentherapie auf die Fruchtbarkeit und somit auf die Möglichkeit diesen Wunsch zu erfüllen, wurde in unserer Arbeitsgruppe 2008 eine erste Bundesweite Umfrage bei im Deutschen Kinderkrebsregister erfassten, ehemaligen Patienten hierzu durchgeführt. Teilnehmer berichteten, dass die Angst, die Gesundheit eigener Kinder könnte durch die onkologische Therapie gefährdet sein, die Erfüllung des Kinderwunsches nachteilig mitbestimmt. Zur erstmaligen Erfassung des umfassenden Gesundheitszustandes von Nachkommen ehemaliger Patienten führen wir seit 2013 eine multizentrische Studie durch. **Methodik** Im Rahmen der Bundesweiten Umfrage wurden ehemalige kideronkologische Patienten anhand ihrer Fragebogenangaben als entweder fruchtbar oder unfruchtbar eingeteilt. Für die Analyse der Risikofaktoren von Fruchtbarkeitsschäden lagen uns Stamm- und Therapiedaten der Teilnehmer vor. Aktuell befragen wir ehemalige kideronkologische Patienten in Deutschland, Österreich, Polen, der Schweiz, Slowakei und Tschechischen Republik zur Gesundheit ihrer Nachkommen im Rahmen unserer multizentrischen Nachkommenstudie mithilfe eines Fragebogens, den wir in unserer Berliner Pilotstudie 2010/2011 in Kooperation mit der „Studie zur Kindergesundheit in Deutschland“ (KiGGS) des Robert-Koch Instituts entwickelten und optimierten. Als Vergleichskollektiv dienen die Daten des großen KiGGS-Kollektivs aus der deutschen Allgemeinbevölkerung, sowie von Nachkommen der Geschwister ehemaliger Patienten **Ergebnisse** Ehemalige kideronkologische Patientinnen zeigten ein normales Alter bei Auftreten der ersten Regelblutung im Vergleich zur deutschen Allgemeinbevölkerung. Während verwendete Chemotherapeutika das Alter bei Menarche nur unwesentlich beeinflussten, zeigte sich ein Aufschub des Alters in Patientinnen mit spinaler- oder Beckenbestrahlung bzw. einer Hypophysenbestrahlungsdosis ≥ 30 Gray. Ehemalige Patienten mit solidem Tumor berichteten häufiger von einer Amenorrhö und auffälligen Testergebnissen vorangegangener Fruchtbarkeitsuntersuchungen sowie seltener von (gezeugten) Schwangerschaften als ehemalige Leukämiepatienten, wobei insgesamt die

Schwangerschaftsraten in beiden Patientengruppen niedriger waren als in der Allgemeinbevölkerung. Als bedeutendste Risikofaktoren einer Fruchtbarkeitsstörung zeigten sich eine Beckenbestrahlung und ein postpubertäres Alter bei Diagnosestellung. Von den insgesamt 590 geborenen Kindern teilnehmender Patienten, hatten fünf eine Lippen-Kiefer-Gaumenspaltbildung und eines eine Spina bifida. **Schlussfolgerungen** Nach Abschluss der onkologischen Therapie ist auf die normale Entwicklung von Pubertät und insbesondere der Fruchtbarkeit bei ehemaligen kinderonkologischen Patienten zu achten. Unsere Ergebnisse zeigen erneut die Notwendigkeit einer frühzeitigen Aufklärung hinsichtlich des individuellen Risikos einer Fruchtbarkeitsschädigung durch die onkologische Therapie und der zur Verfügung stehenden fertilitätserhaltenden Maßnahmen. Da bisherige Studien kein erhöhtes Gesundheitsrisiko für Nachkommen ehemaliger Patienten zeigten, können junge Patienten in der späteren Familienplanung bestärkt werden.

Background *As survival-rates among former childhood cancer patients have increased, late-effects of oncologic treatment, such as a possible infertility, are of growing interest to those affected. The strength of the desire for an own child of former patients corresponds to the desire among the age-related general population. To investigate the effect of oncologic treatment on fertility, and thus on the ability to realize this wish, we conducted a nationwide survey among survivors listed in the German Childhood Cancer Registry in 2008. Participants reported of fearing the health of one's child being affected by the own treatment. To examine the health status of offspring of former patients we are conducting a survey since 2013.* **Methods** *Participants of the nationwide survey were classified as "fertile" or "infertile" according to their questionnaire data. Their core and therapy data were available for statistical analysis. In our multicenter offspring study former childhood cancer patients in Germany, Austria, Czech Republic, Poland, Slovakia and Switzerland are asked to report on the health of their offspring using a questionnaire that was developed in our Berlin Pilot Study 2010/2011 in cooperation with the "Study on Health of children and adolescents in Germany" (KiGGS). Data of the German general population (KiGGS-collective) and of offspring of siblings of former patients are available for statistical comparison.* **Results** *Participants showed a normal age at menarche. While chemotherapeutic agents only had a minor influence on age at menarche, a delay was seen in patients with spinal or pelvic irradiation or with a radiation dose of ≥ 30 Gray to the pituitary. Former patients with a solid tumor reported*

more often of amenorrhea, previous fertility tests indicating infertility and less often of fathering/conceiving a child than former leukemia-patients. Nevertheless, in both groups the rate of pregnancies was shown to be reduced compared to the general population, with pelvic irradiation and post-pubertal status at time-point of diagnosis being the strongest risk factors for infertility. 5/590 children born at the time-point of our study had a cleft-lip-and-palate and one a spina bifida. **Conclusions** After oncologic treatment attention should be paid to normal pubertal and subsequent fertility development in former patients. Our results show the necessity of an adequate patient education regarding the individual risk of infertility and available preserving measures. As up-to-date there has been no evidence for an increased risk of health impairment among offspring of childhood cancer survivors, patients should be reassured concerning their family planning.

„FERTILITÄT NACH CHEMO- UND STRAHLENTHERAPIE IM KINDES- UND JUGENDALTER, FECT – NACHKOMMENSTUDIE“

EINFÜHRUNG

Durch die stete Weiterentwicklung der Behandlungskonzepte für kinderonkologische Patienten im Rahmen der Einführung der Therapieoptimierungsstudien der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH) sind die 5-Jahres Überlebensraten kinderonkologischer Patienten in Deutschland von 67% in den 1980er Jahren auf heutzutage über 84% angestiegen.¹ Aufgrund dieser Erfolge rücken Spätfolgen der onkologischen Behandlung, wie eine möglich folgende Unfruchtbarkeit, zunehmend in das Interesse von Betroffenen, ihren Angehörigen und den betreuenden Therapeuten. Für eine gewünschte hohe Lebensqualität nach überwundener Erkrankung kommt der Erfüllung des Kinderwunsches eine zentrale Rolle zu. Die Stärke des Kinderwunsches ehemaliger pädiatrisch-onkologischer Patienten entspricht der der altersentsprechenden Allgemeinbevölkerung.^{2,3}

Aufgrund des bekannten erhöhten Risikos für eine Schädigung der Fruchtbarkeit nach onkologischer Therapie im Kindes- und Jugendalter haben jedoch nicht alle ehemaligen Patienten die Möglichkeit, sich diesen Wunsch zu erfüllen. Das Ausmaß und mögliche Risikofaktoren für Fruchtbarkeitsbeeinträchtigungen wurden bereits für verschiedene Patientengruppen und Therapien beschrieben.⁴⁻⁷ Um noch genauere Aussagen zum Einfluss von Chemo- und Strahlentherapie im Kindes- und Jugendalter auf die Fruchtbarkeit treffen zu können, führte unsere Arbeitsgruppe 2008 eine erste bundesweite Fragebogenumfrage unter fast allen im Deutschen Kinderkrebsregister (DKKR) erfassten ehemaligen kinderonkologischen Patienten hierzu durch („FeCt – Bundesweite Umfrage 2008“, s.u.).^{2,8-11} Für die prä- und postpubertären Patientinnen und Patienten, die ein erhöhtes Risiko für eine spätere Einschränkung der Fruchtbarkeit haben, stehen sowohl bereits etablierte Maßnahmen als auch einige noch experimentelle Ansätze als Maßnahmen zum Fertilitätserhalt vor und nach onkologischer Therapie zur Verfügung.^{12,13}

