

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <http://hdl.handle.net/1887/29128> holds various files of this Leiden University dissertation.

**Author:** Daniëls, Laurien Aletta

**Title:** Late effects after treatment for Hodgkin lymphoma

**Issue Date:** 2014-10-14

## Nederlandse samenvatting

## Hoofdstuk I

Het Hodgkinlymfoom (HL, lymfklierkanker van het Hodgkin-type) is een relatief zeldzame hematologische maligniteit, die voornamelijk bij jongvolwassenen voorkomt. De kans op genezing van HL is groot: de 5-jaarsoverleving ligt voor vroege stadia (stadium I-II) rond de 95%, en voor alle stadia samen tussen de 80 en 90%. De behandeling van patiënten met HL bestaat tegenwoordig vaak uit een combinatie van chemotherapie en radiotherapie met gebruik van relatief kleine bestralingsvelden en gematigde dosis, vooral bij patiënten die zich presenteren met een vroeg ziektestadium. In de loop van de afgelopen jaren is het duidelijk geworden dat de in het verleden gegeven behandeling voor HL met zeer uitgebreide bestralingsvelden en hogere dosis een groot aantal langetermijnproblemen tot gevolg kan hebben, die zich vaak pas 10-15 jaar na behandeling presenteren. De meest bekende langetermijngevolgen zijn secundaire tumoren (zoals borstkanker geïnduceerd door behandeling met radiotherapie of non-Hodgkinlymfoom door behandeling met chemotherapie) en cardiovasculaire schade (zoals kransslagadervernauwing). Een aantal studies heeft inmiddels ook aangetoond dat HL-overlevenden kunnen kampen met psychosociale en psychosomatische langetermijnproblemen, zoals chronische vermoeidheid, angst en depressie, hoewel predisponerende factoren hiervoor niet duidelijk zijn en evidence-based behandelopties tot op heden grotendeels ontbreken.

De doelstellingen van de studies in dit proefschrift waren om een aantal late gevolgen van radiotherapie bij overlevenden van HL, die nog niet uitgebreid bestudeerd zijn, in kaart te brengen; specifieke doelen waren:

1. Na te gaan of het risico op geïnduceerde huidtumoren na radiotherapie bij HL overlevenden verhoogd is, en hoe hoog deze risico's zijn in vergelijking met de algemene Nederlandse bevolking.

2. Na te gaan of screenen op vernauwing van coronairvaten door middel van CT-coronair angiografie bij HL overlevenden zinvol is, en te evalueren hoe de tevredenheid met de informatievoorziening rondom screening en de psychologische belasting van screening zijn.
3. Na te gaan hoe vaak chronische vermoeidheid onder HL-overlevenden voorkomt in vergelijking met de algemene Nederlandse bevolking, en te onderzoeken wat de predisponerende factoren zijn.

## Hoofdstuk 2

Radiotherapie geeft een verhoogd risico op geïnduceerde solide tumoren, die optreden vanaf 10-15 jaar na de radiotherapie. Er is tot op heden weinig bekend over het voorkomen van (mogelijk geïnduceerde) huidtumoren bij overlevenden van HL. In een retrospectieve cohortstudie onder 889 HL-overlevenden die behandeld waren in het Leids Universitair Medisch Centrum werd het voorkomen van huidtumoren onderzocht. De incidentie van huidtumoren werd vergeleken met een voor de leeftijd gematchte Nederlandse populatie, en werd voor iedere patiënt gerelateerd aan de eerdere bestralingsvelden. In dit cohort van 889 overlevenden van HL werden in totaal 318 huidtumoren gediagnosticeerd, waarvan het merendeel (93%) bestond uit basaalcelcarcinomen (BCC). De standaard incidentie ratio (SIR) van BCC in HL-overlevenden was significant (5x) verhoogd in vergelijking met de gematchte algemene bevolking (SIR 5.2, 95% betrouwbaarheidsinterval 4.0-6.6), vooral in de groep overlevenden die bij diagnose HL jonger dan 35 jaar waren. Risico's op BCC namen toe met duur van follow-up; na 35 jaar was de SIR 15.9, hetgeen resulteert in een extra aantal gediagnosticeerde tumoren van 626 BCC's per 10.000 patiënten per jaar. Het merendeel van de huidtumoren ontwikkelde zich binnen de bestralingsvelden (57%), en op aan zonlicht blootgestelde lichaamsdelen. De gevonden resultaten bevestigen dat radiotherapie, zoals gebruikt in de behandeling van HL, is geassocieerd met een sterk verhoogd langetermijnrisico op het ontwikkelen van huidtumoren in vergelijking met de algemene Nederlandse bevolking. Patiënten die op jonge leeftijd behandeld zijn lopen het grootste risico, hetgeen overeenkomt met het risico op andere radiotherapie-geïnduceerde solide tumoren zoals borstkanker. Gezien het feit dat het absolute risico op het ontwikkelen van huidkanker toeneemt bij ouder worden, is de verwachting dat het totaal aantal huidtumoren in het HL cohort nog sterk zal toenemen. Patiënten die in het verleden zijn behandeld voor HL en hun artsen moeten hierop alert zijn, zodat diagnostiek en behandeling in een vroeg stadium kunnen plaatsvinden.

