



UvA-DARE (Digital Academic Repository)

Radiation-associated adverse events after childhood cancer

van Dijk, I.W.E.M.

Publication date
2014

[Link to publication](#)

Citation for published version (APA):

van Dijk, I. W. E. M. (2014). *Radiation-associated adverse events after childhood cancer*. [Thesis, fully internal, Universiteit van Amsterdam].

General rights

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), other than for strictly personal, individual use, unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

Disclaimer/Complaints regulations

If you believe that digital publication of certain material infringes any of your rights or (privacy) interests, please let the Library know, stating your reasons. In case of a legitimate complaint, the Library will make the material inaccessible and/or remove it from the website. Please Ask the Library: <https://uba.uva.nl/en/contact>, or a letter to: Library of the University of Amsterdam, Secretariat, P.O. Box 19185, 1000 GD Amsterdam, The Netherlands. You will be contacted as soon as possible.

Nederlandse samenvatting

Samenvatting

Voortdurende verbeteringen in diagnostiek en behandelingsmethoden voor kanker op de kinderleeftijd hebben geresulteerd in opmerkelijk hogere overlevingspercentages tot 80% en hoger in de laatste decennia, en de verwachting is dat de populatie overlevenden van kinderleefkanker blijft groeien. Tegelijkertijd wordt 75 % van de overlevenden vroeger of later in het leven geconfronteerd met één of meer behandelingsgerelateerde ongewenste effecten. Multidisciplinaire behandelmethoden zoals chirurgie, chemotherapie en radiotherapie zijn nauw met elkaar verweven, en het is afhankelijk van het type tumor welke combinaties van behandelingen nodig zijn.

Oorspronkelijk zijn vooral chirurgie en radiotherapie toegepast in de behandeling van kanker op de kinderleeftijd. Tegelijk met de ontwikkeling van chemotherapie werd duidelijk dat veel van de meest voorkomende kinderleefkankers gevoelig zijn voor chemotherapie. Behandelingen gebaseerd op internationale trials en protocollen hebben de rol van radiotherapie teruggedrongen. Toch neemt radiotherapie nog altijd een belangrijke plaats in bij de behandeling van kanker op de kinderleeftijd.

Teams bestaande uit radiotherapeuten-oncologen, radiotherapeutisch laboranten, fysici, en radiobiologen werken intensief samen om het optimale bestralingsplan voor iedere individuele patiënt te ontwikkelen. Dit vergt een subtiele afweging tussen het toedienen van een voldoende hoge dosis om kankercellen te vernietigen, en tegelijkertijd de dosis zo laag mogelijk te houden om gezonde weefsels die dicht bij de tumor liggen te sparen. Echter, als gevolg van subklinische tumoruitbreiding en beweging van de tumor is het onvermijdelijk dat gezonde weefsels rondom de tumor (deels) worden mee bestraald, wat het risico op stralingsgerelateerde late schade verhoogt.

Het algemene doel van dit proefschrift is het evalueren van stralingsgerelateerde late effecten na de behandeling van kanker bij kinderen. In een groot cohort van langetermijn-overlevenden van kanker op de kinderleeftijd hebben we de prevalentie en de ernst van late effecten beoordeeld. Daarnaast hebben we behandelingsgerelateerde risicofactoren voor het optreden en de ernst van late effecten geanalyseerd, met specifieke aandacht voor radiotherapie. Een tweede doel, zoals genoemd in **Hoofdstuk 1** van dit proefschrift, is het concept equivalente dosis voor te leggen aan collega-onderzoekers op het gebied van late effecten, en hen te overtuigen van het belang gedetailleerde data met betrekking tot de radiotherapeutische behandelingen te verzamelen, zoals informatie over bestralingschema's en fractiedoses, en dat deze data zouden moeten worden toegepast in huidige en toekomstige studies, om de vertaalslag van bewijs uit late effecten studies naar de klinische praktijk te maken.

