



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Gastrointestinal malignancies in high-risk populations = Gastro-intestinale maligniteiten in hoog-risico populaties

Ykema, B.L.M.

Citation

Ykema, B. L. M. (2022, October 26). *Gastrointestinal malignancies in high-risk populations = Gastro-intestinale maligniteiten in hoog-risico populaties*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/3484273>

Version: 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/1887/3484273>

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

Appendices

**Nederlandse samenvatting
Curriculum vitae
List of publications
Dankwoord**

NEDERLANDSE SAMENVATTING

De behandeling van kanker is revolutionair verbeterd over de jaren, waardoor de overlevingskans sterk is vergroot. Een hogere overlevingskans heeft aan de andere kant als gevolg dat mensen die in het verleden zijn behandeld voor kanker, een hogere kans hebben op het ontwikkelen van lange termijn complicaties door de kankerbehandeling. Dit is vooral het geval als de behandeling is gegeven op jonge leeftijd. Voorbeelden van lange termijn complicaties zijn hart-en-vaatziekten, schade aan de nieren, psychologische consequenties en het ontwikkelen van een tweede vorm van kanker.

In de westerse wereld is 20% van de kankerdiagnoses een tweede vorm van kanker bij een eerder voor kanker behandeld persoon.¹ Hodgkin lymfoom en teelbalkanker zijn kankersoorten die zich beide ook ontwikkelen op jonge leeftijd. Hodgkin lymfoom is een vorm van kanker in het lymfeklierstelsel. De behandeling bestaat uit chemotherapie en/of radiotherapie. Bij teelbalkanker ontwikkelt kanker zich in de teelbal van een man. Teelbalkanker wordt behandeld met chemotherapie en/of radiotherapie dat meestal volgt op een operatie om de teelbal te verwijderen.

Overlevenden van Hodgkin lymfoom en teelbalkanker hebben een hoge kans op genezing. Voor Hodgkin lymfoom en teelbalkanker is een kans beschreven van respectievelijk 82% en boven de 95% op een overlevingstermijn van tenminste tien jaar. Bij zowel Hodgkin lymfoom als teelbalkanker overlevenden kunnen tweede vormen van kanker zich ontwikkelen. Dit beïnvloedt de uiteindelijke overlevingskans van deze groep van overlevenden. Bij Hodgkin lymfoom is dit risico op het ontwikkelen van een tweede vorm van kanker met name verhoogd als de behandeling heeft bestaan uit bestraling op de buik en/of chemotherapie met het middel 'procarbazine'. Teelbalkanker overlevenden hebben met name een verhoogd risico op tweede kankersoorten als de behandeling onder meer heeft bestaan uit chemotherapie genaamd 'cisplatin'.

Bij Hodgkin lymfoom overlevenden is beschreven dat twintig procent van alle tweede kanker soorten zich ontwikkelen in het maagdstelsel.² Bij teelbalkanker overlevenden is ook een verhoogd risico op kankersoorten in het maagdstelsel beschreven. Hierbij is een dosis-afhankelijk patroon vastgesteld tussen de hoeveelheid van de bestraling op de buik en de chemotherapie 'procarbazine' bij Hodgkin lymfoom overlevenden en de chemotherapie 'cisplatin' bij teelbalkanker overlevenden.³

Vanwege het verhoogde risico op kankersoorten in het maag-darmstelsel bij Hodgkin lymfoom en teelbalkanker overlevenden, is verder inzicht in de ontstaanswijze van deze kanker van groot belang. Onderzoek naar tweede maag-darmstelsel kankersoorten bij Hodgkin lymfoom en teelbalkanker overlevenden levert naar verwachting een bijdrage aan het beleid voor vervolgonderzoek bij deze kanker overlevenden, waaronder de mogelijkheden tot het voorkomen van het ontstaan (preventie), vroegtijdige opsporing en betere behandeling. Dit onderzoek geeft daarnaast ook inzicht in de ontstaanswijze van tweede soorten kanker bij overlevenden met een andere kankerdiagnose die dezelfde soort behandeling hebben gehad.

Een deel van dit onderzoek is specifiek gericht op darmkanker ontstaan na Hodgkin lymfoom, welke is behandeld met bestraling op de buik en/of de chemotherapie procarbazine en daarnaast naar darmkanker ontstaan na teelbalkanker die is behandeld met cisplatin-bevattende chemotherapie. Dit omdat de overlevenden van deze twee kankersoorten kunnen worden beschouwd als een hoog-risico-groep op het ontwikkelen van darmkanker.