## Hoofdstuk 3

Bij langetermijnoverlevenden van HL wordt na bestraling van de lymfklieren in de borstholte (mediastinale radiotherapie) een verhoogd risico op cardiovasculaire aandoeningen beschreven, met name een 3-4 keer verhoogd risico op een krijgen van een myocardinfarct (MI) door kransslagadervernauwing. De rol van screenen op vernauwing van de kransslagaders (coronair sclerose), hetgeen meestal ten grondslag ligt aan een MI, is nog niet goed omschreven. Een van de meest veelbelovende modaliteiten om mee te screenen vanwege een hoge diagnostische accuraatheid, is het gebruik van de CT-scan van de kransslagaders (CTA). De haalbaarheid van screening met behulp van CTA werd onderzocht in een fase-II-studie met 48 ex-patiënten die tenminste 10 jaar ziektevrij waren na hun behandeling voor HL. Deelnemers aan de studie ondergingen een uitgebreide cardiologische screening, onder andere bestaand uit een ECG-stresstest (fietsproef) en een CTA. Uiteindelijk waren er 45 CTA scans beschikbaar voor evaluatie. Aanwezigheid van kransslagadervernauwing werd gescoord en patiënten met ernstige afwijkingen, gedefinieerd als een vernauwing van tenminste 50% van de doorsnede van de kransslagader, werden verwezen voor aanvullend diagnostisch onderzoek en afhankelijk van de uitkomst daarvan voor interventie. De prevalentie van ernstige kransslagadervernauwing op CTA was 20% ( $N=9$ ), hetgeen significant hoger was dan de verwachte prevalentie van 7% in de algemene bevolking van dezelfde leeftijd ( $p=0.01$ ). In totaal ondergingen 7 patiënten een chirurgische interventie ( $N=5$ ) of een medicamenteuze interventie ( $N=2$ ). De correlatie tussen een afwijkende ECG-stresstest en een afwijkende CTA was laag. Geen van de deelnemers kreeg tijdens de ECG-stresstest klachten van pijn op de borst, en slechts één patiënt met significante coronair sclerose op CTA had tekenen van ischemie tijdens de stresstest. Onze resultaten tonen een hoge prevalentie van cardiale afwijkingen bij patiënten die in het verleden voor HL zijn behandeld en die zelfs in de aanwezigheid van levensbedreigende kransslagadervernauwing geen cardiale klachten aangaven. Ondanks het feit dat CTA een veelbelovende en goed uitvoerbare modaliteit voor screening lijkt te zijn, moeten, voordat een dergelijke screening definitief wordt ingevoerd, onze resultaten bevestigd worden in een grotere cohortstudie. Ook moet er gekeken worden of er een betere selectie van HL-patiënten voor wie CTA screening zinvol is kan worden gemaakt, door onderzoek te doen naar sterkere risicofactoren.

