

5

10

15

20

25

30

INITIATIEF

Nederlandse Vereniging voor Radiotherapie en Oncologie

IN SAMENWERKING MET

Nederlandse Internisten Vereniging

35

Nederlandse Vereniging van Maag-Darm-Leverartsen

Nederlandse Vereniging voor Cardiologie

Nederlandse Vereniging voor Radiologie

Stichting Hematon

40

MET ONDERSTEUNING VAN

Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten

FINANCIERING

De richtlijnontwikkeling werd gefinancierd uit de Kwaliteitsgelden Medisch Specialisten (SKMS).

45

Conceptrichtlijn Late effecten na hodgkinlymfoom en diffuus grootcellig B-cellymfoom (herziene richtlijnmodules)

5 **Colofon**
CONCEPTRICHTLIJN
© 2025

10 Nederlandse Vereniging voor Radiotherapie en Oncologie
Transistorstraat 71 M
1322 CK Almere
Telefoon : 085 – 0640353
E-mail : secretariaat@nvro.nl
Website : <https://www.nvro.nl/>

15

20

25

30

35

40

45

Alle rechten voorbehouden.

50 De tekst uit deze publicatie mag worden verveelvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand, of openbaar gemaakt in enige vorm of op enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch door fotokopieën of enige andere manier, echter uitsluitend na voorafgaande toestemming van de uitgever. Toestemming voor gebruik van tekst(gedeelten) kunt u schriftelijk of per e-mail en uitsluitend bij de uitgever aanvragen. Adres en e-mailadres: zie boven.

5	Inhoudsopgave	
	Samenstelling van de werkgroep	4
	Startpagina	5
	Verantwoording.....	7
	Module 2 – Cardiovasculaire schade na HL of DLBCL.....	14
10	Module 4 – Miltschade na HL of DLBCL	72
	Module 6.1 – Kwaliteit van leven na HL of DLBCL	92
	Module 8 – Tweede tumoren na HL of DLBCL	104
	Bijlage 1 – Overzicht ontvangen reacties schriftelijke knelpunteninventarisatie	253
	Bijlage 2 – Table of excluded studies bij module Indicatie screening op hart- en vaatziekten	257
15	Bijlage 3 – Table of excluded studies bij module Indicatie screening op colorectaal carcinoom	268

5 Samenstelling van de werkgroep

Werkgroep

- dr. B.M.P. (Berthe) Aleman (voorzitter), radiotherapeut Antoni van Leeuwenhoek, Nederlandse Vereniging voor Radiotherapie en Oncologie
- 10 • dr. L.A. (Laurien) Daniels, radiotherapeut Amsterdam UMC, Nederlandse Vereniging voor Radiotherapie en Oncologie
- dr. F. (Francisca) Ong, radiotherapeut Medisch Spectrum Twente, Nederlandse Vereniging voor Radiotherapie en Oncologie
- 15 • drs. C.P.M. (Cécile) Janus, radiotherapeut Erasmus MC, Nederlandse Vereniging voor Radiotherapie en Oncologie
- drs. L.C.J. (Liane) te Boome, internist hematoloog Haaglanden MC, Nederlandse Internisten Vereniging
- dr. D.J. (Dick Johan) van Spronsen, internist hematoloog Radboudumc, Nederlandse Internisten Vereniging
- 20 • dr. T.M. (Tanya) Bisseling, MDL-arts Radboudumc, Nederlandse Vereniging van Maag-Darm-Leverartsen
- dr. A. (Arco) Teske, cardioloog UMC Utrecht, Nederlandse Vereniging voor Cardiologie
- dr. A. (Adriaan) Coenen, radioloog Erasmus MC, Nederlandse Vereniging voor Radiologie
- dr. Ir. J.A. (Jan) Mol, patiëntvertegenwoordiger, Stichting Hematon

25

Met dank aan

- dr. W.K. (Wouter) de Jong, longarts UMC Utrecht, Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose

30 Met ondersteuning van

- dr. A. (Anja) van der Hout, adviseur Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten (vanaf november 2024)
- dr. C. (Charlotte) Gaasterland, adviseur Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten (tot november 2024)
- 35 • dr. M. (Michiel) Oerbekke, adviseur Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten
- dr. R.J.S. (Rayna) Anijs, adviseur Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten
- dr. E. (Ekaterina) van Dorp – Baranova, adviseur Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten
- drs. T. (Thibaut) Dederen, junior adviseur Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten
- 40

5 Startpagina

Waar gaat deze richtlijn over?

Deze richtlijn gaat over de late effecten na hodgkinlymfoom (HL) en diffuus grootcellig B-cellymfoom (DLBCL). In 2013 is door het BETER-consortium een landelijk nazorg programma opgezet voor HL en DLBCL overlevenden met als doel om de levensverwachting en de kwaliteit van leven van de overlevenden te verbeteren door late effecten tijdig op te sporen en te behandelen. Er zijn destijds richtlijnen opgesteld om gestructureerde nazorg te kunnen geven. Een deel van deze richtlijnmodules is in 2025 herzien.

In de richtlijn 'Late effecten na hodgkinlymfoom en diffuus grootcellig B-cellymfoom' komen de volgende onderwerpen aan de orde:

- Cardiovasculaire schade na hodgkinlymfoom
- Fertiliteit en osteoporose na hodgkinlymfoom
- Miltschade na hodgkinlymfoom
- Nekklachten na hodgkinlymfoom
- Overige late effecten na hodgkinlymfoom
 - Kwaliteit van leven na hodgkinlymfoom
 - Gewichtsproblemen na hodgkinlymfoom
 - Tandheelkundige schade na hodgkinlymfoom
 - Neurologische schade na hodgkinlymfoom
 - Longschade na hodgkinlymfoom
- Schildklierschade na hodgkinlymfoom
- Tweede tumoren na hodgkinlymfoom

Voor wie is deze richtlijn bedoeld?

Deze richtlijn is bestemd voor alle zorgverleners in de tweede (en derde) lijn die betrokken zijn bij de zorg voor overlevers van HL of DLBCL.

Voor patiënten

Hodgkinlymfoom (HL) en diffuus grootcellig B-cel lymfoom (DLBCL) zijn vormen van lymfklierkanker. Het zijn relatief zeldzame aandoeningen. Elk jaar komen er in Nederland ongeveer 400 nieuwe HL en 1600 DLBCL patiënten bij. Vooral HL komt voor op jonge leeftijd. De gemiddelde leeftijd van mensen met DLBCL is circa 65 jaar, waarbij ongeveer een kwart van de patiënten tussen de 15 en 60 jaar is. Door de verbeterde behandel mogelijkheden genezen steeds meer mensen van HL en DLBCL. Deze behandelingen kunnen echter door hun schadelijke bijwerkingen op de lange termijn (maanden tot jaren later) gezondheidsproblemen (zogenaamde late behandelingsgerelateerde effecten) veroorzaken. Het gaat hierbij om nieuwe vormen van kanker, hart- en vaatziekten, longschade, schildklierproblemen, onvruchtbaarheid en botontkalking. De levensverwachting en kwaliteit van leven van de overlevers worden nadelig beïnvloed door deze late effecten. De adviezen in deze richtlijn zijn ook van toepassing voor patiënten behandeld voor agressieve B cel lymfomen en T cel lymfomen.

Meer informatie over hodgkinlymfoom en de late effecten gericht op patiënten is te vinden bij aanverwante informatie:

- <https://www.beternahodgkin.nl/>
- <https://www.hematon.nl/>

Een website voor DLBCL patiënten is nog in ontwikkeling.

Hoe is de richtlijn tot stand gekomen?

- 5 Het initiatief voor deze richtlijn is afkomstig van de Nederlandse Vereniging voor Radiotherapie en Oncologie (NvRO). De richtlijn is opgesteld door een multidisciplinaire commissie met vertegenwoordigers vanuit de radiotherapeuten-oncologen, internisten-hematologen, cardiologen, MDL-artsen, en radiologen. Er werd aandacht besteed aan het patiëntenperspectief door de inbreng van afgevaardigden van de patiëntenorganisatie Stichting Hematon.
- 10 In 2025 zijn er verschillende aparte richtlijnen over late effecten na Hodgkinlymfoom samengevoegd tot één richtlijn. Ook is een deel van de richtlijnmodules herzien en zijn er nieuwe submodules ontwikkeld binnen de modules over tweede tumoren na HL of DLBCL. Het gaat om de volgende modules:
- 15 • Cardiovasculaire schade na HL of DLBCL
 - Indicatie screening op hart- en vaatziekten
 - Screeningsmodaliteiten cardiovasculair lijden
 - Behandeling van hart- en vaatziekten
 - 20 • Miltschade na HL of DLBCL
 - Risico inschatting op ernstig verlopende infecties bij functionele asplenie
 - Maatregelen ter preventie van ernstig verlopende infecties bij functionele asplenie
 - Overige late effecten na Hodgkinlymfoom
 - Kwaliteit van leven na HL of DLBCL
 - 25 • Tweede tumoren na HL of DLBCL
 - Colorectaal carcinoom na HL of DLBCL
 - Indicatie screening op colorectaal carcinoom
 - Screeningsmodaliteiten colorectaal carcinoom
 - Behandeling colorectaal carcinoom
 - 30 ○ Longcarcinoom na HL of DLBCL
 - Indicatie screening op longcarcinoom
 - Screeningsmodaliteiten longcarcinoom
 - Behandeling longcarcinoom
 - 35 ○ Mammacarcinoom na HL of DLBCL
 - Indicatie screening op mammacarcinoom
 - Screeningsmodaliteiten mammacarcinoom
 - Behandeling mammacarcinoom

5 Verantwoording

Leeswijzer

Deze verantwoording zal op de Richtlijndatabase (Richtlijndatabase.nl) bij elk van de in deze richtlijn opgenomen modules worden geplaatst.

Autorisatie en geldigheid

Autorisatiedatum: [volgt na autorisatie]

Eerstvolgende beoordeling actualiteit [volgt na autorisatie]

Geautoriseerd door: [volgt na autorisatie]

Belangrijkste wijzigingen t.o.v. vorige versie: Literatuuranalyse, overwegingen en aanbevelingen aangepast.

Herbevestiging: Niet van toepassing

Regiehouder(s): Nederlandse Vereniging voor Radiotherapie en Oncologie

Algemene gegevens

De ontwikkeling/herziening van deze richtlijnmodule werd ondersteund door het Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten (www.demedischspecialist.nl/kennisinstituut) en werd gefinancierd uit de Kwaliteitsgelden Medisch Specialisten (SKMS). De financier heeft geen enkele invloed gehad op de inhoud van de richtlijnmodule.

Samenstelling werkgroep

Voor het ontwikkelen van de richtlijnmodule is in 2021 een multidisciplinaire werkgroep ingesteld, bestaande uit vertegenwoordigers van alle relevante specialismen (zie hiervoor de Samenstelling van de werkgroep) die betrokken zijn bij de zorg voor patiënten met late effecten na hodgkinlymfoom en/of diffuus grootcellig B-cellymfoom (DLBCL).

Belangenverklaringen

De Code ter voorkoming van oneigenlijke beïnvloeding door belangenverstrengeling is gevolgd. Alle werkgroepleden hebben schriftelijk verklaard of zij in de laatste drie jaar directe financiële belangen (betrekking bij een commercieel bedrijf, persoonlijke financiële belangen, onderzoeksfinanciering) of indirecte belangen (persoonlijke relaties, reputatiemanagement) hebben gehad. Gedurende de ontwikkeling of herziening van een module worden wijzigingen in belangen aan de voorzitter doorgegeven. De belangenverklaring wordt opnieuw bevestigd tijdens de commentaarfase.

Een overzicht van de belangen van werkgroepleden en het oordeel over het omgaan met eventuele belangen vindt u in onderstaande tabel. De ondertekende belangenverklaringen zijn op te vragen bij het secretariaat van het Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten.

Wergroepid	Functie	Nevenfuncties	Gemelde belangen	Ondernomen actie
Aleman (voorzitter)	Radiotherapeut-oncoloog Antoni van Leeuwenhoek	Eenmalige bijdrage aan e-learning "(Over)Leven met kanker" voor MSD Academy - betaald door MSD (november 2022)	Projectleider/principal investigator op aantal onderzoeksprojecten: * KWF - Prediction tools for HL patient to weigh benefits and harms of different treatment and harms (Projectleider NEE) * ZE&GG - Evaluation of nationwide long-term follow-up care for	Geen

			lymphoma survivors in the NL (Projectleider JA) * KWF - the BETER-REFLECT Biobank: a Resource for studies on late Effects	
Bisseling	Maagdarmlieverarts Radboudumc	-	Geen	Geen
Coenen	Radioloog Erasmus MC	-	Geen	Geen
Daniëls	Radiotherapeut-oncoloog Amsterdam UMC	Masterclass Blaascarcinoom met sponsoring via Pfizer 2023 en 2024	Varian Blaascarcinoom (Projectleider NEE)	Geen
Janus	Radiotherapeut-oncoloog Erasmus MC Rotterdam	-	Geen	Geen
Mol	Stichting Hematon, Raad van toezicht	* Adviesraad KWF (tot april 2025), * Lid Demonstrator Advisory Board van Oncode Accelerator * Lid Stakeholder Network Europese HTA namens Lymphoma Coalition	Geen	Geen
Ong	Radiotherapeut-oncoloog, Medisch Centrum Twente, Enschede	* Gastlessen over Radiotherapie aan oncologie verpleegkundigen i.o. (betaling aan afdeling) * eenmalige presentatie tijdens Masterclass Hematologie voor verpleegkundigen (betaald door Janssen), nov 2023	Geen	Geen
Te Boome	Internist-hematoloog, Haaglanden Medisch Centrum	Hovon lymfoom werkgroep, onbetaald	1. IKNL - Health Related Quality of Life among Lymphoma (geen projectleider) 2. EORTC - protocol 1537-LYMG-COBRA (Projectleider NEE)	Geen

			3. AbbVie - Protocol for Study M20-621 Epcoritamab in Combination With R-CHOP Compared to R-CHOP in Newly (Projectleider NEE) 4. HOVON - HOVON 174 (geen projectleider) 5. EORTC - A randomised phase III trial with a PET response adapted design comparing ABVD +/- ISRT with A2VD +/- ISRT in patients with previously untreated stage IA/IIA Hodgkin lymphoma (Projectleider NEE)	
Teske	Staflid cardiologie, afdeling cardiologie, divisie hart en longen, Universitair Medisch Centrum Utrecht	-	Geen	Geen
Van Spronsen	Internist-hematoloog in het Radboudumc in Nijmegen	-	Geen	Geen

5

Inbreng patiëntenperspectief

Er werd aandacht besteed aan het patiëntenperspectief door het uitnodigen van patiëntenorganisaties voor de schriftelijke knelpunteninventarisatie, een afgevaardigde namens een patiëntenorganisatie in de werkgroep. De verkregen input is meegenomen bij het opstellen van de uitgangsvragen, de keuze voor de uitkomstmaten en bij het opstellen van de overwegingen. De conceptrichtlijn is tevens voor commentaar voorgelegd aan Hematon en de eventueel aangeleverde commentaren zijn bekeken en verwerkt.

10

Kwalitatieve raming van mogelijke financiële gevolgen in het kader van de Wkkgz

Bij de richtlijnmodule is conform de Wet kwaliteit, klachten en geschillen zorg (Wkkgz) een kwalitatieve raming uitgevoerd om te beoordelen of de aanbevelingen mogelijk leiden tot substantiële financiële gevolgen. Bij het uitvoeren van deze beoordeling is de richtlijnmodule op verschillende domeinen getoetst (zie het [stroomschema](#) op de Richtlijndatabase).

15

20 *De kwalitatieve raming volgt na de commentaarfase.*

Werkwijze

AGREE

Deze richtlijnmodule is opgesteld conform de eisen vermeld in het rapport Medisch Specialistische Richtlijnen 2.0 van de adviescommissie Richtlijnen van de Raad Kwaliteit. Dit rapport is gebaseerd op het AGREE II instrument (Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation II; Brouwers, 2010).

25

5 Knelpuntenanalyse en uitgangsvragen

Tijdens de voorbereidende fase inventariseerde de werkgroep de knelpunten in de zorg voor patiënten met hodgkinlymfoom en/of diffuus grootcellig B-cellymfoom (DLBCL).

10 De werkgroep beoordeelde de aanbeveling(en) uit de eerdere richtlijnen over late effecten na hodgkinlymfoom:

- Cardiovasculaire schade na hodgkinlymfoom (NVRO, 2016)
- Fertiliteit en osteoporose na hodgkinlymfoom (NVRO, 2016)
- Miltschade na hodgkinlymfoom (NVRO, 2016)
- Nekklachten na hodgkinlymfoom (NVRO, 2016)
- 15 • Overige late effecten na hodgkinlymfoom (NVRO, 2016)
- Schildklierschade na hodgkinlymfoom (NVRO, 2016)
- Tweede tumoren na hodgkinlymfoom (NVRO, 2016)

20 Tevens zijn er knelpunten aangedragen tijdens een schriftelijke knelpunteninventarisatie. Een verslag hiervan is opgenomen onder aanverwante producten.

Op basis van de uitkomsten van de knelpuntenanalyse zijn door de werkgroep concept-uitgangsvragen opgesteld en definitief vastgesteld.

25 Uitkomstmaten

Na het opstellen van de zoekvraag behorende bij de uitgangsvraag inventariseerde de werkgroep welke uitkomstmaten voor de patiënt relevant zijn, waarbij zowel naar gewenste als ongewenste effecten werd gekeken. Hierbij werd een maximum van acht uitkomstmaten gehanteerd. De werkgroep waardeerde deze uitkomstmaten volgens hun relatieve belang bij de besluitvorming rondom aanbevelingen, als cruciaal (kritiek voor de besluitvorming), belangrijk (maar niet cruciaal) en onbelangrijk. Tevens definieerde de werkgroep tenminste voor de cruciale uitkomstmaten welke verschillen zij klinisch (patiënt) relevant vonden.

35 Methode literatuursamenvatting

Een uitgebreide beschrijving van de strategie voor zoeken en selecteren van literatuur is te vinden onder 'Zoeken en selecteren' onder Onderbouwing. Indien mogelijk werd de data uit verschillende studies gepoold in een random-effects model. Review Manager 5.4 werd gebruikt voor de statistische analyses. De beoordeling van de kracht van het wetenschappelijke bewijs wordt hieronder toegelicht.

40 Beoordelen van de kracht van het wetenschappelijke bewijs

De kracht van het wetenschappelijke bewijs werd bepaald volgens de GRADE-methode. GRADE staat voor 'Grading Recommendations Assessment, Development and Evaluation' (zie <http://www.gradeworkinggroup.org/>). De basisprincipes van de GRADE-methodiek zijn: het benoemen en prioriteren van de klinisch (patiënt) relevante uitkomstmaten, een systematische review per uitkomstmaat, en een beoordeling van de bewijskracht per uitkomstmaat op basis van de acht GRADE-domeinen (domeinen voor downgraden: risk of bias, inconsistentie, indirectheid, imprecisie, en publicatiebias; domeinen voor upgraden: dosis-effect relatie, groot effect, en residuele plausibele confounding).

50 GRADE onderscheidt vier gradaties voor de kwaliteit van het wetenschappelijk bewijs: hoog, redelijk, laag en zeer laag. Deze gradaties verwijzen naar de mate van zekerheid die er bestaat over de literatuurconclusie, in het bijzonder de mate van zekerheid dat de literatuurconclusie de aanbeveling adequaat ondersteunt (Schünemann, 2013; Hultcrantz, 2017).

GRADE	Definitie
-------	-----------

Hoog	- er is hoge zekerheid dat het ware effect van behandeling dichtbij het geschatte effect van behandeling ligt; - het is zeer onwaarschijnlijk dat de literatuurconclusie klinisch relevant verandert wanneer er resultaten van nieuw grootschalig onderzoek aan de literatuuranalyse worden toegevoegd.
Redelijk	- er is redelijke zekerheid dat het ware effect van behandeling dichtbij het geschatte effect van behandeling ligt; - het is mogelijk dat de conclusie klinisch relevant verandert wanneer er resultaten van nieuw grootschalig onderzoek aan de literatuuranalyse worden toegevoegd.
Laag	- er is lage zekerheid dat het ware effect van behandeling dichtbij het geschatte effect van behandeling ligt; - er is een reële kans dat de conclusie klinisch relevant verandert wanneer er resultaten van nieuw grootschalig onderzoek aan de literatuuranalyse worden toegevoegd.
Zeer laag	- er is zeer lage zekerheid dat het ware effect van behandeling dichtbij het geschatte effect van behandeling ligt; - de literatuurconclusie is zeer onzeker.

5

Bij het beoordelen (graderen) van de kracht van het wetenschappelijk bewijs in richtlijnen volgens de GRADE-methodiek spelen grenzen voor klinische besluitvorming een belangrijke rol (Hultcrantz, 2017). Dit zijn de grenzen die bij overschrijding aanleiding zouden geven tot een aanpassing van de aanbeveling. Om de grenzen voor klinische besluitvorming te bepalen moeten alle relevante uitkomstmaten en overwegingen worden meegewogen. De grenzen voor klinische besluitvorming zijn daarmee niet één op één vergelijkbaar met het minimaal klinisch relevant verschil (Minimal Clinically Important Difference, MCID). Met name in situaties waarin een interventie geen belangrijke nadelen heeft en de kosten relatief laag zijn, kan de grens voor klinische besluitvorming met betrekking tot de effectiviteit van de interventie bij een lagere waarde (dichter bij het nuleffect) liggen dan de MCID (Hultcrantz, 2017).

15

Overwegingen (van bewijs naar aanbeveling)

Om te komen tot een aanbeveling zijn naast (de kwaliteit van) het wetenschappelijke bewijs ook andere aspecten belangrijk en worden meegewogen, zoals aanvullende argumenten uit bijvoorbeeld de biomechanica of fysiologie, waarden en voorkeuren van patiënten, kosten (middelenbeslag), aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie. Deze aspecten zijn systematisch vermeld en beoordeeld (gewogen) onder het kopje 'Overwegingen' en kunnen (mede) gebaseerd zijn op expert opinion. Hierbij is gebruik gemaakt van een gestructureerd format gebaseerd op het evidence-to-decision framework van de internationale GRADE Working Group (Alonso-Coello, 2016a; Alonso-Coello 2016b). Dit evidence-to-decision framework is een integraal onderdeel van de GRADE methodiek.

25

Formuleren van aanbevelingen

De aanbevelingen geven antwoord op de uitgangsvraag en zijn gebaseerd op het beschikbare wetenschappelijke bewijs en de belangrijkste overwegingen, en een weging van de gunstige en ongunstige effecten van de relevante interventies. De kracht van het wetenschappelijk bewijs en het gewicht dat door de werkgroep wordt toegekend aan de overwegingen, bepalen samen de sterkte van de aanbeveling. Conform de GRADE-methodiek sluit een lage bewijskracht van conclusies in de systematische literatuuranalyse een sterke aanbeveling niet a priori uit, en zijn bij een hoge bewijskracht ook zwakke aanbevelingen mogelijk (Agoritsas, 2017; Neumann, 2016). De sterkte van de aanbeveling wordt altijd bepaald door weging van alle relevante argumenten tezamen. De

35

- 5 werkgroep heeft bij elke aanbeveling opgenomen hoe zij tot de richting en sterkte van de aanbeveling zijn gekomen.
- In de GRADE-methodiek wordt onderscheid gemaakt tussen sterke en zwakke (of conditionele) aanbevelingen. De sterkte van een aanbeveling verwijst naar de mate van zekerheid dat de voordelen van de interventie opwegen tegen de nadelen (of vice versa), gezien over het hele
- 10 spectrum van patiënten waarvoor de aanbeveling is bedoeld. De sterkte van een aanbeveling heeft duidelijke implicaties voor patiënten, behandelaars en beleidsmakers (zie onderstaande tabel). Een aanbeveling is geen dictaat, zelfs een sterke aanbeveling gebaseerd op bewijs van hoge kwaliteit (GRADE gradering HOOG) zal niet altijd van toepassing zijn, onder alle mogelijke omstandigheden en voor elke individuele patiënt.

15

Implicaties van sterke en zwakke aanbevelingen voor verschillende richtlijngebruikers		
	<i>Sterke aanbeveling</i>	<i>Zwakke (conditionele) aanbeveling</i>
Voor patiënten	De meeste patiënten zouden de aanbevolen interventie of aanpak kiezen en slechts een klein aantal niet.	Een aanzienlijk deel van de patiënten zouden de aanbevolen interventie of aanpak kiezen, maar veel patiënten ook niet.
Voor behandelaars	De meeste patiënten zouden de aanbevolen interventie of aanpak moeten ontvangen.	Er zijn meerdere geschikte interventies of aanpakken. De patiënt moet worden ondersteund bij de keuze voor de interventie of aanpak die het beste aansluit bij zijn of haar waarden en voorkeuren.
Voor beleidsmakers	De aanbevolen interventie of aanpak kan worden gezien als standaardbeleid.	Beleidsbepaling vereist uitvoerige discussie met betrokkenheid van veel stakeholders. Er is een grotere kans op lokale beleidsverschillen.

Organisatie van zorg

- In de knelpuntenanalyse en bij de ontwikkeling van de richtlijnmodule is expliciet aandacht geweest voor de organisatie van zorg: alle aspecten die randvoorwaardelijk zijn voor het verlenen van zorg
- 20 (zoals coördinatie, communicatie, (financiële) middelen, mankracht en infrastructuur). Randvoorwaarden die relevant zijn voor het beantwoorden van deze specifieke uitgangsvraag zijn genoemd bij de overwegingen. Meer algemene, overkoepelende, of bijkomende aspecten van de organisatie van zorg worden behandeld in de module Organisatie van zorg.

25 Commentaar- en autorisatiefase

- De conceptringlijnmodule werd aan de betrokken (wetenschappelijke) verenigingen en (patiënt) organisaties voorgelegd ter commentaar. De commentaren werden verzameld en besproken met de werkgroep. Naar aanleiding van de commentaren werd de conceptringlijnmodule aangepast en definitief vastgesteld door de werkgroep. De definitieve richtlijnmodule werd aan de deelnemende
- 30 (wetenschappelijke) verenigingen en (patiënt) organisaties voorgelegd voor autorisatie en door hen geautoriseerd dan wel geaccordeerd.

Literatuur

- 35 Agoritsas T, Merglen A, Heen AF, Kristiansen A, Neumann I, Brito JP, Brignardello-Petersen R, Alexander PE, Rind DM, Vandvik PO, Guyatt GH. UpToDate adherence to GRADE criteria for strong recommendations: an analytical survey. *BMJ Open*. 2017 Nov 16;7(11):e018593. doi: 10.1136/bmjopen-2017-018593. PubMed PMID: 29150475; PubMed Central PMCID: PMC5701989.