Voor andere hoog-risico-groepen op het ontwikkelen van darmkanker is een preventieprogramma geadviseerd waarbij het regelmatig ondergaan van een kijkonderzoek van de darm (coloscopie) wordt aangeboden. In deze hoog-risico-groepen is bewezen dat het regelmatig ondergaan van een coloscopie leidt tot het minder vaak voorkomen van darmkanker en een verbeterde overleving. Dit komt doordat de voorlopers van darmkanker (poliepen) tijdens de coloscopie kunnen worden verwijderd en/of darmkanker in een vroeg stadium kan worden gediagnosticeerd. Voor de algemene Nederlandse bevolking zonder verhoogd risico is het bevolkingsonderzoek voor darmkanker gestart. Hierbij ontvangen mensen tussen 55 en 75 jaar elke twee jaar een ontlastingstest, waarbij wordt geanalyseerd of er bloed in de ontlasting zit boven een bepaalde waarde (afkappunt). Wanneer er bloed in de ontlasting zit, wordt een coloscopie aanbevolen, omdat bloed in de ontlasting kan duiden op de aanwezigheid van darmkanker of de voorlopers daarvan.

Een derde rode draad in dit proefschrift is een genverandering genoemd mismatch repair deficiëntie. Mismatch repair deficiëntie speelt een belangrijke rol bij het Lynch syndroom. Dit is een erfelijk syndroom dat ontstaat door veranderingen in het DNA en specifiek in de mismatch repair genen. Mensen met Lynch syndroom hebben een verhoogd risico op het ontwikkelen van diverse kankersoorten, waaronder darmkanker en baarmoederhalskanker. Aangezien de kanker vaak voor het vijftigste levensjaar ontstaat, wordt een preventieprogramma geadviseerd. Hierbij wordt op jonge leeftijd gestart met

een coloscopie en vindt bij een vrouw jaarlijkse controle van de baarmoeder plaats. Het vroegtijdig vaststellen van het Lynch syndroom heeft niet alleen implicaties voor de patiënt, maar potentieel ook voor familieleden. Om deze reden is het tijdig identificeren van Lynch syndroom van belang. Om Lynch syndroom aan te tonen, kan in het tumorweefsel onderzoek worden gedaan of de mismatch repair eiwitten aanwezig of afwezig zijn. Indien de mismatch repair eiwitten niet aantoonbaar zijn, kan verder onderzoek worden verricht of er daadwerkelijk sprake is van Lynch syndroom. Van veel tumoren is bekend dat ze geassocieerd zijn met het Lynch syndroom, maar er is ook een aantal tumoren waarbij een associatie is gesuggereerd (onder andere een huidtumor), maar waarvoor deze nog niet officieel is vastgesteld.

Dit proefschrift beslaat drie verschillende thema's, 1) de ontstaanswijze van tweede vorm van kanker (of de voorlopers daarvan) in het maagdarmsstelsel bij Hodgkin lymfoom en teelbalkanker overlevenden, 2) de waarde van een periodieke coloscopie (surveillance) bij Hodgkin lymfoom en teelbalkanker overlevenden en 3) mismatch repair deficiëntie.

Hoofdstuk 1 is een Engelse introductie van dit proefschrift.

In **deel I** wordt de ontstaanswijze van maagdarmliekkankersoorten (of de voorlopers daarvan) onderzocht bij Hodgkin lymfoom en teelbalkanker overlevenden. In **hoofdstuk 2** staat de ontstaanswijze van slokdarmkanker, welke ontstaan is bij Hodgkin lymfoom overlevenden, centraal. Er wordt een vergelijking gemaakt met slokdarmkanker bij personen zonder voorgeschiedenis van kanker, ook wel genoemd als sporadische slokdarmtumoren). Dit onderzoek beoordeelt de RNA-profielen van de tumoren. RNA speelt een belangrijke rol in het coderen, overbrengen, reguleren en tot expressie brengen van genen. Hierbij wordt naast tumorweefsel ook normaal weefsel van de slokdarm geëvalueerd. Dit normale weefsel is verzameld bij de Hodgkin lymfoom overlevenden en bij een sporadische slokdarmkanker. De RNA-profielen van slokdarmkanker in Hodgkin lymfoom overlevenden en van sporadische slokdarmkanker hebben veel overeenkomsten. Er is wel een verschil aangehouden tussen het normale weefsel van Hodgkin lymfoom overlevenden en de sporadische groep. Het RNA-profiel van het normale weefsel van Hodgkin lymfoom overlevenden leek meer op het tumorweefsel van Hodgkin lymfoom overlevenden dan op het normale slokdarmweefsel van de groep met sporadische slokdarmkanker. Hiermee suggereren wij dat in het slokdarmweefsel van de Hodgkin lymfoom overlevenden wat er op het oog normaal uitziet al veranderingen zichtbaar zijn die waarschijnlijk zijn ontstaan als gevolg van de behandeling van Hodgkin lymfoom. Veranderingen in het normale weefsel

