

Aus der Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt Onkologie/ Hämatologie/  
Stammzelltransplantation  
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Fertilität nach Chemo- und Strahlentherapie im Kindes- und Jugendalter,  
FeCt - Longitudinalstudie

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Constanze Elisabeth Pfitzer

aus Ellwangen (Jagst)

Datum der Promotion: 05.12.2014

## Inhaltsverzeichnis

---

<b>1</b>	<b>Zusammenfassung der Publikationspromotion.</b>	<b>1</b>
	1.1 Abstrakt.	1
	1.2 Einleitung.	4
	1.3 Zielsetzung.	6
	1.4 Methodik.	7
	1.5 Ergebnisse.	10
	1.6 Diskussion.	15
	1.7 Literaturverzeichnis.	19
<b>2</b>	<b>Eidesstattliche Versicherung einschließlich Anteilserklärung.</b>	<b>21</b>
<b>3</b>	<b>Ausgewählte Publikationen als Promotionsleistung.</b>	<b>24</b>
	3.1 Educational Level of Childhood Brain Tumor Survivors: Results from a German Survey. Klinische Pädiatrie.	24
	3.2 Impact of Cranial Irradiation and Brain Tumor Location on Fertility: a Survey. Klinische Pädiatrie.	25
	3.3 Association between self-reported questionnaire data on fertility and results of hormone analyses in women after childhood cancer: A cross-sectional study.	26
<b>4</b>	<b>Lebenslauf.</b>	<b>27</b>
<b>5</b>	<b>Komplette Publikationsliste.</b>	<b>30</b>
<b>6</b>	<b>Danksagung.</b>	<b>33</b>

## 1 Zusammenfassung der Publikationspromotion

### 1.1 Abstrakt (Deutsch)

**Hintergrund:** Fertilitätsbeeinträchtigung und deren spätere Erholung nach Chemo- und Strahlentherapie wurde bei männlichen und weiblichen Überlebenden einer Krebserkrankung im Kindes- und Jugendalter berichtet. Jedoch ist wenig bekannt über den zeitlichen Verlauf. Deshalb war es Ziel der vorliegenden Studie, die Entwicklung einer Fertilitätsbeeinträchtigung und möglichen Erholung bei Überlebenden nach Hirntumorerkrankung und allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation (HSZT) im Kindes- und Jugendalter zu beschreiben.

**Methoden:** In der Longitudinalpilotstudie wurden Überlebende einer Hirntumorerkrankung (n=144), die zwischen 2000 und 2005 in zwei deutschen kideronkologischen Zentren behandelt wurden, eingeschlossen. Weitere 361 ehemalige kideronkologische Patienten nach HSZT wurden in einer europäischen multizentrischen Studie untersucht. In beiden Studien wurden Fertilitätsparameter aus Krankenhausakten über einen Zeitraum von bis zu 12 Jahren erhoben.

**Ergebnisse:** In der Pilotstudie hatten Teilnehmer, die zum Zeitpunkt der Hormonanalyse  $\geq 13$  Jahre alt waren und mit einer Dosis  $\geq 30$  Gy am Schädel (n=23), 83% (n=19) davon kraniospinal, bestrahlt wurden, höhere mediane Konzentrationen des FSH im Vergleich zu Patienten ohne Chemo- und Strahlentherapie (n=29): 8,3 IU/l (IQR (6,5-11,2)) vs. 4,1 IU/l (IQR (3,2-5,1)) 2 Jahre nach Behandlung; 8,9 IU/l (IQR (8,5-10,8)) vs. 4,2 IU/l (IQR (2,4-6,7)) nach 8 Jahren und 7,1 IU/l (IQR (6,7-7,7)) vs. 3,5 IU/l (IQR (2,8-4,2)) nach 10 Jahren. Insgesamt berichteten 11/65 Frauen über eine Amenorrhö im Median 6,0 Jahre (1-10) nach Diagnose. Es wurde beobachtet, dass 5 dieser Frauen später einen regulären Menstruationszyklus ohne Hormonersatztherapie entwickelten. Die Möglichkeit einer Erholung nach Fertilitätsbeeinträchtigung erhöhte sich für den Patienten tendenziell mit zunehmenden Zeitraum nach Diagnose (p=0,074).

In der multizentrischen Studie wurde eine Entwicklung der Fertilitätsbeeinträchtigung bei männlichen Teilnehmern (123/217, 56%) nach einem medianen Zeitraum von 2,6 Jahren (0,1-11,4) nach HSZT beobachtet, bei weiblichen Teilnehmern (82/144, 57%) nach 2,3 Jahren (0,1-12,0). Eine Erholung von einer Fertilitätsbeeinträchtigung wurde bei 17 Teilnehmern nach einem medianen Zeitraum von 4,1 Jahren (1-10,6) bei

weiblichen Teilnehmern (10/144, 7%) und 2,0 Jahre (1-6,3) bei männlichen Teilnehmern (7/217, 3%) nach ersten Zeichen einer Fertilitätsbeeinträchtigung beobachtet.

**Schlussfolgerung:** Bei ehemaligen Hirntumorpatienten wurden Zeichen einer Fertilitätsbeeinträchtigung wie Amenorrhö und erhöhte FSH-Werte zu verschiedenen Zeitpunkten zwischen einem und zwölf Jahre nach Chemo- und Strahlentherapie festgestellt. Abnehmende FSH-Werte wurden ein bis sieben Jahre nach Hormonwerterhöhung beobachtet und als Atrophie der Hypophyse oder Fertilitätserholung interpretiert. HSZT Überlebende entwickelten kurz nach Therapie eine Fertilitätsbeeinträchtigung und zeigten ein geringes Potential für eine Erholung. In Anbetracht dieser Dynamik und Erholung einer Fertilitätsbeeinträchtigung bei Überlebenden nach HSZT und Hirntumorerkrankung sollten diese Patienten umfassend zu fertilitätserhaltenden Maßnahmen beraten werden.

### 1.1 Abstract (English)

**Background:** Fertility impairment and recovery after chemo and radiotherapy have been reported in male and female childhood cancer survivors, but little is known about the dynamics. This study aimed to describe the development of fertility impairment and possible recovery in childhood brain tumour and allogeneic haematopoietic stem cell transplantation (HSCT) survivors.

**Methods:** The pilot longitudinal study included 144 brain tumour survivors, who were treated in two German paediatric oncology centres between 2000 and 2005. A further European multicentre longitudinal study was conducted with 361 HSCT survivors. Both studies used fertility and treatment data, retrieved from medical records up to 12 years after diagnosis/HSCT.

**Results:** In the pilot study, participants aged  $\geq 13$  at the time of hormone analysis, who had received cranial irradiation  $\geq 30$  Gray ( $n=23$ ), including 83% ( $n=19$ ) with craniospinal irradiation, had higher median FSH concentrations, compared to 29 patients without chemo and radiotherapy: 8.3 IU/l (IQR 6.5-11.2) vs. 4.1 IU/l (IQR 3.2-5.1) 2 years after initial treatment; 8.9 IU/l (IQR 8.5-10.8) vs. 4.2 IU/l (IQR 2.4-6.7) after 8 years and 7.1 IU/l (IQR 6.7-7.7) vs. 3.5 IU/l (IQR 2.8-4.2) after 10 years.

Altogether, 11/65 women reported the onset of amenorrhea after a median time of 6.0 years (range 1-10) after diagnosis. Five of these women later developed a regular

menstrual cycle without hormone replacement therapy. Patients' chance of recovering fertility increased with time after diagnosis ( $p=0.074$ ).

In the multicentre study, the development of fertility impairment was observed in males (123/217, 56%) after a median time of 2.6 years (range 0.1-11.4) and in females (82/144, 57%) after 2.3 years (range 0.1-12.0) after HSCT. Recovery of fertility was observed in 17 participants after a median time of 4.1 years (range 1-10.6) in females (10/144, 7%) and 2.0 years (range 1-6.3) in males (7/217, 3%) after first signs of fertility impairment.

**Conclusion:** In brain tumour survivors, signs of fertility impairment such as amenorrhea and elevated FSH levels were observed at variable time points between one and twelve years after chemo and radiotherapy. Decreasing FSH levels were observed one to seven years after elevation, and were interpreted either as an atrophy of the pituitary gland or as recovery from fertility impairment. HSCT survivors developed infertility shortly after treatment with a small potential to recover fertility. In light of the dynamics of fertility impairment and recovery, HSCT and brain tumour survivors should be counselled comprehensively regarding fertility conservation procedures.