- 5 Alonso-Coello P, Schünemann HJ, Moher J, Brignardello-Petersen R, Akl EA, Davoli M, Treweek S, Mustafa RA, Rada G, Rosenbaum S, Morelli A, Guyatt GH, Oxman AD; GRADE Working Group. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks: a systematic and transparent approach to making well informed healthcare choices. 1: Introduction. *BMJ*. 2016 Jun 28;353:i2016. doi: 10.1136/bmj.i2016. PubMed PMID: 27353417.
- 10 Alonso-Coello P, Oxman AD, Moher J, Brignardello-Petersen R, Akl EA, Davoli M, Treweek S, Mustafa RA, Vandvik PO, Meerpohl J, Guyatt GH, Schünemann HJ; GRADE Working Group. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks: a systematic and transparent approach to making well informed healthcare choices. 2: Clinical practice guidelines. *BMJ*. 2016 Jun 30;353:i2089. doi: 10.1136/bmj.i2089. PubMed PMID: 27365494.
- 15 Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, Burgers JS, Cluzeau F, Feder G, Fervers B, Graham ID, Grimshaw J, Hanna SE, Littlejohns P, Makarski J, Zitzelsberger L; AGREE Next Steps Consortium. AGREE II: advancing guideline development, reporting and evaluation in health care. *CMAJ*. 2010 Dec 14;182(18):E839-42. doi: 10.1503/cmaj.090449. Epub 2010 Jul 5. Review. PubMed PMID: 20603348; PubMed Central PMCID: PMC3001530.
- 20 Hultcrantz M, Rind D, Akl EA, Treweek S, Mustafa RA, Iorio A, Alper BS, Meerpohl JJ, Murad MH, Ansari MT, Katikireddi SV, Östlund P, Tranæus S, Christensen R, Gartlehner G, Brozek J, Izcovich A, Schünemann H, Guyatt G. The GRADE Working Group clarifies the construct of certainty of evidence. *J Clin Epidemiol*. 2017 Jul;87:4-13. doi: 10.1016/j.jclinepi.2017.05.006. Epub 2017 May 18. PubMed PMID: 28529184; PubMed Central PMCID: PMC6542664.
- 25 Medisch Specialistische Richtlijnen 2.0 (2012). Adviescommissie Richtlijnen van de Raad Kwaliteit. http://richtlijnen database.nl/over_deze_site/over_richtlijnontwikkeling.html
Neumann I, Santesso N, Akl EA, Rind DM, Vandvik PO, Alonso-Coello P, Agoritsas T, Mustafa RA, Alexander PE, Schünemann H, Guyatt GH. A guide for health professionals to interpret and use recommendations in guidelines developed with the GRADE approach. *J Clin Epidemiol*. 2016 Apr;72:45-55. doi: 10.1016/j.jclinepi.2015.11.017. Epub 2016 Jan 6. Review. PubMed PMID: 26772609.
- 30 Schünemann H, Brozek J, Guyatt G, et al. GRADE handbook for grading quality of evidence and strength of recommendations. Updated October 2013. The GRADE Working Group, 2013. Available from
35 http://gdt.guidelinedevelopment.org/central_prod/_design/client/handbook/handbook.html.

- 5 **LET OP: De nummering van de modules komt NIET meer overeen met hoe wij de modules hebben genummerd bij de ontwikkeling. Deze nummering komt terug op de richtlijndatabase, dus graag niet aanpassen.**

Module 2 – Cardiovasculaire schade na HL of DLBCL

- 10 Deze module richt zich op wat volgens de huidige maatstaven de beste zorg is voor overlevers van hodgkinlymfoom, die een verhoogd risico op cardiovasculaire schade hebben als gevolg van de behandeling. Deze module bestaat uit drie submodules:

- Indicatie screening op hart- en vaatziekten
- Hoe screenen op hart- en vaatziekten
- 15 • Behandeling van hart- en vaatziekten

Module 2.1 – Indicatie screening op hart- en vaatziekten

Uitgangsvraag

- 20 Bij welke groep 5-jaarsoverlevers van hodgkinlymfoom en diffuus grootcellig B-cellymfoom is screening naar hart- en vaatziekten geïndiceerd?

Introduction

- 25 Hodgkin lymphoma (HL) is a rare type of lymphoma, diagnosed annually in approximately 400 new patients in the Netherlands. HL affects primarily adolescents and young adults. Nowadays, the majority of Hodgkin lymphoma patients can be cured with combinations of systemic therapy and/or radiotherapy. However, the life expectancy and quality of life of survivors are negatively impacted by late effects of these treatments (radiation, chemotherapy), such as cardiovascular diseases (Lu, 2022). In particular cardiac dysfunction and subsequent heart failure is much more often seen after potentially cardiotoxic chemotherapy (e.g. anthracyclines) resulting in a higher cardiovascular morbidity and mortality. Timely identification of cardiac dysfunction and the identification and treatment of relevant comorbidities (such as hypertension, smoking and diabetes) could prevent progressive deterioration of cardiac function and positively impact outcome.
- 30 Radiotherapy to the chest is associated with an increased risk of a various long term cardiovascular abnormalities such as valvular dysfunction, pericardial disease and coronary artery disease (Lu, 2022). Identification of individuals at risk and detection of relevant risk factors that could impact the progression of these conditions would facilitate timely interventions.

- 40 In the past decades, treatment for patients with HL and diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) has significantly improved, due to improved staging, more effective chemotherapy and developments in radiation techniques. Because of the changing treatments, risk of developing certain late effects such as cardiovascular disease is becoming very patient specific. Therefore, defining the target population for screening (identifying high-risk groups) becomes essential. This focus allows us to optimize screening efforts by targeting those who are most likely to benefit.

45

Search and select

- A systematic review of the literature was performed to answer the following question: What is the relationship between radiotherapy and/or chemotherapy, age, smoking, obesity, family history, and alcohol use in patients after Hodgkin lymphoma and diffuse large B-cell lymphoma on the development of cardiovascular diseases?
- 50

5 Table 1. PICO

Patients	Hodgkin lymphoma (HL) survivors and diffuse large B cell lymphoma (DLBCL) survivors (>5 years) who were treated with supra-diaphragmatic radiotherapy and/or chemotherapy
Intervention	Predictors/prediction model with risk factors: • Age, smoking, obesity, family history, alcohol consumption • Radiotherapy: different types of radiation (supra-diaphragmatic radiotherapy) • Chemotherapy: chemotherapy, cardiotoxic chemotherapy
Control	Absence of risk factors/prediction model based on coincidence
Outcomes	Risk of developing cardiovascular disease • Heart failure • Myocardial infarction • Coronary artery disease • Cardiac mortality
Timing and setting	5 years after diagnosis of HL/DLBCL

Relevant outcome measures

The guideline panel considered risk of developing cardiovascular disease as a **critical** outcome measure for decision making.

10

A priori, the guideline panel did not define the outcome measures listed above but used the definitions used in the studies.

15

The guideline panel used the GRADE standard limits of 25% for dichotomous outcomes and 10% for continuous variables as minimal clinically (patient) important differences.

Search and select (Methods)

The databases Medline (via OVID) and Embase (via Embase.com) were searched with relevant search terms until August 9th, 2024. The detailed search strategy is depicted under the tab Methods. The systematic literature search resulted in 191 hits. Studies were selected based on the following criteria:

20

- Only systematic reviews
- Adherence to PICO as described above

25

No studies were initially selected based on title and abstract screening, because of the lack of risk factor or predictor finding studies, or prediction models. Therefore, a pragmatic selection of observational studies focusing on multivariable associations between risk factors and cardiovascular disease risk was performed. Two studies were described in the literature analysis but were not graded.

30

Results

Two studies were described in the literature analysis. Important study characteristics and results are summarized below.

35

5 Summary of literature

Description of studies

Pugh (2010) conducted a population-based study to assess the impact of radiotherapy on cardiac-specific mortality (CSM in stage I and II diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) patients. They used data from the SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results) database, including 15,454 patients diagnosed. Patients were categorized based on whether they received radiotherapy, or standard anthracycline-based chemotherapy regimens. Multivariate analyses were performed to evaluate the influence of covariates on CSM, using Cox proportional hazards survival regression analysis.

Boyne (2018) conducted a systematic review and meta-analysis to determine the long-term risk of cardiovascular mortality among Hodgkin lymphoma (HL) and DLBCL survivors. The study included data from 27 observational studies covering 46,829 HL patients and 14,764 DLBCL patients. Hazard ratios (HRs) were calculated for cardiovascular mortality, with subgroup analyses based on treatment type, age, and lymphoma subtype. Using random-effects models, they assessed the pooled impact of treatment modalities on cardiovascular outcomes.

Results

Cardiac mortality

Pugh (2010) showed that patients with stage I and II DLBCL who did not receive radiotherapy had a significantly higher cardiac mortality rate compared to those who did. The incidence rates of cardiac specific mortality at 5, 10, and 15 years follow-up were 5.9%, 10.8% and 16.1% in patients treated with RT vs. 4.3%, 9.0%, and 13.8% in patients treated without RT (HR 1.35; 95% CI 1.16–1.56). Treatment without RT was independently associated with an increased risk of CSM, possibly due to an increased exposure to anthracyclines (multivariate cox HR 1.32; 95% CI 1.13–1.54).

Boyne (2018) reported a standardized mortality ratio attributable to CVD of 7.31 (95% CI: 5.29-10.10; I² = 95.4%) and 5.35 (95% CI: 2.55-11.24; I² = 94.0%) times that of the general population, respectively for HL and DLBCL survivors. This association was greater among HL survivors treated before the age of 21 (pooled SMR = 13.43; 95% CI: 9.22-19.57; I² = 78.9%).

In the HL survivor group, no statistically significant differences were seen when comparing treatment regimens. For DLBCL, this analysis was not performed due to insufficient information.

Level of evidence of the literature

Cardiac mortality

No GRADE	No validated risk factors, predictors or prediction models were found to determine which patients with HL/DLBCL are at high risk for developing CVD. <i>Source: -</i>
-----------------	--

Overwegingen – van bewijs naar aanbeveling

Balans tussen gewenste en ongewenste effecten en kwaliteit van bewijs

Uit de systematische literatuurzoektocht waren er geen gevalideerde risicofactoren of predictoren of predictiemodellen beschikbaar voor het voorspellen van het CVD risico bij overlevers van HL of DLBCL. Er werden twee studies gevonden in de literatuuranalyse, een niet-vergelijkende observationele studie en één meta-analyse die enkel associatiestudies had geïnccludeerd. Deze studies onderzochten de associatie tussen verschillende mogelijke risicofactoren en het risico op CVD. Risicofactoren die in beide artikelen werden gerapporteerd, waren o.a. behandeling van de tumor: chemotherapie en radiotherapie. De observationele studie is op basis van Amerikaanse data uit de SEER database. Hierin worden qua behandelkenmerken maar zeer beperkt items gerapporteerd. Belangrijke factoren zoals type chemotherapie, dosering van chemotherapie, dosis en locatie van bestraling ontbreken. Ook is er

5 grote kans op selectie bias voor een van de 2 gekozen behandelingen. Een verklaring voor het feit dat
er na chemotherapie meer cardiovasculaire sterfte wordt gezien kan derhalve niet betrouwbaar
worden gegeven. Belangrijke risicofactoren voor het ontwikkelen van hart- en vaatziekten ontbraken
10 in beide studies, zoals leefstijl factoren of comorbiditeit. De gevonden associatiestudies hebben een
verhoogd risico op bias door methodologische beperkingen. Het vertrouwen in de voorspellende
waarde van deze risicofactoren is beperkt vanwege het ontbreken van predictiemodellen met zowel
interne als externe validatie. Daarom moet men voorzichtig zijn met het trekken van conclusies uit de
bevindingen van deze associatiestudies.

Eerdere literatuur geeft duidelijk aan dat er een sterk verhoogd cardiovasculair risico is op lange
15 termijn bij HL en DLBCL patiënten die zijn behandeld met mediastinale radiotherapie. Voor Hodgkin
patiënten geldt dat er een relatief risico van 2 tot 8 wordt gevonden op sterfte aan cardiovasculaire
ziekten. Een observationele studie onder ruim 600 vroeg stadium hodgkinlymfoom patiënten
behandeld tussen 2003-2010 toont dat de incidentie van radiotherapie gerelateerde cardiovasculaire
20 ziekten bij een bestralingsdosis op het hart van minder dan 5 Gy zeer beperkt, met echter nog te korte
mediane follow-up om hier op dit moment consequenties aan te verbinden (Wang, 2012). Lange
termijn screening is dan ook aanbevolen om deze aandoeningen vroegtijdig op te sporen ten behoeve
van tijdige behandelingen zoals lifestyle interventies en farmacologische behandelingen, om hiermee
het risico op morbiditeit en mortaliteit te beperken.

25 Waarden en voorkeuren van patiënten (en eventueel hun naasten/verzorgers)

Overlevers van hodgkinlymfoom hebben door eerdere behandelingen een verhoogd risico op
cardiovasculaire ziekten, waarvoor preventieve screening kan worden aanbevolen. De verschillende
screeningsmodaliteiten en de ervaring voor de patiënt wordt verder besproken in module
Screeningsmodaliteiten cardiovasculair lijden na hodgkinlymfoom en DLBCL (hyperlink).

30 Kostenaspecten

Een screenings interventie levert meer kosten op dan niet screenen. Echter, het vroegtijdig detecteren
en behandelen van cardiovasculaire ziekten levert uiteindelijk mogelijk een kostenbesparing op. Het
screeningsadvies voor wie te screenen verandert niet ten opzichte van het huidige advies. Dit wordt
35 verder in module Behandeling late hart- en vaatziekten (hyperlink) besproken.

Er wordt momenteel onderzoek gedaan naar de opbrengst van de nazorg poliklinieken voor HL en
DLBCL overlevers. In dit onderzoek zal ook kosteneffectiviteit van screening op cardiovasculaire ziekten
volgens de in 2016 gepubliceerde richtlijn worden meegenomen.

40 Gelijkheid ((health) equity/equitable)

De interventie leidt niet tot een verandering in gezondheidsgelijkheid.

45 Aanvaardbaarheid:

Ethische aanvaardbaarheid

De interventie lijkt aanvaardbaar voor de betrokkenen. Er zijn geen ethische bezwaren.

Duurzaamheid

Bij de interventie en controle spelen duurzaamheidsaspecten geen rol.

50 Haalbaarheid

De interventie lijkt haalbaar. De interventie is over het algemeen al standaardzorg in de praktijk.

55

5 Aanbeveling(en)

Aanbeveling

Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de diagnostische procedure

Doelstelling was om op basis van huidige literatuur een verfijning te kunnen maken in hoog dan wel laag risico groepen op het ontwikkelen van (behandel gerelateerde) cardiovasculaire schade. De gevonden literatuur bevestigt opnieuw het verhoogde risico op cardiovasculaire ziekten zoals klepafwijkingen en coronair lijden na radiotherapie en hartfalen na chemotherapie in HL en DLBCL patiënten (Van Nimwegen, 2015). Alhoewel er een duidelijk verband is beschreven op enerzijds de totale gemiddelde hartdosis in Gray en de lange termijn risico's op vaat en kleplijden en anderzijds de cumulatieve dosering anthracyclines en het risico op hartfalen (Cutter, 2015; Tukenova, 2010; van Nimwegen, 2016), kon op basis van de huidige aanvullende search geen literatuur gevonden worden waarbij het mogelijk was deze verfijning te maken en dus een mogelijke indeling in laag dan wel hoog risico individuen. Door het ontbreken van literatuur bleek het evenmin niet mogelijk de exacte additionele invloed van overige cardiovasculaire risicofactoren die geassocieerd zijn met vaatlijden naast behandel gerelateerde risicofactoren op het ontwikkelen van cardiovasculaire aandoeningen bij HL en DLBCL overlevers te bepalen.

Het advies tot screening wordt derhalve gehandhaafd voor alle HL en DLBCL patiënten, behandeld met mediastinale radiotherapie waarbij het hart in het bestralingsveld heeft gelegen en /of patiënten met cardiotoxische chemotherapie $\geq 300 \text{ mg/m}^2$. Dus ook voor patiënten met een laag cardiovasculair risico (zoals bijvoorbeeld berekend a.d.h.v. ECS-SCORE (<https://u-prevent.com/>, Visseren, 2022)) moet screening niet onthouden worden. Vooralsnog is er door gebrek aan literatuur ook geen aanbeveling te doen voor meer intensieve screening bij patiënten die een zeer sterk verhoogd risico hebben.

Eindoordeel:

30 Sterke aanbeveling voor.

Organiseer periodieke screening voor HL/DLBCL overlevers die zijn behandeld met mediastinale radiotherapie waarbij het hart in het veld heeft gelegen en/of anthracycline bevattende chemotherapie $\geq 300 \text{ mg/m}^2$ vanaf 5 jaar na het afronden therapie tot een leeftijd van 70 jaar.

Onthoud geen screening op basis van de afwezigheid van andere cardiovasculaire risicofactoren.

Kennisvragen

35 Tijdens de ontwikkeling van deze module is gebleken dat er binnen deze module nog te weinig bewijs is voor de onderbouwing van de aanbeveling en dus kennisvragen bestaan. De werkgroep meent dat (vervolg)onderzoek wenselijk is om in de toekomst een duidelijker antwoord te kunnen geven op vragen uit de praktijk.

Kennisvraag:

40 Bij welke groep 5-jaarsoverlevers van hodgkinlymfoom en diffuus grootcellig B-cellymfoom is screening naar hart- en vaatziekten geïndiceerd en zijn er risicofactoren danwel behandelkenmerken te definiëren die een meer of minder intensieve screening rechtvaardigen?

Toelichting:

45 Om antwoord te kunnen krijgen op de gestelde zoekvraag is het nodig dat:

- Duidelijk wordt in welke mate een lagere dosis radiotherapie op het hart voor vermindering van radiotherapie gerelateerde hart- en vaat ziekten zorgt. Hiermee kan op termijn een meer geïndividualiseerd advies worden gegeven

- 5 • (Additionele) impact van overige risicofactoren op het risico voor cardiovasculaire ziektes en
coronair lijden in het bijzonder wordt onderzocht. Hierbij is het wenselijk dat de bestaande
risicocalculatoren (zoals de ESC-SCORE2) aangepast kunnen worden voor deze specifieke
patiëntengroep. Onder overige risicofactoren wordt verstaan: geslacht, roken, hypertensie,
10 diabetes en hyperlipidemie, familiale belasting, om na te gaan of er een in bepaalde
risicogroepen een meer of minder intensieve screening kan worden geadviseerd.

Literatuur

Cutter DJ, Schaapveld M, Darby SC, Hauptmann M, van Nimwegen FA, Krol AD, Janus CP, van Leeuwen
FE, Aleman BM. Risk of valvular heart disease after treatment for Hodgkin lymphoma. J Natl Cancer
15 Inst. 2015 Feb 23;107(4):djv008. doi: 10.1093/jnci/djv008. PMID: 25713164; PMCID: PMC4394894.

Daniëls LA, Krol SD, de Graaf MA, Scholte AJ, van 't Veer MB, Putter H, de Roos A, Schalijs MJ, van de
Poll-Franse LV, Creutzberg CL. Impact of cardiovascular counseling and screening in Hodgkin lymphoma
survivors. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2014 Sep 1;90(1):164-71. doi: 10.1016/j.ijrobp.2014.05.038.
20 PMID: 25195991.

Fondazione Italiana Linfomi. Second cancers in classical Hodgkin lymphoma and diffuse large B-cell
lymphoma: a systematic review. Cancers (Basel). 2022;14(3):519. doi:10.3390/cancers14030519.

25 Mitchell JD, Cehic DA, Morgia M, Bergom C, Toohey J, Guerrero PA, Ferencik M, Kikuchi R, Carver JR,
Zaha VG, Alvarez-Cardona JA, Szmit S, Daniele AJ, Lopez-Mattei J, Zhang L, Herrmann J, Nohria A,
Lenihan DJ, Dent SF. Cardiovascular Manifestations From Therapeutic Radiation: A Multidisciplinary
Expert Consensus Statement From the International Cardio-Oncology Society. JACC CardioOncol. 2021
Sep 21;3(3):360-380. doi: 10.1016/j.jacc.2021.06.003. PMID: 34604797; PMCID: PMC8463721.

30 Thompson CA, Charlson ME, Schenkein E, Wells MT, Furman RR, Elstrom R, Ruan J, Martin P, Leonard
JP. Surveillance CT scans are a source of anxiety and fear of recurrence in long-term lymphoma
survivors. Ann Oncol. 2010 Nov;21(11):2262-2266. doi: 10.1093/annonc/mdq215. Epub 2010 Apr 27.
PMID: 20423914; PMCID: PMC2962258.

35 Tukenova M, Guibout C, Oberlin O, Doyon F, Mousannif A, Haddy N, Guérin S, Pacquement H, Aouba
A, Hawkins M, Winter D, Bourhis J, Lefkopoulos D, Diallo I, de Vathaire F. Role of cancer treatment in
long-term overall and cardiovascular mortality after childhood cancer. J Clin Oncol. 2010 Mar
10;28(8):1308-15. doi: 10.1200/JCO.2008.20.2267. Epub 2010 Feb 8. Erratum in: J Clin Oncol. 2010 Jul
40 1;28(19):3205. PMID: 20142603.

van Nimwegen FA, Schaapveld M, Cutter DJ, Janus CP, Krol AD, Hauptmann M, Kooijman K, Roesink J,
van der Maazen R, Darby SC, Aleman BM, van Leeuwen FE. Radiation Dose-Response Relationship for
Risk of Coronary Heart Disease in Survivors of Hodgkin Lymphoma. J Clin Oncol. 2016 Jan 20;34(3):235-
45 43. doi: 10.1200/JCO.2015.63.4444. Epub 2015 Nov 16. PMID: 26573075.

van Nimwegen FA, Schaapveld M, Janus CPM, et al. Cardiovascular Disease After Hodgkin Lymphoma
Treatment: 40-Year Disease Risk. JAMA Intern Med. 2015;175(6):1007-1017.
doi:10.1001/jamainternmed.2015.1180

50 Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Bäck M, Benetos A, Biffi A, Boavida JM,
Capodanno D, Cosyns B, Crawford C, Davos CH, Desormais I, Angelantonio ED, Franco OH, Halvorsen
S, Richard Hobbs FD, Hollander M, Jankowska EA, Michal M, Sacco S, Sattar N, Tokgozoglu L, Tonstad
S, Tsioufis KP, van Dis I, van Gelder IC, Wanner C, Williams B; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC
55 Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: Developed by the Task Force for

- 5 cardiovascular disease prevention in clinical practice with representatives of the European Society of Cardiology and 12 medical societies With the special contribution of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC). *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2022 May;75(5):429. English, Spanish. doi: 10.1016/j.rec.2022.04.003. PMID: 35525570.
- 10 Wang YS, Wang YY, Jiang P, Ma JJ, Qu Z, Wang XL, Li JT, Jia XF. Short-term outcomes of CyberKnife therapy for advanced high-risk tumors: A report of 160 cases. *Exp Ther Med*. 2012 Apr;3(4):725-727. doi: 10.3892/etm.2012.451. Epub 2012 Jan 12. PMID: 22969959; PMCID: PMC3438800.

