

University of Groningen

Langetermijneffecten van de behandeling van patiënten met testiskanker

Lubberts, Sjoukje; Gietema, Jourik A.

Published in:
 Tijdschrift voor Urologie

DOI:
[10.1007/s13629-023-00408-y](https://doi.org/10.1007/s13629-023-00408-y)

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:
 2023

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

Citation for published version (APA):

Lubberts, S., & Gietema, J. A. (2023). Langetermijneffecten van de behandeling van patiënten met testiskanker: implicaties voor nazorg en follow-up. *Tijdschrift voor Urologie*, 13(6-7), 153-161. <https://doi.org/10.1007/s13629-023-00408-y>

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.



Langetermijneffecten van de behandeling van patiënten met testiskanker: implicaties voor nazorg en follow-up

Sjoukje Lubberts · Jourik A. Gietema 

Geaccepteerd op: 9 augustus 2023 / Published online: 5 september 2023
© The Author(s) 2023

Samenvatting Testiskanker is goed te behandelen. De vijfjaarsoverleving is momenteel >90%. Testiskanker wordt meestal vóór het 40e jaar gediagnosticeerd, en patiënten kunnen na een succesvolle behandeling nog 40 tot 50 jaar leven. Er is echter een verhoogd risico op langdurige en late effecten van deze behandeling. Tweede primaire maligniteiten en hart- en vaatziekten zijn daarvan de meest voorkomende en potentieel levensbedreigende. Andere zijn nefrotoxiciteit, neurotoxiciteit, verminderde vruchtbaarheid, hypogonadisme, chronische vermoeidheid en psychosociale problemen. Over de onderliggende mechanismen en de genetische gevoeligheid voor de verschillende bijwerkingen is nog weinig bekend, waardoor het niet goed mogelijk is om patiënten met een hoog risico op bepaalde late effecten te identificeren. Wij presenteren de huidige stand van zaken betreffende verschillende somatische en psychosociale langetermijneffecten na behandeling en formuleren aanbevelingen voor algemene medische evaluaties, die moeten beginnen bij start van de behandeling en doorgaan na voltooiën van de behandeling en de follow-up.

Trefwoorden testiskanker · chemotherapie · late effecten · cancer survivors · survivorship care

Long-term effects of testicular cancer treatment and implications for follow-up

Abstract Testicular cancer is treatable. The current five-year survival rate is >90%. Testicular cancer is usually diagnosed before the age of 40, and pa-

tients can live another 40 to 50 years after successful treatment. However, there is an increased risk of long-term and late effects of this treatment. Second primary malignancies and cardiovascular disease are the most common and potentially life-threatening. Others include nephrotoxicity, neurotoxicity, impaired fertility, hypogonadism, chronic fatigue and psychosocial problems. Little is known about the underlying mechanisms and the genetic susceptibility to the various side effects, which makes it difficult to identify patients at high risk of certain late effects. We present the current state of affairs regarding various long-term somatic and psychosocial effects after treatment and formulate recommendations for general medical evaluations, which should start at the start of treatment and continue after completion of treatment and follow-up.

Keywords testiscancer · chemotherapy · late effects · cancer survivors · survivorship care

Introductie

De overleving van patiënten met testiskanker is uitstekend, de vijfjaarsoverleving ligt boven de 90% [1]. De verbeterde prognose is voornamelijk te danken aan de effectiviteit van op cisplatine gebaseerde chemotherapie bij de behandeling van gevorderde ziekte, de timing van chirurgie voor het verwijderen van restziekte en effectieve salvagestrategieën [2].

Testiskanker treft vooral jonge mannen tussen 18 en 40 jaar op een belangrijk en actief het moment in hun leven tijdens een vervolgopleiding, het begin van de carrière, het starten van een relatie of bij de wens tot het stichten van een gezin. De laatste jaren is er steeds meer aandacht gekomen voor de langetermijneffecten van kankerbehandeling, hetgeen heeft geleid tot pogingen om de met de behandeling samenhangende

drs. S. Lubberts · prof. dr. J. A. Gietema (✉)
afdeling Medische Oncologie, Comprehensive Cancer
Center, Universitair Medisch Centrum Groningen,
Groningen, Nederland
j.a.gietema@umcg.nl

toxiciteit te verminderen [3]. Ondanks deze pogingen is behandelingsgerelateerde toxiciteit een belangrijk probleem geworden voor deze in aantal steeds toenemende jonge genezen patiënten. Gezien het feit dat de meeste studies naar late effecten van kankerbehandeling retrospectief van aard zijn, is het belangrijk om ons te realiseren dat de huidige kennis betrekking heeft op complicaties van behandelingen die enkele jaren tot decennia geleden zijn toegediend [4].

Een langdurig overlever wordt gedefinieerd als een persoon die vijf jaar of langer na de primaire kankerbehandeling ziektevrij is [4]. Sommige bijwerkingen van de behandeling van kanker ontwikkelen zich tijdens de behandeling en kunnen tijdens de follow-up blijven bestaan, zoals perifere neuropathie. Deze bijwerkingen worden langetermijneffecten genoemd, terwijl late effecten zich pas maanden tot jaren na voltooiing van de behandeling manifesteren [4]. Secundaire tumoren en hart- en vaatziekten zijn voorbeelden van late effecten. Dit zijn de ernstigste en mogelijk levensbedreigende gevolgen van de behandeling van kanker.

Afgezien van de uitgebreidheid van de behandeling is het momenteel niet goed mogelijk patiënten te identificeren met een hoog risico op bepaalde somatische langetermijn- en late effecten van de testiskankerbehandeling. In een overzichtartikel over overlevers van testiskanker worden specifieke toekomstige onderzoeksrichtingen aanbevolen om de onderliggende mechanismen van de langetermijn- en late effecten op te helderen [5].

In dit artikel vatten wij de huidige kennis samen over verschillende somatische en psychosociale lange-

termijn- en late effecten na testiskankerbehandeling. Wij formuleren aanbevelingen voor follow-up en nazorg die na het voltooiën van de behandeling moeten beginnen en bij afsluiten van follow-up in het oncologisch centrum en/of de huisartsenpraktijk moeten worden voortgezet.

