



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Skeletal and metabolic complications of testicular germ cell tumours.

Willemse, P.P.M.

Citation

Willemse, P. P. M. (2014, March 6). *Skeletal and metabolic complications of testicular germ cell tumours*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/24412>

Version: Corrected Publisher's Version

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/24412>

Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <http://hdl.handle.net/1887/24412> holds various files of this Leiden University dissertation

Author: Willemse, Peter-Paul M.

Title: Skeletal and metabolic complications of testicular germ cell tumours

Issue Date: 2014-03-06

Chapter 9

Dutch Summary



NEDERLANDSE SAMENVATTING

De onderzoeken die beschreven zijn in dit proefschrift werden opgezet om de korte en lange termijn effecten van chemotherapie te meten bij patiënten met (gemetastaseerde) teelbalkanker. In Hoofdstuk 2 beschrijven we dat patiënten die een behandeling met chemotherapie voor teelbalkanker hebben ondergaan vaker het zogenaamde metabool syndroom ontwikkelen dan een groep gezonde personen. Daarbij was het opvallend dat patiënten met lage concentraties testosteron in het bloed het hoogste risico hadden op ontwikkelen van het metabool syndroom. Daarnaast laten we zien dat het gebruik van twee veel gebruikte definities voor het bepalen van het metabool syndroom (IDF en NCEP-ATPIII)^{42,79} leidt tot sterk afwijkende prevalenties in zowel patiënten als gezonde personen.⁸⁵ Desondanks blijkt dat, onafhankelijk van de gebruikte definitie voor het metabool syndroom, het relatief risico op het ontwikkelen van het metabool syndroom twee keer zo hoog is voor patiënten die behandeld zijn met een orchidectomie en chemotherapie ten opzichte van patiënten die alleen behandeld zijn met een orchidectomie en ook ten opzichte van gezonde vrijwilligers. Dit suggereert dat de chemotherapie zelf of een verder gevorderd stadium van de teelbalkanker van invloed kunnen zijn op het ontwikkelen van het metabool syndroom. Van de vijf criteria die gebruikt worden om het metabool syndroom vast te stellen, komen voornamelijk overgewicht, hypertensie en hypertriglyceridemie vaker voor bij patiënten die behandeld werden met chemotherapie. Daarnaast hebben alle patiënten die behandeld zijn voor teelbalkanker een significant verhoogde nuchtere LDL-cholesterol concentratie in hun bloed ten opzichte van gezonde personen. Insuline resistentie werd echter even vaak gevonden bij patiënten als bij gezonde vrijwilligers.

Het door ons gevonden verhoogde risico op ontwikkelen van het metabool syndroom komt overeen met de door Nuvér en collega's gemeten prevalentie in een kleine groep patiënten uit Noord-Nederland.⁴⁶ Deze bevindingen contrasteren echter met de bevindingen van twee Noorse onderzoeksgroepen waarbij prevalenties van bijna 45% werden gerapporteerd.^{47,48} Een mogelijke verklaring voor dit grote verschil is dat deze Noorse onderzoekers niet één van de standaard definities van het metabool syndroom hebben gebruikt.^{42,79} De door hen gebruikte methodieken maakten de kans op een overschatting van de prevalentie van het metabool syndroom zeer waarschijnlijk. Mede daarom concluderen wij dat weliswaar het risico op ontwikkelen van het metabool syndroom verhoogd is bij patiënten met teelbalkanker maar niet zo hoog als eerder in de literatuur beschreven.

Meerdere onderzoeksgroepen hebben het risico op de ontwikkeling van hart- en vaatziekten bij patiënten met teelbalkanker gemeten.^{28;29} Als de bestaande literatuur over dit onderwerp wordt samengevat dan is het relatief risico op de ontwikkeling van hart- en vaatziekten voor patiënten ten opzichte van gezonde leeftijdsgenoten ongeveer 2.5 keer groter. Bij de patiëntengroep die wij onderzocht hebben, stelden we vast dat na een gemiddelde follow-up van 22 jaar 2.6% procent van de patiënten een cardiovasculair incident heeft doorgemaakt. Dit risico komt goed overeen met de door ons berekende Framingham Risk Score in de groep van 199 patiënten.⁸² Onze gegevens suggereren dat het risico op het krijgen van hart- en vaatziekten bij patiënten die behandeld werden voor teelbalkanker mogelijk lager is dan wordt aangenomen. De volgende beperkingen zijn echter verbonden aan onze waarnemingen: ten eerste zou het kunnen dat wij de patiënten niet lang genoeg hebben vervolgd. Daarnaast is de Framingham Risk Score bij mensen jonger dan 40 jaar minder specifiek en onze patiëntengroep is relatief jong.²²⁷