In **Hoofdstuk 2** zijn de onderzoeksopzet, methodologie, kenmerken, beschikbaarheid van onderzoeksgegevens, en de uitkomsten van onze cohortstudies gepresenteerd. Het origi-

nele cohort bestond uit 3183 kinderen die tussen 1966 en 2003 in het Emma Kinderziekenhuis/Academisch Medisch Centrum (EKZ/AMC) werden gediagnosticeerd en behandeld. Van deze 3183 kinderen overleefden 1822 (57.2%) hun ziekte tot ten minste vijf jaar na de primaire diagnose, en zij werden geïnculdeerd in onze retrospectieve cohortstudie. Van deze vijfjaars-overlevenden waren op 1 januari 2009 de kenmerken van de primaire diagnose en behandeling compleet voor bijna 98% van de patiënten, en had bijna 80% van hen ten minste eenmaal de Polikliniek voor Late Effecten van Kindertumoren (PLEK) bezocht. De duur van de klinische follow-up bedroeg 5 tot 42 jaar sinds de primaire kankerbehandeling.

Er waren geen opvallende verschillen in belangrijke prognostische factoren (geslacht, leeftijd bij diagnose, en behandeling) tussen de groep overlevenden die de polikliniek hadden bezocht, en het gehele cohort. Sinds de start van het EKZ/AMC cohort van overlevenden van kanker op de kinderleeftijd in 1996 werden er 54 studies uitgevoerd, waarvan er 30 uitsluitend vijfjaars-overlevenden van het EKZ/AMC cohort bevatten. Deze studies hebben bijgedragen aan de huidige kennis en het wetenschappelijke bewijs over late effecten van kanker en de behandeling op de kinderleeftijd.

Echter, met betrekking tot de evaluatie van ongewenste effecten in relatie tot radiotherapie, hebben we enkele hiaten opgemerkt. Ofschoon de maximum bestralingsdosis bekend was voor 98% van de bestralingsvelden voor de primaire kanker, voor 95% van de recidieven, en voor 90% van de velden voor secundaire tumoren, bleek dat specifieke en gedetailleerde informatie met betrekking tot bestralingschema's en fractiedoses niet compleet was, en nog niet is. Het gevolg is dat in de meeste EKZ/AMC cohort studies bestralingsgerelateerde late effecten slechts geëvalueerd zijn aan de hand van dichotome (d.w.z. wel bestraald vs. niet bestraald), of categoriale (bijvoorbeeld de indeling naar lichaamsdeel) variabelen. Of, als er wel informatie over dosis bekend was, er continue of categoriale dosisvariabelen werden gebruikt alleen gebaseerd op de totaal gegeven dosis, zonder rekening te houden met bestralingschema's en fractiedoses. Om deze reden hebben we in **Hoofdstuk 3** het gebruik van de equivalente dosis in 2-Gy fracties geïntroduceerd (EQD_2) voor de evaluatie van bestralingsgerelateerde late effecten na de behandeling van kanker op de kinderleeftijd.

Alle studies in dit proefschrift omvatten het eerste EKZ/AMC cohort bestaande uit 1362 langetermijn- overlevenden van kanker op de kinderleeftijd, die gediagnosticeerd en behandeld zijn tussen 1966 en 1996. Van deze 5-jaars overlevenden zijn er 597 (43.8%) op een leeftijd jonger dan 18 jaar behandeld met radiotherapie als onderdeel van de behandeling van de primaire tumor. Wij hebben gedetailleerde informatie met betrekking tot fractioneringsschema's uit individuele stralenkaarten verzameld, en we hebben de fysisch gegeven dosis omgerekend naar de EQD_2 . De EQD_2 bevat naast de totale bestralingsdosis ook de fractiedosis, en de weefselspecifieke α/β ratio.