## Hoofdstuk 4

De resultaten van de fase-II-studie beschreven in hoofdstuk 3 toonden dat cardiale screening door middel van CTA goed uitvoerbaar is. Echter, de confrontatie met mogelijke cardiale afwijkingen kan een negatieve impact hebben op het psychisch welzijn van patiënten. De psychische en fysieke belasting van het ondergaan van een CTA, en het effect van cardiovasculaire counseling op tevredenheid met informatievoorziening worden beschreven in hoofdstuk 4. In totaal deden 43 van de 48 deelnemers van de fase-II-studie mee aan deze kwaliteit van leven evaluatie. Zij vulden zowel voorafgaand als na afloop van het screeningstraject een aantal vragenlijsten in, die gericht waren op informatievoorziening, kwaliteit van leven en de psychische belasting van de confrontatie met de mogelijke cardiale risico's. Het ondergaan van een CTA werd door 24% van de deelnemers als belastend ervaren, en 20% was zenuwachtig voor krijgen van de uitslagen van de scan. De nadruk die door het screeningsonderzoek werd gelegd op mogelijke cardiale afwijkingen werd door 80% van de deelnemers als niet belastend ervaren, en 93% was ook achteraf tevreden over meedoen aan het onderzoek. Er waren hierin geen verschillen tussen ex-patiënten met en patiënten zonder afwijkingen bij screening. De informatievoorziening met betrekking tot ziekte, medische tests en behandeling en kennis daarvan waren significant verbeterd na afloop van het screeningstraject ( $p=0.01$ ). Deze verschillen waren ook klinisch relevant. Screening door middel van CTA werd door de deelnemers positief gewaardeerd, en de voordelen van screening wogen bij de grote meerderheid op tegen de emotionele en praktische belasting.

## Hoofdstuk 5

Mannen en vrouwen die in het verleden zijn behandeld voor HL lopen ten gevolge van de diagnose en behandeling ook het risico blijvende psychosociale of psychosomatische klachten te ontwikkelen. Vermoeidheid, ook wel beschreven als verlies van energie, het gevoel 'dat de batterij leeg is' of sterke lusteloosheid, is een van de symptomen waarvan ex-HL-patiënten aangeven dat die de kwaliteit van het dagelijks leven het meest beïnvloedt. Een systematische review werd verricht van studies met betrekking tot het voorkomen (prevalentie) en de mate van vermoeidheid, en van studies die predisponerende factoren voor vermoeidheid analyseerden. De meerderheid van de 22 geïncludeerde studies had een dwarsdoorsnede (cross-sectionele) opzet, hetgeen betekent dat de patiënten die geïncludeerd waren onderling vaak veel verschilden, waardoor een causaal verband tussen vermoeidheid en voorspellende factoren niet goed te leggen was.

De prevalentie van vermoeidheid onder HL-overlevenden was significant hoger dan in de algemene populatie. Studies waarin de ernst van vermoeidheidsklachten onder HL-overlevenden vergeleken werd met qua leeftijd en geslacht gelijke groep uit de algemene bevolking toonden, behoudens in de twee kleinste studies, een statistisch significante zwaardere (ernstigere) vermoeidheid in de groep van HL-overlevenden. De gevonden verschillen waren in de meeste studies ook klinisch relevant. Geen van de studies toonde een associatie tussen het stadium van de ziekte bij diagnose en vermoeidheid. Zowel een hogere leeftijd bij diagnose als de aanwezigheid van andere aandoeningen (comorbiditeit) waren geassocieerd met een risico op chronische vermoeidheidsklachten. Resultaten met betrekking tot de invloed van andere patiënt- of behandelkarakteristieken op blijvende en ernstige vermoeidheidsklachten waren vaak tegenstrijdig, waardoor een harde conclusie omtrent deze factoren niet mogelijk was.