## 1.2 Einleitung

Durch eine Optimierung der Therapieansätze bei kinderonkologischen Erkrankungen konnte die Überlebensrate bei Patienten mit einer Krebserkrankung im Kindes- und Jugendalter signifikant verbessert werden. So ist die 5-Jahres Überlebensrate von kinderonkologischen Patienten von 67% Anfang der 1980er-Jahre auf heutzutage 83% gestiegen<sup>1</sup>. Analog zu diesen steigenden Überlebensraten in den letzten Jahrzehnten nahm auch die Überlebensrate der kinderonkologischen Patienten zu, die im Rahmen ihrer Behandlung eine besonders intensive Therapie erhalten haben: Patienten mit einer Hirntumorerkrankung und Patienten, die mit einer allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation (HSZT) behandelt wurden<sup>2,3</sup>. Vor diesem Hintergrund treten nun vermehrt die Spätfolgen der Therapie in den Mittelpunkt des Interesses. Kritische und häufige Folgeerscheinungen der Behandlung eines Hirntumors im Kindes- und Jugendalter sind neurokognitive Defizite, die den Erwerb eines höheren Schulabschlusses und dadurch bedingt die Verwirklichung von sozialem und beruflichem Erfolg behindern können<sup>4,5</sup>. Dennoch erreichte 2008 ein Drittel der an einer Umfrage in Deutschland teilnehmenden Überlebenden einer Hirntumorerkrankung im Kindes- und Jugendalter den höchsten Schulabschluss<sup>6</sup>. Außerdem sind speziell bei dieser Patientengruppe und Patienten mit HSZT endokrinologische Störungen wie Fertilitätseinschränkungen als mögliche Komplikation einer Chemo- und Strahlentherapie bekannt. Deshalb werden im Rahmen der Nachsorgeuntersuchungen dieser Patienten Fertilitätsparameter (Hormonwerte, Angaben zum Menstruationszyklus, Hodenvolumen) erfasst und auf eine mögliche Fertilitätseinschränkung untersucht<sup>7</sup>. Besonders das Anti-Müller Hormon (AMH) konnte als wichtiger Fertilitätsparameter nachgewiesen werden, der frühzeitig und unabhängig von einer Hormoneinnahme eine drohende ovarielle Insuffizienz anzeigt<sup>7</sup>. Fertilitätseinschränkungen können die Familienplanung des Patienten beeinträchtigen und ein erfüllter Kinderwunsch ist für viele Menschen, auch für Überlebende einer Krebserkrankung im Kindes- und Jugendalter, Teil der Lebensqualität<sup>8,9</sup>.

### Einfluss der Hirntumorthherapie auf die Fertilität und mögliche Reversibilität einer Infertilität

Die onkologische Behandlung eines Hirntumors im Kindes- und Jugendalter basiert auf einer multimodalen Therapie, bestehend aus operativer Entfernung des Tumors, Hoch-Dosis kranio- oder kraniospinaler Bestrahlung und/ oder Chemotherapie. Eine

Bestrahlungsdosis  $\geq 30$  Gray (Gy) der Hypothalamus-Hypophysen (HP) Achse kann zu einer insuffizienten Freisetzung von Sexualhormonen führen, entweder durch eine Schädigung des Hypothalamus (tertiärer Hypogonadismus) oder durch eine insuffiziente Freisetzung der Follikelstimulierenden Hormone (FSH) und Luteinisierenden Hormone (LH) auf Grund einer Schädigung der Hypophyse (sekundärer Hypogonadismus)<sup>10,11</sup>. Es wurde außerdem beobachtet, dass diese Bestrahlungsdosis die Wahrscheinlichkeit einer späteren Schwangerschaft verringerte und zu einer erhöhten Rate an permanenter Amenorrhö führte<sup>12</sup>. Eine spinale Bestrahlung kann durch eine Schädigung der Ovarien zu einem primären Hypogonadismus führen<sup>13</sup>. Die Resektion eines Hirntumors im Kindes- und Jugendalter war mit einem 9-fach erhöhten Risiko für einen Hypogonadismus assoziiert, auch ohne eine Entfernung der Hypophyse<sup>14</sup>. Über den Effekt von Chemotherapeutika auf die HP Achse ist wenig bekannt<sup>11,13</sup>. Eine Erholung der Fertilität nach einer durch eine kideronkologische Behandlung induzierten Fertilitätsbeeinträchtigung wurde für beide Geschlechter berichtet<sup>8</sup>, jedoch fehlen Erkenntnisse zu deren Dynamik.

#### Einfluss der HSZT auf die Fertilität und mögliche Reversibilität einer Infertilität

Eine Konditionierung vor HSZT beinhaltet oft eine Ganzkörperbestrahlung mit 12-14 Gy und Etoposid (VP-16) oder Cyclophosphamid (CY) oder aber eine Chemotherapie mit Busulfan (BU) (16 mg/kgKG) und CY (120 mg/kgKG), wobei eine Ganzkörperbestrahlung<sup>15</sup> und bestimmte Chemotherapeutika, wie zum Beispiel Alkylanzien<sup>16</sup>, vor allem bei Frauen als besonders gonadotoxisch nachgewiesen wurden.

Eine Erholung der Fertilität nach einer, durch eine HSZT verursachte, Fertilitätsbeeinträchtigung wurde für männliche und weibliche Überlebende berichtet. Bei männlichen Überlebenden wurde beobachtet, dass sich mit zunehmendem Zeitraum nach HSZT die Rate an Spermatogenese erhöht<sup>17</sup>. Dieses Langzeitpotential einer Erholung wurde auch für weibliche Überlebende berichtet<sup>8</sup>. So gebar eine ehemalige Patientin aus dem HSZT-Zentrum Berlin 12 Jahre nach der Diagnose eines durch HSZT induzierten hypergonadotropen Hypogonadismus ein Kind<sup>18</sup>. Eine einmal induzierte Schädigung der Ovarien wird jedoch im Allgemeinen als irreversibel betrachtet mit Amenorrhö und Unfruchtbarkeit in der Folge<sup>19</sup>. Bisher fehlen jedoch Longitudinalstudien zum Verlauf der Dynamik einer Fertilitätsschädigung und möglichen Erholung bei Patienten nach HSZT im Kindes- und Jugendalter.

### **1.3 Zielsetzung und Zusammenfassung der vorangegangenen FeCt-Studien und Originalpublikationen**

In unseren vorangegangenen Studien zur Fertilität nach Chemo- und Strahlentherapie, FeCt zeigten 2008 in einer bundesweiten Umfrage unter ehemaligen kideronkologischen Patienten 31% der weiblichen und 25% der männlichen Teilnehmer einen Verdacht auf Infertilität<sup>20</sup>. Eine Bestrahlung der Hypophyse  $\geq 30$  Gy war mit einer geringeren Schwangerschaftsrate und, bei Frauen, einer erhöhten Rate an permanenter Amenorrhö assoziiert<sup>12</sup>. Darüber hinaus wurde das Auftreten kognitiver Störungen als Spätfolge einer Hirntumorerkrankung und deren Therapie im Kindes- und Jugendalter untersucht. Hierbei erreichte ein Drittel der teilnehmenden Überlebenden den höchsten Schulabschluss. Überlebende mit Bestrahlung erreichten seltener das Abitur im Vergleich zu Überlebenden ohne Bestrahlung, wobei ein höheres Alter (6–10 Jahre) bei Tumordiagnose mit einem besseren Schulabschluss assoziiert war<sup>6</sup>.

Bei der FeCt-Studie „Berliner Hormon- und Spermienanalysen 2009“ wiesen 40% der weiblichen und 32% der männlichen Teilnehmer eine eingeschränkte Fertilität auf<sup>21</sup>. Ferner konnte das Anti-Müller Hormon als Fertilitätsparameter nachgewiesen werden, der frühzeitig und unabhängig von einer Hormoneinnahme eine drohende ovarielle Insuffizienz anzeigt<sup>7</sup>.

In der Studie „FeCt, Fertilität nach allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation 2009“ zeigte sich bei 83% der Frauen und 69% der Männer eine Fruchtbarkeitsschädigung<sup>16</sup>. Vor dem Hintergrund dieser erheblichen Infertilitätsproblematik ist es Ziel dieser Studie, die Dynamik der Infertilitätsentwicklung und deren Reversibilität zu untersuchen, denn die Möglichkeiten des Fertilitäterhaltes sind kostenintensiv und zum Teil auch invasiv. Um deshalb so wenig wie möglich und doch so viel wie nötig an fertilitätserhaltenden Maßnahmen zu empfehlen, ist es essentiell, mehr über Dynamik und Erholungspotential einer Fertilitätsbeeinträchtigung zu wissen, um die Familienplanung gegebenenfalls mit fertilitätserhaltenden Maßnahmen zu optimieren.

## 1.4 Methodik

### Pilotstudie

#### Studienkonzeption

In dieser retrospektiven Longitudinalstudie wurden Patienten eingeschlossen, die auf Grund einer Hirntumorerkrankung im Kindes- und Jugendalter in einem der pädiatrischen Zentren für Hämatologie/ Onkologie/ Stammzelltransplantation in Berlin oder Erlangen zwischen 2000 und 2005 behandelt wurden. Um die Dynamik der Fertilitätsbeeinträchtigung beschreiben zu können, wurden Daten bezüglich der erhobenen Fertilitätsparameter und Schwangerschaften über einen Zeitraum von bis zu 12 Jahren nach erster Diagnose und Behandlung eines Hirntumors erhoben. Die Fertilitätsparameter (Hormonanalysen von LH und FSH, Angaben zum Menstruationszyklus und Hormonsubstitutionstherapie (hormone replacement therapy, HRT)) sowie Informationen zur erhaltenen Hirntumorthherapie wurden aus den Krankenhausakten der Patienten entnommen. Angaben zum Menstruationszyklus wurden für Patienten mit einem Alter  $\geq 13$  Jahre erhoben. Magnetresonanztomographie (MRT) Aufnahmen der Patienten mit Verdacht auf hypogonadotropen Hypogonadismus wurden zum Zeitpunkt der Studie auf eine Atrophie der Hypophyse untersucht<sup>22</sup>. Ein Verdacht auf Hypophysenatrophie basierte auf Hormonwerten mit abnehmenden FSH-Werten von Patienten mit Schädelbestrahlung  $\geq 30$  Gy. Als Infertilitätskriterien wurden folgende Parameter herangezogen: Patienten mit einem Alter  $\geq 13$  Jahren, die eines oder mehrere der folgenden Kriterien erfüllten, wurden als infertil definiert: (i) FSH  $\geq 15$  IU/L; (ii) LH  $\geq 15$  IU/L; (iii) Amenorrhö.

