

SAMENVATTING

Hodgkin lymfoom en zaadbalkanker zijn beide zeldzame maligniteiten die voornamelijk bij jong-volwassenen voorkomen. Beide ziekten hebben tegenwoordig een uitstekende prognose, o.a. door de introductie van combinatie-chemotherapie. Door de toenemende aantallen patiënten die inmiddels tientallen jaren overleefd hebben, is het de afgelopen jaren helaas steeds duidelijker geworden dat intensieve behandeling met bestraling, chemotherapie of beide gepaard gaat met een verhoogd risico op ernstige nadelige effecten op de lange termijn. Dit proefschrift richt zich op de ontwikkeling van en sterfte aan tweede maligniteiten en hart- en vaatziekten op lange termijn.

De belangrijkste vragenstellingen van dit proefschrift zijn:

- Hebben 5-jaars overlevenden van zaadbalkanker een verhoogd risico op hart- en vaatziekten vergeleken met de algemene bevolking? Is het risico verschillend voor verschillende behandelingen?
- Wat zijn bij zaadbalkanker overlevenden de verschillen tussen bestraling en chemotherapie in het risico op ernstige nadelige behandelingseffecten, hetzij een tweede maligniteit, hetzij hart- en vaatziekten, of beide?
- Hebben patiënten met zaadbalkanker een verhoogd risico op leukemie vergeleken met de algemene bevolking, vooral na etoposide-bevattende chemotherapie?
- Welke late nadelige behandelingseffecten beïnvloeden de levensverwachting van jonge patiënten met Hodgkin lymfoom (gediagnosticeerd voor het 41^e jaar)?
- Hebben jonge 5-jaars overlevenden van Hodgkin lymfoom een verhoogd risico op specifieke hart- en vaatziekten vergeleken met de algemene bevolking? Is het risico verschillend voor verschillende behandelingen?
- Wat zijn de risicofactoren voor het verhoogd voorkomen van maagkanker bij overlevenden van zaadbalkanker en Hodgkin lymfoom?

De unieke landelijke registratie van de voormalige Commissie Testis Tumoren vormde het uitgangspunt voor de onderzoeken onder patiënten met zaadbalkanker. Deze werd aangevuld voor het onderzoek onder patiënten met zaadbalkanker tot ongeveer 2700 patiënten. Het onderzoek onder Hodgkin lymfoom patiënten betrof circa 1500 patiënten uit het Nederlands Kanker Instituut te Amsterdam en het Erasmus Medisch Centrum te Rotterdam. Beide groepen patiënten waren gediagnosticeerd in de periode 1965 t/m 1995 en gemiddeld bijna 20 jaar gevolgd.

In hoofdstuk 2 zijn de resultaten beschreven van onderzoek naar de lange termijn risico's op hart- en vaatziekten na behandeling voor zaadbalkanker. Dit landelijke onderzoek omvatte 2512 patiënten met seminomen of non-seminomen behandeld in de periode 1965 t/m 1995. Alle patiënten hadden minimaal 5 jaar overleefd. Na een mediane follow-up duur van 18 jaar traden bij 434 patiënten 694 hart- en vaatziekten op, waarvan 141 hartinfarcten. Het risico op coronaire hartziekten was 1,2 keer verhoogd vergeleken met de algemene bevolking, met als gevolg 14 extra gevallen per 10.000 overlevenden per jaar. Dit betekent dat er 14 extra coronaire hartziekten optraden per 10.000 personen per jaar ten opzichte van het aantal dat verwacht werd in de algemene bevolking. In de algemene bevolking met een vergelijkbare samenstelling qua leeftijd zouden 82 coronaire hartziekten per 10.000 personen per jaar optreden, terwijl er bij de 5-jaars overlevenden van zaadbalkanker 96 coronaire hartziekten per 10.000 personen per jaar optraden.