Sommige patiënten met teelbalkanker hebben een verminderde vruchtbaarheid. Voorts leidt chemotherapie tot verminderde vruchtbaarheid.^{25;32;206} De patiënten met gemetastaseerde teelbalkanker die behandeld moeten worden met chemotherapie hebben daarom een grote kans op onvruchtbaarheid. Chemotherapie leidt tot hypogonadisme, maar het hypogonadisme kan in 2 tot 5 jaar weer herstellen.^{9;30} Bij gezonde mannen zijn lage bloedconcentraties testosteron en sex-hormoon bindend globuline (SHBG) risicofactoren voor het ontwikkelen van het metabool syndroom.^{90;91;214} Wij bevestigden dat patiënten met testosteronwaarden in het laagste kwartiel (laagste 25%) een sterk verhoogd risico hebben op het ontwikkelen van het metabool syndroom. Daarom pleiten wij voor het controleren van de geslachtshormonen en het zo nodig suppleren hiervan in deze specifieke groep patiënten. Hoewel bekend is dat suppletie van testosteron de afzonderlijke risicofactoren op ontwikkelen van het metabool syndroom vermindert ^{220-222;228-231}, weten wij niet of suppletie in hypogonadale patiënten met teelbalkanker ook op lange termijn het risico op het metabool syndroom en hart- en vaatziekten vermindert. De controle bij deze groep patiënten is nu voornamelijk gericht op het vinden van recidieven en metastasen van teelbalkanker. Wij pleiten daarom ook voor het opstellen van een internationale richtlijn voor patiënten met teelbalkanker waarin uitdrukkelijk aandacht is voor leefstijladviezen en controle op hypogonadisme om de kwaliteit van leven van deze (overwegend jonge) patiëntenpopulatie na succesvolle behandeling van teelbalkanker te optimaliseren.

Naast een verhoogd risico op het krijgen van het metabool syndroom zijn er voor de patiënten met teelbalkanker nog andere risico's verbonden aan de behandeling met chemotherapie. Al in 1992 is beschreven dat behandeling met chemotherapie vrijwel direct leidde tot een toename van de cholesterolconcentraties in bloed.^{60;232} Het is mogelijk dat deze door chemotherapie geïnduceerde veranderingen in het vetmetabolisme ook een rol spelen bij het versneld krijgen van hart- en vaatziekten bij patiënten met teelbalkanker die met chemotherapie behandeld worden. Behandeling met chemotherapie leidt soms tot insuline resistentie^{46;49} en kan daarom theoretisch via een ontregeld glucosemetabolisme zorgen voor een verhoogd risico op het metabool syndroom en indirect op een hoger risico op hart en vaatziekten.

In het derde en vierde hoofdstuk van het proefschrift beschrijven we de bevindingen van ons onderzoek waarbij met behulp van magnetische resonantie beeldvorming (MRI) en spectroscopie MRI (MRS) metingen werden verricht aan vetmassa in buik, hart en lever.¹⁰⁴ Deze metingen werden in een kleine groep patiënten met gemetastaseerd teelbalkanker verricht voor en na de behandeling met 3 of 4 chemotherapie kuren. Bij deze chemotherapie werden de gebruikelijke doseringen bleomycine, etoposide en cisplatine toegediend. Met de MRI-metingen stelden we vast dat zowel de abdominale subcutane als de viscerale vetmassa significant toenam. Bij deze patiënten stegen ook de concentraties cholesterol, LDL-cholesterol en insuline in het bloed (Hoofdstuk 3). Opvallend was verder dat deze veranderingen gepaard gingen met gelijktijdige veranderingen in testosteron, LH en FSH. De concentratie van triglyceriden in de lever, die gemeten werd door middel van MRS, steeg slechts in de helft van de patiënten. Of de veranderingen in serum lipiden, insuline-gevoeligheid en abdominaal lichaamsvet een direct effect zijn van de chemotherapie of het gevolg zijn van een combinatie van factoren waarin ook hypogonadisme een rol speelt, kunnen we uit ons onderzoek niet opmaken.

