

University of Groningen

## Langetermijncomplicaties na behandeling voor zaadbalkanker en hodgkinlymfoom

van den Belt-Dusebout, A.W.; Aleman, B.M.P.; Gietema, J.A.; de Wit, R.; van 't Veer, M.B.; Lugtenburg, P.J.; Krol, A.D.G.; van Leeuwen, F.E.

*Published in:*  
 Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde

**IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.**

*Document Version*  
 Publisher's PDF, also known as Version of record

*Publication date:*  
 2010

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

### *Citation for published version (APA):*

van den Belt-Dusebout, A. W., Aleman, B. M. P., Gietema, J. A., de Wit, R., van 't Veer, M. B., Lugtenburg, P. J., Krol, A. D. G., & van Leeuwen, F. E. (2010). Langetermijncomplicaties na behandeling voor zaadbalkanker en hodgkinlymfoom. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*, 154(45), A2229.  
<https://www.ntvg.nl/artikelen/langetermijncomplicaties-na-behandeling-voor-zaadbalkanker-en-hodgkinlymfoom>

### **Copyright**

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: <https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment>.

### **Take-down policy**

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

*Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.*

## STAND VAN ZAKEN

# Langetermijncomplicaties na behandeling voor zaadbalkanker en hodgkinlymfoom

A.W. (Sandra) van den Belt-Dusebout, Berthe M.P. Aleman, Jourik A. Gietema, Ronald de Wit, Mars B. van 't Veer, P.J. (Elly) Lugtenburg, A.D.G. (Stijn) Krol en Floor E. van Leeuwen

- Bij patiënten die in het verleden wegens zaadbalkanker of hodgkinlymfoom zijn behandeld met radiotherapie of chemotherapie zijn er langetermijnrisico's op nieuwe maligniteiten en hart- en vaatziekten beschreven.
- 2 patiëntencohorten – gediagnosticeerd in de periode 1965-1995 in diverse ziekenhuizen in Nederland – zijn inmiddels gemiddeld bijna 20 jaar gevolgd.
- Beide patiëntengroepen hebben een hoger risico op een nieuwe maligniteit of hart- en vaatziekten na bestraling of chemotherapie dan de algemene bevolking en dan patiënten die geen of minder intensieve bestraling of chemotherapie hebben ondergaan.
- Vanwege het feit dat voor curatie van hodgkinlymfoom intensievere behandeling nodig is dan voor zaadbalkanker, zijn de risico's op een nieuwe maligniteit of hart- en vaatziekten voor hodgkinlymfoomoverlevenden aanzienlijk hoger dan voor zaadbalkankeroverlevenden.
- De langetermijnrisico's op nieuwe maligniteiten en hart- en vaatziekten zijn voor beide patiëntengroepen tot minstens 25 jaar na de behandeling nog verhoogd.
- Vanwege het relatief hoge risico op late behandelingscomplicaties zijn duidelijke richtlijnen voor de follow-up van overlevenden van hodgkinlymfoom en zaadbalkanker nodig.

Het Nederlands Kanker Instituut-Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis, Amsterdam.

Afd. Epidemiologie:

dr. A.W. van den Belt-Dusebout, epidemioloog;

prof.dr. ir. F.E. van Leeuwen, epidemioloog.

Afd. Radiotherapie: dr. B.M.P. Aleman,

radiotherapeut-oncoloog,

Universitair Medisch Centrum Groningen,

Groningen.

Afd. Medische Oncologie:

prof. dr. J.A. Gietema, internist-oncoloog.

ErasmusMC-Daniel den Hoed, Rotterdam.

Afd. Medische Oncologie:

prof. dr. R. de Wit, internist-oncoloog.

Afd. Hematologie:

dr. M.B. van 't Veer, hematoloog-oncoloog;

dr. P.J. Lugtenburg, hematoloog-oncoloog.

Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden,

afd. Radiotherapie.

Dr. A.D.G. Krol, radiotherapeut-oncoloog.

Contactpersoon: prof.dr. F.E. van Leeuwen

(f.v.leeuwen@nki.nl).

Het hodgkinlymfoom en zaadbalkanker zijn zeldzame maligniteiten die voornamelijk bij jongvolwassenen voorkomen. Jaarlijks krijgen in Nederland circa 500 mannen zaadbalkanker en ongeveer 350 mensen hodgkinlymfoom. Beide ziekten hebben tegenwoordig een uitstekende prognose, vooral door gebruik van combinatiechemotherapie en moderne bestralingstechnieken. Momenteel geneest > 90% van de patiënten met zaadbalkanker en ongeveer 80-90% van de patiënten met hodgkinlymfoom. Door de toename van het aantal langetermijnoverlevenden, is het de afgelopen jaren steeds duidelijker geworden dat intensieve behandeling met bestraling, chemotherapie of beide, gepaard gaat met een verhoogd risico op een aantal ernstige late complicaties. In dit artikel beschrijven wij aan de hand van recent Nederlands promotieonderzoek de incidentie en de mortaliteit van nieuwe maligniteiten en hart- en vaatziekten na behandeling voor hodgkinlymfoom of zaadbalkanker op de lange termijn.<sup>1-5</sup> Deze ernstige late complicaties van de behandeling kunnen een grote invloed hebben op de kwaliteit van leven en een aanzienlijke sterfte tot gevolg hebben. Tenzij anders wordt aangegeven, is de informatie uit deze studies afkomstig.<sup>1-5</sup>

