

Klinefelter-Syndrom und Krebs

Leitlinie

Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen

Herausgeber

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und
Medizinische Onkologie e.V.
Alexanderplatz 1
10178 Berlin

Geschäftsführender Vorsitzender: Prof. Dr. med. Michael Hallek

Telefon: +49 (0)30 27 87 60 89 - 0
Telefax: +49 (0)30 27 87 60 89 - 18

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 Einleitung	2
3 Allgemeines Krebsrisiko	2
4 Viriles Mammakarzinom	3
4.1 Häufigkeit	3
4.2 Klinisches Bild	3
4.3 Vorbeugung und Frühdiagnostik	3
4.4 Diagnostik.....	3
4.5 Therapie.....	4
4.6 Prognose	4
5 Extragonadaler Keimzelltumor	4
5.1 Häufigkeit	4
5.2 Klinisches Bild	4
5.3 Diagnostik.....	4
5.4 Therapie.....	5
5.5 Prognose	5
6 Hämatologische Neoplasien	5
6.1 Leukämien	5
6.2 Non-Hodgkin Lymphome.....	5
7 Lungenkarzinom	6
7.1 Häufigkeit	6
7.2 Vorbeugung und Frühdiagnostik	6
7.3 Diagnostik und Therapie.....	6
8 Prostatakarzinom	6
8.1 Häufigkeit	6
8.2 Vorbeugung und Frühdiagnostik	7
8.3 Einfluss weiterer chromosomaler Aberrationen aus das Krebsrisiko	7
9 Literatur	7
14 Links	9
15 Anschriften der Verfasser	9
16 Erklärung zu möglichen Interessenkonflikten	10

Klinefelter-Syndrom und Krebs

Stand: Dezember 2011

Erstellung der Leitlinie:

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

Autoren: Bernhard Wörmann, Simone Heidemann, Sabine Kliesch, Franz Schorpp, Lothar Weißbach

1 Zusammenfassung

- Männer mit Klinefelter-Syndrom haben kein erhöhtes Gesamtrisiko für Krebserkrankungen.
- Gehäuft treten jedoch das virile Mammakarzinom und extragonadale, meist im Mediastinum lokalisierte Keimzelltumore auf. Mammakarzinome treten eher bei älteren Männern, Keimzelltumore meistens vor dem 30. Lebensjahr auf.
- Die Daten zu erhöhter Inzidenz bzw. Mortalität bei hämatologischen Neoplasien und bei Lungenkarzinom sind nicht eindeutig.
- Das Risiko für ein Prostatakarzinom ist erniedrigt.

2 Einleitung

Das Klinefelter-Syndrom wurde erstmals 1942 beschrieben [1]. Es betrifft etwa 1/600 Männern und gehört damit zu den häufigen genetischen Syndromen. Ursache ist mindestens ein zusätzliches X-Chromosom [2, 3]. Übereinstimmendes klinisches Symptom ist das deutlich reduzierte Volumen der Hoden mit Azoospermie. Andere Symptome sind variabel ausgeprägt. Testosteron ist niedrig oder niedrig normal, die Gonadotropinspiegel (LH, FSH) sind erhöht.

In zahlreichen Publikationen wurde über eine Assoziation zwischen Klinefelter-Syndrom und malignen Erkrankungen berichtet. Dies führt zu Ängsten bei den Betroffenen. Dieser Artikel fasst die aktuellen Kenntnisse über Krebsrisiko, Symptomatik und Therapie maligner Erkrankungen beim Klinefelter-Syndrom zusammen.