#### Definition der Subgruppen für den Vergleich verschiedener Behandlungsarme

Therapiesubgruppen wurden wie folgt definiert: (i) Schädelbestrahlung  $\geq 30$  Gy, (ii) gonadotoxische Chemotherapie mit den folgenden Chemotherapiedosen: Carboplatin ( $\geq 2$  g/m<sup>2</sup>), Cisplatin ( $\geq 0,5$  g/m<sup>2</sup>), CY ( $\geq 10$  g/m<sup>2</sup>), VP-16 ( $\geq 5$  g/m<sup>2</sup>), Ifosfamid ( $\geq 42$  g/m<sup>2</sup>) und keine Bestrahlung; (iii) keine Chemo- oder Strahlentherapie. In einem zweiten Analyseschritt wurden Patienten mit einem Rezidiv ausgeschlossen. Das Auftreten eines Rezidives ist oft mit einer intensiven Behandlung assoziiert und kann Einfluss auf die gemessenen Hormonwerte haben.

## **Multicenterstudie**

### Studienkonzeption

Um Angaben zur Dynamik der Infertilität und möglicher Reversibilität bei Patienten mit besonders hohem Risiko für Infertilität nach allogener HSZT zu erhalten, wurde eine weitere Studie durchgeführt. Retrospektiv wurden Daten aus sieben europäischen kinderonkologischen Zentren für Stammzelltransplantation in Deutschland (Berlin, Düsseldorf, Erlangen, Frankfurt, Münster), Österreich (Wien) und der Tschechischen Republik (Prag) zusammengetragen. Es wurden Daten zur Grunderkrankung und individuellen Therapie von Patienten, die im Zeitraum 2000 bis 2005 allogent transplantiert wurden und zum Studienzeitpunkt 2013 mindestens 12 Jahre alt waren, erfasst. Aus den Dokumentationen der Nachsorgeuntersuchungen konnten Hormonwerte, Hodenvolumina, Angaben zum Menstruationszyklus sowie Details über eine Hormonsubstitution über einen Zeitraum von bis zu 12 Jahren nach Therapie gewonnen werden.

### Infertilitätskriterien

Der Verdacht auf eine beeinträchtigte Fertilität oder auf Vorliegen eines hypergonadotropen Hypogonadismus wurde gestellt wenn Werte für FSH  $\geq 15$  IU/l, LH  $\geq 15$  IU/l, bei Männern Testosteron  $< 2$  ng/ml oder bei Frauen Östradiol  $< 30$  pg/ml lagen<sup>16</sup>. Des Weiteren wurden Amenorrhö und Mikroorchie<sup>23</sup>, definiert als ein testikuläres Volumen  $< 5$  ml in einem Alter von 14 Jahren,  $< 8$  ml mit 15 Jahren,  $< 10$  ml mit 16 Jahren bzw.  $< 12$  ml mit 17 Jahren, als Infertilitätskriterien herangezogen. Alle Fertilitätsparameter unter dem Einfluss von HRT wurden von der Analyse ausgeschlossen. Eine gonadotoxische Therapie wurde wie folgt definiert: Beckenbestrahlung  $> 10$  Gy, Ganzkörperbestrahlung  $> 10$  Gy bei weiblichen und  $> 4$  Gy bei männlichen Teilnehmern und die folgenden Chemotherapiedosen: BU ( $\geq 0,48$ g/m<sup>2</sup>), Carboplatin ( $\geq 2$ g/m<sup>2</sup>), Cisplatin ( $\geq 0,5$ g/m<sup>2</sup>), CY ( $\geq 10$  g/m<sup>2</sup>), VP-16 ( $\geq 5$ g/m<sup>2</sup>), Ifosfamid ( $\geq 42$ g/m<sup>2</sup>), Melphalan ( $\geq 0.14$ ) und Procarbazin ( $\geq 6$ g/m<sup>2</sup>).

## **Statistische Auswertung**

### Pilotstudie

Patientencharakteristika und Werte von LH und FSH wurden zusammengefasst mit Prozent-, Median- und Interquartilabstandsangaben. Der Zusammenhang zwischen Zeitraum ab erster Hirntumordiagnose und Erholung der Fertilität wurde analysiert mit

Hilfe der Cochrane-Armitage Trendanalyse. Für diese Trendanalyse wurden Patienten mit einem Rezidiv einer Hirntumordiagnose ausgeschlossen. Alle Analysen wurden mit „R version 2.15.1“ durchgeführt.

### Multicenterstudie

Die Daten wurden mit Hilfe des Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) Version 17 analysiert. Die Dynamik der Fertilitätsbeeinträchtigung wurde in Bezug auf Geschlecht, Behandlungsgruppen (gonadotoxische Therapie und verschiedene BU-Dosen) unter Verwendung von Kaplan-Meier-Kurven analysiert. Die Analyse des zeitlichen Verlaufes der Fertilitätsschädigung beinhaltete folgende Parameter: LH/ FSH  $\geq 15$  IU/l, Testosteron bei männlichen Teilnehmern  $< 2$  ng/mL, Östradiol bei weiblichen Teilnehmern  $< 30$  pg/ml, Amenorrhö<sup>16</sup> und Mikroorchidismus<sup>23</sup>. Im Gegensatz zur HSZT Studie zu Inzidenz und Risikofaktoren 2009, wurde die alleinige HRT nicht als Infertilitätskriterium betrachtet und alle Fertilitätsparameter unter dem Einfluss von HRT wurden von der Analyse ausgeschlossen. Das Auftreten eines Infertilitätsindikators wurde als Infertilitätsereignis betrachtet. Das Auftreten eines Fertilitätsindikators (bei männlichen Teilnehmern: FSH  $< 15$  IU/l, bei weiblichen Teilnehmern: FSH  $< 15$  IU/l, Eumenorrhö) nach einem Infertilitätsereignis wurde als Fertilitätserholung betrachtet.

## 1.5 Ergebnisse

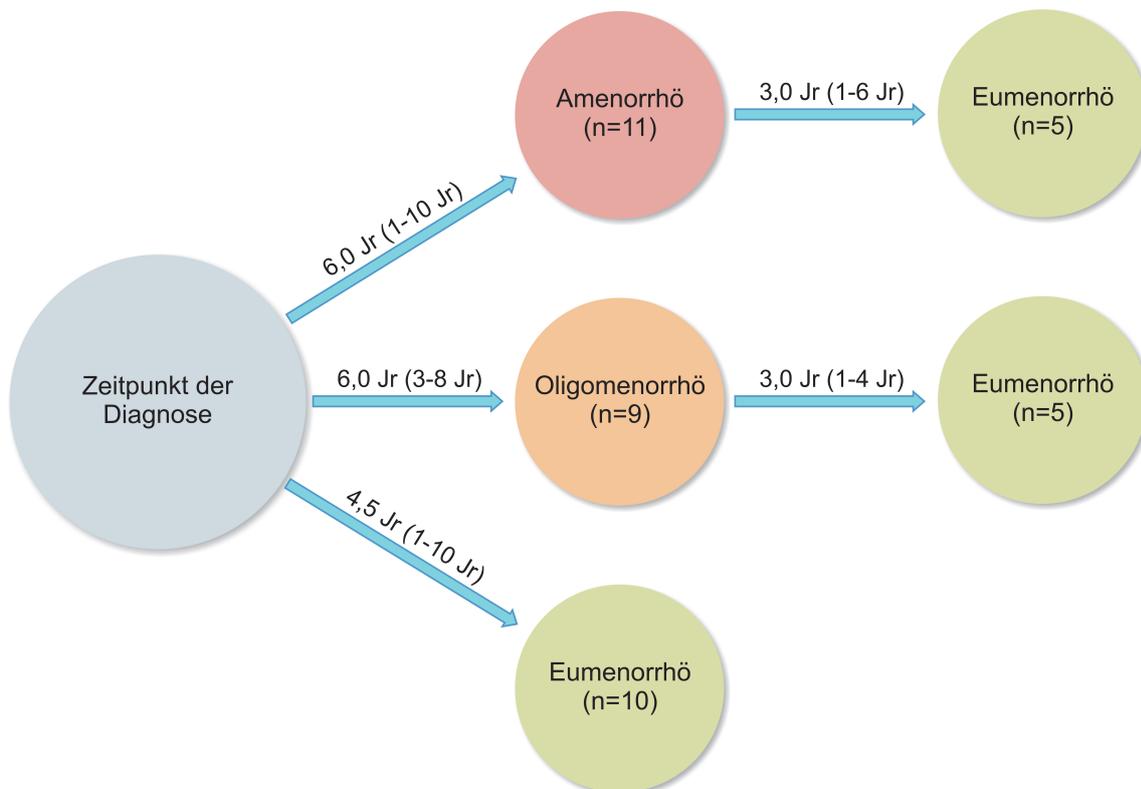
### Pilotstudie

144 ehemalige Hirntumorpatienten wurden in die Studie eingeschlossen, davon 119 (82%) aus der Charité – Universitätsmedizin Berlin und 25 aus der Universität Erlangen. Das mediane Alter zum Diagnosezeitpunkt lag bei 7 Jahren (3-11 Jahre), zum Zeitpunkt der Studie 2012 waren 81% der Patienten älter als 13 Jahre mit einem medianen Alter von 18 Jahren. In der gesamten Studienpopulationen hatten 48 (33%) der Patienten weder Bestrahlung noch Chemotherapie erhalten während 48 Patienten (33%) eine Schädelbestrahlung  $\geq 30$  Gy und 25 (17%) Patienten eine kraniospinale Bestrahlung  $\geq 30$  Gy erhalten haben. 49 Patienten (34%) wiesen bis 2012 wenigstens ein Rezidiv-Ereignis auf.