## BESCHIKBARE DATA

De landelijke registratie van de voormalige Commissie Testis Tumoren (1971-1985), met een dekingsgraad van

## UITLEG

**Mantelveldbestraling** Bestraling van de lymfeklieren in het mediastinum, de hals, de supraclaviculaire gebieden en de oksels, waarbij de longen vrij blijven; het bestralingsveld heeft de vorm van een schoudermantel en wordt toegepast bij hodgkinlymfoom.

60%, vormde het uitgangspunt voor de onderzoeken onder patiënten met zaadbalkanker.<sup>6</sup> In deze onderzoeken zijn ruim 3400 patiënten met zaadbalkanker opgenomen, waarvan circa 2700 patiënten minimaal 5 jaar hadden overleefd. Het onderzoek naar de late behandelingseffecten onder hodgkinlymfoomoverlevenden betrof ruim 2400 patiënten die na het stellen van de diagnose minimaal 5 jaar hadden overleefd. Beide groepen patiënten waren in de periode 1965-1995 behandeld in een aantal grote centra in Nederland en gemiddeld bijna 20 jaar gevolgd.<sup>1,2,4</sup>

Gegevens over het optreden van nieuwe maligniteiten en hart- en vaatziekten werden verzameld uit registraties, medische dossiers en via huisartsen. Patiënten werden niet gescreend op deze aandoeningen. Onder hart- en vaatziekten werd verstaan: coronaire hartziekten (myocardinfarct en angina pectoris), klepafwijkingen, hartfalen, cardiomyopathie, ritmestoornissen en overige hart- en vaatziekten. Referentiecijfers voor de incidentie van hart- en vaatziekten waren beschikbaar voor coronaire hartziekten en hartfalen, uit de huisartsenregistratie Continue Morbiditeitsregistratie (CMR) Nijmegen.<sup>7</sup> Risicomaten uit verschillende analysemethoden (hazardratio en 'standard incidence ratio') worden in de tekst met 'relatief risico' aangeduid.

## ZAADBALKANKER

Er zijn 2 vormen van zaadbalkanker: het seminoom en het non-seminoom. De behandeling hangt af van de vorm en het stadium van de tumor en van de periode waarin de diagnose gesteld was. Zowel seminomen als non-seminomen worden meestal in stadium I of II ontdekt. Patiënten met een seminoom in een beperkt stadium worden van oudsher behandeld met orchidectomie, gevolgd door para-aortale bestraling. Tot circa 1992 bestond de bestraling uit 30 Gy in 15 fracties, daarna uit 20-26 Gy in 10-13 fracties. Als alternatief voor bestraling kan worden gekozen voor 1 kuur carboplatine.

Patiënten met een non-seminoom werden vóór 1975 ook vaak bestraald, maar dan tot hogere doses, omdat deze tumoren minder radiosensitief zijn. Vóór 1980 werden vaak niet alleen de para-aortale lymfeklieren en profylactisch het mediastinum. Sinds circa 1977 zijn patiënten met een non-seminoom vooral behandeld met cisplatinebevattende chemotherapie, zoals PVB (cisplatine, vinblastine

en bleomycine) en vanaf circa 1982 met BEP (bleomycine, etoposide en cisplatine).

Sinds circa 1985 wordt voor patiënten met een stadium I non-seminoom in het algemeen gekozen voor een afwachtend beleid, waarbij na orchidectomie uitsluitend intensief gecontroleerd wordt op metastasen.

## RISICO OP HART- EN VAATZIEKTEN

Onder 2339 patiënten met zaadbalkanker die minimaal 5 jaar overleefden, traden na een mediane follow-upduur van 18 jaar bij 434 overlevenden 694 hart- en vaatziekten op, waarvan 141 een myocardinfarct betroffen. De gemiddelde leeftijd bij diagnose van een myocardinfarct bedroeg 56 jaar (60 jaar bij patiënten met een seminoom en 50 jaar bij patiënten met een non-seminoom). Het risico op coronaire hartziekten was 17% hoger dan in de algemene bevolking,<sup>7</sup> met als gevolg dat er 14 extra coronaire hartziekten optraden per 10.000 overlevenden/jaar (96 versus 82 coronaire hartziekten per 10.000 personen/jaar in de algemene bevolking).

Zoals verwacht, was het risico op een myocardinfarct het hoogst na mediastinale bestraling: 3,7 keer verhoogd vergeleken met uitsluitend orchidectomie (figuur 1).

