



UvA-DARE (Digital Academic Repository)

Childhood cancer survivors: Evidence and care

Sieswerda, E.

Publication date
2013

[Link to publication](#)

Citation for published version (APA):

Sieswerda, E. (2013). *Childhood cancer survivors: Evidence and care*. [Thesis, fully internal, Universiteit van Amsterdam].

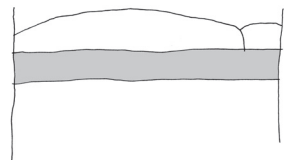
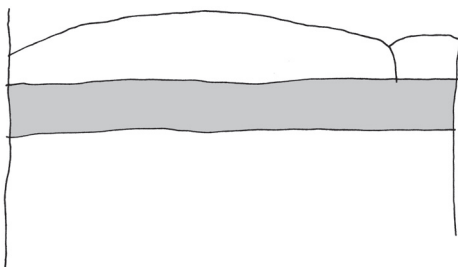
General rights

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



Late effecten van kankerbehandeling bij kinderen zijn een serieus probleem voor overlevenden, familie en medische professionals. Van alle kinderen die initieel vijf jaar na de primaire kankerdiagnose overleefd hebben, is vier decennia na de primaire kankerdiagnose alsnog meer dan 15% overleden aan een ander gezondheidsprobleem dan de primaire kanker. Van elke tien personen die vijf jaar na kanker op de kinderleeftijd in leven zijn, hebben meer dan drie personen twee decennia later een ernstig, invaliderend of levensbedreigend gezondheidsprobleem. In diezelfde periode is het risico op een nieuwe diagnose kanker viermaal verhoogd en het risico op sterfte door een cardiovasculaire aandoening zesmaal verhoogd vergeleken met de algemene populatie. De meerderheid van deze gezondheidsproblemen die bij overlevenden van kanker op de kinderleeftijd optreden heeft een relatie met primaire kankerbehandelingen als radiotherapie en chemotherapie, en worden late effecten van de behandeling genoemd. Vooral radiotherapie is gerelateerd aan ernstige gezondheidsproblemen.

De impact van deze late effecten neemt op populatieniveau toe, doordat de gemiddelde overleving van kanker op de kinderleeftijd tegenwoordig bijna 80% is en de levensverwachting op kinderleeftijd in principe hoog is. In 2010 was in Nederland het geschatte aantal overlevenden van kanker op de kinderleeftijd 1 op de 250 jongvolwassenen. Deze steeds grotere en oudere groep met gezondheidsproblemen wordt daarom een patiëntenpopulatie waarmee de algemene gezondheidszorg toenemend geconfronteerd wordt.

Er is echter nog veel onbekend over late effecten van kankerbehandeling op de kinderleeftijd en over de zorg die voor overlevenden van kanker op de kinderleeftijd gegeven moet worden. Hiervoor zijn allereerst goed opgezette en goed uitgevoerde epidemiologische studies nodig binnen de mogelijkheden van de studiepopulatie en andere omstandigheden. Daarna moet het beschikbare wetenschappelijke bewijs samengevat worden om tot hoog niveau conclusies te komen, bij voorkeur met een systematische review. Vervolgens moet dit wetenschappelijk bewijs in de klinische praktijk geïmplementeerd worden, bijvoorbeeld met behulp van een richtlijn. Voor de klinische praktijk is het belangrijk om te realiseren dat wetenschappelijk bewijs voor gezondheidsproblemen niet direct betekent dat er voor iedereen (specialistische) zorg nodig is. In het bijzonder screening en intensieve follow-up hebben niet alleen voordelen. Deze interventies kunnen ook nadelen hebben, zoals fout-positieve uitslagen. Daarom is het van belang om zowel hoge kwaliteit wetenschappelijk bewijs over late effecten van kankerbehandeling, als over optimale zorg voor overlevenden van kanker op de kinderleeftijd te verzamelen en implementeren in de klinische praktijk.

Het doel van dit proefschrift was om wetenschappelijk bewijs te verzamelen voor (1) late effecten van kankerbehandeling bij kinderen en voor (2) optimale zorg voor overlevenden van kanker op de kinderleeftijd, met als ultieme doel om de kwaliteit van zorg en de kwaliteit van leven van overlevenden van kinderkanker te verbeteren. De eerste drie studies in dit proefschrift hadden daarbij een focus op studieopzet en algemene klinische consequenties van kankerbehandeling bij kinderen. In de overige studies hebben we ons gericht

op overlevenden van kanker op de kinderleeftijd die risico lopen op cardiale late effecten van vroegere behandeling, die vooral geassocieerd zijn met anthracycline chemotherapie en/of cardiale radiotherapie.

