

Heranwachsende und junge Erwachsene (AYA, Adolescents and Young Adults)

Leitlinie

Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen

Herausgeber

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und
Medizinische Onkologie e.V.
Bauhofstr. 12
10117 Berlin

Geschäftsführender Vorsitzender: Prof. Dr. med. Hermann Einsele

Telefon: +49 (0)30 27 87 60 89 - 0

info@dgho.de

www.dgho.de

Ansprechpartner

Prof. Dr. med. Bernhard Wörmann
Medizinischer Leiter

Quelle

www.onkopedia.com

Die Empfehlungen der DGHO für die Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen entbinden die verantwortliche Ärztin / den verantwortlichen Arzt nicht davon, notwendige Diagnostik, Indikationen, Kontraindikationen und Dosierungen im Einzelfall zu überprüfen! Die DGHO übernimmt für Empfehlungen keine Gewähr.

Inhaltsverzeichnis

| | |
|---|-----------|
| 1 Zusammenfassung | 2 |
| 2 Grundlagen | 2 |
| 2.1 Definition und Basisinformation | 2 |
| 2.2 Epidemiologie | 2 |
| 2.3 Pathogenese | 4 |
| 3 Vorbeugung und Früherkennung | 4 |
| 3.1 Vorbeugung | 4 |
| 3.1.1 Allgemeines | 4 |
| 3.1.2 Spezifische Maßnahmen | 4 |
| 3.2 Früherkennung | 5 |
| 4 Aufklärung | 6 |
| 5 Therapiekonzepte | 6 |
| 6 Psychosoziale Situation | 8 |
| 7 Therapieadhärenz | 8 |
| 8 Langzeitfolgen der Therapie und Zweiterkrankungen | 9 |
| 8.1 Fertilität | 9 |
| 8.1.1 Frauen | 9 |
| 8.1.1.1 Ovariopexie | 10 |
| 8.1.1.2 Kryokonservierung von fertilisierten und unfertilisierten Oozyten | 10 |
| 8.1.1.3 Kryokonservierung von Ovarialgewebe | 11 |
| 8.1.1.4 GnRH Analoga | 11 |
| 8.1.2 Männer | 12 |
| 8.1.2.1 Kryokonservierung von Spermien | 12 |
| 8.2 Zweitneoplasien | 12 |
| 8.3 Weitere Spätfolgen | 13 |
| 9 Rehabilitation | 14 |
| 10 Literatur | 14 |
| 11 Links | 17 |
| 12 Anschriften der Verfasser | 17 |
| 13 Erklärung zu möglichen Interessenkonflikten | 19 |

Heranwachsende und junge Erwachsene (AYA, Adolescents and Young Adults)

Stand: Januar 2016

Erstellung der Leitlinie:

- [Regelwerk](#)
- [Interessenkonflikte](#)

Autoren: Inken Hilgendorf, Peter Borchmann, Jutta Engel, Pia Heußner, Alexander Katalinic, Andreas Neubauer, Gohar Rahimi, Wolfgang Willenbacher, Bernhard Wörmann

Vorherige Autoren: Barbara Lawrenz

1 Zusammenfassung

Die Betreuung von an Krebs erkrankten Heranwachsenden und jungen Erwachsenen zwischen 15 und 39 Jahren (Adolescents and Young Adults (AYA)) stellt eine besondere Herausforderung an die ärztliche und pflegerische Kompetenz dar [18]. Die medizinischen und psychosozialen Bedürfnisse in dieser Altersgruppe unterscheiden sich wesentlich von Kindern einerseits und älteren Menschen andererseits. Die Prognose der krebserkrankten Heranwachsenden und jungen Erwachsenen ist überdurchschnittlich gut, mehr als 80 % werden langfristig geheilt. Zur weiteren Erhöhung der Zahl langfristig geheilter Patienten ist neben neuen Therapiestrategien auch eine Optimierung der Versorgung erforderlich.

2 Grundlagen

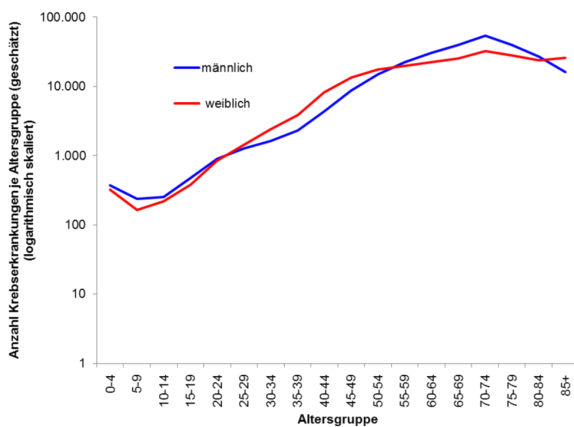
2.1 Definition und Basisinformation

Die Altersdefinition für Heranwachsende und junge Erwachsene ist in der medizinischen Fachliteratur nicht einheitlich. In den USA werden darunter Patienten im Alter zwischen 15 und 39 Jahren zusammengefasst [9, 41]. Diese Gruppe ist sehr heterogen. Gemeinsame Merkmale sind die bei vielen Entitäten hohen Heilungschancen, die Notwendigkeit zur Auseinandersetzung mit Krebs in einer altersbedingt komplexen, psychosozialen Situation, und das erhöhte Risiko von Langzeitfolgen und Zweiterkrankungen.

2.2 Epidemiologie

Krebs ist überwiegend eine Erkrankung des älteren Menschen. Bei Heranwachsenden und jungen Erwachsenen sind Krebserkrankungen dagegen relativ selten. Pro Jahr werden in Deutschland etwa 15.000 Patienten im Alter zwischen 15 und 39 Jahren neu diagnostiziert, bei insgesamt 480.000 Neuerkrankungen [15]. In dieser Altersgruppe sind Männer etwas häufiger, in der Altersspanne zwischen 30 und 40 Jahren sind Frauen jedoch häufiger betroffen, s. [Abbildung 1](#).

Abbildung 1: Durchschnittliche, altersspezifische Erkrankungszahlen (Inzidenz) für Krebs 2010 - 2012 (logarithmische Darstellung)



Hochrechnung Deutschland, ICD-10: C00 bis C96, D09.0, D41.4 ohne C44, Quelle: GEKID (www.gekid.de)

Zwischen 15 und 39 Jahren ist das Mammakarzinom mit ca. 2.500 Erkrankungen pro Jahr in Deutschland die häufigste Krebserkrankung, gefolgt vom Hodenkrebs mit 2.200 Erkrankungen und dem Melanom der Haut mit ca. 2.100 Erkrankungen, siehe [Tabelle 1](#). Die epidemiologischen Daten zeigen jedoch, dass es graduell über die unterschiedlichen Alterskohorten hinweg zu einem Wandel in der Diagnoseverteilung kommt [15, 19], siehe [Tabellen 2](#) bis [Tabelle 4](#). Bei Frauen zwischen 20 und 30 Jahren ist das maligne Melanom die relativ häufigste Krebserkrankung. In der nächsten Dekade steht bereits das Mammakarzinom an erster Stelle, an dritter Stelle das Zervixkarzinom. Bei Männern zwischen 20 und 35 Jahren macht das Hodenkarzinom mehr als ein Drittel der malignen Erkrankungen aus.