## Hoofdstuk 6

Het voorkomen en de ernst van blijvende vermoeidheid onder Nederlandse ex-HL-patiënten werd onderzocht in een kwaliteit-van-leven-studie onder 267 HL-overlevenden. Het responspercentage was 68% en de gemiddelde follow-up-duur na de diagnose HL was 4.6 jaar. De resultaten werden vergeleken met een voor leeftijd en geslacht gemaakte selectie uit een Nederlands referentiecohort, representatief voor de algemene bevolking. Ook werd gekeken naar de associatie tussen vermoeidheid en symptomen van angst of depressie. Vermoeidheid werd gemeten door middel van twee vragenlijsten, zowel een specifieke vragenlijst voor vermoeidheid (FAS) als met een subschaal over vermoeidheid uit de algemene Europese kwaliteit-van-leven-vragenlijst voor kanker (EORTC QLQ-C30). Beide vragenlijsten toonden een statistisch significante en klinisch relevante hogere prevalentie van vermoeidheid in het cohort van HL-overlevenden. De verrichte multivariate analyse toonde een sterk en significant verband tussen een hoger niveau van vermoeidheidsklachten en symptomen van depressie (odds ratio 1.8, 95% betrouwbaarheidsinterval 1.4-2.4) en een ook met symptomen van angst en met comorbiditeit (respectievelijk odds ratio 1.2, 95% betrouwbaarheidsinterval 1.0-1.4 en odds ratio 3.0, 95% betrouwbaarheidsinterval 1.3-7.3). In de klinische praktijk is chronische vermoeidheid een moeilijk te behandelen symptoom gebleken. Mogelijk is het onderscheid tussen vermoeidheid en symptomen van angst of depressie hierbij belangrijk, omdat angst en depressie te behandelen zijn met psychosociale interventies zoals cognitieve gedragstherapie of met medicijnen.

## Hoofdstuk 7

In dit hoofdstuk wordt een overzicht gegeven van de belangrijkste bevindingen van dit proefschrift, en worden de implicaties hiervan voor verder onderzoek, begeleiding en voor follow-up-richtlijnen in perspectief geplaatst, om zo de nazorg voor overlevenden van HL verder te verbeteren. HL-overlevenden hebben een verhoogd risico op het ontwikkelen van een secundaire huidtumor, vooral basaalcelcarinomen (BCC). Het risico op het krijgen van een BCC is 5x zo groot als voor een leeftijdgenoot in de algemene bevolking, en dit relatieve risico ligt nog hoger voor patiënten die behandeld zijn op een leeftijd onder de 35 jaar. Gezien het toenemend absoluut risico op BCC met hogere leeftijd zal het totaal aantal huidtumoren dat voorkomt bij HL-overlevenden naar verwachting nog verder stijgen. BCC is een goed te genezen vorm van huidkanker, maar vroegtijdige ontdekking ervan kan ervoor zorgen dat de behandeling minder ingrijpend hoeft te zijn, en kan zelfs de kans op uiteindelijke sterfte beperken. Bewustwording van deze risico's bij artsen en patiënten, voorlichting met betrekking tot preventieve maatregelen (vermindering van blootstelling aan de zon, beschermende kleding e.d.) en regelmatige inspectie van de huid zijn daarom erg belangrijk.

Overlevenden van HL hebben door hun behandeling ook een verhoogd risico op het ontwikkelen van hart- en vaatziekten (HVZ). Omdat dit vaak geen of weinig symptomen geeft, is de rol van screening op kransslagadervernauwing (coronair sclerose) onderzocht. Onze studie, waarin de kransslagaderen werden afgebeeld door middel van een CT-scan van de kransslagaderen (CTA) toonde bij 20% van de patiënten een ernstige vernauwing (meer dan 50% vernauwing) van de kransslagaderen. Daarnaast werd bij 22% een niet-significante vernauwing (een vernauwing van het vat van tussen de 30-50%) gezien. Het merendeel van patiënten met ernstige afwijkingen (88%) onderging daarna een behandeling. Ernstige afwijkingen werden in onze studiegroep vaker gevonden dan in andere screeningsstudies, waarschijnlijk omdat patiënten in onze studie een relatief hoog risico hadden, omdat zij tenminste 10 jaar na behandeling moesten zijn om mee te mogen doen. Om na te gaan of het proces van screenen en de nadruk die door screenen gelegd wordt op de kans op levensbedreigende complicaties van de vroegere HL-behandeling als belastend wordt ervaren, werd er een kwaliteit-van-leven-evaluatie gedaan als onderdeel van de screeningsstudie. Deze toonde aan dat voor het merendeel van de ex-patiënten de voordelen van de kennis rond de risico's en het screeningsonderzoek, waardoor meer zekerheid werd gekregen opwogen tegen de praktische uitvoering en belasting van het ondergaan van screening. Alhoewel screening weinig nadelige effecten had, en het voorkomen van coronair sclerose hoog was, leidt de huidige selectie voor screening ertoe dat er



