

Beschouwing

De biologische aspecten van fertiliteit en seksualiteit bij patiënten met een hematologische maligniteit

Christine M. Segeren

Erasmus MC, Rotterdam

Samenvatting

De prognose van patiënten met een hematologische maligniteit is sterk verbeterd. Hoewel er steeds meer aandacht is voor de psychosociale aspecten van de diagnose en behandeling, blijven de gevolgen voor seksualiteit en fertiliteit onderbelicht. Omdat patiënten steeds langer leven is het belangrijk om aan deze aspecten van kwaliteit van leven aandacht te besteden.

Bij oudere patiënten die meestal een minder intensieve behandeling ondergaan kan seksualiteit tijdens de behandeling verstoord zijn maar zal na een half jaar veelal weer zijn zoals tevoren. In de literatuur gaat de aandacht vooral uit naar jonge patiënten met Hodgkin lymfoom (HL) en patiënten die een perifere bloedstamceltransplantatie hebben ondergaan. Bij patiënten met een hoogrisico HL, waarbij een intensieve behandeling moet worden gegeven, zijn er gevolgen voor seksualiteit en fertiliteit tijdens de behandeling maar ook op de lange termijn. Dit is ook het geval als patiënten hoge dosis chemotherapie en/of totale lichaamsbestraling krijgen als voorbereiding voor transplantatie met eigen stamcellen of stamcellen van een donor (Allo-SCT).

Bij alle patiënten met een hematologische maligniteit dient er bij het stellen van de diagnose, tijdens de behandeling maar ook daarna, aandacht te zijn voor de gevolgen voor seksualiteit, intimiteit en fertiliteit in een biopsychosociale context.

Binnen de hematologische maligniteiten bestaan er diverse ziektebeelden zoals acute en chronische leukemie, maligne lymfomen, myeloproliferatieve neoplasmata en maligne plasmacelziekten.

De overleving van patiënten is de afgelopen decennia sterk verbeterd met chemotherapie, radiotherapie, immunotherapie en perifere bloedstamceltransplantatie. Dit gaat wel gepaard met risico op lange termijn-complicaties zoals hartfalen, secundaire maligniteiten en infertiliteit. Aanpassingen van de dosering van chemotherapie en radiotherapie en vorm van behandeling hebben deze risico's wel verminderd (Greaves, 2014).

Hoewel er de laatste jaren steeds meer belangstelling is voor de biopsychosociale gevolgen van kanker en de behandeling, is er nog steeds weinig aandacht voor de invloed hiervan op fertiliteit en seksualiteit (Greaves, 2014). Deze twee thema's kunnen niet geïsoleerd van

hun psychosociale context worden gezien. Het is bekend dat de seksuele gevolgen van een oncologische aandoening, zelfs indien het de genitaliën betreft, in beperkte mate worden veroorzaakt door somatische factoren (Weijmar Schultz et al., 1990; Gualtherie van Weezel, Horenblas, & Aaronson, 1995; Aerts et al., 2014). Elders in dit themanummer worden de psychosociale gevolgen van kanker voor seksualiteit beschreven, evenals de communicatie (van hulpverleners en van partners) over seksualiteit. In dit artikel wordt gefocust op de meer biologische aspecten van de gevolgen voor seksualiteit en fertiliteit bij patiënten met een hematologische maligniteit, aangezien hier nog weinig over bekend is en de gevolgen verstrekkend kunnen zijn.

Hematologische maligniteiten tasten zelden de genitalia aan maar de behandeling kan wel degelijk het seksueel functioneren veranderen (Katz, 2005). Er zijn maar weinig studies gepubliceerd over het seksueel functioneren van patiënten met een hematologische maligniteit. De studies naar seksualiteit en fertiliteit die er zijn betreffen vooral jonge patiënten met lymfeklierkanker zoals het Hodgkin lymfoom (HL) en patiënten die perifere bloedstamceltransplantatie

Dr. C.M. Segeren, internist hematoloog-oncoloog, seksuoloog NWS i.o.
Correspondentie: Erasmus MC, Afdeling Hematologie, Na 823. Postbus 2040, 3000 CA Rotterdam. E: cmsegeren@gmail.com.

