

Langetermijn effecten en opvolging na een lymfoombehandeling

Dr Karolien Beel, PhD
Hematologie ZNA

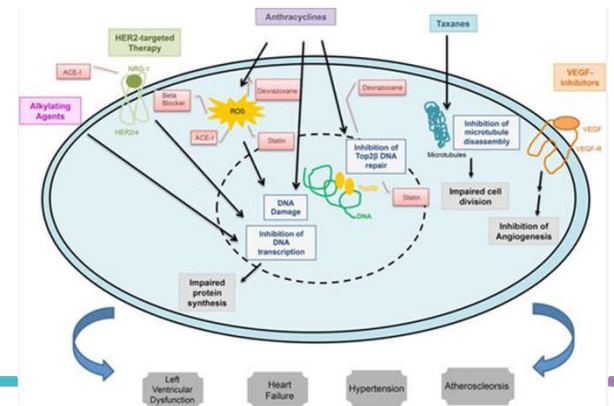
Survivorship: overlevers

- Elk jaar wordt de groep van mensen die een lymfoom overleven groter
- Overlevingspercentage na 5 jaar in National Cancer Institute (NCI)(USA):
 - 88 % bij patiënten met Hodgkin-lymfoom (HL)
 - 73 % bij patiënten met Non-Hodgkin-lymfoom (NHL)
 - 87 % bij patiënten met chronische lymfatische leukemie (CLL)
- Overleving is afhankelijk van type lymfoom, type behandeling, stadium/uitgebreidheid, leeftijd/conditie van de patiënt
- Overlevingskansen stijgen door
 - betere en vroegere diagnostiek
 - effectievere behandelingen
- De uitdaging voor veel overlevenden is een goede kwaliteit van leven bekomen op de lange termijn
- Aandacht voor het voorkomen, opsporen en behandelen van laattijdige verwikkelingen



Lange termijn effecten

- Laattijdige effecten ontwikkelen zich vele jaren, soms decennia na het einde van de behandeling
- De kans op het ontwikkelen van late bijwerkingen is afhankelijk van verschillende factoren
 - oa leeftijd, type en dosis van behandeling, geslacht, roker of niet, familiale kankergeschiedenis, genetische voorbeschikking (in onderzoek)
- De laattijdige effecten die we nú zien, zijn het gevolg van de therapieën van jaren geleden
- Laattijdige effecten van huidige therapieën zullen pas later duidelijk zijn
 - vb: veld en dosis van radiotherapie zijn verminderd in de loop der jaren. Impact zal pas over 10j duidelijk worden.
- Chemoschema's CHOP en ABVD bevatten een alkyleringsmiddel en een anthracycline
- Beiden worden in verband gebracht met late gezondheidseffecten:
 - onvruchtbaarheid
 - hart- en vaatziekten
 - secundaire leukemie.



1. Na Hodgkin lymfoom

- ▣ Excellente overlevingskansen
 - ▣ Early stage HL, favorable prognosis – overleving >95%
 - ▣ Early stage HL, unfavorable prognosis – overleving >90%
 - ▣ Advanced stage HL – overleving 85 tot 90%
 - ▣ Risico op relaps daalt vanaf 2 jaar na behandeling (maar wordt nooit helemaal 0...)
 - ▣ Complicaties gerelateerd aan therapie: kunnen ernstig zijn!
 - ▣ Risico op cardiovasculaire ziekte
 - ▣ Risico op secundaire tumoren
 - ▣ Complicaties secundair aan ziekte:
 - ▣ Hodgkin gaat gepaard met verminderde immuniteit, wat risico op andere kankers kan doen stijgen
 - ▣ Vroegtijdige detectie door screening en preventie!
- 

Hodgkin op kinderleeftijd

Chronic health conditions in adult survivors of childhood cancer.
N Engl J Med. 2006;355(15):1572

- Grote retrospectieve studies tonen een verhoogd risico op laattijdige complicaties na Hodgkin op kinderleeftijd:
- 40% heeft een chronische medische conditie in ernstigere graad (3-5)
- Studie met kinderen behandeld 1990-1994: 5,8% sterfte op 15 jaar
 - waarvan de helft door Hodgkin en de helft door lange termijn toxiciteit
- Laattijdige sterfte in Amerikaanse Childhood Cancer Survivor Study, kinderen behandeld in jaren 1970-1980
 - Secundaire maligniteit
 - 10% op 10j, 26% op 30j na therapie (risico x factor 18 ~ algemene bevolking)
 - 1,3% overlijdt 15 jaar na behandeling als gevolg van secundaire maligniteit
 - Cardiale toxiciteit
 - 0,5% sterfte na 15j, vooral bij bestraling op jonge leeftijd <20 jaar
 - Pulmonale toxiciteit: 0,5% na 15 jaar

Reduction in Late Mortality among 5-Year Survivors of Childhood Cancer.
Armstrong GT, N Engl J Med. 2016;374(9):833