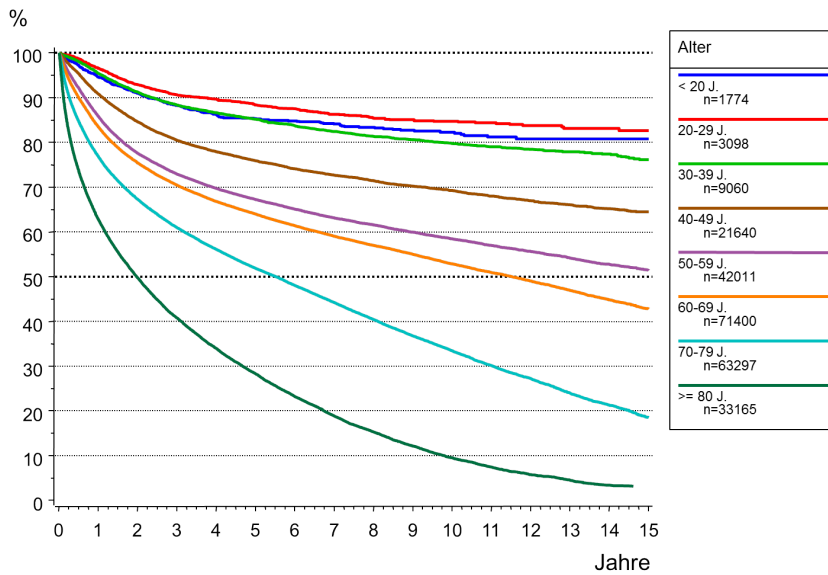
Tabelle 1: Häufigkeit der Entitäten in Deutschland zwischen 15 und 39 Jahren [15]

| Männlich | % | geschätzte Fallzahl D | Weiblich | % | geschätzte Fallzahl D |
|---------------------|------|-----------------------|--------------|------|-----------------------|
| Hoden | 33,6 | 2211 | Brust | 27,9 | 2478 |
| Melanom | 10,9 | 717 | Melanom | 16,0 | 1420 |
| Hodgkin | 7,6 | 498 | Schilddrüse | 10,9 | 970 |
| Non-Hodgkin | 6,2 | 408 | Zervix | 9,9 | 881 |
| Darm&Rektum | 5,8 | 385 | Darm&Rektum | 4,7 | 417 |
| verbleibende | 35,9 | 2363 | Verbleibende | 30,6 | 2724 |
| Krebs gesamt | | 6582 | | | 8890 |

Weitere Daten zur differenzierten Verteilung der Malignome in den 5-Jahres-Kohorten (15-19, 20-24, 25-29, 30-34, 35-39) finden sie in der [Wissensdatenbank AYA Heranwachsende und junge Erwachsene](#).

Die Prognose der im Alter <40 Jahre an Krebs Erkrankten ist relativ gut. Die Gesamtüberlebensrate nach 15 Jahren liegt bei etwa 80%, siehe [Abbildung 2](#).

Abbildung 2: Gesamtüberleben nach Alter für Männer und Frauen (Tumorregister München)



Tumorregister München: Alle Tumoren; *Gesamtüberleben nach Alter für Männer und Frauen (n=245445)*

Weitere Berechnungen zur krebs- und geschlechtsspezifischen Überlebensraten finden sie in der [Wissensdatenbank AYA Heranwachsende und junge Erwachsene](#).

2.3 Pathogenese

Es gibt keine einheitliche Pathogenese für Krebserkrankungen bei Heranwachsenden und jungen Erwachsenen. Allerdings unterscheiden sich die Erkrankungen von Heranwachsenden und jungen Erwachsenen tumorbiologisch sowohl von Kindern als auch älteren Patienten [7, 17, 45]. Bei jungen Patienten ist der Einfluss genetischer Risikofaktoren höher als bei älteren Patienten. Erkrankung im jungen Lebensalter ist ein unabhängiger Faktor in Risiko-Scores bei Malignomen wie dem Mamma- und dem kolorektalen Karzinom zur Identifikation von Patienten für eine humangenetische Beratung und zur Veranlassung gezielter Keimbahndiagnostik.

3 Vorbeugung und Früherkennung

3.1 Vorbeugung

3.1.1 Allgemeines

Die Empfehlungen zur Primärprävention beziehen sich auf die bisher identifizierten, erworbenen Risikofaktoren:

- nicht rauchen
- Übergewicht vermeiden
- abwechslungsreiche, Gemüse-, Obst- und Ballaststoff-reiche Ernährung
- hohe UV Belastung der Haut vermeiden

3.1.2 Spezifische Maßnahmen

Für einige Krebserkrankungen, die auch bei jungen Erwachsenen auftreten können, liegen inzwischen Daten für spezifische Maßnahmen der Vorbeugung vor. Dazu gehören

- Human Papillomvirus (HPV) – assoziierte Malignome
HPV ist mit Zervixkarzinom assoziiert [34]. Darüber hinausgehend scheinen Hochrisiko-Typen des HPV auch an der Entstehung von Vaginal-, Anal-, Penis- sowie Oropharynxkarzinomen beteiligt zu sein. Das Hinzutreten von weiteren Risikofaktoren wie Immunsuppression und oder Sonneneinstrahlung kann zudem das Auftreten von Plattenepithelkarzinomen der Haut begünstigen. Durch die HPV-Vakzine kann die Infektion mit HPV und die Bildung von präkanzerösen Läsionen verhindert werden. Die Wirksamkeit der HPV Vakzine wurde auch bei Männern bestätigt [16]. Vom Center for Disease Control wird die HPV-Impfung für weibliche und männliche Jugendliche empfohlen [38].
- Kolorektales Karzinom: Abtragung von Adenomen
Die Abtragung von Adenomen ist eine Vorbeugungsmaßnahme durch die Entfernung von Vorläuferstufen des Karzinoms. Dieser Eingriff wird im Rahmen der endoskopischen Früherkennungsmaßnahmen bei jungen Personen mit genetischer Belastung vorgenommen, siehe [Onkopedia Kolonkarzinom](#). Bei Personen mit Familiärer Adenomatöser Polyposis (FAP) kann eine subtotale Kolektomie indiziert sein.
- Mammakarzinom
Frauen mit hereditärer Belastung, z. B. BRCA1- oder BRCA2 Mutationen, haben ein stark erhöhtes Risiko, an einem Mamma- und/oder einem Ovarialkarzinom zu erkranken. Mastektomie und/oder Ovariectomie sind wirksame prophylaktische Maßnahmen. In Deutschland wird für das Mammakarzinom die Früherkennung unter Einschluss der Magnetresonanztomographie ab dem 25. Lebensjahr bevorzugt, siehe [Onkopedia Mammakarzinom](#).

3.2 Früherkennung

Für Frauen ab dem 20. Lebensjahr gehören jährliche Früherkennungsuntersuchungen auf Zervixkarzinom und ab dem 30. Lebensjahr jährliche Früherkennungsuntersuchungen auf Mammakarzinom zu den Leistungen der gesetzlichen Krankenkassen in Deutschland.

Darüber hinaus gibt es kein allgemeines Früherkennungsprogramm für Heranwachsende und junge Erwachsene ohne familiäre Belastung oder andere, anerkannte Risikofaktoren. Anleitungen zur Selbstuntersuchung der Haut, der Brust und der Hoden werden propagiert, sind aber nicht Bestandteil qualitätsgesicherter Gesundheitsprogramme und haben evtl. sogar negative Auswirkungen (hoher Anteil falsch positiver Befunde, Auslösung von Angst und Stress). Bei Angehörigen von Familien mit bekannter hereditärer Belastung wird frühzeitig eine genetische Beratung empfohlen. Früherkennungsmaßnahmen sollten spätestens 10 Jahre vor dem Alter der Erstdiagnose der erkrankten Verwandten beginnen.

Bei Heranwachsenden und jungen Erwachsenen mit nachgewiesenen, prädisponierenden Erkrankungen, z. B. chronisch entzündlicher Darmerkrankung, wird die Erstellung eines individuellen Plans für Früherkennungsmaßnahmen empfohlen.

Anfang 2015 wurde das erste, spezielle Früherkennungsprogramm für Zweitneoplasien bei jungen Krebspatienten in Deutschland gestartet. Es betrifft weibliche Patienten mit Hodgkin Lymphom, die im Alter zwischen 9 und 18 Jahren eine Mediastinalbestrahlung erhielten. Diese Patientinnen haben ein stark erhöhtes Mammakarzinomrisiko [14, 40, 42]. Das von den gesetzlichen Krankenkassen finanzierte Programm beinhaltet eine intensiviertere Früherkennung ab dem 25. Lebensjahr unter Einschluss einer jährlichen Magnetresonanztomographie der Brust.