(PBSCT) hebben ondergaan. Longitudinale studies naar seksueel functioneren zijn er nauwelijks (Olsson, Sandin-Bojo, & Bjuresater, 2016).

Recent verscheen er een studie waarbij twintig patiënten met een hematologische maligniteit gevolgd werden met betrekking tot verandering in seksualiteit, lichaamsbeeld en kwaliteit van leven. Het betrof een longitudinale studie waarbij na behandeling met de eerste kuur chemotherapie en één maand en zes maanden na het beëindigen van de gehele behandeling, naar deze dimensies werd gekeken. Het betrof een heterogene groep patiënten ouder dan 45 jaar (mediaan 62 jaar) met diverse diagnosen. Na één maand was er een negatieve verandering in seksualiteit, lichaamsbeleving en kwaliteit van leven, maar na zes maanden was dit weer hersteld naar *baseline* scores. Verandering van seksualiteit en lichaamsbeeld bleken in belangrijke mate de kwaliteit van leven te beïnvloeden en de onderzoekers komen dan ook tot de conclusie dat hier aandacht voor moet zijn tijdens behandeling en bij het herstel na behandeling (Olsson et al., 2016).

Gezien het feit dat in de meeste studies jonge patiënten met lymfeklierkanker of een PBSCT zijn geïncludeerd zal hier verder op worden ingegaan.

Diagnose en behandeling

Patiënten presenteren zich vaak met moeheid en koorts waardoor er minder seksueel verlangen bestaat. Gewichtsverlies kan leiden tot het gevoel minder aantrekkelijk te zijn. Veranderingen in het bloed, zoals bloedarmoede, kunnen leiden tot verminderde belangstelling voor seks en verminderde seksuele activiteit. Daarnaast bestaat er verhoogde kans op bloedingen en infecties hetgeen patiënten vaak angstig en ongerust maakt (Segeren, 2017).

Infertiliteit als gevolg van gonadotoxiciteit door chemotherapie en radiotherapie kan een bijwerking zijn bij de behandeling van patiënten met HL, acute leukemie en PBSCT. Jonge patiënten kunnen ook vervoegd in de overgang raken. Veel jonge patiënten die een intensieve behandeling moeten ondergaan maken zich dan ook zorgen over vruchtbaarheid en kinderwens (Behringer, 2013; Yi et al., 2009). De laatste jaren zijn er wel steeds meer mogelijkheden zoals spermapreservatie en het invriezen van eicellen of embryo's, om kinderwens te waarborgen.

De diagnose en behandeling hebben daarnaast ook vaak invloed op seksualiteit door verandering van lichaamsbeleving, eigenwaarde, seksuele relatie met de partner en depressieve en angstige gevoelens (Tierney, 2007).

Lymfeklierkanker

Er is onderzoek verricht naar seksualiteit en intimiteit bij lymfeklierkanker (maligne lymfoom). De meeste publicaties betreffen HL, waarschijnlijk omdat dit veelal jongere patiënten zijn tussen de 15 en 24 jaar. Er wordt

vooral gekeken naar seksualiteit na de behandeling van de ziekte.

HL is de meest voorkomende maligne hematologische ziekte bij jonge patiënten. De prognose van deze patiënten vooral in een beperkt stadium is goed. 95% van de patiënten met een beperkt stadium en 75% met een vergevorderd stadium van de ziekte genezen na behandeling (Recklitis, 2010). In het verleden werd de behandeling met cytostatica zoals procarbazine en cyclofosamide gecombineerd met radiotherapie en dit had vaak veel toxiciteit tot gevolg zoals hartfalen en kans op borstkanker. Daarnaast hebben deze middelen prematuur ovarieel falen (POF) door gonadotoxiciteit tot gevolg hetgeen leidt tot een vervroegde menopauze, verandering van het seksueel functioneren, verminderd verlangen en infertiliteit. Gonadotoxiciteit is een van de lange termijn gevolgen van de combinatie van chemotherapie en radiotherapie. De aanpassing van combinatie behandeling in schema's met minder toxische middelen en lagere doseringen die toch even efficiënt zijn, heeft ervoor gezorgd dat er minder korte en lange termijn toxiciteit optreedt. Alleen bij de behandeling van hoogrisico-ziekte worden deze alkylerende middelen toch nog ingezet met gonadotoxiciteit tot gevolg (Behringer, 2013, Recklitis, 2010).