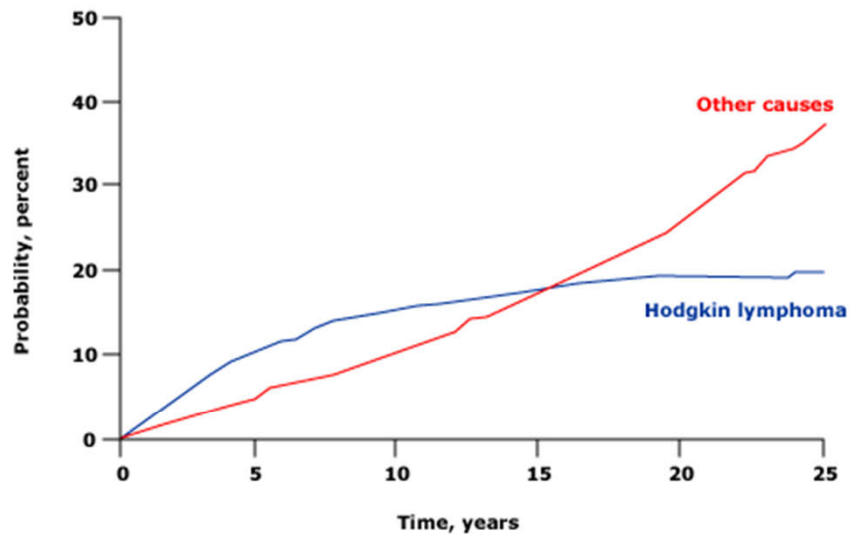


Evolutie

- Hodgkin was één van de eerste kankers met een heel hoge genezingskans: grote groep overlevers
- Therapie voor 1990 was effectief maar bleek 10 jaar later veel lange termijn effecten te hebben
- Meer aandacht voor beperken van lange termijn effecten
- Risico op late mortaliteit is gedaald in loop der jaren
- Therapieën zijn minder toxisch geworden:
 - Minder toxische chemotherapie (ABVD ipv MOPP)
 - Minder toxische radiotherapie: kleiner **bestralingsveld** en lagere **dosis**
 - Risico-afhankelijk weglaten van radiotherapie heeft geleid tot 3-voudige daling in laattijdige effecten
 - minder blootstelling aan straling door **beeldvormings**sonderzoeken
- Studie met 5000 volwassen Hodgkin patiënten
 - Long-Term Cause-Specific Mortality in Hodgkin Lymphoma Patients. de Vries S, J Natl Cancer Inst. 2021;113(6):760.)
- behandeld tussen 1965 en 2000
 - Mediane opvolging >20j
 - 123 extra overlijdens per 10,000 personenjaren
 - 2/3 door secundaire solide tumoren en cardiovasculaire oorzaken
- behandeld tussen 2000 en 2015 (20,000 patiënten met ABVD en lagere dosis bestraling)
 - overlijdens te wijten aan Hodgkin relaps en véél minder aan toxiciteit



Disease-related and non-Hodgkin mortality in Hodgkin lymphoma



Actuarial risk of death from Hodgkin lymphoma or other causes in 2498 patients treated for Hodgkin lymphoma at Stanford University from 1960 to 1995. Most of the early mortality is due to Hodgkin lymphoma, while almost all deaths after 10 to 15 years were due to other causes, mostly second malignancy and cardiovascular and pulmonary disease.

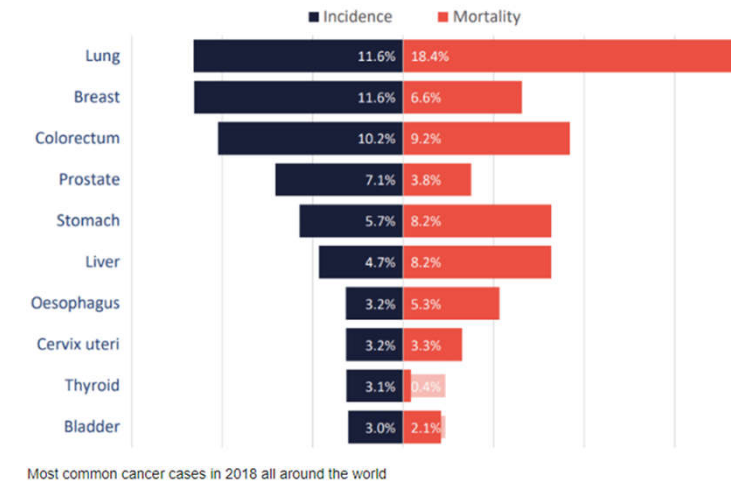
Vroege overlijdens: Hodgkin herval
Late overlijdens: secundaire kankers,
hartziekte, longziekte

Modified from: Hoppe RT. Hodgkin's disease: complications of therapy and excess mortality. *Ann Oncol* 1997; 8(Suppl 1):S115.