Neben der möglichen Fruchtbarkeitsschädigung gaben 6% der ehemaligen Patienten als weiteren Grund dafür noch kein eigenes Kind zu haben die Befürchtung an, dass das eigene Kind ebenfalls an Krebs erkranken könnte.² Insbesondere die Frage nach genetischen Beeinträchtigungen der Gesundheit der Nachkommen, als Folge der onkologischen Therapie, ist Bestandteil einiger vorangegangener Studien. So ist es bekannt, dass eine Strahlentherapie und die Behandlung mit Alkylanzien Veränderungen von Zellen hervorrufen können, die in genetischen Mutationen in Tieren und in in-vitro resultieren oder sich in Form von Zweitmalignomen präsentieren können.¹⁴⁻¹⁶ In Tieren können diese Veränderungen bis hin zu genetischen Veränderungen in Nachkommen reichen.¹⁵ Sowohl klinische als auch experimentelle skandinavische und US-amerikanische Untersuchungen zur Gesundheit von Kindern ehemaliger Krebspatienten zeigten hingegen kein erhöhtes Risiko für genetische Instabilitäten, Fehlbildungen oder den nicht hereditären Krebserkrankungen.¹⁷⁻²³ Diese Ergebnisse beruhen auf der Untersuchung des Krebsrisikos von Kindern ehemaliger Patienten unter anderem in einer großen Krebsregisterstudie mit 5.748 Nachkommen¹⁸, einer Studie mit Daten von 1.715 Kindern ehemaliger Patienten aus einem Krankenhausregister²⁰ und einer Studie mit Daten von 2.630 Nachkommen aus einem zytogenetischen Register¹⁹. In weiteren, kleineren Studien wurden Chromosomenanalysen aus peripheren Lymphozyten bei 43 Nachkommen²¹ und acht Minisatellitenloci mittels Southern Blot bei 24 ehemaligen Patienten und deren Kindern durchgeführt²², ohne Nachweis von genetischen Auffälligkeiten, die von Eltern auf ihre Kinder übertragen wurden. Im Rahmen der US-amerikanischen Childhood Cancer Survivor Study wurden retrospektiv Analysen bei 4.699 Kindern von insgesamt 2.755 ehemaligen kinderonkologischen Patienten zum Auftreten einer gesicherten kongenitalen Anomalie und dem Einfluss einer möglichen mutagenen Krebstherapie der Eltern durchgeführt, wobei Nachkommen, deren Eltern bekannte mutagene Krebstherapien erhielten, kein erhöhtes Risiko für Fehlbildungen im Vergleich zu jenen Nachkommen hatten, deren Eltern andere Krebstherapien erhielten.²³ Den bisherigen Studien entgegen stehen die Ergebnisse der aktuelleren Registerstudie von Stahl et al., die von einem mäßig, wenn auch signifikant, erhöhten Risiko für Fehlbildungen in Nachkommen männlicher Krebspatienten in Dänemark und Schweden berichteten.²⁴ Diese Ergebnisse beruhen auf dänischen und schwedischen Krebsregisterdaten von 8.670 Kindern ehemaliger Patienten, die als Jungen oder Männer an Krebs erkrankt waren.

Winther et al. verglichen die Krankenhausaufenthalte von 1.920 Kindern ehemaliger Patienten mit denen von 6.394 Kindern von Geschwistern, sowie mit einer Vergleichsgruppe von 9.594 Kindern aus der Allgemeinbevölkerung und fanden dabei keine wesentlichen Unterschiede in der Häufigkeit und in den Gründen der Krankenhausaufenthalte in den untersuchten Gruppen.²⁵ Das einzig gefundene erhöhte Risiko eines Krankenhausaufenthalts bei Nachkommen ehemaliger kinderonkologischer Patienten wurde auf das Vorliegen bzw. den Ausschluss einer malignen hereditären Grunderkrankung oder einer benignen Tumore zugrunde liegende genetische Anfälligkeit zurückgeführt. Ebenso wurde ein intensiveres Beobachtungsverhalten bei Kindern Überlebender einer Krebserkrankung vermutet.

In den beschriebenen bisherigen Studien konnte eine Korrelation zwischen dem Gesundheitszustand der Nachkommen und den verabreichten, unterschiedlichen onkologischen Therapien nicht überprüft werden, da Therapiedaten für die Registerstudien nicht zur Verfügung standen.^{24,25} Die in den Studien betrachteten Patientengruppen wurden zum Teil bereits in den 40er und 50er Jahren behandelt,²⁰ doch hat sich die Therapie in der Kinderonkologie in den letzten 30 Jahren durchaus verändert, mit zum Teil bemerkbaren Erfolgen in Hinblick auf die Überlebenschancen und sicherlich auch mit Einfluss auf die frühen und späten Langzeitfolgen. Betrachtete Patienten wurden nicht im Rahmen der Therapieoptimierungsstudien der GPOH behandelt. Die Behandlung entsprechend der Therapieprotokolle der GPOH ist jedoch Standard innerhalb der deutschen Kinderonkologie²⁶ und findet darüber hinaus auch im europäischen Ausland Anwendung. Bisher untersuchte keine Studie den allgemeinen Gesundheitszustand von Nachkommen ehemaliger kinderonkologischer Patienten oder wie gesund diese Kinder vergleichsweise aufwachsen.

Um erstmalig umfassende Informationen über den allgemeinen Gesundheitszustand von Nachkommen ehemaliger Patienten zu erheben, führen wir seit 2013 eine internationale, multizentrische Studie durch. Eine Pilotnachkommenstudie wurde in Berlin 2010/2011 durchgeführt, vor allem um die Messinstrumente und Durchführbarkeit für die anschließende Hauptstudie zu überprüfen.

ZIELSTELLUNG

Ziel der aktuellen Nachkommenstudie ist die Beantwortung folgender Studienfragen:

- 1) Gibt es Unterschiede bezüglich des Auftretens von Erkrankungen und Fehlbildungen sowie in Wohlbefinden und Lebensbedingungen zwischen Nachkommen ehemaliger Patienten und der Allgemeinbevölkerung?
- 2) Gibt es Unterschiede in der Inanspruchnahme medizinischer Leistungen für die eigenen Kinder zwischen ehemaligen Patienten und der Allgemeinbevölkerung?
- 3) Gibt es Unterschiede im Gesundheitsverhalten zwischen Nachkommen ehemaliger Patienten und der Allgemeinbevölkerung?

Finden sich keine Unterschiede zwischen dem Gesundheitszustand der Nachkommen ehemaliger Patienten und der Vergleichskollektive, können die Ängste von jungen Krebspatienten und deren Angehörigen durch gezielte Aufklärung reduziert und die individuelle Familienplanung somit gestärkt werden. Bei entsprechendem Hinweis auf Unterschiede oder Defizite im Gesundheitszustand der Nachkommen ehemaliger Patienten könnten hingegen frühzeitig präventive Maßnahmen zur Aufrechterhaltung einer bestmöglichen Gesundheit dieser Nachkommen berücksichtigt werden. Bei einem ausgeprägten Hinweis auf eine Beeinträchtigung des Gesundheitszustandes zu Kindern aus der Geschwisterkontrollgruppe bzw. der Allgemeinbevölkerung soll anschließend ein möglicher Zusammenhang mit der Grunderkrankung und der Therapie des ehemals erkrankten Elternteils geprüft werden, um Patienten mit Risikokonstellationen frühzeitig entsprechend aufklären zu können.

METHODIK

FeCt – Bundesweite Umfrage, 2008

Im Rahmen der Bundesweiten Umfrage zur „Fertilität nach Chemo- und Strahlentherapie im Kindes- und Jugendalter, FeCt“ wurden 2008 über das DKKR nahezu alle ehemaligen kinderonkologischen Patienten angeschriebenen, die zum Zeitpunkt der Umfrage volljährig waren und zwischen 1980 und 2004 in einem kinderonkologischen Zentrum in Deutschland behandelt wurden. Ausgeschlossen wurden die Patienten, die in ihrer Kindheit oder Jugend an einem Morbus Hodgkin erkrankten, die eine Stammzelltransplantation im Rahmen ihrer Therapie erhielten, die

ein Rezidiv der Grunderkrankung oder aber ein Zweitmalignom nach Ende der Therapie hatten.¹¹ Von den insgesamt 4.689 angeschriebenen ehemaligen Patienten waren zum Zeitpunkt der Umfrage 50 leider verstorben und 75 konnten auch nach Einwohnermeldeamtrecherche nicht erreicht werden. Mithilfe eines vierseitigen Fragebogens wurden Daten zum Menstruationszyklus, zum Kinderwunsch, zu Versuchen eine Schwangerschaft herbeizuführen, zu eingetretenen Schwangerschaften und deren Verläufe, zur Gesundheit eigener Kinder sowie zu vorangegangenen Fruchtbarkeitstests und deren Ergebnissen erhoben. Anhand der Angaben zu diesen Schwerpunkten wurden die Teilnehmer als entweder (wahrscheinlich) fruchtbar oder (wahrscheinlich) unfruchtbar eingestuft. Als Kriterium für eine (wahrscheinliche) Fruchtbarkeit galten hierbei (i) eine eingetretene (gezeugte) Schwangerschaft sowie (ii) ein unauffälliges Ergebnis eines vorangegangenen Fruchtbarkeitstests. Als (wahrscheinlich) unfruchtbar galten jene Teilnehmer, die (i) von dem erfolglosen Versuch mit einem fruchtbaren Partner über 24 Monate ein Kind zu zeugen/ schwanger zu werden berichteten, (ii) von einem auffälligen Fruchtbarkeitstestergebnis (FSH/LH erhöht, Östrogen/Progesteron bzw. Testosteron erniedrigt, oder Azoospermie im Spermogramm) berichteten oder (iii) das anhaltende Ausbleiben der Regelblutung nach Abschluss der Therapie bzw. dem Ausbleiben der Menarche angaben. Die Dokumentation und Datenauswertung erfolgte in Zusammenarbeit mit dem Institut für Epidemiologie, Biometrie und Sozialmedizin der Charité-Universitätsmedizin Berlin. Für die statistischen Analysen wurden die SPSS Versionen 17.0 und 18.0 verwendet. Im Rahmen der Kooperation mit den Therapieoptimierungsstudien der GPOH standen die Therapiedaten teilnehmender Patienten für die Korrelation mit den Studienergebnissen zur Verfügung und über das DKKR lagen Stammdaten der Patienten (Geschlecht, Geburtsdatum, Alter bei Diagnose und Grunderkrankung) vor.