Zowel *in vitro* als dierexperimenteel onderzoek toont aan dat chemotherapeutica zoals cisplatine en bleomycine endotheelschade veroorzaken.⁶² Eerder onderzoek door onze afdeling heeft laten zien dat behandeling van teelbalkanker met chemotherapie geassocieerd is met acute schade aan bloedvaten.^{21;153} Bij vaatschade vermindert de elasticiteit van de vaatwand en neemt de snelheid van de bloedstroom toe. Wij hoopten, met door MRI gemeten aortale bloedstroomsnelheid, indirect chemotherapie geïnduceerde vaatschade te kunnen waarnemen.^{66;67} We konden deze hypothese echter niet bevestigen en vonden geen verschil in de aortale bloedstroomsnelheid voor en na chemotherapie (Hoofdstuk 4). Onze bevindingen kunnen betekenen dat onze hypothese niet juist was, maar alternatieve verklaringen zijn dat de groep patiënten te klein was, het effect te klein was, of dat er meer

tijd verstrijkt voordat acute vaatwandschade leidt tot meetbare veranderingen in vaatwandelasticiteit. In dezelfde patiëntengroep zijn ook voor en na behandeling met chemotherapie een aantal (functionele) metingen aan het hart verricht. Hierbij stelden we vast dat het volume van het linker ventrikel, het diastolisch hartvolume en het linker ventrikel slagvolume van het hart significant daalden na de behandeling met chemotherapie (Hoofdstuk 4). De combinatie van deze veranderingen die min of meer acuut na de chemotherapie optrad (daling diastolisch hartvolume, negatieve veranderingen van het vetmetabolisme, insuline-resistentie, verandering in serum geslachtshormoon-spiegels) zou mogelijk een rol kunnen spelen in de pathogenese van het metabool syndroom en in de verhoogde lange termijn risico's op hart- en vaatziekten in patiënten met teelbalkanker.

Eerder onderzoek heeft aangetoond dat behandeling met chemotherapie, en in het bijzonder als de chemotherapie bestaat uit bleomycine en/of cisplatine, aanleiding geeft tot het vrijkomen van ijzermoleculen.⁵⁵ IJzermoleculen zijn normaliter ingebouwd in andere moleculen of ze circuleren in het bloed terwijl ze aan eiwitten gebonden zijn. Als echter een relatief grote hoeveelheid ijzermoleculen tegelijkertijd vrijkomt, kan de bindingscapaciteit van de eiwitten worden overschreden waardoor vrij ijzer in de circulatie terecht komt. Dat is een ongewenste situatie omdat ongebonden ijzer een toxische verbinding is, ook voor hart en bloedvaten. In Hoofdstuk 5 worden de resultaten beschreven van een onderzoek waarbij periodieke bepalingen van ijzer, ongebonden ijzer (NPBI) en de ijzerbindingscapaciteit (LIBC) werden verricht in het bloed van 26 patiënten met teelbalkanker die werden behandeld met 3 of 4 combinatie kuren bleomycine, etoposide en cisplatine. Al 24 uur na het starten van chemotherapie verdubbelde de concentratie van NPBI in het bloed en gedurende de gehele eerste week van de chemotherapie bleven de NPBI concentraties verhoogd. Deze stijging ging gepaard met een daling van de LIBC. De daling in LIBC was omgekeerd evenredig aan de concentratie van totaal en vrij ijzer in het bloed. Een week na de chemotherapie normaliseerden de ijzerparameters maar bij de volgende kuur werden dezelfde veranderingen in totaal en vrij ijzer en de ijzerbindingscapaciteit waargenomen. Er zijn meerdere verklaringen voor de stijging van het serum ijzer en NPBI. Chemotherapie induceert celdood van (tumor)cellen en dit kan zorgen voor een grotere beschikbaarheid van ijzer. Een tweede verklaring is dat de binding die cisplatine met de rode bloedcellen aangaat, leidt tot het vrijkomen van de ijzer-bevattende haem groep.¹⁶⁶ Ten derde suggereren enkele preklinische studies dat chemotherapie zorgt voor de afbraak van levercellen en erythrocyten waardoor ijzer vrij komt.^{167;168}