Aan de hand van vier voorbeeldstudies hebben we de toepassing van de EQD_2 laten zien. Verschillende multivariabele regressiemodellen met de EQD_2 en de fysische dosis

stelden ons in staat risicomaten te vergelijken. Voor totale lichaamsbestraling waarbij vaak hogere fractiedoses gegeven werden, waren de risicomaten resulterend van de modellen met de EQD₂ en de modellen met de fysische dosis verschillend. Ingeval van andere bestralingsschema's, met fractiedoses rond de 2 Gy, waren de risicomaten vrijwel hetzelfde. Dit is in overeenstemming met radiobiologische principes; hogere fractiedoses resulteren in een grotere kans op late effecten.

De studie beschreven in **Hoofdstuk 4** concentreert zich op één diagnose. Late effecten in langetermijn-overlevenden van Wilms' tumor (een kwaadaardig gezwel van de nier) werden geanalyseerd. Dit subcohort van het complete EKZ/AMC cohort bestond uit 185 overlevenden gediagnosticeerd en behandeld tussen 1966 en 1996. Van hen werden er 85 met radiotherapie op de flank en/of de buik behandeld, en 14 werden op de longen bestraald.

We stelden de prevalentie en de ernst van een groot aantal late effecten, die op systematische wijze werden gegradeerd, vast. Vervolgens analyseerden we behandelingsgerelateerde risicofactoren, met speciale aandacht voor radiotherapie.

Na een gemiddelde follow-up duur van bijna 19 jaar en op een gemiddelde leeftijd van 23 jaar, hadden 123 overlevenden samen 462 ongewenste late effecten, waarvan er 392 mild en matig van ernst waren. Bestraling van de flank/buik verhoogde het risico op orthopedische effecten en op tweede tumoren. Longbestraling verhoogde het risico op longschade. Zowel flank/buikbestraling als longbestraling was gerelateerd aan een verhoogd risico op hartschade en op onderontwikkeling van verscheidene weefsels en organen.

Deze studie toonde aan dat de prevalentie van late schade in langetermijn-overlevenden van Wilms' tumor hoog was, voornamelijk na radiotherapie en behandeling met anthracyclines. Omdat alleen hoog-risico patiënten op deze behandelingen kregen, en de meeste late effecten mild tot matig van ernst waren, zouden deze behandelingen gerechtvaardigd zijn. Onze studie benadrukt dat follow-up programma's voor deze overlevenden essentieel zijn.

In onze volgende studie, beschreven in **Hoofdstuk 5**, hebben we ons op één bepaalde behandeling gericht. In overlevenden die op de hersenen waren bestraald, zijn de prevalentie en ernst van klinische late effecten, en behandelingsgerelateerde risicofactoren geanalyseerd. Ons doel was tevens dosis-effect relaties te vast te stellen.

Deze studie omvatte het complete cohort van vijfjaars overlevenden van kanker op de kinderleeftijd, behandeld tussen 1966 en 1996, en includeerde alle voorkomende diagnoses in het cohort. Van de 1362 overlevenden werd 21% op de hersenen bestraald. Individuele bestralingsdoses werden omgerekend naar de EQD₂, en een complete inventarisatie van late effecten was beschikbaar in de late effecten database.

De prevalentie van late effecten was hoog in de groep overlevenden die hersenbestraling had gekregen; meer dan 80% van deze overlevenden had minstens 1 laat effect, en bijna de helft had 5 of meer late effecten. Dit was significant meer dan in de groep overlevenden die geen hersenbestraling had gehad. Daarbij was het aantal ernstige, levensbedreigende

of invaliderende late effecten hoger in de groep die op de hersenen was bestraald, vergeleken met de groep die geen hersenbestraling had gehad. De meest voorkomende late effecten waren kaalheid, en cognitieve, endocriene, metabolische en neurologische effecten. Gebruik makend van de EQD₂ hebben we significante dosis-effect relaties gevonden voor deze en andere late effecten.