3 Allgemeines Krebsrisiko

Es liegen viele Fallberichte, aber nur wenige epidemiologische Studien, über das Krebsrisiko beim Klinefelter-Syndrom vor [4, 8]. In keiner Studie fand sich ein erhöhtes Gesamtrisiko für Krebserkrankungen bei Männern mit Klinefelter-Syndrom. Zwei seltene Malignome treten allerdings gehäuft auf:

- viriles Mammakarzinom
- extragonadaler Keimzelltumor

Dazu kommen Berichte über Auffälligkeiten in Inzidenz und / oder Mortalität bei folgenden Entitäten:

- Lymphome und Leukämie
- Lungenkarzinom
- Prostatakarzinom

Zur Mortalität liegen aktuelle Auswertungen von Registerdaten aus Dänemark und Großbritannien vor. Die Gesamtmortalität von Männern mit Klinefelter-Syndrom ist signifikant erhöht (Hazard Ratio in Dänemark = 1,4, HR in Großbritannien = 1,5). Die krebsbezogene Mortalität war in Großbritannien leicht (HR 1,2), aber nicht statistisch signifikant erhöht [9].

4 Viriles Mammakarzinom

4.1 Häufigkeit

Das Mammakarzinom ist bei Männern eine seltene Erkrankung [10]. In Deutschland wird die Zahl der Neuerkrankungen auf etwa 1 % aller Mammakarzinome geschätzt. Die altersstandardisierte Rate liegt bei 0,9 / 100.000 Einwohner. Das mittlere Erkrankungsalter für Männer liegt bei 65-70 Jahren.

Die Assoziation zwischen Klinefelter-Syndrom und dem virilen Mammakarzinom stützt sich zum einen auf zytogenetische Untersuchungen von an Brustkrebs erkrankten Männern [11], zum anderen auf epidemiologische Studien. Darin wird für Männer mit Klinefelter-Syndrom ein 15-50 fach erhöhtes Risiko für ein Mammakarzinom berechnet [7, 12].

4.2 Klinisches Bild

Alle folgenden Informationen beziehen sich auf die gesamte Gruppe von Männern mit Mammakarzinom. Eigenständige Untersuchungen zu Krankheitsverlauf, Diagnostik und Therapie bei Männern mit Klinefelter-Syndrom fehlen.

Dominierendes Symptom ist die schmerzlose Knotenbildung in der Brust. Es besteht der Eindruck, dass ein Mammakarzinom vermehrt bei bereits bestehender Gynäkomastie auftritt [13]. Prospektive Untersuchungen hierzu liegen nicht vor. Die Gynäkomastie gehört bei bis zu 40 % der Männer mit Klinefelter-Syndrom zum Krankheitsbild [14].

Weitere lokale Symptome sind Hautveränderungen über dem Tumor und Veränderungen der Mamille mit Einziehung, Ulzeration oder Sekretion. Allgemeinsymptome fehlen in frühen Erkrankungsstadien. In fortgeschrittenen Stadien kann es zu Gewichtsabnahme und Leistungsminde- rung kommen. Symptom aufgrund von Metastasen ist z. B. die Schwellung des Arms durch Lymphödem bei Lymphknotenmetastasen der Axilla [15].

4.3 Vorbeugung und Frühdiagnostik

Es gibt kein Brustkrebsfrüherkennungsprogramm für Männer. Eine persistierende Gynäkomastie bei Männern mit Klinefelter-Syndrom sollte abgeklärt werden, siehe Diagnostik.

4.4 Diagnostik

Die Empfehlungen zur Diagnose und Therapie richten sich nach den Empfehlungen der Fachgesellschaften [15- 17]. Die meisten Konzepte zum Mammakarzinom wurden bei Frauen entwickelt. Unterschiede bei Männern betreffen die Diagnostik, die Radikalität der Operation und die endokrine Therapie [15].

Der erste Schritt ist die Bestätigung der klinischen und / oder bildgebenden Verdachtsdiagnose. Standard der Diagnostik ist die Mammographie, gefolgt von einer gezielten Biopsie (Stanzbiopsie, Vakuumbiopsie oder offene Biopsie), Sonographie beider Mammae und der Axillae sowie die beidseitige Magnetresonanztomographie.

4.5 Therapie

Für die Operation wird Männern durchgehend eine radikale chirurgische Entfernung des Tumors empfohlen und eine Analyse des Lymphknotenstatus nach der Sentinel Node-Technik.