zijn eerder beschreven bij kanker overlevenden, met name als gevolg van de behandeling met radiotherapie.

Hoofdstuk 3 evalueert de ontstaanswijze van dikke en dunne darmkanker bij Hodgkin lymfoom en teelbalkanker overlevenden in vergelijking met dikke en dunne darmkanker in de algemene bevolking. Hierbij werd gekeken naar het chromosomale profiel van de darmkankersoorten en in het bijzonder of er chromosomale afwijkingen zijn ten opzichte van de darmkankersoorten in de algemene bevolking. Dit onderzoek toont aan dat er veel overeenkomsten zijn in de profielen tussen kanker bij Hodgkin lymfoom en teelkanker overlevenden en sporadische vormen. Verder zagen we dat in dikke darmkanker bij Hodgkin lymfoom overlevenden op een tweetal chromosomen een verschil zichtbaar is ten opzichte van dikke darmkanker in de algemene bevolking. Ook in dunne darmkanker is er in een chromosoom een verschil gedetecteerd in de kanker overlevenden ten opzichte van dunne darmkanker in de algemene populatie. Alleen de chromosomen die verschillen tonen, waren anders voor dikke en dunne darmkanker. Hierdoor hebben wij geconcludeerd dat op chromosomaal niveau geen verschillen aantoonbaar waren die mogelijk een therapie-geïnduceerd patroon lieten zien.

In onze onderzoeksgroep is eerder aangetoond dat darmkanker ontwikkeld in Hodgkin lymfoom overlevenden vaker een defect in de mismatch repair genen laat zien ten opzichte van darmkanker in de algemene Nederlandse bevolking (respectievelijk 24% en 11%). Op basis hiervan is geconcludeerd dat mismatch repair deficiëntie een rol speelt bij het ontwikkelen van darmkanker in Hodgkin lymfoom overlevenden. **Hoofdstuk 4** onderzoekt de voorlopers van darmkanker (poliepen) ontwikkeld in Hodgkin lymfoom overlevenden. Hierbij zijn hoog risico poliepen (poliepen groter dan 10 mm, met vilieuze component of met dysplasie (afwijking in de weefselstructuur)) opgevraagd en geëvalueerd door de patholoog. In de geavanceerde poliepen was geen sprake van mismatch repair deficiëntie. Dit suggereert dat het ontstaan van mismatch repair deficiëntie mogelijk een late stap is in de ontwikkeling tot darmkanker. Daarnaast zijn ook de risicofactoren voor het ontwikkelen van geavanceerde poliepen in Hodgkin lymfoom overlevenden beoordeeld. Dit heeft aangetoond dat met name een lang interval tussen de leeftijd bij Hodgkin lymfoom en het ondergaan van de coloscopie is geassocieerd met het vaker voorkomen van (geavanceerde) poliepen, terwijl geslacht, roken, gewicht en familie voorgeschiedenis geen rol hierbij speelden.

Teelbalkanker overlevenden behandeld met cisplatin-bevattende chemotherapie hebben ook een verhoogd risico op het ontwikkelen van darmkanker.

Hoofdstuk 5 beoordeelt de ontstaanswijze van darmkanker in deze groep, in vergelijking met darmkanker bij de algemene bevolking. Dit onderzoek toont aan dat mismatch repair deficiëntie vaker voorkomt in darmkanker in teelbalkanker overlevenden in vergelijking met darmkanker in de algemene bevolking, alhoewel niet significant verschillend. Een significant verschil wordt wel beschreven voor de wijze waarop mismatch repair deficiëntie kan worden verklaard, aangezien een zeldzaam mechanisme van mismatch repair deficiëntie significant vaker voorkomt in darmkanker in teelbalkanker overlevenden. Dit suggereert dat eerdere behandeling voor kanker invloed kan hebben op het mechanisme van het ontwikkelen van een tweede vorm van kanker.