Na mediastinale bestraling was het risico op een hartinfarct 3,7 keer verhoogd terwijl na bestraling onder het diafragma (middenrif) het risico op een hartinfarct niet verhoogd was, vergeleken met uitsluitend chirurgische behandeling. Het risico op een hartinfarct was 1,9 keer verhoogd en het risico op hartziekte was 1,5 keer verhoogd na PVB chemotherapie (cisplatinum, velbe en bleomycine), terwijl het risico op een hartinfarct 1,2-keer verhoogd was na BEP chemotherapie (bleomycine, etoposide en cisplatin), vergeleken met uitsluitend chirurgische behandeling. Rokers hadden een 2,6-keer verhoogd risico op een hartinfarct vergeleken met niet-rokers.

Overlevenden van nonseminomen hebben een matig verhoogd risico op het ontwikkelen van een hartinfarct op jonge leeftijd. Artsen moeten zich bewust zijn van een verhoogd risico op hart- en vaatziekten na mediastinale bestraling, PVB chemotherapie en roken. Het is belangrijk dat risicofactoren voor hart- en vaatziekten, zoals hoge bloeddruk, verhoogd cholesterol en suikerziekte, bij overlevenden van zaadbalkanker adequaat behandeld worden. Of ook BEP chemotherapie het risico op hart- en vaatziekten verhoogt moet onderzocht worden wanneer deze patiënten een langere follow-up tijd hebben.

In hoofdstuk 3 is onderzoek beschreven naar late nadelige effecten van behandeling bij ons landelijk cohort van 2,707 patiënten met zaadbalkanker die minimaal 5 jaar overleefd hadden. De meeste onderzoeken naar late effecten nemen slechts één nadelig effect in beschouwing. Omdat bestraling en chemotherapie verschillende nadelige effecten kunnen hebben, wilden wij in deze studie juist gelijktijdig de lange-termijn risico's op tweede maligniteiten en

hart- en vaatziekten na bestraling en chemotherapie evalueren. Hierdoor kunnen oncologen een betere afweging maken van de risico's op de lange termijn bij de keuze van een behandeling, aangezien er voor zaadbalkanker verschillende effectieve behandelingen beschikbaar zijn.

Na een mediane follow-up tijd van 18 jaar kregen 270 overlevers een tweede maligniteit. Het risico om een ander maligniteit dan zaadbalkanker te ontwikkelen was 1,7 keer verhoogd, resulterend in 32 extra maligniteiten per 10.000 personen per jaar, vergeleken met de algemene bevolking.

Mediastinale bestraling verhoogde het risico op tweede maligniteiten sterk.

Bestraling onder het diafragma was geassocieerd met een 2,6 keer verhoogd risico op tweede maligniteiten vergeleken met uitsluitend chirurgische behandeling, vooral van maag-, alvleesklier- en blaaskanker, maar geen verhoogd risico op hart- en vaatziekten. Patiënten bestraald voor een non-seminoom hadden een hoger risico dan patiënten bestraald voor een seminoom. Omdat patiënten met een non-seminoom vroeger met hogere doses bestraald werden, suggereert dit dat het risico hoger is na hogere bestralingsdoses.

Cisplatinum-bevattende chemotherapie was geassocieerd met een 1,7 keer verhoogd risico op hart- en vaatziekten en een 2,1 keer verhoogd risico op tweede maligniteiten vergeleken met uitsluitend chirurgische behandeling.

Het risico om na zaadbalkanker een ernstig laat behandelingseffect te ontwikkelen, ofwel een tweede maligniteit ofwel hart- en vaatziekten, was ongeveer 1,8 keer verhoogd zowel na bestraling onder het diafragma als na cisplatinum-bevattende chemotherapie, vergeleken met uitsluitend chirurgische behandeling. Dit risico is vergelijkbaar met het risico door roken. Zelfs meer dan 25 jaar na de diagnose was het risico op een tweede maligniteit en het risico op hart- en vaatziekten nog verhoogd. De mediane overlevingsduur na een tweede maligniteit was 1,4 jaar en na een hart- en vaatziekte 4,7 jaar.

Om betrouwbare uitspraken te kunnen doen over de nadelige effecten van bestraling met lagere doses en chemotherapie na 20 jaar, zal nader onderzoek gedaan moeten worden als de overlevenden een langere follow-up tijd hebben.