FeCt – Berliner Pilotnachkommenstudie, 2010/2011

Insgesamt wurden 51 ehemalige Berliner kinderonkologische Patienten mit eigenen Nachkommen durch die Mitarbeiter der Kinderonkologie des Helios-Klinikum Buch und der Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt Onkologie, Hämatologie und Stammzelltransplantation der Charité-Universitätsmedizin Berlin sowie über die Angaben der Teilnehmer unserer vorangegangenen Studien zur Fertilität nach onkologischer Therapie im Kindes- und Jugendalter zu eigenen Nachkommen („FeCt – Studien“)^{7,8,27} identifiziert. Aktuelle Adressen wurden über die ehemals betreuenden

Kliniken und ergänzend durch eine Einwohnermeldeamtresearche ermittelt. Zum Einschluss in die Studie mussten eine schriftliche Einwilligungserklärung vorliegen und teilnehmende ehemalige kideronkologische Patienten volljährig und in einer der beiden Kliniken behandelt worden sein sowie mindestens einen leiblichen Nachkommen haben. Die ehemals erkrankten Elternteile wurden gebeten, den 10-seitigen Fragebogen mit insgesamt 46 Fragen zu den Personen, Krankheiten, Schmerzen, Wohlbefinden, Lebensbedingungen, Ernährung, Gesundheitsverhalten, Inanspruchnahme medizinischer Leistungen und zur Soziodemographie für ihre Nachkommen auszufüllen. Entwickelt wurde dieser Fragebogen in enger Zusammenarbeit mit der Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland (KiGGS) des Robert-Koch Instituts, welche mit 17.641 Kindern und Jugendlichen in der deutschen Allgemeinbevölkerung zwischen 2003 und 2006 durchgeführt wurde (www.kiggs.de) sowie mit Experten aus der Kinderonkologie, Psychologie, Epidemiologie und Statistik. Bereits in der Pilotphase wurden potentielle Kooperationspartner der anschließenden Hauptstudie in diese Entwicklung mit einbezogen. Zusätzlich zum Fragebogen und in enger Anlehnung an die KiGGS Studie wurden Teilnehmer, nach einer entsprechenden Einwilligung, zu einzelnen ausgewählten Gesundheitsaspekten der Nachkommen sowie zum Umfang und Inhalt des Fragebogens durch geschulte Mitarbeiter der Studie telefonisch interviewt. Die Fragen zum Gesundheitszustand des Kindes aus dem Fragebogen wurden im Interview durch Unterfragen zu den Erkrankungen ergänzt, um einen zusätzlichen Informationsgewinn gegenüber dem Fragebogen zu überprüfen. Die Angaben des Interviews wurden anschließend mit denen aus dem Fragebogen verglichen, um die Verständlichkeit der Fragen im Fragebogen zu überprüfen und den Fragebogen für die geplante Hauptstudie zu optimieren.

FeCt – Multizentrische Nachkommenstudie, 2013/2014

Die Hauptstudie „FeCt - Multizentrische Nachkommenstudie“ mit teilnehmenden onkologischen Zentren in Deutschland, Österreich, Polen, der Schweiz, der Slowakei und der Tschechischen Republik wird seit Februar 2013 durchgeführt. Pilot- und Haupt-Nachkommenstudien wurden von der Ethikkommission der Charité- Universitätsmedizin begutachtet und am 21.04.2010/ 09.09.2011 bewilligt (EA2/237/05 und EA2/103/11).

Wie auch in der Pilotstudie werden ehemalige kideronkologische Patienten zum umfassenden Gesundheitszustand ihrer eigenen Kinder mit Hilfe des 10-seitigen

Fragebogens, der nach Abschluss der Pilotstudie überarbeitet und für jedes teilnehmende Land durch Muttersprachler übersetzt und inhaltlich angepasst wurde, befragt. Als Vergleichskollektiv werden zum einen die Geschwister ehemaliger Patienten, die ebenfalls eigene Kinder haben, befragt, zum anderen stehen für einen altersentsprechenden Vergleich der Gesundheitsaspekte der Nachkommen deutscher Teilnehmer die Daten des großen KiGGS-Kollektivs (s.o.) aus der deutschen Allgemeinbevölkerung zur Verfügung. Eingeschlossen werden ehemalige Patienten mit einer onkologischen Erkrankung, die mit einer Chemo- und/ oder Strahlentherapie gemäß definierter Therapieprotokolle/ im Rahmen von Therapieoptimierungsstudien in einem der teilnehmenden Zentren behandelt wurden bzw. deren Geschwister, die nicht an einer Krebserkrankung im Kindes- und Jugendalter litten. Die Teilnehmer sollen zum Zeitpunkt der Umfrage bereits volljährig sein und mindestens ein eigenes Kind haben, das - bei ehemals erkranktem Elternteil - nach Abschluss der onkologischen Therapie geboren wurde. Von allen Teilnehmern muss die schriftliche Einwilligungserklärung vorliegen. Patienten, die bereits an der Pilotstudie teilgenommen haben, werden nicht erneut angeschrieben. In Deutschland werden ehemalige kinderonkologische Patienten mit eigenen Nachkommen, die über die vorangegangenen „FeCt – Studien“ bekannt sind, zusätzlich zu den Teilnehmern der Berliner Pilotstudie über das DKKR angeschrieben. Für die übrigen Länder übernehmen die teilnehmenden Zentren die Logistik des Versands an ihre potentiellen Teilnehmer. Unbekannte oder nicht mehr aktuelle Adressen werden per Einwohnermeldeamt Recherche in den jeweiligen Ländern ermittelt. Entsprechend der Angaben der Kooperationspartner vor Studienbeginn werden somit ehemals erkrankte Eltern mit rund 1.500 Nachkommen in allen teilnehmenden Zentren angeschrieben. Das Interview der Pilotstudie entfällt, doch die Teilnehmer werden gebeten, für persönliche Rückfragen per Telefon oder Email zur Verfügung zu stehen oder die Adresse des behandelnden Arztes für Rückfragen anzugeben, um missverständliche oder fehlende Angaben der Teilnehmer schnell klären und einen möglichen „Reporting Bias“ minimieren zu können. Die Stamm- und Therapiedaten liegen bereits für den Großteil der angeschriebenen ehemaligen Patienten in Deutschland für die anschließende statistische Auswertung durch die vorangegangenen „FeCt – Studien“ vor (s.o.). Die Stamm- und Therapiedaten der ausländischen Teilnehmer werden durch die jeweiligen Zentren zur Verfügung gestellt.

ERGEBNISSE

Die Ergebnisse zu den Analysen der Daten ehemaliger kinderonkologischer Patienten, die an der Bundesweiten Umfrage 2008 teilnahmen, zum Alter bei Menarche, zu Häufigkeiten von (wahrscheinlicher) Unfruchtbarkeit bei ehemaligen Patienten und den damit assoziierten Risikofaktoren sowie zum Auftreten von Fehlbildungen bei Nachkommen der Teilnehmer wurden in Form von Originalartikeln⁸⁻¹¹ und in Form eines Abstracts²⁸ publiziert. Folgend sind die wichtigsten Ergebnisse dieser Analysen dargestellt. Die Datenerhebung der Berliner Pilot- und Multizentrischen Nachkommenstudie zur Gesundheit von Nachkommen ehemaliger pädiatrischer Krebspatienten ist voraussichtlich Ende 2014 abgeschlossen, sodass Ergebnisse an dieser Stelle noch nicht präsentiert werden.

FeCt – Bundesweite Umfrage, 2008

60% der erfolgreich kontaktierten ehemaligen Patienten (2.754/4.564) willigten schriftlich zur Teilnahme an der Bundesweiten Umfrage ein, hierunter 1.461 Frauen (53%) und 1.293 Männer (47%). Das mediane Alter dieser Teilnehmer betrug zum Zeitpunkt der Diagnose 8 Jahre (0–15 Jahre) und 25 Jahre (19–43 Jahre) zum Zeitpunkt der Umfrage. Die Analyse der Nichtteilnehmer zeigte ein vergleichbares mittleres Alter zum Zeitpunkt der Diagnosestellung (8 Jahre) und zum Zeitpunkt der Umfrage (25 Jahre). Ebenso war die Verteilung der kinderonkologischen Diagnosegruppen der Teilnehmer mit der der Nichtteilnehmer vergleichbar.

Alter ehemaliger kinderonkologischer Patientinnen bei Eintritt der Menarche⁹

Angaben zur Menarche lagen für 1.338 Teilnehmerinnen der Bundesweiten Umfrage vor (92%). Bei 1.036 (77%) wurde einer malignen Erkrankung vor dem Auftreten der ersten Regelblutung diagnostiziert. Das mediane Alter dieser Teilnehmerinnen bei Auftreten der Menarche lag bei 13 Jahren (8–20 Jahren). Bei 5 der 1.036 ehemaligen Patientinnen trat zu keinem Zeitpunkt eine Regelblutung auf (0,5%).