Deel II beschrijft het onderzoek naar darmkanker-preventie bij Hodgkin lymfoom en teelbalkanker overlevenden. Eerder zijn de resultaten gepubliceerd van een prospectieve studie naar de diagnostische waarde van een coloscopie bij 101 Hodgkin lymfoom overlevenden behandeld met bestraling op de buik en/of de chemotherapie 'procarbazine'. In dit onderzoek zijn significant vaker poliepen en hoog risico poliepen vastgesteld bij Hodgkin lymfoom overlevenden in vergelijking met de algemene Nederlandse bevolking, terwijl de Hodgkin lymfoom overlevenden jonger waren toen ze de coloscopie ondergingen. Het doel van deze studie was om het ontwikkelen van darmkanker te voorkomen in de groep Hodgkin lymfoom overlevenden. In de studie werd ook geen darmkanker vastgesteld, maar alleen de voorlopers hiervan.^{4,5} Vanwege de hoge frequentie van voorlopers van darmkanker werd darmkanker-preventie geadviseerd. Preventie kan door middel van het regelmatig aanbieden van een coloscopie aan de Hodgkin lymfoom overlevenden. Een andere vorm van surveillance is door eerst een ontlastingstest aan te bieden, en indien er bloed in de ontlasting zit boven een bepaald afkappunt, een coloscopie aan te bieden. Alleen bij mensen met een hoog risico op het ontwikkelen van darmkanker is de waarde van deze ontlastingstesten nog niet onderzocht.

Hoofdstuk 6 beoordeelt de waarde van een tweetal ontlastingstesten: de fecale immunochemische test (FIT, dezelfde die bij het bevolkingsonderzoek wordt gebruikt, waarbij wordt gekeken naar de waarde van bloed in de ontlasting) en een multi-target ontlastingstest (hierbij wordt zowel gekeken naar de aanwezigheid van bloed en de aanwezigheid van bepaalde DNA-markers). De resultaten van de ontlastingstesten zijn als referentie vergeleken met de uitslag van de coloscopie. Dit onderzoek heeft aangetoond dat de FIT test de beste sensitiviteit heeft voor het detecteren van een hoog risico poliep bij een afkapwaarde van 10 microgram bloed per gram ontlasting. Een sensitiviteit van 37% is vastgesteld met een specificiteit van 91%, waarbij dus maar een beperkt deel van de hoog risico poliepen zou worden aangetoond met deze afkapwaarde. De multi-target ontlastingstest, heeft een sensitiviteit voor het

vaststellen van hoog risico poliepen van 68% met een specificiteit van 70%.

In **hoofdstuk 7** is onderzocht welke methode van preventie van darmkanker het meest kosteneffectief is voor Hodgkin lymfoom overlevenden. Voor de calculatie is een microsimulatie uitgevoerd, waarbij het risico op het ontwikkelen van darmkanker, de uitslag van de ontlastingstesten, de sterftekans van Hodgkin lymfoom overlevenden en de kosten zijn meegenomen. Deze microsimulatie heeft aangetoond dat de FIT ontlastingstest het meest kosteneffectief is. Deze dient jaarlijks te worden herhaald, afhankelijk van de behandeling van Hodgkin lymfoom. Indien de Hodgkin lymfoom overlevende is behandeld met de chemotherapie 'procarbazine' zonder radiotherapie op de buik, kan de test tweejaarlijks worden verricht omdat er een relatief lager risico is op het ontwikkelen van darmkanker. Daarnaast is het kosteneffectief om op jongere leeftijd met darmkankerpreventie bij Hodgkin lymfoom overlevenden te starten (40 of 45 jaar, afhankelijk van het type behandeling van Hodgkin lymfoom) in plaats van op de leeftijd waarop het bevolkingsonderzoek start (55 jaar). Deze resultaten zullen worden meegenomen als overweging voor de richtlijn voor de nacontrole van Hodgkin lymfoom overlevenden.