UpToDate®

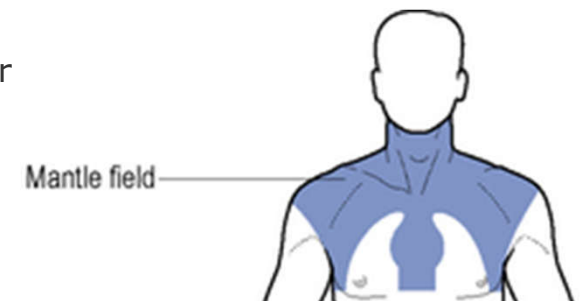
Secundaire maligniteiten

- Vaste tumoren, vooral long-, borst- en dikke darm (zie algemene bevolking)
- Andere tumoren: huid, schildklier, slokdarm, sarcomen:
 - voornamelijk in gebieden van RT
- Risico op solide tumoren ligt 1.5 tot 4.5 x hoger ~ algemene bevolking
 - Maligne melanoma: risico x2 = 2-4 per 10,000 per jaar, vooral eerste 5j na therapie (1 studie)
- Hoger risico na behandeling op jonge leeftijd
- Extra gevallen van kanker door therapie bedraagt 40 tot 90 per 10,000 per jaar
- Hodgkin overlevers met een secundaire maligniteit, genezen globaal minder goed dan de algemene bevolking
- Secundaire tumoren beginnen toe te nemen vanaf 5 jaar na therapie
 - Wie enkel chemo kreeg: piek 5-9j na chemo, nadien keert risico terug naar de basislijn op 15j
 - Chemo + RT: risico blijft >25j
- hematologische kanker: risico is verhoogd, maar blijft zeldzaam en is gerelateerd aan alkylerende middelen (MOPP, BEACOPP en stamcelTX-carmustine-melphalan-cyclophosphamide)

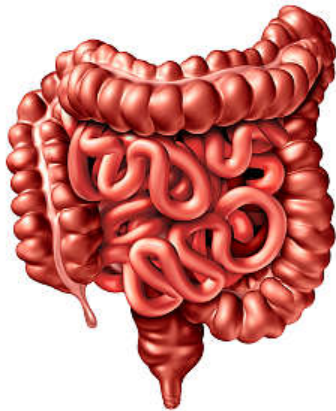


Borst

- ▣ Relatief risico $\times 1,5 \sim$ algemene bevolking
- ▣ Tumoren komen voor op jongere leeftijd en meer bilateraal
- ▣ volgens sommige studies agressiever of minder hormoongevoelig
- ▣ Hoger risico bij vrouwen die op jonge leeftijd werden behandeld (16j): suggereert “venster” voor bestralingsrisico, voor de borst volledig ontwikkeld is
- ▣ Tijdperk van de mantelkapbestraling, relatie met dosis en lokalisatie van RT
- ▣ Bestraling van de borsten wordt tegenwoordig vermeden!
- ▣ Familiaal risico op borstkanker speelt een rol
- ▣ Door screening (MRI en echo) en vroege diagnose ligt de genezingskans hoger
- ▣ Educatie van vrouwen met mantelkapbestraling in het verleden!



GI tumoren



- ▣ Relatief risico x 1,5 tov algemene bevolking
- ▣ Start vanaf 5j na therapie en stijgt verder tot 20j
- ▣ Vooral na behandeling voor Hodgkin op jonge leeftijd
- ▣ Familiaal risico
- ▣ Minder goede outcome vooral indien uitgebreide ziekte

Site-specific risk of second primary malignancy according to treatment of Hodgkin lymphoma

Site	Chemotherapy only				Chemotherapy plus radiotherapy			
	# of patients	SIR	95% CI	AER	# of patients	SIR	95% CI	AER
All malignancies, except nonmelanoma skin cancer and Hodgkin lymphoma*	157	2.0 [¶]	1.7 to 2.4	32.9	302	3.9 [¶]	3.5 to 4.4	65.3
Lung	40	2.9 [¶]	2.0 to 3.9	10.7	60	5.1 [¶]	3.8 to 6.5	14.0
Non-Hodgkin lymphoma	31	11.5 [¶]	7.8 to 16.3	11.6	51	17.1 [¶]	12.7 to 22.5	13.9
Leukemia, excluding CLL	33	26.7 [¶]	18.4 to 37.5	13.0	42	30.6 [¶]	22.1 to 41.4	11.8
Leukemia	33	18.4 [¶]	12.7 to 25.9	12.8	42	22.7 [¶]	16.3 to 30.7	11.7
Nonmelanoma skin cancer	6	0.5	0.2 to 1.0	-2.8	30	2.4 [¶]	1.6 to 3.4	5.1 ^Δ
Breast (female)	5	0.5	0.2 to 1.2	-1.8	30	2.4 [¶]	1.6 to 3.4	5.1 ^Δ
Unspecified primary	2	0.5	0.1 to 1.9	-0.7	16	4.7 [¶]	2.7 to 7.6	3.7
Colon, rectum	10	1.1	0.5 to 1.9	0.2	17	2.0 [◇]	1.2 to 3.2	2.4