Deel I. Late effecten van kankerbehandeling op de kinderleeftijd

In **Deel I** van dit proefschrift was het doel om meer wetenschappelijk bewijs te verzamelen over late effecten van kankerbehandeling op de kinderleeftijd. We hebben dit gedaan met behulp van twee soorten onderzoek: een cohort studie en een systematische literatuurstudie.

Hoofdstuk 2 beschrijft de onderzoeksopzet, methodologie, karakteristieken, beschikbaarheid van onderzoeksgegevens en de uitkomsten van onze cohort studie van overlevenden van kanker op de kinderleeftijd. De onderliggende populatie van kinderen met kanker omvatte alle 3183 kinderen die primair behandeld werden voor kanker in het Emma Kinderziekenhuis / Academisch Medisch Centrum (EKZ/AMC) tussen 1966 en 2003. Van deze 3183 kinderen, overleefden 1822 (57.2%) initieel vijf jaar sinds de primaire kankerdiagnose en werden geïncludeerd in onze retrospectieve cohort studie. Op 1 januari 2009 waren van 97.7% van de overlevenden de karakteristieken van primaire kankerbehandeling compleet en had 79.7% van de overlevenden minimaal één maal onze gespecialiseerde Polikliniek voor Late Effecten van Kindertumoren (PLEK/LATER) bezocht. De duur van klinische follow-up lag tussen de 5 en 42 jaar sinds primaire kankerbehandeling.

Wij vonden geen opvallende verschillen in belangrijke prognostische factoren (geslacht, leeftijd bij diagnose en behandeling) tussen de groep die PLEK/LATER bezocht had en het complete cohort. Sinds de start van het EKZ/AMC cohort van overlevenden van kanker op de kinderleeftijd in 1996 zijn er 54 studies uitgevoerd, waarvan 30 studies uitsluitend vijfjaarsoverlevenden van het EKZ/AMC cohort bevatten. Deze studies hebben bijgedragen aan het huidige wetenschappelijke bewijs over late effecten van kanker op de kinderleeftijd.

In **Hoofdstuk 3** onderzochten we of het mogelijk en valide is om ziekenhuisopnames over de tijd te onderzoeken in overlevenden van kinderkanker door middel van een twee-staps-databasekoppeling van een studiecohort met nationale populatieregistraties. Hierbij koppelden we een dataset van ons EKZ/AMC cohort met (1) de Gemeentelijke Basisadministratie (GBA) en (2) de Landelijke Medische Registratie (LMR) voor de jaren 1995 tot en met 2005. In de eerste stap koppelden we 1477 (94%) van 1564 overlevenden met de GBA, een registratie die individuele postcodegeschiedenis beschikbaar heeft. Per

gekoppelde overlevende trokken we willekeurig en maximaal 20 personen van de algemene Nederlandse populatie uit de GBA, met overeenstemmend geboortjaar, geslacht en kalenderjaar van (toegekende) start van follow-up. Omdat registratie van ziekenhuisopnames in de LMR gebaseerd is op de niet-unieke combinatie van geboortedatum, geslacht en postcode, gebruikten we de individuele postcodegeschiedenis in de GBA om de tijd te bepalen dat een persoon uniek was. Uniek zijn houdt in dat er op een bepaald moment geen andere persoon in Nederland bestond met dezelfde combinatie van geboortedatum, geslacht en postcode. Wij extraheerden informatie over ziekenhuisopnames uit de LMR tijdens de unieke periodes van overlevenden en vergeleken deze gegevens met beschikbare gegevens over opnames in onze cohortregistratie.

Van de 1477 overlevenden en 28255 referentiepersonen in de GBA was 94% enige tijd uniek op basis van geboortedatum, geslacht en postcode. Voor hen was dus informatie over ziekenhuisopnames beschikbaar. De unieke follow-up-tijd was respectievelijk 87% (overlevenden van kanker op de kinderleeftijd) en 83% (referentiepersonen) van de potentiële follow-up-tijd. Eigenschappen van overlevenden en referentiepersonen die ooit unieke periodes hadden waren vergelijkbaar. De overeenstemming van ziekenhuisopnames tijdens unieke periodes volgens de LMR en onze cohortregistratie was 94%. We konden daarmee concluderen dat het mogelijk en valide is om ziekenhuisopnames over de tijd te onderzoeken in een cohort van overlevenden van kanker op de kinderleeftijd door middel van een twee-staps-databasekoppeling met nationale populatieregistraties.