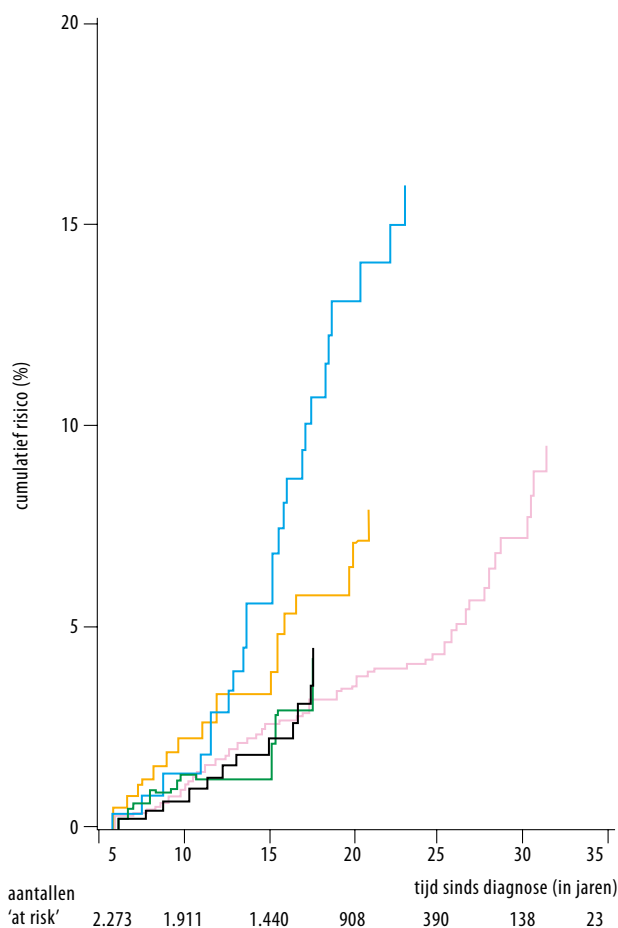
Na bestraling onder het niveau van het diafragma was het risico op een myocardinfarct niet verhoogd. Vergeleken met uitsluitend chirurgische behandeling, was na PVB-chemotherapie het risico op een myocardinfarct 1,9 keer verhoogd en het risico op hartziekte – myocardinfarct, angina pectoris en hartfalen samen – 1,5 keer verhoogd, terwijl na BEP-chemotherapie het risico op een myocardinfarct 1,2 keer verhoogd was (zie figuur 1).

Een mogelijke verklaring voor het verhoogde risico op hart- en vaatziekten na chemotherapie is vasculaire schade door de chemotherapie in combinatie met het relatief vaak optredende metabool syndroom, dat zich kenmerkt door een ongunstig risicoprofiel voor hart- en vaatziekten.<sup>8</sup>

## RISICO OP EEN NIEUWE MALIGNITEIT

Na een mediane follow-upduur van 18 jaar ontstond er bij 270 van de 2707 5-jaarsoverlevenden een nieuwe maligniteit.<sup>1</sup> Het risico om een andere maligniteit dan zaadbalkanker te ontwikkelen was 1,7 keer verhoogd, resulterend in 32 extra maligniteiten per 10.000 overlevenden/jaar (78 versus 46 maligniteiten per 10.000 personen/jaar in de algemene bevolking).

Bestraling onder het niveau van het diafragma was gerelateerd met een 2,6 keer verhoogd risico op nieuwe maligniteiten, vergeleken met uitsluitend orchidectomie; dit betrof vooral maag-, alvleesklier- en blaaskanker (tabel 1). Patiënten die bestraald waren wegens een non-seminoom hadden een hoger risico op een nieuwe maligniteit dan zij die wegens een seminoom bestraald waren. Dit gegeven suggereert een dosis-effectrelatie, omdat patiënten met



**FIGUUR 1** Cumulatief risico op myocardinfarct na behandeling voor zaadbalkanker voor verschillende vormen van behandeling: uitsluitend orchidectomie (■) (referentie), bestraling onder diafragma (■) (RR 1,1), mediastinale bestraling (■) (RR 3,7), BEP +/- bestraling onder diafragma (■) (RR 1,2), PVB +/- bestraling onder diafragma (■) (RR 1,9) (figuur eerder gepubliceerd).<sup>2</sup> RR = relatief risico; PVB = cisplatine, vinblastine en bleomycine; BEP = bleomycine, etoposide en cisplatine.

een non-seminoom vóór 1975 met hogere doses bestraald werden.

Het risico op leukemie of een myelodysplastisch syndroom was 2 maal verhoogd, met als gevolg 1,1 extra patiënten met leukemie per 10.000 patiënten/jaar, vergeleken met de algemene bevolking. Het absolute risico was echter zeer laag en niet gerelateerd aan type en doses van de standaardchemotherapie voor zaadbalkanker: na gemiddeld 8,5 jaar ontwikkelden slechts 11 van de 3455 zaadbalkankerpatiënten leukemie of een myelodysplastisch syndroom.

## RISICO OP HART- EN VAATZIEKTEN EN NIEUWE MALIGNITEIT

De meeste onderzoeken naar late effecten nemen slechts hart- en vaatziekten óf nieuwe maligniteiten in beschouwing. Omdat bestraling en chemotherapie verschillende nadelige effecten kunnen hebben, onderzochten wij onder 2339 overlevenden van zaadbalkanker ook de langetermijnrisico's van beide behandelingen tezamen.<sup>1</sup> Hierdoor kunnen oncologen bij de keuze van een behandeling een betere afweging maken op basis van de langetermijnrisico's.