Bijlagen

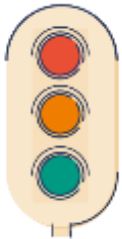
Verkeerslicht en (de-)implementatietabel

5 Toelichting

Met het verkeerslicht worden aanbevelingen gecategoriseerd op basis van formulering en bewijskracht. Als eindproduct wordt bij richtlijnmodules met een sterk geformuleerde en voldoende onderbouwde aanbeveling een implementatietabel opgeleverd. Hierin wordt onder andere opgenomen:

- Een beschrijving van het knelpunt om de module uit te werken of herzien;
- De te verwachten belemmerende en bevorderende factoren voor implementatie;
- 10 - Welke partijen van belang zijn bij toepassen van de aanbeveling in de praktijk;
- Een inschatting van de implementatietermijn.
-

Verkeerslichtanalyse



- **ROOD** = sterk geformuleerde aanbeveling om iets niet te doen, met een GRADE high of moderate
- **ORANJE** = zwak geformuleerde aanbeveling; mogelijk kennishiaat
- **GROEN** = sterk geformuleerde aanbeveling om iets wel te doen, met een GRADE high of moderate
- **LICHT ROOD** of **LICHT GROEN** = sterk geformuleerde aanbevelingen met een GRADE low, very low of geen GRADE (*modules waarin geen studies geïnccludeerd konden worden in de literatuursamenvatting of waarin geen literatuursamenvatting werd geschreven zoals modules waarin organisatie van zorg wordt beschreven*)

25

30

(Sub)aanbeveling	Sterkte van de aanbeveling	Bewijskracht per uitkomstmaat	Verkeerslicht per (sub)aanbeveling
Aanbeveling 1: Organiseer periodieke screening voor HL en DLBCL overlevers die zijn behandeld met mediastinale radiotherapie waarbij het hart in het veld heeft gelegen en/of anthracycline bevattende chemotherapie ≥ 300 mg/m ² vanaf 5 jaar na het afronden therapie tot een leeftijd van 70 jaar.	X Sterk (doe/ gebruik) ☐ Zwak (overweeg)	Overall bewijskracht ☐ H ☐ M ☐ L ☐ VL ☐ NG Range bewijskracht van alle uitkomstmaten ☐ H ☐ M ☐ L ☐ VL ☐ NG OF X voor de (sub)uitgangsvraag is geen systematische literatuur analyse uitgevoerd	☐ ROOD: vul tabel A in ☐ LICHT ROOD: vul tabel A in ☐ ORANJE: gebruik tabel B X LICHT GROEN: vul tabel A in ☐ GROEN: vul tabel A in
Aanbeveling 2: Onthoud geen screening op basis van de afwezigheid van andere cardiovasculaire risicofactoren.	X Sterk (doe/ gebruik) ☐ Zwak (overweeg)	Overall bewijskracht ☐ H ☐ M ☐ L ☐ VL ☐ NG Range bewijskracht van alle uitkomstmaten ☐ H ☐ M ☐ L ☐ VL ☐ NG OF X voor de (sub)uitgangsvraag is geen systematische literatuur analyse uitgevoerd	☐ ROOD: vul tabel A in ☐ LICHT ROOD: vul tabel A in ☐ ORANJE: gebruik tabel B X LICHT GROEN: vul tabel A in ☐ GROEN: vul tabel A in

Implementatietabel

Tabel A1: (De-)Implementatietabel met impuls analyse

Aanbeveling – 1			
1. Wat was het onderliggende probleem om deze uitgangsvraag uit te werken?	☐ Ongewenste praktijkvariatie X Nieuwe evidentie ☐ Anders Toelichting: Update van de huidige richtlijn, die inmiddels 10 jaar oud was. Met name met betrekking tot de mogelijkheid om het screeningsadvies voor cardiovasculaire aandoening meer patient-tailored te kunnen maken op basis van patiënt of behandelkenmerken		
2. Maak een inschatting over hoeveel patiënten het ongeveer gaat waar de aanbeveling betrekking op heeft?	X < 1000 ☐ < 5000 ☐ 5000-40.000 ☐ > 40.000		
3. Maakt de aanbeveling deel uit van een set van interventies voor hetzelfde probleem?	X Ja: hoe verhoudt deze aanbeveling zich tot de andere aanbevelingen uit deze module/ richtlijn of uit andere richtlijnen(modules)? Dient hier rekening mee gehouden te worden bij de implementatie of kan dit worden gezien als een losstaande aanbeveling? Toelichting: De aanbeveling (1.1) voor WIE te screenen hangt samen met aanbeveling 1.2 en 1.3 ☐ Nee		
4. Belemmeringen en kansen op verschillende niveaus voor landelijke toepassing van de aanbeveling:	Voorbeelden	Wat zijn mogelijke belemmerende factoren?	Wat zijn mogelijke bevorderende factoren?
a) Richtlijn/ klinisch traject (innovatie)	Voortschrijding/vooruitgang in de praktijk, haalbaarheid, geloofwaardigheid, toegankelijkheid, aantrekkelijkheid	Geen hoog niveau evidence gevonden om richtlijn op te baseren	-

b) Zorgverleners (artsen en verpleegkundigen)	Bewustzijn, kennis, houding, motivatie om te veranderen, gedragsroutines	Implementatie van richtlijn zonder hoog kwaliteit onderzoek kan lastig zijn	Goedkeuring van richtlijn door beroepsverenigingen
c) Patiënt/ cliënt (naasten)	Kennis, vaardigheden, houding, compliance	-	-
d) Sociale context	Mening van collega's, cultuur van het netwerk, samenwerking, leiderschap	Implementatie van richtlijn zonder hoog kwaliteit onderzoek kan lastig zijn	Goedkeuring van richtlijn door beroepsverenigingen
e) Organisatorische context	Organisatie van zorgprocessen, personeel, capaciteiten, middelen, structuren	Intensivering van screening, of uitbreiden van indicatie heeft gevolgen voor druk op zorg	Gaat om kleine aantallen in totaal
f) Economische en politieke context	Financiële regelingen, regelgeving, beleid (vergoede zorg, betaaltitel)	Implementatie van richtlijn zonder hoog kwaliteit onderzoek kan lastig zijn, ook om verzekeringstechnisch gezien kosten vergoed te krijgen	Goedkeuring van richtlijn door beroepsverenigingen

5. Welke personen/partijen zijn van belang bij het toepassen van de aanbeveling in de praktijk?	☒ Patiënt/ cliënt (naaste) ☒ Professional ☒ Beroepsvereniging ☐ Ziekenhuis(bestuurder) ☐ Zorgverzekeraars/ NZa ☐ Zorginstituut [duiding nodig] ☐ (graag aanvullen met alle relevante partijen, e.g., industrie)
6. Wat zouden deze personen/ partijen moeten veranderen in hun gedrag of organisatie om de aanbeveling toe te passen?	[toelichting]
7. Binnen welk tijdsbestek moet de aanbeveling zijn geïmplementeerd?	☒ < 1 jaar ☐ < 2 jaar ☐ < 3 jaar [toelichting]
8. Conclusie: is er extra aandacht nodig voor implementatie van de aanbeveling (anders dan publicatie van deze richtlijnmodule)?	☐ Ja* ☐ Nee Toelichting: [toelichting]

**Deze aanbeveling komt in aanmerking voor plaatsing op de Implementatie Agenda van het programma Zorg Evaluatie & Gepast Gebruik (ZE&GG). In het programma ZE&GG werken patiënten, zorgverleners, zorgaanbieders, zorgverzekeraars en overheid samen aan de bewezen beste zorg voor de patiënt. Daarmee is ZE&GG een programma van alle betrokken partijen in de Medisch Specialistische Zorg. FMS is één van deze betrokken partijen.*

5 *De implementatieagenda van ZE&GG bevat onderwerpen over wat de bewezen beste zorg is en die in de dagelijkse zorgpraktijk geïmplementeerd zouden moeten worden. Zorgverzekeraars Nederland (ZN) en de Nederlandse Vereniging voor Ziekenhuizen (NVZ) hebben landelijke afspraken gemaakt over de implementatie van de onderwerpen van de implementatieagenda. Deze afspraken zijn onderdeel van de zorginkoopafspraken tussen zorgverzekeraars en zorgaanbieders.*

10 *Vanuit FMS worden sterke, goed onderbouwde aanbevelingen, getoetst op de behoefte aan een implementatie impuls aangedragen. Voor de beoordeling van onderwerpen uit richtlijnen wordt gekeken naar bovenstaande tabel voor een inschatting van de implementatie impuls. Met de ingevulde implementatietabel kunnen we vanuit FMS de andere HLA-MSZ partijen goed informeren om zo samen te beslissen of de aanbeveling daadwerkelijk op de implementatie agenda zal worden geplaatst.*

Table of excluded studies
Zie bijlage 2 onderaan richtlijn.

Literature search strategy

5

Algemene informatie

Cluster/richtlijn: NVRO Late effecten na hodgkinlymfoom	
Uitgangsvraag/modules: UV1.1 Bij welke groep 5-jaarsoverlevers van hodgkinlymfoom en diffuus grootcellig B-cellymfoom is screening naar hart en vaatziekten geïndiceerd?	
Database(s): Embase.com, Ovid/Medline	Datum: 9 augustus 2024
Periode: vanaf 2010	Talen: geen restrictie
Literatuurspecialist: Alies Oost	Rayyan: https://rayyan.ai/reviews/1118265
BMI-zoekblokken: voor verschillende opdrachten wordt (deels) gebruik gemaakt van de zoekblokken van BMI-Online https://blocks.bmi-online.nl/ Deduplication: voor het ontdebellen is gebruik gemaakt van http://dedupendnote.nl/	
Toelichting: Voor deze vraag is gezocht op de elementen: - hodgkinlymfoom of diffuus grootcellig B-cellymfoom overlevers/ behandeld met radiotherapie en/ of chemotherapie - Hart- en vaatziekten De sleutelartikelen worden gevonden met deze search, maar vallen niet binnen de SRs. Er is voor gekozen om alleen de SRs te screenen.	
Te gebruiken voor richtlijntekst: In de databases Embase.com en Ovid/Medline is op 9 augustus 2024 systematisch gezocht naar systematische reviews vanaf 2010 over hart- en vaatziekten bij overlevers van hodgkinlymfoom en diffuus grootcellig B-cellymfoom. De literatuurzoekactie leverde 191 unieke treffers op.	

Zoekopbrengst

	EMBASE	OVID/MEDLINE	Ontdubbeld
SR	186	40	191
Totaal			191*

**in Rayyan*

10

Zoekstrategie

Embase.com

N o .	Query	R e s u l t s
# 1	('hodgkin disease'/exp OR hodgkin*:ti,ab,kw OR (((lymphogranuloma* OR granuloma*) NEAR/3 malign*):ti,ab,kw) OR lymphogranulomatos*:ti,ab,kw OR 'reed sternberg':ti,ab,kw OR 'diffuse large b cell lymphoma'/exp OR dlbcl:ti,ab,kw OR (((large b cell' OR 'diffuse large cell' OR immunoblast* OR plasmablast* OR centroblast* OR 'double hit' OR 'double expressor' OR histiocytic) NEAR/3 lymphoma*):ti,ab,kw)) AND ('survival'/exp OR 'cancer survivor'/exp OR 'childhood cancer survivor'/exp OR 'survivor'/de OR 'survivorship'/exp OR 'remission'/exp OR surviv*:ti,ab,kw OR remission:ti,ab,kw OR caya:ti,ab,kw OR (((late OR long) NEAR/3 (effect* OR risk* OR sequelae*)):ti,ab,kw) OR (((after OR	1 0 5 9 9 9

	following) NEXT/3 hl):ti,ab,kw) OR 'radiotherapy'/exp OR 'stereotactic radiotherapy'/exp OR 'radical radiotherapy'/exp OR 'proton radiation'/exp OR 'radiosurgery'/exp OR 'radiation injury'/de OR 'radiation exposure'/de OR radiotherap*:ti,ab,kw OR radiotreatment*:ti,ab,kw OR radiat*:ti,ab,kw OR irradiat*:ti,ab,kw OR sbrr*:ti,ab,kw OR sabr*:ti,ab,kw OR inrt*:ti,ab,kw OR isrt*:ti,ab,kw OR imrt*:ti,ab,kw OR vmat*:ti,ab,kw OR chemoradi*:ti,ab,kw OR 'chemo radi*:ti,ab,kw OR radiosurg*:ti,ab,kw OR 'radi* surg*:ti,ab,kw OR ((volumetric NEAR/3 modulat* NEAR/3 arc):ti,ab,kw) OR (((radio* OR roentgen OR rontgen OR 'x ray') NEAR/3 (therap* OR treatment*)):ti,ab,kw) OR (((proton OR photon) NEAR/3 (therap* OR beam OR irradiat* OR recoil OR radiat* OR radio*)):ti,ab,kw) OR ((bucky NEAR/3 (ray OR radi* OR therap* OR treatment*)):ti,ab,kw) OR 'neoadjuvant therapy'/exp OR 'chemotherapy'/exp OR chemo*:ti,ab,kw OR 'chemotherap*:ti,ab,kw OR chemoimmuno*:ti,ab,kw OR 'cytostatic agent'/exp OR 'cytostatic*':ti,ab,kw OR 'anthracycline antibiotic agent'/exp OR anthracyclin*:ti,ab,kw OR 'alkylating agent'/exp OR alkylat*:ti,ab,kw OR 'doxorubicin'/exp OR 'doxorubicin*':ti,ab,kw OR adriamycin*:ti,ab,kw OR doxil*:ti,ab,kw OR 'mitoxantrone'/exp OR 'mitoxantron*':ti,ab,kw OR novantron*:ti,ab,kw OR 'epirubicin'/exp OR 'epirubicin*':ti,ab,kw OR 'procarbazine'/exp OR 'procarbazin*':ti,ab,kw OR natulan*:ti,ab,kw) OR (((after OR following) NEXT/3 (hodgkin* OR lymphoma* OR dlbc)):ti,ab,kw)	
# 2	'heart disease'/exp OR 'cardiovascular disease'/de OR 'cardiovascular symptom'/exp OR 'coronary artery disease'/exp OR 'cardiovascular risk'/exp OR 'cardiovascular mortality'/exp OR cardiotoxic*:ti,ab,kw OR (((cardio OR cardiac OR heart) NEAR/3 toxic*):ti,ab,kw) OR cardiopath*:ti,ab,kw OR cardiomyopath*:ti,ab,kw OR (((coronary OR heart* OR cardi* OR myocard* OR pericard* OR endocard* OR intracard* OR systolic OR diastolic OR ventricle OR valve* OR valvular) NEAR/3 (disease* OR failur* OR deficien* OR dysfunction* OR insufficien* OR incompeten* OR disturb* OR damage* OR decompensat* OR anomal* OR abnormal* OR degenerat* OR infarct* OR arrest* OR arrhyth* OR complicat* OR symptom* OR calcificat*)):ti,ab,kw) OR (((cardio* OR cardiac OR myocard*) NEAR/3 (event* OR effect OR effects OR death* OR mortalit* OR morbidit* OR sequel*)):ti,ab,kw)	3 4 0 5 9 1 1
# 3	#1 AND #2 NOT ('conference abstract'/it OR 'editorial'/it OR 'letter'/it OR 'note'/it) NOT (('animal'/exp OR 'animal experiment'/exp OR 'animal model'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp) AND [2010-2024]/py	3 8 6 1
# 4	'meta analysis'/exp OR 'meta analysis (topic)'/exp OR metaanaly*:ti,ab OR 'meta analy*':ti,ab OR metanaly*:ti,ab OR 'systematic review'/de OR 'cochrane database of systematic reviews'/jt OR prisma:ti,ab OR prospero:ti,ab OR (((systemati* OR scoping OR umbrella OR 'structured literature') NEAR/3 (review* OR overview*)):ti,ab) OR ((systemic* NEAR/1 review*):ti,ab) OR (((systemati* OR literature OR database* OR 'data base*') NEAR/10 search*):ti,ab) OR (((structured OR comprehensive* OR systemic*) NEAR/3 search*):ti,ab) OR (((literature NEAR/3 review*):ti,ab) AND (search*:ti,ab OR database*:ti,ab OR 'data base*':ti,ab)) OR (('data extraction':ti,ab OR 'data source*':ti,ab) AND 'study selection':ti,ab) OR ('search strategy':ti,ab AND 'selection criteria':ti,ab) OR ('data source*':ti,ab AND 'data synthesis':ti,ab) OR medline:ab OR pubmed:ab OR embase:ab OR cochrane:ab OR (((critical OR rapid) NEAR/2 (review* OR overview* OR synthes*)):ti,ab) OR (((critical* OR rapid*) NEAR/3 (review* OR overview* OR synthes*)):ab) AND (search*:ab OR database*:ab OR 'data base*':ab)) OR metasynthes*:ti,ab OR 'meta synthes*':ti,ab	1 0 5 2 1 4 3
# 5	#3 AND #4 - SR	1 8 6

Ovid/Medline

#	Searches	R e s u l t s
1	((exp Hodgkin Disease/ or hodgkin*.ti,ab,kf. or ((lymphogranuloma* or granulomatos*) adj3 malign*).ti,ab,kf. or lymphogranulomatos*.ti,ab,kf. or 'reed sternberg'.ti,ab,kf. or exp Lymphoma, Large B-Cell, Diffuse/ or dlbc.ti,ab,kf. or (('large b cell' or 'diffuse large cell' or immunoblast* or plasmablast* or centroblast* or 'double hit' or 'double expressor' or histiocytic) adj3 lymphoma*).ti,ab,kf.) and (exp Survival/ or Survivors/ or exp Cancer Survivors/ or exp Survivorship/ or surviv*.ti,ab,kf. or remission.ti,ab,kf. or caya.ti,ab,kf. or ((late or long) adj3 (effect* or risk* or sequelae*)):ti,ab,kf. or ((after or following) adj3 hl).ti,ab,kf. or exp Radiotherapy/ or exp Radiation Injuries/ or exp Radiation Exposure/ or radiotherap*.ti,ab,kf. or radiotreatment*.ti,ab,kf. or radiat*.ti,ab,kf. or irradiat*.ti,ab,kf. or sbrr*.ti,ab,kf. or sabr*.ti,ab,kf. or inrt*.ti,ab,kf. or isrt*.ti,ab,kf. or imrt*.ti,ab,kf. or vmat*.ti,ab,kf. or chemoradi*.ti,ab,kf. or 'chemo radi*.ti,ab,kf. or radiosurg*.ti,ab,kf. or	5 3 8 1 3

	'radi* surg*'.ti,ab,kf. or (volumetric adj3 modulat* adj3 arc).ti,ab,kf. or ((radio* or roentgen or rontgen or 'x ray') adj3 (therap* or treatment*)).ti,ab,kf. or ((proton or photon) adj3 (therap* or beam or irradiat* or recoil or radiat* or radio*)).ti,ab,kf. or (bucky adj3 (ray or radi* or therap* or treatment*)).ti,ab,kf. or exp Neoadjuvant Therapy/ or exp Chemoradiotherapy/ or exp Chemotherapy, Adjuvant/ or exp Consolidation Chemotherapy/ or exp Induction Chemotherapy/ or exp Maintenance Chemotherapy/ or exp Antineoplastic Combined Chemotherapy Protocols/ or chemo.ti,ab,kf. or 'chemotherap*'.ti,ab,kf. or chemoimmuno*.ti,ab,kf. or exp Cytostatic Agents/ or 'cytostatic*'.ti,ab,kf. or exp Anthracyclines/ or anthracyclin*.ti,ab,kf. or exp Antineoplastic Agents, Alkylating/ or alkylat*.ti,ab,kf. or exp Doxorubicin/ or 'doxorubicin*'.ti,ab,kf. or adriamycin*.ti,ab,kf. or doxil*.ti,ab,kf. or exp Mitoxantrone/ or 'mitoxantron*'.ti,ab,kf. or novantron*.ti,ab,kf. or exp Epirubicin/ or 'epirubicin*'.ti,ab,kf. or exp Procarbazine/ or 'procarbazin*'.ti,ab,kf. or natulan.ti,ab,kf.)) or ((after or following) adj3 (hodgkin* or lymphoma* or dlblcl)).ti,ab,kf.	
2	exp Heart Diseases/ or Cardiovascular Diseases/ or Heart Disease Risk Factors/ or cardiotoxic*.ti,ab,kf. or ((cardio or cardiac or heart) adj3 toxic*).ti,ab,kf. or cardiopath*.ti,ab,kf. or cardiomyopath*.ti,ab,kf. or ((coronary or heart* or cardi* or myocard* or pericard* or endocard* or intracard* or systolic or diastolic or ventricle or valve* or valvular) adj3 (disease* or failur* or deficien* or dysfunction* or insufficien* or incompeten* or disturb* or damage* or decompensat* or anomal* or abnormal* or degenerat* or infarct* or arrest* or arrhyth* or complicat* or symptom* or calcificat*)).ti,ab,kf. or ((cardio* or cardiac or myocard*) adj3 (event* or effect or effects or death* or mortalit* or morbidit* or sequel*)).ti,ab,kf.	1 9 8 8 7 5 5
3	(1 and 2) not (comment/ or editorial/ or letter/) not ((exp animals/ or exp models, animal/) not humans/)	2 2 6 6
4	limit 3 to yr="2010 -Current"	1 0 9 3
5	meta-analysis/ or meta-analysis as topic/ or (metaanaly* or meta-analy* or metanaly*).ti,ab,kf. or systematic review/ or cochrane.jw. or (prisma or prospero).ti,ab,kf. or ((systemati* or scoping or umbrella or "structured literature") adj3 (review* or overview*)).ti,ab,kf. or (systemic* adj1 review*).ti,ab,kf. or ((systemati* or literature or database* or data-base*) adj10 search*).ti,ab,kf. or ((structured or comprehensive* or systemic*) adj3 search*).ti,ab,kf. or ((literature adj3 review*) and (search* or database* or data-base*)).ti,ab,kf. or (("data extraction" or "data source*") and "study selection").ti,ab,kf. or ("search strategy" and "selection criteria").ti,ab,kf. or ("data source*" and "data synthesis").ti,ab,kf. or (medline or pubmed or embase or cochrane).ab. or ((critical or rapid) adj2 (review* or overview* or synthes*)).ti. or (((critical* or rapid*) adj3 (review* or overview* or synthes*)) and (search* or database* or data-base*)).ab. or (metasynthes* or meta-synthes*).ti,ab,kf.	7 6 6 5 0 1
6	4 and 5 - SR	4 0

Module 2.2 – Screeningsmodaliteiten cardiovasculair lijden

Uitgangsvraag

5 Op welke wijze moeten risicogroepen voor cardiovasculair lijden na hodgkinlymfoom en DLBCL worden gescreend?

Introduction (English)

10 People who have undergone mediastinal radiotherapy for Hodgkin lymphoma (HL) or diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) are significantly more likely to experience cardiovascular disease. Often, the presence of (even severe) cardiovascular abnormalities is not accompanied by typical cardiac complaints. In the current situation, based on previous guidelines, screening for cardiovascular disease is performed. This encompasses an ECG and ultrasound examinations, risk factor assessment and early treatment of risk factors, and sometimes an exercise-based stress test (bicycle test). A CT scan of the heart can be
15 considered in individuals who have been treated with mediastinal radiotherapy, sometimes in combination with chemotherapy (Mitchell, 2021). Since the publication of the previous guideline in 2016 new modalities for the detection of cardiovascular disease have emerged, which could potentially be useful in the setting of screening. Screening for cardiovascular disease is not done routinely in the Netherlands in the general population. However, since a
20 large proportion of patients treated with mediastinal radiotherapy for Hodgkin lymphoma of DLBCL are asymptomatic and usually are not recognized as at risk for cardiovascular disease in terms of other risk factors, screening recommendations have previously been made on consensus.
25 Currently, it is unclear which tests are most effective at detecting cardiovascular disease in this population.

Search and select

A systematic review of the literature was performed to answer the following question:
30 Which tests should be performed to detect cardiovascular disease in survivors of Hodgkin lymphoma and DLBCL?

Table 1. PICO

Patients	Hodgkin lymphoma and DLBCL survivors
Index test	CT for coronary artery disease and MRI for heart failure
Comparator	Echo, biomarkers (such as for example NTproBNP)
Reference test	-
Outcomes	Sensitivity, specificity, costs, feasibility
Other selection criteria	Study design: systematic reviews and randomized controlled trials, observational studies

Relevant outcome measures

35 The guideline panel considered sensitivity and specificity as a **critical** outcome measure for decision making; and costs and feasibility as an **important** outcome measure for decision making.

40 A priori, the guideline panel did not define the outcome measures listed above but used the definitions used in the studies.

The guideline panel defined a difference of 10% in sensitivity and specificity as a minimal clinically (patient) important difference.

Search and select (Methods)

A systematic literature search was performed by a medical information specialist using the following bibliographic databases: Embase.com and Ovid/Medline. Both databases were searched from January 2010 to August 8th, 2024 for systematic reviews, RCTs and observational studies. Systematic searches were completed using a combination of controlled vocabulary/subject headings (e.g., Emtree-terms, MeSH) wherever they were available and natural language keywords. The overall search strategy was derived from 2 primary search concepts: (1) Hodgkin lymphoma/diffuse large cell B-cell lymphoma survivors/treated with radiotherapy/chemotherapy; (2) -Screening coronary artery disease (with CT/ MRI/ SPECT). Duplicates were removed using EndNote software. After deduplication a total of 844 records were imported for title/abstract screening. Initially, 4 studies were selected based on title and abstract screening. After reading the full text, 4 studies were excluded (see the exclusion table under the tab 'Evidence tabellen'), and 0 studies were included.

Summary of literature

No studies were included the literature analysis as they did not meet the PICRO criteria.

Overwegingen – van bewijs naar aanbeveling

Balans tussen gewenste en ongewenste effecten

Radiotherapie op het mediastinum of de (hals-)vaten, anthracycline houdende chemotherapie of de combinatie van deze behandelingen, gegeven in het kader van behandeling voor (non-)hodgkinlymfoom, kunnen op termijn leiden tot verhoogde risico's op morbiditeit en mortaliteit aan hart- en vaatziekten. De mate van risicoverhoging hangt af van zowel patiënt- als behandelings-gerelateerde factoren (geslacht, leeftijd ten tijde van behandeling, algemene risicofactoren voor hart- en vaatziekten, gebruikte chemotherapeutica en de dosis hiervan, mate van blootstelling van hart en bloedvaten aan bestraling en dosis).

Er is in de literatuursearch geen nieuwe literatuur gevonden die een duidelijk oordeel geeft over de specificiteit of sensitiviteit, haalbaarheid of kosten-baten van verschillende screeningsmodaliteiten. Wel werd er een systematische review (SR) gevonden (Olivia, 2022), waarin ook de vraag werd gesteld welke screeningsmodaliteiten geschikt zijn voor verschillende vormen van cardiovasculaire aandoeningen en wat de toegevoegde waarde is van deze screeningsmodaliteiten en biomarkers om LV-disfunctie, coronair sclerose en klepafwijkingen in een vroeg stadium op te sporen. Er werden studies geïnccludeerd die keken naar incidentie en screening van cardiovasculair lijden bij HL en DLBCL overlevers, zowel na 1^e als tweedelijns behandeling. De enige geïnccludeerde studie die sensitiviteit en specificiteit noemde, was de studie van Armenian, 2018, hoewel dit deels een patiënt populatie betrof van 155 HL en NHL patiënten behandeld met stamceltransplantatie. De diagnostische accuratesse van de biomarkers BNP, NT-proBNP en proteïne ST-2 werd onderzocht onder deze 155 lymfoomoverlevers en vergeleken met 51 gezonde controles. De onderzoekers concluderen dat de waarde van deze biomarkers bij asymptomatische patiënten laag is met een sensitiviteit van <20% en een specificiteit van ongeveer 85% (Armenian, 2018).

In de SR wordt op basis van 21 geïnccludeerde studies geconcludeerd dat voor het vroeg opsporen van LV-dysfunctie 2-dimensionale strain d.m.v. speckle tracking (2D-STE) een goede manier is om parameters vast te stellen, zoals strain en strain rate (globale longitudinale strain (GLS), circumferentiële strain van de subendocardiale laag en globale circumferentiële strain (GCS)). Deze parameters kunnen veranderingen in myocardfunctie detecteren vóórdat veranderingen in de linkerventrikelfunctie, zoals gemeten door LV ejectiefractie (LVEF), optreden. Ook wordt MRI genoemd als optimale test voor globale evaluatie van

cardiovasculair lijden, waarbij de kanttekening wordt geplaatst dat een MRI routinematig verrichten in het kader van screening (nog) niet haalbaar is door de beperkte beschikbaarheid, hoge kosten en door de aanwezigheid van een vergelijkbaar alternatief (echocardiografie).

5 Voor het detecteren en monitoren van coronaire afwijkingen werden alleen studies met HL patiënten beschreven. Voor het detecteren en monitoren van coronaire afwijkingen werden
10 alleen studies met HL patiënten beschreven. Er zijn geen prospectieve studies die hebben gekeken naar de aanvullende waarde van een CT scan bij asymptomatische HL/DLBCL overlevers om prematuur coronairlijden ten gevolge van radiotherapie op te sporen. Een kleine retrospectieve studie heeft een relatie laten zien tussen coronairsclerose op CT en
15 majeure cardiovasculaire uitkomst in HL overlevers na radiotherapie (Divarkan, 2023). Een andere single-center studie heeft bij een groter cohort van HL patiënten (n=179) na radiotherapie in een cross sectionele studie gekeken naar de opbrengst van routinematige CT scans bij asymptomatische patiënten en toonde een toenemende incidentie van afwijkingen over de tijd waarbij in 5% van de gevallen een Dotterbehandeling of bypassoperatie werd
20 verricht op basis van de bevindingen. Er is echter geen vergelijking gedaan met standaard zorg (i.e. geen CT scan tenzij er klachten ontstaan), dus kunnen we op basis van deze gegevens geen uitspraak doen over de daadwerkelijke toegevoegde waarde van de CT scan (Girinsky, 2014). Op basis hiervan werd geen voorkeur uitgesproken voor screening door middel van myocardi scintigrafie, MRI, CT-coronair angiografie of CT-calcium score.

Voor het detecteren van klepafwijkingen werd zeer beperkt literatuur gevonden, bij alle studies werden klepafwijkingen gedetecteerd door middel van echo cor.

25 In 2024 werd een studie gepubliceerd waarin het huidige cardiovasculaire screeningsprogramma voor overlevers van hodgkinlymfoom binnen het BETER consortium in Nederland werd geëvalueerd bij 186 deelnemers (Lammers., 2024). Uit de studie bleek dat de adherentie van deze screening redelijk tot goed is (adherentie voor bloedonderzoek in 81%, ECG in 93% en echocardiografie bij 95% van de patiënten die hiervoor in aanmerking zouden komen). Vijfenvijftig procent van de overlevenden had tenminste één cardiovasculaire
30 risicofactor waar iets aan gedaan zou kunnen worden (d.w.z. roken, overgewicht, nieuwe/onvoldoende gecontroleerde hypertensie, dyslipidemie of diabetes).