Eine Übersicht für spezifische Programme ist in [Krebsfrüherkennung in Deutschland](#) zusammengestellt.

4 Aufklärung

Die Inhalte der Aufklärungsgespräche mit Heranwachsenden und jungen Erwachsenen sind in [Tabelle 2](#) in Form einer Checkliste zusammengefasst.

Tabelle 2: Inhalte der Aufklärung von Heranwachsenden und jungen Erwachsenen

| Inhalt | Checkliste |
|---|------------|
| Art der malignen Erkrankung und Stadium | |
| Therapie | ----- |
| Standard | |
| Alternativen | |
| Studien | |
| Festlegung des Therapieplans | |
| Prognose | |
| Nebenwirkungen | ----- |
| akute Nebenwirkungen | |
| mittel- und langfristige Nebenwirkungen | |
| Fertilität | |
| Strategien zur Vermeidung von Nebenwirkungen | |
| psychoonkologische Unterstützung | |
| soziale Unterstützung | |
| Informationsmaterial, weitere Informationsquellen | |
| Benennung der Ansprechpartner | |

5 Therapiekonzepte

Die Therapie ist bei Heranwachsenden und jungen Erwachsenen nicht prinzipiell anders als bei älteren Patienten. Dennoch sollten diese Patienten in medizinischen Zentren behandelt werden, die umfangreiche Erfahrungen in der Therapie von Krebserkrankungen in dieser Alterskohorte haben und Unterstützungsangebote wie psychosoziale Beratung, Fertilitätssprechstunde u. a. bereithalten [9]. Die Therapie richtet sich nach der histo- bzw. zytologischen Diagnose, nach dem Erkrankungsstadium, biologischen Risikofaktoren und der Komorbidität. Die Verteilung der biologischen Subtypen kann sich von der Verteilung bei älteren Patienten unterscheiden [1, 21]. Informationen über aktuelle Empfehlungen sind in [Tabelle 3](#) für die häufigeren Erkrankungen aufgeführt.

Tabelle 3: Empfehlungen und Informationsquellen zur Therapie von Jugendlichen und jungen Erwachsenen

| Tumorentität | Fachgesellschaft / Organisation / Quelle |
|--------------------------------------|--|
| Akute lymphatische Leukämie (ALL) | Onkopedia Leitlinie Kompetenznetz Leukämie: http://www.kompetenznetz-leukaemie.de/content/patienten/leukaemien/all/ AWMF / GPOH: http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/025-014.html Kinderkrebsinfo: http://www.kinderkrebsinfo.de/erkrankungen/leukaemien/pohpatinfoall120060414/index_ger.html |
| Akute myeloische Leukämie (AML) | Onkopedia Leitlinie Kompetenznetz Leukämie: http://www.kompetenznetz-leukaemie.de/content/patienten/leukaemien/aml/ AWMF / GPOH: http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/025-031.html Kinderkrebsinfo: http://www.kinderkrebsinfo.de/erkrankungen/leukaemien/pohpatinfoaml120060414/index_ger.html |
| Chronische myeloische Leukämie (CML) | Onkopedia Leitlinie Kompetenznetz Leukämie: http://www.kompetenznetz-leukaemie.de/content/patienten/leukaemien/cml/ |
| Ewing Sarkom | Onkopedia Leitlinie AWMF / GPOH: http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/025-006.html Kinderkrebsinfo: http://www.kinderkrebsinfo.de/erkrankungen/weitere_solide_tumoren/ewing_sarkom/pohpatinfoewingkurz20101215/index_ger.html |
| Hirntumore (ZNS-Tumoren) | AWMF / GPOH: http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/025-022.html Kinderkrebsinfo: http://www.kinderkrebsinfo.de/erkrankungen/zns_tumoren/index_ger.html |
| Hodentumore (Keimzelltumore) | AWMF / GPOH: http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/025-010.html |
| Hodgkin Lymphom | Onkopedia Leitlinie Kompetenznetz Maligne Lymphome: http://www.lymphome.de/InfoLymphome/HodgkinLymphome/index.jsp AWMF / GPOH: http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/025-012.html + Kinderkrebsinfo: http://www.kinderkrebsinfo.de/erkrankungen/lymphome/pohpatinfohm120060715/index_ger.html |
| Mammakarzinom | Onkopedia Leitlinie Mammakarzinom der Frau Onkopedia Leitlinie Mammakarzinom des Mannes AWMF S3 Leitlinie: http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/032-045OL.html AGO: http://www.ago-online.de/ |
| Melanom, maligne | Onkopedia Leitlinie AWMF / DDG: http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/032-024OL.html |
| Non-Hodgkin Lymphom, aggressiv | Onkopedia Leitlinie Kompetenznetz Maligne Lymphome: http://www.lymphome.de/InfoLymphome/NonHodgkinLymphome/index.jsp AWMF / GPOH: http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/025-013.html Kinderkrebsinfo: http://www.kinderkrebsinfo.de/erkrankungen/lymphome/pohpatinfohnl120061026/index_ger.html |
| Osteosarkome | AWMF / GPOH http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/025-005.html Kinderkrebsinfo: http://www.kinderkrebsinfo.de/erkrankungen/weitere_solide_tumoren/osteosarkom/pohpatinfoosteosarkomkurz20101215/index_ger.html |
| Weichteilsarkome | Onkopedia Leitlinie AWMF / GPOH http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/025-007.html Kinderkrebsinfo: http://www.kinderkrebsinfo.de/erkrankungen/weitere_solide_tumoren/weichteilsarkom__tumor/pohpatinfoeweichteiltumorkurz20101215/index_ger.html |
| Zervixkarzinom | AWMF / DGGG http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/032-033OL.html |

Für einige maligne Erkrankungen, die sowohl bei Kindern / Jugendlichen als auch bei Erwachsenen auftreten, existieren in der Pädiatrie und in der Internistischen Onkologie unterschiedliche Therapieprotokolle. Betroffen sind das Hodgkin Lymphom, die akuten Leukämien, aggressive Non-Hodgkin Lymphome, Sarkome und bestimmte Hirntumore. Die Behandlungskonzepte basieren auf denselben Modalitäten (Operation, Bestrahlung, Chemotherapie, gezielte Therapie, u. a.), unterscheiden sich aber in Dosierungen, Therapiedauer und -intervallen, oder der Indikation zum Einsatz der Stammzelltransplantation. Eine veränderte Pharmakodynamik aufgrund von hormonellen Einflüssen, Veränderungen der Körperzusammensetzung aber auch aufgrund des Konsums von Drogen und Alkohol ist zu bedenken [47].

Im Unterschied zur internationalen Literatur macht es im deutschsprachigen Raum keinen prognostischen Unterschied, ob Heranwachsende nach Protokollen der Pädiatrie oder der internistischen Onkologie behandelt werden [<https://www.onkopedia.com/de/wissensdatenbank/wissensdatenbank/wissensdatenbank/heranwachsende-und-junge-erwachsene-aya-adolescents-and-young-adults>].

Heranwachsende und junge Erwachsene sollen im Rahmen der Therapieoptimierungsstudien der internistischen bzw. der pädiatrischen Hämatologie und Onkologie behandelt werden, siehe [Tabellen 3](#) und [4](#).

6 Psychosoziale Situation

Die Diagnose einer Krebserkrankung gehört für alle Betroffenen zu den intensivsten Lebenserfahrungen. Bei Heranwachsenden und jungen Erwachsenen kommt sie zu einem Zeitpunkt, an dem Gedanken an eigene Krankheit und Tod weit entfernt sind. Andere Themen stehen im Vordergrund, je nach Stadium der Persönlichkeitsreifung: Unabhängigkeit, Akzeptanz bei Freunden und Partnern, sexuelle Orientierung und Erfahrung, Mobilität, Alkohol- und Drogenkonsum, Lösung vom Elternhaus, Ausbildung, Arbeitsplatz und Karriere, Gründung einer Familie u. a. [[32](#), [37](#)].