466 dieser 1.036 Teilnehmerinnen (45%) erhielten eine Hypophysenbestrahlung. Patientinnen mit einer Hypophysendosis von ≥ 30 Gray (39/466, 8%) hatten mit 14 Jahren ein signifikant höheres medianes Alter bei Menarche ($p < 0,001$), verglichen mit 12 Jahren bei den Patientinnen mit einer Hypophysendosis von < 30 Gray (427/466, 92%). Bei Teilnehmerinnen mit einer Bestrahlungsdosis von ≥ 30 Gray und zusätzlicher

kraniospinaler Bestrahlung (27/39) lag das Alter bei Auftreten der Menarche höher (14 vs. 13 Jahre, $p < 0,001$) als bei jenen ohne zusätzliche kraniospinale Bestrahlung (12/39). 19 der 1.036 Patientinnen erhielten eine Beckenbestrahlung und 28 eine beckennahe Bestrahlung mit medianem Alter bei Eintreten der Menarche von jeweils 14 Jahren. Sie waren somit älter als jene ohne Becken(nahe)- oder ZNS-Bestrahlung und auch als diejenigen, die lediglich eine ZNS-Bestrahlung erhielten. Das durchschnittliche Alter bei Menarche bei Teilnehmerinnen, die mit Carboplatin, Cisplatin oder Etoposid behandelt wurden, war höher als bei denen, die keine Chemotherapeutika oder Becken(nahe)-Bestrahlung erhielten (13,2 vs 12,8 Jahre, $p = 0,017$). Ein dosisabhängiger Effekt auf das Alter bei Menarche bei den untersuchten Chemotherapeutika konnte jedoch nicht gefunden werden.

Prävalenz von Unfruchtbarkeit bei ehemaligen kideronkologischen Patienten⁸

Insgesamt nahmen 1.476 ehemalige Patienten mit einer Leukämie und 1.278 ehemalige Patienten mit solidem Tumor an der Bundesweiten Umfrage teil. Ausgewertet wurde entsprechend der oben aufgeführten Kriterien für eine (wahrscheinliche) Fruchtbarkeit bzw. einer (wahrscheinlichen) Unfruchtbarkeit: Angaben zur Regelblutung wurden von 551 (37%) Teilnehmerinnen mit einer Leukämie und 507 (40%) der Teilnehmerinnen mit solidem Tumor getroffen. Eine vorübergehende Amenorrhö wurde von 43 (8%) der Leukämiepatientinnen und 69 (14%) der Patientinnen mit solidem Tumor berichtet, eine permanente Amenorrhö gaben 8/551 (1,5%) und 30/507 (6%) an. 19% (272/1.458) der ehemaligen weiblichen und männlichen Leukämiepatienten berichteten über mindestens eine (gezeugte) Schwangerschaft, im Vergleich hierzu gaben 16% (195/1.253) der ehemaligen Patienten mit solidem Tumor mindestens eine (gezeugte) Schwangerschaft an ($p=0,033$). 104 Teilnehmer mit Leukämie berichteten von vorangegangenen Fertilitätsuntersuchungen. Hiervon ergaben 26% (27/104) den Verdacht auf Infertilität. 96 Teilnehmer mit solidem Tumor berichteten von Fertilitätsuntersuchungen, von denen 34% (33/96) eine Unfruchtbarkeit vermuten ließen.

Einfluss von Chemo- und Strahlentherapie auf die Fruchtbarkeit¹¹

Im Rahmen der Analyse der Risikofaktoren für Fertilitätsbeeinträchtigungen wurden Daten von 618 Teilnehmern der Bundesweiten Umfrage, hierunter 384 Frauen (62%) und 234 Männern (38%), deren aktueller Fertilitätsstatus als entweder (wahrscheinlich)

fruchtbar oder (wahrscheinlich) unfruchtbar anhand der Fragebogenangaben eingeteilt werden konnte und von denen Behandlungsdaten verfügbar waren, ausgewertet. Frauen, die nach dem Auftreten der ersten Regelblutung behandelt wurden, zeigten ein signifikant erhöhtes Risiko für eine spätere Unfruchtbarkeit, gegenüber den Frauen, bei denen zum Zeitpunkt der Behandlung noch keine Menarche eingetreten war. Dieses Risiko war auch nach Berücksichtigung von möglichen Confoundern weiterhin erhöht, jedoch nicht mehr signifikant. Ebenso waren männliche Teilnehmer, die als (wahrscheinlich) unfruchtbar eingestuft wurden, öfter postpubertär zum Zeitpunkt der onkologischen Therapie im Vergleich zu den (wahrscheinlich) fruchtbaren Männern. Für Frauen war eine Becken(nahe)-Bestrahlung der bedeutendste der erhobenen Risikofaktoren für eine spätere Unfruchtbarkeit. Auch bei Männern führte eine frühere Beckenbestrahlung zu einer möglichen Fruchtbarkeitsbeeinträchtigung. Während wir für Frauen, die Cyclophosphamid und/oder Ifosfamid erhielten, keinen Zusammenhang mit einer möglichen Unfruchtbarkeit fanden, zeigte sich je für Carboplatin, Cisplatin, und Etoposid ein signifikant erhöhtes Risiko für eine mögliche spätere Unfruchtbarkeit. Dieses Risiko bestand auch nach statistischer Berücksichtigung anderer bekannter gonadotoxischer Medikamente, von Strahlentherapie und vom Pubertätsstatus bei Diagnose oder erhöhte sich sogar bei jenen Frauen mit besonders hohen kumulativen Dosen an Etoposid. Bei Männern waren Carboplatin und/oder Cisplatin mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit für eine Unfruchtbarkeit assoziiert.

Einfluss kranialer Bestrahlung auf die Fruchtbarkeit¹⁰

Betrachtet wurden 1.100 Patienten, die eine kraniale Bestrahlung erhielten. Hiervon hatten 486 (44%) eine Bestrahlungsdosis von 0–17 Gray, 484 (44%) 18–29 Gray und 140 (13%) mindestens 30 Gray. 40% (10/25) der ehemaligen Patienten, die mehr als 30 Gray erhielten, wurden als (wahrscheinlich) unfruchtbar gewertet verglichen zu 9% (18/191) und 13% (11/88) der Teilnehmer, die 18–29 Gray und 0–17 Gray Hypophysendosis erhalten hatten ($p < 0,001$).

17% (6/36) der Teilnehmerinnen mit einer Hypophysendosis von mindestens 30 Gray berichteten von einer permanenten Amenorrhö verglichen zu 1,7% (3/180) und 0% (0/180) der Frauen mit einer Bestrahlungsdosis von 18–29 Gray und 0–17 Gray ($p < 0,001$). 7% (10/135) der Teilnehmer, welche ≥ 30 Gray erhielten, berichteten von Schwangerschaften, verglichen zu 33% (157/478) derjenigen, die 18–29 Gray und 12% (60/482) derjenigen, die 0–17 Gray Hypophysendosis erhielten ($p < 0,001$). Auch

folgende Subgruppenanalysen der Teilnehmer, die keine Becken(nahe)-Bestrahlung erhielten, bestätigten, dass eine Bestrahlung der Hypothalamus-Hypophysen-Achse mit mindestens 30 Gray in weniger Schwangerschaften und häufigerem Auftreten einer permanenten Amenorrhö resultierten.

Analyse zu Fehlbildungen bei Nachkommen ehemaliger Patienten²⁸

Die Teilnehmer der Bundesweiten Umfrage gaben die Geburt von insgesamt 590 eigenen Kindern zum Zeitpunkt der Umfrage an. Die Auswertung der Frage „Falls Sie ein eigenes Kind haben, hat dieses eine genetische Erkrankung?“ ergab fünf Nachkommen mit einer Lippen-Kiefer-Gaumenspaltbildung und einen Nachkommen mit einer Spina bifida. Das Auftreten von Lippen-Kiefer-Gaumenspaltbildungen mit 0,8% (5:590) war somit signifikant höher als in der Allgemeinbevölkerung (1:700 bzw. 0,14%, $p < 0,05$). Einer der sechs Kinder mit einer Spaltbildung hatte einen Vater, fünf eine Mutter mit onkologischer Erkrankung im Kindes- oder Jugendalter. In fünf von den sechs Fällen lag eine hämatologische Malignität zugrunde.

DISKUSSION

Hauptergebnisse und Vergleich mit anderen Studien

Die Bundesweite Umfrage zur „Fertilität nach Chemo- und Strahlentherapie im Kindes- und Jugendalter, FeCt“ ist die erste Erhebung zu Häufigkeiten von und Risikofaktoren für eine mögliche Unfruchtbarkeit unter erwachsenen Überlebenden einer malignen Erkrankung im Kindes- und Jugendalter nach Abschluss der Therapie, die im DKKR gelistet sind. Etwa 60% der angeschriebenen ehemaligen Patienten nahmen an dieser Fragebogenumfrage teil. Ein Vergleich zwischen den Teilnehmern und Nichtteilnehmern zeigte hierbei keine Schiefe hinsichtlich des Alters bei Diagnose und zum Zeitpunkt der Umfrage sowie der Verteilung der kinderonkologischen Diagnosen. Im Gegensatz zu der Childhood Cancer Survivor Study, sicherlich eine bedeutende große Studie zum Thema, war unser Studienkollektiv mit Erstdiagnosestellung zwischen 1980 und 2004 wesentlich aktueller als das Patientenkollektiv, das im Rahmen der Childhood Cancer Survivor Study untersucht wurde (Erstdiagnosen: 1970 – 1986),⁵ sodass dem entsprechend unsere Ergebnisse die Gonadotoxizität aktuellerer Therapieprotokolle widerspiegeln.