Tweede primaire maligniteiten

De ontwikkeling van een tweede primaire maligniteit is een van de ernstigste late effecten van de behandeling voor testiskanker. 1–5% ontwikkelt een contralaterale testistumor [6], hetgeen waarschijnlijk het gevolg is van gemeenschappelijke etiologische factoren. Een contralaterale testistumor wordt niet beschouwd als een laat effect van de behandeling.

In een serie van 40.576 testiskanker-overlevers was de waargenomen *observed/expected* (O/E) ratio voor het ontwikkelen van een tweede solide maligniteit na behandeling voor testiskanker 1,6 (95%-BI 1,5–1,6) na 10 jaar [7], wat overeenkomt met de resultaten van andere grote op de bevolking gebaseerde studies (tab. 1; [8, 9]). De cumulatieve 25-jaarsincidentie van solide tweede tumoren ligt in deze groep rond de 10,3% (95%-BI 9,0–11,6) [10]. Solide tweede primaire maligniteiten worden meestal gediagnosticeerd na een latentie van ten minste 10 jaar en kunnen veroorzaakt worden door zowel radiotherapie als chemotherapie (tab. 1; [7–10]).

De meeste door bestraling veroorzaakte maligniteiten bevinden zich binnen of dichtbij de aanvankelijke bestralingsvelden van de buik (blaas-, maag-, pancreas- en darmkanker). De verhoogde risico's voor

Tabel 1 Tweede primaire maligniteiten bij testiskanker-overlevers op lange termijn

eerste auteur	jaar van diagnose	aantal patiënten	kenmerken van de patiënt	risico op tweede primaire maligniteit in vergelijking met de bevolking	belangrijkste resultaten
Travis (2005) [7]	1943–2001	40.576 (10-jaars overlevers)	chemotherapie radiotherapie CT en RT gegevens uit populatie gebonden kankerregistraties	1,8 (1,3–2,5) (RR) 2,0 (1,9–2,2) 2,9 (1,9–4,2)	<ul style="list-style-type: none"> Er is een aanzienlijk verhoogd risico op solide maligniteiten gedurende ten minste 35 jaar na de behandeling. Het risico op een tweede tumor nam af met toenemende leeftijd bij de diagnose teelbalkanker. Longkanker (RR 1,5), colon (RR 2,0), blaas (RR 2,7), pancreas (RR 3,6) en maag (RR 4,0) waren goed voor 60% van de totale overschrijding
Richiardi (2006) [8]	1943–2000	29.511	gegevens uit populatiegebonden kankerregistraties geen behandeldetails opgenomen		<ul style="list-style-type: none"> De totale SIR was 1,65 (1,57–1,73) voor solide maligniteiten na mediaan 8,3 jaar follow-up. De SIR's voor de meeste solide tumoren lagen tussen 1 en 2, en namen toe met toenemende follow-up
Van den Belt-Dusebout (2007) [9]	1965–1995	2.707 (5-jaar overlevers)	alleen chirurgie radiotherapie chemotherapie RT en CT	0,7 (0,4–1,3) (HR) 1,7 (1,5–2,0) 1,4 (0,9–2,1) 3,0 (2,0–4,4)	<ul style="list-style-type: none"> De totale SIR was 1,7 (1,5–1,9) na mediaan 17,6 jaar follow-up. Het risico van tweede tumor was 2,6 (1,7–4,0) na infradiafragmatische RT en 2,1 (1,4–3,1) na chemotherapie in vergelijking met alleen chirurgie
Groot [10]	1976–2007	5.848 (1-jaars overlevers)	seminoom non-seminoom	1,5 (1,3–1,7) (SIR) 2,2 (1,9–2,6)	<ul style="list-style-type: none"> De totale SIR solide maligniteit was 1,8 (1,6–2,0) na mediaan 14,1 jaar follow-up. Bij patiënten die waren behandeld met cisplatine-combinatiechemotherapie was HR voor solide maligniteit 2,4 (1,6–3,6); HR voor colorectale maligniteit 3,9 (1,7–8,9). Er is een duidelijk hogere HR met het stijgen van de dosis radiotherapie of cisplatine

CT chemotherapie, HR hazard ratio, RR relatief risico, RT radiotherapie, SIR standardized incidence ratio



solide tumoren na cytotoxische behandeling (tab. 1) zijn voor een groot deel gebaseerd op ‘klassieke’ cytotoxische behandeling met grotere bestralingsvelden en hogere bestralings- en chemotherapiedoses dan de meer recente doses. Het is nog niet duidelijk of deze moderne aangepaste behandelingen leiden tot een lager risico op het ontwikkelen van tweede primaire tumoren. Wel lijkt er geen veilige dosis te bestaan: de relatie tussen zowel de dosering cisplatine als de bestralingsbelasting en het ontwikkelen van een tweede solide maligniteit is een continuüm [10].

Hart- en vaatziekten en het fenomeen van Raynaud

Hart- en vaatziekten

De eerste publicaties over mogelijk levensbedreigende hart- en vaatziekten (HVZ) tijdens of kort na de behandeling gaan terug tot de jaren tachtig van de vorige eeuw [11]. De frequentie van late cardiale morbiditeit bij patiënten die behandeld waren voor testiskanker, werd in 2000 voor het eerst gemeld door Meinardi et al. bij 87 patiënten die op het moment van de analyse jonger dan 50 jaar waren [12]. Maar er zijn inmiddels meer rapporten verschenen die de omvang van HZV na testiskanker inschatten. Zagars et al. rapporteerden cardiale mortaliteit na testiculair seminoom

dat uitsluitend met radiotherapie was behandeld [13]. Opmerkelijk was dat de cardiaalspecifieke gestandaardiseerde mortaliteitsratio (SMR) na 15 jaar follow-up significant verhoogd was met 2,0 (99%-BI 1,2–3,2) [13]. Een grote internationale studie van Fosså et al. bij 38.907 overlevende, ten minste één jaar na behandeling, rapporteerde een SMR voor alle aandoeningen van hart en bloedvaten van 1,6 (95%-BI 1,3–2,0) bij mannen die na 1975 chemotherapie kregen [14].