Die Indikationen zur adjuvanten Bestrahlung der Brustwand und der Lymphabflusswege werden analog den Kriterien beim Mammakarzinom der Frau bei Zustand nach Mastektomie gestellt. Auch die empfohlenen Dosierungen sind gleich.

90 % der virilen Mammakarzinome exprimieren Östrogenrezeptoren. Tamoxifen hat sich als endokrine Standardtherapie durchgesetzt, obwohl es keine prospektiv randomisierte Studie im Vergleich zu Placebo oder zu alternativen hormonablativen Strategien (Orchiektomie, LHRH Analoga) gibt [15].

Die einzige prospektive Studie zur adjuvanten Chemotherapie wurde noch mit CMF durchgeführt und zeigte eine 5 Jahres Überlebensrate von 80 %, signifikant besser als die historische Kontrolle [15]. In einer retrospektiven Analyse unter Verwendung von Anthrazyklinen lag die 5 Jahres Überlebensrate bei 86 %. Im Analogieschluss werden für die Indikation zur adjuvanten Chemotherapie dieselben Kriterien wie beim Mammakarzinom der Frau angewandt.

4.6 Prognose

Die alters- und stadienadaptierte Prognose von Männern mit Brustkrebs entspricht etwa der Prognose betroffener Frauen [15]. Bei Bewertung der Gesamtüberlebensraten ist das durchschnittliche höhere Alter der Männer mit Mammakarzinom zu berücksichtigen.

5 Extragonadaler Keimzelltumor

5.1 Häufigkeit

Keimzelltumore gehören zu den eher seltenen Krebsarten. Jährlich erkranken in Deutschland 4.500-5.000 Patienten. Die Neuerkrankungsrate liegt bei 12/100.000 Männer [2]. Die große Mehrzahl der Keimzelltumore entsteht im Hoden. Extragonadale Manifestationen machen nur etwa 2-5 % der männlichen Keimzelltumoren aus.

Keimzelltumore treten bei Männern mit Klinefelter-Syndrom insgesamt nicht gehäuft auf. Gehäuft sind aber mediastinale Tumore [8]. Weltweit wurden inzwischen über 80 Fallberichte von extragonadalen Keimzelltumoren bei Männern mit Klinefelter-Syndrom publiziert. Etwa 75 % sind im vorderen Mediastinum lokalisiert, so dass hier von einer seltenen, aber distinkten Entität auszugehen ist [18, 19]. Das Alter liegt zwischen 4 und 30 Jahren.

5.2 Klinisches Bild

Charakteristisch ist bei Jungen eine Pubertas praecox [18, 19]. Weitere Symptome sind durch die präferentielle Lokalisation im vorderen Mediastinum bedingt: Husten, Luftnot, und Thoraxschmerzen. Andere seltene extragonadale Manifestationen sind retroperitoneal und intracerebral.

5.3 Diagnostik

Die Empfehlungen zur Diagnose und Therapie richten sich nach den Empfehlungen der Fachgesellschaften [20, 21]. Die Diagnostik erfolgt bildgebend. Bei Verdacht auf einen extragonadalen Keimzelltumor muss ein primäres Hodenkarzinom ausgeschlossen werden. Bei den meisten Patienten sind alpha-Fetoprotein und / oder beta-HCG erhöht. Bei negativem Tumormarker ist

eine Biopsie zur Sicherung der Diagnose erforderlich. Histologisch finden sich alle Subgruppen der Seminome und der nichtseminomatösen Keimzelltumore (Chorionkarzinom, Dottersacktumour, embryonales Karzinom, reifes und unreifes Teratom).

5.4 Therapie

Die Therapie bei Keimzelltumoren erfolgt Risiko-adaptiert [20, 21]. Dabei werden extragonadale Keimzelltumoren primär als prognostisch ungünstig eingestuft. Basis der Behandlung ist die Polychemotherapie mit Platin-haltigen Substanzen.

5.5 Prognose

Patienten mit extragonadalen Keimzelltumoren haben eine hohe Heilungschance durch die intensive, multimodale Therapie.