Die an unserer Studie teilnehmenden ehemaligen Patientinnen hatten ein mit dem von Mädchen aus der Allgemeinbevölkerung vergleichbares Alter bei Menarche²⁹. Dies ist übereinstimmend mit den Untersuchungsergebnissen von Larsen et al. und Molgaard-Hansen et al..^{30,31} Wie auch zuvor beschrieben, zeigte sich in unserer Studie, dass die in der Kinderonkologie verwendeten Chemotherapeutika nur zu einem unwesentlichen Aufschub der Menarche führten.^{32,33} Ein späteres Auftreten der ersten Regelblutung um ein Jahr bzw. zwei Jahre zeigte sich in unserer Untersuchung bei ehemaligen Patientinnen mit einer Hypophysenbestrahlungsdosis von mindestens 30 Gray bzw. einer spinalen- oder Beckenbestrahlung. Eine frühere Menarche bei Hirntumorpatientinnen mit einem sehr jungen Alter bei Diagnosestellung, wie von Armstrong et. al berichtet, zeichnete sich in unserer Untersuchung jedoch nicht ab.³⁴ Während der Eintritt der Pubertät bei Mädchen, die zuvor eine Chemo- oder Strahlentherapie erhalten haben, erstaunlich stabil zu bleiben scheint, stellt eine später folgende mögliche Beeinträchtigung der Fruchtbarkeit ein signifikantes Problem ehemaliger kideronkologischer Patientinnen und Patienten dar. So hatten bis zu ein Drittel der Teilnehmer der Bundesweiten Umfrage mit einem vorangegangenen Fertilitätstest ein Testergebnis im Sinne einer möglichen Unfruchtbarkeit, verglichen mit einer Rate von 5% infertiler Paare in der Allgemeinbevölkerung.³⁵ Die Häufigkeit einer möglichen Unfruchtbarkeit unterscheidet sich hierbei zwischen den Diagnosegruppen Leukämie und soliden Tumoren. Patienten mit einer Leukämie hatten beispielsweise eine niedrigere Rate an auffälligen Fruchtbarkeitstestergebnissen und berichteten häufiger von Schwangerschaften als Patienten mit solidem Tumor (26% vs 34% und 19% vs. 16%). Insgesamt jedoch ist die Schwangerschaftsrate unter allen Teilnehmern der Bundesweiten Umfrage deutlich niedriger als in der altersentsprechenden Allgemeinbevölkerung^{2,36} bei vergleichbarem Kinderwunsch von etwa 90%.^{2,3} In einer Berliner Studie unserer Arbeitsgruppe mit Verwendung des Fragebogens aus der Bundesweiten Umfrage und zusätzlich durchgeführten Hormon- und Spermienanalysen bei Überlebenden einer malignen Erkrankung im Kindes- und Jugendalter zeigten sich Häufigkeiten von Fruchtbarkeitseinschränkungen, die mit den Ergebnissen der Subgruppe ehemaliger Patienten mit vorangegangenem Fertilitätstest in der Bundesweiten Umfrage vergleichbar sind.^{7,8}

Es überrascht nicht, dass ehemalige Patienten mit einer Leukämie ein niedrigeres Risiko für eine Unfruchtbarkeit zeigten als ehemalige Patienten mit einem soliden Tumor. So sind ehemalige Patienten mit einem soliden Tumor häufiger postpubertär bei

Diagnosestellung und erhalten häufiger eine Beckenbestrahlung – beides signifikante Risikofaktoren in unserer Bundesweiten Umfrage für das Auftreten einer Unfruchtbarkeit nach Krebserkrankung im Kindes- und Jugendalter. Die Gonadotoxizität einer Bestrahlung der Beckenregion wurde bereits in vorangegangenen Studien beschrieben.^{7,37,38} Eine Behandlung mit Carboplatin/ Cisplatin bei Mädchen und Jungen und zusätzlich Etoposid bei Mädchen zeigte in der Bundesweiten Umfrage eine Erhöhung des Risikos einer späteren Unfruchtbarkeit. Dies entspricht den Ergebnissen früherer Untersuchungen.^{37,38} Im Gegensatz zu vorangegangenen Ergebnissen, u.a. der Childhood Cancer Survivor Study und einer dänischen Untersuchung,^{5,13,30} fand sich bei weiblichen Teilnehmerinnen der Bundesweiten Umfrage keine Erhöhung des Infertilitätsrisikos durch Alkylanzien (Cyclophosphamid/ Ifosfamid) - es berichteten in unserer Studie sogar einige Patientinnen mit hohen kumulativen Dosen von Alkylanzien von einer eingetretenen Schwangerschaft. In der Kohorte der Childhood Cancer Survivor Study zeigten als signifikante Risikofaktoren für ein akutes Ovarialversagen, welches bei 6% der Teilnehmerinnen auftrat, eine Beckenbestrahlung, ein höheres Alter bei Diagnosestellung sowie Alkylanzien (inklusive Procarbazin). Bei den 8% der Teilnehmerinnen, bei denen eine vorzeitige Menopause nach abgeschlossener Therapie auftrat, war ein Morbus Hodgkin als zugrundeliegende Erkrankung ein zusätzlicher Risikofaktor. Patienten mit einem Tumor oder einer Bestrahlungsdosis von ≥ 30 Gray in der Hypophysen-/ Hypothalamusregion waren von dieser Studie ausgeschlossen.⁶

Im Rahmen der Bundesweiten Umfrage berichteten ehemalige Patienten mit einer Bestrahlungsdosis von mindestens 30 Gray auf die Hypophyse seltener von einer Schwangerschaft, häufiger von einer permanenten Amenorrhö und wurden anhand der Fragebogenangaben häufiger als (wahrscheinlich) unfruchtbar klassifiziert, verglichen mit jenen, die eine Bestrahlungsdosis von weniger als 30 Gray erhielten. In einer weiteren Untersuchung der weiblichen Überlebenden der Childhood Cancer Survivor Study, die eine Hypothalamus- bzw. Hypophysen-Dosis von mindestens 30 Gray erhielten, zeigte sich in dieser Kohorte eine signifikant niedrigere Schwangerschaftsrate verglichen mit jenen, die weniger als 30 Gray erhielten.⁵ In Hinblick auf die Amenorrhö gab es mit unseren vergleichbare Ergebnisse in einer Studie bei weiblichen Hirntumorüberlebenden, die über 16 Jahre alt waren.³⁹ Bei Mädchen kann eine durch einen Gonadotropinmangel bedingte Amenorrhö bzw. bei Jungen ein hypogonadptroper

Hypogonadismus des präpubertären Hodens hierbei durch eine entsprechende Substitution der Gonadotropine behandelt werden.¹²

In unserem bundesweiten Kollektiv der 590 Nachkommen ehemaliger Patienten war das Auftreten einer Lippen-Kiefer-Gaumen Spaltbildung im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung erhöht.^{28,40} Fünf der sechs Eltern der betroffenen Kinder hatten eine maligne hämatologische Grunderkrankung. Bei dänischen und schwedischen Patienten fanden sich erstmalig in einem größeren Kollektiv Hinweise auf eine signifikante Häufung von Fehlbildungen bei Nachkommen männlicher ehemaliger Krebspatienten.²⁴ Auch hier zeigte sich eine, wenn auch nicht signifikante, Erhöhung des Risikos für kongenitale Fehlbildungen bei Kindern von den Vätern mit einer ehemals hämatologischen Erkrankung verglichen zu jenen Kindern, deren Väter nicht an Krebs erkrankt waren. In diesem Zusammenhang soll der mögliche Einfluss des Folsäure-Antagonisten Methotrexat als Bestandteil der Behandlung von hämatologischen malignen Erkrankungen auf Spaltbildungen bei Nachkommen betrachtet werden: In der Geburtshilfe ist die prophylaktische Gabe von Folsäure bereits während der Schwangerschaft zur Vermeidung von Neuralrohrfehlbildungen, wie der Spina bifida, bei Nachkommen etabliert und auch eine Senkung des Risikos einer Lippen-Kiefer-Gaumen Spaltbildung durch prophylaktische Folsäuregaben konnte gezeigt werden.⁴¹

Andere vorangegangene große Studien zeigten kein erhöhtes Risiko für maligne oder genetische Erkrankungen oder aber Fehlbildungen nach onkologischer Therapie bei Überlebenden einer malignen Erkrankung im Kindesalter.¹⁸⁻²³ Hingegen wurde jedoch ein mutagener Einfluss von Alkylanzien und Strahlentherapie in-vitro und im Tiermodell beschrieben.^{15,16} Diese Diskrepanz kann sicher auf verschiedenen Gründen beruhen: Neben zum Teil geringen Fallzahlen eingeschlossener Nachkommen ehemaliger Patienten, oder dem möglichen natürlichen Absterben genveränderter Keimzellen, könnten aktuelle Messmethoden in der klinischen Anwendung zur Entdeckung von Mutationen nicht ausreichend sensitiv und spezifisch sein.⁴² Es ist denkbar, dass vereinzelt auftretende genetische Veränderungen für eine phänotypisch sichtbare Ausprägung nicht ausreichen, diese aber bei Untersuchungen über die rein klinischen Studien hinaus, mit dem zusätzlichen Einsatz von Gensequenzierung im großen Kollektiv gegebenenfalls zu detektieren wären.⁴²