Waarden en voorkeuren van patiënten (en eventueel hun naasten/verzorgers)

35 Er zijn geen publicaties beschikbaar waarbij er actief is gekeken naar de specifieke wensen en zorgen van patiënten over cardiovasculaire ziekten na behandeling voor kanker, noch over de voorkeuren voor het type danwel interval van screening. Gezien het bekende verhoogde lange termijn risico op hart- en vaatziekten na behandeling met chemotherapie en/of radiotherapie is het van belang om samen met de patiënt tot een passend screeningsbeleid te komen. Screening door middel van een echocardiogram is niet invasief, pijnloos en een goedkoop
40 onderzoek waarbij er informatie wordt verkregen over de aan- of afwezigheid van LV dysfunctie en kleplijden. De overwegingen met betrekking tot diagnostiek voor mogelijk asymptomatisch coronairlijden hangt af van de beschikbaarheid van aanvullende testen maar ook zeker van patiëntvoorkeur om hiervan op de hoogte te zijn.

Kostenaspecten

45 De screening zoals die nu wordt uitgevoerd, zorgt ervoor dat veel cardiovasculaire aandoeningen worden opgespoord en in een vroeg stadium behandeld kunnen worden, soms zelfs al voor er symptomen aanwezig zijn. Dit geeft goede aanwijzingen dat er veel gezondheidswinst wordt behaald. Screening brengt echter ook financiële kosten met zich
50 mee. Over de kostenbalans is op basis van de huidige gevonden literatuur geen uitspraak te doen.

Gelijkheid ((health) equity/equitable)

- 5 De interventie leidt tot een toename van gezondheidsgelijkheid, omdat ook gezond leven en gesprekken over stoppen met roken en gezond leven voor deze doelgroep aan bod komen in het screeningsprogramma.

Aanvaardbaarheid:

Ethische aanvaardbaarheid

- 10 De diagnostiek lijkt aanvaardbaar voor de betrokkenen. Er zijn geen ethische bezwaren. Een studie van Daniels (2014) toont aan dat patiënten die mee hebben gedaan in een screeningsonderzoek naar coronair afwijkingen de screening als positief beoordelen: en de voordelen van screening vinden opwegen tegen de nadelen.

- 15 Hierbij wordt ook opgemerkt dat een andere studie heeft laten zien dat de routine follow-up CT-scans bij patiënten soms wel angst en spanning op kan roepen wat aangeeft dat het routinematig inzetten en implementatie van screening d.m.v. CT-scans dient te gebeuren op basis van goede bewijsvoering (Thompson, 2010). Verder dient het verhoogde risico op secundaire maligniteiten ten gevolge van de blootstelling aan ioniserende bestraling door CT-scans meegenomen te worden in de kosten-baten analyse (Chien, 2015).

20 *Duurzaamheid*

- 25 Duurzaamheidsaspecten spelen in wisselende mate een rol. Patiënten zijn vaak al onder controle in het ziekenhuis. Onderzoeken als een ECG of echo cor zijn vaak snel te verrichten, weinig belastend en goedkoop. Voor onderzoeken als CT of MRI speelt duurzaamheid en met name het duurzaam inzetten van schaars beschikbare modaliteiten wel een rol. Op basis van de gevonden literatuur kan over dit aspect niet goed een uitspraak worden gedaan.

Haalbaarheid

- 30 Een deel van de diagnostiek lijkt haalbaar, omdat dit momenteel ook in de praktijk wordt toegepast. Het standaard toevoegen van een myocardi scintigrafie, CT van het hart of MRI zal met toenemende druk op de gezondheidszorg moeilijker te realiseren zijn alhoewel het een relatief klein patiëntaantal betreft landelijk.

Aanbeveling

Aanbeveling-1:

- 35 Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de interventies

Routinematig bepalen biomarkers

- 40 Op basis van de geïncludeerde literatuur in de SR van Oliva wordt er geen meerwaarde gezien van het routinematig bepalen van biomarkers bij HL en DLBCL overlevers die asymptomatisch zijn.

Detecteren van LV-dysfunctie

- 45 Voor het detecteren van linkerventrikel dysfunctie werd in de vorige richtlijn een echo cor geadviseerd. Met nieuwe ontwikkelingen wordt op basis van de SR van Oliva (2021) geadviseerd om een 2D-STE te verrichten omdat dit een goede manier is om parameters zoals strain en strain rate (globale longitudinale strain (GLS), circumferentiële strain van de subendocardiale laag en globale circumferentiële strain (GCS) te verrichten en op deze manier subklinische afwijkingen te detecteren.

Detecteren van coronair afwijkingen

- 50 Rationale: een van de meest voorkomende late effecten van mediastinale radiotherapie is het optreden van coronair afwijkingen, vooral > 10 jaar na behandeling en behandeling op jonge

leeftijd. Door de opkomst en bredere beschikbaarheid van een CT scan van het hart (met kalkscore) zijn er betere mogelijkheden voor het opsporen hiervan. Op basis van de gevonden literatuur is er geen harde uitspraak te doen over de sensitiviteit, specificiteit, PPV en NPV van deze onderzoeken in deze specifieke patiëntengroep. Ook is er geen uitspraak te doen over kosten en haalbaarheid van implementatie. Ondanks de relatief hoge CT-capaciteit voor coronair onderzoek in Nederland, wordt verwacht dat aanvullende investeringen nodig zullen zijn om te voldoen aan de toenemende vraag naar CT-coronaire onderzoeken na de implementatie van de ESC (European Society of Cardiology) richtlijn 'Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes' uit 2019 (Knuuti, 2020). Indien CT-coronaire angiografie tevens voor screeningsdoeleinden wordt ingezet, zal dit capaciteitsprobleem verder toenemen (van den Boogert, 2021). Op basis van deze overwegingen kan niet worden geadviseerd om routine matig alle patiënten te screenen d.m.v. een CT van het hart na mediastinale radiotherapie. Een CT van het hart blijft echter het aangewezen onderzoek bij een vermoeden van coronaire afwijkingen. Gezien het verhoogde risico profiel van deze patiënten populatie kan daarom laagdrempelig een CT van het hart worden overwogen.

Detecteren van klepafwijkingen

Rationale: klepafwijkingen kunnen optreden na mediastinale radiotherapie, vooral > 10 jaar na behandeling. Er is weinig literatuur beschikbaar over de toegevoegde waarde van screenen op klepafwijkingen, echter deze zijn vaak asymptomatisch. Detecteren van klepafwijkingen kan worden gedaan door middel van een echo van het hart. Dit een onderzoek dat niet invasief is, snel en eenvoudig kan worden verrichten en goed toegankelijk is. Derhalve wordt ondanks de beperkte evidence geadviseerd om door middel van echo te screenen op klepafwijkingen

Eindoordeel:

Routinematig bepalen biomarkers

Sterke aanbeveling tegen: Op basis van beschikbare data is er geen bewijs dat routine matig bepalen van biomarkers in de setting van screening bij asymptomatische HL en DLBCL overlevers

Detecteren van LV-dysfunctie

Sterke aanbeveling voor: Verricht voor het detecteren van subklinische LV-dysfunctie elke 5 jaar een echocardiogram inclusief 2D-STE (Two Dimensional Speckle Tracking Echocardiography).

Detecteren van coronair afwijkingen

Zwakke aanbeveling voor: Het verrichten van de CT scan van het hart (met kalkscore) kan worden overwogen in HL en DLBCL patiënten met mediastinale radiotherapie vanaf 10-15 jaar na behandeling.

Detecteren van klepafwijkingen

Zwakke aanbeveling voor: Het screenen op klepafwijkingen wordt geadviseerd bij HL en DCBL overlevers behandeld met mediastinale radiotherapie waarbij de hartkleppen in het bestralingsveld hebben gelegen vanaf >10 jaar na behandeling

Zie af van routine matig bepalen van cardiale biomarkers.

Verricht voor het detecteren van subklinische LV-dysfunctie elke 5 jaar een echo cor met 2D-STE (Two Dimensional Speckle Tracking Echocardiography) bij patiënten behandeld met

≥300 mg/m² anthracycline bevattende chemotherapie en/of radiotherapie op de linkerventrikel.

Zie af van routine matig verrichten MRI hart om linkerventrikel dysfunctie te detecteren.

Overweeg een eenmalige CT coronair scan van het hart na mediastinale radiotherapie vanaf 10 jaar na einde behandeling om coronair afwijkingen te detecteren.

Verricht elke 5 jaar een echo van het hart na mediastinale radiotherapie vanaf 10 jaar na behandeling om klepafwijkingen te detecteren.

Kennisvragen

- 5 Tijdens de ontwikkeling van deze module is gebleken dat nog te weinig bewijs is voor de onderbouwing van de aanbeveling en dus kennisvragen bestaan. De werkgroep meent dat (vervolg)onderzoek wenselijk is om in de toekomst een duidelijker antwoord te kunnen geven op vragen uit de praktijk.

Kennisvraag:

- 10 Op welke manier moet een CT scan van het hart met kalkscore en een MRI scan van het hart worden ingezet voor screening op hart- en vaatziekten bij 5-jaars overlevende van hodgkinlymfoom en DLBCL? En wat is de optimale screeningsfrequentie?

Toelichting:

- 15 Er zijn veel aanwijzingen dat mediastinale bestraling een verhoogd risico geeft op premature atherosclerose en coronariairlijden. Een vroege detectie van asymptomatisch coronariairlijden zou therapeutische consequenties hebben (lifestyle interventies, farmacologisch) om hiermee de verdere ziekteprogressie te remmen. Vooralsnog is het onbekend of routinematige screening op coronariairlijden door middel van een CT scan of een MRI scan uiteindelijk zal resulteren in een betere langere termijn cardiovasculaire uitkomst.

20

Literatuur

- 25 Armenian SH, Mertens L, Slorach C, Venkataraman K, Mascarenhas K, Nathwani N, Wong FL, Forman SJ, Bhatia S. Prevalence of anthracycline-related cardiac dysfunction in long-term survivors of adult-onset lymphoma. *Cancer*. 2018 Feb 15;124(4):850-857. doi: 10.1002/cncr.31110. Epub 2017 Nov 7. PMID: 29112235; PMCID: PMC5801059.

- 30 Chien SH, Liu CJ, Hu YW, Hong YC, Teng CJ, Yeh CM, Chiou TJ, Gau JP, Tzeng CH. Frequency of surveillance computed tomography in non-Hodgkin lymphoma and the risk of secondary primary malignancies: A nationwide population-based study. *Int J Cancer*. 2015 Aug 1;137(3):658-65. doi: 10.1002/ijc.29433. Epub 2015 Jan 29. PMID: 25630766.

- 35 Divakaran S, Lopez DM, Parks SM, Hainer J, Ng AK, Blankstein R, Di Carli MF, Nohria A. Functional testing, coronary artery calcifications, and outcomes in Hodgkin lymphoma survivors treated with chest radiation. *Cardiooncology*. 2023 Jan 20;9(1):5. doi: 10.1186/s40959-023-00157-2. PMID: 36670480; PMCID: PMC9854101.

- 40 Girinsky T, M'Kacher R, Lessard N, Koscielny S, Elfassy E, Raoux F, Carde P, Santos MD, Margainaud JP, Sabatier L, Ghalibafian M, Paul JF. Prospective coronary heart disease screening in asymptomatic Hodgkin lymphoma patients using coronary computed tomography angiography: results and risk factor analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2014 May 1;89(1):59-66. doi: 10.1016/j.ijrobp.2014.01.021. Epub 2014 Mar 7. PMID: 24613809.

- Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C, Prescott E, Storey RF, Deaton C, Cuisset T, Agewall S, Dickstein K, Edvardsen T, Escaned J, Gersh BJ, Svitil P, Gilard M, Hasdai D, Hatala R, Mahfoud F, Masip J, Muneretto C, Valgimigli M, Achenbach S, Bax JJ; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2020 Jan 14;41(3):407-477. doi: 10.1093/eurheartj/ehz425. Erratum in: *Eur Heart J*. 2020 Nov 21;41(44):4242. doi: 10.1093/eurheartj/ehz825. PMID: 31504439.
- 5
- 10 Lu Z, Teng Y, Ning X, Wang H, Feng W, Ou C. Long-term risk of cardiovascular disease mortality among classic Hodgkin lymphoma survivors. *Cancer*. 2022 Sep 15;128(18):3330-3339. doi: 10.1002/cncr.34375. Epub 2022 Jul 25. PMID: 35872619.
- 15 Lammers EMJ, Nijdam A, Zijlstra JM, Janus CPM, de Weijer RJ, Appelman Y, Manintveld OC, Teske AJ, van Leeuwen FE, Aleman BMP. Cardiovascular screening outcomes in the Dutch survivorship care program for Hodgkin lymphoma survivors. *J Cancer Surviv*. 2024 Apr 23. doi: 10.1007/s11764-024-01561-y. Epub ahead of print. PMID: 38649650.
- 20 Oliva S, Puzzovivo A, Gerardi C, Allocati E, De Sanctis V, Minoia C, Skrypets T, Guarini A, Gini G. Late Cardiological Sequelae and Long-Term Monitoring in Classical Hodgkin Lymphoma and Diffuse Large B-Cell Lymphoma Survivors: A Systematic Review by the Fondazione Italiana Linfomi. *Cancers (Basel)*. 2021 Dec 23;14(1):61. doi: 10.3390/cancers14010061. PMID: 35008222; PMCID: PMC8750391.
- 25

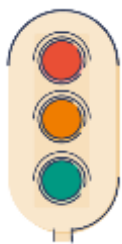
Verkeerslicht en (de-)implementatietabel

Toelichting

Met het verkeerslicht worden aanbevelingen gecategoriseerd op basis van formulering en bewijskracht.

- 5 Als eindproduct wordt bij richtlijnmodules met een sterk geformuleerde en voldoende onderbouwde aanbeveling een implementatietabel opgeleverd. Hierin wordt onder andere opgenomen:
- Een beschrijving van het knelpunt om de module uit te werken of herzien;
 - De te verwachten belemmerende en bevorderende factoren voor implementatie;
 - Welke partijen van belang zijn bij toepassen van de aanbeveling in de praktijk;
- 10 - Een inschatting van de implementatietermijn.

Verkeerslichtanalyse



- **ROOD** = sterk geformuleerde aanbeveling om iets niet te doen, met een GRADE high of moderate
- **ORANJE** = zwak geformuleerde aanbeveling; mogelijk kennishiaat
- **GROEN** = sterk geformuleerde aanbeveling om iets wel te doen, met een GRADE high of moderate
- **LICHT ROOD** of **LICHT GROEN** = sterk geformuleerde aanbevelingen met een GRADE low, very low of geen GRADE (*modules waarin geen studies geïnccludeerd konden worden in de literatuursamenvatting of waarin geen literatuursamenvatting werd geschreven zoals modules waarin organisatie van zorg wordt beschreven*)

25

(Sub)aanbeveling	Sterkte van de aanbeveling	Bewijskracht per uitkomstmaat	Verkeerslicht per (sub)aanbeveling
Aanbeveling 1: Zie af van routinematig bepalen van cardiale biomarkers.	☒ Sterk (doe/ gebruik) ☐ Zwak (overweeg)	Overall bewijskracht ☐ H ☐ M ☐ L ☐ VL ☒ X NG Range bewijskracht van alle uitkomstmaten ☐ H ☐ M ☐ L ☐ VL ☒ X NG OF ☐ voor de (sub)uitgangsvraag is geen systematische literatuur analyse uitgevoerd	☐ ROOD : vul tabel A in ☒ LICHT ROOD : vul tabel A in ☐ ORANJE : gebruik tabel B ☐ LICHT GROEN : vul tabel A in ☐ GROEN : vul tabel A in
Aanbeveling 2: Verricht voor het detecteren van subklinische LV-dysfunctie elke 5 jaar een echo cor met (Two Dimensional Speckle Tracking Echocardiography) bij patiënten behandeld met ≥300 mg/m ² anthracycline bevattende chemotherapie en/of	☒ Sterk (doe/ gebruik) ☐ Zwak (overweeg)	Overall bewijskracht ☐ H ☐ M ☐ L ☐ VL ☒ X NG Range bewijskracht van alle uitkomstmaten ☐ H ☐ M ☐ L ☐ VL ☒ X NG OF ☐ voor de (sub)uitgangsvraag is geen systematische literatuur analyse uitgevoerd	☐ ROOD : vul tabel A in ☐ LICHT ROOD : vul tabel A in ☐ ORANJE : gebruik tabel B ☒ LICHT GROEN : vul tabel A in ☐ GROEN : vul tabel A in

radiotherapie op de linkerventrikel.			
Aanbeveling 3: Zie af van routine matig verrichten MRI hart om linkerventrikel dysfunctie te detecteren.	☐ Sterk (doe/ gebruik) X Zwak (overweeg)	Overall bewijskracht ☐ H ☐ M ☐ L ☐ VL X NG Range bewijskracht van alle uitkomstmaten ☐ H ☐ M ☐ L ☐ VL X NG OF ☐ voor de (sub)uitgangsvraag is geen systematische literatuur analyse uitgevoerd	☐ ROOD: vul tabel A in ☐ LICHT ROOD: vul tabel A in X ORANJE: gebruik tabel B ☐ LICHT GROEN: vul tabel A in ☐ GROEN: vul tabel A in
Aanbeveling 4: Overweeg een eenmalige CT coronair scan van het hart na mediastinale radiotherapie vanaf 10 jaar na einde behandeling om coronair afwijkingen te detecteren.	X Sterk (doe/ gebruik) ☐ Zwak (overweeg)	Overall bewijskracht ☐ H ☐ M ☐ L ☐ VL X NG Range bewijskracht van alle uitkomstmaten ☐ H ☐ M ☐ L ☐ VL X NG OF ☐ voor de (sub)uitgangsvraag is geen systematische literatuur analyse uitgevoerd	☐ ROOD: vul tabel A in ☐ LICHT ROOD: vul tabel A in ☐ ORANJE: gebruik tabel B X LICHT GROEN: vul tabel A in ☐ GROEN: vul tabel A in
Aanbeveling 5: Verricht elke 5 jaar een echo van het hart na mediastinale radiotherapie vanaf 10 jaar na behandeling om klepafwijkingen te detecteren.	☐ Sterk (doe/ gebruik) X Zwak (overweeg)	Overall bewijskracht ☐ H ☐ M ☐ L ☐ VL X NG Range bewijskracht van alle uitkomstmaten ☐ H ☐ M ☐ L ☐ VL X NG OF ☐ voor de (sub)uitgangsvraag is geen systematische literatuur analyse uitgevoerd	☐ ROOD: vul tabel A in ☐ LICHT ROOD: vul tabel A in X ORANJE: gebruik tabel B ☐ LICHT GROEN: vul tabel A in ☐ GROEN: vul tabel A in

Implementatietabel

Tabel A: (De-)Implementatietabel met impuls analyse

Zie tabel A bij module Indicatie screening op hart- en vaatziekten.

5 Tabel B: Implementatietabel

Aanbeveling – 1	Op basis van de beschikbare evidentie en ervaring uit de praktijk kon er onvoldoende richting aan de besluitvorming worden gegeven. Om die reden is er geen beschrijving van belemmeringen en kansen voor implementatie van de aanbeveling toegevoegd. Disseminatie van de kennis in deze module verloopt via de standaard route. De module wordt gepubliceerd op de Richtlijndatabase.
------------------------	---

Bijlagen bij module

Table of excluded studies

Reference	Reason for exclusion
Oliva S, Puzzovivo A, Gerardi C, Allocati E, De Sanctis V, Minoia C, Skrypets T, Guarini A, Gini G. Late Cardiological Sequelae and Long-Term Monitoring in Classical Hodgkin Lymphoma and Diffuse Large B-Cell Lymphoma Survivors: A Systematic Review by the Fondazione Italiana Linfomi. <i>Cancers (Basel)</i> . 2021 Dec 23;14(1):61. doi: 10.3390/cancers14010061. PMID: 35008222; PMCID: PMC8750391.	No screening modalities are compared; not the outcomes as defined in the PICRO
Daniëls LA, Krol SD, de Graaf MA, Scholte AJ, van 't Veer MB, Putter H, de Roos A, Schali J MJ, van de Poll-Franse LV, Creutzberg CL. Impact of cardiovascular counseling and screening in Hodgkin lymphoma survivors. <i>Int J Radiat Oncol Biol Phys</i> . 2014 Sep 1;90(1):164-71. doi: 10.1016/j.ijrobp.2014.05.038. PMID: 25195991.	No screening modalities are compared; not the outcomes as defined in the PICRO
Lammers EMJ, Nijdam A, Zijlstra JM, Janus CPM, de Weijer RJ, Appelman Y, Manintveld OC, Teske AJ, van Leeuwen FE, Aleman BMP. Cardiovascular screening outcomes in the Dutch survivorship care program for Hodgkin lymphoma survivors. <i>J Cancer Surviv</i> . 2024 Apr 23. doi: 10.1007/s11764-024-01561-y. Epub ahead of print. PMID: 38649650.	No screening modalities are compared; not the outcomes as defined in the PICRO
Armenian SH, Rinderknecht D, Au K, Lindenfeld L, Mills G, Siyahian A, Herrera C, Wilson K, Venkataraman K, Mascarenhas K, Tavallali P, Razavi M, Pahlevan N, Dettlerich J, Bhatia S, Gharib M. Accuracy of a Novel Handheld Wireless Platform for Detection of Cardiac Dysfunction in Anthracycline-Exposed Survivors of Childhood Cancer. <i>Clin Cancer Res</i> . 2018 Jul 1;24(13):3119-3125. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-17-3599. PMID: 29929955.	Not the screening modalities as mentioned in PICRO

Literature search strategy

Zoekverantwoording

Algemene informatie

Cluster/richtlijn: NVRO Late effecten na hodgkinlymfoom	
Uitgangsvraag/modules: UV1.2 Op welke wijze (hoe vaak, vanaf wanneer en met welke frequentie) zouden risicogroepen moeten worden gescreeend?	
Database(s): Embase.com, Ovid/Medline	Datum: 9 augustus 2024
Periode: vanaf 2010	Talen: geen restrictie
Literatuurspecialist: Alies Oost	Rayyan: https://rayyan.ai/reviews/1118060
BMI-zoekblokken: voor verschillende opdrachten wordt (deels) gebruik gemaakt van de zoekblokken van BMI-Online https://blocks.bmi-online.nl/	
Deduplication: voor het ontdebellen is gebruik gemaakt van http://dedupendnote.nl/	
Toelichting: Voor deze vraag is gezocht op de elementen: - hodgkinlymfoom/ diffuus grootcellig B-cellymfoom overlevers/ behandeld met radiotherapie/ chemotherapie - Screening cardiovasculair lijden (d.m.v. CT/ MRI/ SPECT) De sleutelartikelen worden gevonden met deze search, m.u.v. het artikel van Aleman (European Journal of Cancer, Supplement 2014 12:1 (18-28), hier bleek niet in titel/ abstract/ trefwoord dat er is gekeken naar hodgkinlymfoom/ DLBCL. In overleg met de adviseur is besloten dat deze niet met de search hoeft te worden gevonden.	
Te gebruiken voor richtlijntekst: In de databases Embase.com en Ovid/Medline is op 9 augustus 2024 systematisch gezocht naar systematische reviews, RCTs en observationele studies vanaf 2010 over het screenen van cardiovasculair lijden bij overlevers van Hodgkinkymfoom/ DLBCL. De literatuurzoekactie leverde 844 unieke treffers op.	