### Hormonwerte von Patienten mit Alter $\geq 13$ Jahre in Bezug zur Therapie

59 Patienten wiesen Hormonwertmessungen ohne Einfluss einer HRT bei einem Alter  $\geq 13$  Jahre auf. Teilnehmer mit Schädelbestrahlung  $\geq 30$  Gy (n=23), davon 83% (n=19) mit einer kraniospinalen Bestrahlung, hatten höhere mediane FSH Konzentrationen im Vergleich zu 29 Patienten ohne Chemo- und Strahlentherapie. 8,3 IU/l (IQR 6,5-11,2) vs. 4,1 IU/l (IQR 3,2-5,1) 2 Jahre nach Behandlung; 8,9 IU/l (IQR 8,5-10,8) vs. 4,2 IU/l (IQR 2,4-6,7) nach 8 Jahren und 7,1 IU/l (IQR 6,7-7,7) vs. 3,5 IU/l (IQR 2,8-4,2) nach 10 Jahren. Nur ein Patient der sechs Patienten mit hypergonadotoxischer Chemotherapie wies eine FSH Konzentration  $\geq 15$  IU/l auf. Die Chance auf Fertilitätserholung erhöhte sich tendenziell mit zunehmenden Zeitraum zum Diagnosezeitpunkt (p=0,074).

Bei acht Überlebenden mit kraniospinaler Bestrahlung  $\geq 30$  Gy und ohne Rezidivereignis, begannen erhöhte FSH-Werte nach einem medianen Zeitraum von 4,0 Jahren (1-7) abzunehmen. Bei Überlebenden mit FSH Konzentrationen  $\geq 10$  IU/l und folgendem Abfall der Hormonwerte (n=14), zeigten sieben Studienteilnehmer ein vermindertes Volumen der Hypophyse nach einem medianen Zeitraum von 9,0 Jahren (7-13 Jahre) nach Schädelbestrahlung. Fünf dieser Patienten hatten eine Schädelbestrahlung  $\geq 30$  Gy auf die HP Achse erhalten und fünf Patienten wiesen normale Hypophysenvolumina auf. MRT Aufnahmen waren bei zwei Patienten nicht verfügbar.

Informationen zum Menstruationszyklus**Abbildung 1. Dynamik und Erholung von Störungen des Menstruationszyklus'**

Angaben zum Menstruationszyklus von 37 Frauen mit Alter  $\geq 13$  Jahren und ohne HRT. Auftreten der verschiedenen Formen des Menstruationszyklus in medianen Zeitraumangaben in Jahren (Jr.) mit Angabe der Spannweite (range) in Jahren (Jr.). Amenorrhö = Ausbleiben der Menstruation, Oligomenorrhö = unregelmäßiger Menstruationszyklus mit Zyklusintervall  $>35$  Tage, Eumenorrhö = regelmäßiger Menstruationszyklus<sup>7</sup>.

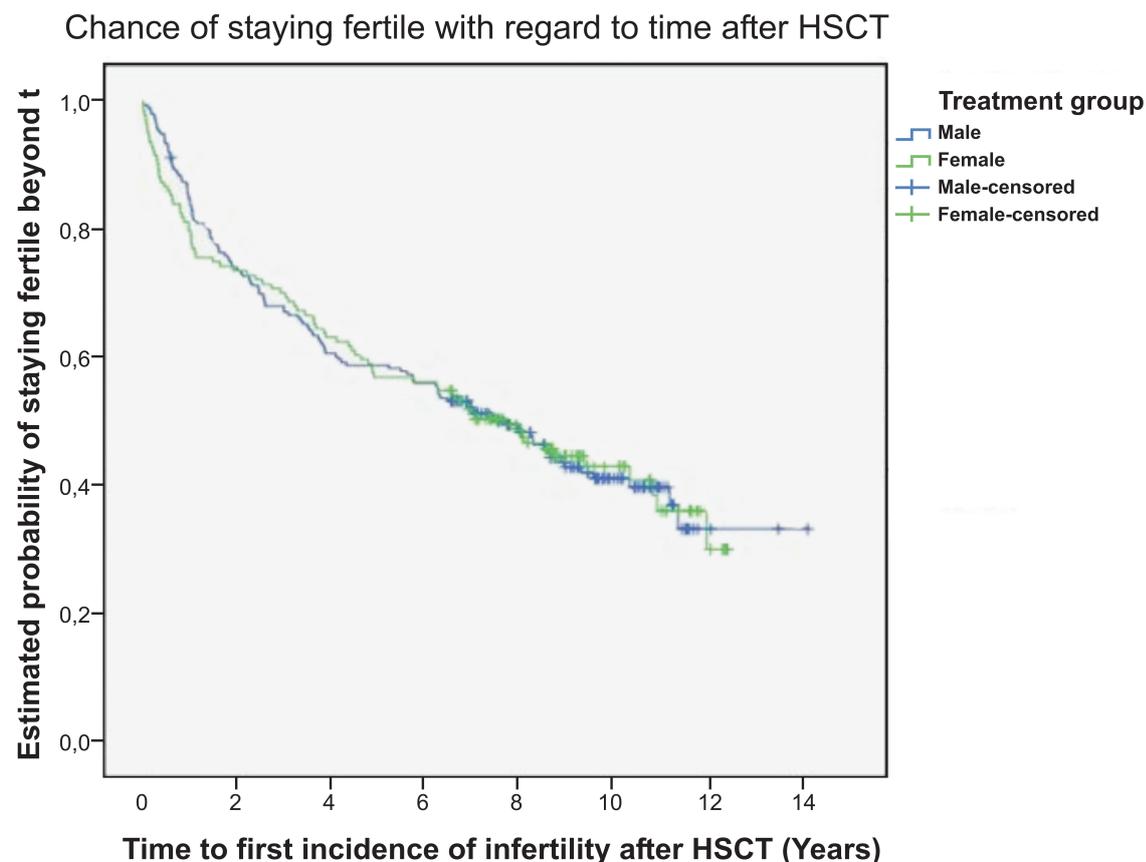
Von 10 Frauen mit einer kraniospinalen Bestrahlung  $\geq 30$  Gy berichteten vier das Auftreten einer Amenorrhö nach einem medianen Zeitraum von 3,0 Jahren (2-6 Jahre) nach Diagnose. Drei dieser vier Frauen entwickelten einen regulären Menstruationszyklus nach einem medianen Zeitraum von 3,0 Jahren (2 bis 6 Jahre) nach dem Auftreten einer Amenorrhö. Weitere drei Frauen zeigten eine Oligomenorrhö nach einem medianen Zeitraum von vier Jahren nach Diagnose (3 bis 8 Jahre), davon entwickelten zwei Frauen einen regulären Menstruationszyklus nach einem medianen Zeitraum von 3,5 Jahren (3 bis 4 Jahre) nach dem Auftreten der Oligomenorrhö.

## Multicenterstudie

Es wurden 361 Teilnehmer eingeschlossen, davon waren 60% (n=217) männlich. Das mediane Alter der Teilnehmer war 13,3 Jahre (3,7-28,4 Jahre) zum Zeitpunkt der HSZT und 22,9 Jahre (12,5-39,2 Jahre) zum Zeitpunkt der Studie. 64% der weiblichen (n=92) und 71% der männlichen Überlebenden (n=155) hatten eine gonadotoxische Therapie erhalten (siehe 1.4 Methodik). 92 Überlebende hatten eine BU-Dosis  $\geq 16$  mg/kg erhalten, 6 Überlebende  $\geq 14-16$  mg/kg und 42 Überlebende  $< 14$  mg/kg.