Veruit de grootste longitudinale studie is die van Behringer et al. (Behringer, 2013). Zij analyseerden het seksueel functioneren van 3208 patiënten zowel voor als na de behandeling voor HL. Naast algemene vragen omtrent de kwaliteit van leven waren er drie items betreffende het seksueel functioneren: interesse, seksuele activiteit en tevredenheid. De helft van de patiënten rapporteerde geen verandering in seksualiteit. Dit was met name het geval bij patiënten met een laag stadium van HL. Vaak speelde vermoeidheid een rol als de seksualiteit toch veranderd was. Was er zo'n verandering in het beleven van seksualiteit dan werd dat naar verloop van tijd weer zoals tevoren.

Patiënten met prognostisch ongunstig HL en een leeftijd ouder dan 50 jaar rapporteerden wel vaker verminderd seksueel functioneren zowel voor als na de behandeling met ook een kans op het persisteren daarvan op langere termijn. Het is niet duidelijk of het verminderd seksueel functioneren voor de behandeling, door de ziekte kwam of pre-existent aanwezig was. Risicofactoren voor het ontstaan van seksuele problemen waren verminderd seksueel functioneren voor de diagnose, algemeen verminderde kwaliteit van leven, oudere leeftijd, vergevorderd stadium van de ziekte, en - in mindere mate - vrouw zijn en het type chemotherapie. Het al dan niet ondergaan van radiotherapie bij de behandeling had geen invloed. Het seksueel functioneren na 12-19 maanden was van voorspellende waarde voor het seksueel functioneren tot aan 27 maanden na de behandeling (Behringer, 2013).

Kiserud et al. onderzochten 246 mannelijk patiënten met verschillende vormen van lymfeklierkanker. Zij vonden dat met name patiënten met een lage testosteronspiegel en/of een hoog LH na behandeling een verstoring van het seksueel functioneren aangaven als gevolg van gonadale disfunctie. Maar bij alle overlevers was er een hogere prevalentie van erectiele disfunctie, ejaculatiestoornissen en afgenomen tevredenheid over hun seksualiteit (Kiserud, 2009).

Perifere bloedstamceltransplantatie

Verreweg de meeste literatuur over seksualiteit en fertiliteit bij hematologische maligniteiten betreft het seksueel functioneren van patiënten na PBSCT. Dit is een intensieve behandeling die vooral gegeven wordt aan patiënten met leukemie of een recidief van lymfeklierkanker. Het zijn meestal jonge patiënten en de seksuele disfunctie komt vaak voor na deze behandeling en treedt vooral op bij transplantatie met stamcellen van een donor.

Zowel mannen als vrouwen vermelden een afname van seksuele activiteit na transplantatie. Bij mannen treedt herstel op bij 74% na een jaar en bij vrouwen bij 55% na twee jaar (Syrjala, 2008). Van de vrouwen heeft 80% echter na vijf jaar nog steeds seksuele problemen; van de mannen 64% (Syrjala, 2008) (zie Tabel 1).

Intensieve behandeling bij PBSCT

Voor transplantatie ondergaan patiënten een intensie-

ve behandeling om in het beenmerg ruimte te maken voor het transplantaat en de laatste tumorcellen te verwijderen (conditionering). Meestal bestaat dit intensieve schema uit hoge dosis chemotherapie, al dan niet met totale lichaamsbestraling (TBI). Hierna vindt infusie plaats van eigen stamcellen of stamcellen van een donor (allo-PBSCT) (Yi, 2009). Deze behandeling heeft vaak primair hypogonadisme tot gevolg (Tabel 1).