Tabel 2 geeft een overzicht van de prevalentie van coronaire hartziekte die in recente studies is gevonden, onderverdeeld naar verschillende behandelingsgroepen [12–17]. In een grote landelijke cohortstudie van Van den Belt-Dusebout et al. [16] hadden mannen jonger dan 45 jaar die een non-seminoom overleefden een significant verhoogde gestandaardiseerde incidentieratio (SIR) voor het krijgen van een myocardinfarct van 2,1 (95%-BI 1,2–3,4). Een aanzienlijk deel van de analyse was gebaseerd op patiënten die werden behandeld met regimes die niet langer worden gebruikt. Er zijn dan ook aanvullende studies nodig om de belasting van de huidige standaardbehandelingen vast te stellen. Een Noorse studie meldde een significant verhoogd risico van coronaire hartziekten na bleomycine, etoposide en cisplatine (BEP) in vergelijking met op leeftijd gematchte controles, maar deze publicatie omvatte geen mortaliteit [17].

Tabel 2 Risico op coronaire hartziekte (CHD) bij testiskanker-overlevende op lange termijn

eerste auteur	jaar van diagnose	aantal patiënten	mediaan FU (range) in jaren	kenmerken van de behandeling	statistische methode	risico op CHD (95%-BI)	opmerkingen
Meinardi (2000) [12]	1977–1987	87 ^a	14 (10–20)	alleen behandeld met cisplatine-bevattende therapie	SIR	7,1 (1,9–18,3)	– Het betrof 2 testiskankerpatiënten met MI en 3 patiënten met AP met bewezen myocardischemie
Huddart (2003) [15]	1982–1992	992	10 (0–20)	alleen chirurgie radiotherapie chemotherapie CT en RT	RR	1,0 (referentie) 2,4 (1,0–5,4) 2,6 (1,2–5,8) 2,8 (1,1–7,1)	– Geen beperkingen wat betreft follow-upduur. – De RR is aangepast voor leeftijd. – Een ‘cardiaal event’ als gemeten eindpunt
Van den Belt-Dusebout (2006) [16]	1965–1995	2.339 (5-jaars overlevende)	18 (5–38)	alleen chirurgie RT infradiafragma (inf) RT mediastinum (med) chemotherapie CT en RT inf CT en RT med	SIR-behandelingsgroepen	0,8 (0,5–1,2) 0,7 (0,6–0,9) 1,6 (1,1–2,4) 1,2 (0,8–1,6) 1,3 (0,7–2,3) 2,3 (1,2–3,9)	– MI > 5 jaar na diagnose. – Cardiovasculaire gegevens werden verkregen uit medische dossiers en via vragenlijsten die naar de huisartsen van de patiënten werden gestuurd en vergeleken met leeftijdsgematchte controles
				< 45 jaar 45–54 jaar ≥ 54 jaar	SIR bereikte leeftijd	1,6 (1,0–2,5) 1,5 (1,1–2,0) 0,9 (0,7–1,1)	
Haugnes (2010) [17]	1980–1994	990 (10-jaars overlevende)	19 (13–28)	alleen chirurgie radiotherapie chemotherapie (PVB) chemotherapie (BEP) CT en RT	HR	ns ns ns 3,1 (1,2–7,7) 4,8 (1,6–13,9)	– MI > 2 jaar na diagnose. Fatale gebeurtenissen uitgesloten. – Alle zelfgerapporteerde CHD zijn gevalideerd aan de hand van medische dossiers. – Vergeleken met leeftijd gematchte controles
Lubberts (2022) [18]	1996–2007	4.748	16 (10–25)	alleen chirurgie radiotherapie chemotherapie CT en RT	HR	1 1,1 (0,6–1,9) 1,9 (1,1–3,1) 2,5 (1,2–5,1)	– Patiënten met obesitas bij start van de behandeling met chemotherapie HR op CHD 4,6 (2,0–10,0). – Patiënten die een MI hadden doorgemaakt, hebben een slechtere QoL

AP angina pectoris, BEP bleomycine, etoposide en cisplatine, CHD coronaire hartziekte, CT chemotherapie, FU follow-up, HR hazard ratio, MI myocardinfarct, ns niet significant, PVB cisplatine, vinblastine en bleomycine, RR relatief risico, RT radiotherapie, SIR standardized incidence ratio
^a Inclusiecriteria: leeftijd ≤ 50 ten tijde van start behandeling

De mechanismen achter door behandeling veroorzaakte HVZ zijn nog niet afdoende opgehelderd. Zowel directe vaatschade als indirecte effecten door de geleidelijke ontwikkeling van risicofactoren voor HVZ kunnen bijdragen tot de uiteindelijke cardiovasculaire schade. Een significant hogere prevalentie van hypertensie werd gevonden bij mannen die chemotherapie kregen voor hun testiskanker, terwijl diabetes meer voorkwam na radiotherapie alleen of in combinatie met chemotherapie, in vergelijking met patiënten die met andere modaliteiten werden behandeld en gezonde controles [17]. Met name clustering van risicofactoren voor HVZ bij het metabool syndroom zou de verbindende schakel kunnen zijn tussen cytotoxische behandeling en het optreden van HVZ. Patiënten die worden behandeld met chemotherapie op basis van cisplatine ontwikkelen vaker het metabool syndroom in vergelijking met controles of andere behandelingsgroepen [18, 19]. Inflammatie en endotheeldisfunctie spelen een belangrijke rol in de pathogenese van atherosclerose. Microalbuminurie en circulerende biomarkers voor endotheeldisfunctie worden significant vaker gevonden na chemotherapie voor testiskanker [20]. Cisplatine is meerdere jaren na toediening aantoonbaar in serum en urine [21] en verondersteld wordt dat kleine hoeveelheden cisplatine het endotheel voortdurend kunnen prikkelen, hetgeen resulteert in chronische activatie, die uiteindelijk leidt tot het versneld ontstaan van atherosclerose.