Limitationen

Bei der Betrachtung der oben beschriebenen Ergebnisse sind Limitationen der Studien zu berücksichtigen. Im Rahmen der Bundesweiten Umfrage wurden ehemalige Patienten unterschiedlichster kinderonkologischer Grunderkrankungen betrachtet, die nach verschiedenen Therapieprotokollen behandelt wurden. Daher konnten abseits der übergeordneten Analysen zur Prävalenz von und Risikofaktoren für Fruchtbarkeitsschäden bei kinderonkologischen Patienten, bei niedriger Anzahl an Fällen im Einzelnen nur beschreibende Ergebnisse zur Einschätzung der Fruchtbarkeit und möglichen Risikofaktoren für die einzelnen Entitäten dargestellt werden. Die Daten zur Behandlung mit Chemo- und Strahlentherapie standen uns über die Kooperation mit den Therapieoptimierungsstudien zur Verfügung, doch konnten die Bestrahlungsdosen auf die Hypophysenregion lediglich errechnet bzw. geschätzt werden. Mit einem medianen Alter von 26 Jahren, handelt es sich um ein junges Studienkollektiv, was damit zu erklären ist, dass eingeschlossene Patienten über das DKKR rekrutiert wurden. Dieses erfasst kinderonkologische Patienten mit Erstdiagnose bis zum 15. Lebensjahr erst seit 1980 systematisch (www.kinderkrebsregister.de). Es ist daher denkbar, dass Fertilitätsbeeinträchtigungen, wie etwa eine vorzeitige Menopause, in dem jungen Kollektiv nicht vollständig erfasst werden konnten.

Erhoben wurden retrospektive Daten anhand von Fragebogenangaben ehemaliger kinderonkologischer Patienten. Eine Objektivierung der Daten durch zum Beispiel medizinische Untersuchungsbefunde war im Rahmen der Bundesweiten Umfrage hierbei nicht möglich, somit ist ein möglicher „Erinnerungs-Bias“ bei den vorliegenden Angaben nicht vollkommen auszuschließen. Auch wenn das tatsächliche Alter bei Menarche nicht objektiviert werden konnte, zeigten vorangegangene Studien, dass der Zeitpunkt des Eintretens der Menarche, als zentrales Ereignis im Rahmen der pubertären Entwicklung, in der deutlichen Mehrheit der Frauen auch nach vielen Jahren noch gut wiedergegeben werden kann.⁴³ Im Rahmen der Bundesweiten Umfrage gab es keine Geschwisterkontrollgruppe, sodass die Daten mit der Allgemeinbevölkerung verglichen wurden. Der Einfluss von sozialem Status und Migrationshintergrund auf das mediane Alter bei Menarche in Deutschland ist, mit einer Abweichung von nur wenigen Monaten, gering und somit von untergeordneter Rolle.²⁹

Die Angabe einer Menstruationsblutung wurde in unserer Studie nicht als Kriterium für eine bestehende Fruchtbarkeit gewertet, da über ein Drittel der Frauen im reproduktionsfähigen Alter in Deutschland orale Kontrazeptiva einnimmt, wobei in der

Kohorte Berliner Überlebender einer Krebserkrankung im Kindesalter es sogar 56% waren.^{44,45} Lediglich die Angaben einer nie eingetretenen Regelblutung oder aber das Ausbleiben der Regelblutung nach Abschluss der Therapie wurden als Kriterien für eine mögliche Unfruchtbarkeit gewertet. Zu vermuten ist, dass aufgrund einer hormonellen Kontrazeption, welche zu einem scheinbar normalen Menstruationszyklus führen kann, die Rate der Amenorrhö in unserem Kollektiv falsch niedrig ist. Innerhalb der Gruppe der Patienten mit vorangegangenem Fertilitätstest ist nicht auszuschließen, dass unter den Teilnehmern der Bundesweiten Umfrage vor allem jene einen Fruchtbarkeitstest durchführen ließen, bei denen eine mögliche Einschränkung der Fertilität bereits vermutet wurde – insgesamt hatten nur 200 der 2.754 Teilnehmer bereits einen Fertilitätstest durchführen lassen. Diese 200 Teilnehmer waren eher postpubertär und etwa zwei Jahre älter zum Zeitpunkt der Diagnosestellung sowie dreieinhalb Jahre älter zum Zeitpunkt der Umfrage und erhielten häufiger eine Beckenbestrahlung als die Teilnehmer ohne vorangegangenen Fertilitätstest.⁸ Eine Überprüfung der Angaben zu vorangegangenen Fertilitätstests war im Rahmen der Bundesweiten Umfrage nicht möglich, doch nehmen wir an, dass die Ergebnisse von Fruchtbarkeitsuntersuchungen von jenen, die sie durchführen ließen, gut erinnert werden sollten. Betrachtet man darüber hinaus die bekannten Ergebnisse vorangegangener Studien oder der Berliner Hormon- und Spermienanalysen (s.o.), so fanden sich auch hier vergleichbare Angaben zur Prävalenz.⁵⁻⁷

Zusammenfassung und Ausblick

Selbst bei Betrachtung der vorliegenden Studienergebnisse vor dem Hintergrund einer möglichen Selektions- oder Erinnerungs-Schiefe wird die Bedeutung einer umfassenden verständlichen Aufklärung in Hinblick auf das individuelle Risiko einer Fruchtbarkeitsschädigung durch die onkologische Therapie und der zur Verfügung stehenden fertilitätserhaltenden Maßnahmen deutlich. Nach Abschluss der onkologischen Therapie ist nicht nur auf eine folgende normale pubertäre Entwicklung, sondern insbesondere auch auf die weitere Entwicklung der Fruchtbarkeit bei ehemaligen kinderonkologischen Patienten zu achten, da es beispielsweise auch durch ein vorzeitiges Ovarialversagen, zu einer Verkürzung des reproduktiven Zeitfensters kommen kann. Im Rahmen des europäischen Spätfolgenprojektes PanCareLIFE ist die weitere Untersuchungen unserer erhobenen Fertilitätsdaten nach Krebserkrankung im

Kindes- und Jugendalter im Rahmen einer Metaanalyse mit den Daten von mehr als 12,000 europäischen Überlebenden geplant (www.pancarelife.eu).

Bei erhöhtem Risiko einer Beeinträchtigung der Fruchtbarkeit mit potentieller Infertilität kommt der Familienplanung eine besondere Bedeutung zu. Jedoch kann die Erfüllung des Kinderwunsches durch Ängste in Hinblick auf eine mögliche Beeinträchtigung der Gesundheit des Kindes durch die eigene onkologische Therapie negativ beeinflusst und folglich hinausgezögert werden. Bisher konnte kein Hinweis auf ein erhöhtes Risiko einer Gesundheitsschädigung für Nachkommen ehemaliger kinderonkologischer Patienten gefunden werden. Daten zum umfassenden Gesundheitszustand gibt es allerdings bislang nicht, sodass wir seit 2013 eine multizentrische Studie hierzu durchführen. Erste Ergebnisse zu dieser Studie wird es voraussichtlich ab 2015 geben.