5

Zoekopbrengst

	EMBASE	OVID/MEDLINE	Ontdubbeld
SR	74	8	76
RCT	284	49	304
Observationele studies	427	112	464
Totaal	785	169	844*

**in Rayyan*

Zoekstrategie

10

Embase.com

N o .	Query	R es ul ts
# 1	('hodgkin disease'/exp OR hodgkin*:ti,ab,kw OR (((lymphogranuloma* OR granuloma*) NEAR/3 malign*):ti,ab,kw) OR lymphogranulomatos*:ti,ab,kw OR	1 0

	'reed sternberg':ti,ab,kw OR 'diffuse large b cell lymphoma'/exp OR dlbcl:ti,ab,kw OR (('large b cell' OR 'diffuse large cell' OR immunoblast* OR plasmablast* OR centroblast* OR 'double hit' OR 'double expressor' OR histiocytic) NEAR/3 lymphoma*):ti,ab,kw)) AND ('survival'/exp OR 'cancer survivor'/exp OR 'childhood cancer survivor'/exp OR 'survivor'/de OR 'survivorship'/exp OR 'remission'/exp OR surviv*:ti,ab,kw OR remission:ti,ab,kw OR caya:ti,ab,kw OR (((late OR long) NEAR/3 (effect* OR risk* OR sequelae*)):ti,ab,kw) OR (((after OR following) NEXT/3 hl):ti,ab,kw) OR 'radiotherapy'/exp OR 'stereotactic radiotherapy'/exp OR 'radical radiotherapy'/exp OR 'proton radiation'/exp OR 'radiosurgery'/exp OR 'radiation injury'/de OR 'radiation exposure'/de OR radiotherap*:ti,ab,kw OR radiotreatment*:ti,ab,kw OR radiat*:ti,ab,kw OR irradiat*:ti,ab,kw OR sbrt:ti,ab,kw OR sabr:ti,ab,kw OR inrt:ti,ab,kw OR isrt:ti,ab,kw OR imrt:ti,ab,kw OR vmat:ti,ab,kw OR chemoradi*:ti,ab,kw OR 'chemo radi*':ti,ab,kw OR radiosurg*:ti,ab,kw OR 'radi* surg*':ti,ab,kw OR ((volumetric NEAR/3 modulat* NEAR/3 arc):ti,ab,kw) OR (((radio* OR roentgen OR rontgen OR 'x ray') NEAR/3 (therap* OR treatment*)):ti,ab,kw) OR (((proton OR photon) NEAR/3 (therap* OR beam OR irradiat* OR recoil OR radiat* OR radio*)):ti,ab,kw) OR ((bucky NEAR/3 (ray OR radi* OR therap* OR treatment*)):ti,ab,kw) OR 'neoadjuvant therapy'/exp OR 'chemotherapy'/exp OR chemo:ti,ab,kw OR 'chemotherap*':ti,ab,kw OR chemoimmuno*:ti,ab,kw OR 'cytostatic agent'/exp OR 'cytostatic*':ti,ab,kw OR 'anthracycline antibiotic agent'/exp OR anthracyclin*:ti,ab,kw OR 'alkylating agent'/exp OR alkylat*:ti,ab,kw OR 'doxorubicin'/exp OR 'doxorubicin*':ti,ab,kw OR adriamycin*:ti,ab,kw OR doxil*:ti,ab,kw OR 'mitoxantrone'/exp OR 'mitoxantron*':ti,ab,kw OR novantron*:ti,ab,kw OR 'epirubicin'/exp OR 'epirubicin*':ti,ab,kw OR 'procarbazine'/exp OR 'procarbazin*':ti,ab,kw OR natulan:ti,ab,kw) OR (((after OR following) NEXT/3 (hodgkin* OR lymphoma* OR dlbcl)):ti,ab,kw)	5 9 9 9
# 2	'cardiac imaging'/exp OR 'cardiac gated imaging'/exp OR (((angiocardi* OR cardiac OR cardio* OR coronary OR endocard* OR heart OR intracardi* OR myocard* OR pericard*) NEAR/3 (screen* OR monitor* OR surveillanc* OR imag*)):ti,ab,kw) OR (('computer assisted tomography'/exp OR 'cat scan':ti,ab,kw OR ((compute* NEAR/3 tomograph*):ti,ab,kw) OR ct:ti,ab,kw OR cts:ti,ab,kw OR 'nuclear magnetic resonance imaging'/exp OR 'mri scanner'/exp OR ('magnetic resonance':ti,ab,kw AND (image:ti,ab,kw OR images:ti,ab,kw OR imaging:ti,ab,kw)) OR mri:ti,ab,kw OR mris:ti,ab,kw OR nmr:ti,ab,kw OR mra:ti,ab,kw OR mras:ti,ab,kw OR zeugmatograph*:ti,ab,kw OR 'mr tomography':ti,ab,kw OR 'mr tomographies':ti,ab,kw OR 'mr tomographic':ti,ab,kw OR 'mr imag*':ti,ab,kw OR 'proton spin':ti,ab,kw OR ((magneti*:ti,ab,kw OR 'chemical shift':ti,ab,kw) AND imaging:ti,ab,kw) OR fmri:ti,ab,kw OR fmr:ti,ab,kw OR rsfmri:ti,ab,kw OR 'diagnostic imaging'/exp OR 'single photon emission computed tomography'/exp OR (('single photon emission' NEAR/3 (tomograph* OR ct)):ti,ab,kw) OR spect:ti,ab,kw) AND ('cardiovascular disease'/exp OR 'cardiovascular risk'/exp OR cardiotox*:ti,ab,kw OR cardiopath*:ti,ab,kw OR cardiomyopath*:ti,ab,kw OR (((angiocardi* OR cardi* OR coronary OR diastolic OR endocard* OR heart* OR intracard* OR myocard* OR pericard* OR systolic OR valve* OR valvular OR ventricle) NEAR/3 (abnormal* OR anomal* OR arrest* OR arrhyth* OR atherosclero* OR calcificat* OR complicat* OR damage* OR decompensat* OR	9 4 5 3 8 5

	deficien* OR degenerat* OR disease* OR disorder* OR disturb* OR dysfunction* OR fail* OR impair* OR incompeten* OR injur* OR insufficien* OR infarct* OR obstruct* OR occlud* OR occlus* OR risk* OR scleros* OR stenosis* OR symptom* OR toxic*)):ti,ab,kw) OR (((cardio* OR cardiac OR myocard*) NEAR/3 (event* OR effect* OR death* OR mortalit* OR morbidit* OR sequel*)):ti,ab,kw)))	
# 3	#1 AND #2 NOT ('conference abstract'/it OR 'editorial'/it OR 'letter'/it OR 'note'/it) NOT (('animal'/exp OR 'animal experiment'/exp OR 'animal model'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp)	3 1 5 3
# 4	#3 AND [2010-2024]/py	2 5 4 7
# 5	'meta analysis'/exp OR 'meta analysis (topic)'/exp OR metaanaly*:ti,ab OR 'meta analy*:ti,ab OR metanaly*:ti,ab OR 'systematic review'/de OR 'cochrane database of systematic reviews'/jt OR prisma:ti,ab OR prospero:ti,ab OR (((systemati* OR scoping OR umbrella OR 'structured literature') NEAR/3 (review* OR overview*)):ti,ab) OR ((systemic* NEAR/1 review*):ti,ab) OR (((systemati* OR literature OR database* OR 'data base*') NEAR/10 search*):ti,ab) OR (((structured OR comprehensive* OR systemic*) NEAR/3 search*):ti,ab) OR (((literature NEAR/3 review*):ti,ab) AND (search*:ti,ab OR database*:ti,ab OR 'data base*:ti,ab)) OR (('data extraction':ti,ab OR 'data source*:ti,ab) AND 'study selection':ti,ab) OR ('search strategy':ti,ab AND 'selection criteria':ti,ab) OR ('data source*:ti,ab AND 'data synthesis':ti,ab) OR medline:ab OR pubmed:ab OR embase:ab OR cochrane:ab OR (((critical OR rapid) NEAR/2 (review* OR overview* OR syntheses*)):ti) OR (((critical* OR rapid*) NEAR/3 (review* OR overview* OR syntheses*)):ab) AND (search*:ab OR database*:ab OR 'data base*:ab)) OR metasynthes*:ti,ab OR 'meta syntheses*:ti,ab	1 0 5 2 1 4 3
# 6	'clinical trial'/exp OR 'randomization'/exp OR 'single blind procedure'/exp OR 'double blind procedure'/exp OR 'crossover procedure'/exp OR 'placebo'/exp OR 'prospective study'/exp OR rct:ab,ti OR random*:ab,ti OR 'single blind':ab,ti OR 'randomised controlled trial':ab,ti OR 'randomized controlled trial'/exp OR placebo*:ab,ti	4 0 8 3 9 3 7
# 7	'major clinical study'/de OR 'clinical study'/de OR 'case control study'/de OR 'family study'/de OR 'longitudinal study'/de OR 'retrospective study'/de OR 'prospective study'/de OR 'comparative study'/de OR 'cohort analysis'/de OR ((cohort NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('case control' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('follow up' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (observational NEAR/1 (study OR studies)) OR ((epidemiologic NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('cross sectional' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti)	8 3 5 2 9 7 1
# 8	'case control study'/de OR 'comparative study'/exp OR 'control group'/de OR 'controlled study'/de OR 'controlled clinical trial'/de OR 'crossover procedure'/de OR 'double blind procedure'/de OR 'phase 2 clinical trial'/de OR 'phase 3 clinical trial'/de OR 'phase 4 clinical trial'/de OR 'pretest posttest design'/de OR 'pretest posttest control group design'/de OR 'quasi	1 5 3 0 1

	experimental study'/de OR 'single blind procedure'/de OR 'triple blind procedure'/de OR (((control OR controlled) NEAR/6 trial):ti,ab,kw) OR (((control OR controlled) NEAR/6 (study OR studies)):ti,ab,kw) OR (((control OR controlled) NEAR/1 active):ti,ab,kw) OR 'open label*':ti,ab,kw OR (((double OR two OR three OR multi OR trial) NEAR/1 (arm OR arms)):ti,ab,kw) OR ((allocat* NEAR/10 (arm OR arms)):ti,ab,kw) OR placebo*:ti,ab,kw OR 'sham-control*':ti,ab,kw OR (((single OR double OR triple OR assessor) NEAR/1 (blind* OR masked)):ti,ab,kw) OR nonrandom*:ti,ab,kw OR 'non-random*':ti,ab,kw OR 'quasi-experiment*':ti,ab,kw OR crossover:ti,ab,kw OR 'cross over':ti,ab,kw OR 'parallel group*':ti,ab,kw OR 'factorial trial':ti,ab,kw OR ((phase NEAR/5 (study OR trial)):ti,ab,kw) OR ((case* NEAR/6 (matched OR control*)):ti,ab,kw) OR ((match* NEAR/6 (pair OR pairs OR cohort* OR control* OR group* OR healthy OR age OR sex OR gender OR patient* OR subject* OR participant*)):ti,ab,kw) OR ((propensity NEAR/6 (scor* OR match*)):ti,ab,kw) OR versus:ti OR vs:ti OR compar*:ti OR ((compar* NEAR/1 study):ti,ab,kw) OR (('major clinical study'/de OR 'clinical study'/de OR 'cohort analysis'/de OR 'observational study'/de OR 'cross-sectional study'/de OR 'multicenter study'/de OR 'correlational study'/de OR 'follow up'/de OR cohort*:ti,ab,kw OR 'follow up':ti,ab,kw OR followup:ti,ab,kw OR longitudinal*:ti,ab,kw OR prospective*:ti,ab,kw OR retrospective*:ti,ab,kw OR observational*:ti,ab,kw OR 'cross sectional*':ti,ab,kw OR cross?ectional*:ti,ab,kw OR multicent*:ti,ab,kw OR 'multi-cent*':ti,ab,kw OR consecutive*:ti,ab,kw) AND (group:ti,ab,kw OR groups:ti,ab,kw OR subgroup*:ti,ab,kw OR versus:ti,ab,kw OR vs:ti,ab,kw OR compar*:ti,ab,kw OR 'odds ratio*':ab OR 'relative odds':ab OR 'risk ratio*':ab OR 'relative risk*':ab OR 'rate ratio':ab OR aor:ab OR arr:ab OR rrr:ab OR (('or' OR 'rr') NEAR/6 ci):ab)))	4 9 0
# 9	#4 AND #5 - SR	7 4
# 1 0	#4 AND #6 NOT #9 - RCT	2 8 4
# 1 1	#4 AND (#7 OR #8) NOT (#9 OR #10) - observationeel	4 2 7
# 1 2	#9 OR #10 OR #11	7 8 5

Ovid/Medline

#	Searches	R e s u l t s
1	((exp Hodgkin Disease/ or hodgkin*.ti,ab,kf. or ((lymphogranuloma* or granulomatos*) adj3 malign*).ti,ab,kf. or lymphogranulomatos*.ti,ab,kf. or 'reed sternberg'.ti,ab,kf. or exp Lymphoma, Large B-Cell, Diffuse/ or dlblcl.ti,ab,kf. or (('large b cell' or 'diffuse large cell' or immunoblast* or plasmablast* or centroblast* or 'double hit' or 'double expressor' or histiocytic)	5 3 8 1 3

	adj3 lymphoma*).ti,ab,kf.) and (exp Survival/ or Survivors/ or exp Cancer Survivors/ or exp Survivorship/ or surviv*.ti,ab,kf. or remission.ti,ab,kf. or caya.ti,ab,kf. or ((late or long) adj3 (effect* or risk* or sequelae*)).ti,ab,kf. or ((after or following) adj3 hl).ti,ab,kf. or exp Radiotherapy/ or exp Radiation Injuries/ or exp Radiation Exposure/ or radiotherap*.ti,ab,kf. or radiotreatment*.ti,ab,kf. or radiat*.ti,ab,kf. or irradiat*.ti,ab,kf. or sbrrt.ti,ab,kf. or sabrrt.ti,ab,kf. or inrt.ti,ab,kf. or isrrt.ti,ab,kf. or imrrt.ti,ab,kf. or vmat.ti,ab,kf. or chemoradi*.ti,ab,kf. or 'chemo radi*.ti,ab,kf. or radiosurg*.ti,ab,kf. or 'radi* surg*.ti,ab,kf. or (volumetric adj3 modulat* adj3 arc).ti,ab,kf. or ((radio* or roentgen or rontgen or 'x ray') adj3 (therap* or treatment*)).ti,ab,kf. or ((proton or photon) adj3 (therap* or beam or irradiat* or recoil or radiat* or radio*)).ti,ab,kf. or (bucky adj3 (ray or radi* or therap* or treatment*)).ti,ab,kf. or exp Neoadjuvant Therapy/ or exp Chemoradiotherapy/ or exp Chemotherapy, Adjuvant/ or exp Consolidation Chemotherapy/ or exp Induction Chemotherapy/ or exp Maintenance Chemotherapy/ or exp Antineoplastic Combined Chemotherapy Protocols/ or chemo.ti,ab,kf. or 'chemotherap*.ti,ab,kf. or chemoimmuno*.ti,ab,kf. or exp Cytostatic Agents/ or 'cytostatic*.ti,ab,kf. or exp Anthracyclines/ or anthracyclin*.ti,ab,kf. or exp Antineoplastic Agents, Alkylating/ or alkylat*.ti,ab,kf. or exp Doxorubicin/ or 'doxorubicin*.ti,ab,kf. or adriamycin*.ti,ab,kf. or doxil*.ti,ab,kf. or exp Mitoxantrone/ or 'mitoxantron*.ti,ab,kf. or novantron*.ti,ab,kf. or exp Epirubicin/ or 'epirubicin*.ti,ab,kf. or exp Procarbazine/ or 'procarbazin*.ti,ab,kf. or natulan.ti,ab,kf.)) or ((after or following) adj3 (hodgkin* or lymphoma* or dlblcl)).ti,ab,kf.	
2	((angiocardi* or cardiac or cardio* or coronary or endocard* or heart or intracardi* or myocard* or pericard*) adj3 (screen* or monitor* or surveillanc* or imag*).ti,ab,kf. or ((exp Tomography, X-Ray Computed/ or 'cat scan'.ti,ab,kf. or (compute* adj3 tomograph*).ti,ab,kf. or ct.ti,ab,kf. or cts.ti,ab,kf. or exp magnetic resonance imaging/ or ('magnetic resonance' and (image or images or imaging)).ti,ab,kf. or mri.ti,ab,kf. or mris.ti,ab,kf. or nmr.ti,ab,kf. or mra.ti,ab,kf. or mras.ti,ab,kf. or zeugmatograph*.ti,ab,kf. or 'mr tomography'.ti,ab,kf. or 'mr tomographies'.ti,ab,kf. or 'mr tomographic'.ti,ab,kf. or 'mr imag*.ti,ab,kf. or 'proton spin'.ti,ab,kf. or ((magneti* or 'chemical shift') and imaging).ti,ab,kf. or fmri.ti,ab,kf. or fmrri.ti,ab,kf. or rsfmri.ti,ab,kf. or exp Diagnostic Imaging/ or exp Tomography, Emission-Computed, Single-Photon/ or ('single photon emission' adj3 (tomograph* or ct)).ti,ab,kf. or spect.ti,ab,kf.)) and (exp Cardiovascular Diseases/ or cardiotox*.ti,ab,kf. or cardiopath*.ti,ab,kf. or cardiomyopath*.ti,ab,kf. or ((angiocardi* or cardi* or coronary or diastolic or endocard* or heart* or intracard* or myocard* or pericard* or systolic or valve* or valvular or ventricle) adj3 (abnormal* or anomal* or arrest* or arrhyth* or atherosclero* or calcificat* or complicat* or damage* or decompensat* or deficien* or degenerat* or disease* or disorder* or disturb* or dysfunction* or fail* or impair* or incompeten* or injur* or insufficien* or infarct* or obstruct* or occlud* or occlus* or risk* or scleros* or stenosis* or symptom* or toxic*)).ti,ab,kf. or ((cardio* or cardiac or myocard*) adj3 (event* or effect* or death* or mortalit* or morbidit* or sequel*)).ti,ab,kf.))	7 1 7 9 9 1
3	(1 and 2) not (comment/ or editorial/ or letter/) not ((exp animals/ or exp models, animal/) not humans/)	9 9 6

4	limit 3 to yr="2010 -Current"	5 1 0
5	meta-analysis/ or meta-analysis as topic/ or (metaanaly* or meta-analy* or metanaly*).ti,ab,kf. or systematic review/ or cochrane.jw. or (prisma or prospero).ti,ab,kf. or ((systemati* or scoping or umbrella or "structured literature") adj3 (review* or overview*).ti,ab,kf. or (systemic* adj1 review*).ti,ab,kf. or ((systemati* or literature or database* or data-base*) adj10 search*).ti,ab,kf. or ((structured or comprehensive* or systemic*) adj3 search*).ti,ab,kf. or ((literature adj3 review*) and (search* or database* or data-base*).ti,ab,kf. or (("data extraction" or "data source*") and "study selection").ti,ab,kf. or ("search strategy" and "selection criteria").ti,ab,kf. or ("data source*" and "data synthesis").ti,ab,kf. or (medline or pubmed or embase or cochrane).ab. or ((critical or rapid) adj2 (review* or overview* or synthes*).ti. or (((critical* or rapid*) adj3 (review* or overview* or synthes*)) and (search* or database* or data-base*).ab. or (metasynthes* or meta-synthes*).ti,ab,kf.	7 6 6 5 0 1
6	exp clinical trial/ or randomized controlled trial/ or exp clinical trials as topic/ or randomized controlled trials as topic/ or Random Allocation/ or Double-Blind Method/ or Single-Blind Method/ or (clinical trial, phase i or clinical trial, phase ii or clinical trial, phase iii or clinical trial, phase iv or controlled clinical trial or randomized controlled trial or multicenter study or clinical trial).pt. or random*.ti,ab. or (clinic* adj trial*).tw. or ((singl* or doubl* or treb* or tripl*) adj (blind\$3 or mask\$3)).tw. or Placebos/ or placebo*.tw.	2 7 6 2 2 6 3
7	Epidemiologic studies/ or case control studies/ or exp cohort studies/ or Controlled Before-After Studies/ or Case control.tw. or cohort.tw. or Cohort analy\$.tw. or (Follow up adj (study or studies)).tw. or (observational adj (study or studies)).tw. or Longitudinal.tw. or Retrospective*.tw. or prospective*.tw. or consecutive*.tw. or Cross sectional.tw. or Cross-sectional studies/ or historically controlled study/ or interrupted time series analysis/ [Onder exp cohort studies vallen ook longitudinale, prospectieve en retrospectieve studies]	4 7 9 7 9 9 2
8	Case-control Studies/ or clinical trial, phase ii/ or clinical trial, phase iii/ or clinical trial, phase iv/ or comparative study/ or control groups/ or controlled before-after studies/ or controlled clinical trial/ or double-blind method/ or historically controlled study/ or matched-pair analysis/ or single-blind method/ or (((control or controlled) adj6 (study or studies or trial)) or (compar* adj (study or studies)) or ((control or controlled) adj1 active) or "open label*" or ((double or two or three or multi or trial) adj (arm or arms)) or (allocat* adj10 (arm or arms)) or placebo* or "sham-control*" or ((single or double or triple or assessor) adj1 (blind* or masked)) or nonrandom* or "non-random*" or "quasi-experiment*" or "parallel group*" or "factorial trial" or "pretest posttest" or (phase adj5 (study or trial)) or (case* adj6 (matched or control*)) or (match* adj6 (pair or pairs or cohort* or control* or group* or healthy or age or sex or gender or patient* or subject* or participant*)) or (propensity adj6 (scor* or match*))).ti,ab,kf. or (confounding adj6 adjust*).ti,ab. or (versus or vs or compar*).ti. or ((exp cohort studies/ or epidemiologic studies/ or multicenter study/ or observational study/ or seroepidemiologic studies/ or (cohort* or 'follow up' or followup or longitudinal* or prospective* or retrospective* or observational* or multicent* or 'multi-cent*' or consecutive*).ti,ab,kf.) and ((group or groups or subgroup*	5 7 5 7 1 2 7

	or versus or vs or compar*).ti,ab,kf. or ('odds ratio*' or 'relative odds' or 'risk ratio*' or 'relative risk*' or aor or arr or rrr).ab. or ("OR" or "RR") adj6 CI).ab.))	
9	4 and 5 - SR	8
1 0	(4 and 6) not 9 - RCT	4 9
1 1	(4 and (7 or 8)) not (9 or 10) - observatieel	1 1 2
1 2	9 or 10 or 11	1 6 9

Module 2.3 – Behandeling van hart- en vaatziekten

Uitgangsvraag

Hoe dienen (de risicofactoren van) hart- en vaatziekten na hodgkinlymfoom en diffuus grootcellig B-cellymfoom te worden behandeld?

De uitgangsvraag omvat de volgende deelvragen:

- Welke farmaceutische interventies zijn zinvol bij overlevers van hodgkinlymfoom of diffuus grootcellig B-cellymfoom met een asymptomatisch verminderde hartfunctie die werd opgemerkt bij screening?
- Welke ingrepen zijn zinvol bij overlevers van hodgkinlymfoom of diffuus grootcellig B-cellymfoom die aortakleplijden ontwikkelden na radiotherapie?

Introduction (English)

Heart failure and valvular disease are both important complications in long-term survivors of Hodgkin-lymphoma and diffuse large B-cell lymphoma. Heart failure is usually detected either during screening with echocardiography or due to signs and/or symptoms suggestive of heart failure. Survivors with a reduced heart function, as shown on echocardiography, are treated with ACE inhibitors or beta-blockers. In those with symptomatic heart failure, adding MRA and SGLT2-inhibitors is advised in the heart failure guidelines. Currently, it is unknown whether these medications are advantageous as treatments in patients with asymptomatic reduced heart function regarding modifying long term risk of cardiovascular morbidity and mortality (i.e. preventing symptomatic heart failure). Typically, cancer survivors have been excluded from landmark heart failure intervention trials. The evidence obtained from these trials has been extrapolated to cancer survivors with heart failure. It is unknown whether the current cardiology heart failure guidelines are applicable to cancer survivors. Furthermore, survivors who previously received radiotherapy to the chest may develop valvular disease. The treatment of valvular disease in this specific population is different from survivors who did not receive radiation. In patients who received radiotherapy, mortality is higher after procedures to treat aortic valve stenosis than for patients who did not receive radiotherapy. It is currently unknown which aortic valve replacement procedure could reduce unfavorable outcomes in patients who received radiotherapy.

Search and select

- A systematic review of the literature was performed to answer the following question(s):
- What are the (un)beneficial effects of ACE inhibitors or beta-blockers as treatments for asymptomatic heart dysfunction and/or heart failure on the survival and hospitalization (due to heart failure) in survivors of Hodgkin-lymphoma or diffuse large B-cell lymphoma compared to placebo?
 - What are the (un)beneficial effects of a transcatheter aortic valve replacement on mortality, length of hospital stay, and burden of disease in survivors of Hodgkin-lymphoma or diffuse large B-cell lymphoma with aortic valve disease who previously received radiotherapy?

Table 1. PICOs

Question 1	
Patients	Survivors of Hodgkin-lymphoma or Diffuse Large B-Cell Lymphoma with reduced heart function and/or heart failure
Intervention	ACE inhibitors, beta-blockers
Control	Placebo

Outcomes	Survival, hospitalization due to heart failure
Other selection criteria	Study design: systematic reviews and randomized controlled trials Timing: Treatment (instead of prevention)
Question 2	
Patients	Survivors of Hodgkin-lymphoma or Diffuse Large B-Cell Lymphoma with aortic valve disease after radiation therapy
Intervention	Transcatheter aortic valve replacement
Control	Surgical aortic valve replacement
Outcomes	Mortality, length of hospital stay, burden of disease
Other selection criteria	Study design: systematic reviews and randomized controlled trials

Relevant outcome measures

A priori, the guideline panel did not define the outcome measures listed above but used the definitions used in the studies.

5

PICO 1:

The guideline panel considered survival as a **critical** outcome measure for decision making; and hospitalization due to heart failure as an **important** outcome measure for decision making.

10

PICO 2:

The guideline panel considered mortality as a **critical** outcome measure for decision making; and length of hospital stay and burden of disease as **important** outcome measures for decision making.

15

Search and select (Methods)

PICO 1:

The databases Medline (via OVID) and Embase (via Embase.com) were searched with relevant search terms from 2010 until the 24th of September, 2024. The detailed search strategy is listed under the tab 'Literature search strategy'. The systematic literature search resulted in 64 hits. Studies were selected based on the following criteria: Patients were survivors of Hodgkin-lymphoma or diffuse large B-cell lymphoma, ACE inhibitors or beta-blockers were the intervention, the intervention was provided as treatment for heart failure (studies investigating whether these drugs were effective in preventing cardiac dysfunction and/or heart failure were excluded), the comparator was a placebo, at least one of the outcomes of interest was reported, and the study was a randomized controlled trial or a systematic review of randomized trials. Childhood cancer survivors were excluded. Initially, 33 studies were selected based on title and abstract screening. After reading the full text, all studies were excluded (see the exclusion table under the tab 'Evidence tabellen'), and no studies could be included.

30

PICO 2:

The databases Medline (via OVID) and Embase (via Embase.com) were searched with relevant search terms from 2010 until the 24th of September, 2024. The detailed search strategy is listed under the tab 'Literature search strategy'. The systematic literature search resulted in 47 hits. Studies were selected based on the following criteria: Patients were survivors of Hodgkin-lymphoma or diffuse large B-cell lymphoma, patients had prior radiotherapy, patients had aortic valve disease, transcatheter aortic valve replacement was

35

the intervention, the comparator was open aortic valve replacement, at least one of the outcomes of interest was reported, and the study was a randomized controlled trial or a systematic review of randomized trials. Initially, 10 studies were selected based on title and abstract screening. After reading the full text, all studies were excluded (see the exclusion table under the tab 'Evidence tabellen'), and no studies could be included.

Summary of literature

Description of studies

No studies fulfilling the selection criteria could be included.

Results

No studies fulfilling the selection criteria could be included.

Summary of Findings

No studies fulfilling the selection criteria could be included (see tables 2 and 3).

Table 2. Summary of findings PICO 1 (ACE inhibitors / beta-blockers vs. placebo)

Outcome	Study results and measurements	Absolute effect estimates		Certainty of the Evidence (Quality of evidence)	Conclusions
		Placebo	ACE inhibitors / beta-blockers		
Survival (critical)	-	-	-	No GRADE (no evidence was found)	No evidence was found regarding the effect of ACE inhibitors or beta-blockers when compared with placebo in patients surviving Hodgkin lymphoma or DLBCL with heart failure.
Hospitalization due to heart failure (important)	-	-	-	No GRADE (no evidence was found)	No evidence was found regarding the effect of ACE inhibitors or beta-blockers when compared with placebo in patients surviving Hodgkin lymphoma or DLBCL with heart failure.

Table 3. Summary of findings PICO 2 (transcatheter aortic valve replacement vs. surgical aortic valve replacement)

Outcome	Study results and measurements	Absolute effect estimates		Certainty of the Evidence (Quality of evidence)	Conclusions
		Surgical aortic valve replacement	Transcatheter aortic valve replacement		
Mortality (critical)	-	-	-	No GRADE (no evidence was found)	No evidence was found regarding the effect of transcatheter aortic valve replacement when compared with surgical aortic valve replacement in patients surviving Hodgkin lymphoma or DLBCL with aortic valve disease after radiation therapy.
Length of hospital stay (important)	-	-	-	No GRADE (no evidence was found)	No evidence was found regarding the effect of transcatheter aortic valve

				replacement when compared with surgical aortic valve replacement in patients surviving Hodgkin lymphoma or DLBCL with aortic valve disease after radiation therapy.
Burden of disease (important)	-	-	No GRADE (no evidence was found)	No evidence was found regarding the effect of transcatheter aortic valve replacement when compared with surgical aortic valve replacement in patients surviving Hodgkin lymphoma or DLBCL with aortic valve disease after radiation therapy.

Overwegingen – van bewijs naar aanbeveling (NL)

Balans tussen gewenste en ongewenste effecten

5 Er kon geen literatuur worden gevonden die relevant bleek te zijn volgens de PICO's en selectiecriteria met name door een gebrek aan gerandomiseerd onderzoek. Hierdoor zijn er vanuit de wetenschappelijke literatuur geen concrete literatuurconclusies te trekken om de in deze richtlijnmodule gestelde interventievragen te beantwoorden voor specifiek de patiënten die hodgkinlymfoom of diffuus grootcellig B-cellymfoom (DLBCL) overleven en hartfalen of kleplijden ontwikkelen ten gevolge van een eerdere behandeling.