In **hoofdstuk 8** is het studieprotocol van de CATCHER-studie beschreven. Deze studie evalueert de opbrengst van een coloscopie bij teelbalkankeroverlevenden behandeld met cisplatin-bevattende chemotherapie. Vanwege het hoge risico op darmkanker is aan deze teelbalkanker overlevenden een coloscopie aangeboden. Daarnaast zal gekeken worden naar de psychische belasting van de coloscopie door het gebruik van vragenlijsten, de waarde van een ontlastingstest (FIT) in het detecteren van hoog risico poliepen en darmkanker, de hoogte van platinum in urine en bloed en tevens ook de ontstaanswijze van (de voorlopers van) darmkanker in deze groep. Met behulp van deze resultaten zal ook een kosteneffectiviteitsanalyse worden uitgevoerd. Deze studie loopt momenteel nog en teelbalkanker overlevenden worden geïnccludeerd. In totaal zullen 234 mannen een coloscopie ondergaan.

Deel III bevat drie hoofdstukken met betrekking tot mismatch repair deficiëntie. In **hoofdstuk 9** wordt beoordeeld hoe vaak mismatch repair deficiëntie wordt getest als sprake is van een vroeg stadium van darmkanker (een kanker die beperkt blijft tot de darmwand). In de Nederlandse richtlijn staat dat eventuele aanwezigheid van mismatch repair deficiëntie moet worden bepaald in alle nieuw gediagnosticeerde darmkankers. Deze test heeft als doel Lynch syndroom vast te stellen bij nieuw gediagnosticeerde darmkanker. Bij een vroege darmkanker kan darmkanker worden verwijderd middels een lokale verwijdering van de tumor (via coloscopie dan wel lokale operatie via anus) of een operatie. Bij een meer gevorderde darmkanker kan de tumor

alleen worden verwijderd door een operatie. In 83% van de darmkanker gediagnosticeerd in een vroeg stadium is de test op mismatch repair deficiëntie uitgevoerd. Over de jaren is de frequentie van het testen toegenomen. Aangevoerd is dat er verbetering mogelijk is wat betreft mismatch repair deficiëntie testen, omdat het belangrijk is om de individuen met Lynch syndroom te detecteren. Het is daarnaast van belang om voorafgaand aan de operatie te bepalen of er sprake is van het Lynch syndroom, omdat wanneer het Lynch syndroom is vastgesteld het raadzaam kan zijn een uitgebreidere operatie aan te bevelen, vooral als de patiënt nog jong is. Het advies is om de mismatch repair testen te verrichten op het eerst beschikbare materiaal dat wordt afgenomen tijdens de coloscopie, zeker wanneer de darmkanker alleen via de lokale manier wordt verwijderd.

Hoofdstuk 10 onderzoekt of een bepaald type huidkanker, plaveiselcelkanker, ook geassocieerd is met het Lynch syndroom. Hierbij zijn plaveiselcelkanker van de huid in mensen die eerder zijn gediagnosticeerd met het Lynch syndroom geëvalueerd en is aangetoond dat alle plaveiselcelkanker mismatch repair deficiënt zijn in deze groep. Onze conclusie is derhalve dat plaveiselcelkanker van de huid is geassocieerd met het Lynch syndroom. Op basis hiervan kunnen mensen met het Lynch syndroom tijdig worden voorgelicht over de verhoogde risico's voor de ontwikkeling van huidkanker.

REFERENTIES

1. Morton LM, Onel K, Curtis RE, Hungate EA, Armstrong GT. The rising incidence of second cancers: patterns of occurrence and identification of risk factors for children and adults. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2014:e57-67.
2. Schaapveld M, Aleman BM, van Eggermond AM, et al. Second Cancer Risk Up to 40 Years after Treatment for Hodgkin's Lymphoma. *N Engl J Med* 2015;373:2499-511.
3. Groot HJ, Lubberts S, de Wit R, et al. Risk of Solid Cancer After Treatment of Testicular Germ Cell Cancer in the Platinum Era. *J Clin Oncol* 2018;36:2504-13.
4. Rigter LS, Spaander MC, Moons LM, et al. Colorectal cancer surveillance in Hodgkin lymphoma survivors at increased risk of therapy-related colorectal cancer: study design. *BMC Cancer* 2017;17:112.
5. Rigter LS, Spaander MCW, Aleman BMP, et al. High prevalence of advanced colorectal neoplasia and serrated polyposis syndrome in Hodgkin lymphoma survivors. *Cancer* 2019;125:990-9.