6 Hämatologische Neoplasien

6.1 Leukämien

Es gibt zahlreiche Berichte über das Auftreten hämatologischer Neoplasien bei Männern mit Klinefelter-Syndrom. Dominierend bei den Fallberichten sind Leukämien [22]. In einer Übersicht von 2002 wurden 31 Fälle zusammengefasst [23]. Seitdem wurden weitere Berichte über Leukämiepatienten publiziert. Dabei finden sich alle Subtypen und alle Altersgruppen: Akute Myeloische Leukämie (AML) mit unterschiedlicher Morphologie und unterschiedlichen genetischen Aberrationen, Akute Lymphatische Leukämie (ALL) mit unterschiedlicher Morphologie und unterschiedlichen genetischen Aberrationen, Chronische Myeloische Leukämie (CML), Myelodysplastisches Syndrom (MDS) unterschiedlicher Risikogruppen, Myeloproliferatives Syndrom (MPN) und Chronische Lymphatische Leukämie.

In den epidemiologischen Studien wurde kein erhöhtes Leukämie-Risiko für Patienten mit Klinefelter-Syndrom berechnet [4- 8]. Eine mögliche Erklärung für diese Diskrepanz liegt in der Besonderheit der modernen Leukämie -Diagnostik: Nur bei diesen malignen Erkrankungen gehört die zytogenetische Analyse zum Standard. Entsprechend hoch ist die Chance der nebenbefundlichen Diagnose eines Klinefelter-Syndroms.

6.2 Non-Hodgkin Lymphome

Fallberichte über Non-Hodgkin Lymphome liegen nur vereinzelt vor. Allerdings war in der größten epidemiologischen Studie zu Krebserkrankungen beim Klinefelter-Syndrom eine erhöhte Sterblichkeit an Non-Hodgkin Lymphomen errechnet worden [7]. Das Erkrankungsrisiko war in dieser und in anderen Studien nicht erhöht.

Zum jetzigen Zeitpunkt ist die Frage nach einer besonderen Risikokonstellation für Patienten mit Klinefelter-Syndrom und Non-Hodgkin Lymphomen offen. Es wird dringend empfohlen, die Patienten im Rahmen der multizentrischen Studien zu behandeln. Die standardisierten Protokolle ermöglichen bei Patienten mit aggressiven Lymphomen hohe Heilungsraten und bei Patienten mit indolenten Lymphomen lange, progressionsfreie Überlebenszeiten.

7 Lungenkarzinom

7.1 Häufigkeit

In zwei epidemiologischen Studie zum Krebsrisiko bei Männern mit Klinefelter-Syndrom war das Risiko für Lungenkrebs um das 1,5-1,7 fache erhöht [6, 7]. Vor allem war der Anteil von Patienten mit kleinzelligem Lungenkarzinom relativ hoch [7].

Die Ursache für das erhöhte Risiko ist nicht geklärt. Gerade beim Lungenkarzinom haben externe Risikofaktoren eine hohe Bedeutung. Arbeiten zu einer Differenzierung zwischen exogenen Noxen und genetischer Belastung liegen bisher nicht vor.

7.2 Vorbeugung und Frühdiagnostik

Es gibt kein Früherkennungsprogramm für Lungenkrebs. Angesichts eines potentiell erhöhten Risikos bei Männern mit Klinefelter-Syndrom sind die allgemeinen Richtlinien zur Prävention von Lungenkrebs besonders wichtig [24]:

- nicht rauchen
- Vermeidung von Passivrauchen
- Vermeidung von beruflicher Exposition gegenüber Schadstoffen
- Vermeidung von Strahlenexposition
- körperliche Aktivität
- Ernährung, die reich an Früchten und frischen Gemüsen ist

Eine medikamentöse Primär- oder Sekundärprävention wird außerhalb von Studien nicht empfohlen.

7.3 Diagnostik und Therapie

Die Empfehlungen zur Diagnose und Therapie richten sich nach den Leitlinien der Fachgesellschaften [24].