10

Voor de vraag over hartfalen werden er gerandomiseerde studies geïdentificeerd die de preventieve werking van medicatie onderzochten door deze concomitant met een chemokuur voor te schrijven (Austin, 2024; Bosch, 2013; Cardinale, 2018; Georgakopoulos, 2010; Gupta, 2018; Henriksen 2023; Henriksen 2024; Jhorawat, 2016). Door het preventieve karakter en het gebruik van steekproeven met grotendeels andere tumorsoorten zijn deze studies niet bruikbaar om vanuit de wetenschappelijke literatuur richting te geven voor aanbevelingen in deze richtlijnmodule voor overlevers van hodgkinlymfoom of DLBCL waar hartfalen werd ontdekt tijdens screening. Er zijn geen studies die verheldering geven over de mogelijke gunstige effecten van medicamenteuze interventies bij asymptomatische patiënten met een LV dysfunctie welke aan het licht is gekomen bij screening. De werkgroep verwacht echter dat hartfalen als laat effect van de behandeling voor hodgkinlymfoom of DLBCL voor de overlevers van hodgkinlymfoom of DLBCL overeenkomt met patiënten die wegens andere redenen (a)symptomatisch hartfalen hebben ten gevolge van andere oorzaken waarbij er een myocardiale dysfunctie is. Het advies zou daarom ook zijn om hodgkinlymfoom en DLBCL overlevers te behandelen conform deze richtlijnen.

15

20

25

30

Met betrekking tot kleplijden zijn er meerdere studies die belangrijke verschillend rapporteren in uitkomst tussen SAVR en TAVR, echter is er geen literatuur beschikbaar waarbij dit in een gerandomiseerde studie werd onderzocht. Daarom kan bewijs van buiten de PICO, zoals gedefinieerd in deze richtlijnmodule, mogelijk het beschouwen waard zijn. Hoewel we dergelijke studies kritisch kunnen beschouwen is er niet systematisch naar gezocht en zijn ze niet beoordeeld op kwaliteit (risk of bias) en zekerheid van bewijs (GRADE) in deze richtlijnmodule.

35

Belzile-Dugas (2023) besprak in een narratieve review een viertal observationele studies over chirurgische aortaklepvervangings (SAVR) vs. transkatheter aortaklepvervangings (TAVR) in een populatie die in het verleden radiotherapie op de borst ontving, maar die breder includeerden dan enkel patiënten met hodgkinlymfoom of DLBCL. Er lijken geen aanwijzingen te zijn dat

Belzile-Dugas (2023) systematisch heeft gezocht en geselecteerd, waardoor we niet zeker zijn of de *body of evidence* redelijkerwijs compleet is qua studies en data op uitkomstmaten. Ook werden de gebruikte studies niet door Belzile-Dugas (2023) beoordeeld op het risico op vertekening of beoordeeld met GRADE. De auteurs concludeerden echter op basis van de vier studies dat er een trend is naar een betere overleving en minder complicaties voor TAVR ten opzichte van SAVR (Belzile-Dugas, 2023). Hoewel alle aangehaalde individuele studies proberen te corrigeren voor confounding, blijft er een reëel risico bestaan op (residual) confounding. Dit wordt ook bediscussieerd door de auteurs van de individuele studies (Elbadawi, 2020; Nauffal, 2021; Yazdchi, 2021; Zhang, 2019) die werden aangehaald in de narratieve review (Belzile-Dugas, 2023). Zo kan SAVR in kleinere ziekenhuizen zijn uitgevoerd met een lager volume (Elbadawi, 2020), was data over de kwetsbaarheid van patiënten niet beschikbaar (Nauffal, 2021), bestond de TAVR-steekproef uit een meer hedendaags cohort t.o.v. de SAVR-steekproef (Yazdchi, 2021) en was er geen data beschikbaar over het kankertype en/of -stadium van patiënten (Nauffal, 2021; Yazdchi, 2021) en de bestralingsdosis (Elbadawi, 2020; Nauffal, 2021; Yazdchi, 2021; Zhang, 2019). We kunnen daarom niet zomaar veronderstellen dat de conclusie van de narratieve review (Belzile-Dugas, 223) overtuigend is.

Nog indirecter zijn studies die uitkomsten in bestraalde vs. niet-bestraalde populaties vergelijken die TAVR of SAVR ondergingen voor aortastenose. Hier vindt geen directe vergelijking tussen TAVR en SAVR plaats, maar worden uitkomsten van één van beide procedures in verschillende populaties met elkaar vergeleken met opvallende verschillen.

Een systematische review (Yasmin, 2024) zocht tot maart 2024 in verschillende databases naar literatuur over de uitkomsten van TAVR bij patiënten met aortaklepstenose die al dan niet een eerdere bestralingstherapie hadden ondergaan in de borstregio (d.w.z. bestraald vs. niet-bestraald). Zes observationele studies werden geïnccludeerd en beoordeeld met de Newcastle-Ottawa Scale (Yasmin, 2024). Door de observationele opzet kunnen prognostische factoren binnen de groepen patiënten die wel of geen radiotherapie hebben ontvangen van elkaar verschillen (bijvoorbeeld in leeftijd, geslacht en [type] comorbiditeit) en voor vertekening van het geobserveerde effect zorgen. Hoewel de auteurs schrijven dat de geïnccludeerde studies van robuuste kwaliteit zijn (Yasmin, 2024), lijken niet alle studies voor confounding te corrigeren. Zelfs in één van de studies, die propensity score matching toepaste, bediscussieerden de auteurs (Kherallah, 2021) dat er nog belangrijke verschillen tussen de gematchte bestraalde en niet-bestraalde groepen bleven bestaan. Ook gaven deze auteurs aan dat niet alle relevante covariaten werden gebruikt in de propensity matching, ondanks het gebruik van een groot aantal covariaten, en dat deelnemers met borstkanker en hodgkinlymfoom in de jaren 1980 en 1990 werden bestraald met grotere velden en hogere dosis dan vandaag de dag gebruikelijk is (Kherallah, 2021). Eén van de grotere studies in de meta-analyse van Yasmin (2024) lijkt geen enkele correctie voor confounding toe te passen (Gajanana, 2019) en daarnaast lijken ook de niet-gematchte data uit Mohanty (2022) in deze meta-analyses te zijn gebruikt. Hoewel de auteurs van de systematische review concludeerden dat de uitkomsten van TAVR (d.w.z. sterfte door elke oorzaak tot 30 dagen en tot 1 jaar, veiligheid en efficacy) in een bestraalde groep patiënten overeenkomen met een niet-bestraalde groep (Yasmin, 2024), moet in acht worden genomen dat er een grote kans op (residual) confounding aanwezig is.

Een observationele studie van Donnellan (2017) vergeleek de uitkomsten van SAVR in een groep mediastinaal bestraalde patiënten met een maligniteit in de voorgeschiedenis (n=172) met een gematchte groep patiënten zonder een maligniteit of borst/mediastinale bestraling in de voorgeschiedenis (n=172). Matching werd uitgevoerd op een viertal karakteristieken: leeftijd, geslacht, type en timing van de aortaklepvervanging, en aortaklep oppervlakte.

Ondanks de matching bleven er verschillen tussen de groepen bestaan (bijv. calcificatie in de aorta, piek en gemiddelde aortaklep gradiënten, linkerventrikel slagvolume index, coronairlijden in drie vaten (Donnellan, 2017)). De auteurs bediscussiëren daarnaast dat zij de groepen niet voor alle baseline comorbiditeiten hebben kunnen matchen en dat de resultaten niet gegeneraliseerd kunnen worden naar patiënten die gelokaliseerde, moderne radiotherapeutische protocollen ondergaan (Donnellan, 2017). Er werd echter geconcludeerd dat patiënten die SAVR ondergingen en eerder werden bestraald een aanzienlijke slechtere overleving hadden dan de controlegroep (Donnellan, 2017), maar ook hier is deze conclusie niet overtuigend door de grote kans op (residual) confounding. Bovenstaande studie lijken een trend aan te tonen dat patiënten die bestraald zijn geweest in het verleden met daardoor een ernstige aortaklepstenose een minder goede uitkomst hebben na een SAVR ten opzichte van patiënten met een ernstige aortaklepstenose die niet bestraald zijn geweest, terwijl dit verschil in uitkomst tussen deze twee patiëntgroepen niet werd gerapporteerd na een SAVR. Complicaties na een SAVR waren ook niet verschillend tussen de patiëntengroepen.

Kwaliteit van bewijs

De eerdergenoemde studies werden niet in deze richtlijn formeel beoordeeld op kwaliteit (risico op bias) en het vertrouwen in het bewijs (GRADE). De studies zijn daarnaast indirect ten opzichte van de in deze richtlijn opgestelde PICO's door de populatie breder te trekken of de uitkomsten van een interventie in verschillende populaties te vergelijken (in plaats van verschillende interventies in één en dezelfde populatie). Door de observationele opzet blijft er een groot risico op vertekening van het geobserveerde effect in onbekende richting en grootte, ook al wordt er getracht te corrigeren voor confounding in de primaire studies.

Kostenaspecten

Er is op basis van de huidige aanbeveling geen verandering in het behandeladvies van patiënten met symptomatisch hartfalen. Hierbij is er dus ten opzichte van de huidige situatie geen verandering in kosten. Met betrekking tot kleplijden lijkt er een indicatie te zijn dat een TAVR betere uitkomsten geeft dan een SAVR, hetgeen daarmee mogelijk tot een kostenbesparing kan lijden.

Gelijkheid ((health) equity/equitable)

De interventie leidt niet tot een verschil in gezondheidsgelijkheid

Aanvaardbaarheid

Ethische aanvaardbaarheid

De interventie lijkt aanvaardbaar: er is met betrekking tot hartfalen geen verschil ten opzichte van de huidige situatie. Met betrekking tot kleplijden lijkt behandeling middels een TAVR betere uitkomsten te hebben.

Haalbaarheid

De beschreven interventies zijn haalbaar: ten opzichte van hartfalen is er geen verschil met de huidige situatie. En gezien de verwachte relatief kleine groep patiënten die in aanmerking komt voor een klepvervanging door mediastinale radiotherapie zal er geen verschil in haalbaarheid zijn.

Aanbeveling(en)

Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de interventies

De aanbeveling is in lijn met de richtlijn hartfalen van de Nederlandse Vereniging voor Cardiologie

5

Behandeling starten moet in overleg met patiënt aangezien er vooralsnog geen bewijs is dat dit de lange termijn uitkomsten gunstig beïnvloed.

10

Voor het type klepinterventie na radiotherapie op de borst is geen gerandomiseerde studie die een directe vergelijking heeft verricht. Op basis van observationele studies waar deels statische correcties zijn verricht t.b.v. vergelijkbaarheid van groepen komt naar voren dat de uitkomst na een SAVR slechter is na radiotherapie in vergelijking met patiënten die geen bestraling hebben gehad. Dit verschil wordt niet gevonden bij TAVR.

15

Eindoordeel:

1, 2 en 5 Sterke aanbeveling voor.

3 en 4 Zwakke aanbeveling voor.

Start standaard hartfalen therapie bij symptomatische cardiale dysfunctie ten gevolge van chemotherapie en/of radiotherapie bij overlevers van HL of DLBCL conform de [NHG-standaard Hartfalen](#).

Start standaard therapie bij asymptomatische cardiale dysfunctie LVEF <40%.

Overweeg de behandeling voor asymptomatische cardiale dysfunctie LVEF 40-50%.

Overweeg bij patiënten met een ernstige aortaklepstenose die in het verleden radiotherapie op de borst hebben gehad een percutane klepvervanging indien dit technisch mogelijk is

Geef de volgende algemene adviezen:

- Leefstijladviezen: niet roken, voldoende bewegen, goed voedingspatroon (o.a. weinig verzadigde vetten), overgewicht voorkomen
- Voor behandelend arts: schat het 10-jaarsrisico op sterfte aan hart- en vaatziekten bijvoorbeeld met behulp van: U-prevent en houdt hierbij rekening met het feit dat deze risicocalculator vermoedelijk het risico onderschat
- Therapie-advies: conform de algemene bevolking, zie [NHG-standaard cardiovasculair risicomanagement](#) (benader het individuele risico bijvoorbeeld als een diabetes of reumapatiënt).

20

Kennisvragen

Tijdens de ontwikkeling van deze module is gebleken dat er binnen deze module nog te weinig bewijs is voor de onderbouwing van de aanbeveling en dus kennisvragen bestaan. De werkgroep meent dat (vervolg)onderzoek wenselijk is om in de toekomst een duidelijker antwoord te kunnen geven op vragen uit de praktijk.

5

Kennisvragen:

1. What are the (un)beneficial effects of ACE inhibitors or beta-blockers as treatments for asymptomatic cardiac dysfunction on the survival and hospitalization (due to heart failure) in survivors of Hodgkin-lymphoma or diffuse large B-cell lymphoma compared to placebo and/or watchfull waiting?

10

2. What are the (un)beneficial effects of a transcatheter aortic valve replacement on mortality, length of hospital stay, and burden of disease in survivors of Hodgkin-lymphoma or diffuse large B-cell lymphoma with aortic valve disease who previously received radiotherapy?

15

Toelichting:

Hartfalen en kleplijden zijn beiden belangrijke complicaties die na lange tijd optreden bij patiënten die hodgkinlymfoom of diffuus grootcellig B-cellymfoom overleven. Het is daarom belangrijk te weten welke behandelingen een (on)gunstig effect hebben op het moment dat (asymptomatisch) hartfalen en kleplijden wordt geconstateerd.

20

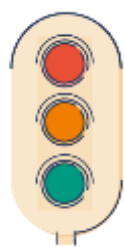
Verkeerslicht en (de-)implementatietabel

Toelichting

Met het verkeerslicht worden aanbevelingen gecategoriseerd op basis van formulering en bewijskracht. Als eindproduct wordt bij richtlijnmodules met een sterk geformuleerde en voldoende onderbouwde aanbeveling een implementatietabel opgeleverd. Hierin wordt onder andere opgenomen:

- Een beschrijving van het knelpunt om de module uit te werken of herzien;
- De te verwachten belemmerende en bevorderende factoren voor implementatie;
- Welke partijen van belang zijn bij toepassen van de aanbeveling in de praktijk;
- Een inschatting van de implementatietermijn.

Verkeerslichtanalyse



- **ROOD** = sterk geformuleerde aanbeveling om iets niet te doen, met een GRADE high of moderate
- **ORANJE** = zwak geformuleerde aanbeveling; mogelijk kennishiaat
- **GROEN** = sterk geformuleerde aanbeveling om iets wel te doen, met een GRADE high of moderate
- **LICHT ROOD** of **LICHT GROEN** = sterk geformuleerde aanbevelingen met een GRADE low, very low of geen GRADE (*modules waarin geen studies geïnccludeerd konden worden in de literatuursamenvatting of waarin geen literatuursamenvatting werd geschreven zoals modules waarin organisatie van zorg wordt beschreven*)

25

(Sub)aanbeveling	Sterkte van de aanbeveling	Bewijskracht per uitkomstmaat	Verkeerslicht per (sub)aanbeveling
Aanbeveling 1: Start standaard hartfalen therapie bij symptomatische cardiale dysfunctie ten gevolge van chemotherapie en/of radiotherapie bij overlevers van Hodgkin/DLBCL conform richtlijn van de Nederlandse Vereniging voor Cardiologie	X Sterk (doe/ gebruik) ☐ Zwak (overweeg)	Overall bewijskracht ☐ H ☐ M ☐ L ☒ X ☐ VL ☐ NG Range bewijskracht van alle uitkomstmaten ☐ H ☐ M ☒ X ☐ L ☐ VL ☐ NG OF ☐ voor de (sub)uitgangsvraag is geen systematische literatuur analyse uitgevoerd	☐ ROOD: vul tabel A in X LICHT ROOD: vul tabel A in ☐ ORANJE: gebruik tabel B ☐ LICHT GROEN: vul tabel A in ☐ GROEN: vul tabel A in
Aanbeveling 1b Start standaard therapie bij asymptomatische cardiale dysfunctie LVEF <40%.	X Sterk (doe/ gebruik) ☐ Zwak (overweeg)		☐ ROOD: vul tabel A in ☐ LICHT ROOD: vul tabel A in X ORANJE: gebruik tabel B ☐ LICHT GROEN: vul tabel A in ☐ GROEN: vul tabel A in

Aanbeveling 1c Overweeg de behandeling voor asymptomatische cardiale dysfunctie LVEF 40-50% welke d.m.v. screening aan het licht is gekomen in overleg met patiënt	☐ Sterk (doe/ gebruik) X Zwak (overweeg)		☐ ROOD: vul tabel A in ☐ LICHT ROOD: vul tabel A in X ORANJE: gebruik tabel B ☐ LICHT GROEN: vul tabel A in ☐ GROEN: vul tabel A in
Aanbeveling 2: Overweeg bij patiënten met een ernstige aortaklepstenose die in het verleden radiotherapie op de borst hebben gehad een percutane klepvervanging indien dit technisch mogelijk is.	☐ Sterk (doe/ gebruik) X Zwak (overweeg)	Overall bewijskracht ☐ H ☐ M X L ☐ VL ☐ NG Range bewijskracht van alle uitkomstmaten ☐ H ☐ M X L ☐ VL ☐ NG OF ☐ voor de (sub)uitgangsvraag is geen systematische literatuur analyse uitgevoerd	☐ ROOD: vul tabel A in ☐ LICHT ROOD: vul tabel A in X ORANJE: gebruik tabel B ☐ LICHT GROEN: vul tabel A in ☐ GROEN: vul tabel A in

Tabel B: Implementatietabel

Aanbeveling – 1	Op basis van de beschikbare evidentie en ervaring uit de praktijk kon er onvoldoende richting aan de besluitvorming worden gegeven. Om die reden is er geen beschrijving van belemmeringen en kansen voor implementatie van de aanbeveling toegevoegd. Disseminatie van de kennis in deze module verloopt via de standaard route. De module wordt gepubliceerd op de Richtlijndatabase.
------------------------	---

Literatuur

- Austin D, Maier RH, Akhter N, Sayari M, Ogundimu E, Maddox JM, Vahabi S, Humphreys AC, Graham J, Oxenham H, Haney S, Cresti N, Verrill M, Osborne W, Wright KL, Goranova R, Bailey JR, Kalakonda N, Macheta M, Kilner MF, Young ME, Morley NJ, Neelakantan P, Gilbert G, Thomas BK, Graham RJ, Fujisawa T, Mills NL, Hildreth V, Prichard J, Kasim AS, Hancock HC, Plummer C. Preventing Cardiac Damage in Patients Treated for Breast Cancer and Lymphoma: The PROACT Clinical Trial. *JACC CardioOncol*. 2024 Aug 27;6(5):684-696. doi: 10.1016/j.jaccao.2024.07.010. PMID: 39479329; PMCID: PMC11520224.
- 10 Belzile-Dugas E, Fremes SE, Eisenberg MJ. Radiation-Induced Aortic Stenosis: An Update on Treatment Modalities. *JACC Adv*. 2023 Jan 11;2(1):100163. doi: 10.1016/j.jacadv.2022.100163. PMID: 38939030; PMCID: PMC11198354.
- Bosch X, Rovira M, Sitges M, Domènech A, Ortiz-Pérez JT, de Caralt TM, Morales-Ruiz M, Perea RJ, Monzó M, Esteve J. Enalapril and carvedilol for preventing chemotherapy-induced left ventricular systolic dysfunction in patients with malignant hemopathies: the OVERCOME trial (preventiOn of left Ventricular dysfunction with Enalapril and caRvedilol in patients submitted to intensive ChemOtherapy for the treatment of Malignant hEmopathies). *J Am Coll Cardiol*. 2013 Jun 11;61(23):2355-62. doi: 10.1016/j.jacc.2013.02.072. Epub 2013 Apr 10. PMID: 23583763.
- 15
- 20 Cardinale D, Ciceri F, Latini R, Franzosi MG, Sandri MT, Civelli M, Cucchi G, Menatti E, Mangiavacchi M, Cavina R, Barbieri E, Gori S, Colombo A, Curigliano G, Salvatici M, Rizzo A, Ghisoni F, Bianchi A, Falci C, Aquilina M, Rocca A, Monopoli A, Milandri C, Rossetti G, Bregni M, Sicuro M, Malossi A, Nassiacos D, Verusio C, Giordano M, Staszewsky L, Barlera S, Nicolis EB, Magnoli M, Masson S, Cipolla CM; ICOS-ONE Study Investigators. Anthracycline-induced cardiotoxicity: A multicenter randomised trial comparing two strategies for guiding prevention with enalapril: The International CardioOncology Society-one trial. *Eur J Cancer*. 2018 May;94:126-137. doi: 10.1016/j.ejca.2018.02.005. Epub 2018 Mar 20. PMID: 29567630.
- 25
- 30 Donnellan E, Masri A, Johnston DR, Pettersson GB, Rodriguez LL, Popovic ZB, Roselli EE, Smedira NG, Svensson LG, Griffin BP, Desai MY. Long-Term Outcomes of Patients With Mediastinal Radiation-Associated Severe Aortic Stenosis and Subsequent Surgical Aortic Valve Replacement: A Matched Cohort Study. *J Am Heart Assoc*. 2017 May 5;6(5):e005396. doi: 10.1161/JAHA.116.005396. PMID: 28476874; PMCID: PMC5524090.
- 35 Elbadawi A, Albaeni A, Elgendy IY, Ogunbayo GO, Jimenez E, Cornwell L, Chatterjee A, Khalife W, Alkhouli M, Kapadia SR, Jneid H. Transcatheter Versus Surgical Aortic Valve Replacement in Patients With Prior Mediastinal Radiation. *JACC Cardiovasc Interv*. 2020 Nov 23;13(22):2658-2666. doi: 10.1016/j.jcin.2020.08.010. PMID: 33213751.
- Gajanana D, Rogers T, Attaran S, Weintraub WS, Iantorno M, Thourani VH, Buchanan KD, Ben-Dor I, Satler LF, Kolm P, Zhang C, Torguson R, Okubagzi PG, Waksman R. Transcatheter Aortic Valve Replacement in Patients With Symptomatic Severe Aortic Stenosis and Prior External Chest Radiation. *Cardiovasc Revasc Med*. 2019 May;20(5):376-380. doi: 10.1016/j.carrev.2019.02.015. Epub 2019 Feb 14. PMID: 31079816.
- 40
- 45 Georgakopoulos P, Roussou P, Matsakas E, Karavidas A, Anagnostopoulos N, Marinakis T, Galanopoulos A, Georgiakodis F, Zimeras S, Kyriakidis M, Ahimastos A. Cardioprotective effect of metoprolol and enalapril in doxorubicin-treated lymphoma patients: a prospective, parallel-group, randomized, controlled study with 36-month follow-up. *Am J Hematol*. 2010 Nov;85(11):894-6. doi: 10.1002/ajh.21840. PMID: 20872550.
- 50

- Gupta V, Kumar Singh S, Agrawal V, Bali Singh T. Role of ACE inhibitors in anthracycline-induced cardiotoxicity: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Pediatr Blood Cancer*. 2018 Nov;65(11):e27308. doi: 10.1002/pbc.27308. Epub 2018 Jul 15. PMID: 30009543.
- 5 Henriksen P, MacLean M, Atter M, Lewis S, Rodriguez A. High-sensitivity cardiac troponin I-guided combination angiotensin receptor blockade and beta blocker therapy to prevent anthracycline cardiotoxicity: the Cardiac CARE RCT. *NIHR Journals Library*. 2024. PMID: 39259823. DOI: 10.3310/APTU2400
- 10 Henriksen PA, Hall P, MacPherson IR, Joshi SS, Singh T, Maclean M, Lewis S, Rodriguez A, Fletcher A, Everett RJ, Stavert H, Broom A, Eddie L, Primrose L, McVicar H, McKay P, Borley A, Rowntree C, Lord S, Collins G, Radford J, Guppy A, Williams MC, Japp A, Payne JR, Newby DE, Mills NL, Oikonomidou O, Lang NN. Multicenter, Prospective, Randomized Controlled Trial of High-Sensitivity Cardiac Troponin I-Guided Combination Angiotensin Receptor Blockade and Beta-Blocker Therapy to Prevent Anthracycline Cardiotoxicity: The Cardiac CARE Trial. *Circulation*. 2023 Nov 21;148(21):1680-1690. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.123.064274. Epub 2023 Sep 25. PMID: 37746692; PMCID: PMC10655910.
- 15 Jhorawat R, Kumari S, Varma SC, Rohit MK, Narula N, Suri V, Malhotra P, Jain S. Preventive role of carvedilol in adriamycin-induced cardiomyopathy. *Indian J Med Res*. 2016 Nov;144(5):725-729. doi: 10.4103/ijmr.IJMR_1323_14. PMID: 28361826; PMCID: PMC5393084.
- 20 Kherallah RY, Harrison D, Preventza O, Silva GV, Dougherty KG, Coulter SA, Simpson L, Strickman NE, Mortazavi A, Palaskas N, Fish RD, Krajcer Z, Stainback RF, Gomez JCP, Livesay JJ, Coselli JS, Koneru S. Transcatheter aortic valve replacement after chest radiation: A propensity-matched analysis. *Int J Cardiol*. 2021 Apr 15;329:50-55. doi: 10.1016/j.ijcard.2020.12.054. Epub 2020 Dec 24. PMID: 33359282.
- 25 Mohanty BD, Coylewright M, Sequeira AR, Shin D, Liu Y, Li D, Fradley M, Alu MC, Mack MJ, Kapadia SR, Kodali S, Thourani VH, Makkar RR, Leon MB, Malenka D. Characteristics and clinical outcomes in patients with prior chest radiation undergoing TAVR: Observations from PARTNER-2. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2022 May;99(6):1877-1885. doi: 10.1002/ccd.30154. Epub 2022 Mar 15. PMID: 35289473.
- 30 Nauffal V, Bay C, Shah PB, Sobieszczyk PS, Kaneko T, O'Gara P, Nohria A. Short-Term Outcomes of Transcatheter Versus Isolated Surgical Aortic Valve Replacement for Mediastinal Radiation-Associated Severe Aortic Stenosis. *Circ Cardiovasc Interv*. 2021 Feb;14(2):e010009. doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.120.010009. Epub 2021 Feb 5. PMID: 33541102.
- 35 Yasmin F, Moeed A, Alam MT, Virwani V, Khabir Y, Shaikh A, Vyas AV, Alraies MC. Outcomes after transcatheter aortic valve replacement in cancer survivors with prior chest radiation therapy: an updated systematic review and meta-analysis. *Cardiooncology*. 2024 Sep 12;10(1):61. doi: 10.1186/s40959-024-00265-7. PMID: 39267144; PMCID: PMC11391771.
- 40 Yazdchi F, Hirji SA, Nohria A, Percy E, Harloff M, Malarczyk A, Newell P, Kerolos MB, McGurk S, Shekar P, Shah P, Kaneko T. Transcatheter Compared With Surgical Aortic Valve Replacement in Patients With Previous Chest-Directed Radiation Therapy. *JACC CardioOncol*. 2021 Sep 21;3(3):397-407. doi: 10.1016/j.jaccao.2021.07.005. PMID: 34604800; PMCID: PMC8463724.
- 45 Zhang D, Guo W, Al-Hijji MA, El Sabbagh A, Lewis BR, Greason K, Sandhu GS, Eleid MF, Holmes DR, Herrmann J. Outcomes of Patients With Severe Symptomatic Aortic Valve Stenosis After Chest Radiation: Transcatheter Versus Surgical Aortic Valve Replacement. *J Am Heart Assoc*. 2019 May 21;8(10):e012110. doi: 10.1161/JAHA.119.012110. PMID: 31124737; PMCID: PMC6585322.
- 50

Bijlagen bij module Behandeling van hart- en vaatziekten

Risk of Bias tables

Niet van toepassing.