AER: absolute excess risiko per 10,000 personenjaren
 CLL: chronic lymphocytic leukemia; SIR: standardized incidence ratio

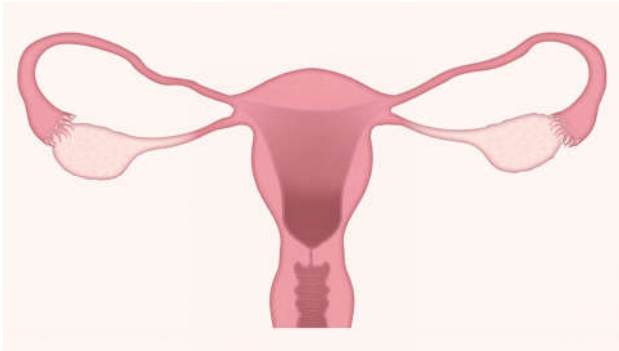
Second primary malignancies identified in a cohort of 3564 men and 2234 women treated for Hodgkin lymphoma in Britain from 1963 to 2001.

Hartziekte/cardiale toxiciteit



- Welke:
 - hartritmestoornissen, cardiomyopathie (hartspierziekte), perifeer arterieel vaatlijden (aderverkalking), ziekte van de kransslagaders, hartkleppen, hartzakje
- Wanneer
 - vanaf einde therapie, blijft levenslang verhoogd
- Risicofactoren
 - Vooraf bestaand hartlijden!
 - roken, hoge bloeddruk, cholesterol
 - chemo, RT
- Risico om te sterven aan hartziekte x 2,5 bij behandeling vóór 1990
- Risico op cardiaal event x 10 na ABVD en x 15 na bestraling boven middenrif
- Risico op CVA x 2-6

(In-)fertiliteit



- Vrouwen behandeld voor HL op kinderleeftijd en zwangerschapswens
- Parenthood in adult female survivors treated for Hodgkin's lymphoma during childhood and adolescence: a prospective, longitudinal study. Brämwig Lancet Oncol. 2015 Jun;16(6):667-75.
- <40 jaar = geen verschil met algemene bevolking voor ABVD
- 75% vrouw en 63% man slaagde erin zwangerschapswens te vervullen zonder fertiliteitsbehandeling binnen 15j na therapie
- Kinderen gezond
- 2^{de} lijn: autologe stamceltransplantatie: normaal gezien verlies van fertiliteit (maar bij vrouwen <20j kan er enige fertiliteit bewaard blijven!)
- Risicofactoren voor infertiliteit: bekkenbestraling, >40j bij conceptie, zwaardere therapie dan ABVD
 - Verwijderen van ovaria voor bestraling van het bekken, re-implantatie
- Zwangerschap uitstellen tot 2j na therapie (risico op relaps daalt)
- Fertiliteitscounseling indien niet zwanger na 6m bij >35j, anders na 1j
- Slechtere zaadkwaliteit bij mannen na chemotherapie: zaad invriezen

QOL-kwaliteit van leven psychisch welzijn



- ❑ Verminderde levenskwaliteit: vooral bij vrouwen en bij behandeling op oudere leeftijd
 - ❑ Waarom vrouwen? Staan dicht bij hun emoties? hoge sociale druk? hogere rapportering?
- ❑ Vermoeidheid bij 30% op 5 jaar na therapie
- ❑ Rol van leeftijd en fitheid bij start van therapie
- ❑ Correlatie met hart- en longlijden
- ❑ Angststoornissen, depressie
- ❑ Na Hodgkin op kinderleeftijd: kortere aandacht span, geheugenproblemen
- ❑ Discriminatie werk, verzekeringen!
- ❑ seksuele problemen vooral bij uitgebreide ziekte (stadium IV), beperkte ziekte: geen verschil

Andere laattijdige effecten

▣ Longziekten:

- ▣ Problemen: Longfibrose, Bronchiëctasieën, Chronisch pleuravocht, Herhaalde longontstekingen, Spontane pneumothorax
- ▣ Risicofactoren: bleomycine chemo, bestraling en roken
- ▣ Risico van roken en bestraling is synergistisch (versterken elkaar)
- ▣ Risico op longkanker neemt toe met roken na de behandeling

▣ Schildklierlijden:

- ▣ Meestal in het veld van de radiotherapie
- ▣ 30-60% van de overlevers die nekbestraling kregen ontwikkelt schildklierlijden
- ▣ Meestal eerste vijf jaar na therapie, vooral na behandeling op kinderleeftijd
- ▣ Schildklierkanker is zeldzaam

▣ Neuromusculaire problemen:

- ▣ Neuropathie: zenuwschade
 - ▣ Vincristine, brentuximab: meestal stabilisatie of verbetering na einde therapie
- ▣ Spieratrofie
 - ▣ Mantelkap bestraling: nekspierzwakte "dropped head"