De studie in **Hoofdstuk 6** beschrijft de prevalentie en de ernst van symptomatische beroertes die ten minste 5 jaar na de primaire kankerdiagnose optraden. We hebben ook behandelingsgerelateerde risicofactoren geanalyseerd, met specifieke aandacht voor twee bestralingslocaties: hersenbestraling, en bestraling van de borstkas-hals. Voor deze twee locaties hebben we dosis-effect relaties geëvalueerd, gebruik makend van de EQD₂.

De studie omvatte het complete cohort, bestaande uit 1362 overlevenden, van wie er 2 werden uitgesloten van het cohort en van alle analyses omdat zij binnen 5 jaar na de primaire diagnose een beroerte kregen. Van de overige 1360 overlevenden werden er 438 (32.2%) op de hersenen en/of de borstkas-hals bestraald voor de primaire tumor, recidieven en/of volgende tumoren. We hebben de EQD₂ berekend voor 411 (93.8%) van deze overlevenden. Beroertes werden op gestandaardiseerde wijze gedefinieerd en gecodeerd.

Na een gemiddelde follow-up van bijna 25 jaar, en bij een gemiddelde leeftijd van 31 jaar hadden 28 overlevenden een beroerte gehad. In de groep die zowel hersenbestraling als bestraling van de borstkas-hals had gehad, was 35 jaar na de primaire diagnose het vaakst een beroerte opgetreden. Onze analyses toonden aan dat zowel hersenbestraling als bestraling op de borstkas-hals de enige significante risicofactoren waren, en dat het risico toenam naarmate de stralingsdosis hoger was.

Hoofdstuk 7 presenteert een studie gericht op één uitkomst: hartklepafwijkingen. We hebben de prevalentie en ernst, en de risicofactoren voor hartklepafwijkingen geëvalueerd in 545 (87.1%) van 626 overlevenden die behandeld zijn met radiotherapie waarbij het hart in het bestralingsveld had gelegen, al of niet in combinatie met anthracyclines. De hartkleppen werden onderzocht door middel van echocardiografie.

We vonden 225 hartklepafwijkingen in 169 (31%) van de 545 overlevenden, na een gemiddelde follow-up duur van bijna 15 jaar en bij een gemiddelde leeftijd van 22 jaar. De meest voorkomende klepafwijkingen waren die van tricuspidalisklep (N=119; 21.8%), en de mitralisklep (N=73; 13.4%). Het risico op klepafwijkingen was significant geassocieerd met oplopende bestralingsdosis, vooral na bestraling van de borstkas, en na totale lichaamsbestraling. De aanwezigheid van een aangeboren hartafwijking verhoogde ook het risico op klepafwijkingen. We vonden geen statistisch significant bewijs dat anthracyclines of andere chemotherapeutica het risico op klepafwijkingen verhoogde.

Het laatste deel van dit proefschrift, **Hoofdstuk 8**, bevat het protocol voor een Cochrane Systematische Review dat momenteel wordt uitgevoerd. Het doel van dit review is het

bestaande bewijs samen te vatten betreffende het risico van borstkasbestraling op het ontstaan van borstkanker in vrouwelijke overlevenden van kanker op de kinderleeftijd, tijdens de puberteit, of adolescentie. Ten eerste zullen we het algemene risico op borstkanker beschrijven zoals gerapporteerd is in de studies die we includeren. Ten tweede zullen we het risico op borstkanker dat geassocieerd is met a) de kenmerken van de eerdere tumor, b) eigenschappen van de overlevenden, en c) modifierende traditionele voorspellers van borstkanker samenvatten.