In der Konfrontation mit einer existentiell bedrohlichen Krankheit stagnieren die Prozesse von Ablösung, Identitätsfindung und -orientierung. Fremdbestimmtheit und Abhängigkeit nehmen objektiv und subjektiv wieder zu. Im Vergleich mit älteren Patienten weisen Heranwachsende und junge Erwachsene größere psychosoziale Defizite auf [[2](#), [3](#), [29](#)] und sind zusätzlich durch finanzielle Probleme stärker belastet. Auf der anderen Seite neigen sie weniger zur Verleugnung der Krebsdiagnose [[49](#)].

Zur qualifizierten Behandlung der Heranwachsenden und jungen Erwachsenen gehören das frühzeitige und langfristige Angebot einer psychoonkologischen Betreuung und die professionelle Unterstützung bei der Bewältigung sozialer, auch beruflicher und finanzieller Probleme. Darüber hinausgehend können Kontakte zu Gleichbetroffenen ähnlichen Alters über Selbsthilfegruppen oder soziale Medien die Krankheitsverarbeitung fördern und dabei helfen, das Gefühl der Einsamkeit zu bewältigen. So führten beispielsweise Sommercamps und erlebnispädagogische Programme zu einer Verbesserung der Selbstzufriedenheit, der Unabhängigkeit und der sozialen Kontakte [[44](#), [52](#)].

7 Therapieadhärenz

Therapieadhärenz ist ein besonderes Thema bei der Betreuung von Heranwachsenden und jungen Erwachsenen [[8](#), [39](#)]. Eine labile psychische Situation, das Streben nach Unabhängigkeit und belastende soziale Faktoren sowie konkurrierende Verpflichtungen (Familie, Schule, Beruf) können die Therapieadhärenz beeinträchtigen und die Prognose verschlechtern [[8](#), [50](#)]. Hierzu gehört auch eine größere Risikobereitschaft mit verzögerter Reaktion auf kritische Nebenwirkungen und großzügiger Interpretation vorgegebener Therapieintervalle [[39](#)].

Strategien zur Unterstützung der Therapieadhärenz sind

- klare Informationen (z.B. Dosis, Wirkung und Nebenwirkung jedes verordneten Medikaments)
- Vermittlung von Zugang zu weiteren Informationsquellen [[23](#)]
- Vermittlung von Kontakten zu gleichaltrig Betroffenen
- gleiche Sprachebene

- Shared Decision Making (partizipative Entscheidungsfindung) ab dem ersten Arzt-Patient-Kontakt
- Schaffen einer Vertrauensbasis
- klare Festlegung der Ansprechpartner
- aktive, verantwortliche Rolle des Patienten
- Förderung der altersadäquaten Entwicklung des Patienten
- Vermittlung von seriösen Ansprechpartnern in der Komplementär- und Alternativmedizin, wenn dies vom Patienten gewünscht wird [9]
- Durchführung von Rehabilitationsmaßnahmen in auf die Altersgruppe spezialisierten Einrichtungen.

Nicht hilfreich sind überprotektives, überkontrollierendes Verhalten und eine schematische Behandlung als „Kinder“ oder „unreife Erwachsene“.

8 Langzeitfolgen der Therapie und Zweiterkrankungen

Überlebende von Krebserkrankungen im Alter von 15-39 Jahren haben ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Langzeitfolgen. Im Vergleich zu ihren Geschwistern leiden Patienten 30 Jahre nach Therapie einer Tumorerkrankung in der Kindheit oder Adoleszenz achtmal so häufig an Komorbiditäten [36]. Dabei spielt sowohl das Alter zum Zeitpunkt der Diagnose als auch die Art der Behandlung eine wesentliche Rolle und wird von Lebensgewohnheiten, Begleiterkrankungen und familiären Risikofaktoren beeinflusst. Im Gegensatz zu Kindern oder älteren Menschen haben Heranwachsende und junge Erwachsene ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von kardialen Toxizitäten, pulmonalen Komplikationen, Sekundärmalignomen sowie psychosozialen Schwierigkeiten [51]. Zudem neigen sie im Vergleich zu nicht erkrankten Gleichaltrigen häufiger zu gesundheitsschädlichen Verhaltensweisen mit Übergewicht und Nikotinabusus [43].

8.1 Fertilität

Häufige Folgen medikamentöser Tumortherapie können eine Einschränkung der Ovarialfunktion bis zu ovariellem Versagen (POF – Premature Ovarian Failure) bei Frauen und eine Azoospermie bei Männern sein. Auch die Strahlentherapie des kleinen Beckens bei Frauen, der Hoden und des Schädels beeinträchtigen die Fertilität. Risikofaktoren für eine permanente Infertilität sind [5, 25, 31]

- Alter zum Zeitpunkt der Therapie
- Art der Therapie: Bestrahlung, Chemotherapie
- Intensität der Therapie und kumulative Dosis

Die Information über das Risiko der Infertilität muss bei Heranwachsenden und jungen Erwachsenen Bestandteil des Aufklärungsgesprächs sein.

8.1.1 Frauen

In Abhängigkeit von den verwendeten Medikamenten bzw. einer Bestrahlung des Beckens kann es unter bzw. kurz nach der Therapie zum akuten Versagen der ovariellen Funktion (Acute Ovarian Failure) kommen oder zum frühzeitigen Eintritt der Menopause (Premature Ovarian Failure) nach einer Zeit der scheinbar ungestörten Ovarialfunktion. Die Menstruationsanamnese ist ein unzuverlässiger klinischer Parameter. Am besten geeignet zur Bestimmung des ovariellen Follikelpools ist die Serumbestimmung des Anti-Müller Hormons (AMH) [46] und des FSH-Wertes. Es

gibt allerdings keine Möglichkeit, mittels des AMH Wertes oder anderer Serum-Hormonwerte sichere Aussagen zur Fertilität zu machen.

Inzwischen stehen verschiedene fertilitätserhaltende Maßnahmen zur Verfügung. Die Wahl der geeigneten Methode ist abhängig von

- Art der onkologischen Therapie
- Zeitfenster bis zum erforderlichen Beginn der onkologischen Therapie
- Wahrscheinlichkeit für ovarielle Metastasierung
- Partnerstatus
- Alter
- Patientenwunsch
- Kosten

In Deutschland, Österreich und der Schweiz hat sich seit 2006 ein Netzwerk für fertilitätsprotektive Maßnahmen unter Chemo- und Strahlentherapie etabliert [25]. Patientinnen mit prospektivem Kinderwunsch sollen vor Einleitung der onkologischen Therapie einem reproduktionsmedizinischen Zentrum mit Erfahrungen auf diesem Gebiet vorgestellt werden.

8.1.1.1 Ovariopexie

Die Follikel sind hoch strahlensensitiv. Bei einer geplanten Bestrahlung des kleinen Beckens unter Einschluss der Ovarien kann deren Funktion durch chirurgische Verlagerung nach kranio-lateral, d. h. aus dem Strahlenfeld, geschützt werden. Wenn möglich, sollte die Ovariopexie minimal invasiv als Laparoskopie durchgeführt werden oder im Rahmen einer offenen Tumorektomie. Aufgrund der Streustrahlung kann die Kombination dieser Maßnahme mit der Entnahme von Ovargewebe zur Kryokonservierung erwogen werden.

Bei kombinierter Radiochemotherapie ist das zusätzliche Schädigungsrisiko durch die geplanten Zytostatika bei der Entscheidung zu berücksichtigen.

In einer Metaanalyse konnte gezeigt werden, dass die ovarielle Funktion nach diesem Verfahren bei 88,6% der Patientinnen erhalten blieb [6].

