

# VU Research Portal

## Reproductive function in female childhood cancer survivors

Overbeek, A.

2018

### **document version**

Publisher's PDF, also known as Version of record

[Link to publication in VU Research Portal](#)

### **citation for published version (APA)**

Overbeek, A. (2018). *Reproductive function in female childhood cancer survivors*.

### **General rights**

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal ?

### **Take down policy**

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

### **E-mail address:**

[vuresearchportal.ub@vu.nl](mailto:vuresearchportal.ub@vu.nl)

## NEDERLANDSE SAMENVATTING

In Nederland werden er in 2016 586 kinderen onder de leeftijd van 18 jaar met kanker gediagnosticeerd. Gelukkig zijn er in de afgelopen 40 jaar grote verbeteringen geweest in de behandeling van kinderkanker, waardoor de overlevingskans enorm is toegenomen. We weten echter dat de behandeling van kanker tot nadelige late effecten kan leiden. Sommige van deze late effecten kunnen pas jaren nadat de behandeling is afgerond manifest worden. Een vaak voorkomend laat effect van kankerbehandeling bij meisjes is een verminderde vruchtbaarheid.

In **Hoofdstuk 2** hebben we de bestaande literatuur over de effecten van chemotherapie op de incidentie van een verminderde eicelvoorraad (uitgedrukt in leeftijd ten tijde van de menopauze, prevalentie van amenorroe, en/of verhoogde FSH spiegels) samengevat. Daarbij hebben we ook gekeken naar de relatie tussen de eicelvoorraad en het type en de dosering van de chemotherapie, de leeftijd waarop de behandeling werd toegediend en de inmiddels verstreken tijd sinds de chemotherapie. De groepen die het meeste risico hadden op een slechtere eicelvoorraad waren patiënten die behandeld waren voor borstkanker, die met het middel procarbazine behandeld waren, of die hoge doseringen alkylerende middelen toegediend hadden gekregen. Een hogere leeftijd bij diagnose is een risicofactor voor een verminderde eicelvoorraad. Helaas hadden alle studies die wij hebben geïnccludeerd methodologische tekortkomingen, hierdoor was het niet mogelijk om de gegevens samen te voegen.

Bij het ontwerp van de DCOG LATER-VEVO studie hebben wij geprobeerd deze methodologische tekortkomingen zoveel mogelijk te voorkomen. Wij hebben ons eigen design kritisch geëvalueerd en hieruit volgden zowel valkuilen als aanbevelingen. Deze beschrijven we in **Hoofdstuk 3**. Een van de aanbevelingen was om het aantal personen dat niet reageerden op de uitnodiging voor het onderzoek tot een minimum te beperken. Dit hebben wij gerealiseerd door een strikt protocol van reminders (zowel via de post als via de telefoon) te volgen. We hebben tevens gecontroleerd of de deelnemers van het onderzoek verschilden van degenen niet wilden of konden meedoen.

Als vergelijking voor de deelnemers hebben we gezonde vrouwen gevraagd dezelfde onderzoeken te ondergaan. In eerste instantie kozen wij voor zussen van de vrouwen die in hun jeugd kanker hadden gehad. Toen bleek dat de aantallen met deze strategie onvoldoende waren, hebben we een tweede controlegroep uitgenodigd, bestaand uit vrouwen geworven uit de algemene populatie via huisartsen in de regio. De selectie en de vergelijking van deze twee controlegroepen wordt beschreven in **Hoofdstuk 4**. Het bleek dat het percentage dat wilde deelnemen in de zussengroep veel hoger was dan bij de vrouwen die via de huisarts warden geworven. Tevens waren er verschillen met betrekking tot het opleidingsniveau en de leeftijd (controles geworven via de huisarts waren significant ouder en hoger opgeleid dan de zussen). Er waren geen significante verschillen met het oog op vruchtbaarheid, wat suggereert dat het risico op vertekening als gevolg van selectieve deelname klein is.

In **Hoofdstuk 5 tot en met 9** beschrijven we de validatie van onze meetmethoden en evalueren we vormen van vertekening.

Voor een aantal gegevens over de menstruele cyclus, hormoongebruik, zwangerschappen en leeftijd van de overgang hebben wij voor het DCOG LATER-VEVO-onderzoek vragenlijsten gebruikt. We hebben gepoogd deze vragenlijsten te valideren door de zwangerschapsgegevens te vergelijken met de data geregistreerd in de Perinatale Registratie Nederland (PRN). Het bleek dat de zelf-gerapporteerde gegevens over de zwangerschap goed overeenkwamen met de database, en dat kinderkankeroverlevenden zelfs meer accuraat rapporteerden dan de controles. Verder hebben we gekeken of de manier van benaderen voor het onderzoek uitmaakte of vrouwen deelnamen aan het onderzoek. Een uitnodiging met zowel de optie om de vragenlijst op papier als via internet in te vullen gaf een even hoge respons als de uitnodiging voor alleen de online vragenlijst. Echter, degenen die de vragenlijst online invulden, waren vaker ouder, hoger opgeleid of nog student.