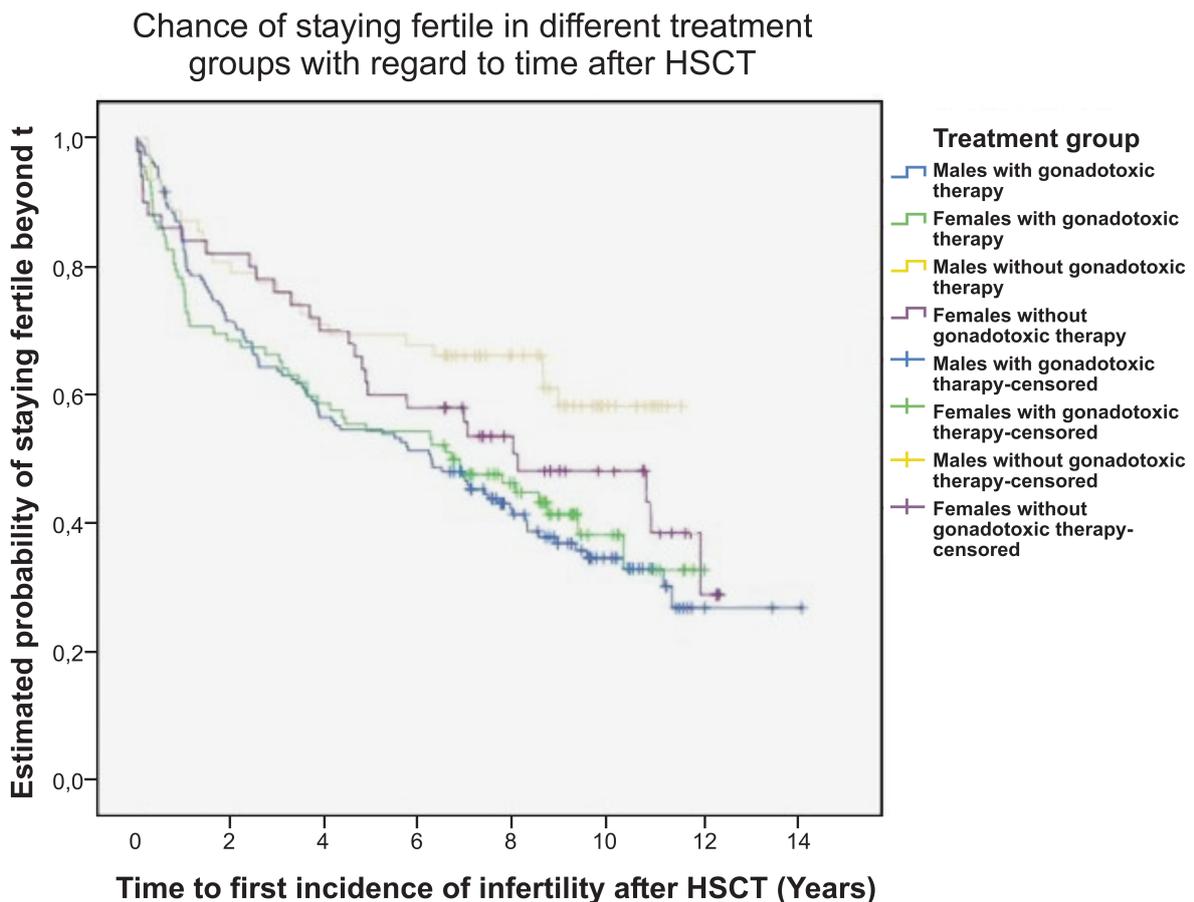
### Zeitlicher Verlauf der Fertilitätsbeeinträchtigung

Männliche Teilnehmer (123/217, 56%) entwickelten nach einem medianen Zeitraum von 2,3 Jahren (0,1-11,4 Jahre) zur HSZT eine Fertilitätsbeeinträchtigung im Vergleich zu weiblichen Teilnehmern (82/144, 57%), die im Median nach 2,6 Jahren (0,1-12,0) eine Fertilitätsbeeinträchtigung aufwiesen. Es konnte beobachtet werden, dass mit zunehmendem Zeitraum zur HSZT Teilnehmer eine höhere Wahrscheinlichkeit aufwiesen, eine Infertilität zu entwickeln (Abbildung 2).



**Abbildung 2. Kaplan Meier Kurve zur Fertilitätswahrscheinlichkeit im Zeitraum nach HSZT (Censored = Teilnehmer ohne Zeichen einer Infertilität)**

Männliche Teilnehmer mit gonadotoxischer Therapie zeigten eine Fertilitätsbeeinträchtigung (n=99) nach einem medianen Zeitraum von 2,4 Jahren (0,1-11,4) nach HSZT im Vergleich zu Teilnehmerinnen mit gonadotoxischer Therapie und Fertilitätsbeeinträchtigung (n=54), die diese im Median 1,4 Jahre (0,1-10,4) nach HSZT aufwiesen. Teilnehmerinnen ohne gonadotoxische Therapie entwickelten eine Infertilität (n=28) im Median 3,8 Jahre (0,1-12,0) nach HSZT im Vergleich zu männlichen Teilnehmern ohne gonadotoxische Therapie und Fertilitätsbeeinträchtigung (n=24) nach 1,8 Jahren (0,2-9,0). Abbildung 3 stellt die Wahrscheinlichkeit der Fertilitätsbeeinträchtigung in Bezug auf Zeit nach HSZT dar. Teilnehmer mit gonadotoxischer Therapie entwickelten schneller eine Infertilität nach HSZT als Patienten ohne gonadotoxische Therapie. Patienten mit einer gonadotoxischen Therapie entwickelten außerdem signifikant häufiger eine Fertilitätsbeeinträchtigung im Vergleich zu Patienten ohne gonadotoxische Therapie (p=0,006).



**Abbildung 3. Wahrscheinlichkeit einer Fertilität in verschiedenen Behandlungsgruppen in Bezug auf Zeitraum nach HSZT**  
 (Censored = Teilnehmer ohne Zeichen einer Infertilität)

Bei der Analyse des Einflusses verschiedener BU-Dosen auf die Dynamik der Fertilitätsbeeinträchtigung konnte ein geringer Unterschied in den verschiedenen Behandlungsgruppen beobachtet werden: Teilnehmer, die eine BU-Dosis unter  $<14$  mg/kg erhalten hatten und Zeichen einer Fertilitätsbeeinträchtigung ( $n=18$ ) aufwiesen, entwickelten diese nach einem medianen Zeitraum von 3,9 Jahren (0,1-12,0). Im Vergleich dazu konnte beobachtet werden, dass Teilnehmer mit einer BU-Dosis  $\geq 16$  mg/kg und Zeichen einer Fertilitätsbeeinträchtigung ( $n=52$ ) diese im Median 2,9 Jahre nach HSZT (0,2-9,6) aufwiesen. Der mediane Zeitraum für die Entwicklung einer Infertilität betrug in der Behandlungsgruppe mit einer BU-Dosis von  $\geq 14 - <16$  mg/kg ( $n=4$ ) 2,8 Jahre (0,1-6,3). Es konnte beobachtet werden, dass Teilnehmer mit einer BU-Dosis  $\geq 16$  mg/kg häufiger eine Infertilität nach HSZT entwickelten als Teilnehmer mit einer BU-Dosis  $<14$  mg/kg.

#### Erholung der Fertilität

Bei 17 Teilnehmern wurde eine Erholung der Fertilitätsbeeinträchtigung beobachtet. Bei weiblichen Teilnehmern (10/144, 7%) trat eine Erholung der Fertilität nach einem medianen Zeitraum von 4,1 Jahren (1-10,6) nach Fertilitätsbeeinträchtigung auf und 7,0 Jahren (3,25-12,4) nach HSZT. Acht dieser zehn weiblichen Überlebenden mit Fertilitätserholung hatten eine gonadotoxische Therapie erhalten, bestehend aus einer Konditionierung mit entweder BU/CY oder Ganzkörperbestrahlung und CY/VP-16. Vier der Teilnehmerinnen mit Verdacht auf Fertilitätserholung hatten zuvor eine HRT erhalten. Eine Teilnehmerin zeigte vier Jahre nach einer Fertilitätserholung erneut erhöhte FSH-Werte, die auf eine erneute ovarielle Insuffizienz rückschließen lassen. Bei männlichen Teilnehmern (7/217, 3%) wurde eine Fertilitätserholung nach einem medianen Zeitraum von 2,0 Jahren (1-6,3) nach ersten Infertilitätsanzeichen beobachtet und 3,4 Jahre (2-10,4) nach HSZT. Vier dieser Teilnehmer hatten eine gonadotoxische Therapie erhalten bestehend aus einer Konditionierung mit entweder BU/CY oder Ganzkörperbestrahlung und CY/VP-16. In einem Fall von Fertilitätserholung hatte der Patient vorher eine HRT erhalten.

## 1.6 Diskussion

### Hauptergebnisse

Hirntumorpatienten zeigten Zeichen einer Fertilitätsbeeinträchtigung wie Amenorrhö und erhöhte FSH-Konzentrationen zu verschiedenen Zeitpunkten zwischen einem und zwölf Jahren nach Bestrahlung und Chemotherapie. Abnehmende FSH-Werte oder Erholung einer Menstruation wurden ein bis sieben Jahre nach Hormonwerterhöhung bzw. Amenorrhö beobachtet.

Bei Überlebenden einer HSZT wurde die Entwicklung einer Fertilitätsbeeinträchtigung nach einem medianen Zeitraum von 2,3 Jahren nach HSZT beobachtet (männliche Teilnehmer) bzw. 2,6 Jahre nach HSZT (weibliche Teilnehmer). Teilnehmer mit gonadotoxischer Therapie entwickelten schneller eine Infertilität nach HSZT als Patienten ohne gonadotoxische Therapie. Höhere BU-Dosen führten häufiger und schneller zu einer Fertilitätseinschränkung im Vergleich zu niedrigeren BU-Dosen. Eine Erholung der Fertilität wurde bei 17 Teilnehmern beobachtet und trat nach einem medianen Zeitraum von 4,1 Jahren bei weiblichen Teilnehmern und 2,0 Jahre bei männlichen Teilnehmern nach ersten Zeichen einer Fertilitätsbeeinträchtigung auf.