Het doel in **Hoofdstuk 4** was om de ziektelast van aandoeningen in overlevenden van kanker op de kinderleeftijd te bepalen met behulp van trends in ziekenhuisopnamefrequenties. Hierbij gebruikten we de methodologie van onze cohort studie en beschikbare gegevens over ziekenhuisopnames zoals we beschreven in hoofdstuk 2 en 3. We vonden dat de ziektelast in overlevenden van kanker op de kinderleeftijd hoog en langdurig is in ons cohort met een mediane follow-up tijd sinds primaire kankerdiagnose van 18.6 jaar en mediane leeftijd van 25.7 jaar. Overlevenden hadden gemiddeld een 2.2-maal verhoogd aantal ziekenhuisopnames vergeleken met de algemene Nederlandse populatie en verhoogde frequenties tot minimaal 30 jaar na primaire kankerdiagnose. Na een initieel hoge frequentie van ziekenhuisopnames in de eerste vijf tot tien jaar na kankerdiagnose daalde de opnamefrequentie bij overlevenden tussen het 10^e en 15^e follow-upjaar in de richting van de frequentie van de referentiepopulatie. Echter, tussen het 20^{ste} en 30^{ste} follow-upjaar was er een sterke toename in opnamefrequentie van overlevenden vergeleken met de referentiepopulatie. Overlevenden hadden een verhoogd risico op opname voor diverse opnamediagnoses, vooral voor opnames in de categorieën nieuwvormingen en endocriene-, voedings-, stofwisselingsziekten. Binnen de groep van overlevenden hadden vrouwen, personen die voor hun primaire diagnose behandeld waren chirurgie en met radiotherapie, in het bijzonder hoofd- en/of halsbestraling, het hoogste risico op opname.

Hoofdstuk 5 beschrijft een systematische literatuurstudie die de gunstige effecten en risico's bij kinderen samenvat van liposomale anthracyclines, een type chemotherapie dat ontwikkeld is om het risico op ernstige cardiale bijwerkingen (cardiotoxiciteit) tijdens en na kankerbehandeling te verlagen.

In deze studie hebben we de beschikbare literatuur systematisch onderzocht. We zochten naar relevante studies in literatuur databases, referentielijsten van relevante artikelen en onderzoek registraties. Twee onderzoekers voerden onafhankelijk van elkaar de selectie van relevante studies, de extractie van studiegegevens en de beoordeling van de kwaliteit van de studies uit. We konden geen relevante gerandomiseerde studies (randomized controlled trials, RCTs) of andere prospectieve studies met controlegroep (controlled clinical trials, CCTs) vinden. We hebben vijftien observationele studies geïnccludeerd die het gebruik van liposomale anthracyclines bij kinderen met kanker hebben beschreven, maar de kwaliteit van de studies was laag. Het was daarom niet mogelijk om conclusies te trekken over de gunstige effecten van liposomale anthracyclines. Ook waren de meeste patiënten in deze studies zeer intensief behandeld met diverse kankerbehandelingen, waardoor het erg lastig was om de risico's van liposomale anthracyclines bij kinderen te bepalen. Echter, sommige kinderen ontwikkelden cardiotoxiciteit, ernstige allergische reacties, mucositis, infecties, hematotoxiciteit en/of hepatotoxiciteit na behandeling die op dat moment uitsluitend een liposomaal anthracycline bevatte. We concludeerden daarom dat er geen beschikbaar bewijs is uit RCTs of CCTs over de gunstige effecten en/of risico's van liposomale anthracyclines bij kinderen met kanker, maar dat beperkte literatuur laat zien dat kinderen die behandeld zijn met liposomale anthracyclines risico lopen op cardiotoxiciteit en andere serieuze bijwerkingen.

Deel II. Optimale zorg voor overlevenden van kanker op de kinderleeftijd

In **Deel II** van dit proefschrift was het doel om meer wetenschappelijk bewijs te verzamelen over optimale zorg voor overlevenden van kanker op de kinderleeftijd. We hebben dit gedaan met behulp van drie soorten onderzoek: een cohort studie en een systematische literatuurstudie en een richtlijn.