Daarnaast kan TBI leiden tot vaatschade hetgeen bijdraagt aan ED (Chatterjee, 2002). Bij vrouwen ontstaat bijna altijd na deze behandeling prematuur ovarieel falen (POF) met lage oestrogenspiegels maar ook lage testosteronspiegels. Daarnaast verliezen vrouwen meestal hun fertiliteit hetgeen bij deze vaak jonge vrouwen van invloed is op eigenwaarde en relatie.

Als de ovariële activiteit toch weer terug komt is er wel vrijwel altijd sprake van een vervroegde menopauze. Hormonale substitutie met oestrogenen kan uitkomst bieden.

Graft-versus-host ziekte

Als gevolgen van een allo-SCT kan er chronische *graft-versus-host* ziekte (cGVHD) ontstaan. De cellen van het transplantaat registreren de tumorcellen en vallen deze aan. Voor de ziekte is dit een wenselijk effect maar omdat ook lichaamseigen cellen worden aangevallen kan dit heftige en levensbedreigende bijwerkingen tot gevolg hebben. In alle organen maar veelal huid, darm

Tabel 1. Gevolgen behandeling hematologische maligniteit op seksualiteit en fertiliteit

Behandeling	Biologische gevolgen	Gevolgen seksualiteit	Gevolgen fertiliteit
Alkylerende middelen zoals cyclofosamide bij hoog risico Hodgkin- lymfoom en perifere bloedstamceltransplantatie	Vrouwen: Prematuur ovarieel falen (POF)	Vervroegde menopauze Veranderd zelfbeeld Vaginale droogheid Bloedverlies Dyspareunie Moelijk orgasme Vermoeidheid Minder zin en belangstelling Opwindingsstoornis	Infertiliteit afhankelijk van dosis, type chemotherapie en leeftijd
	Mannen: Laag testosteron en hoog LH Hypogonadisme Gestoorde spermatogenese	Vermoeidheid Verminderd semenvolume Erectiele disfunctie Ejaculatiestoornis Verminderde tevredenheid Minder verlangen en opwinding	Infertiliteit mn bij mannen ouder dan 30 jaar
Allogene perifere bloedstamcel transplantatie met graft-versus-host ziekte (GVHD)	Vrouwen: Genitale GVHD	Vaginale droogte Irritatie Ontsteking Dyspareunie, Bloedingen Littekenvorming, Fibrose en stenose van de vagina	Infertiliteit
	Mannen: Genitale GVHD	Ontsteking glans penis Kromstand penis Pijn en mictieklachten	Infertiliteit
Behandeling met hoge dosis corticosteroiden		Veranderd zelfbeeld door verandering van het gelaat en vetverdeling Verminderd verlangen en opwinding	

en lever kan een GVH-reactie ontstaan en zo ook genitale cGVHD (Dignan, 2012).

Genitale GVHD kan voorkomen zonder GVHD van andere organen, treedt relatief laat op na transplantatie en wordt dan vaak niet onderkend. Genitale cGVHD bij vrouwen wordt in de literatuur vermeld bij 2-52% van de vrouwen (voor de gevolgen zie Tabel 1)(Smith Knuttson, 2014). Immunosuppressiva zoals prednison kunnen worden ingezet om deze reactie in te dammen. Ook hormonale substitutie met oestrogenen (HRT) kan worden overwogen. Bij fibrose en stenose is oefenen met pelottes een optie (Smith Knuttson, 2014).

Genitale cGVHD bij mannen is niet zo vaak beschreven, zie Tabel 1. Ook hier kunnen corticosteroiden vermindering van de klachten geven. De langdurige behandeling met corticosteroiden heeft vaak wel invloed op het seksueel functioneren. Uiterlijke veranderingen zoals het Cushinggelaat, ook wel vollemaansgezicht genoemd als gevolg van vochtretentie en verandering in vetverdeling, kunnen gevolgen hebben voor zelfwaardering en het gevoel aantrekkelijk te zijn. Vaak bestaan er verminderd verlangen en opwindingsstoornissen, hetgeen emotionele reacties teweeg brengt (Yi, 2009).