Hoofdstuk 4 beschrijft een landelijk onderzoek naar het risico op leukemie en het myelodysplastisch syndroom onder 3458 patiënten gediagnostiseerd met zaadbalkanker tussen 1965 en 1995. Teneinde geen leukemieën te missen, is de doodsoorzaak voor alle overleden patiënten verkregen van het Centraal Bureau voor de Statistiek (CBS). Elf patiënten ontwikkelden leukemie of myelodysplastisch syndroom. Het risico op leukemie was tweemaal verhoogd, met als gevolg 1,1 extra leukemie per 10.000 personen per jaar, vergeleken met de algemene

bevolking. Het leukemie risico was niet geassocieerd met type en doses van standaard chemotherapie die in de behandeling van zaadbalkanker gebruikt worden, zoals PVB (cisplatin, vinblastin en bleomycine) en BEP (bleomycine, etoposide en cisplatin). Het gemiddelde interval tussen de diagnose van zaadbalkanker en leukemie was 8,5 jaar. Tachtig procent van de patiënten die leukemie of myelodysplastisch syndroom ontwikkelden stierven, gemiddeld na 4 jaar. Concluderend is het risico op leukemie of myelodysplastisch syndroom een relatief zeldzaam probleem bij zaadbalkanker patiënten behandeld met standaard BEP chemotherapie.

Hoofdstuk 5 beschrijft de sterfte in een cohort van 1261 patiënten die voor hun 41^e jaar gediagnosticeerd waren met Hodgkin lymfoom in het Nederlands Kanker Instituut of het Erasmus Medisch Centrum – Daniel den Hoed, in de periode 1965 t/m 1987. Er overleden 534 patiënten na een mediane follow-up tijd van 18 jaar. De belangrijkste doodsoorzaak was Hodgkin lymfoom (55% van alle overledenen), maar na 20 jaar was de sterfte aan Hodgkin lymfoom verwaarloosbaar. Het risico om te overlijden aan een tweede maligniteit of hart- en vaatziekten nam toe gedurende de follow-up, waarbij vanaf 10 jaar na diagnose het risico om te overlijden aan een andere ziekte dan Hodgkin lymfoom groter was dan het risico om te overlijden aan Hodgkin lymfoom. Zelfs na 30 jaar was het risico om te overlijden aan een andere ziekte dan Hodgkin lymfoom nog 5 keer verhoogd ten opzichte van het risico in de algemene bevolking. Met als gevolg dat er na 30 jaar 192 extra sterfgevallen door solide tumoren waren en 27 extra sterfgevallen door hart- en vaatziekten per 10.000 patiënten per jaar, vergeleken met het aantal sterfgevallen in de algemene bevolking. Vooral patiënten die voor hun 21^e jaar behandeld waren hadden een verhoogd risico om te overlijden aan tweede maligniteiten of hart- en vaatziekten, maar deze risico's leken met het ouder worden af te nemen.

In hoofdstuk 6 wordt onderzoek beschreven naar het risico op hart- en vaatziekten bij 1486 patiënten met Hodgkin lymfoom die minimaal 5 jaar overleefd hadden. Alle patiënten waren voor hun 41^e jaar behandeld in het Nederlands Kanker Instituut of het Erasmus Medisch Centrum – Daniel den Hoed, in de periode 1965 t/m 1995.

De behandeling omvatte voor 95% van de patiënten bestraling, waarvan bij 85% het mediastinum bestraald werd.