8.1.1.2 Kryokonservierung von fertilisierten und unfertilisierten Oozyten

Nach hormoneller Stimulation werden Eizellen mittels vaginaler Follikelpunktion gewonnen. Bei Patientinnen mit festem Partner besteht die Möglichkeit der IVF oder intrazytoplasmatischen Spermieninjektion (ICSI) mit Kryokonservierung befruchteter Eizellen, allerdings können die befruchteten Eizellen später nur mit dem Einverständnis beider Partner zurückgegeben werden. Eine Alternative ist die Kryokonservierung von nicht fertilisierten Oozyten. Mit Einführung neuer Einfriertechniken ist die Kryokonservierung unbefruchteter Eizellen fast so effektiv wie die von fertilisierten Oozyten möglich. Die Überlebensrate unfertilisierter Oozyten liegt bei der Vitrifikation (ultraschnelles Einfrieren) bei nahezu 100% [35].

Der Zeitbedarf für die hormonelle Stimulation beträgt etwa 14 Tage, die Stimulation kann mittels neuer Stimulationsprotokolle zyklusunabhängig begonnen werden [26, 48]. Das Auftreten eines ovariellen Überstimulationssyndroms (= OHSS) mit einer notwendigen Verschiebung des Beginns der Chemotherapie ist selten. Diese Methode eignet sich nicht für präpubertäre Mädchen oder für Frauen mit Östrogenempfindlichen malignen Erkrankungen, z. B. Mamma- oder

Endometriumkarzinom. In solchen Fällen könnte die In-vitro-Reifung von unreifen Oozyten (IVM) eine Option sein.

8.1.1.3 Kryokonservierung von Ovarialgewebe

Die Entnahme von ovariellen Gewebe und anschließende Kryokonservierung stellt eine vielversprechende Methode der Fertilitätsprotektion dar [29]. Die Gewinnung des ovariellen Gewebes kann minimal invasiv im Rahmen einer Laparoskopie durch unilaterale Ovarektomie oder eine partielle Ovarektomie erfolgen. Die Menge des zu entnehmenden Gewebes richtet sich dabei nach der Wahrscheinlichkeit des Verlustes aller Eizellen. Nach Entnahme wird das Gewebe direkt eingefroren oder in speziellen Transportbehältern in ein Zentrum mit angeschlossener Kryobank überführt [12].

Die Kryokonservierung und Transplantation von Ovarialgewebe befindet sich noch in der Entwicklungsphase. Die Erfahrungen nehmen zu, die Techniken werden weiter entwickelt und verbessert. Mittlerweile hat die Fertilitätserhaltung mit Hilfe dieser Methode die Grenze von einem rein experimentellen Ansatz hin zu einer realistischen Chance für die Patientinnen nach Therapie der onkologischen Erkrankung und dadurch bedingter Sterilität überschritten. Die Kryokonservierung von Ovarialgewebe kann daher jeder Krebspatientin in reproduktivem Alter nach entsprechender Beratung angeboten werden. Auch Patientinnen mit hämatologischen Erkrankungen und einem erhöhten Risiko für ovarielle Metastasierung sollte die Kryokonservierung von Ovarialgewebe angeboten werden. Diese Patientinnen können von den zukünftig erwarteten Fortschritten auf dem Gebiet der In-vitro-Kultivierung oder Xenotransplantation profitieren [20].

Aufgrund der mit dem Alter abnehmenden Follikeldichte im Ovar wird diese fertilitätsprotektive Technik nur bei Frauen bis zu einem Alter von 35-38 Jahren empfohlen. Der Zeitbedarf beträgt 2 Tage und die Maßnahme ist partnerunabhängig. Bedenken bestehen jedoch hinsichtlich der potentiellen Reübertragung von malignen Zellen, insbesondere bei Leukämiepatienten. In 1,3% (5/391) der Fälle waren im Ovargewebe von Patientinnen mit hämatologischen Neoplasien vor der Kryokonservierung lichtmikroskopisch maligne Zellen nachweisbar [13].

Einer weiteren Studie zufolge konnte in allen Patientinnen (n=5) 12-20 Wochen nach der Transplantation eine zeitweise Erholung der ovariellen Funktion nachgewiesen werden. [24], was insbesondere auch die endokrinologische Situation der Patientin verbessert. Weltweit sind bereits Berichte von über 42 Schwangerschaften nach Kryokonservierung und orthotoper Autotransplantation der kortikalen Eierstockgewebe publiziert worden. Diese Methode ist besonders geeignet für jüngere Patientinnen, bei denen eine hohe Follikeldichte zu erwarten ist.

Die Retransplantation sollte frühestens zwei Jahre nach Behandlungsabschluss in enger Abstimmung mit den behandelnden Onkologen erfolgen.

8.1.1.4 GnRH Analoga

Die Applikation eines Gonadotropin-Releasing-Hormon-Agonisten (GnRH-Agonisten) vor Beginn der Chemotherapie soll zu einer verminderten Zellteilungsaktivität im Ovar führen und dies wiederum zu einer verminderten Chemosensitivität im Ovar während der Chemotherapie. Die Ergebnisse einer aktuellen Metaanalyse zeigten eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für das Nicht-eintreten eines prämaturnen ovariellen Versagens sowie das Auftreten spontaner Ovulationen nach Applikation von GnRH-Agonisten [4]. Die Daten der randomisierten Prevention-of-Menopause-Induced-by-Chemotherapy (PROMISE)-GIM6-Studie zeigte bei 25,9% der Patientinnen ohne begleitende Applikation eines GnRH-Agonisten ein Jahr nach Beendigung der Chemothera-

pie eine sekundäre Amenorrhö mit postmenopausalen FSH-Werten. In der GnRH-Agonistengruppe war dies nur bei 8,9% der Patientinnen der Fall ($p > 0,001$) [11].

Es wird kritisch diskutiert, ob eine Suppression der hypophysären Funktion bei Patientinnen mit bei Hormonrezeptor-positivem Mammakarzinom zu einer Reduktion der Ansprechbarkeit der Tumorzellen auf die zytostatische Therapie führt. Da die Frage noch nicht mit Sicherheit beantwortet werden kann, sollte dies in die individuelle Nutzen-Risiko-Beurteilung bei Hormonrezeptor-positiven Tumoren einbezogen werden.

Bei Strahlentherapie sind GnRH Analoga nicht protektiv wirksam. Diese Methode ist nicht für präpubertäre Mädchen geeignet.

Nebenwirkungen der GnRH Analoga können klimakterische Beschwerden sein. Eine Behandlung über die Dauer von 6 Monaten oder länger kann zu einer Reduktion der Knochenmasse führen.

8.1.2 Männer

Transiente Infertilität ist eine häufige Nebenwirkung onkologischer Therapie bei Männern. Sie kann bis zu 2 Jahre nach Therapieende persistieren, in Abhängigkeit von der Art der Behandlung auch irreversibel sein. Messparameter im Ejakulat sind Spermienkonzentration, -motilität und -morphologie.

Allerdings geben die Ergebnisse des Spermioграмms nur Anhaltspunkte für die Fertilität der Patienten. Dies ist bei der Beratung über Verhütungsmaßnahmen zu berücksichtigen.

8.1.2.1 Kryokonservierung von Spermien

Die Kryokonservierung von durch Masturbation gewonnenen Spermien ist eine sichere und etablierte Methode [25, 27]. Sie wird vor Beginn der Chemo- oder Strahlentherapie durchgeführt. Eine optimale Ausbeute wird nach sexueller Abstinenz über mindestens 48 Stunden erzielt. Erfolgreiche Befruchtungen sind nach Kryokonservierung der Spermien über weit mehr als 10 Jahre möglich.

Falls Masturbation oder Ejakulation nicht möglich sind, besteht die Möglichkeit der Spermienengewinnung durch eine Hodenbiopsie.