Opvolging

- Screenen op herval
 - Bewustmaking: bespreking van risicofactoren voor secundaire kanker en hart-en vaatlijden
 - Gezonde levensstijl promoten: rookstop, gewicht controleren, zonnebescherming, mentale gezondheid
 - Beweging vermindert risico op hart en vaatziekte, verbetert vermoeidheid, werkt preventief tegen herval én secundaire tumoren
 - Kan via HA, maar indien door hemato/onco team: grotere kans op correcte inschatting van risico's
 - Communicatie/coördinatie tussen zorgverleners!
 - Patiënten: aangemoedigd tot actieve deelname aan opvolging en bevolkingsonderzoeken
 - Screening Jaarlijks:
 - cholesterol en vetten
 - Diabetes
 - Schildkliertesten
 - Geen routine beeldvorming zonder alarmsymptomen: onderzoeksbestraling verhoogt risico op secundaire tumoren
 - Preventieve vaccinaties: griep, covid, pneumococcen
- 

Surveillance

- ▣ Geen consensus voor screening op secundaire tumoren wereldwijd
 - ▣ Nood aan gepersonaliseerde aanpak!
 - ▣ NCCN (National Comprehensive Cancer Network, 33 kankercentra in USA)
 - ▣ Rokers >20 PY, vanaf 5j na therapie: jaarlijkse lage dosis CT longen (controversieel, retrospectief)
 - ▣ Screenings mammografie na chemo: 1x/jaar vanaf 40j of vanaf 10j na behandeling
 - ▣ Na bestraling borstkast onder de leeftijd van 30 jaar: vanaf 25j of vanaf 8j na therapie overweeg jaarlijkse mammografie + MRI borst (sommige tumoren worden slechts op 1 van de 2 gezien)
 - ▣ Colorectale screening: 10j vroeger dan algemene bevolking
 - ▣ Huid: 1x/jaar screening, vooral bestraalde gebieden
 - ▣ Hart: echo hart 1 jaar na therapie en bij zwangeren
 - ▣ Botdensiteit indien vroege menopauze
 - ▣ Nieuwe/progressieve longproblemen: CT en longfunctie, advies longarts
- 

2. Na Non-Hodgkin lymfoom

- Nevenwerkingen die optreden ≥ 5 jaar na einde van de therapie
- Complicaties op lange termijn overlappen met deze bij Hodgkin
- meer variatie:
 - Meer variatie in leeftijd
 - Meer variatie in type van ziekte
- Vermoeidheid is 1 van de meest voorkomende nevenwerkingen na behandeling voor kanker
- Frans onderzoek gepubliceerd in 2019, 12 Franse klinische studies (1993 - 2010)
 - 1671 volwassen Non-Hodgkin lymfoom overlevers, mediane leeftijd 64 jaar; range 24 – 95j
 - 27 percent matige vermoeidheid mediaan 11j na therapie = significant hoger dan in de populatie



Long-term fatigue in survivors of non-Hodgkin lymphoma: The Lymphoma Study Association SIMONAL cross-sectional study.
Mounier N, Cancer. 2019;125(13):2291.

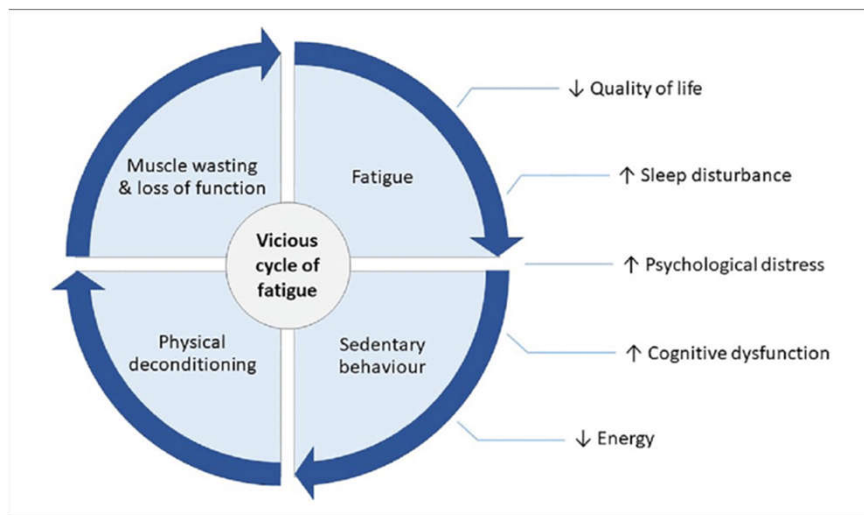
Vermoeidheid na kankerbehandeling

- Normale vermoeidheid is een beschermingsmechanisme tegen overbelasting
 - Vermoeidheid na kankerbehandeling is abnormaal: raakt niet opgelost door slapen
 - Gevoel van uitputting, inspanningsintolerantie, gebrek aan energie op fysiek, mentaal en sociaal vlak
 - Wisselend -> risico om te actief te zijn op goede dagen, met hogere nood aan recuperatie nadien
 - Grote impact op levenskwaliteit: verdriet, angst, frustratie
 - Factoren: ziekte, behandeling, emoties, slaapproblemen, conditie, spierkracht
-
- Hoe vroeger de aanpak na de behandeling, hoe groter de kans op succes: veerkracht/'rek'
 - Hoe langer men wacht met revalideren, hoe lastiger en hoe minder kans op bevredigend effect