5

Table of excluded studies

PICO 1:

Reference	Reason for exclusion
Abdel-Rahman O, Alorabi M. Use of angiotensin-converting enzyme inhibitors in the prophylaxis of anthracycline or trastuzumab-related cardiac dysfunction: preclinical and clinical considerations. <i>Expert Rev Anticancer Ther.</i> 2015;15(7):829-37. doi: 10.1586/14737140.2015.1047766. Epub 2015 May 26. PMID: 26013380.	Narrative review
Austin D., Maier R.H., Akhter N., Sayari M., Ogundimu E., Maddox J.M., Vahabi S., Humphreys A.C., Graham J., Oxenham H., Haney S., Cresti N., Verrill M., Osborne W., Wright K.L., Goranova R., Bailey J.R., Kalakonda N., Macheta M., Kilner M.F., Young M.E., Morley N.J., Neelakantan P., Gilbert G., Thomas B.K., Graham R.J., Fujisawa T., Mills N.L., Hildreth V., Prichard J., Kasim A.S., Hancock H.C., Plummer C. Preventing Cardiac Damage in Patients Treated for Breast Cancer and Lymphoma: The PROACT Clinical Trial. <i>JACC: CardioOncology</i> 2024	Wrong population (geen subanalyse voor NLH)
Bolli R, Perin EC, Willerson JT, Yang PC, Traverse JH, Henry TD, Pepine CJ, Mitrani RD, Hare JM, Murphy MP, March KL, Ikram S, Lee DP, O'Brien C, Durand JB, Miller K, Lima JA, Ostovaneh MR, Ambale-Venkatesh B, Gee AP, Richman S, Taylor DA, Sayre SL, Bettencourt J, Vojvodic RW, Cohen ML, Simpson LM, Lai D, Aguilar D, Loghin C, Moyé L, Ebert RF, Davis BR, Simari RD; Cardiovascular Cell Therapy Research Network (CCTRN). Allogeneic Mesenchymal Cell Therapy in Anthracycline-Induced Cardiomyopathy Heart Failure Patients: The CCTRN SENECA Trial. <i>JACC CardioOncol.</i> 2020 Nov;2(4):581-595. doi: 10.1016/j.jacc.2020.09.001. Epub 2020 Dec 22. PMID: 33403362; PMCID: PMC7781291.	Wrong intervention
Bosch X, Rovira M, Sitges M, Domènech A, Ortiz-Pérez JT, de Caralt TM, Morales-Ruiz M, Perea RJ, Monzó M, Esteve J. Enalapril and carvedilol for preventing chemotherapy-induced left ventricular systolic dysfunction in patients with malignant hemopathies: the OVERCOME trial (preventiOn of left Ventricular dysfunction with Enalapril and caRvedilol in patients submitted to intensive ChemOtherapy for the treatment of Malignant hEmopathies). <i>J Am Coll Cardiol.</i> 2013 Jun 11;61(23):2355-62. doi: 10.1016/j.jacc.2013.02.072. Epub 2013 Apr 10. PMID: 23583763.	Wrong population
Cannata FF. Nebivolol versus placebo in patients undergoing anthracyclines (CONTROL Trial): rationale and study design. 2023 <i>Journal of Cardiovascular Medicine</i> , Jaargang:24, Uitgave:7, Pagina(s):469-474	Study protocol
Cardinale D, Ciceri F, Latini R, Franzosi MG, Sandri MT, Civelli M, Cucchi G, Menatti E, Mangiacavalli M, Cavina R, Barbieri E, Gori S, Colombo A, Curigliano G, Salvatici M, Rizzo A, Ghisoni F, Bianchi A, Falci C, Aquilina M, Rocca A, Monopoli A, Milandri C, Rossetti G, Bregni M, Sicuro M, Malossi A, Nassiacos D, Verusio C, Giordano M, Staszewsky L, Barlera S, Nicolis EB, Magnoli M, Masson S, Cipolla CM; ICOS-ONE Study Investigators. Anthracycline-induced cardiotoxicity: A multicenter randomised trial comparing two strategies for guiding prevention with enalapril: The International CardioOncology Society-one trial. <i>Eur J Cancer.</i> 2018 May;94:126-137. doi: 10.1016/j.ejca.2018.02.005. Epub 2018 Mar 20. PMID: 29567630.	Wrong population

Cozma A, Sporis ND, Lazar AL, Buruiana A, Ganea AM, Malinescu TV, Berechet BM, Fodor A, Sitar-Taut AV, Vlad VC, Negrean V, Orasan OH. Cardiac Toxicity Associated with Immune Checkpoint Inhibitors: A Systematic Review. <i>Int J Mol Sci.</i> 2022 Sep 19;23(18):10948. doi: 10.3390/ijms231810948. PMID: 36142866; PMCID: PMC9502843.	Wrong intervention
Darby SC, Cutter DJ, Boerma M, Constine LS, Fajardo LF, Kodama K, Mabuchi K, Marks LB, Mettler FA, Pierce LJ, Trott KR, Yeh ET, Shore RE. Radiation-related heart disease: current knowledge and future prospects. <i>Int J Radiat Oncol Biol Phys.</i> 2010 Mar 1;76(3):656-65. doi: 10.1016/j.ijrobp.2009.09.064. PMID: 20159360; PMCID: PMC3910096.	Narrative review
de Almeida LB, Laterza MC, Rondon MUPB, Toschi-Dias E, de Matos LDNJ, Oliveira CC, Trevizan PF, Martinez DG. High-dose Chemotherapy Impairs Cardiac Autonomic Control of Hospitalized Cancer Patients Undergoing Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation. <i>Clin Lymphoma Myeloma Leuk.</i> 2023 Mar;23(3):e131-e138. doi: 10.1016/j.clml.2022.12.010. Epub 2022 Dec 20. PMID: 36604245.	Wrong intervention
Donis N, Oury C, Moonen M, Lancellotti P. Treating cardiovascular complications of radiotherapy: a role for new pharmacotherapies. <i>Expert Opin Pharmacother.</i> 2018 Apr;19(5):431-442. doi: 10.1080/14656566.2018.1446080. Epub 2018 Mar 1. PMID: 29494295.	Narrative review
Georgakopoulos P, Roussou P, Matsakas E, Karavidas A, Anagnostopoulos N, Marinakis T, Galanopoulos A, Georgiakodis F, Zimeras S, Kyriakidis M, Ahimastos A. Cardioprotective effect of metoprolol and enalapril in doxorubicin-treated lymphoma patients: a prospective, parallel-group, randomized, controlled study with 36-month follow-up. <i>Am J Hematol.</i> 2010 Nov;85(11):894-6. doi: 10.1002/ajh.21840. PMID: 20872550.	Wrong study type: letter
Gupta V, Kumar Singh S, Agrawal V, Bali Singh T. Role of ACE inhibitors in anthracycline-induced cardiotoxicity: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. <i>Pediatr Blood Cancer.</i> 2018 Nov;65(11):e27308. doi: 10.1002/pbc.27308. Epub 2018 Jul 15. PMID: 30009543.	Wrong population/intervention (timing)
Harries I, Biglino G, Ford K, Nelson M, Rego G, Srivastava P, Williams M, Berlot B, De Garate E, Baritussio A, Liang K, Baquedano M, Chavda N, Lawton C, Shearn A, Otton S, Lowry L, Nightingale AK, Carlos Plana J, Marks D, Emmanuel C, Bucciarelli-Ducci C. Prospective multiparametric CMR characterization and MicroRNA profiling of anthracycline cardiotoxicity: A pilot translational study. <i>Int J Cardiol Heart Vasc.</i> 2022 Nov 8;43:101134. doi: 10.1016/j.ijcha.2022.101134. PMID: 36389268; PMCID: PMC9647504.	Wrong intervention
Henning RJ, Harbison RD. Cardio-oncology: cardiovascular complications of cancer therapy. <i>Future Cardiol.</i> 2017 Jul;13(4):379-396. doi: 10.2217/fca-2016-0081. Epub 2017 Jun 29. PMID: 28660778.	Narrative review
Henriksen PA, Hall P, MacPherson IR, Joshi SS, Singh T, Maclean M, Lewis S, Rodriguez A, Fletcher A, Everett RJ, Stavert H, Broom A, Eddie L, Primrose L, McVicar H, McKay P, Borley A, Rowntree C, Lord S, Collins G, Radford J, Guppy A, Williams MC, Japp A, Payne JR, Newby DE, Mills NL, Oikonomidou O, Lang NN. Multicenter, Prospective, Randomized Controlled Trial of High-Sensitivity Cardiac Troponin I-Guided Combination Angiotensin Receptor Blockade and Beta-Blocker Therapy to Prevent Anthracycline Cardiotoxicity: The Cardiac CARE Trial. <i>Circulation.</i> 2023 Nov 21;148(21):1680-1690. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.123.064274. Epub 2023 Sep 25. PMID: 37746692; PMCID: PMC10655910.	Wrong population
Henriksen PA, Hall P, Oikonomidou O, MacPherson IR, Maclean M, Lewis S, McVicar H, Broom A, Scott F, McKay P, Borley A, Rowntree C, Lord S, Collins G, Radford J, Guppy A, Payne JR, Newby DE, Mills NL, Lang NN.	Study protocol

Rationale and Design of the Cardiac CARE Trial: A Randomized Trial of Troponin-Guided Neurohormonal Blockade for the Prevention of Anthracycline Cardiotoxicity. <i>Circ Heart Fail.</i> 2022 Jul;15(7):e009445. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.121.009445. Epub 2022 Jun 29. PMID: 35766037.	
Henriksen P, MacLean M, Atter M, Lewis S, Rodriguez A. High-sensitivity cardiac troponin I-guided combination angiotensin receptor blockade and beta blocker therapy to prevent anthracycline cardiotoxicity: the Cardiac CARE RCT. Southampton (UK): National Institute for Health and Care Research; 2024 Aug. PMID: 39259823.	Duplicate, full EME programme study report of Henriksen 2023
Herrmann J, Lerman A, Sandhu NP, Villarraga HR, Mulvagh SL, Kohli M. Evaluation and management of patients with heart disease and cancer: cardio-oncology. <i>Mayo Clin Proc.</i> 2014 Sep;89(9):1287-306. doi: 10.1016/j.mayocp.2014.05.013. PMID: 25192616; PMCID: PMC4258909.	Narrative review
Jhorawat R, Kumari S, Varma SC, Rohit MK, Narula N, Suri V, Malhotra P, Jain S. Preventive role of carvedilol in adriamycin-induced cardiomyopathy. <i>Indian J Med Res.</i> 2016 Nov;144(5):725-729. doi: 10.4103/ijmr.IJMR_1323_14. PMID: 28361826; PMCID: PMC5393084.	Wrong population?
Li X, Li Y, Zhang T, Xiong X, Liu N, Pang B, Ruan Y, Gao Y, Shang H, Xing Y. Role of cardioprotective agents on chemotherapy-induced heart failure: A systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. <i>Pharmacol Res.</i> 2020 Jan;151:104577. doi: 10.1016/j.phrs.2019.104577. Epub 2019 Nov 29. PMID: 31790821.	Wrong population, wrong outcome
Maier RH, Plummer C, Kasim AS, Akhter N, Ogundimu E, Maddox J, Graham J, Stewart M, Wardley A, Haney S, Vahabi S, Oxenham H, Humphreys A, Cresti N, Verrill M, Graham R, Chang L, Hancock HC, Austin D. Preventing cardiotoxicity in patients with breast cancer and lymphoma: protocol for a multicentre randomised controlled trial (PROACT). <i>BMJ Open.</i> 2022 Dec 30;12(12):e066252. doi: 10.1136/bmjopen-2022-066252. PMID: 36585130; PMCID: PMC9809245.	Study protocol
Mattiello V, Barone A, Giannarelli D, Noto A, Cecchi N, Rampi N, Cassin R, Reda G. Predictors of ibrutinib-associated atrial fibrillation: 5-year follow-up of a prospective study. <i>Hematol Oncol.</i> 2023 Aug;41(3):363-370. doi: 10.1002/hon.3126. Epub 2023 Feb 15. PMID: 36762406.	Wrong study type (prognostic)
Mondragon K.A.M., Velasquez J.R.H., Sacdalan D.B.L., Abrahan L.L., Real I.O., Punzalan F.E.R. The role of prophylactic renin-angiotensin system inhibitors for the prevention of anthracycline-induced cardiotoxicity among adult cancer patients: A meta-analysis. 2017. <i>Phillippine Journal of Internal Medicine</i>	Wrong population
Nowakowska M, Płońska-Gościński E, Szyszka A, Chrzanowski Ł, Krakowska M, Potemski P, Mizia-Stec K, Gąsior Z, Bodys A, Siński M, Gościńska-Szmagała A, Gościński P, Rózewicz M, Zaborska B, Braksator W, Kosior D, Kasprzak JD. Cardiovascular risk factors among cancer patients qualified for systemic treatment. Analysis of a cardiovascular disease-free cohort from the Polish multicentre study ONCOECHO. <i>Arch Med Sci.</i> 2020 Nov 2;16(6):1295-1303. doi: 10.5114/aoms.2020.100401. PMID: 33224328; PMCID: PMC7667439.	Wrong intervention
Octavia Y, Tocchetti CG, Gabrielson KL, Janssens S, Crijns HJ, Moens AL. Doxorubicin-induced cardiomyopathy: from molecular mechanisms to therapeutic strategies. <i>J Mol Cell Cardiol.</i> 2012 Jun;52(6):1213-25. doi: 10.1016/j.yjmcc.2012.03.006. Epub 2012 Mar 21. PMID: 22465037.	Narrative review
Ohman RE, Yang EH, Abel ML. Inequity in Cardio-Oncology: Identifying Disparities in Cardiotoxicity and Links to Cardiac and Cancer Outcomes. <i>J Am Heart Assoc.</i> 2021 Dec 21;10(24):e023852. doi:	Narrative review

10.1161/JAHA.121.023852. Epub 2021 Dec 16. PMID: 34913366; PMCID: PMC9075267.	
Piña P, Taveras A, Khan A, Coyle J, Bueno V, Shah N, Cuello L, Collado S, Mauer A, Danciu S, Herrera CJ. Comparison of Patients' Phenotypes, Guideline-Directed Recommendations Compliance and Rates of Cardiotoxicity between Caribbean and United States Cardio-oncology Programs. <i>Glob Heart</i> . 2022 Sep 20;17(1):67. doi: 10.5334/gh.1153. PMID: 36199568; PMCID: PMC9504154.	Wrong population
Puzzovivo A, Fioretti AM, Minoia C, Villoni R, Carbonara S, Graziano G, Pavone F, Guarini A, Oliva S. Echocardiography Monitoring during Anthracycline Administration in Hodgkin and Non-Hodgkin's Lymphoma: The Tei Index Evaluation. <i>J Pers Med</i> . 2022 Feb 16;12(2):290. doi: 10.3390/jpm12020290. PMID: 35207777; PMCID: PMC8880655.	Wrong intervention
Radmilovic J, Di Vilio A, D'Andrea A, Pastore F, Forni A, Desiderio A, Ragni M, Quaranta G, Cimmino G, Russo V, Scherillo M, Golino P. The Pharmacological Approach to Oncologic Patients with Acute Coronary Syndrome. <i>J Clin Med</i> . 2020 Dec 3;9(12):3926. doi: 10.3390/jcm9123926. PMID: 33287336; PMCID: PMC7761724.	Narrative review, wrong population (unspecified: cancer patients)
Shah S, Nohria A. Advanced heart failure due to cancer therapy. <i>Curr Cardiol Rep</i> . 2015;17(4):16. doi: 10.1007/s11886-015-0570-3. PMID: 25687365.	Narrative review
Smith LA, Cornelius VR, Plummer CJ, Levitt G, Verrill M, Canney P, Jones A. Cardiotoxicity of anthracycline agents for the treatment of cancer: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. <i>BMC Cancer</i> . 2010 Jun 29;10:337. doi: 10.1186/1471-2407-10-337. PMID: 20587042; PMCID: PMC2907344.	Wrong intervention
Vakilpour A, Lefebvre B, Lai C, Scherrer-Crosbie M. Heartbreaker: Detection and prevention of cardiotoxicity in hematological malignancies. <i>Blood Rev</i> . 2024 Mar;64:101166. doi: 10.1016/j.blre.2023.101166. Epub 2023 Dec 31. PMID: 38182490.	Narrative review
Yun S, Vincelette ND, Abraham I. Cardioprotective role of β -blockers and angiotensin antagonists in early-onset anthracyclines-induced cardiotoxicity in adult patients: a systematic review and meta-analysis. <i>Postgrad Med J</i> . 2015 Nov;91(1081):627-33. doi: 10.1136/postgradmedj-2015-133535. Epub 2015 Sep 23. PMID: 26399268.	Wrong population, wrong outcome

PICO 2:

Reference	Reason for exclusion
Chen MH, Blackington LH, Zhou J, Chu TF, Gauvreau K, Marcus KJ, Fisher DC, Diller LR, Ng AK. Blood pressure is associated with occult cardiovascular disease in prospectively studied Hodgkin lymphoma survivors after chest radiation. <i>Leuk Lymphoma</i> . 2014 Nov;55(11):2477-83. doi: 10.3109/10428194.2013.879716. Epub 2014 Feb 27. PMID: 24397615.	Wrong study type
Darby SC, Cutter DJ, Boerma M, Constine LS, Fajardo LF, Kodama K, Mabuchi K, Marks LB, Mettler FA, Pierce LJ, Trott KR, Yeh ET, Shore RE. Radiation-related heart disease: current knowledge and future prospects. <i>Int J Radiat Oncol Biol Phys</i> . 2010 Mar 1;76(3):656-65. doi: 10.1016/j.ijrobp.2009.09.064. PMID: 20159360; PMCID: PMC3910096.	Narrative review
Dieffenbach BV, Murphy AJ, Liu Q, Ramsey DC, Geiger EJ, Diller LR, Howell RM, Oeffinger KC, Robison LL, Yasui Y, Armstrong GT, Chow EJ, Weil BR, Weldon CB. Cumulative burden of late, major surgical intervention in survivors of childhood cancer: a report from the Childhood Cancer Survivor Study (CCSS) cohort. <i>Lancet Oncol</i> . 2023	Wrong comparisons

Jun;24(6):691-700. doi: 10.1016/S1470-2045(23)00154-7. Epub 2023 May 11. PMID: 37182536; PMCID: PMC10348667.	
Hodgson DC. Long-term toxicity of chemotherapy and radiotherapy in lymphoma survivors: optimizing treatment for individual patients. Clin Adv Hematol Oncol. 2015 Feb;13(2):103-12. PMID: 25774480.	Narrative/perspective
Jacob A, Thyagarajan B, Kumar MP, Shaikh N, Sharon D. Cardiovascular effects of Hodgkin's lymphoma: a review of literature. J Cancer Res Clin Oncol. 2018 Jan;144(1):99-107. doi: 10.1007/s00432-017-2560-x. Epub 2017 Dec 18. PMID: 29255934.	Narrative review
Ohman RE, Yang EH, Abel ML. Inequity in Cardio-Oncology: Identifying Disparities in Cardiotoxicity and Links to Cardiac and Cancer Outcomes. J Am Heart Assoc. 2021 Dec 21;10(24):e023852. doi: 10.1161/JAHA.121.023852. Epub 2021 Dec 16. PMID: 34913366; PMCID: PMC9075267.	Narrative review
Oliva S, Puzzovivo A, Gerardi C, Allocati E, De Sanctis V, Minoia C, Skrypets T, Guarini A, Gini G. Late Cardiological Sequelae and Long-Term Monitoring in Classical Hodgkin Lymphoma and Diffuse Large B-Cell Lymphoma Survivors: A Systematic Review by the Fondazione Italiana Linfomi. Cancers (Basel). 2021 Dec 23;14(1):61. doi: 10.3390/cancers14010061. PMID: 35008222; PMCID: PMC8750391.	Wrong intervention/comparison
Shell D. The role of cardiac surgery in radiation-associated heart disease: a scoping review. Gen Thorac Cardiovasc Surg. 2023 Nov;71(11):629-638. doi: 10.1007/s11748-023-01939-2. Epub 2023 May 11. PMID: 37166740.	Narrative
Stone CR, Mickle AT, Boyne DJ, Mohamed A, Rabi DM, Brenner DR, Friedenreich CM. Treatment for lymphoma and late cardiovascular disease risk: A systematic review and meta-analysis. Health Sci Rep. 2019 Aug 13;2(10):e135. doi: 10.1002/hsr2.135. PMID: 31667360; PMCID: PMC6811739.	Wrong intervention/control
Yasmin F, Moeed A, Alam MT, Virwani V, Khabir Y, Shaikh A, Vyas AV, Alraies MC. Outcomes after transcatheter aortic valve replacement in cancer survivors with prior chest radiation therapy: an updated systematic review and meta-analysis. Cardiooncology. 2024 Sep 12;10(1):61. doi: 10.1186/s40959-024-00265-7. PMID: 39267144; PMCID: PMC11391771.	Wrong intervention (RT vs no RT)

Literature search strategy

PICO 1:

5 Algemene informatie

Cluster/richtlijn: NVRO Late effecten na hodgkinlymfoom	
Uitgangsvraag/modules:1.3a Hoe dienen (de risicofactoren van) hart- en vaatziekten na hodgkinlymfoom en diffuus grootcellig B-cellymfoom te worden behandeld?	
Database(s): Embase.com, Ovid/Medline	Datum: 24 september 2024
Periode: vanaf 2010	Talen: geen restrictie
Literatuurspecialist: Alies Oost	Rayyan: https://rayyan.ai/reviews/1166100
BMI-zoekblokken: voor verschillende opdrachten wordt (deels) gebruik gemaakt van de zoekblokken van BMI-Online https://blocks.bmi-online.nl/	
Toelichting: Voor deze vraag is gezocht op de elementen: - hodgkinlymfoom/ diffuus grootcellig B-cellymfoom overlevers/ behandeld met radiotherapie/ chemotherapie - ace-remmers, bètablokkers, ARB, ARNI, MRA	

Te gebruiken voor richtlijntekst:

In de databases Embase.com en Ovid/Medline is op 24 september 2024 systematisch gezocht naar systematische reviews en RCTs vanaf 2010 over ace-remmers, bètablokkers, ARB, ARNI, MRA bij Hodgkinlymfoom en diffuus grootcellig B-cellymfoom overlevers. De literatuurzoekactie leverde 64 unieke treffers op.