in 80% van de gevallen geen belangrijke afwijkingen worden gevonden, terwijl deze ex-patiënten wel de risico's en belasting van screenen ondergaan. Verder onderzoek lijkt dus geïndiceerd, om een subgroep van patiënten te kunnen identificeren die de meeste baat van screening zal hebben. In de toekomst zal verdere verfijning van patiëntselectie mogelijk kunnen plaatsvinden op basis van bepaling van biomarkers, hoewel er meer klinisch onderzoek nodig is om de prognostische waarde hiervan voor het optreden van HVZ te bevestigen. Een cruciale rol in het voorkomen van HVZ bij HL-overlevenden ligt in voorlichting met betrekking tot risico's, aanpassingen in leefstijl en controle op andere cardiale risicofactoren zoals roken, hypertensie of diabetes.

Naast de lange-termijn fysieke complicaties die na behandeling van HL kunnen optreden, kunnen patiënten ook lijden aan psychosociale en psychosomatische problemen. Een van de symptomen die een grote negatieve invloed heeft op de ervaren kwaliteit van leven is chronische vermoeidheid. In onze systematische review hebben we laten zien dat zowel het voorkomen van vermoeidheid als de ernst van vermoeidheidsklachten significant hoger is in de groep HL-overlevenden dan in de algemene populatie. De identificatie van prognostische factoren wordt bemoeilijkt door onderzoeksopzet van veel studies. Voor veel patiënten is de erkenning van vermoeidheid als een langetermijneffect van behandeling een belangrijke eerste stap geweest. Echter, behandeling van vermoeidheidsklachten is in praktijk moeilijk gebleken. We hebben aangetoond dat er een sterk verband bestaat tussen vermoeidheid en symptomen van angst en depressie. Het onderscheid tussen deze symptomen is mogelijk een eerste belangrijke stap, gezien het feit dat angst en depressie mogelijk te behandelen zijn met psychosociale therapieën.

## Conclusies

Ongeveer 20-30% van de ex-HL-patiënten ontwikkelt late behandelingsgerelateerde toxiciteit. Over de rol van radiotherapie in de behandeling van HL wordt veel gediscussieerd. Tot op heden heeft onderzoek naar weglaten van radiotherapie als onderdeel van de behandeling aangetoond dat met plaatselijke radiotherapie op de oorspronkelijk aangedane gebieden bij vroeg stadium HL de lokale controle en kortetermijnoverleving superieur zijn ten opzichte van behandeling met alleen chemotherapie. Omdat er tussen behandeling en het optreden van radiotherapie-geassocieerde langetermijneffecten een interval van 10-15 jaar zit, is het onzeker of dit zich ook vertaalt in een langetermijnoverlevingswinst. De verwachting is dat door verfijning van de radiotherapie technieken, het gebruik van een lagere radiotherapiedosis en veel

minder uitgebreide radiotherapievelen voor de behandeling van Hodgkinlymfoom het risico op het optreden van late effecten sterk zal afnemen.

Voor nu bestaat er echter een grote groep HL-overlevenden die risico lopen op langetermijngevolgen van behandeling, waarvan een gedeelte niet op de hoogte is van deze risico's. Het identificeren van deze patiëntgroep en goede, op maat gemaakte voorlichting is belangrijk, en wordt momenteel gedaan als onderdeel van het landelijke consortium van late-effecten-poliklinieken. De website [www.beternahodgkin.nl](http://www.beternahodgkin.nl), die is ontwikkeld door het 'BETER' consortium is een toegankelijke manier om voorlichting aan patiënten en hulpverleners te verbeteren. De late-effecten-poliklinieken bieden daarnaast een unieke mogelijkheid om late effecten te monitoren, en bieden de mogelijkheid om onderzoek te doen en evidence-based follow-up richtlijnen verder te ontwikkelen voor deze groep patiënten.