### Vergleich mit anderen Studien

Nach unserem Kenntnisstand ist dies die erste Longitudinalstudie zur Fertilitätsbeeinträchtigung und deren Erholung bei Überlebenden einer Hirntumorerkrankung oder HSZT im Kindes- und Jugendalter, bei der Fertilitätsparameter jährlich, für jeden Patienten individuell, über einen Beobachtungszeitraum von mehr als 10 Jahren erfasst und analysiert wurden. Generell gibt es wenige Longitudinalstudien zum zeitlichen Verlauf einer Fertilitätsbeeinträchtigung bei Überlebenden einer kinderonkologischen Behandlung<sup>8</sup>. Van Dorp et al. beschrieben in einer Longitudinalstudie mit zwei Untersuchungszeitpunkten zur Erholung der Fertilität bei männlichen Überlebenden einer Krebserkrankung im Kindes- und Jugendalter, dass diese nach einem medianen Zeitraum von 19 Jahren nach Diagnose auftreten kann<sup>24</sup>. Außerdem fanden die Autoren Hormonwerte mit Verdacht auf eine Fertilitätsbeeinträchtigung bei Überlebenden, die eine Schädel- oder Ganzkörperbestrahlung erhalten hatten, über den ganzen Beobachtungszeitraum. Auf Grund der geringen Anzahl von Überlebenden einer Hirntumorerkrankung<sup>24</sup>, war es den Autoren nicht möglich, den zeitlichen Verlauf der Hormonwerte in dieser Patientengruppe zu untersuchen. Analog dazu zeigten in

unserer Studienpopulation Patienten mit einer Schädelbestrahlung  $\geq 30$  Gy, inklusive einer kraniospinalen Bestrahlung, Zeichen einer Fertilitätsbeeinträchtigung über den gesamten Beobachtungszeitraum. Neben dem Risiko für einen tertiären und sekundären Hypogonadismus scheinen Hirntumorpatienten ein Risiko für einen primären Hypogonadismus durch eine gonadotoxische Behandlung aufzuweisen, vor allem weibliche Überlebende nach spinaler Bestrahlung<sup>13,25</sup>. Männliche und weibliche Überlebende haben ein Risiko für ein Auftreten eines hypogonadotropen Hypogonadismus, v.a. nach einer Schädelbestrahlung  $\geq 30$  Gy, die Hypothalamus und Hypophyse einbezieht<sup>26</sup>. So zeigten Studienteilnehmer mit kraniospinaler Bestrahlung  $\geq 30$  Gy erhöhte FSH Werte als Zeichen eines hypergonadotropen Hypogonadismus durch gonadotoxische Behandlung gefolgt von sinkenden FSH-Werten, die auf einen hypogonadotropen Hypogonadismus rückschließen lassen. Glücklicherweise gibt es Hinweise darauf, dass eine Amenorrhö auf Grund eines Mangels an Gonadotropinen sogar nach vielen Jahren durch eine ovarielle Stimulation mit injizierten Gonadotropinen reversibel sein kann<sup>27</sup>. Dies steht im Gegensatz zu einer Amenorrhö durch einen direkten Schaden auf die Ovarien. Eine Schädigung der Hypophyse kann sich in MRT Aufnahmen als Atrophie zeigen. Nishi et al. wiesen eine Hypophysenatrophie als Folge von Bestrahlung und Chemotherapie bei Langzeitüberlebenden nach Leukämie im Kindesalter 10,5-19,8 Jahre nach Schädelbestrahlung auf<sup>28</sup>. Analog zu dieser Beobachtung konnte in MRT-Aufnahmen unserer Patienten mit Verdacht auf Hypophysenatrophie diese 7-13 Jahre nach Schädelbestrahlung nachgewiesen werden.

In einer Studie zur Erholung der Spermatogenese nach HSZT wurde bei 11 von 39 männlichen Teilnehmern (28%) eine Spermienproduktion festgestellt. Bei diesen Teilnehmern mit Spermatogenese betrug der mediane Zeitraum zwischen Transplantation und Spermogramm 12 Jahre<sup>17</sup>. Hierbei muss beachtet werden, dass die Spermienanalysen nur zu einem Zeitpunkt nach HSZT durchgeführt wurden und so eine frühere Erholung der Fertilitätsbeeinträchtigung möglicherweise nicht berücksichtigt wurde<sup>17</sup>. Männliche Teilnehmer unserer Studie zeigten Zeichen der Fertilitätserholung im Median 3,4 Jahre nach HSZT. Dieser Unterschied könnte auch dadurch erklärt werden, dass unsere Studienpopulation deutlich jünger war zum Zeitpunkt der HSZT (13 vs. 25 Jahre). Jüngerer Alter zum Zeitpunkt der HSZT war laut den Autoren und in unserer vorherigen HSZT Studie 2009 mit einer höheren Wahrscheinlichkeit für eine Fertilitätserholung assoziiert<sup>16,17</sup>. Vorherige Studien zeigten

ebenfalls, dass Zeitpunkt und Potential für eine Erholung einer gonadalen Dysfunktion durch Behandlung und Patientencharakteristika beeinflusst werden<sup>29</sup>. Patienten, die auf Grund einer malignen Erkrankung mit einer HSZT behandelt werden, erhalten oft eine intensive Chemo- und/ oder Strahlentherapie vor der Konditionierung. Jedoch konnten keine expliziten Risiko- oder protektive Faktoren für eine Fertilitätserholung definiert werden, da dies auch ein sehr individuelles Phänomen zu sein scheint. In unserer Studienpopulation wurden zwei Teilnehmerinnen mit späterer Fertilitätserholung mit alleiniger CY-Konditionierung behandelt. Im Gegensatz dazu hatten acht Teilnehmerinnen mit späterer Fertilitätserholung eine gonadotoxische Therapie erhalten, bestehend aus entweder BU/CY oder Ganzkörperbestrahlung und CY/VP-16 Konditionierung. Dies unterstreicht die Hypothese einer Fertilitätserholung als individuelles Phänomen mit einem beschränkten Reproduktionszeitraum, da ein Teilnehmer nach Fertilitätserholung erneut Zeichen einer Fertilitätsbeeinträchtigung zeigte. Die Identifikation dieser Patientengruppe ist deshalb eine wichtige Herausforderung für die Fertilitätsberatung, da der Zeitraum einer Fertilitätserholung für den Patienten ein reproduktives Fenster darstellen kann, entweder auf natürlichem Wege<sup>30</sup> oder mit Hilfe reproduktionsmedizinischer Maßnahmen<sup>31</sup>. Die Inzidenz der Fertilitätsbeeinträchtigung war niedriger in der vorliegenden HSZT Studie als in der HSZT Studie 2009 zu Inzidenz von und Risikofaktoren für eine Fertilitätsbeeinträchtigung. Dieser Unterschied kann dadurch erklärt werden, dass in der aktuellen Studie die Durchführung einer HRT nicht als Infertilitätskriterium betrachtet wurde und alle Fertilitätsparameter unter dem Einfluss von HRT von der Verlaufsanalyse ausgeschlossen wurden.

### Limitationen

Zwei pathophysiologische Mechanismen müssen bei der Analyse von Hormonwerten Überlebender nach Hirntumorerkrankung im Kindes- und Jugendalter berücksichtigt werden. Auf Grund ihrer oft intensiven, multimodalen Therapie haben Überlebende einer Hirntumorerkrankung sowohl ein Risiko für einen hypogonadotropen Hypogonadismus durch eine Schädigung der Hypophyse als auch für einen hypergonadotropen Hypogonadismus durch eine Schädigung der Gonaden. Bei einem hypogonadotropen Hypogonadismus liegen niedrige FSH und LH Konzentrationen auf Grund einer Hypophyseninsuffizienz vor<sup>32</sup>. Patienten mit einem hypergonadotropen Hypogonadismus zeigen hingegen erhöhte FSH und LH Konzentrationen als

Kompensationsversuch einer mangelnden Antwort der Gonaden auf die Gonadotropine<sup>33</sup>. In der vorliegenden Studie konnten wir eine Assoziation zwischen dem Zeitraum nach Hirntumorerkrankung und der Fertilität nachweisen. Da ein Infertilitätskriterium als FSH oder LH Konzentration  $\geq 15$  IU/l definiert wurde, ist es möglich, dass Patienten mit einem hypogonadotropen Hypogonadismus und FSH und LH Konzentrationen  $\leq 15$  IU/l als Zeichen einer Schädigung der Hypophyse nicht als infertil gewertet wurden, sofern keine Angaben zum Menstruationszyklus vorlagen. Die retrospektive Erfassung der Daten aus den Patientenakten verursachte fehlende Einträge in den Daten, v.a. bei den Hormonwerten, die im Rahmen der Nachsorgeuntersuchungen erfasst wurden. Aus verschiedenen Gründen, z.B. präpubertäres Alter, keine klinischen Zeichen einer Fertilitätsbeeinträchtigung, palliative Situation und Fokus auf andere medizinische Probleme, wurden Hormonwerte nicht immer jedes Jahr gemessen. Neue Fertilitätsparameter, wie das AMH, wurden erst kürzlich in die Hormonanalyse der Nachsorgeuntersuchungen aufgenommen und zeigten daher zu viele fehlende Einträge, um in die Longitudinalanalyse eingeschlossen werden zu können. Dies kann die Longitudinalanalyse in einzelnen Fällen in Form einer verspäteten Diagnose einer Fertilitätsbeeinträchtigung und möglichen Erholung beeinflusst haben.