8 Prostatakarzinom

8.1 Häufigkeit

In der größten epidemiologischen Studie zum Krebsrisiko bei Männern mit Klinefelter-Syndrom waren das Erkrankungs- und das Mortalitätsrisiko für Prostatakarzinom signifikant geringer als in der Kontrollgruppe [7].

Ein Teil der Männer mit Klinefelter-Syndrom wird heute langfristig mit Testosteron-Ersatztherapie behandelt. Bisher durchgeführte klinische Studien zur Testosteron-Ersatztherapie bei Männern mit Hypogonadismus haben keinen Hinweis auf eine erhöhte Malignisierungsrate von Prostatagewebe ergeben [26]. Beobachtungen zum Prostatakarzinom beim Klinefelter-Syndrom beschränken sich auf Fallberichte [27].

8.2 Vorbeugung und Frühdiagnostik

Die Empfehlungen zur Diagnose und Therapie richten sich nach den Leitlinien der Fachgesellschaft zum Vorgehen bei Männern mit Hypogonadismus [28]. Eigene Untersuchungen zu Männern mit Klinefelter-Syndrom liegen nicht vor.

Bei hypogonadalen Patienten ohne klinisch erkennbares Prostatakarzinom kann Testosteron substituiert werden. Vor der Testosteronsubstitution sollten eine digito-rektale Untersuchung, eine Bestimmung des PSA-Wertes und optional die transrektale Sonographie der Prostata durchgeführt werden.

Unter der Testosteronsubstitution sollten im ersten Jahr halbjährlich und anschließend jährliche Kontrollen erfolgen. Sie umfassen die digito-rektale Untersuchung, laborchemische Kontrollen von PSA, Testosteron und Blutbild [28, 29].

8.3 Einfluss weiterer chromosomaler Aberrationen aus das Krebsrisiko

Der charakteristische Chromosomenbefund 47,XXY findet sich bei 80 % der Männer mit Klinefelter-Syndrom. Darüber hinaus wurden weitere Zahlabweichungen der Geschlechtschromosomen (z. B. 48,XXYY, 48,XXXY, 49,XXXXY), auch in Kombination mit strukturellen Veränderungen, beschrieben. Alle diese Karyotypkonstellationen können darüber hinaus auch in unterschiedlichen Mosaiken auftreten. Befunde mit 4 oder 5 Geschlechtschromosomen treten überwiegend im Mosaik auf [29]. Mit der Zahl der X-Chromosomen nimmt die Schwere des Krankheitsbildes zu. Bei Männern mit einem zusätzlichen Isochromom X(q) weicht der Phänotyp z. T. deutlich vom klassischen Klinefelter-Syndrom ab [30]. In einzelnen Studien wurde eine Assoziation zwischen dem Mosaik 47,XXY / 46,XY und dem virilem Mammakarzinom sowie zwischen dem Karyotyp 48,XXYY und Non-Hodgkin Lymphomen [4] beobachtet. Unabhängige Bestätigungen hierzu stehen aus.

9 Literatur

1. Klinefelter HF, Reifenstein EC, Albright F: Syndrome characterized by gynecomastia, aspermatogenesis without A-Leydigism, and increased excretion of follicle-stimulating hormone. *J Clin Endocrinol* 2: 615-627, 1942.
2. Jacobs PA, Strong JA: A case of human intersexuality having a possible XXY sex-determining mechanism. *Nature* 183: 302-303, 1959. PMID: 13632697
3. Tüttelmann F, Gromoll J: Novel genetic aspects of Klinefelter's syndrome. *Mol Hum Reprod* 16: 386-395, 2010. DOI: 10.1093/molehr/gaq019
4. Price WH, Clayton JF, Wilson J et al.: Causes of death in X chromatin positive men (Klinefelter's syndrome). *J Epidem Comm Health* 39:330-336, 1985. PMID: 4086964
5. Hasle H, Mellempgaard A, Nielsen J, Hansen J: Cancer incidence in men with Klinefelter syndrome. *Brit J Cancer* 71: 416-420, 1995. PMID: 7841064
6. Swerdlow AJ, Hermon C, Jacobs P et al.: Mortality and cancer incidence in persons with numerical sex chromosome abnormalities: a cohort study. *Ann Hum Genet* 65:177-188, 2001. DOI: 10.1046/j.1469-1809.2001.6520177.x
7. Swerdlow AJ, Schoemaker MJ, Higgins CD et al.: Cancer incidence and mortality in men with Klinefelter syndrome. *J Natl Cancer Inst* 97: 1204-1210, 2005. DOI: 10.1093/jnci/dji240
8. Bojesen A, Juul S, Birkebaek NH et al.: Morbidity in Klinefelter syndrome: a Danish register study based on hospital discharge diagnoses. *J Clin Endocrinol Metab* 91:1254-1260, 2006. DOI: 10.1210/jc.2005-0697