In **Hoofdstuk 6** hebben we een prospectieve cohort studie uitgevoerd om te onderzoeken wat de toegevoegde voorspellende waarde is van inspanningsechocardiografie om anthracycline-gerelateerde cardiotoxiciteit in overlevenden van kanker op de kinderleeftijd vast te stellen, naast de aanbevolen screening met conventionele echocardiografie in rust. Daarnaast wilden we de verandering in hartfunctie tijdens rust gedurende 10 jaar en risicofactoren voor late anthracycline-gerelateerde cardiotoxiciteit bepalen. De cohort

bestond uit 110 oorspronkelijk asymptomatische overlevenden van kanker op de kinderleeftijd, allen behandeld met anthracyclines in het Royal Children's Hospital in Melbourne, Australië. Alle overlevenden hadden cardiale tests inclusief inspanningsechocardiografie gehad tijdens een eerste evaluatie tussen 1995 en 1997. Van de originele cohort van 110 overlevenden, ondergingen 92 cardiaal onderzoek 10.5 jaar later tijdens een tweede evaluatie. Deze overlevenden kregen een echocardiogram in rust tijdens beide evaluaties. Op basis van beschikbare referentiewaarden zetten we de echocardiografische parameters tijdens rust om in gestandaardiseerde (z) scores, waarbij 0 het gemiddelde aangeeft.

We vonden dat onze maat voor hartfunctie in rust (z-score van de verkortingsfractie in rust; resting fractional shortening z-score, RFSz) daalde van -0.18 naar -0.93 . Ook vonden we dat behandeling met een hogere cumulatieve dosis anthracyclines een risicofactor was voor een abnormale RFSz bij de tweede evaluatie ($P=0.0002$). Het toevoegen van de verkortingsfractie bij inspanning (exercise fractional shortening, XFS) aan ons model met RFSz verbeterde de voorspelling van een abnormaal RFSz bij de tweede evaluatie echter niet. Wij concludeerden dat het monitoren met inspanningsechocardiografie geen toegevoegde waarde heeft ten opzichte van monitoren met uitsluitend echocardiografie in rust voor het voorspellen van late anthracycline-gerelateerde cardiotoxiciteit in overlevenden van kanker op de kinderleeftijd.

In **Hoofdstuk 7** hebben we in een Cochrane systematische literatuurstudie wetenschappelijk bewijs samengevat over medicamenteuze behandelopties voor kinderen met kanker en overlevenden van kanker op de kinderleeftijd met anthracycline-gerelateerde cardiotoxiciteit.

In deze studie hebben we systematisch naar relevante literatuur onderzocht en deze beoordeeld volgens de richtlijnen van de Cochrane Collaboration. Studies voldeden aan onze criteria als ze een RCT of CCT waren die de effectiviteit van medicamenteuze interventies om anthracycline-gerelateerde cardiotoxiciteit te behandelen vergeleken met placebo, een andere behandeling of geen behandeling. We konden twee RCTs includeren. Eén studie (135 patiënten) vergeleek enalapril met placebo in overlevenden van kanker op de kinderleeftijd met asymptomatische anthracycline-gerelateerde verminderde hartfunctie. De andere studie (68 patiënten) vergeleek een tweeweekse behandeling van phosphocreatine met een controlebehandeling (vitamine C, ATP, vitamine E, co-enzym Q10) in leukemie patiënten met anthracycline-gerelateerde cardiotoxiciteit.

Beide studies hadden methodologische beperkingen. De RCT over enalapril vond geen (statistisch) significant verschil in overleving, sterfte door hartfalen, ontwikkeling van klinisch hartfalen en in kwaliteit van leven tussen de behandel- en placebogroep. Een post-hoc analyse vertoonde een verlaging (dat wil zeggen, een verbetering) in één maat voor hartfunctie (linker ventrikel eindsystolische wandspanning, left ventricular end systolic wall stress, LVESWS: -8.62% daling) in de enalaprilgroep vergeleken met de placebogroep

(+1.66% verandering) in het eerste jaar van behandeling ($p=0.036$), maar niet daarna. Patiënten die behandeld werden met enalapril hadden een hoger risico op duizeligheid of hypotensie (relatieve risico 7.17, 95% betrouwbaarheidsinterval 1.71 tot 30.17) en vermoeidheid (Fisher's exact test, $p=0.013$). De RCT over phosphocreatine vond geen verschillen in overleving, sterfte door hartfalen, echocardiografische hartfunctie en bijwerkingen tussen behandelgroep en controlegroep. Op basis van één RCT, concludeerden we dat het onduidelijk is of enalapril klinische uitkomsten verbeterd bij overlevenden van kanker op de kinderleeftijd met anthracycline-gerelateerde verminderde hartfunctie. Enalapril was geassocieerd met een hoger risico op duizeligheid of hypotensie en vermoeidheid. Zeer beperkte data met een hoog risico op vertekening van de uitkomsten (bias) lieten geen significant verschil zien tussen phosphocreatine en controlebehandeling op echocardiografische hartfunctie en klinische uitkomsten.