Fenomeen van Raynaud

Veel patiënten ervaren het fenomeen van Raynaud zowel tijdens als na de behandeling [22]. Deze typische witte verkleuring van de vingers en de daaropvolgende pijn en roodheid komen bij 15–45% van de met chemotherapie behandelde testiskankerpatiënten verscheidene jaren na de behandeling voor. Men denkt dat het verschijnsel een gevolg is van directe vaatschade in kleine arteriën van vingers en tenen, maar ook neurologische effecten kunnen betrokken zijn bij de abnormale vasoregulatie die vasospasmen veroorzaakt.

Longtoxiciteit

Pulmonale toxiciteit werd al in de jaren zeventig van de vorige eeuw geïdentificeerd als de belangrijkste dosisbeperkende bijwerking van bleomycine-behandeling. Bleomycine kan pneumonitis veroorzaken, die soms tijdens of kort na de toediening van bleomycine overgaat in longfibrose. Fatale bleomycinetoxiciteit komt voor bij circa 1% van de met bleomycine behandelde patiënten [23]. Het hebben van een verminderde nierfunctie, leeftijd boven de 40 jaar en cumulatieve bleomycinedosis >270 USP zijn geassocieerd met een verhoogd risico op door bleomycine geïnduceerde pneumonitis [23].

In eerdere studies waarin de longfunctie na behandeling voor testiskanker werd geëvalueerd, werd geconcludeerd dat mogelijke verminderingen van de longfunctie tijdens of kort na de behandeling tijdens de langere follow-up weer herstelden [24].

Nefrotoxiciteit

Nefrotoxiciteit is een bekend acuut en langetermijneffect van zowel radio- als chemotherapie voor testiskanker. Een significante stijging van serumcreatinine en een daling van serummagnesium ten opzichte van de uitgangswaarden zijn vaak aantoonbaar na vier cycli van standaardtherapie met cisplatine. Magnesiumverlies kan leiden tot hypomagnesiëmie, hypokaliëmie en hypocalciëmie. Minder vaak kan cisplatine ook leiden tot natriumverlies en proteïnurie, vooral na hoge cumulatieve cisplatinedoses. De ernst van de nier schade tijdens de behandeling met cisplatine kan worden beperkt door hyperhydratie tijdens de behandeling, maar kan niet volledig worden voorkomen [25]. Reeds bestaande intrinsieke nierziekten versterken de nefrotoxiciteit van cisplatine, evenals de gelijktijdige toediening van andere nefrotoxische geneesmiddelen.

De acute nefrotoxische effecten van cisplatine kunnen gedeeltelijk, maar niet volledig, omkeerbaar zijn. Onderzoek naar de nierfunctie op lange termijn toont aan dat er jaren na beëindiging van de behandeling nog steeds veranderingen zijn ten opzichte van de uitgangswaarden, met weinig aanwijzingen voor verbetering in de tijd [26]. De toegenomen prevalentie van verlies van albumine in de urine (microalbuminurie) bij toenemende follow-upduur kan worden beschouwd als een teken van vasculaire schade in de nier [20]. De klinische implicaties van deze veranderingen zijn onduidelijk, maar zij kunnen mogelijk bijdragen tot een gerapporteerde toename van cardiovasculaire toxiciteit [15–17].

Neuro- en ototoxiciteit

Perifere neuropathie

De door cisplatine veroorzaakte neuropathie is typisch een sensorische neuropathie van de handen en voeten, met paresthesiën als belangrijkste symptoom. Cisplatine veroorzaakt degeneratie van grote neuronen van de achterwortelganglia met verlies van gemyeliniseerde vezels, zowel distaal in de ledematen als proximaal in het ruggenmerg, hoewel ook andere mechanismen een rol kunnen spelen.

De gerapporteerde incidentie van persisterende perifere neuropathie varieert naar gelang de behandeling en dosis die zijn toegepast, en de beoordelingsmethode. Meestal wordt een frequentie van 20–40% genoemd. In de afgelopen jaren zijn drie grote studies met lange follow-up gepubliceerd [22]. In het Noorse cohort werden paresthesiën gemeld door 28% van de mannen na testiskanker die vier

of meer cycli chemotherapie op basis van cisplatine kregen, tegenover 46 en 10% van de mannen na alleen orchidectomie [22]. Paresthesieën van de onderste ledematen kunnen ook in verband worden gebracht met abdominale bestraling [22]. In ernstige gevallen kan een symptomatische behandeling worden geprobeerd, maar een effectieve behandeling van paresthesieën is niet gedocumenteerd.

Ototoxiciteit

Cisplatine-geïnduceerde ototoxiciteit is een apart kenmerk van de bijwerkingen van cisplatine en wordt vermoedelijk veroorzaakt door selectieve schade aan de buitenste haarcellen van het slakkenhuis. Die schade kan leiden tot oorsuizen en slechthorendheid, meestal in de hoge frequenties. Gemelde aanhoudende ototoxiciteit varieert sterk, afhankelijk van de onderzoeksmethode en de toegepaste behandeling. Voor het minimaliseren van ototoxiciteit lijkt vijfdaagse BEP-regime te verkiezen boven het driedaagse regime, vooral als vier cycli worden toegediend [22].

De aanzienlijke interindividuele variaties die zijn waargenomen, kunnen te wijten zijn aan polymorfismen in glutathion-S-transferases of andere kandidaatgenen die in verband worden gebracht met door cisplatine veroorzaakte neuro- en ototoxiciteit [27].