Het risico om na behandelde zaadbalkanker een nieuwe maligniteit of hart- en vaatziekten te ontwikkelen, was vergeleken met de situatie na uitsluitend orchidectomie ongeveer 1,8 keer verhoogd, zowel na bestraling onder het diafragma, als na cisplatinebevattende chemotherapie (zie tabel 1). Dit risico bleek vergelijkbaar met de mate van risicoverhoging door roken. Meer dan 25 jaar na het stellen van de diagnose 'zaadbalkanker' waren de risico's op een nieuwe maligniteit en hart- en vaatziekten nog verhoogd. Om betrouwbare uitspraken te kunnen doen over de nadelige effecten van de huidige behandelingen – bestraling met lagere doses en chemotherapie in een andere samenstelling – dient nader onderzoek gedaan te worden, wanneer de follow-upduur van deze overlevenden minimaal 20 jaar bedraagt.

**TABEL 1** Behandelingsspecifieke relatieve risico's op een nieuwe maligniteit en hart- en vaatziekten na behandeling voor zaadbalkanker<sup>1</sup>

behandeling	relatief risico (95%-BI) op		
	nieuwe maligniteit	hart- en vaatziekten*	nieuwe maligniteit of hart- en vaatziekten*
behandeling uitsluitend orchidectomie†	1,0	1,0	1,0
bestraling onder diafragma	2,6 (1,7-4,0)	1,2 (0,8-1,7)	1,8 (1,3-2,4)
bestraling van mediastinum	3,6 (2,1-6,0)	3,0 (2,0-4,5)	3,7 (2,6-5,2)
chemotherapie	2,1 (1,4-3,1)	BEP: 1,5 (1,0-2,2) PVB: 1,9 (1,2-2,9)	1,9 (1,4-2,5)
risicofactor roken	1,8 (1,3-2,4)	1,8 (1,4-2,5)	1,7 (1,4-2,1)

BEP = bleomycine, etoposide, cisplatine; PVB = cisplatine, vinblastine, bleomycine.

\* De analyses voor hart- en vaatziekten zijn uitgevoerd bij een subcohort van 2339 van de in totaal 2707 patiënten, omdat van 368 patiënten geen informatie over hart- en vaatziekten beschikbaar was.

† Referentiebehandeling.

## HODGKINLYMFOOM

De behandeling van hodgkinlymfoom bestond vóór 1975 voornamelijk uit bestraling. Meestal betrof dit zogenaamde mantelveldbestraling (zie uitlegkader), soms bestraling onder het diafragma en soms een combinatie van beide.

Na 1975 werden hodgkinlymfoompatiënten meestal behandeld met subtotale nodale radiotherapie of combinatiechemotherapie zoals MOPP (chloormethine, vincristine, procarbazine en prednison), of een combinatie van beide. Vanaf circa 1980 werd behandeld met antracyclinebevattende chemotherapie zoals ABVD (doxorubicine, bleomycine, vinblastine en dacarbazine) en BEACOPP (bleomycine, etoposide, doxorubicine, cyclofosfamide, vincristine, procarbazine en prednison).

Sinds de introductie van effectievere combinatiechemotherapie is het mogelijk de bestraling wat betreft dosis en volume te beperken tot bestraling van de aangedane lymfeklierstations.

### OORZAAKSPECIFIEK STERFTERISICO

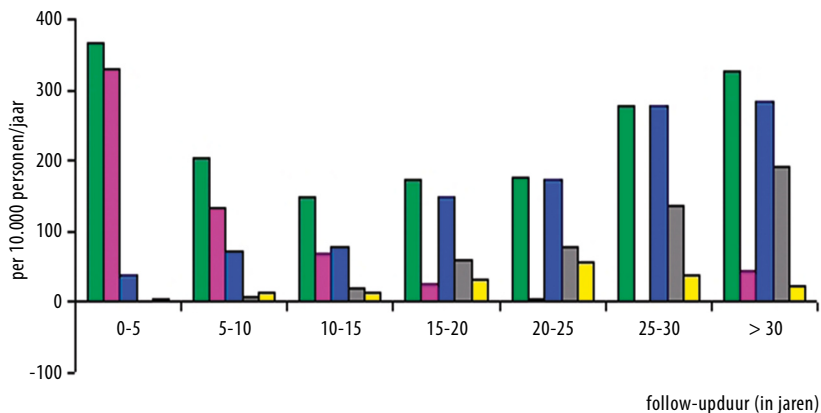
Van 1261 patiënten die vóór hun 41e levensjaar in de periode 1965-1986 behandeld waren voor hodgkinlymfoom in het Nederlands Kanker Instituut (NKI) of het ErasmusMC-Daniel den Hoed, overleden 534 patiënten na een mediane follow-upduur van 18 jaar.<sup>3</sup> De belangrijkste doodsoorzaak was hodgkinlymfoom (55% van de overledenen), maar na 20 jaar was de sterfte aan hodgkinlymfoom verwaarloosbaar. Het risico om te overlijden aan een nieuwe maligniteit of hart- en vaatziekten nam gedurende de follow-up toe, waarbij vanaf 10 jaar na stellen van de diagnose het risico om te overlijden aan een andere ziekte dan hodgkinlymfoom groter was dan het risico om te overlijden aan de ziekte zelf (figuur 2).