Aanbevelingen

Gezien de grote kans op veranderingen in de seksualiteit bij hematologische maligniteiten als gevolg van de ziekte en behandeling is het van belang om dit al vroeg bij diagnosestelling en behandeling met patiënten en partners te bespreken. Ook de gevolgen zoals hypogonadisme, infertiliteit en de wenselijkheid van preservatie van semen en embryo's, moeten onderdeel zijn van de voorlichting voorafgaand aan de behandeling. Ook gedurende *follow-up* blijft aandacht voor de gevolgen voor seksualiteit van groot belang.

Veel oncologische afdelingen hebben tegenwoordig een gespecialiseerd verpleegkundige of case manager die nauw betrokken is bij de begeleiding van deze patiënten. Zij zouden rondom het medisch-oncologische traject aandacht kunnen besteden aan de gevolgen voor seksualiteit en fertiliteit door middel van informatie verstrekking en het signaleren van problemen. Een eventuele verwijzing naar of deelname aan een multidisciplinair overleg met een psycholoog of seksuoloog NVVS kan bijdragen aan verbetering van kwaliteit van leven van deze patiënten.

Het laatste decennium zijn vele nieuwe middelen geïntroduceerd bij de behandeling van hematologische maligniteiten zoals immunotherapie. Gezien de beperkte literatuur over de gevolgen voor seksualiteit bij diagnose, behandeling en *follow-up* bij deze nieuwe middelen is aandacht hiervoor in farmacologische en klinische studies van groot belang.

Literatuur

- Aerts L. et al. (2014). Psychologic, relational, and sexual functioning in women after surgical treatment of vulvar malignancy: a prospective controlled study. *International Journal of Gynecological Cancer*, 24, 372-80.
- Behringer, K., Muller, H., Gorgen, H., Flechtner, H.H., Brillant, C., Halbsguth, T.V., ... Bochmann, P. (2013). Sexual quality of life in Hodgkin Lymphoma: a longitudinal analysis by the German Hodgkin Study Group. *British journal of cancer*, 108, 49-57.
- Chatterjee, R., Kottaridis, P.D., McGarrigle, H.H., & Linch, D.C. (2002). Management of erectile dysfunction by combination therapy with testosterone and sildenafil in recipients of high-dose therapy for haematological malignancies. *Bone marrow transplantation*, 29, 607-10.
- Dignan, F.L., Scarisbrick, J.J., Cornish, J., Clark, A., Amrolia, P., Jackson, G., ... Shaw, B.E. (2012). Organ-specific management and supportive care in chronic graft-versus-host disease. *British journal of haematology*, 158, 62-78.
- Greaves, P., Sarker, S.J., Chowdhury, K., Johnson, R., Matthews, J., Matthews, R., ... Lister, F.A. (2014). Fertility and sexual function in long-term survivors of haematological malignancy: using patient-reported outcome measures to assess a neglected area of need in the late effects clinic. *British journal of haematology*, 164, 526-35.
- Gualtherie van Weezel, L.M., Horenblas, S., & Aaronson, N.K. (1995). Psychosociale en seksuele gevolgen van de behandeling van peniscarcinoom. *Tijdschrift Seksuologie*, 19, 273-282.
- Katz, A. (2005). The sound of silence: sexuality information for cancer patients. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 23, 238-41.
- Kiserud, C.E., Fossa, A., Bjoro, T., Holte, H., Cvancarova, M., & Fossa, S.D. (2009). Gonadal function in male patients after treatment for malignant lymphomas, with emphasis on chemotherapy. *British journal of cancer*, 100, 455-63.
- Kornblith, A.B., Herndon II, J.E., Zuckerman, E., Cella, D.F., Cherin, E., Wolchok, S., ... Holland, J.C. (1998). Comparison of psychosocial adaptation of advanced stage Hodgkin's disease and acute leukemia survivors. Cancer and Leukemia Group B. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*, 9, 297-306.
- Mueller, S.M., Haeusermann, P., Rovio, A., Halter, J.P., Passweg, J., Itin, P., ... Tichelli, A. (2013). Genital chronic GVHD in men after hematopoietic stem cell transplantation: a single-center cross-sectional analysis of 155 patients. *Biology of blood and marrow transplantation: journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*, 19, 1574-80.
- Olsson, C., Sandin-Bojo, A-K., & Bjuresater, M.L. (2016). Changes in sexuality, body image and health related quality of life in patients treated for hematologic malignancies: a longitudinal study. *Sexual disability*, 34, 367-388.
- Recklitis, C.J., Sanchez Varela, V., Ng, A., Mauch, P., & Bober, S. (2010). Sexual functioning in long-term survivors of Hodgkin's lymphoma. *Psycho-Oncology*, 19, 1229-33.
- Tierney, K.D., Facione, N., Padilla, G., Blume, K., & Dodd, M. (2007). Altered sexual health and quality of life in women prior to hematopoietic cell transplantation. *European journal of oncology nursing: the official journal of European Oncology Nursing Society*, 11, 298-308.
- Segeren, C.M. (2017). Blood and lymph node cancer. In Reismann, Y., Gianotten, W.L. Cancer (Red.), *Intimacy and sexuality: a practical approach*, pp 167-173. Cham, Switzerland: Springer.