Overlevenden van Hodgkin lymfoom hadden 3- tot 5 keer zoveel risico op hart- en vaatziekten vergeleken met de algemene bevolking. Na een mediaan interval

van 19 jaar traden 36 extra hartinfarcten, 50 extra gevallen van angina pectoris en 26 extra gevallen van hartfalen per 10.000 patiënten per jaar op, vergeleken met de aantallen in de algemene bevolking. In de algemene bevolking met een vergelijkbare samenstelling qua leeftijd zouden 29 coronaire hartziekten per 10.000 personen per jaar optreden, terwijl er bij de 5-jaars overlevenden van Hodgkin lymfoom 116 coronaire hartziekten per 10.000 personen per jaar optraden. Na mediastinale bestraling was het risico op een hartinfarct 2,4 keer verhoogd, op angina pectoris 4,9 keer verhoogd, op hartfalen 7,4 keer verhoogd en op klepafwijkingen 7 keer verhoogd. Anthracyclines verhoogden het risico van mediastinale bestraling nog verder, met een factor 2,8 voor hartfalen en een factor 2,1 voor klepafwijkingen.

Zelfs na 25 jaar was het risico nog verhoogd, waardoor het aantal hart- en vaatziekten ten gevolge van de behandeling toenam met de tijd, met als gevolg dat er na 25 jaar 70 extra hartinfarcten, 208 extra gevallen van angina pectoris en 63 extra gevallen van hartfalen per 10.000 patiënten per jaar optraden, vergeleken met de aantallen in de algemene bevolking. Het cumulatieve risico op hartfalen of cardiomyopathie na mediastinale bestraling en anthracyclines was 8% na 25 jaar.

In hoofdstuk 7 evalueerden we de rol van bestralingsdosis, chemotherapie en andere factoren bij de ontwikkeling van maagkanker in een multicenter cohort studie van 5142 lange-termijn overlevenden van zaadbalkanker of Hodgkin lymfoom die waren behandeld tussen 1965 and 1995. Vervolgens voerden we een geneste patiënt-controle studie in het cohort uit die 42 patiënten met maagkanker en 126 gematchte controles omvatte. Gedetailleerde informatie over behandeling, roken, gastro-intestinale aandoeningen and familiegeschiedenis werd verzameld voor alle patiënten in de studie. Voor elke patiënt in de studie werd de gemiddelde bestralingsdosis op de maag geschat. Het risico op het ontwikkelen van maagkanker na zaadbalkanker of Hodgkin lymfoom was 3,4 keer hoger dan in de algemene bevolking. Het risico nam sterk toe met toenemende bestralingsdoses, resulterend in een 10-keer verhoogd risico op maagkanker bij een gemiddelde maagdosis van meer dan 20 Gy vergeleken met een gemiddelde maagdosis onder 11 Gy. Gemiddelde maagdoses van meer dan 20 Gy werden voornamelijk waargenomen bij patiënten met Hodgkin lymfoom bij wie de bestralingsvelden de milt omvatten en bij patiënten met zaadbalkanker die meerdere bestralingsseries ondergaan hadden. Bestraling van uitsluitend de buikklieren langs de aorta (para-aortaal) met 30 Gy leidt tot een gemiddelde maagdosis van circa 10,1 Gy.

De resultaten suggereerden een verhoogd risico op maagkanker na hoge doses procarbazine, een cytostaticum dat veel gebruikt werd in de behandeling van Hodgkin lymfoom. Het risico was 5,4-keer hoger na minimaal 13.000 mg vergeleken met minder dan 10.000 mg procarbazine (mediaan aantal cycli was 6, met een mediane dosis van 11.550 mg). De rol van chemotherapie bij het ontwikkelen van maagkanker moet nader onderzocht worden, omdat de aantallen patiënten die behandeld waren met chemotherapie nog relatief klein waren in ons onderzoek.

CONCLUSIE

Door de introductie van combinatie chemotherapie en moderne bestralings-technieken hebben patiënten met Hodgkin lymfoom of zaadbalkanker in de afgelopen decennia een steeds betere prognose gekregen. Momenteel geneest meer dan 90% van de patiënten met zaadbalkanker en ongeveer 80% van de patiënten met Hodgkin lymfoom. De resultaten in dit proefschrift tonen echter aan dat op de lange termijn zowel bestraling als chemotherapie gepaard gaan met een verhoogd risico op tweede maligniteiten en hart- en vaatziekten. Deze ernstige late effecten van de behandeling kunnen een grote invloed hebben op de kwaliteit van leven van overlevenden en kunnen ook aanzienlijke sterfte tot gevolg hebben.