Conclusies en perspectieven voor de toekomst

In dit proefschrift hebben we een eenvoudige en radiobiologisch correcte methode geïntroduceerd om bestralingsgerelateerde late effecten na de behandeling voor kanker op de kinderleeftijd te evalueren. In een aantal cohortstudies hebben we de fysische bestralingsdosis omgerekend naar de EQD₂. Voor zover bij ons bekend zijn equivalente dosismaten tot nu toe weinig toegepast in epidemiologisch late-effecten onderzoek, terwijl het in de klinische radiotherapie gewoon is om de EQD₂ te gebruiken als het gaat om het vergelijken van verschillende fractioneringsschema's in relatie tot toxiciteit. We vatten de meest belangrijke conclusies uit dit proefschrift samen:

- De studies die gedaan zijn binnen het EKZ/AMC cohort van overlevenden van kanker op de kinderleeftijd hebben bijgedragen aan een verbeterde kennis met betrekking tot behandelingsgerelateerde late effecten. In de nabije toekomst zal het Nederlandse LATER cohort uitgebreide onderzoeksmogelijkheden bieden om hiaten in onze kennis op te vullen.
- Het verdient de voorkeur om in plaats van fysische dosis de EQD₂ te gebruiken, omdat de EQD₂ het mogelijk maakt verschillende fractioneringsschema's en bestralingsmodaliteiten op uniforme wijze met elkaar te vergelijken.
- Overlevenden van Wilms' tumor hebben veel late effecten, vooral als ze bestraald zijn en behandeld met anthracyclines. Omdat alleen hoog-risico patiënten op deze behandelingen kregen, en de meeste late effecten mild tot matig van ernst waren, zouden deze behandelingen gerechtvaardigd zijn.
- Hersenbestraling leidt tot een hoog risico op ernstige late effecten; de dosiseffect-relaties waren anders voor overlevenden van een hersentumor dan voor overlevenden van andere soorten kanker.
- Overlevenden van kanker op de kinderleeftijd hebben een hoog risico op een herseninfarct of -bloeding, vooral na bestraling op de hersenen of de borstkas.
- Overlevenden die behandeld zijn met anthracyclines en/of van wie het hart in het bestralingsveld heeft gelegen, hebben een verhoogd risico op hartklepafwijkingen.
- De beweegreden om een review te maken over stralingsgerelateerde borstkanker in vrouwelijke overlevenden is de dringende behoefte aan informatie met betrekking tot het extra risico dat deze vrouwen hebben op borstkanker na behandeling van kanker op de kinderleeftijd.

Bij de interpretatie van de resultaten van ons onderzoek moeten we er rekening mee houden dat onze conclusies zijn gebaseerd op de huidige beschikbare informatie, en dat deze resultaten in feite een momentopname zijn. Naarmate de follow-up tijd langer wordt, verschillen toekomstige onderzoeksresultaten mogelijk van de huidige. Longitudinaal onderzoek is nodig om analyses met bepaalde tussenpozen te herhalen. Bovendien zou toekomstig onderzoek meer organen en andere behandelingsmodaliteiten moeten includeren dan in dit proefschrift zijn beschreven.

Over enkele jaren zal protonentherapie in Nederland beschikbaar zijn, een veelbelovende bestralingstherapie voor de behandeling van kanker op de kinderleeftijd. Naar verwachting zal protonentherapie late stralingsgerelateerde schade verminderen en mogelijk voorkomen. Op richtlijnen gebaseerde dataverzameling van radiotherapeutische behandelingen, het opzetten en uitvoeren van dosimetrische studies, het berekenen en theoretisch modelleren van kansen op late schade, en het controleren van bewegingen van de tumor en kritieke organen tijdens het uitvoeren van bestralingen zijn aandachtspunten in de behandeling van kanker op de kinderleeftijd. Deze aandachtspunten gelden niet uitsluitend voor de conventionele bestralingstechnieken, maar vormen juist ook een uitdaging als het gaat om nieuwe behandelingen met protonenbestraling. Deze uitdagingen vragen om nauwe nationale en internationale samenwerkingen tussen kinderoncologen, radiotherapeutische behandelingsteams en epidemiologen, met het uiteindelijke doel behandelingsstrategieën te ontwikkelen waarvan toekomstige patiënten profijt zullen hebben als het gaat om toename van overlevingskansen en afname van ongewenste stralingsgerelateerde late schade.