Op basis van het gevonden wetenschappelijke bewijs, adviseerden wij klinici om de mogelijke positieve effecten af te wegen ten opzichte van de bekende bijwerkingen van enalapril in overlevenden van kanker op de kinderleeftijd met anthracycline-gerelateerde verminderde hartfunctie.

In **Hoofdstuk 8** beschreven we de ontwikkeling van een multidisciplinaire richtlijn voor de follow-up zorg voor overlevenden van kanker op de kinderleeftijd die risico lopen op cardiale late effecten. Hierbij lag de focus op verminderde hartfunctie. Onze multidisciplinaire werkgroep specificeerde klinische vraagstellingen die beantwoord moesten worden om tot aanbevelingen te komen voor overlevenden van kanker op de kinderleeftijd met asymptomatische verminderde hartfunctie of die daar risico op lopen. We voerden korte en uitgebreide samenvattingen van wetenschappelijk bewijs uit en bepaalden de methodologische kwaliteit van studies en de niveaus van wetenschappelijk bewijs om de klinische vraagstellingen te beantwoorden. Wanneer er geen wetenschappelijk bewijs was voor overlevenden van kanker op de kinderleeftijd, dan extrapoleerden we waar mogelijk wetenschappelijk bewijs van andere populaties. Onze definitieve aanbevelingen waren gebaseerd op wetenschappelijk bewijs en consensus.

We vonden dat er hoog-niveau wetenschappelijk bewijs is voor het verhoogde risico op verminderde hartfunctie overlevenden van kanker op de kinderleeftijd en voor de belangrijkste risicofactoren. Er was vrijwel geen wetenschappelijk bewijs over de prognose, diagnose en behandeling van verminderde hartfunctie bij overlevenden van kanker op de kinderleeftijd. Wij adviseerden echocardiografische screening voor asymptomatische verminderde hartfunctie in overlevenden van kanker op de kinderleeftijd behandeld met anthracyclines en/of cardiale radiotherapie. Ook adviseerden we om overlevenden te counsellen over potentiële voor- en nadelen van onze aanbeveling om te screenen.

Conclusies

Binnen het brede thema van late effecten van kankerbehandeling bij kinderen en optimale zorg voor overlevenden van kanker op de kinderleeftijd hebben we bijgedragen aan nieuw en toekomstig wetenschappelijk bewijs. We hebben aangetoond dat overlevenden een hoog en langdurig risico op ziekenhuisopnames lopen en dat de onderzoeksopzet van databasekoppeling tussen ons EKZ/AMC cohort en nationale populatieregistraties de potentie heeft om op een betrouwbare manier meer wetenschappelijk bewijs over klinische uitkomsten in overlevenden te verkrijgen. Daarnaast hebben we aangetoond dat er hoog-niveau wetenschappelijk bewijs is voor het verhoogde risico op verminderde hartfunctie overlevenden van kanker op de kinderleeftijd en voor de belangrijkste risicofactoren. Er is onvoldoende wetenschappelijk bewijs over de prognose, diagnose en behandeling van verminderde hartfunctie bij overlevenden van kanker op de kinderleeftijd.

Toekomstige studies zijn nodig om meer wetenschappelijk bewijs te verkrijgen over de klinische gevolgen van kanker op de kinderleeftijd om op die manier inzicht te krijgen in mogelijkheden om de risico's te verlagen. Binnen ons eigen EKZ/AMC cohort, maar ook andere (Nederlandse) cohorten zou dat zeer goed kunnen met behulp van databasekoppelingen met nationale populatieregistraties. Daarnaast is het essentieel dat er meer wetenschappelijk bewijs komt voor optimale zorg voor overlevenden van kanker op de kinderleeftijd, waarbij zowel de voor- als de nadelen van dit soort interventies bepaald wordt.

Voor de dagelijkse praktijk is het belangrijk dat nieuw wetenschappelijk bewijs geïmplementeerd wordt in de bestaande zorg voor overlevenden van kanker op de kinderleeftijd. Daarnaast is het essentieel dat zowel overlevenden en hun omgeving, als medische professionals die geconfronteerd worden met deze patiënten toegang hebben tot informatie over kankerbehandeling, de late effecten ervan en de aanbevelingen voor zorg. Deze informatie zal bijgedragen aan een weloverwogen beslissing door zowel de overlevende als de medische professional over een gezondheidsprobleem en de aanpak ervan.

Wij hopen dat deze aanbevelingen bijdragen aan een continue toename van wetenschappelijk bewijs over late effecten van kankerbehandeling bij kinderen en over optimale zorg voor deze jonge en kwetsbare groep overlevenden van kanker op de kinderleeftijd.