De implicaties van de resultaten uit dit proefschrift zijn verschillend voor overlevenden en voor recent behandelde, huidige of toekomstige patiënten. Patiënten die behandeld zijn voor zaadbalkanker of Hodgkin lymfoom zouden, afhankelijk van de behandeling die zij destijds hebben ontvangen, regelmatig onderzocht moeten worden door hun oncoloog of huisarts.

De volgende aanbevelingen kunnen gedaan worden:

- na mediastinale bestraling:

Controle en zonodig behandeling van risicofactoren voor hart- en vaatziekten, zoals verhoogd cholesterol, hoge bloeddruk, gestoorde schildklierfunctie en suikerziekte. Ook moeten de overlevenden geadviseerd worden om niet te roken en te zorgen voor voldoende lichaamsbeweging en een gezond lichaamsgewicht.

Vrouwen: jaarlijks onderzoek op borstkanker.

- na bestraling onder het diafragma:

Alertheid van oncologen, huisartsen en overlevenden zelf, op klachten die kunnen wijzen op tumoren, met name in de maag, alvleesklier, blaas en nieren.

- na chemotherapie voor zaadbalkanker (tot 1985 PVB, sindsdien BEP) of anthracycline-bevattende chemotherapie voor Hodgkin lymfoom:

Controle en zonodig behandeling van risicofactoren voor hart- en vaatziekten, zoals verhoogd cholesterol, hoge bloeddruk en suikerziekte. Ook moeten de overlevenden geadviseerd worden om niet te roken en te zorgen voor voldoende lichaamsbeweging en een gezond lichaamsgewicht.

Naar verwachting zullen de lange-termijn effecten voor recent behandelde, huidige en toekomstige patiënten minder uitgesproken zijn dan die beschreven in dit proefschrift. Immers, door voortschrijdend inzicht in de nadelige lange-termijn effecten van bestraling en chemotherapie zijn in de loop der tijd steeds minder patiënten bestraald en indien mogelijk met minder hoge doses en op kleinere velden. Bovendien wordt ook de chemotherapie anders samengesteld met cytostatica met minder bijwerkingen. Anderzijds worden er nieuwe middelen aan de behandeling met cytostatica toegevoegd waarvan de late effecten op dit moment nog niet bekend zijn..

Aangezien de lange-termijn overleving en nadelige behandelingseffecten pas lange tijd na de behandeling, soms pas na ontslag uit controle onderzocht kunnen worden, is het belangrijk om patiënten in de loop der tijd te volgen en gedetailleerde gegevens van hun behandelingen nauwkeurig te documenteren. Alleen dan is het mogelijk om in goed opgezette studies de lange-termijn overleving en nadelige behandelingseffecten van aangepaste behandelingsstrategieën te blijven volgen teneinde zo effectief en veilig mogelijke behandelingen te ontwikkelen.

Daarnaast is het belangrijk om nader onderzoek te doen naar de werkingsmechanismen van diverse cytostatica bij de ontwikkeling van hart- en vaatziekten en tweede maligniteiten, teneinde ingrijpen in deze processen ter voorkoming of vermindering van deze nadelige effecten mogelijk te maken.

Huidige en toekomstige patiënten zouden geïnformeerd moeten worden over de mogelijke lange termijn risico's van hun behandeling. Als er verschillende behandelingsopties zijn, zoals bij laag stadium zaadbalkanker (zowel seminoom als non-seminoom), kan dit een rol spelen bij de keuze van de behandeling. Voor patiënten met laag stadium zaadbalkanker die zich beperkt tot de testikel heeft uitsluitend operatieve behandeling met intensieve follow-up de voorkeur. Voor patiënten met Hodgkin lymfoom of hogere stadia zaadbalkanker die bestraling en/of chemotherapeutische behandeling moeten ondergaan om van hun ziekte te kunnen genezen is het verstandig om de hierboven genoemde aanbevelingen voor screening en leefgewoonten voor overlevenden op te volgen.