Die Kryokonservierung des Ejakulats ist das Mittel der Wahl zur Fertilitätskonservierung bei Männern. Diese sollte bei Erwachsenen und pubertierten Patienten mit einem Hodenvolumen ab 10-12 ml vor Beginn der onkologischen Therapie in Betracht gezogen werden [22].

Bei späterem Kinderwunsch kann diese Reserve in Rahmen der assistierten Reproduktion eingesetzt werden. Diese Methode bietet aber nicht die Möglichkeit, den erlittenen Hodendefekt zu heilen. Für heranwachsende Jungen am Beginn der Pubertät bietet sich die Möglichkeit, durch Extraktion aus Hodenbiopsaten oder durch Elektroejakulation Keimzellen für die Kryokonservierung zu gewinnen [30]. Beide Methoden stellen jedoch einen invasiven Eingriff und eine nicht zu unterschätzende psychologische Herausforderung für junge Patienten dar.

8.2 Zweitneoplasien

Patienten mit der Erstdiagnose einer Krebserkrankung im Alter zwischen 18 – 39 Jahren haben insgesamt ein 2 – 3-fach erhöhtes Risiko für eine Zweitneoplasie [10]. Das Muster der Zweitneoplasien ist vor allem abhängig von der Art der Ersterkrankung und deren Therapie. Dominierende Ursache sind gemeinsame prädisponierende Faktoren, z. B. genetisch oder toxisch: Das

relativ höchste Risiko für Patienten mit Mammakarzinom oder Hodentumoren ist eine kontralaterale Zweitneoplasie.

Bestandteile der onkologischen Therapie wie Bestrahlung oder bestimmte Substanzen der Chemotherapie haben selbst mutagenes Potential. Das höchste Risiko besteht bei kombinierter oder sequentieller Radiochemotherapie und / oder Hochdosistherapien. Distinkte Zweitneoplasien sind das Mammakarzinom bei Patientinnen mit Z. n. Mediastinalbestrahlung vor dem 30. Lebensjahr [10] oder das Schilddrüsenkarzinom bei Z. n. Zervikalbestrahlung vor dem 20. Lebensjahr [10]. Der relative Anteil iatrogenen Zweitneoplasien ist gering [10].

Allgemein gültige Konzepte im Sinne von Nachsorge = Vorsorge gibt es bisher für Heranwachsende und junge Erwachsene nicht. Individuelle Konzepte für Prävention und Früherkennung von Zweitneoplasien orientieren sich an der jeweiligen Erstdiagnose.

8.3 Weitere Spätfolgen

Vor allem die medikamentöse Therapie und die Bestrahlung, aber auch Operationen, können langfristig endokrine, kardiovaskuläre, pulmonale und andere somatische Funktionen beeinträchtigen. Eine Übersicht über häufige Spätfolgen und therapiebedingte Risikofaktoren liefert [Tabelle 4](#). Die Folgen sind nicht spezifisch für Heranwachsende und junge Erwachsene, führen aber gerade bei diesen Patienten zu erheblicher Morbidität und Beeinträchtigung der Lebensqualität. Aufgrund fehlender kontrollierter Studien muss die Beratung, Diagnostik und Therapie risikoadaptiert auf individueller Basis erfolgen. Nach Abschluss der Behandlung empfiehlt sich die Erstellung eines zusammenfassenden Berichtes über die gesamte verabreichte Therapie, das Therapieansprechen und etwaige Komplikationen. Dieser Bericht soll dem Patienten mit entsprechenden Empfehlungen zur Langzeitnachsorge ausgehändigt werden.

Tabelle 4: Häufige Spätfolgen und therapiebedingte Risikofaktoren

| | Erkrankungen und therapiebedingte Risikofaktoren |
|------------------------------|---|
| Kardiovaskuläre Erkrankungen | KHK: z.B.: Ganzkörperbestrahlung, Mediastinal- oder Thoraxbestrahlung mit >20Gy Herzklappenerkrankungen/Kardiomyopathie: z.B.: kumulative Anthrazyklindosis >300mg/m ² , Lungenbestrahlung >30Gy, |
| Pulmonale Erkrankungen | Lungenfibrose: z.B.: Thoraxbestrahlung >15Gy, Ganzkörperbestrahlung, Bleomycin >400U/m ² , Kombination von Thoraxbestrahlung und Chemotherapie (Bleomycin, Busulfan >500mg, Carmustin >600mg/m ²) |
| Endokrine Funktionsstörungen | Hypothyreose: z.B.: Schilddrüse lag mit im Bestrahlungsfeld, zentrale Hypothyreose nach Bestrahlung der Hypothalamus-Hypophysen-Achse Hypogonadismus: z.B.: nach Bestrahlung der Hypothalamus-Hypophysen-Achse, Ganzkörperbestrahlung, Abdomen-/Beckenbestrahlung, Therapie mit Alkylanzien Defizit an Wachstumshormon: z.B.: Bestrahlung der Hypothalamus-Hypophysen-Achse mit >18Gy |
| Knochenstoffwechsel | Osteoporose Aseptische Knochennekrosen oft in Zusammenhang mit prolongierter und/oder hochdosierter Steroidtherapie |
| Renale Erkrankungen | Niereninsuffizienz: z.B.: Bestrahlung >10 Gy, Kombination von Bestrahlung und nephrotoxischen Medikamenten (z.B. Cisplatin, Ifosfamid, Aminoglykoside, Amphotericin, Calcineurininhibitoren) |
| Zweitneoplasien | Myelodysplastisches Syndrom/akute myeloische Leukämie: z.B.: Alkylanzien, Cisplatin, Anthrazykline Schilddrüsenkarzinom: z.B.: Schilddrüse lag mit im Bestrahlungsfeld Mammakarzinom: z.B.: Thoraxbestrahlung > 20Gy vor dem 30. Lebensjahr Kolorektales Karzinom: z.B.: Abdomen- u./od. Beckenbestrahlung >30Gy Blasenkarzinom: z.B.: Cyclophosphamid >3g/m ² , Beckenbestrahlung >30Gy |

Neben den Vorsorgeuntersuchungen im Rahmen der Langzeitnachsorge sind Empfehlungen für supportivmedizinische Maßnahmen in speziellen Patientengruppen (z.B. Auffrischung der Impfungen) zu beachten.

9 Rehabilitation

Die onkologische Therapie kann zu Folgestörungen unterschiedlichen Schweregrades führen. Wichtigste Ziele rehabilitativer Maßnahmen sind die Überwindung körperlicher Einschränkungen, die Förderung der Krankheitsverarbeitung, Reintegration in das gesellschaftliche und berufliche Leben [33].

Die Patienten sollen über die Möglichkeiten ambulanter und stationärer Rehabilitationsmaßnahmen sowie weiterer Ansprüche, die sich aus dem Sozialrecht ergeben, frühzeitig informiert werden. Hinsichtlich der Rehabilitationsklinik sollen die Wünsche der Patienten berücksichtigt werden (§9 SGB IX). Für Heranwachsende und junge Erwachsene wird die Rehabilitation in Einrichtungen empfohlen, die auf die besonderen Bedürfnisse dieser Patientengruppe spezialisiert sind.

Ein besonderes Beratungsangebot für rehabilitative Maßnahmen und sozialmedizinische Unterstützung bietet die Stiftung für Junge Erwachsene mit Krebs [<https://www.junge-erwachsene-mit-krebs.de>].