Cognitieve functie

De cognitieve functie na testiskanker is onderzocht in enkele studies 1–11 jaar na behandeling [28, 29]. Deze studies geven een heterogeen beeld. Verschillende longitudinale studies laten een initiële afname van cognitieve functie na testiskankerbehandeling zien, met herstel naar de baseline-cognitieve functie na een jaar. Andere studies met een mediane follow-up van 10–14 jaar zien een afgenomen cognitieve functie bij patiënten die zijn behandeld met chemotherapie. Hoewel sommige studies melden dat cognitieve klachten (zelfgerapporteerd) vrij algemeen zijn, ongeacht de kankerbehandeling of het toenemen van de klachten na chemotherapie (≤ 4 cycli) [29]. Een recente studie laat zien dat op de lange termijn mannen na testiskanker slechter scoren op cognitieve testen in vergelijking met controles [30]. Wellicht ontstaat na een initiële tijdelijke afname opnieuw verslechtering van cognitieve functie gedurende de daarop volgende decennia. Cognitieve klachten zijn eerder in verband gebracht met emotioneel leed en vermoeidheid.

Hypogonadisme

Met chemotherapie behandelde testiskankerpatiënten hebben subnormale testosteronspiegels in vergelijking tot gezonde controles [19]. Na meer dan vier kuren cisplatine chemotherapie of een combinatie van chemo- en radiotherapie zijn de testosteronwaarden ook lager dan bij mannen die alleen zijn

behandeld met een orchidectomie [31]. Subklinische Leydig-celdisfunctie met verhoogd luteïniserend hormoon (LH) is in verscheidene studies gevonden [19, 31].

In follow-upstudies op lange termijn waarin vergelijkbare referentieniveaus voor testosteron werden toegepast (< 10 nmol/l), was bij in totaal 12–16% van de deelnemers sprake van subnormale testosteronwaarden of androgeenvervangende therapie [31].

Lage testosteronspiegels zijn significant geassocieerd met een verhoogde prevalentie van het metabool syndroom [32] en een verhoogd risico op sterfte aan HVZ. Subklinisch hypogonadisme zou ook het risico van osteoporose kunnen verhogen, hoewel de gegevens hierover niet eenduidig zijn.

De relatief hoge frequentie van Leydig-celdisfunctie impliceert dat de hormonale status na testiskanker regelmatig moet worden beoordeeld. Er is momenteel echter geen bewijs voor testosteronvervangende therapie ter voorkoming van late effecten zoals HVZ, en beslissingen over behandeling moeten worden gebaseerd op klinische symptomen [33]. Wellicht dient gestart te worden met een proefbehandeling om te kijken of beschreven symptomen daadwerkelijk verbeteren, alvorens patiënten een lange periode testosteronsuppletie gaan gebruiken.

Vruchtbaarheid

Bij langdurige follow-up van cohorten mannen die na testiskanker een kind willen verwekken, variëren de totale percentages van conceptie en vaderschap na de behandeling van 49–82% [31]. Sommige onderzoekers melden een verband tussen de kans op vaderschap en de cumulatieve dosis chemotherapie [34], maar behoud van antegrade ejaculatie na RPLND is de meest kritische factor voor conceptie zonder gebruik van gecryopreserveerd sperma [34]. Na zenuwsparende postchemotherapie RPLND is bij 71–89% sprake van antegrade ejaculatie, terwijl dit bij 25% van de mannen het geval is na volledig bilaterale postchemotherapie RPLND [35].

Lampe et al. definieerden prognostische groepen voor spermatogeen herstel op basis van herhaalde sperma-analyses voor en na de chemotherapie bij 178 mannen [36]. In totaal was circa 4 jaar na chemotherapie bij 80% van de mannen de spermatogenese in enige mate hersteld indien zij niet azoöspermisch (< 1 mill/ml) waren voorafgaand aan de behandeling [36].

Informatie over de vruchtbaarheid na meer recent ingevoerde chemotherapieregimes is schaars. Testiskankerpatiënten moeten erover worden geïnformeerd dat het herstel van door chemotherapie geïnduceerde azoöspermie enkele jaren kan duren. Bovendien moet vóór de orchidectomie cryopreservatie worden aangeboden.

Psychosociale gezondheid

Vermoeidheid

Nog lang na de behandeling voor testiskanker wordt een significant hogere frequentie van chronische (>6 maanden) aan kanker gerelateerde vermoeidheid (CRF) gemeld, aldus een studie in Noorwegen in vergelijking met de mannelijke normpopulatie (resp. 17 en 10%) [37].

Gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven (HRQoL)

In de meeste studies was de algemene HRQoL van mannen na testiskanker, zoals beoordeeld aan de hand van gevalideerde vragenlijsten, vergelijkbaar met die van normatieve steekproeven van mannen van dezelfde leeftijd [38]. Hoewel de bevindingen de HRQoL-status accuraat kunnen weergeven, kunnen deze resultaten ook het gevolg zijn van *response shift* [39] of het gebruik van instrumenten die niet gericht zijn op de problemen van deze groep mannen.

Impact van levensstijlfactoren

Overlevers van kanker maken veel gebruik van de gezondheidszorg en hebben te kampen met verschillende problemen [4]. Met name na testiskanker leiden de jonge leeftijd ten tijde van de diagnose en het hoge genezingspercentage tot langetermijngevolgen van de behandeling die een grotere impact hebben op het leven van deze mannen, hun familie en de samenleving als geheel dan de acute complicaties van de cytotoxische therapieën [14, 17].

Terwijl behandelingsgeassocieerde risico's en complicaties op lange termijn worden veroorzaakt door cytotoxische behandeling, genetische aanleg, het ontwikkelen van cardiovasculaire risicofactoren en/of leefstijlfactoren, zijn levensstijl en de modificeerbare risicofactoren beïnvloedbaar. Nazorg voor kankerpatiënten moet dan ook de mogelijkheid bieden om de gezondheid op peil te houden door middel van leefstijlinterventies [4]. Hierbij moet gedacht worden aan het bevorderen van stoppen met roken, het geven van voedingsadviezen en het bevorderen van fysiek actief zijn en gewichtsreductie, wellicht door middel van coaching. In een Nederlandse populatie van testiskanker-overlevers werd een relatief risico van HVZ van 2,6 toegeschreven aan recent roken, terwijl de overeenkomstige factor voor chemotherapie op basis van cisplatine 1,9 was [16]. In een langdurig gevolgde populatie van testiskanker-overlevers werd roken in verband gebracht met een afnemende longfunctie en toenemende neurologische bijwerkingen [22, 24]. Bovendien verhoogt roken het totale risico op een tweede maligniteit [9]. Leefstijlinterventies kunnen dus bijzonder belangrijk zijn voor deze mannen, omdat deze mannen een goede levensverwachting heb-

ben, maar wel een verhoogde kwetsbaarheid. Deze interventies kunnen vroeg in de follow-upperiode beginnen. Daarnaast dienen cardiovasculaire risicofactoren, zoals hypertensie, dyslipidemie of (pre)diabetes mellitus, tijdig gedetecteerd te worden.