- Smith Knutsson, E., Bjork, Y., Broman, A.K., Helstrom, L., Levin Jakobsen, A.M., Nilsson, O. ... Brune, M. (2014). Genital chronic graft-versus-host disease in females: a cross-sectional study. *Biology of blood and marrow transplantation. Journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*, 20, 806-11.
- van der Stege, J.G., Groen, H., van Zadelhoff, S.J., Lambalk, C.B., Braat, D.D., van Kasteren, Y.M. ... Hoek, A. (2008). Decreased androgen concentrations and diminished general and sexual well-being in women with premature ovarian failure. *Menopause*, 15, 23-31.
- Syrjala, K.L., Kurland, B.F., Abrams, J.R., Sanders, J.E., & Heiman, J.R. (2008). Sexual function changes during the 5 years after high-dose treatment and hematopoietic cell transplantation for malignancy, with case-matched controls at 5 years. *Blood*, 111, 989-96.
- Weijmar Schultz WC et al. (1990). Psychosexual functioning after the treatment of cancer of the vulva. A longitudinal study. *Cancer*, 66, 402-7.
- Yi, J.C., & Syrjala, K.L. (2009). Sexuality after hematopoietic stem cell transplantation. *Cancer journal*, 15, 57-64.

Summary

Biological aspects of sexuality and fertility in patients with an hematological malignancy

The outcome of haematological malignancies has improved tremendously over the last half century. Although there is more focus on the psychological side effects of diagnosis and treatment, little attention has been paid to morbidity related to fertility and sexual function. Because of the fact that these patients live longer, it is warranted to pay more attention to these aspects of quality of life.

In older patients who undergo a less intensive way of treatment sexuality can change during treatment but will return as to before treatment.

In the literature most attention is paid to younger patients with Hodgkin's Lymphoma (HL) and patients who underwent peripheral stem cell transplantation.

In patients with high-risk HL who need intensive treatment, there is an impact on sexuality and fertility during treatment but also later on after treatment. This also the fact in patients undergoing high dose chemotherapy and/or radiotherapy before a peripheral stem cell transplantation with their own or donor stem cells.

For all patients with an hematological malignancy it is warranted to pay attention to the impact of diagnosis, treatment and thereafter on sexuality, intimacy and fertility in a biopsychosocial context.

Key words: hematological malignancies, complications of treatment, Hodgkin's Lymphoma, peripheral stem cell transplantation, graft-versus-host disease

Trefwoorden: hematologische maligniteiten, complicaties behandeling, Hodgkin lymfoom, perifere bloedstamceltransplantatie, cGVHD