10 Literatur

1. Anders CK, Fan C, Parker et al.: Breast carcinomas arising at a young age: unique biology or a surrogate for aggressive intrinsic subtypes. *J Clin Oncol* 29: e18-e20, 2011. DOI:10.1200/JCO.2010.28.9199
2. Arndt V, Merx H, Stürmer T et al.: Age-specific detriments to quality of life among breast cancer patients one year after diagnosis. *Eur J Cancer* 40:673-680, 2003. DOI:10.1016/j.ejca.2003.12.007
3. Arndt, V, Merx H, Stegmaier C et al.: Quality of life in patients with colorectal cancer 1 year after diagnosis compared with the general population: a population-based study. *J Clin Oncol* 22:4829-4836, 2004. DOI:10.1200/JCO.2004.02.018
4. Bedaiwy MA et al. Gonadotropin-releasing hormone analog cotreatment for preservation of ovarian function during gonadotoxic chemotherapy: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril* 95:906-914, 2011. DOI:10.1016/j.fertnstert.2010.11.017
5. Behringer K, Breuer K, Reineke T et al. for the German Hodgkin's Lymphoma Study Group: Secondary amenorrhea after Hodgkin's lymphoma is influenced by age at treatment, stage of disease, chemotherapy regimen, and the use of oral contraceptives during therapy: a report from the German Hodgkin's Lymphoma Study Group. *J Clin Oncol* 23: 7555-7564, 2005. DOI:10.1200/JCO.2005.08.138
6. Bisharah M, Tulandi T: Laparoscopic preservation of ovarian function: an underused procedure. *Am J Obstet Gynecol* 188:367-370, 2003. DOI:10.1067/mob.2003.38
7. Bleyer A, Barr R, Hayes-Lattin B et al.: The distinctive biology of cancer in adolescents and young adults. *Nat Rev Cancer* 8:288-298, 2008. DOI:10.1038/nrc2349
8. Butow P, Palmer S, Pai A et al.: Review of adherence-related issues in adolescents and young adults with cancer. *J Clin Oncol* 28:4800-4809, 2010. DOI:10.1200/JCO.2009.22.2802
9. Coccia PF, Altman J, Bhatia S et al.: Adolescents and young adult oncology. Clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 10:1112-1150, 2012. <http://www.jnccn.org/content/10/9/1112.long>
10. Curtis RE, Freedman DM, Ron E et al.: New malignancies among cancer survivors. SEER Cancer Registries, 1973 - 2000. National Cancer Institute, NIH, Publ. No. 05-5302, Bethesda, MD, 2006.

11. Del Mastro L, Boni L, Michelotti A et al.: Effect of the gonadotropin-releasing hormone analogue triptorelin on the occurrence of chemotherapy-induced early menopause in premenopausal women with breast cancer: a randomized trial. *JAMA* 306:269-276, 2011. DOI:10.1001/jama.2011.991
12. Dittrich R, Lotz L, Keck G et al.: Live birth after ovarian tissue autotransplantation following overnight transplantation before cryopreservation. *Fertil Steril* 97:387-390, 2012. DOI:10.1016/j.fertnstert.2011.11.047
13. Dolmans MM, Jadoul P, Gilliaux S et al.: A review of 15 years of ovarian tissue bank activities. *J Assist Reprod Genet* 30:305-314, 2013. DOI:10.1007/s10815-013-9952-x
14. Dörffel W, Riepenhausen M, Lüders H et al.: Secondary malignancies following treatment for Hodgkin's lymphoma in childhood and adolescence. *Dtsch Arztebl Int* 112:320-327, 2015. DOI:10.3238/arztebl.2015.0320
15. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. Atlas der Krebsinzidenz und -mortalität in Deutschland (GEKID-Atlas). Datenlieferung: Dezember 2011, Lübeck, 2013. Verfügbar über: <http://www.gekid.de>
16. Giuliano AP, Palefsky JM, Goldstone S et al.: Efficacy of quadrivalent HPV vaccine against HPV infection and disease in males. *N Engl J Med* 364:401-411, 2011. DOI:10.1056/NEJMoa0909537
17. Harrison et al. Cytogenetics of pediatric and adolescents acute lymphoblastic leukemia. *Br J Hematol* 144, 147-156, 2009. DOI:10.1111/j.1365-2141.2008.07417.x
18. Hayes-Lattin B, Mathews-Bradshaw B, Siegel S: Adolescent and young adult oncology training for health professionals: a position statement. *J Clin Oncol* 28:4848-4861, 2010. DOI:10.1200/JCO.2010.30.5508
19. Hilgendorf I, Freund M, Kropp P et al.: Onkologische Erkrankungen bei Jugendlichen und jungen Erwachsenen – Zahlen aus dem Klinischen Krebsregister Rostock als Arbeitsgrundlage für eine interdisziplinäre Herausforderung. *Tumordiagnostik und Therapie* 32:85-92, 2011. DOI:10.1055/s-0029-1246000
20. Isachenko V, Isachenko E, Weiss JM et al.: Cryopreservation of human ovarian tissue for anti-cancer treatment: Comparison of vitrification and conventional freezing. *Cryo Letters* 2009; 30: 449-454, 2009. <http://www.ingentaconnect.com/content/cryo/cryo/2009/00000030/00000006/art00007?token=004f127b3539412f415d7655257070237b607a386a76253048296a7c2849266d656ce064f2ce5c0>
21. Jaglowski SM, Linden E, Termühlen et al.: Lymphoma in adolescents and young adults. *Semin Oncol* 36:381-418, 2009. DOI:10.1053/j.seminoncol.2009.07.009
22. Kamischke A, Jürgens H, Hertle L et al.: Cryopreservation of sperm from adolescents and adults with malignancies. *J Androl* 2004; 25:586-92, 2004. DOI:10.1002/j.1939-4640.2004.tb02829.x
23. Kato PM, Cole SW, Bradlyn AS et al.: A video game improves behavioral outcomes in adolescents and young adults with cancer: a randomized trial. *Pediatrics* 122:e305-3217, 2008. DOI:10.1542/peds.2007-3134
24. Kim SS: Assessment of long term endocrine function after transplantation of frozen-thawed human ovarian tissue to the heterotopic site: 10 year longitudinal follow-up study. *J Assist Reprod Genet* 29:489-93, 2012. DOI:10.1007/s10815-012-9757-3
25. Lawrenz B, von Wolff M: FertiPROTEKT-Netzwerk für fertilitätsprotektive Maßnahmen bei Chemo- und Strahlentherapie. *Journal für Reproduktionsmedizin und Endokrinologie* 7:147-150, 2010. <http://www.kup.at/kup/pdf/9068.pdf>