Na 30 jaar nog, was het risico om te overlijden aan een andere ziekte dan hodgkinlymfoom 5 maal verhoogd ten opzichte van het risico in de algemene bevolking, namelijk 192 extra sterfgevallen door solide tumoren en 27 extra sterfgevallen door hart- en vaatziekten per 10.000 patiënten/jaar. Vooral patiënten die vóór hun 21e jaar behandeld waren, hadden een verhoogd risico om te overlijden aan een nieuwe maligniteit of hart- en vaatziekten.

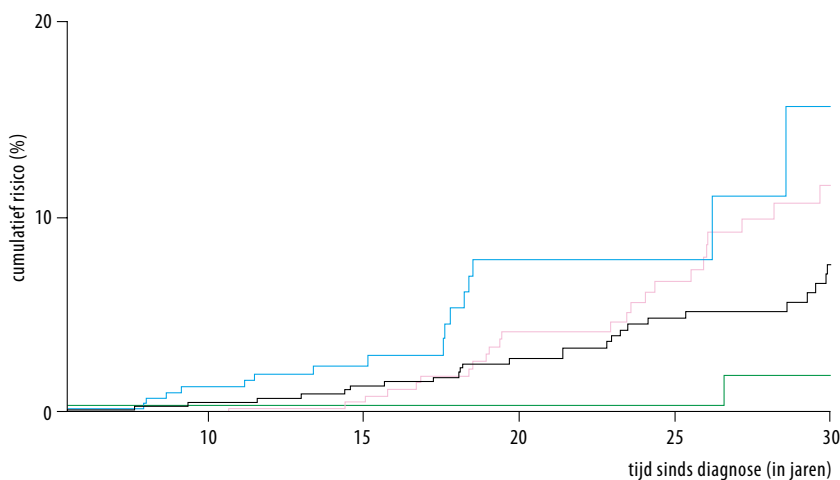
### RISICO OP HART- EN VAATZIEKTEN

Het risico op hart- en vaatziekten werd onderzocht bij 1486 patiënten die vóór hun 41e levensjaar in de periode 1965-1995 voor hodgkinlymfoom waren behandeld in het NKI of het ErasmusMC-Daniel den Hoed en minimaal 5 jaar hadden overleefd.<sup>4</sup>

Deze overlevenden hadden een 3-5 keer verhoogd risico op hart- en vaatziekten vergeleken met de algemene bevolking. Na een mediaan interval van 19 jaar traden 116 coronaire hartziekten per 10.000 personen/jaar op, vergeleken met 29 coronaire hartziekten per 10.000 personen/jaar in de algemene bevolking met een vergelijkbare samenstelling qua leeftijd en geslacht. Na mediastinale bestraling was het risico op een myocardinfarct 2,4 keer verhoogd, voor angina pectoris was dit 4,9, voor hartfalen 7,4 en voor klepafwijkingen 7 keer verhoogd. Behandeling met antracyclines verhoogden het risico op hart- en vaatziekten van mediastinale bestraling nog verder, met een factor 2,8 voor hartfalen en een factor 2,1 voor klepafwijkingen. Na 25 jaar was het risico nog steeds verhoogd vergeleken met de algemene bevolking, waardoor het aantal therapie-gerelateerde hart- en vaatziekten toenam met de tijd. Dit leidde na 25 jaar tot 70 extra myocardinfarcten, 208 extra casussen van angina pecto-



**FIGUUR 2** Absolute extra sterfte per 10.000 personen/jaar aan ziekte na hodgkinlymfoom gedurende follow-up, ingedeeld naar de oorzaakcategorieën: alle oorzaken (■), hodgkinlymfoom (■), solide tumoren (■), hart- en vaatziekten (■) en andere oorzaken (■).<sup>1</sup>



aantallen 'at risk'

A	490	424	369	278	183	101
B	372	295	141	54	13	5
C	378	354	296	217	137	59
D	233	200	144	102	57	24

**FIGUUR 3** Cumulatief risico op hartfalen of cardiomyopathie na behandeling van hodgkinlymfoom, rekening houdend met concurrerend risico door sterfte, voor verschillende vormen van behandeling: geen mediastinale radiotherapie (A; ■), mediastinale radiotherapie (B; ■), mediastinale radiotherapie en antracyclines (C; ■), mediastinale radiotherapie en geen antracyclines (D; ■) (figuur eerder gepubliceerd).<sup>4</sup>

ris en 63 extra casussen van hartfalen per 10.000 patiënten/jaar. Het cumulatieve risico op hartfalen of cardiomyopathie na mediastinale bestraling en behandeling met antracyclines was 8% na 25 jaar (figuur 3). Het risico op hart- en vaatziekten na hodgkinlymfoom was het meest verhoogd bij patiënten die op het moment van behandeling jonger dan 21 jaar waren.