### Schlussfolgerung

Zeichen einer Fertilitätsbeeinträchtigung wie Amenorrhö und erhöhte FSH Konzentrationen wurden zu verschiedenen Zeitpunkten zwischen einem und zwölf Jahren nach Chemo- und Strahlentherapie bei Überlebenden einer Hirntumorerkrankung beobachtet. Abnehmende FSH Konzentrationen wurden interpretiert als (i) Hypophysenatrophie nach Bestrahlung von  $\geq 30$  Gy und begannen unmittelbar oder wenige Jahre nach einer FSH Erhöhung oder als (ii) Erholung einer Fertilitätsbeeinträchtigung. Ebenso wurde ein regelmäßiger Menstruationszyklus nach Amenorrhö als Erholung wenige Jahre nach einer Fertilitätsschädigung interpretiert. Langzeitüberlebende einer HSZT wiesen eine Fertilitätsbeeinträchtigung im Median nach 2,5 Jahren nach Behandlung auf mit einem geringen Potential für Fertilitätserholung und einer möglichen Schwangerschaft<sup>18</sup>. In Anbetracht dieser Dynamik und Erholung einer Fertilitätsbeeinträchtigung bei Überlebenden nach HSZT und Hirntumorerkrankung sollten diese Patienten umfassend zu fertilitätserhaltenden Maßnahmen beraten werden.

## 1.7 Literaturverzeichnis

1. Husmann G KP, Katalinic A, Bertz J, Haberland J, Kraywinkel K, Wolf U. Cancer in Germany 2005/2006: Incidence and trends. 7th ed. Berlin: Robert Koch-Institut/Lübeck: Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. 2010.
2. Deutschland AbKi. Krebs in Deutschland. 2002; 3. erweiterte, aktualisierte Ausgabe Saarbrücken
3. CBTRUS. Statistical report: Primary brain tumors in the United States, 2000–2004. *Published by the Central Brain Tumor Registry of the United States* 2008.
4. Sklar CA. Childhood brain tumors. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2002; 15 Suppl 2: 669-73.
5. Mulhern RK, Hancock J, Fairclough D, Kun L. Neuropsychological status of children treated for brain tumors: a critical review and integrative analysis. *Med Pediatr Oncol* 1992; 20(3): 181-91.
6. Pfitzer C, Zynda A, Hohmann C, Keil T, Borgmann-Staudt A. Educational level of childhood brain tumor survivors: results from a German survey. *Klin Padiatr* 2013; 225(3): 138-44.
7. Jantke A, Rendtorff R, Dittrich R, Muller A, Pfitzer C, Hohmann C, Keil T, Borgmann-Staudt A. Association between self-reported questionnaire data on fertility and results of hormone analyses in women after childhood cancer: a cross-sectional study. *J Obstet Gynaecol Res* 2012; 38(10): 1254-9.
8. Mertens AC, Ramsay NK, Kouris S, Neglia JP. Patterns of gonadal dysfunction following bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1998; 22(4): 345-50.
9. Salooja N, Szydlo RM, Socie G, Rio B, Chatterjee R, Ljungman P, Van Lint MT, Powles R, Jackson G, Hinterberger-Fischer M, Kolb HJ, Apperley JF, Late Effects Working Party of the European Group for B, Marrow T. Pregnancy outcomes after peripheral blood or bone marrow transplantation: a retrospective survey. *Lancet* 2001; 358(9278): 271-6.
10. Constine LS, Woolf PD, Cann D, Mick G, McCormick K, Raubertas RF, Rubin P. Hypothalamic-pituitary dysfunction after radiation for brain tumors. *N Engl J Med* 1993; 328(2): 87-94.
11. Wallace WH. Oncofertility and preservation of reproductive capacity in children and young adults. *Cancer* 2011; 117(10 Suppl): 2301-10.
12. Koustenis E, Pfitzer C, Balcersek 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(6): 320-4.
13. Mitchell JD, Hitchen C, Vlachaki MT. Role of ovarian transposition based on the dosimetric effects of craniospinal irradiation on the ovaries: a case report. *Med Dosim* 2007; 32(3): 204-10.
14. Romerius P, Stahl O, Moell C, Relander T, Cavallin-Stahl E, Wiebe T, Giwercman YL, Giwercman A. Hypogonadism risk in men treated for childhood cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94(11): 4180-6.
15. Anserini P, Chiodi S, Spinelli S, Costa M, Conte N, Copello F, Bacigalupo A. Semen analysis following allogeneic bone marrow transplantation. Additional data for evidence-based counselling. *Bone Marrow Transplant* 2002; 30(7): 447-51.
16. Borgmann-Staudt A, Rendtorff R, Reinmuth S, Hohmann C, Keil T, Schuster FR, Holter W, Ehlert K, Keslova P, Lawitschka A, Jarisch A, Strauss G. Fertility after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation in childhood and adolescence. *Bone Marrow Transplant* 2012; 47(2): 271-6.

17. Rovo A, Tichelli A, Passweg JR, Heim D, Meyer-Monard S, Holzgreve W, Gratwohl A, De Geyter C. Spermatogenesis in long-term survivors after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation is associated with age, time interval since transplantation, and apparently absence of chronic GvHD. *Blood* 2006; 108(3): 1100-5.
18. Pfitzer C, Strauss G, Buhner C, Borgmann-Staudt A. Unexpected pregnancy after allogeneic stem cell transplantation. *J Obstet Gynaecol Res* 2013; 39(5): 1119.
19. Howell SJ, Shalet SM. Fertility preservation and management of gonadal failure associated with lymphoma therapy. *Curr Oncol Rep* 2002; 4(5): 443-52.
20. Reinmuth S, Hohmann C, Rendtorff R, Balcerek M, Holzhausen S, Muller 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(12): 2071-8.
21. Rendtorff R, Hohmann C, Reinmuth S, Muller A, Dittrich R, Beyer M, Wickmann L, Keil T, Henze G, Borgmann-Staudt A. Hormone and Sperm Analyses after Chemo- and Radiotherapy in Childhood and Adolescence. *Klin Padiatr* 2010; 222(3): 145-9.
22. Takano K, Utsunomiya H, Ono H, Ohfu M, Okazaki M. Normal development of the pituitary gland: assessment with three-dimensional MR volumetry. *AJNR American journal of neuroradiology* 1999; 20(2): 312-5.
23. S I. Klinikleitfaden Pädiatrie. *Urban und Fischer Verlag* 2005; 5. Auflage: 797.
24. van Dorp W, van der Geest IM, Laven JS, Hop WC, Neggers SJ, de Vries AC, Pieters R, van den Heuvel-Eibrink MM. Gonadal function recovery in very long-term male survivors of childhood cancer. *Eur J Cancer* 2013; 49(6): 1280-6.
25. Green DM, Sklar CA, Boice JD, Jr., Mulvihill JJ, Whitton JA, Stovall M, Yasui Y. Ovarian failure and reproductive outcomes after childhood cancer treatment: results from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol* 2009; 27(14): 2374-81.
26. Green DM, Kawashima T, Stovall M, Leisenring W, Sklar CA, Mertens AC, Donaldson SS, Byrne J, Robison LL. Fertility of female survivors of childhood cancer: a report from the childhood cancer survivor study. *J Clin Oncol* 2009; 27(16): 2677-85.
27. Dittrich R. Gonadenschädigungen nach onkologischer Behandlung. Fertilitätserhalt für Kinder und Jugendliche. *Journal der Arbeitsgemeinschaft Kinder- und Jugendgynäkologie Korasion* 2010; 25: 23-6.
28. Nishi Y, Hamamoto K, Fujita N, Okada S. Empty sella/pituitary atrophy and endocrine impairments as a consequence of radiation and chemotherapy in long-term survivors of childhood leukemia. *Int J Hematol* 2011; 94(4): 399-402.
29. Sanders JE, Buckner CD, Leonard JM, Sullivan KM, Witherspoon RP, Deeg HJ, Storb R, Thomas ED. Late effects on gonadal function of cyclophosphamide, total-body irradiation, and marrow transplantation. *Transplantation* 1983; 36(3): 252-5.
30. Socie G, Salooja N, Cohen A, Rovelli A, Carreras E, Locasciulli A, Korthof E, Weis J, Levy V, Tichelli A, Late Effects Working Party of the European Study Group for B, Marrow T. Nonmalignant late effects after allogeneic stem cell transplantation. *Blood* 2003; 101(9): 3373-85.
31. Das M, Shehata F, Son WY, Tulandi T, Holzer H. Ovarian reserve and response to IVF and in vitro maturation treatment following chemotherapy. *Hum Reprod* 2012; 27(8): 2509-14.
32. Buck C, Balasubramanian R, Crowley WF. Isolated Gonadotropin-Releasing Hormone (GnRH) Deficiency. In: Pagon RA, Adam MP, Bird TD, Dolan CR, Fong CT, Stephens K, eds. *GeneReviews*. Seattle (WA); 1993.
33. Mulhall JP. Cancer and Sexual Health. *Springer* 2011: 207–8.

## 2 Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Constanze Pfitzer, 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 – Longitudinalstudie 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](http://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 dem/der Betreuer/in, 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

\_\_\_\_\_  
Unterschrift

**Anteilerklärung an den erfolgten Publikationen**

Constanze Pfitzer hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Koustenis E, Pfitzer C, Balcersek M, Reinmuth S, Stromberger C, Hohmann C, Keil T, Borgmann-Staudt A. Impact of Cranial Irradiation and Brain Tumor Location on Fertility. *Klin Padiatr.* 2013 Nov;225(6):320-4. doi: 10.1055/s-0033-1353206. Epub 2013 Oct 24.