LITERATURVERZEICHNIS

1. Krebs in Deutschland 2007/2008. *Robert-Koch Institut und Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. (Herausgeber)*. 2012;8: http://www.rki.de/Krebs/EN/Content/Publications/Cancer_in_Germany/cancer_chapters_2012/cancer_germany_2012.pdf?__blob=publicationFile (Zitiert 14.02.14)
2. Hohmann C, Borgmann-Staudt A, Rendtorff R, et al. Patient counselling on the risk of infertility and its impact on childhood cancer survivors: results from a national survey. *J Psychosoc Oncol*. 2011;29(3):274-285.
3. Sütterlin S, Hoßmann I. Ungewollt Kinderlos. *Allensbacher Umfrage*. 2006; www.berlininstitut.org/fileadmin/user_upload/Studien/Ungewollt_kinderlos_Webversion.pdf (Zitiert: 14.02.14).
4. Bramswig JH, Heimes U, Heiermann E, et al. The effects of different cumulative doses of chemotherapy on testicular function. Results in 75 patients treated for Hodgkin's disease during childhood or adolescence. *Cancer*. 1990;65(6):1298-1302.
5. Green DM, Kawashima T, Stovall M, et al. Fertility of female survivors of childhood cancer: a report from the childhood cancer survivor study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2009;27(16):2677-2685.
6. Green DM, Sklar CA, Boice JD, Jr., et al. Ovarian failure and reproductive outcomes after childhood cancer treatment: results from the Childhood Cancer Survivor Study. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2009;27(14):2374-2381.
7. Rendtorff R, Hohmann C, Reinmuth S, et al. Hormone and Sperm Analyses after Chemo- and Radiotherapy in Childhood and Adolescence. *Klin Padiatr*. 2010;222(3):145-149.
8. Balcerek M, Reinmuth S, Hohmann C, Keil T, Borgmann-Staudt A. Suspected infertility after treatment for leukemia and solid tumors in childhood and adolescence. *Dtsch Arztebl Int*. 2012;109(7):126-131.
9. Wessel T, Balcerek M, Reinmuth S, et al. Age at menarche in childhood cancer survivors: results of a nationwide survey in Germany. *Horm Res Paediatr*. 2012;77(2):108-114.
10. Koustenis E, Pfitzer C, Balcerek M, et al. Impact of cranial irradiation and brain tumor location on fertility: a survey. *Klin Padiatr*. 2013;225(6):320-324.
11. Reinmuth S, Hohmann C, Rendtorff R, et al. Impact of chemotherapy and radiotherapy in childhood on fertility in adulthood: the FeCt-survey of childhood cancer survivors in Germany. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2013;139(12):2071-2078.
12. Dittrich R. Gonadenschädigungen nach onkologischer Behandlung. Fertilitätserhalt für Kinder und Jugendliche. *Journal der Arbeitsgemeinschaft Kinder- und Jugendgynäkologie Korasion*. 2010;25:23-26.
13. Sonmezer M, Oktay K. Fertility preservation in female patients. *Hum Reprod Update*. 2004;10(3):251-266.
14. Kaatsch P, Reinisch I, Spix C, et al. Case-control study on the therapy of childhood cancer and the occurrence of second malignant neoplasms in Germany. *Cancer causes & control : CCC*. 2009;20(6):965-980.
15. Nakamura N, Suyama A, Noda A, Kodama Y. Radiation effects on human heredity. *Annual review of genetics*. 2013;47:33-50.

16. Kujjo LL, Chang EA, Pereira RJ, et al. Chemotherapy-induced late transgenerational effects in mice. *PLoS one*. 2011;6(3):e17877.
17. Nagarajan R, Robison LL. Pregnancy outcomes in survivors of childhood cancer. *Journal of the National Cancer Institute. Monographs*. 2005(34):72-76.
18. Sankila R, Olsen JH, Anderson H, et al. Risk of cancer among offspring of childhood-cancer survivors. Association of the Nordic Cancer Registries and the Nordic Society of Paediatric Haematology and Oncology. *N Engl J Med*. 1998;338(19):1339-1344.
19. Winther JF, Boice JD, Jr., Mulvihill JJ, et al. Chromosomal abnormalities among offspring of childhood-cancer survivors in Denmark: a population-based study. *American journal of human genetics*. 2004;74(6):1282-1285.
20. Winther JF, Boice JD, Jr., Frederiksen K, et al. Radiotherapy for childhood cancer and risk for congenital malformations in offspring: a population-based cohort study. *Clinical genetics*. 2009;75(1):50-56.
21. Tawn EJ, Whitehouse CA, Winther JF, et al. Chromosome analysis in childhood cancer survivors and their offspring--no evidence for radiotherapy-induced persistent genomic instability. *Mutation research*. 2005;583(2):198-206.
22. Rees GS, Trikic MZ, Winther JF, et al. A pilot study examining germline minisatellite mutations in the offspring of Danish childhood and adolescent cancer survivors treated with radiotherapy. *Int J Radiat Biol*. 2006;82(3):153-160.
23. Signorello LB, Mulvihill JJ, Green DM, et al. Congenital anomalies in the children of cancer survivors: a report from the childhood cancer survivor study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. Jan 20 2012;30(3):239-245.
24. Stahl O, Boyd HA, Giwercman A, et al. Risk of birth abnormalities in the offspring of men with a history of cancer: a cohort study using Danish and Swedish national registries. *J Natl Cancer Inst*. 2011;103(5):398-406.
25. Winther JF, Boice JD, Jr., Christensen J, et al. Hospitalizations among children of survivors of childhood and adolescent cancer: a population-based cohort study. *Int J Cancer*. 2010;127(12):2879-2887.
26. Weber R, Knaup P, Knietitg R, et al. Object-oriented business process analysis of the cooperative soft tissue sarcoma trial of the German Society for Paediatric Oncology and Haematology (GPOH). *Stud Health Technol Inform*. 2001;84(Pt 1): p. 58-62.
27. Reinmuth S, Liebeskind AK, Wickmann L, et al. Having children after surviving cancer in childhood or adolescence - results of a Berlin survey. *Klin Padiatr*. 2008;220(3):159-165.
28. Borgmann-Staudt A, Balcerek M, Hohmann C, Keil T. Congenital Malformation among Offspring of Childhood Cancer Survivors. *Pediatr Blood Cancer*. 2012;59(6):1108-1109.
29. Kahl H, Schaffrath Rosario A, Schlaud M. Sexual maturation of children and adolescents in Germany. Results of the German Health Interview and Examination Survey for Children and Adolescents (KiGGS). *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz*. 2007;50(5-6):677-685.
30. Larsen EC, Muller J, Schmiegelow K, et al. Reduced ovarian function in long-term survivors of radiation- and chemotherapy-treated childhood cancer. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2003;88(11):5307-5314.

31. Molgaard-Hansen L, Skou AS, Juul A, et al. Pubertal development and fertility in survivors of childhood acute myeloid leukemia treated with chemotherapy only: a NOPHO-AML study. *Pediatr Blood Cancer*. 2013;60(12):1988-1995.
32. Chow EJ, Friedman DL, Yasui Y, et al. Timing of menarche among survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Pediatr Blood Cancer*. 2008;50(4):854-858.
33. Mills JL, Fears TR, Robison LL, et al. Menarche in a cohort of 188 long-term survivors of acute lymphoblastic leukemia. *The Journal of pediatrics*. 1997;131(4):598-602.
34. Armstrong GT, Whitton JA, Gajjar A, et al. Abnormal timing of menarche in survivors of central nervous system tumors: A report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Cancer*. 2009;115(11):2562-2570.
35. Gnoth C, Godehardt E, Frank-Herrmann P, et al. Definition and prevalence of subfertility and infertility. *Hum Reprod*. 2005;20(5):1144-1147.
36. Pötzsch O, Emmerling D. Geburten und Kinderlosigkeit in Deutschland. *Statistisches Bundesamt*. 2008; https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Bevoelkerung/Bevoelkerungsbewegung/GeburtenKinderlosigkeit5126401089004.pdf?__blob=publicationFile (Zitiert 14.02.14).
37. Clemm CL, Liedl B, Zimmermann, F. *Gonadotoxizität von Chemo- und Strahlentherapie*. In: Manual Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge Urogenitaler Tumoren. *Zuckschwerdt Verlag*, München, 2003;181-190
38. Meistrich ML, Vassilopoulou-Sellin R, Lipshultz LI. Gonadal Dysfunction. In: Devita V. T. HS, Rosenberg S. A., *Principles and practice of oncology*. 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2005:2560-2572.
39. Gurney JG, Kadan-Lottick NS, Packer RJ, et al. Endocrine and cardiovascular late effects among adult survivors of childhood brain tumors: Childhood Cancer Survivor Study. *Cancer*. 2003;97(3):663-673.
40. Bernheim N, Georges M, Malevez C, et al. Embryology and epidemiology of cleft lip and palate. *B-ENT*. 2006;2 Suppl 4:11-19.
41. Kelly D, O'Dowd T, Reulbach U. Use of folic acid supplements and risk of cleft lip and palate in infants: a population-based cohort study. *Br J Gen Pract*. 2012;62(600):e466-72.
42. Mulvihill JJ. Preconception exposure to mutagens: medical and other exposures to radiation and chemicals. *Journal of community genetics*. 2012;3(3):205-211.
43. Must A, Phillips SM, Naumova EN, et al. Recall of early menstrual history and menarcheal body size: after 30 years, how well do women remember? *American journal of epidemiology*. 2002;155(7):672-679.
44. Skouby SO. Contraceptive use and behavior in the 21st century: a comprehensive study across five European countries. *The European journal of contraception & reproductive health care : the official journal of the European Society of Contraception*. 2010;15 Suppl 2:S42-53.
45. Jantke A, Rendtorff R, Dittrich R, et al. Association between self-reported questionnaire data on fertility and results of hormone analyses in women after childhood cancer: a cross-sectional study. *The journal of obstetrics and gynaecology research*. 2012;38(10):1254-1259.

EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG

„Ich, Magdalena Balcerek, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Fertilität nach Chemo- und Strahlentherapie im Kindes- und Jugendalter, FeCt – Nachkommenstudie“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an den ausgewählten Publikationen entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit der Betreuerin, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Magdalena Balcerek

ANTEILSERKLÄRUNG AN DEN ERFOLGTEN PUBLIKATIONEN

Frau Magdalena Balcerek hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Publikation 1

Balcerek M, Reinmuth S, Hohmann C, Keil T, Borgmann-Staudt A. Suspected infertility after treatment for leukemia and solid tumors in childhood and adolescence. Dtsch Arztebl Int. 2012 Feb;109(7):126-31. IF 2,92

Mitauswertung und -interpretation der Studiendaten, Erstellung des Manuskripts inklusive der Abbildungen und Tabellen, Zusammenführen und Einarbeitung der Beiträge der Koautoren in das Manuskript, Einreichen des Manuskripts (online) mit entsprechender Überarbeitung nach Begutachtung im peer review System, in diesem Zusammenhang kritische Auseinandersetzung mit den Kommentaren der Gutachter und Koautoren, Durchsicht der Druckfahne.