#### RISICO OP BORSTKANKER

In een studie onder 1122 vrouwen die waren bestraald wegens hodgkinlymfoom was na 30 jaar het cumulatieve risico om borstkanker te ontwikkelen 19%.<sup>9</sup> Het risico was 2,7 maal hoger bij mantelveldbestraling dan bij bestraling beperkt tot het mediastinum, waarbij een veel kleiner deel van de borst in het bestralingsveld ligt. Het risico op borstkanker nam sterk toe naarmate vrouwen jonger waren op het moment van bestraling (figuur 4). Vrouwen die vervroegd in de menopauze kwamen door chemotherapie of bekkenbestraling, hadden een minder sterk verhoogd risico op borstkanker.<sup>5</sup>

#### ZAADBALKANKER OF HODGKINLYMFOOM EN RISICO OP MAAGKANKER

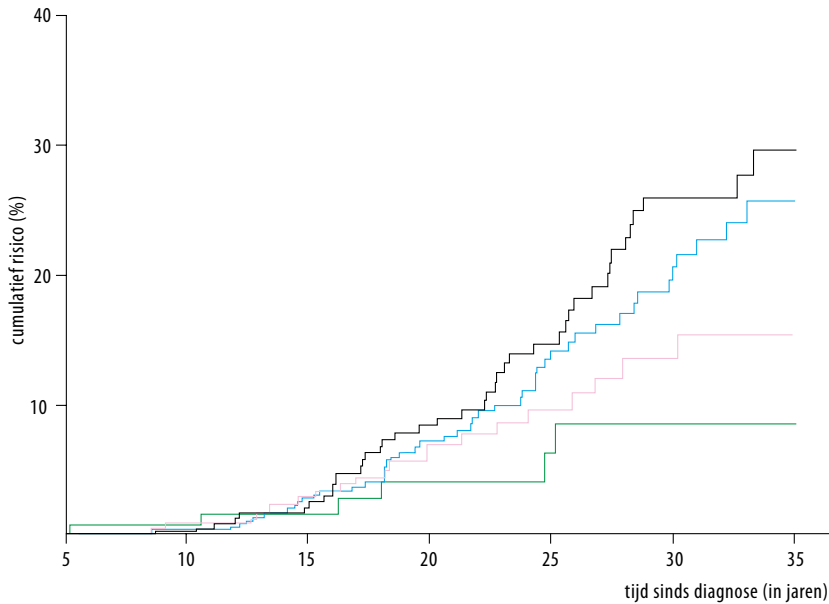
Na zaadbalkanker of hodgkinlymfoom was het risico op het ontwikkelen van maagkanker 3,4 keer hoger dan in

de algemene bevolking.<sup>10</sup> In een patiënt-controlestudie met 42 patiënten met maagkanker bleek het risico sterk toe te nemen met toenemende bestralingsdoses; een gemiddelde maagdosis van > 20 Gy resulteerde in een 10 keer verhoogd risico op maagkanker vergeleken met een gemiddelde maagdosis < 11 Gy (equivalent aan para-aortale bestraling met 30 Gy voor zaadbalkanker). Gemiddelde maagdoses van > 20 Gy kwamen voor bij miltbestraling voor hodgkinlymfoom en bij meerdere bestralingsseries voor zaadbalkanker.

Hoge doses procarbazine leken het risico op maagkanker te verhogen, maar vanwege het beperkte aantal patiënten behandeld met chemotherapie, dient de rol van chemotherapie bij het ontwikkelen van maagkanker nader onderzocht te worden.

#### AANBEVELINGEN VOOR DE PRAKTIJK

Naar verwachting zullen de risico's op late complicaties voor recent – sinds de jaren 90 van de vorige eeuw – behandelde, huidige en toekomstige patiënten lager zijn dan de hierboven beschreven risico's. Immers, door de introductie van effectievere chemotherapie en voortschrijdend inzicht in de indicaties voor behandeling, zijn de behandelingen in de loop der tijd beter aangepast aan de individuele risico's van patiënten.



**leeftijdscategorie**    **aantallen 'at risk'**  
**in jaren**

≤ 20	311	279	203	136	81	41	11
21-30	426	375	262	168	90	46	9
31-40	264	224	162	94	29	25	5
41-50	121	102	73	52	25	11	4

**FIGUUR 4** Cumulatief risico op borstkanker bij patiënten die in het verleden radiotherapie ontvingen wegens hodgkinlymfoom, naar leeftijdscategorie: ≤ 20 jaar (■), 21-30 jaar (■), 31-40 jaar (■) en 41-50 jaar (■) (figuur eerder gepubliceerd).<sup>9</sup>