Conclusies en aanbevelingen voor follow-up

In dit overzicht hebben wij de huidige stand van zaken weergegeven met betrekking tot de verschillende somatische en psychosociale effecten na behandeling voor testiskanker. De huidige kennis van bijwerkingen is gebaseerd op therapie die jaren tot decennia geleden is toegediend. Hoewel chemotherapie op basis van cisplatine nog steeds de hoeksteen is bij de behandeling van testiskanker, beschikken we nog niet over langetermijngegevens over de gevolgen van één kuur BEP of carboplatine in de adjuvante setting, of van andere cytostatica, zoals paclitaxel. Er is dus behoefte aan voortdurend onderzoek om de langetermijn- en late effecten van de huidige behandelingsstrategieën op te helderen en de langetermijnmorbiditeit na testiskankerbehandeling te minimaliseren. Om dit doel te bereiken, is meer kennis nodig van de pathofysiologie achter de complicaties op lange termijn, vaststellen welke risicofactoren er zijn voor het ontstaan van morbiditeit op lange termijn en identificatie van voorspellende factoren ten aanzien van bijwerkingen [5].

Tijdens de follow-up van testiskankerpatiënten verschuift de aandacht geleidelijk van het opsporen van tumorrecidieven naar het opsporen van late effecten van de behandeling en het bevorderen van de algemene gezondheid. De groeiende populatie testiskanker-overlevers, vraagt om nieuwe manieren om de zorg na kanker te organiseren. Samenwerking tussen oncologen en huisartsen kan de vroegtijdige recidiefdetectie en het management van cardiovasculaire risicofactoren verbeteren en leiden tot aanvullende psychosociale ondersteuning dichtbij de woonplaats van de patiënt. De hoge prevalentie van risicofactoren voor HVZ en het metabool syndroom bij overlevers van testiskanker maakt samenwerking tussen eerstelijnszorg en oncologie bijzonder belangrijk. Als de huisarts meer betrokken is bij de initiële follow-up na afronding van de behandeling, is de zorg op lange termijn na afronding van de follow-up beter gewaarborgd. Omdat de meeste voor testiskanker behandelde patiënten geen recidief ontwikkelen, worden zij na vijf tot tien jaar uit de oncologische follow-up ontslagen. Vooral deze patiëntengroep blijft echter gedurende enkele tientallen jaren na de behandeling een verhoogd risico lopen op cardiovasculaire morbiditeit.

Een goede strategie voor blijvende aandacht hiervoor is om de testiskankerpatiënt na afloop van de behandeling een informatieve samenvatting van de behandeling te geven met relevante gegevens voor nazorg- en follow-up, het *Survivorcareplan*. De focus



survivorship care plan



Dit is uw nazorgplan

Voor overlevers van kanker en hun zorgverleners is het gewenst en handig om de beschikking te hebben over een samenvatting van de gegeven behandeling en een nazorgplan. Na een succesvolle behandeling van zaadbalkanker vinden gedurende een aantal jaren regelmatig controles plaats. Deze periode van controles wordt ook wel follow-up genoemd. De follow-up is in de eerste plaats bedoeld om het terugkeren van zaadbalkanker vroegtijdig op te sporen zodat een nieuwe behandeling tijdig gestart kan worden. Daarnaast is de nazorg van belang voor het bevorderen van het herstel en controle op eventuele late effecten van de therapie. Uit eerder onderzoek is gebleken dat overlevers van zaadbalkanker een enigszins verhoogde kans hebben op hart- en vaatziekten. Goede controle en behandeling van overgewicht, bloeddruk en cholesterol kan mogelijk de kans op het ontstaan van hart- en vaatziekten verkleinen.

De gang van zaken tijdens de follow-up

Controles na voltooiën van de behandeling

In het eerste jaar wordt u twee-maandelijks gecontroleerd. Het onderzoek bestaat uit een gesprek met de arts op de polikliniek oncologie, lichamelijk onderzoek en bloedonderzoek. Na het eerste jaar wordt de periode tussen controles geleidelijk groter.

CT-scans tijdens de follow-up

Het doel van de CT-scans is vroegtijdige opsporing van het eventuele terugkomen van zaadbalkanker. Korte tijd na de CT-scan volgt een afspraak op de polikliniek voor het bespreken van de uitslag en een reguliere controle.

Controle op risicofactoren van hart- en vaatziekten (CVRM)

Op vaste momenten tijdens de follow-up wordt de oncologische controle uitgebreid met een onderzoek naar risicofactoren voor hart- en vaatziekten. Naast een gesprek bestaat het onderzoek uit bepaling van de bloeddruk, cholesterolwaarden, bloedsuiker, hormonen, gewicht en buik- en heupomtrek. Deze controles kunnen worden uitgevoerd door de oncoloog, verpleegkundig specialist of de huisarts.