Omgaan met vermoeidheid

- ❑ Vicious circle: vermoeidheid, meer rusten, verlies aan conditie, vermoeidheid: stilstaan = achteruitgaan



- ❑ Uitweg: balans tussen activiteit en rust
- ❑ Verwachtingen bijstellen, prioriteiten stellen, selectief zijn, hulp vragen!!
- ❑ Mentale rust: afleiding, oplaadmomenten (yoga, natuur, muziek, sociaal contact)
- ❑ Rustige duursporten, dagelijks korte fysieke inspanning, opdrijven
- ❑ Korte rustperiodes, belang van goede slaap en ontspanning
- ❑ Evenwichtige voeding: kleine verspreide maaltijden
- ❑ Behandeling van pijn, angst en depressie
- ❑ Werkhervatting: geleidelijk

Secundaire maligniteiten

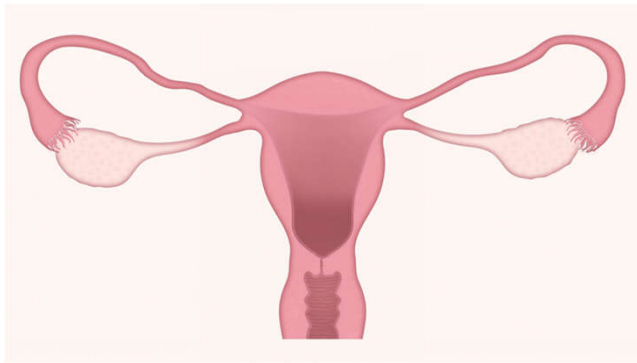
- Standard incidence ratio SIR 1,14
- = ratio van het aantal mensen met kanker vergeleken met het verwachte aantal binnen de algemene bevolking.
- risico waarschijnlijk levenslang, ten minste 30 jaar na het einde van de behandeling.
- risico op het ontwikkelen van een tweede maligniteit verschilt afhankelijk van het subtype NHL en de behandeling.
- Hoogste risico: ziekte in gevorderd stadium of gelokaliseerde ziekte die op jonge leeftijd met bestraling werd behandeld
- Na bestraling: hoog risico op het ontwikkelen van sarcomen, borstkanker en mesotheliom (longvlies).
- vrouwen die geen bestraling kregen voor borstkanker bleken een lager risico op borstkanker te hebben (SIR 0,79)
- Mannen die geen bestraling kregen voor prostaatkanker hadden ook een lager risico dan verwacht (SIR 0,89).
- Een retrospectieve analyse van 43.145 patiënten in 2010:
 - Morton LM, Curtis RE, Linet MS, et al. Second malignancy risks after non-Hodgkin's lymphoma and chronic lymphocytic leukemia: differences by lymphoma subtype. J Clin Oncol 2010; 28:4935.
 - risico op het ontwikkelen van longkanker verhoogd na behandeling voor CLL (SIR 1,42) en folliculair lymfoom (SIR 1,28), maar niet DLBCL (SIR 1,00).
 - risico op het ontwikkelen van melanoom verhoogd na CLL (1,92) en FL (1,60), maar niet na DLBCL (1,06).
 - Daarentegen was het risico op het ontwikkelen van acute myeloïde leukemie verhoogd na FL (5,96) en DLBCL (4,96), maar niet na CLL (1,13).

Hartziekte/cardiale toxiciteit



- ▣ Risico op laattijdige cardiovasculaire complicaties als gevolg van chemotherapie (bijv. anthracyclines, doxo) en/of bestraling.
- ▣ Belgisch-Ned studie 2006
 - ▣ Long-term risk of cardiovascular disease after treatment for aggressive non-Hodgkin lymphoma. Moser EC, Kluin-Nelemans HC Blood. 2006;107(7):2912
- ▣ Het risico op chronisch hartfalen (CHF) was duidelijk verhoogd (SIR 5,4).
 - ▣ Meeste gevallen te wijten aan niet-ischemische cardiomyopathie
 - ▣ ritmestoornissen veel frequenter dan ziekte van de kransslagaders.
- ▣ Beïnvloedende factoren:
 - ▣ Vooraf bestaande hypertensie
 - ▣ jonge leeftijd bij diagnose van NHL
 - ▣ noodzaak voor 2^{de} lijns behandeling (anthracycline en stamcelTX)
 - ▣ hoeveelheid radiotherapie
- ▣ Laagste risico bij lage dosis bestraling(<40 Gy) en geen mediastinale bestraling.
- ▣ Genetische predispositie wordt vermoed en onderzocht: voorlopig geen klinische impact

Infertiliteit



Patiënten met het hoogste risico op onvruchtbaarheid:

Meerdere chemotherapieregimes

Hoge dosis chemotherapie gevolgd door stamceltransplantatie.