#### LEERPUNTEN

- **Hodgkinlymfoom en zaadbalkanker zijn zeldzame maligniteiten, die vooral bij jongvolwassenen voorkomen.**
- **De prognose van patiënten met hodgkinlymfoom of zaadbalkanker is in de loop der tijd sterk verbeterd, wat heeft geleid tot een toename van het aantal langetermijnoverlevenden.**
- **Overlevenden van hodgkinlymfoom en zaadbalkanker hebben een verhoogd risico op behandelingsspecifieke langetermijncomplicaties zoals een nieuwe maligniteit of hart- en vaatziekten.**
- **De risico's op deze langetermijncomplicaties zullen naar verwachting afnemen, doordat effectievere chemotherapie en bestraling in lagere doses worden toegediend.**
- **Hodgkinlymfoom- en zaadbalkankerpatiënten en -overlevenden dienen door hun specialist en hun huisarts geïnformeerd te worden over mogelijke langetermijncomplicaties.**
- **Hodgkinlymfoomoverlevenden worden hun leven lang gecontroleerd door de specialist, die hier uitvoerig over dient te communiceren met de huisarts; zaadbalkankeroverlevenden worden na 5-10 jaar uit controle ontslagen.**

Tegenwoordig worden er in de praktijk minder patiënten bestraald en de bestraling wordt beperkt tot een lagere dosis, op een beperkter gebied en met een modernere bestralingstechniek dan voorheen. Bovendien is de chemotherapie anders samengesteld, met cytostatica met minder bijwerkingen, en is het streven om zo min mogelijk chemotherapie te geven. Anderzijds, worden er ook nieuwe middelen aan de behandeling met cytostatica toegevoegd, waarvan de late effecten op dit moment nog niet bekend zijn. Een curatieve behandeling voor hodgkinlymfoom is door een combinatie van modaliteiten (bestraling en chemotherapie) veelal intensiever dan voor zaadbalkanker. Daarom zijn de risico's op hart- en vaatziekten en nieuwe maligniteiten bij deze patiënten hoger dan bij patiënten met zaadbalkanker.

#### VOOR TOEKOMSTIGE PATIËNTEN

Het spreekt voor zich dat bij het behandelen van patiënten met hodgkinlymfoom en zaadbalkanker de kansen op curatie en op mogelijke late bijwerkingen zorgvuldig tegen elkaar moeten worden afgewogen. Predictiemodellen zullen daarbij in de toekomst behulpzaam kunnen

**TABEL 2** Aanbevelingen voor follow-up van overlevenden van zaadbalkanker of hodgkinlymfoom vanaf 5 jaar na behandeling\*

behandeling	zaadbalkanker <sup>11</sup>	hodgkinlymfoom <sup>12,13</sup>	advies voor follow-up
chemotherapie	ja, cisplatinebevattend	ja, antracyclinebevattend	tijdens reguliere controle door specialist of huisarts ook controle op bekende risicofactoren voor hart- en vaatziekten, zoals: hypercholesterolemie, hypertensie, overgewicht en diabetes mellitus; leefstijladvies: niet roken, voldoende lichaamsbeweging en een gezond gewicht
bestraling van mediastinum	ja, maar zelden toegepast	ja	idem als na chemotherapie; en bij vrouwen die voor het 40e levensjaar zijn bestraald: jaarlijkse borstkankerscreening bestaande uit palpatie, mammografie en bij voorkeur ook MRI (zeker indien bestraald voor het 20e levensjaar) vanaf 8 jaar na de bestraling, maar niet eerder dan de leeftijd van 25 jaar, en tot het 60e levensjaar <sup>14</sup>
bestraling van mediastinum en/of oksels	nee	ja	
bestraling van de hals	nee	ja	jaarlijkse controle op gestoorde schildklierfunctie
bestraling onder het diafragma	ja	ja	geen actieve screening; wel alertheid van specialisten, huisartsen en overlevenden zelf op klachten die kunnen wijzen op tumoren, met name in maag, pancreas, darm, blaas en nieren
verwijdering of bestraling van de milt	nee	ja	5-jaarlijkse pneumokokkenvaccinatie, jaarlijkse influenzavaccinatie en vaccinatie tegen meningokokken en Haemophilus influenzae type b; <sup>14</sup> informatie over infectierisico, reizen naar malariagebieden en antibioticagebruik

\* Een volledig, gedetailleerd overzicht is opgenomen in de richtlijn voor follow-up na kinderkanker<sup>12</sup> en de richtlijn testistumoren;<sup>11</sup> richtlijnen met betrekking tot de follow-up na hodgkinlymfoom zijn in ontwikkeling.

† Vanaf 60 jaar vervolgt de controle door deelname aan het reguliere bevolkingsonderzoek borstkanker.

zijn. Momenteel zijn er echter nog onvoldoende gegevens beschikbaar om betrouwbare predictiemodellen te kunnen ontwikkelen.

Bij de start van een behandeling wordt de patiënt geïnformeerd over het risico op mogelijke late complicaties van de behandeling, zoals een verhoogde kans op een nieuwe maligniteit en hart- en vaatziekten. Voor patiënten met hodgkinlymfoom of hogere stadia van zaadbalkanker die chemotherapie, bestraling, of beide behandelingen krijgen, gelden er bovendien aanbevelingen wat betreft screening en leefgewoonten (tabel 2).