Profiel en diagnose

Patiennummer	7767853
Instituut	UMCG Groningen
Survivor ID	NL00000763
Naam	FICTIEF
Geboortedatum	01-01-1980
Geslacht	Man
Tumortype	Testis
Seminoom/non-seminoom	Seminoom
Teratoom	Ja

Behandeling

Datum orchidectomie	01-01-2023
Orchidectomie	Links
Startdatum chemotherapie	01-02-2023
Type chemotherapie	BEP
Radiotherapie	Nee
RPLND (buikoperatie)	-
Cardiovasculair event	-
Trombo-embolisch event	Nee
Bleomycine toxiciteit	Nee

Follow-up

Gepersonaliseerd FU schema	Ja
Follow-up schema naam	Stadium II, III, IV
Datum start follow-up	14-03-2023
Datum generatie plan	14-03-2023



id sticker

Situatie na behandeling

Gewicht (kg)	90
Lengte (cm)	180
Metabool syndroom	Nee
Paresthesieën	Ja

Totale doses Chemotherapie

Cisplatin (mg)	600
Bleomycine (USP)	270
Etoposide (mg)	3000
Carboplatin (mg)	0
Ifosfamide (mg)	0
Paclitaxel (mg)	0



survivorship care plan



	jan	feb	mrt	apr	mei	jun	jul	aug	sep	okt	nov	dec
2023			Start		Oncoloog		Oncoloog		Oncoloog CT-scan Uitslag		Oncoloog	
2024	Oncoloog		Oncoloog CT-scan Uitslag			Huisarts CVRM			Oncoloog			Oncoloog
2025			Oncoloog CT-scan Uitslag				Oncoloog				Oncoloog	
2026			Oncoloog			Huisarts CVRM			Oncoloog			
2027			Oncoloog						Oncoloog			
2028			Oncoloog CT-scan Uitslag			Huisarts CVRM						
2029												

Figuur 1 Voorbeeld van een persoonlijk nazorgplan voor een patiënt met testiskanker bij het voltooiën van de behandeldeling met drie kuren BEP-chemotherapie

van het nazorgplan verschuift naarmate de follow-up langer duurt, van vroegtijdige opsporing van een recidief tot gezondheidsbevorderende maatregelen. Het bevat een onderdeel leefstijlverbetering en een onderdeel cardiovasculair risicomangement. Een *Survivor-careplan* kan worden uitgevoerd als aanvulling op de oncologische routinematige follow-up of wanneer die follow-up bij de oncoloog wordt beëindigd en door

een andere zorgverlener zoals de huisarts wordt overgenomen. Hiermee krijgt de (relatief jonge) patiënt de regie in handen en heeft hij overzicht over de geplande nazorg en de aandachtspunten hierin.

Hoewel adviezen rond het regelmatig controleren op risicofactoren ten aanzien van hart- en vaatziekten en de behandeling hiervan zijn opgenomen in de belangrijkste Europese richtlijnen voor de behande-



ling van testiskanker (ESMO, EAU), blijkt de praktijk weerbarstig en zijn de adviezen geen garantie voor goede en adequate behandeling van cardiovasculaire risicofactoren. In het UMCG is met een *shared-caremodel* de follow-up en nazorg onderzocht bij patiënten met testiskanker in de Noordelijke regio van Nederland, die waren behandeld met chemotherapie [40]. Dit is gedaan in samenwerking met 162 huisartsen op basis van een individueel opgesteld nazorgplan (fig. 1). Met behulp van dit nazorgplan, dat was voorzien van duidelijke instructies voor patiënt en betrokken zorgverleners (oncoloog en huisarts) kon deze *shared care* goed en veilig worden geleverd. Hierbij richtte de huisarts in eerste lijn zich met name op het cardiovasculaire risicomanagement (CVRM), leefstijlverbetering en eventuele psychosociale ondersteuning. Er werden geen recidieven gemist. De zorg leidde tot tevredenheid bij zowel de huisarts als de deelnemende patiënten. Een eerste eenvoudige stap is de huisarts te verzoeken om de patiënt op te nemen in het CVRM-protocol van de huisartsenpraktijk. Hierdoor worden modificeerbare risicofactoren, zoals hypertensie, dyslipidemie of (pre)diabetes tijdig opgespoord en behandeld middels leefstijladviezen dan wel medicatie. Het effect hiervan op het daadwerkelijk voorkomen van HVZ na testiskankerbehandeling moet verder onderzocht worden [40].

Concluderend kan gesteld worden dat de succesvolle behandeling voor testiskanker negatief kan worden beïnvloed door het optreden van langetermijnen en late effecten van de behandeling. Kennis van bijwerkingen is cruciaal voor alle artsen die betrokken zijn bij de behandeling en follow-up van deze patiënten. Hierbij is aandacht nodig voor preventie en is het essentieel om de nadruk te leggen op een gezonde leefstijl, het tijdig identificeren van late effecten en het organiseren van goede nazorg voor deze groep jonge mannen in de bloei van hun leven.