Opvolging

- ▣ Opvolging voor herval:
 - ▣ intensievere opvolging de eerste 2 jaar, vanaf 5 jaar daalt de kans op herval drastisch
 - ▣ bij vermoeden van relaps: beeldvorming en nieuwe biopsie
 - ▣ Opvolging voor complicaties:
 - ▣ Awareness/Bewustmaking
 - ▣ NHL-overlevers moeten op de hoogte worden gebracht van hun verhoogde risico op het ontwikkelen van een secundaire maligniteit na de behandeling
 - ▣ (Ex-)patiënten mogen verontrustende symptomen niet negeren, moeten worden aangemoedigd om eventuele symptomen snel aan hun arts te melden.
 - ▣ Clinici moeten op de hoogte zijn van de behandelingsgeschiedenis en aanvullende testen moeten worden nagestreefd als het vermoeden van een late complicatie ontstaat.
 - ▣ Preventie
 - ▣ stoppen met roken, blootstelling aan de zon te beperken, regelmatige lichaamsbeweging, gezond dieet zijn allemaal belangrijk om de ernst van laattijdige gevolgen van de behandeling tot een minimum te beperken.
 - ▣ Deelname aan bevolkingsonderzoek (borst, colon) extra aanbevolen
 - ▣ American Cancer Society stelt voor dat vrouwen die <35 jaar waren op moment dat ze bestraling op de borst hebben gekregen, worden gescreend met jaarlijkse magnetische resonantiebeeldvorming (MRI) én mammografie
 - ▣ Hartevaluatie: na bestraling van de borstwand en na cardiotoxische chemotherapie (voornamelijk doxorubicine), vooral vanaf 10 jaar na de bestralingstherapie.
 - ▣ SK testen jaarlijks na bestraling van hals en mediastinum
- 

Psychische stress

- ▣ Oncologen en artsen in de eerstelijns gezondheidszorg moeten zich bewust zijn van de hoge prevalentie van psychische problemen waarmee overlevenden van kanker/NHL te maken hebben.
 - ▣ kwaliteit van leven na de behandeling
 - ▣ Post-traumatische stress stoornis
 - ▣ Depressie
 - ▣ Idealiter blijft de huisarts van de patiënt (PCP) betrokken tijdens de behandeling, aangezien de huisarts vaak een langdurige relatie met de patiënt heeft die dateert van vóór de lymfoomdiagnose.
 - ▣ Het onderhouden van deze relatie wordt vooral belangrijk na de behandeling.
 - ▣ Follow-up door hemato/oncoloog: uit studies blijkt dat dit enig voordeel oplevert door vroegtijdige detectie van complicaties
- 

Stamceltransplantatie

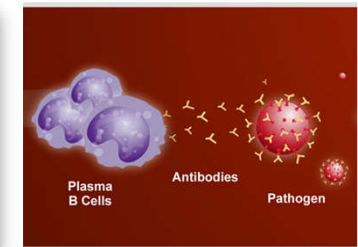
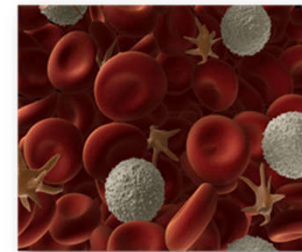
- Meer mensen overleven na stamceltransplantatie
 - Genezing van de zieke betekent niet noodzakelijk volledig herstel van de gezondheid
 - Er zijn steeds meer mensen met mogelijk lange termijn complicaties
 - Er zijn geen gecontroleerde prospectieve studies die een protocol voor opvolging voorstellen
 - Geïndividualiseerde multidisciplinaire opvolging:
 - Type transplantatie
 - Voorgaande therapieën
 - Leeftijd
 - Geslacht
 - comorbiditeit
 - Hoger risico op laattijdige complicaties bij transplantatie op zeer jonge leeftijd: organen in ontwikkeling
- 

Opvolging na stamceltransplantatie

- Gezonde levensstijl promoten! BD, cholesterol, diabetes, roken, obesitas, bewegen, alcohol, zonnebescherming
- Zwangerschap uitstellen tot minstens 2-5 jaar na therapie
- Monitoring/screening:
 - Relaps
 - Secundaire kankers
 - Depressie, angststoornissen
 - Orgaanschade (hart!)
 - Afstotingsverschijnselen
 - Osteoporose: vitamine D, botdensiteitsmeting bij hoog risico
 - Premature menopauze: <40 jaar hormonale vervanging, >40j voor en nadelen afwegen met patiënt
- Screening secundaire tumoren: risico op secundaire maligniteit is tot 2x verhoogd; 20j cumulatieve incidentie 8,8%
 - Borst: screenen vanaf 40 jaar, of 8 jaar na bestraling
 - Cervix: uitstrijkje om de 3 jaar
 - Jaarlijks dermatologisch nazicht
 - Tanden: goede tandhygiëne, tandartscontroles 1-2x/j
 - Prostaat, colon: algemene bevolkingsonderzoek