#### VOOR OVERLEVENDEN

Aangezien de risico's op diverse late behandelingscomplicaties voor hodgkinlymfoomoverlevenden hoog zijn, worden momenteel landelijke richtlijnen voor screening van overlevenden van hodgkinlymfoom ontwikkeld, met steun van het Van Vliissingen Lymfoomfonds.

Er is consensus over het screenen op borstkanker, maar niet over de screening op andere maligniteiten of op hart- en vaatziekten. De belangrijkste aanbevelingen voor de follow-up van hodgkinlymfoomoverlevenden waar op dit moment overeenstemming over bestaat, staan weergegeven in tabel 2.<sup>11-13</sup> Hematologen controleren hodgkinlymfoompatiënten levenslang.

Wat betreft de follow-up van patiënten met behandelde zaadbalkanker in de medische voorgeschiedenis, vermeldt de consensusrichtlijn 'Testiskanker' regelmatige

controle op en behandeling van hypogonadisme en risicofactoren voor hart- en vaatziekten (zie tabel 2).<sup>11</sup>

Om optimale controle van overlevenden te realiseren, zouden oncologen en hematologen idealiter in de ontslagbrief aan de huisarts, naast een gedetailleerde samenvatting van de toegepaste behandelingen, ook een overzicht van de bijbehorende verhoogde risico's en aanbevelingen voor controle moeten geven.<sup>14,12</sup> Huisartsen zouden deze gegevens vervolgens zodanig moeten opslaan dat deze gemakkelijk meegaan naar volgende huisartsen.

#### CONCLUSIE

Vanwege het relatief hoge risico op late behandelingscomplicaties zijn duidelijke richtlijnen voor de follow-up van overlevenden van hodgkinlymfoom en zaadbalkanker nodig.

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: subsidie van de Lance Armstrong Foundation en KWF Kankerbestrijding.

Aanvaard op 15 juli 2010

Citeer als: Ned Tijdschr Geneesk. 2010;154:A2229

➤ Meer op [www.ntvg.nl/klinischepraktijk](http://www.ntvg.nl/klinischepraktijk)



## LITERATUUR

- 1 Van den Belt-Dusebout AW, de Wit R, Gietema JA, et al. Treatment-specific risks of second malignancies and cardiovascular disease in 5-year survivors of testicular cancer. *J Clin Oncol.* 2007;25:4370-8.
- 2 Van den Belt-Dusebout AW, Nuver J, de Wit R, et al. Long-term risk of cardiovascular disease in 5-year survivors of testicular cancer. *J Clin Oncol.* 2006;24:467-75.
- 3 Aleman BM, van den Belt-Dusebout A, Klokman W, et al. Long-Term Cause-Specific Mortality of Patients Treated for Hodgkin's Disease. *J Clin Oncol.* 2003;21:3431-9.
- 4 Aleman BM, van den Belt-Dusebout AW, De Bruin ML, et al. Late cardiotoxicity after treatment for Hodgkin lymphoma. *Blood.* 2007;109:1878-86.
- 5 De Bruin ML, Huisbrink J, Hauptmann M, et al. Treatment-related risk factors for premature menopause following Hodgkin lymphoma. *Blood.* 2008;111:101-8.
- 6 Zwaveling A, Soebhag R. Testicular tumors in the Netherlands. *Cancer.* 1985;55:1612-7.
- 7 Lisdonk van de EH, Bosch van den WJDH, Lagro-Janssen ALM, and Schers HJ, redacteuren. *Ziekten in de huisartspraktijk.* 5e ed. Maarssen: Elsevier; 2008.
- 8 Nuver J, Smit AJ, Wolffenbuttel BH, et al. The Metabolic Syndrome and Disturbances in Hormone Levels in Long-Term Survivors of Disseminated Testicular Cancer. *J Clin Oncol.* 2005;23:3718-25.
- 9 De Bruin ML, Sparidans J, van 't Veer MB, et al. Breast cancer risk in female survivors of Hodgkin's lymphoma: lower risk after smaller radiation volumes. *J Clin Oncol.* 2009;27:4239-46.
- 10 Van den Belt-Dusebout AW, Aleman BM, Besseling G, et al. Roles of radiation dose and chemotherapy in the etiology of stomach cancer as a second malignancy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009;75:1420-9.
- 11 Landelijke werkgroep urologische tumoren. Landelijke richtlijn testistumoren. Versie: 1.2, 23-11-2009. Utrecht: VIKC; 2010.
- 12 Kremer LCM, Jaspers MWM, van Leeuwen FE, et al. Landelijke richtlijnen voor follow-up van overlevenden van kinderkanker. *Tijdschr Kindergeneeskd.* 2006;74:247-50.
- 13 Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO. Nationaal Borstkankeroverleg Nederland. Richtlijn Mammacarcinoom 2008. Utrecht: Vereniging van Integrale Kankercentra, 2008.
- 14 Van Dissel JT, Kroon FP. Voorkómen van levensbedreigende infecties bij personen zonder (functionele) milt. *Nederlands Tijdschrift voor Hematologie.* 2004;1:91-7.