Aufarbeitung der Daten; Erstellung einer Datenbank mit Kategorisierung der Studienteilnehmer; Statistische Mitauswertung und -interpretation der Daten; Teilhabe an der Erstellung des Manuskriptes; harmonische Integration der Beiträge der Mitautoren in den Textfluss; online Einreichung des Manuskriptes; Überarbeitung des Manuskriptes nach Begutachtung im peer review System, Korrektur der Druckfahne.

Pfitzer C, Zynda A, Hohmann C, Keil T, Borgmann-Staudt A. Educational Level of Childhood Brain Tumor Survivors: Results from a Nationwide Survey in Germany. *Klin Padiatr.* 2013 May;225(3):138-44. doi: 10.1055/s-0033-1341488. Epub 2013 Apr 18.

Aufarbeitung der Daten; Erstellung einer Datenbank mit Kategorisierung der Studienteilnehmer; Statistische Mitauswertung und -interpretation der Daten; Erstellung des Manuskriptes inkl. Abbildungen; harmonische Integration der Beiträge der Mitautoren in den Textfluss; online Einreichung des Manuskriptes; Überarbeitung des Manuskriptes nach Begutachtung im peer review System, Korrektur der Druckfahne.

Jantke A, Rendtorff R, Dittrich R, Müller A, Pfitzer C, Hohmann C, Keil T, Borgmann-Staudt A. Association between self-reported questionnaire data on fertility and results of hormone analyses in women after childhood cancer: A cross-sectional study. *J Obstet Gynaecol Res.* 2012 Oct;38(10):1254-9. doi: 10.1111/j.1447-0756.2012.01861.x. Epub 2012 May 8.

Teilhabe an der statistischen Interpretation der Daten; Teilhabe an der Überarbeitung des Manuskriptes; harmonische Integration der Beiträge der Mitautoren in den

Textfluss; online Einreichung des Manuskriptes; Überarbeitung des Manuskriptes nach Begutachtung im peer review System, Korrektur der Druckfahne.

---

Doktorandin: Cand. med. Constanze Pfitzer

### **3 Ausgewählte Publikationen als Promotionsleistung**

#### **Publikation 1**

Pfitzer C, Zynda A, Hohmann C, Keil T, Borgmann-Staudt A: Educational level of childhood brain tumor survivors: results from a German survey. *Klin Padiatr.* 2013 May;225(3):138-44. doi: 10.1055/s-0033-1341488. Epub 2013 Apr 18.

## **Publikation 2**

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. Koustenis E, Klin Padiatr. 2013 Nov;225(6):320-4. doi: 10.1055/s-0033-1353206. Epub 2013 Oct 24.

**Publikation 3**

Jantke A, Rendtorff R, Dittrich R, Müller A, Pfitzer C, Hohmann C, Keil T, Borgmann-Staudt A: Association between self-reported questionnaire data on fertility and results of hormone analyses in women after childhood cancer: a cross-sectional study. J Obstet Gynaecol Res. 2012 Oct;38(10):1254-9. doi: 10.1111/j.1447-0756.2012.01861.x. Epub 2012 May 8.

#### **4 Lebenslauf**

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

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

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

## 5 Komplette Publikationsliste

### Publikationen

Pfitzer C, Orawa H, Balcerek M, Langer T, Dirksen U, Keslova P, Zubarovskaya N, Schuster FR, Jarisch A, Strauss G, Borgmann-Staudt A. Dynamics of fertility impairment and recovery after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation in childhood and adolescence: Results from a longitudinal study. Bone Marrow Transplantation. Eingereicht zur Publikation.

Pfitzer C, Chen C-M, Wessel, Keil T, Sörgel A, Langer T, Steinmann D, Borgmann-Staudt A. Temporal course of fertility impairment in childhood brain tumour survivors. Journal of Cancer Research and Clinical Oncology. Eingereicht zu Publikation.

Pfitzer C, Zynda A, Borgmann-Staudt A. Schulabschluss nach Hirntumorerkrankung im Kindesalter. WIR, Klinik und Forschung – Die Zeitschrift der Deutschen Leukämie-Forschungshilfe e.V. und der Deutschen Kinderkrebsstiftung. Eingereicht zur Publikation.

Koustenis E, Pfitzer C, Balcerek M, Reinmuth S, Stromberger C, Hohmann C, Keil T, Borgmann-Staudt A. Impact of Cranial Irradiation and Brain Tumor Location on Fertility. Klin Padiatr. 2013 Nov;225(6):320-324. Epub 2013 Oct 24.

Pfitzer C, Strauss G, Bühner C, Borgmann-Staudt A. An unexpected pregnancy after allogeneic stem cell transplantation. J Obstet Gynaecol Res. 2013 May;39(5):1119. doi: 10.1111/jog.12092.

Pfitzer C, Zynda A, Hohmann C, Keil T, Borgmann-Staudt A. Educational Level of Childhood Brain Tumor Survivors: Results from a Nationwide Survey in Germany. Klin Padiatr. 2013 May;225(3):138-44. doi: 10.1055/s-0033-1341488. Epub 2013 Apr 18.

Pfitzer C. Infektionen: Tablet-PCs als Infektionsquelle. Dtsch Arztebl 2013; 110(7): A-277 / B-258 / C-258

Zynda A, Reinmuth S, Pfitzer C, Hohmann C, Keil T, Borgmann-Staudt A. Childhood Leukemia and its Impact on Graduation and Having Children: Results from a National Survey. *Leuk Lymphoma*. 2012 Dec;53(12):2419-22. doi: 10.3109/10428194.2012.688965.

Jantke A, Rendtorff R, Dittrich R, Müller A, Pfitzer C, Hohmann C, Keil T, Borgmann-Staudt A. Association between self-reported questionnaire data on fertility and results of hormone analyses in women after childhood cancer: A cross-sectional study. *J Obstet Gynaecol Res*. 2012 Oct;38(10):1254-9. doi: 10.1111/j.1447-0756.2012.01861.x. Epub 2012 May 8.

### **Abstracts**

Pfitzer C, Borgmann-Staudt A. Endokrine Spätschäden nach onkologischer Therapie im Kindesalter“ Abstract-Band des “8. Berliner Symposiums für Kinder- und Jugendgynäkologie“, April 2013.

Koustenis E, Pfitzer C, Balcerek M, 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”, *Pediatric Blood and Cancer*, Volume 59, Issue 6. Pages 965–1152. December 2012.

Borgmann-Staudt A, Pfitzer C. Fertility after Childhood Cancer and Preservation Methods. *Klin Padiatr*: 2012 02; 224-A15.

### **Posterpräsentationen**

44. Kongress der Internationalen Gesellschaft für pädiatrische Onkologie (SIOP), London, 5.-8. Oktober 2012

Posterpräsentation Pfitzer C. “Brain Tumor in Childhood: The Impact of Cranial Irradiation and Tumor Location on Fertility” Koustenis E, Pfitzer C, Balcerek M, Reinmuth S, Stromberger C, Hohmann C, Keil T, Borgmann-Staudt A.

Wissenschaftlicher Kongress Berlin, 05.07.2013

Posterpräsentation Pfitzer C. „Schulabschluss nach Hirntumorerkrankung im Kindes- und Jugendalter: Ergebnisse einer Umfrage in Deutschland“ Pfitzer C., Zynda A, Hohmann C, Keil T, Borgmann-Staudt A.

### **Vorträge**

5. Sitzung der Arbeitsgemeinschaft „Langzeitbeobachtung“ (AG LB) der Gesellschaft für Pädiatrische Hämatologie und Onkologie, GPOH, Frankfurt am Main, 30.04.2013

Vortrag Pfitzer C., Titel: „Schulabschluss nach Hirntumorerkrankung im Kindes- und Jugendalter: Ergebnisse einer Umfrage in Deutschland“

8. Berliner Symposium für Kinder- und Jugendgynäkologie, Berlin, 18.04.2013: Vortrag Pfitzer C. Titel „Endokrine Spätschäden nach onkologischer Therapie im Kindesalter“

6. Berliner Kongress „Wissenschaftliches Arbeiten im Reformstudiengang“, 07.2010

Vortrag Pfitzer C. Titel „Inanspruchnahme von gynäkologischen Vorsorgeuntersuchungen bei Frauen ab 65 Jahren“ mit Preis für den besten Vortrag

## 6 Danksagung

„Keine Schuld ist dringender, als die, Dank zu sagen“.

Zugeschrieben Marcus Tullius Cicero

Dank sagen möchte ich:

Meiner Doktormutter Frau PD Dr. med. Anja Borgmann-Staudt, für die Betreuung, Unterstützung und herzliche Zusammenarbeit. Besonders möchte ich Ihr für die Einführung in Publikationstätigkeit danken, wodurch ich zahlreich publizieren konnte und sich dadurch für mich eine weitere berufliche Zukunft in der Forschung eröffnet hat.

Der universitären Forschungsförderung der Charité – Universitätsmedizin Berlin, Kind Philipp Stiftung für Leukämieforschung und Berliner Krebsgesellschaft e.V. für die finanzielle Unterstützung meiner Promotion.

Herrn Björn Andres, der mir während meiner Promotion stets mit einem offenen Ohr und weisen Rat zur Seite stand.