26. Lawrenz B, Jauckus J, Kupka M, et al.: Efficacy and safety of ovarian stimulation before chemotherapy in 205 cases. *Fertil Steril* 94:2871-2873, 2010. [DOI:10.1016/j.fertnstert.2010.06.054](https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2010.06.054)
27. Levine, J, Canada A, Stern CJ: Fertility preservation in adolescents and young adults with cancer. *J Clin Oncol* 28:4831-4841,2010. [DOI:10.1200/JCO.2009.22.8312](https://doi.org/10.1200/JCO.2009.22.8312)
28. Luetjens CM, Stukenborg JB, Nieschlag E et al.: Complete Spermatogenesis in orthotopic but not in ectopic transplants of autologously grafted marmoset testicular tissue. *Endocrinology* 149:1736-1747, 2008. [DOI:10.1210/en.2007-1325](https://doi.org/10.1210/en.2007-1325)
29. Merckaert I, Libert Y, Messin S et al.: Cancer patients' desire for psychological support: prevalence and implications for screening patients' psychological needs. *Psychooncology*. 19:141-149, 2010. [DOI:10.1002/pon.1568](https://doi.org/10.1002/pon.1568)
30. Meseguer M, Garrido N, Remohi J et al.: Testicular sperm extraction (TESE) and ICSI in patients with permanent azoospermia after chemotherapy. *Hum Reprod* 18:1281-1285., 2003. [DOI:10.1093/humrep/deg260](https://doi.org/10.1093/humrep/deg260)
31. Metzger ML, Meacham MR, Patterson B et al.: Female reproductive health after childhood, adolescent, and young adult cancers: guidelines for the assessment and management of female reproductive complications. *J Clin Oncol* 31:1239-1247, 2013. [DOI:10.1200/JCO.2012.43.5511](https://doi.org/10.1200/JCO.2012.43.5511)
32. Morgan S, Davies S, Palmer S et al.: Sex, drugs and rock'n roll: caring for adolescents and young adults with cancer. *J Clin Oncol* 28:4825-4830, 2010. [DOI:10.1200/JCO.2009.22.5474](https://doi.org/10.1200/JCO.2009.22.5474)
33. Mumm A, Willenbacher W, Weis J et al.: Rehabilitation nach Hochdosischemotherapie und allogener KMT. In: Schmoll et al.: *Internistische Onkologie*, 5. Auflage, 2011
34. Munoz N, Bosch FX, de Sanjosé S et al.: Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med* 348:518-527, 2003. [DOI:10.1056/NEJMoa021641](https://doi.org/10.1056/NEJMoa021641)
35. Nagy ZP, Chang CC, Shapiro DB et al.: The efficacy and safety of human oocyte vitrification. *Semin Reprod Med* 27:450-455, 2009. [DOI:10.1055/s-0029-1241054](https://doi.org/10.1055/s-0029-1241054)
36. Oeffinger KC, Mertens AC, Sklar CA et al.: Chronic health conditions in adult survivors of childhood cancer. *N Engl J Med* 355:1572-1582, 2006. [DOI:10.1056/NEJMsa060185](https://doi.org/10.1056/NEJMsa060185)
37. Pearce S: Policy and practice in teenage and young adult cancer care in England: looking to the future. *Eur J Oncol Nurs*. 2009; 13: 149-153, 2009. [DOI:10.1016/j.ejon.2009.05.003](https://doi.org/10.1016/j.ejon.2009.05.003)
38. Petrosky E, Bocchini JA Jr, Hariri S et al. for the Centers for Disease Control and Prevention: Use of 9-Valent Human Papillomavirus vaccine: Updated HPV Vaccination Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 64:300-304, 2015. <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm6411a3.htm>
39. Sawyer SM, Drew S, Yea MS et al.: Adolescents with a chronic condition: challenges living, challenges treating. *Lancet* 369:1481-1489, 2007. [DOI:10.1016/S0140-6736\(07\)60370-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)60370-5)
40. Schellong G, Riepenhausen M, Ehlert K et al.: Breast cancer in young women after treatment for Hodgkin's disease during childhood or adolescence – an observational study with up to 33-year follow-up. *Dtsch Ärztebl Int* 111:3-9, 2014. [DOI:10.3238/arztebl.2014.0003](https://doi.org/10.3238/arztebl.2014.0003)
41. Sender L, Zabokrtsky KB: Adolescent and young adult patients with cancer: A milieu of unique features. *Nat Rev Clin Oncol* 12:465-480, 2015. [DOI:10.1038/nrclinonc.2015.92](https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2015.92)
42. Swerdlow AJ, Higgins CD, Smith P et al.: Second cancer risk after chemotherapy for Hodgkin's lymphoma: a collaborative British cohort study. *J Clin Oncol* 29:4096-4104, 2011. [DOI:10.1200/JCO.2011.34.8268](https://doi.org/10.1200/JCO.2011.34.8268)

43. Tai E, Buchanan N, Townsend J et al.: Health status of adolescent and young adult cancer survivors. *Cancer* 118:4884-4891, 2012. DOI:10.1002/cncr.27445
44. Treadgold CL, Kuperberg A: Been there, done that, wrote the blog: the choices and challenges of supporting adolescents and young adults with cancer. *J Clin Oncol* 28:4842-4849, 2010. DOI:10.1200/JCO.2009.23.0516
45. Tricoli JV, Seibel NL, Blair DG et al.: Unique characteristics of adolescent and young adult acute lymphoblastic leukemia, breast cancer, and colon cancer. *J. Natl Cancer Inst* 103, 628-635, 2011. DOI:10.1093/jnci/djr094
46. Tricot S, Decanter C, Salleron J et al.: Evaluation of chemotherapy-induced ovarian failure by sequential Anti-Müllerian Hormone Dosage. *Blood* 116 (ASH Abstract 3813), 2010.
47. Veal GJ, Hartford CM, Stewart CF: Clinical pharmacology in the adolescent oncology patient. *J Clin Oncol* 28, 4790-99, 2010. DOI:10.1200/JCO.2010.28.3473
48. von Wolff M, Thaler C, Frambach T et al.: Ovarian stimulation to cryopreserve fertilized oocytes in cancer patients can be started in the luteal phase. *Fertil Steril* 92:1360-1365, 2009. DOI:10.1016/j.fertnstert.2008.08.011
49. Vos MS, de Haes JC: Denial in cancer patients, an explorative review. *Psychooncology* 16:12-25, 2007. DOI:10.1002/pon.1051
50. Windebank KP, Spinetta JJ: Do as I say or die: compliance in adolescents and young adults with cancer. *Pediatr Blood Cancer* 50(5 Suppl):1099-1100, 2008. DOI:10.1002/pbc.21460
51. Woodward E, Jessop M, Galser A, Stark D: Late effects in survivors of teenage and young adult cancer:dose age matter? *Ann Oncol* 22:2561-2568, 2011. DOI:10.1093/annonc/mdr044
52. Zebrack B, Isaackson S: Psychosocial care of adolescent and young adult patients with cancer and survivors. *J Clin Oncol* 30:1221-1226, 2012. DOI:10.1200/JCO.2011.39.5467

11 Links

Stiftung für Junge Erwachsene mit Krebs, <https://www.junge-erwachsene-mit-krebs.de/>

12 Anschriften der Verfasser

apl. Prof. Dr. med. Inken Hilgendorf

Universitätsklinikum Jena
 KIM II
 Abt. für Hämatologie und Internistische Onkologie
 Am Klinikum 1
 07747 Jena
inken.hilgendorf@med.uni-jena.de

Prof. Dr. med. Peter Borchmann

Uniklinik Köln
 Klinik I für Innere Medizin
 Kerpener Str. 62
 50937 Köln
peter.borchmann@uk-koeln.de

Prof. Dr. Jutta Engel

Institut für Medizinische Informationsverarbeitung, Biometrie und Epidemiologie
Ludwig-Maximilian-Universität München
Marchioninstr. 15
81377 München
engel@ibe.med.uni-muenchen.de

Dr. med. Pia Heußner

Klinikum Garmisch-Partenkirchen
Onkologisches Zentrum Oberland
Prof.-Küntscher-Str. 8
82418 Murnau
pia.heussner@klinikum-gap.de

Prof. Dr. med. Alexander Katalinic

Uniklinikum Schleswig-Holstein
Institut f. Krebsepidemiologie e. V.
Campus Lübeck
Ratzeburger Allee 160
23538 Lübeck
sekretariat-sozialmedizin@uksh.de

Prof. Dr. med. Andreas Neubauer

Universitätsklinikum Gießen und Marburg
Hämatologie, Onkologie u. Immunologie
Baldinger Str.
35043 Marburg
neubauer@staff.uni-marburg.de

Prof. Dr. Gohar Rahimi

Universität zu Köln
Klinik und Poliklinik für Gynäkologie und Geburtshilfe
Kerpener Str. 62
50924 Köln
gohar.rahimi@uk-koeln.de

PD Dr. med. Wolfgang Willenbacher

Universitätsklinikum Innsbruck
Innere Med. V
Hämato-Onkologie
Anichstr. 35
A-6020 Innsbruck
wolfgang.willenbacher@tirol-kliniken.at

Prof. Dr. med. Bernhard Wörmann

Amb. Gesundheitszentrum der Charité
Campus Virchow-Klinikum
Med. Klinik m.S. Hämatologie & Onkologie
Augustenburger Platz 1
13344 Berlin
bernhard.woermann@charite.de

13 Erklärung zu möglichen Interessenkonflikten

nach den Regeln der DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie und den Empfehlungen der AWMF (Version vom 23. April 2010) und internationalen Empfehlungen.