Publikation 2

Wessel T, Balcerek M, Reinmuth S, Hohmann C, Keil T, Henze G, Borgmann-Staudt A. Age at menarche in childhood cancer survivors: results of a nationwide survey in Germany. Horm Res Paediatr. 2012;77(2):108-14. IF 1,553

Teilhabe an der Aufarbeitung der Daten und Erstellung einer Datenbank mit Kategorisierung der Studienteilnehmer; Mitauswertung und -interpretation der Studiendaten, Miterstellung des Manuskripts inklusive der Abbildungen und Tabellen, Zusammenführen und Einarbeitung der Beiträge der Koautoren in das Manuskript, Einreichen des Manuskripts (online) nach Mitüberarbeitung des Manuskripts entsprechend der Kommentare von Gutachtern gemäß peer review System und der Koautoren, Durchsicht der Druckfahne.

Publikation 3

Koustenis E, Pfitzer C, Balcerek M, Reinmuth S, Zynda A, Stromberger C, Hohmann C, Keil T, Borgmann-Staudt A. Impact of Cranial Irradiation and Brain Tumor Location on Fertility: a Survey. Klin Padiatr 2013; 225: 1–5. IF 1,904

Teilhabe an der Aufarbeitung der Daten und Erstellung einer Datenbank mit Kategorisierung der Studienteilnehmer; Mitauswertung und -interpretation der Studiendaten, Miterstellung des Manuskripts inklusive der Abbildungen und Tabellen, Miteinreichen des Manuskripts (online) inklusive der Teilhabe der Einarbeitung der Beiträge der weiteren Koautoren in den Textfluss, Teilhabe an der Überarbeitung des Manuskripts nach Begutachtung im peer review System.

Publikation 4

Reinmuth S, Hohmann C, Rendtorff R, Balcerek M, Holzhausen S, Müller A, Henze G, Keil T, Borgmann-Staudt A. Impact of chemotherapy and radiotherapy in childhood on fertility in adulthood: the FeCt-survey of childhood cancer survivors in Germany. J Cancer Res Clin Oncol. 2013 Oct 2. DOI 10.1007/s00432-013-1527-9. IF 2,914

Intensive und konstruktive Revision mit folgender Neueinreichung des Manuskripts (online, peer review System) entsprechend vorangegangener Gutachterkommentare und nach Einarbeitung der Beiträge der weiteren Koautoren in den Textfluss.

Magdalena Balcerek
Promovendin

Anja Borgmann-Staudt
Betreuende Hochschullehrerin

Publikation 1

Suspected Infertility after Treatment for Leukemia and Solid Tumors in Childhood and Adolescence. Dtsch Arztebl Int. 2012.

Seiten 29 - 36

doi: 10.3238/arztebl.2012.0126

URL: <http://www.aerzteblatt.de/int/archive/article?id=122470>

Publikation 2

Age at Menarche in Childhood Cancer Survivors: Results of a Nationwide Survey in Germany. Horm Res Paediatr. 2012.

Seiten 38 - 44

doi: 10.1159/000336688

URL: <http://www.karger.com/Article/FullText/336688>

Publikation 3

Impact of Cranial Irradiation and Brain Tumor Location on Fertility: a Survey. Klin
Padiatr 2013

Seiten 46 - 50

doi: 10.1055/s-0033-1353206

URL: <https://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-0033-1353206>

Publikation 4

Impact of Chemotherapy and Radiotherapy in Childhood on Fertility in Adulthood: FeCt-Survey of Childhood Cancer Survivors in Germany. J Cancer Res Clin Oncol 2013.

Seiten 52 – 59

doi: 10.1007/s00432-013-1527-9

URL: <http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00432-013-1527-9>

LEBENSLAUF

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

KOMPLETTE PUBLIKATIONSLISTE

Originalarbeiten

Balcerek M., Reinmuth S., Hohmann C., Keil T., Borgmann-Staudt A. *Suspected infertility after treatment for leukemia and solid tumors in childhood and adolescence.* Dtsch Arztebl Int 2012; 109(7): 126-31.

Wessel T., Balcerek M., Reinmuth S., Hohmann C., Keil T., Henze G., Borgmann-Staudt A. *Age at menarche in childhood cancer survivors: results from a nationwide survey in Germany.* Horm Res Paediatr 2012; 77(2): 108-14.

Reinmuth S., Hohmann C., Rendtorff R., Balcerek M., Holzhausen S., Müller A., Henze G., Keil T./ Borgmann-Staudt A. *Impact of chemotherapy and radiotherapy in childhood on fertility in adulthood: the FeCt survey of childhood cancer survivors in Germany.* J Cancer Res Clin Oncol. 2013; 139:2071–2078

Koustenis E, Pfitzer C, Balcerek M, Reinmuth S, Zynda A, Stromberger C, Hohmann C, Keil T, Borgmann-Staudt A. *Impact of Cranial Irradiation and Brain Tumor Location on Fertility: a Survey.* Klin Padiatr 2013; 225: 1–5

Posterpräsentationen

Borgmann-Staudt, Balcerek M., Hohmann C., Keil T., A. *Risk of congenital malformations in children of childhood cancer survivors.* Posterbeitrag beim: 44. Kongress der Internationalen Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie (SIOP) 2012

Koustenis E., Balcerek M., Pfitzer C., Reinmuth S., Stromberger C., Hohmann C., Keil T., Borgmann-Staudt A. *Brain tumor in childhood: the impact of cranial irradiation and tumor location on fertility.* Posterbeitrag beim: 44. Kongress der Internationalen Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie (SIOP) 2012

Wessel T., Balcerek M., Reinmuth S., Hohmann C., Keil T., Henze G., Borgmann A. *Timing of Menarche in Childhood Cancer Survivors: Results of a Nationwide Survey.* Posterbeitrag beim: 51st Annual Meeting of the European Society for Paediatric Endocrinology (ESPE) 2012

Vorträge

Balcerek M., Borgmann-Staudt A. *Fruchtbarkeit nach einer Krebserkrankung im Kindes- und Jugendalter.* Interne Fortbildung der Klinik für Pädiatrie m. S. Onkologie, Hämatologie und Stammzelltransplantation der Charité-Universitätsmedizin Berlin 2011

DANKSAGUNG

Nach nun mehr vier Jahren, in denen ich an den Studien zur Fertilität nach onkologischer Therapie im Kindes- und Jugendalter, FeCt und zur Untersuchung des Gesundheitszustandes der Nachkommen ehemaliger kinderonkologischer Patienten gearbeitet habe, gibt es eine Reihe von wunderbaren Menschen, denen ich für die Unterstützung und großartige Zusammenarbeit danken möchte.

Allen voran danke ich meinen Eltern Britta und Waldemar Balcerek sowie meiner Schwester Henriette für ihre Unterstützung in dieser Arbeit aus vollem Herzen, die mich in meinen Zielen immer liebevoll und zuversichtlich unterstützt haben.

Mein tiefer Dank gilt auch den mir nahestehenden Menschen, insbesondere Philipp Hübner, seinen Eltern und Geschwistern Christoph, Konstantin und Clara, sowie meinen lieben Freunden, die mich in den letzten Jahren während dieser Arbeit begleitet haben und auch viel Verständnis zeigten, wenn weniger Zeit mit ihnen verblieb.

Philipp Moskopp danke ich dafür, dass er mir in den vergangenen Monaten auf der Zielgeraden stets mit liebevollen Aufmunterungen emotionalen Halt gegeben und mit seiner geduldigen Unterstützung immer wieder neuen Mut gemacht hat.

Ich freue mich Euch alle an meiner Seite gewusst zu haben.

Herzlich möchte ich mich bei Frau PD Dr. med. Anja Borgmann-Staudt für die herzliche Aufnahme in die FeCt - Arbeitsgruppe bedanken, die mir ermöglicht hat an diesem spannenden Thema mitarbeiten zu können. Es war eine wirklich gute, intensive Zusammenarbeit, in der ich mich stets zielstrebig und enthusiastisch betreut wusste. Auch bedanke ich mich bei meinen Mit-Doktorandinnen Anne Zynda, Constanze Pfitzer, Simone Reinmuth und Rosa Rendtorff für die sehr gute Zusammenarbeit und gegenseitige Unterstützung in den Projekten.

Unseren gemeinsamen Kooperationspartnern, insbesondere Thomas Keil und Cynthia Hohmann, sowie den Ko-Autoren der vorgelegten Publikationen möchte ich für die tatkräftige, ausdauernde und wertvolle Zusammenarbeit danken.

Mein besonderer Dank gilt darüber hinaus den ehemaligen Patientinnen und Patienten, sowie deren Geschwister, die mit ihrer Teilnahme, unsere Studien ermöglicht haben.

Zuletzt gilt mein Dank auch der Kind-Philipp-Stiftung für Leukämieforschung, sowie der Universitären-Forschungsförderung der Charité Berlin für die finanzielle Unterstützung meiner Promotionsarbeit.