Hoewel het niet precies duidelijk is hoe chemotherapeutica zorgen voor de grotere beschikbaarheid van (vrij) ijzer is het waarschijnlijk dat deze zeer toxische moleculen bijdragen aan de waargenomen morbiditeit en mogelijk mortaliteit bij patiënten met teelbalkanker. Wij pleiten voor het meten van de serum ijzer concentraties in teelbalkanker patiënten tijdens de behandeling met chemotherapie omdat behandeling met chelatoren bij hoge waarden van vrij ijzer mogelijk een positief effect heeft op de kwaliteit van leven van deze verder gezonde patiëntenpopulatie.

Patiënten met teelbalkanker, en in het bijzonder diegenen die chemotherapie hebben gekregen, zijn gemiddeld tot twee jaar na de behandeling hypogonadaal.³⁰ Hypogonadisme heeft een negatieve invloed op het botmetabolisme¹⁹⁰, wat resulteert in een verlaagde botdichtheid (BMD) en mogelijk een verhoogd risico op (wervel) fracturen. In Hoofdstuk 6 beschrijven we ons onderzoek naar de aanwezigheid van fracturen in de lumbale wervelkolom bij 199 genezen patiënten die eerder werden behandeld voor teelbalkanker en bij 45 nieuw gediagnosticeerde patiënten. In 80 van de genezen patiënten (40.2%) en in 14 nieuwe patiënten (31,3%) werden wervelfracturen gediagnosticeerd. Het risico voor patiënten op een wervelfractuur was niet gerelateerd aan botdichtheid, leeftijd, tumor stadium, het gebruik van corticosteroïden of de behandeling met chemotherapie. Omdat we geen relatie vonden tussen de concentraties van LH en FSH in het serum en het voorkomen van wervelfracturen en de wervelfracturen in min of meer gelijke mate voorkwamen bij met chemotherapie behandelde en onbehandelde patiënten, is een meer waarschijnlijke oorzaak voor de wervelfracturen het zogenaamde “testicular dysgenesis syndrome” waarbij een verminderde androgeen-sensitiviteit leidt tot een veranderde botkwaliteit. De aanwezigheid van, al dan niet door chemotherapie versterkt, hypogonadisme zou theoretisch kunnen bijdragen aan het verstoorde botmetabolisme.

In Hoofdstuk 7 beschrijven we de resultaten van een prospectieve cohort studie waarbij in 63 nieuw gediagnosticeerde patiënten met testiscarcinoom tot vijf jaar na orchidectomie de botdichtheid werd gemeten. Direct na de orchidectomie was de BMD van patiënten met gemetastaseerde ziekte niet significant afwijkend van de BMD bij patiënten zonder metastasen. Bij de laatste groep bleef de BMD gedurende de gehele observatieperiode onveranderd. De BMD van patiënten met gemetastaseerde teelbalkanker daalde met gemiddeld 2% binnen één jaar na behandeling met chemotherapie. De BMD van deze patiënten bleef gedurende de follow-up periode significant verlaagd. De veranderingen in BMD konden niet gerelateerd worden aan bloedconcentraties van geslachtshormonen, rookgewoonten, vitamine-D tekort of verandering in botmarkers. Hierdoor blijft het onduidelijk of het verschil in BMD tussen de twee patiëntengroepen gerelateerd is aan de tumor en zijn metastasen, de

behandeling met chemotherapie en/of het gelijktijdig gebruik van steroïden. Gezien het regelmatig voorkomen van wervelfracturen en de gemeten veranderingen in BMD adviseren we om bij patiënten die voor teelbalkanker met chemotherapie behandeld worden, regelmatig de BMD te controleren met behulp van een bot densitometrie meting. Hierdoor zouden deze patiënten bij een vermindering van de botdichtheid tijdig met medicijnen behandeld kunnen worden, waardoor ook een deel van de (wervel) fracturen mogelijk voorkomen kan worden bij patiënten die behandeld zijn voor teelbalkanker.