CART

- Nog geen duidelijk beeld van laattijdige complicaties
- Steeds meer post-CART survivors
- Gegevens op lange termijn verzamelen in (transplant-)registers zoals de CIBMTR
- Doel: toekomstige evidence-based richtlijnen voor nabestaandenzorg ontwikkelen: preventie en behandeling (survivorship clinic)
- Risicofactoren: ziekte, therapie, leeftijd, comorbiditeiten, soort CART
- Gekende middellange termijneffecten:
 - Hypogammaglobulinemie
 - Langdurige cytopenieën (daling in de 3 cellijnen)
 - Infecties
 - neurologische en neuropsychiatrische effecten
 - Immuungerelateerde late effecten: huidrash, eosinofiele pneumonitis, granulomatous disease, colitis.
 - Psychosociale en financiële toxiciteit
 - (Secundaire maligniteiten: zeldzaam en lange latentietijd: nog niet gerapporteerd)



Hypogammaglobulinemie en cytopenie

- Hypogamma: tekort aan antistoffen (+/- 20%)
 - "on-target off-tumor"-
 - Immunoglobuline G <400 mg/dl of terugkerende infecties.
 - 35% van de patiënten heeft bij aanvang reeds hypogammaglobulinemie, als gevolg van ziekte en eerdere therapieën.
 - Herstel van B-cellen in perifere bloed gaat niet altijd gepaard met een stijging van de IgG-productie.
- Cytopenie: Celtekorten
 - late tekorten met transfusienood.
 - Risicofactoren : eerdere HSCT en hogere CRS-graad.
 - Bifasisch patroon in 50%: tussentijds herstel van de telling tussen onmiddellijke en late cytopenie.
 - Behandeling: transfusie, profylactische antibiotica en groeifactoren.

Laattijdige infecties

- Risicofactoren: Hypogammaglobulinemie (lage antistoffen) en neutropenie
 - Belang van preventie and vroegtijdige detectie!
 - Profylaxe (bescherming):
 - antivirale profylaxe tot 6 maanden na CART
 - Ciprofloxacin tot herstel van het aantal neutrofielen.
 - Schimmelwerende profylaxe met fluconazol tijdens de neutropene periode
 - Profylaxe voor Pneumocystis jirovecii-pneumonie [PJP] met trimethoprim-sulfamethoxazol tot CD4+ T-cellen >200 / μ L of 6 maanden.
 - Vaccinatie:
 - Opbrengst van vaccins kan verminderd zijn na CART
 - Dode/geïnactiveerde vaccins vanaf 6 maanden na behandeling en levende vaccins langer dan 1 jaar na CAR-T-celtherapie bij patiënten die in remissie zijn
- 

Patient reported outcome (ZUMA-2 trial)

- ▣ Diepe en duurzame hematologische responsen van CAR-T vertalen zich in een verbeterde globale levenskwaliteit, inclusief fysiek, psychosociaal en emotioneel functioneren.
- ▣ tijdelijke afname in gerapporteerde levenskwaliteit op week 4 na CAR-T
- ▣ algemene gezondheid keert terug naar de uitgangswaarde of beter op maand 6:
 - ▣ gemiddelde scores verschilden niet significant van die van de algemene bevolking:
 - ▣ globale lichamelijke gezondheid
 - ▣ globale geestelijke gezondheid
 - ▣ sociaal functioneren
 - ▣ Angst
 - ▣ Vermoeidheid
 - ▣ Pijn
 - ▣ slaapstoornissen

Conclusie

- Opstellen van een nazorgplan door de hematoloog
 - Gepersonaliseerd op basis van het type lymfoom, behandeling, leeftijd en algehele gezondheidstoestand.
 - Eerste 2 jaar na remissie om de 3 maanden vervolgbezoek voor nazicht relaps en bijwerkingen, nadien langer interval
 - Benadrukken van preventie (onderzoek), educatie (alertheid voor symptomen) en zelfzorg (gezond leven)
 - Rookstop, beweging, gezond eten, zonbescherming
 - belangrijk om risico op herval en laattijdige gevolgen van de behandeling te beperken
 - Deelname aan bevolkingsonderzoek (borst, cervix, colon) extra aanbevolen
 - Patiënt en arts(en) moeten samen alert blijven
 - Idealiter werkt de hematoloog/oncoloog vanaf het moment van diagnose samen met de huisarts
 - Huisarts best betrokken tijdens de behandeling: aandacht voor alle gezondheidsproblemen, inclusief psychologische
 - Eenmaal duurzame remissie is bereikt, is het nog steeds van cruciaal belang voor de hematoloog/oncoloog om samen te werken met de huisarts om eventuele lange termijn- of late effecten te controleren of te beheersen.
- 

Einde