9. Bojesen A, Gravholt CH: Morbidity and mortality in Klinefelter syndrome (47,XXY). *Acta Paediatr* 100:807-813, 2011. DOI: [10.1111/j.1651-2227.2011.02274.x](https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.2011.02274.x)
10. <http://www.ekr.med.uni-erlangen.de/GEKID/Atlas/Inzidenz/atlas.html>
11. Brinton LA, Carreon JD, Gierach GL et al.: Etiological factors for male breast cancer in the U.S. Veterans Affairs medical care system database. *Breast Cancer Res Treat* 2010;119:185-192. DOI: [10.1007/s10549-009-0379-0](https://doi.org/10.1007/s10549-009-0379-0)
12. Gomez-Raposo C, Zambrana Tevar F, Sereno Moyano M et al: Male breast cancer. *Cancer Treat Rev* 36:451-457, 2010. DOI: [10.1016/j.ctrv.2010.02.002](https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2010.02.002)
13. Jacobeit JW, Kliesch S: Gynäkomastie: Diagnostik und Therapie. *Dtsch Med Wochenschr* 133:2567-2571, 2008. DOI:[10.1055/s-0028-1105855](https://doi.org/10.1055/s-0028-1105855)
14. Lanfranco F, Kamischke A, Zitzmann M et al.: Klinefelter's syndrome. *Lancet* 364:273-283, 2004. DOI: [10.1016/S0140-6736\(04\)16678-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)16678-6)
15. Mammakarzinom des Mannes. Empfehlungen DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie, 2010. <http://www.dgho.de/onkopedia/Mammakarzinom%20des%20Mannes>
16. Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinom. <http://www.uni-duesseldorf.de/AWMF/II/032-045.pdf>
17. Goldhirsch A, Ingle JN, Gelber RD, Coates AS, Thürliman B, Senn HJ and Panel members: Thresholds for therapies: Highlights of the St. Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer. *Ann Oncol* 2009; 20:1319-1329. DOI: [10.1093/annonc/mdp322](https://doi.org/10.1093/annonc/mdp322)
18. Völkl TMK, Langer T, Aigner T et al.: Klinefelter syndrome and mediastinal germ cell tumors. *Am J Med Genet* 140A:471-481, 2006. DOI: [10.1002/ajmg.a.31103](https://doi.org/10.1002/ajmg.a.31103)
19. Aguirre D, Nieto K, Lazos M et al.: Extragonadal germ cell tumors are often associated with Klinefelter syndrome. *Hum Pathol* 37:477-480, 2006. DOI: [10.1016/j.humpath.2006.01.029](https://doi.org/10.1016/j.humpath.2006.01.029)
20. Krege S, Beyer J, Souchon R et al.: European consensus conference on diagnosis and treatment of germ cell cancer: a report of the second meeting of the European Germ Cell Cancer Consensus group (EGCCCG): part I. *Eur Urol* 53:478-496, 2008. PMID: [18191324](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18191324/)
21. Krege S, Beyer J, Souchon R et al.: European consensus conference on diagnosis and treatment of germ cell cancer: a report of the second meeting of the European Germ Cell Cancer Consensus Group (EGCCCG): part II. *Eur Urol* 53:497-513, 2008. PMID: [18191015](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18191015/)
22. Horsman DE, Pantzar JT, Dill FJ et al.: Klinefelter's syndrome and acute leukemia. *Cancer Genet Cytogenet* 26:375-376, 1987. PMID: [3567882](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3567882/)
23. Keung YK, Buss D, Chauvenet A et al.: Hematologic malignancies and Klinefelter syndrome: a chance association? *Cancer Genet Cytogenet* 129:9-13, 2002. PMID: [12547150](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12547150/)
24. Interdisziplinäre S3-Leitlinie zur Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms, 2010. http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/020-007_S3_Praevention_Diagnostik_Therapie_und_Nachsorge_des_Lungenkarzinoms_I
25. Bassil N, Alkaade S, Morley JE: The benefits and risks of testosterone replacement therapy: a review. *Therapeutics and Clinical Risk Management* 5: 427-448, 2009. DOI: [10.2147/TCRM.S3025](https://doi.org/10.2147/TCRM.S3025)
26. Bydder SA, Joseph DJ, Weinstein S, Stuckey BGA: Prostate cancer following testosterone replacement in Klinefelter syndrome. *ANZ J Surg* 77: 93-94, 2007. DOI: [10.1111/j.1445-2197.2006.03985.x](https://doi.org/10.1111/j.1445-2197.2006.03985.x)

27. Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms, 2009. http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/043-022-OL- I_S3_Prostatakarzinom_Langfassung_V1-03.pdf
28. Wang C, Nieschlag E, Swerdloff R, Behre HM, Hellstrom WJ, Gooren LJ, Kaufman JM, Legros JJ, Lunenfeld B, Morales A, Morley JE, Schulman C, Thompson IM, Weidner W, Wu FC. Investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males: ISA, ISSAM, EAU, EAA and ASA recommendations. Eur J Endocrinol 159:507-514, 2008. DOI: [10.1530/EJE-08-0601](https://doi.org/10.1530/EJE-08-0601)
29. Frühmesser A, Kotzot D: Chromosomal variants in Klinefelter syndrome. Sex Dev 5:109-23, 2011. DOI: [10.1159/000327324](https://doi.org/10.1159/000327324)
30. Demirhan O, Pazarbasi A, Tanriverdi N, Aridogan A, Karahan D. The clinical effects of isochromosome Xq in Klinefelter syndrome: report of a case and review of the literature. Genet Couns 20:35-242, 2009. PMID: [19852429](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19852429/)

14 Links

www.klinefelter.de

15 Anschriften der Verfasser

Prof. Dr. med. Bernhard Wörmann

Amb. Gesundheitszentrum der Charité
Campus Virchow-Klinikum
Med. Klinik m.S. Hämatologie & Onkologie
Augustenburger Platz 1
13344 Berlin
Tel: 030 450553219
bernhard.woermann@charite.de

Dr. rer. nat. Simone Heidemann

Institut für Tumorgenetik Nord
Praxis Dr. med. Lana Harder
Steenbeker Weg 23
24106 Kiel
Tel: 0431 260928-20
Fax: 0431 260928-13
sheidemann@tumorgenetik-nord.de

Prof. Dr. med. Sabine Kliesch

Universitätsklinikum Münster
Centrum für Reproduktionsmedizin
und Andrologie
Klinische Andrologie
Domagkstr. 11
48149 Münster
Tel: 0251 8356096
Andrologie@ukmuenster.de

Franz Schorpp

Deutsche Klinefelter-Syndrom Vereinigung e. V.

Markusweg 4

93167 Falkenstein

Tel: 09462 5673

franz.schorpp@47xxy-klinefelter.de

Prof. Dr. med. Lothar Weißbach

Stiftung Männergesundheit

Reinhardtstr. 2

10117 Berlin

Tel: 030 27596020

weissbach@stiftung-maennergesundheit.de

16 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