Ten aanzien van de klinische parameters (bloedmonsters en transvaginale echo) hebben we de volgende validatietoetsen gedaan. We hebben vergeleken of de waarden van FSH, LH, oestradiol, anti-Müllerian hormoon (AMH), inhibine B, antrale follikel telling (AFC) en ovarieel volume, bepaald op dag 7 van de stopweek van de pil, overeenkwamen met de waarden die gemeten werden op cyclusdag 2-5 van twee opeenvolgende natuurlijke menstruele cycli. De reden hiervoor was dat veel kinderkankeroverlevenden en controles liever niet wilden stoppen met het gebruik van de anticonceptiepil voor hun deelname aan het DCOG LATER-VEVO onderzoek. Het bleek dat zowel de waarden van de hormonale bepalingen als de waarden verkregen met echo-onderzoek beïnvloed werden door het gebruik van de pil. Voor deze studie ontwikkelden we een algoritme waarmee de waarden tijdens pilgebruik konden worden omgerekend naar waarden in de natuurlijke cyclus.

We hebben tevens bekeken of AMH in gezonde vrouwen fluctueert door de cyclus heen. Wat bleek is dat de fluctuaties weliswaar klein zijn en geen duidelijk patroon hebben, maar dat er toch wel aanzienlijke fluctuaties kunnen optreden, vooral bij jonge vrouwen. Deze bevinding maakt dat we voorzichtig moeten zijn om een klinische betekenis ten aanzien van de eicelvoorraad te hangen aan één bepaling van het AMH.

Als derde validiteitsonderzoek hebben we bekeken hoe de vergelijkbaarheid is van de echo-resultaten geïnterpreteerd door twee beoordelaars. Hiervoor hebben we de 2D en de opgeslagen 3D data van de echobeelden in 50 kinderkankeroverlevenden en 50 gezonde zussen vergeleken. Gegevens van vrouwen die overgewicht hadden en vrouwen met een hoge AFC waren het minst goed vergelijkbaar. Er was geen duidelijk verschil tussen kinderkankeroverlevenden en controles, hoewel de overeenkomst tussen 2D en 3D in de survivor groep beduidend lager was dan in de controlegroep. Als conclusie van dit onderzoek stelden wij dat het toepassen van een geprotocolleerde 3D echoscopie de voorkeur heeft bij multicenter studies, omdat er dan een geblindeerde data-analyse kan plaatsvinden door maar één beoordelaar. Echter, we konden op basis van dit onderzoek niet stellen dat 3D echo de voorkeur heeft boven de conventionele echo als het gaat om het counselen van individuele patiënten.

In **Hoofdstuk 10** hebben we de belangrijkste resultaten van de DCOG LATERVEVO studie beschreven. Kinderkankeroverlevenden die behandeld zijn met procarbazine, met busulfan, melfalan, chlorambucil of lomustine, met abdominale of bekkenbestraling of met volledige lichaamsbestraling hadden het hoogste risico op een verminderde ovariële functie. Artsen moeten op de hoogte zijn van deze effecten en moeten hun patiënten duidelijk en tijdig counsellen over de 244 mogelijkheden tot fertiliteitspreservatie. Zij dienen deze patiënten ook te verwijzen naar een gynaecoloog met dit aandachtsgebied. Uit onze data bleek echter ook dat bepaalde chemotherapie (waaronder cyclofosfamide), die in eerdere literatuur als zeer gonadotoxisch was aangemerkt, geen dosisafhankelijk effect had, en zelfs niet op alle markers een significant effect had. Wat verder opviel, is dat resultaten niet per se consistent waren met betrekking tot de verschillende markers. Omdat er tot op heden geen gouden standaard is, bevelen we dus niet aan om gebaseerd op slechts één marker te counsellen, maar liever om het hele panel in ogenschouw te nemen. Het leek wel alsof AMH het gevoeligst was om veranderingen op te pikken, vooral op jongere leeftijd. Wat belangrijk is om je te realiseren, is dat de vertaling van ovariële functiemarkers, zoals AMH, AFC en FSH, naar daadwerkelijke vruchtbaarheid en vervroegde overgang nog niet gemaakt is. De meeste studies, waaronder de onze, hebben een onvoldoende lange follow-up tijd om deze markers al aan harde eindpunten te koppelen. Zelfs in de gezonde populatie is de informatie hierover schaars. Daarbij is een belangrijk punt, dat niet alleen de vroegere behandeling, maar ook genetische factoren een rol kunnen spelen bij een verminderde eicelvoorraad of een jongere leeftijd bij de menopauze. Om deze redenen bevelen wij longitudinale studies aan, waarin bij dezelfde vrouwen meerdere keren de ovariële functie wordt gemeten tot zij het eindpunt bereiken. Bij voorkeur worden in deze studie ook genetische factoren geëvalueerd.

In het laatste hoofdstuk (**Hoofdstuk 11**) bespreken wij de resultaten van een vragenlijst die wij naar kinderoncologen in Nederland hebben gestuurd. Deze vragenlijst behelsde onderwerpen over de praktijk, de attitude en de kennis van kinderoncologen met betrekking tot vruchtbaarheid na kankertherapie en fertiliteitspreservatie. Hoewel de meeste kinderoncologen goed op de hoogte waren van de schadelijke effecten van de behandeling van kanker op de vruchtbaarheid en zich ook verantwoordelijk voelden om patiënten over dit onderwerp te counsellen, gaven zij aan dat ze niet voldoende kennis hadden om deze counseling adequaat uit te voeren, en dat zij meisjes en/of hun ouders onvoldoende verwezen naar een specialist op dit gebied.