Open Access This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

Literatuur

- Verdecchia A, Francisci S, Brenner H, et al. Recent cancer survival in Europe: a 2000-02 period analysis of EUROCARE-4 data. *Lancet Oncol.* 2007;8:784-96.
- Feldman DR, Bosl GJ, Sheinfeld J, et al. Medical treatment of advanced testicular cancer. *JAMA.* 2008;299:672-84.
- Abouassaly R, Fossa SD, Giwercman A, et al. Sequelae of treatment in long-term survivors of testis cancer. *Eur Urol.* 2011;60:516-26.
- Aziz NM. Cancer survivorship research: state of knowledge, challenges and opportunities. *Acta Oncol.* 2007;46:417-32.
- Travis LB, Beard C, Allan JM, et al. Testicular cancer survivorship: research strategies and recommendations. *J Natl Cancer Inst.* 2010;102:1114-30.
- Fossa SD, Chen J, Schonfeld SJ, et al. Risk of contralateral testicular cancer: a population-based study of 29,515 U.S. men. *J Natl Cancer Inst.* 2005;97:1056-66.
- Travis LB, Fossa SD, Schonfeld SJ, et al. Second cancers among 40,576 testicular cancer patients: focus on long-term survivors. *J Natl Cancer Inst.* 2005;97:1354-65.
- Richiardi L, Scelo G, Boffetta P, et al. Second malignancies among survivors of germ-cell testicular cancer: a pooled analysis between 13 cancer registries. *Int J Cancer.* 2007;120:623-31.
- Belt-Dusebout AW van den, Wit R de, 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.
- Groot HJ, Lubberts SJ, Wit R de, et al. Risk of solid cancer after treatment of testicular germ cell cancer in the platinum era. *J Clin Oncol.* 2018;36:2504-13.
- Doll DC, List AF, Greco FA, et al. Acute vascular ischemic events after cisplatin-based combination chemotherapy for germ-cell tumors of the testis. *Ann Intern Med.* 1986;105:48-51.
- Meinardi MT, Gietema JA, Graaf WT van der, et al. Cardiovascular morbidity in long-term survivors of metastatic testicular cancer. *J Clin Oncol.* 2000;18:1725-32.
- Zagars GK, Ballo MT, Lee AK, et al. Mortality after cure of testicular seminoma. *J Clin Oncol.* 2004;22:640-7.
- Fossa SD, Gilbert E, Dores GM, et al. Noncancer causes of death in survivors of testicular cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2007;99:533-44.
- Huddart RA, Norman A, Shahidi M, et al. Cardiovascular disease as a long-term complication of treatment for testicular cancer. *J Clin Oncol.* 2003;21:1513-23.
- Belt-Dusebout A van den, Nuver J, Wit R de, et al. Long-term risk of cardiovascular disease in 5-year survivors of testicular cancer. *J Clin Oncol.* 2006;24:467-75.
- Haugnes HS, Wethal T, Aass N, et al. Cardiovascular risk factors and morbidity in testicular cancer survivors: a 20 year follow-up study. *J Clin Oncol.* 2010;28:4649-57.
- Lubberts S, Groot HJ, Wit R de, et al. Cardiovascular disease in testicular cancer survivors: identification of risk factors and impact on quality of life. *J Clin Oncol.* 2023;41(19):3512-22.
- Nuver J, Smit AJ, Wolffenbittel 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.
- Haugnes HS, Bosl GJ, Boer H, et al. Long-term and late effects of germ cell testicular cancer treatment and implications for follow-up. *J Clin Oncol.* 2012;30:3752-63.
- Gietema JA, Meinardi MT, Messerschmidt J, et al. Circulating plasma platinum more than 10 years after cisplatin treatment for testicular cancer. *Lancet.* 2000;355:1075-6.
- Brydoy M, Oldenburg J, Klepp O, et al. Observational study of prevalence of long-term Raynaud-like phenomena and neurological side effects in testicular cancer survivors. *J Natl Cancer Inst.* 2009;101:1682-95.
- O'Sullivan JM, Huddart RA, Norman AR, et al. Predicting the risk of bleomycin lung toxicity in patients with germ-cell tumours. *Ann Oncol.* 2003;14:91-6.



24. Haugnes HS, Aass N, Fossa SD, et al. Pulmonary function in long-term survivors of testicular cancer. *J Clin Oncol.* 2009;27:2779–86.
25. Hartmann JT, Kollmannsberger C, Kanz L, et al. Platinum organ toxicity and possible prevention in patients with testicular cancer. *Int J Cancer.* 1999;83:866–9.
26. Bosl GJ, Leitner SP, Atlas SA, et al. Increased plasma renin and aldosterone in patients treated with cisplatin-based chemotherapy for metastatic germ-cell tumors. *J Clin Oncol.* 1986;4:1684–9.
27. Kerns SL, Fung C, Monahan PO, et al. Cumulative burden of morbidity among testicular cancer survivors after standard cisplatin-based chemotherapy: a multi-institutional study. *J Clin Oncol.* 2018;36:1505–12.
28. Schagen SB, Boogerd W, Muller MJ, et al. Cognitive complaints and cognitive impairment following BEP chemotherapy in patients with testicular cancer. *Acta Oncol.* 2008;47:63–70.
29. Whiford HS, Kalinowski P, Schembri A, et al. The impact of chemotherapy on cognitive function: a multicentre prospective cohort study in testicular cancer. *Support Care Cancer.* 2020;7:3081–91.
30. Stelwagen J, Meuleman AT, Lubberts S, et al. Cognitive impairment in long-term survivors of testicular cancer more than 20 years after treatment. *Cancers.* 2021;13:5675.
31. Huddart RA, Norman A, Moynihan C, et al. Fertility, gonadal and sexual function in survivors of testicular cancer. *Br J Cancer.* 2005;93:200–7.
32. Brand JS, Grobbee DE, et al. Testosterone, sex hormone-binding globulin and the metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Int J Epidemiol.* 2011;40:189–207.
33. Bhasin S, Cunningham GR, Hayes FJ, et al. Testosterone therapy in men with androgen deficiency syndromes: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95:2536–59.
34. Brydoy M, Fossa SD, Klepp O, et al. Paternity following treatment for testicular cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2005;97:1580–8.
35. Heidenreich A, Pfister D, Witthuhn R, et al. Postchemotherapy retroperitoneal lymph node dissection in advanced testicular cancer: radical or modified template resection. *Eur Urol.* 2009;55:217–24.
36. Lampe H, Horwich A, Norman A, et al. Fertility after chemotherapy for testicular germ cell cancers. *J Clin Oncol.* 1997;15:239–45.
37. Orre IJ, Fossa SD, Murison R, et al. Chronic cancer-related fatigue in long-term survivors of testicular cancer. *J Psychosom Res.* 2008;64:363–71.
38. Fleer J, Hoekstra HJ, Sleijfer DT, et al. Quality of life of testicular cancer survivors and the relationship with sociodemographics, cancer-related variables, and life events. *Support Care Cancer.* 2006;14:251–9.
39. Schwartz CE, Andresen EM, Nosek MA, et al. Response shift theory: important implications for measuring quality of life in people with disability. *Arch Phys Med Rehabil.* 2007;88:529–36.
40. Boer H, Lubberts S, Bunskoek S, et al. Shared-care survivorship program for testicular cancer patients: safe and feasible. *ESMO Open.* 2022;3:100488.

drs. Sjoukje Lubberts, internist in opleiding tot medisch oncoloog

prof. dr. Jourik A. Gietema, medisch oncoloog en hoofd afdeling Medische Oncologie