Zoekopbrengst

	EMBASE	OID/MEDLINE	Ontdubbeld
SR	21	1	21
RCT	41	6	43
Totaal	62	7	64*

*in Rayyan

5 Zoekstrategie

Embase.com

No.	Query	Results
#1	('hodgkin disease'/exp OR hodgkin*:ti,ab,kw OR (((lymphogranuloma* OR granuloma*) NEAR/3 malign*):ti,ab,kw) OR lymphogranulomatos*:ti,ab,kw OR 'reed sternberg':ti,ab,kw OR 'diffuse large b cell lymphoma'/exp OR dlbc:ti,ab,kw OR (((large b cell' OR 'diffuse large cell' OR immunoblast* OR plasmablast* OR centroblast* OR 'double hit' OR 'double expressor' OR histiocytic) NEAR/3 lymphoma*):ti,ab,kw)) AND ('survival'/exp OR 'cancer survivor'/exp OR 'childhood cancer survivor'/exp OR 'survivor'/de OR 'survivorship'/exp OR 'remission'/exp OR surviv*:ti,ab,kw OR remission:ti,ab,kw OR caya:ti,ab,kw OR (((late OR long) NEAR/3 (effect* OR risk* OR sequelae*)):ti,ab,kw) OR (((after OR following) NEXT/3 hl):ti,ab,kw) OR 'radiotherapy'/exp OR 'stereotactic radiotherapy'/exp OR 'radical radiotherapy'/exp OR 'proton radiation'/exp OR 'radiosurgery'/exp OR 'radiation injury'/de OR 'radiation exposure'/de OR radiotherap*:ti,ab,kw OR radiotreatment*:ti,ab,kw OR radiat*:ti,ab,kw OR irradiat*:ti,ab,kw OR sbirt:ti,ab,kw OR sabr:ti,ab,kw OR inrt:ti,ab,kw OR isrt:ti,ab,kw OR imrt:ti,ab,kw OR vmat:ti,ab,kw OR chemoradi*:ti,ab,kw OR 'chemo radi*':ti,ab,kw OR radiosurg*:ti,ab,kw OR 'radi* surg*':ti,ab,kw OR ((volumetric NEAR/3 modul* NEAR/3 arc):ti,ab,kw) OR (((radio* OR roentgen OR rontgen OR 'x ray') NEAR/3 (therap* OR treatment*)):ti,ab,kw) OR (((proton OR photon) NEAR/3 (therap* OR beam OR irradiat* OR recoil OR radiat* OR radio*)):ti,ab,kw) OR ((bucky NEAR/3 (ray OR radi* OR therap* OR treatment*)):ti,ab,kw) OR 'neoadjuvant therapy'/exp OR 'chemotherapy'/exp OR chemo:ti,ab,kw OR 'chemotherap*':ti,ab,kw OR chemoimmuno*:ti,ab,kw OR 'cytostatic agent'/exp OR 'cytostatic*':ti,ab,kw OR 'anthracycline antibiotic agent'/exp OR anthracyclin*:ti,ab,kw OR 'alkylating agent'/exp OR alkylat*:ti,ab,kw OR 'doxorubicin'/exp OR 'doxorubicin*':ti,ab,kw OR adriamycin*:ti,ab,kw OR doxil*:ti,ab,kw OR 'mitoxantrone'/exp OR 'mitoxantron*':ti,ab,kw OR novantron*:ti,ab,kw OR 'epirubicin'/exp OR 'epirubicin*':ti,ab,kw OR 'procarbazine'/exp OR 'procarbazin*':ti,ab,kw OR natulan:ti,ab,kw) OR (((after OR following) NEXT/3 (hodgkin* OR lymphoma* OR dlbc)):ti,ab,kw)	106731
#2	'dipeptidyl carboxypeptidase inhibitor'/exp OR (((ace OR 'converting enzyme*' OR 'dipeptidyl carboxypeptidase' OR 'kininase ii' OR 'peptidyl dipeptidase' OR 'peptidyl dipeptide hydrolase') NEAR/3 (inhibit* OR block*)):ti,ab,kw) OR acei:ti,ab,kw OR aceis:ti,ab,kw OR 'beta adrenergic receptor blocking agent'/exp OR (((beta OR β) NEAR/3 (block* OR antagonist*)):ti,ab,kw) OR betablock*:ti,ab,kw OR 'angiotensin receptor antagonist'/exp OR ((angiotensin NEAR/3 receptor NEAR/3 (antagonist* OR block*)):ti,ab,kw) OR arb:ti,ab,kw OR arbs:ti,ab,kw OR	621812

	'angiotensin receptor neprilysin inhibitor'/exp OR (('angiotensin receptor' NEAR/3 'neprilysin inhibitor'):ti,ab,kw) OR arni:ti,ab,kw OR arnis:ti,ab,kw OR 'mineralocorticoid antagonist'/exp OR antimineralocorticoid*:ti,ab,kw OR 'anti mineralocorticoid*:ti,ab,kw OR ((mineralocorticoid NEAR/3 antagonist*):ti,ab,kw) OR ((aldosterone NEAR/3 (antagonis* OR anti)):ti,ab,kw) OR antialdosterone*:ti,ab,kw	
#3	#1 AND #2 NOT ('conference abstract'/it OR 'editorial'/it OR 'letter'/it OR 'note'/it) NOT (('animal'/exp OR 'animal experiment'/exp OR 'animal model'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp)	532
#4	#3 AND [2010-2024]/py	395
#5	'meta analysis'/exp OR 'meta analysis (topic)'/exp OR metaanaly*:ti,ab OR 'meta analy*:ti,ab OR metanaly*:ti,ab OR 'systematic review'/de OR 'cochrane database of systematic reviews'/jt OR prisma:ti,ab OR prospero:ti,ab OR (((systemati* OR scoping OR umbrella OR 'structured literature') NEAR/3 (review* OR overview*)):ti,ab) OR ((systemic* NEAR/1 review*):ti,ab) OR (((systemati* OR literature OR database* OR 'data base*') NEAR/10 search*):ti,ab) OR (((structured OR comprehensive* OR systemic*) NEAR/3 search*):ti,ab) OR (((literature NEAR/3 review*):ti,ab) AND (search*:ti,ab OR database*:ti,ab OR 'data base*:ti,ab)) OR (('data extraction':ti,ab OR 'data source*:ti,ab) AND 'study selection':ti,ab) OR ('search strategy':ti,ab AND 'selection criteria':ti,ab) OR ('data source*:ti,ab AND 'data synthesis':ti,ab) OR medline:ab OR pubmed:ab OR embase:ab OR cochrane:ab OR (((critical OR rapid) NEAR/2 (review* OR overview* OR syntheses*)):ti) OR (((critical* OR rapid*) NEAR/3 (review* OR overview* OR syntheses*)):ab) AND (search*:ab OR database*:ab OR 'data base*:ab)) OR metasynthes*:ti,ab OR 'meta syntheses*:ti,ab	1064095
#6	'clinical trial'/exp OR 'randomization'/exp OR 'single blind procedure'/exp OR 'double blind procedure'/exp OR 'crossover procedure'/exp OR 'placebo'/exp OR 'prospective study'/exp OR rct:ab,ti OR random*:ab,ti OR 'single blind':ab,ti OR 'randomised controlled trial':ab,ti OR 'randomized controlled trial'/exp OR placebo*:ab,ti	4112327
#7	#4 AND #5 - SR	21
#8	#4 AND #6 NOT #7 - RCT	41
#9	#7 OR #8	62

Ovid/Medline

#	Searches	Results
1	((exp Hodgkin Disease/ or hodgkin*.ti,ab,kf. or ((lymphogranuloma* or granulomatos*) adj3 malign*).ti,ab,kf. or lymphogranulomatos*.ti,ab,kf. or 'reed sternberg'.ti,ab,kf. or exp Lymphoma, Large B-Cell, Diffuse/ or dlbcl.ti,ab,kf. or (('large b cell' or 'diffuse large cell' or immunoblast* or plasmablast* or centroblast* or 'double hit' or 'double expressor' or histiocytic) adj3 lymphoma*).ti,ab,kf.) and (exp Survival/ or Survivors/ or exp Cancer Survivors/ or exp Survivorship/ or surviv*.ti,ab,kf. or remission.ti,ab,kf. or caya.ti,ab,kf. or ((late or long) adj3 (effect* or risk* or sequelae*)):ti,ab,kf. or exp Radiotherapy/ or exp Radiation Injuries/ or exp Radiation Exposure/ or radiotherap*.ti,ab,kf. or radiotreatment*.ti,ab,kf. or radiat*.ti,ab,kf. or irradiat*.ti,ab,kf. or sbrr.ti,ab,kf. or sabr.ti,ab,kf. or inrt.ti,ab,kf. or isrt.ti,ab,kf. or imrt.ti,ab,kf. or vmat.ti,ab,kf. or chemoradi*.ti,ab,kf. or 'chemo radi*.ti,ab,kf. or radiosurg*.ti,ab,kf. or 'radi* surg*.ti,ab,kf. or (volumetric adj3 modulat* adj3 arc).ti,ab,kf. or ((radio* or roentgen or rontgen or 'x ray') adj3 (therap* or treatment*)):ti,ab,kf. or ((proton or photon) adj3 (therap* or beam or irradiat* or recoil or radiat* or radio*)):ti,ab,kf. or (bucky adj3 (ray or radi* or therap* or treatment*)):ti,ab,kf. or exp Neoadjuvant Therapy/ or exp Chemoradiotherapy/ or exp Chemotherapy, Adjuvant/ or exp Consolidation Chemotherapy/ or exp Induction Chemotherapy/ or exp Maintenance Chemotherapy/ or exp Antineoplastic Combined Chemotherapy Protocols/ or chemo.ti,ab,kf. or 'chemotherap*.ti,ab,kf. or	54050

	chemoimmuno*.ti,ab,kf. or exp Cytostatic Agents/ or 'cytostatic*.ti,ab,kf. or exp Anthracyclines/ or anthracyclin*.ti,ab,kf. or exp Antineoplastic Agents, Alkylating/ or alkylat*.ti,ab,kf. or exp Doxorubicin/ or 'doxorubicin*.ti,ab,kf. or adriamycin*.ti,ab,kf. or doxil*.ti,ab,kf. or exp Mitoxantrone/ or 'mitoxantron*.ti,ab,kf. or novantron*.ti,ab,kf. or exp Epirubicin/ or 'epirubicin*.ti,ab,kf. or exp Procarbazine/ or 'procarbazin*.ti,ab,kf. or natulan.ti,ab,kf.)) or ((after or following) adj3 (hodgkin* or lymphoma* or dlbcl)).ti,ab,kf.	
2	exp Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors/ or ((ace or 'converting enzyme*' or 'dipeptidyl carboxypeptidase' or 'kininase ii' or 'peptidyl dipeptidase' or 'peptidyl dipeptide hydrolase') adj3 (inhibit* or block*)).ti,ab,kf. or ACEI.ti,ab,kf. or ACEIs.ti,ab,kf. or exp Adrenergic beta-Antagonists/ or ((beta or "β") adj3 (block* or antagonist*)).ti,ab,kf. or betablock*.ti,ab,kf. or exp Angiotensin Receptor Antagonists/ or (angiotensin adj3 receptor adj3 (antagonist* or block*)).ti,ab,kf. or arb.ti,ab,kf. or arbs.ti,ab,kf. or ('angiotensin receptor' adj3 'neprilysin inhibitor').ti,ab,kf. or arni.ti,ab,kf. or arnis.ti,ab,kf. or exp Mineralocorticoid Receptor Antagonists/ or antimineralocorticoid*.ti,ab,kf. or 'anti mineralocorticoid*.ti,ab,kf. or (mineralocorticoid adj3 antagonist*).ti,ab,kf. or (aldosterone adj3 (antagonis* or anti)).ti,ab,kf. or antialdosterone*.ti,ab,kf.	206196
3	(1 and 2) not (comment/ or editorial/ or letter/) not ((exp animals/ or exp models, animal/) not humans/)	39
4	limit 3 to yr="2010 -Current"	28
5	meta-analysis/ or meta-analysis as topic/ or (metaanaly* or meta-analy* or metanaly*).ti,ab,kf. or systematic review/ or cochrane.jw. or (prisma or prospero).ti,ab,kf. or ((systemati* or scoping or umbrella or "structured literature") adj3 (review* or overview*)).ti,ab,kf. or (systemic* adj1 review*).ti,ab,kf. or ((systemati* or literature or database* or data-base*) adj10 search*).ti,ab,kf. or ((structured or comprehensive* or systemic*) adj3 search*).ti,ab,kf. or ((literature adj3 review*) and (search* or database* or data-base*)).ti,ab,kf. or (("data extraction" or "data source*") and "study selection").ti,ab,kf. or ("search strategy" and "selection criteria").ti,ab,kf. or ("data source*" and "data synthesis").ti,ab,kf. or (medline or pubmed or embase or cochrane).ab. or ((critical or rapid) adj2 (review* or overview* or synthes*)).ti. or (((critical* or rapid*) adj3 (review* or overview* or synthes*)) and (search* or database* or data-base*)).ab. or (metasynthes* or meta-synthes*).ti,ab,kf.	777398
6	exp clinical trial/ or randomized controlled trial/ or exp clinical trials as topic/ or randomized controlled trials as topic/ or Random Allocation/ or Double-Blind Method/ or Single-Blind Method/ or (clinical trial, phase i or clinical trial, phase ii or clinical trial, phase iii or clinical trial, phase iv or controlled clinical trial or randomized controlled trial or multicenter study or clinical trial).pt. or random*.ti,ab. or (clinic* adj trial*).tw. or ((singl* or doubl* or treb* or tripl*) adj (blind\$3 or mask\$3)).tw. or Placebos/ or placebo*.tw.	2782672
7	4 and 5 - SR	1
8	(4 and 6) not 7 - RCT	6
9	7 or 8	7

PICO 2:

Algemene informatie

Cluster/richtlijn: NVRO Late effecten na hodgkinlymfoom	
Uitgangsvraag/modules: 1.3b Hoe dienen (de risicofactoren van) hart- en vaatziekten na hodgkinlymfoom en diffuus grootcellig B-cellymfoom te worden behandeld?	
Database(s): Embase.com, Ovid/Medline	Datum: 24 september 2024
Periode: vanaf 2010	Talen: geen restrictie
Literatuurspecialist: Alies Oost	Rayyan: https://rayyan.ai/reviews/1166204

BMI-zoekblokken: voor verschillende opdrachten wordt (deels) gebruik gemaakt van de zoekblokken van BMI-Online https://blocks.bmi-online.nl/ Deduplication: voor het ontdebellen is gebruik gemaakt van http://dedupendnote.nl/
Toelichting: Voor deze vraag is gezocht op de elementen: - hodgkinlymfoom/ diffuus grootcellig B-cellymfoom overlevers/ behandeld met radiotherapie/ chemotherapie - Klepvervanging/ kleplijden
Te gebruiken voor richtlijntekst: In de databases Embase.com en Ovid/Medline is op 24 september 2024 systematisch gezocht naar systematische reviews en RCTs vanaf 2010 over klepvervanging bij hodgkinlymfoom en diffuus grootcellig B-cellymfoom overlevers. De literatuurzoekactie leverde 47 unieke treffers op.

Zoekopbrengst

	EMBASE	OVID/MEDLINE	Ontdubbeld
SR	16	4	18
RCT	27	5	29
Totaal	43	9	47*

**in Rayyan*

5 Zoekstrategie

Embase.com

No.	Query	Results
#1	('hodgkin disease'/exp OR hodgkin*:ti,ab,kw OR (((lymphogranuloma* OR granuloma*) NEAR/3 malign*):ti,ab,kw) OR lymphogranulomatos*:ti,ab,kw OR 'reed sternberg':ti,ab,kw OR 'diffuse large b cell lymphoma'/exp OR dlbcl:ti,ab,kw OR (((('large b cell' OR 'diffuse large cell' OR immunoblast* OR plasmablast* OR centroblast* OR 'double hit' OR 'double expressor' OR histiocytic) NEAR/3 lymphoma*):ti,ab,kw)) AND ('survival'/exp OR 'cancer survivor'/exp OR 'childhood cancer survivor'/exp OR 'survivor'/de OR 'survivorship'/exp OR 'remission'/exp OR surviv*:ti,ab,kw OR remission:ti,ab,kw OR caya:ti,ab,kw OR (((late OR long) NEAR/3 (effect* OR risk* OR sequelae*)):ti,ab,kw) OR (((after OR following) NEXT/3 hl):ti,ab,kw) OR 'radiotherapy'/exp OR 'stereotactic radiotherapy'/exp OR 'radical radiotherapy'/exp OR 'proton radiation'/exp OR 'radiosurgery'/exp OR 'radiation injury'/de OR 'radiation exposure'/de OR radiotherap*:ti,ab,kw OR radiotreatment*:ti,ab,kw OR radiat*:ti,ab,kw OR irradiat*:ti,ab,kw OR sbirt:ti,ab,kw OR sabrt:ti,ab,kw OR inrt:ti,ab,kw OR isrt:ti,ab,kw OR imrt:ti,ab,kw OR vmat:ti,ab,kw OR chemoradi*:ti,ab,kw OR 'chemo radi*':ti,ab,kw OR radiosurg*:ti,ab,kw OR 'radi* surg*':ti,ab,kw OR ((volumetric NEAR/3 modul* NEAR/3 arc):ti,ab,kw) OR (((radio* OR roentgen OR rontgen OR 'x ray') NEAR/3 (therap* OR treatment*)):ti,ab,kw) OR (((proton OR photon) NEAR/3 (therap* OR beam OR irradiat* OR recoil OR radiat* OR radio*)):ti,ab,kw) OR ((bucky NEAR/3 (ray OR radi* OR therap* OR treatment*)):ti,ab,kw) OR 'neoadjuvant therapy'/exp OR 'chemotherapy'/exp OR chemo:ti,ab,kw OR 'chemotherap*':ti,ab,kw OR chemoiimmuno*:ti,ab,kw OR 'cytostatic agent'/exp OR 'cytostatic*':ti,ab,kw OR 'anthracycline antibiotic agent'/exp OR anthracyclin*:ti,ab,kw OR 'alkylating agent'/exp OR alkylat*:ti,ab,kw OR 'doxorubicin'/exp OR 'doxorubicin*':ti,ab,kw OR adriamycin*:ti,ab,kw OR doxil*:ti,ab,kw OR 'mitoxantrone'/exp OR 'mitoxantron*':ti,ab,kw OR novantron*:ti,ab,kw OR 'epirubicin'/exp OR 'epirubicin*':ti,ab,kw OR 'procarbazine'/exp OR 'procarbazin*':ti,ab,kw OR natulan:ti,ab,kw) OR (((after OR following) NEXT/3 (hodgkin* OR lymphoma* OR dlbcl)):ti,ab,kw)	106731

#2	'heart valve surgery'/exp OR (((cardiac OR heart OR aort* OR pericard* OR mitral OR pulmonary OR tricuspid OR atrioventricular OR percutaneous OR 'trans apical' OR 'trans arterial' OR 'trans catheter' OR 'trans cutaneous' OR 'trans femoral' OR transapical OR transarterial OR transcatheter OR transcutaneous OR transfemoral) NEAR/3 (valve* OR valvular OR subvalv* OR paravalv*) NEAR/3 (replac* OR implant* OR transplant* OR xenotransplant* OR prosthes* OR prosthet* OR bioprothes* OR bioprosthet* OR xenograft* OR surg* OR procedure*)):ti,ab,kw) OR (((valve* OR valvular OR bicuspid OR bicaval OR caval OR mitral OR tricuspid) NEAR/3 (replac* OR implant* OR transplant* OR xenotransplant* OR prosthes* OR prosthet* OR bioprothes* OR bioprosthet* OR xenograft* OR mechanical)):ti,ab,kw) OR ((artificial NEAR/3 (cardiac OR heart OR aort* OR mitral OR pulmonary OR tricuspid OR atrioventricular) NEAR/3 (valve* OR valvular)):ti,ab,kw) OR tavi:ti,ab,kw OR tavr:ti,ab,kw OR 'valvular heart disease'/exp OR 'heart valve'/exp OR (((valve* OR valvular OR subvalv* OR paravalv*) NEAR/3 (abnormal* OR calcificat* OR defect* OR degenerat* OR disease* OR dysfunction* OR endocardit* OR insufficien* OR leak* OR lesion* OR prolaps* OR regurgitat* OR restenos* OR stenosis*)):ti,ab,kw) OR valvulopath*:ti,ab,kw OR ((aort* NEAR/3 (stenosis* OR stenosis* OR calcificat*)):ti,ab,kw) OR aortastenos*:ti,ab,kw OR aortostenosis*:ti,ab,kw	401384
#3	#1 AND #2 NOT ('conference abstract'/it OR 'editorial'/it OR 'letter'/it OR 'note'/it) NOT (('animal'/exp OR 'animal experiment'/exp OR 'animal model'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp)	582
#4	#3 AND [2010-2024]/py	429
#5	'meta analysis'/exp OR 'meta analysis (topic)'/exp OR metaanaly*:ti,ab OR 'meta analy*':ti,ab OR metanaly*:ti,ab OR 'systematic review'/de OR 'cochrane database of systematic reviews'/jt OR prisma:ti,ab OR prospero:ti,ab OR (((systemati* OR scoping OR umbrella OR 'structured literature') NEAR/3 (review* OR overview*)):ti,ab) OR ((systemic* NEAR/1 review*):ti,ab) OR (((systemati* OR literature OR database* OR 'data base*') NEAR/10 search*):ti,ab) OR (((structured OR comprehensive* OR systemic*) NEAR/3 search*):ti,ab) OR (((literature NEAR/3 review*):ti,ab) AND (search*:ti,ab OR database*:ti,ab OR 'data base*':ti,ab)) OR (('data extraction':ti,ab OR 'data source*':ti,ab) AND 'study selection':ti,ab) OR ('search strategy':ti,ab AND 'selection criteria':ti,ab) OR ('data source*':ti,ab AND 'data synthesis':ti,ab) OR medline:ab OR pubmed:ab OR embase:ab OR cochrane:ab OR (((critical OR rapid) NEAR/2 (review* OR overview* OR syntheses*)):ti) OR (((critical* OR rapid*) NEAR/3 (review* OR overview* OR syntheses*)):ab) AND (search*:ab OR database*:ab OR 'data base*':ab)) OR metasynthes*:ti,ab OR 'meta syntheses*':ti,ab	1064095
#6	'clinical trial'/exp OR 'randomization'/exp OR 'single blind procedure'/exp OR 'double blind procedure'/exp OR 'crossover procedure'/exp OR 'placebo'/exp OR 'prospective study'/exp OR rct:ab,ti OR random*:ab,ti OR 'single blind':ab,ti OR 'randomised controlled trial':ab,ti OR 'randomized controlled trial'/exp OR placebo*:ab,ti	4112327
#7	#4 AND #5 - SR	16
#8	#4 AND #6 NOT #7 - RCT	27
#9	#7 OR #8	43

Ovid/Medline

#	Searches	Results
1	((exp Hodgkin Disease/ or hodgkin*.ti,ab,kf. or ((lymphogranuloma* or granulomatos*) adj3 malign*).ti,ab,kf. or lymphogranulomatos*.ti,ab,kf. or 'reed sternberg'.ti,ab,kf. or exp Lymphoma, Large B-Cell, Diffuse/ or dlbcl.ti,ab,kf. or (('large b cell' or 'diffuse large cell' or immunoblast* or plasmablast* or centroblast* or 'double hit' or 'double expressor' or histiocytic) adj3 lymphoma*).ti,ab,kf.) and (exp Survival/ or Survivors/ or exp Cancer Survivors/ or exp Survivorship/ or	54050

	surviv*.ti,ab,kf. or remission.ti,ab,kf. or caya.ti,ab,kf. or ((late or long) adj3 (effect* or risk* or sequelae*)).ti,ab,kf. or exp Radiotherapy/ or exp Radiation Injuries/ or exp Radiation Exposure/ or radiotherap*.ti,ab,kf. or radiotreatment*.ti,ab,kf. or radiat*.ti,ab,kf. or irradiat*.ti,ab,kf. or sbrr.ti,ab,kf. or sabr.ti,ab,kf. or inrt.ti,ab,kf. or isrt.ti,ab,kf. or imrt.ti,ab,kf. or vmat.ti,ab,kf. or chemoradi*.ti,ab,kf. or 'chemo radi*.ti,ab,kf. or radiosurg*.ti,ab,kf. or 'radi* surg*.ti,ab,kf. or (volumetric adj3 modul* adj3 arc).ti,ab,kf. or ((radio* or roentgen or rontgen or 'x ray') adj3 (therap* or treatment*)).ti,ab,kf. or ((proton or photon) adj3 (therap* or beam or irradiat* or recoil or radiat* or radio*)).ti,ab,kf. or (bucky adj3 (ray or radi* or therap* or treatment*)).ti,ab,kf. or exp Neoadjuvant Therapy/ or exp Chemoradiotherapy/ or exp Chemotherapy, Adjuvant/ or exp Consolidation Chemotherapy/ or exp Induction Chemotherapy/ or exp Maintenance Chemotherapy/ or exp Antineoplastic Combined Chemotherapy Protocols/ or chemo.ti,ab,kf. or 'chemotherap*.ti,ab,kf. or chemoimmuno*.ti,ab,kf. or exp Cytostatic Agents/ or 'cytostatic*.ti,ab,kf. or exp Anthracyclines/ or anthracyclin*.ti,ab,kf. or exp Antineoplastic Agents, Alkylating/ or alkylat*.ti,ab,kf. or exp Doxorubicin/ or 'doxorubicin*.ti,ab,kf. or adriamycin*.ti,ab,kf. or doxil*.ti,ab,kf. or exp Mitoxantrone/ or 'mitoxantron*.ti,ab,kf. or novantron*.ti,ab,kf. or exp Epirubicin/ or 'epirubicin*.ti,ab,kf. or exp Procarbazine/ or 'procarbazin*.ti,ab,kf. or natulan.ti,ab,kf.)) or ((after or following) adj3 (hodgkin* or lymphoma* or dlbc)))).ti,ab,kf.	
2	exp Heart Valve Prosthesis Implantation/ or exp Heart Valve Prosthesis/ or exp Cardiac Valve Annuloplasty/ or ((cardiac or heart or aort* or pericard* or mitral or pulmonary or tricuspid or atrioventricular or percutaneous or 'trans apical' or 'trans arterial' or 'trans catheter' or 'trans cutaneous' or 'trans femoral' or transapical or transarterial or transcatheter or transcutaneous or transfemoral) adj3 (valve* or valvular or subvalv* or paravalv*) adj3 (replac* or implant* or transplant* or xenotransplant* or prosthes* or prosth* or bioprosthesis* or bioprosth* or xenograft* or surg* or procedure*)).ti,ab,kf. or ((valve* or valvular or bicuspid or bicaval or caval or mitral or tricuspid) adj3 (replac* or implant* or transplant* or xenotransplant* or prosthes* or prosth* or bioprosthesis* or bioprosth* or xenograft* or mechanical)).ti,ab,kf. or (artificial adj3 (cardiac or heart or aort* or mitral or pulmonary or tricuspid or atrioventricular) adj3 (valve* or valvular)).ti,ab,kf. or tavi.ti,ab,kf. or tavr.ti,ab,kf. or exp Heart Valve Diseases/ or exp Heart Valves/ or ((valve* or valvular or subvalv* or paravalv*) adj3 (abnormal* or calcificat* or defect* or degenerat* or disease* or dysfunction* or endocardit* or insufficien* or leak* or lesion* or prolaps* or regurgitat* or restenos* or stenos*)).ti,ab,kf. or valvulopath*.ti,ab,kf. or (aort* adj3 (stenos* or stenot* or calcificat*)).ti,ab,kf. or aortastenos*.ti,ab,kf. or aortostenos*.ti,ab,kf.	237421
3	(1 and 2) not (comment/ or editorial/ or letter/) not ((exp animals/ or exp models, animal/) not humans/)	203
4	limit 3 to yr="2010 -Current"	116
5	meta-analysis/ or meta-analysis as topic/ or (metaanaly* or meta-analy* or metanaly*).ti,ab,kf. or systematic review/ or cochrane.jw. or (prisma or prospero).ti,ab,kf. or ((systemati* or scoping or umbrella or "structured literature") adj3 (review* or overview*)).ti,ab,kf. or (systemic* adj1 review*).ti,ab,kf. or ((systemati* or literature or database* or data-base*) adj10 search*).ti,ab,kf. or ((structured or comprehensive* or systemic*) adj3 search*).ti,ab,kf. or ((literature adj3 review*) and (search* or database* or data-base*)).ti,ab,kf. or (("data extraction" or "data source*") and "study selection").ti,ab,kf. or ("search strategy" and "selection criteria").ti,ab,kf. or ("data source*" and "data synthesis").ti,ab,kf. or (medline or pubmed or embase or cochrane).ab. or ((critical or rapid) adj2 (review* or overview* or synthes*)).ti. or (((critical* or rapid*) adj3 (review* or overview* or synthes*)) and (search* or database* or data-base*)).ab. or (metasynthes* or meta-synthes*).ti,ab,kf.	777398

6	exp clinical trial/ or randomized controlled trial/ or exp clinical trials as topic/ or randomized controlled trials as topic/ or Random Allocation/ or Double-Blind Method/ or Single-Blind Method/ or (clinical trial, phase i or clinical trial, phase ii or clinical trial, phase iii or clinical trial, phase iv or controlled clinical trial or randomized controlled trial or multicenter study or clinical trial).pt. or random*.ti,ab. or (clinic* adj trial*).tw. or ((singl* or doubl* or treb* or tripl*) adj (blind\$3 or mask\$3)).tw. or Placebos/ or placebo*.tw.	2782672
7	4 and 5 - SR	4
8	(4 and 6) not 7 - RCT	5
9	7 or 8	9

Module 4 – Miltschade na HL of DLBCL

Deze module richt zich op wat volgens de huidige maatstaven de beste zorg is voor overlevers van hodgkinlymfoom, die een verhoogd risico op miltschade hebben als gevolg van de behandeling. Deze module bestaat uit twee submodules:

- Risico inschatting op infecties bij een a-functionele milt
- Behandeling van infecties bij een a-functionele milt

Module 4.1 – Risico op ernstig verlopende infecties bij functionele asplenie

Uitgangsvraag

Welke 5-jaarsoverlevers van hodgkinlymfoom of diffuus grootcellig B-cellymfoom (DLBCL) hebben een verhoogd risico op ernstig verlopende infecties (OPSI: overwhelming postsplenectomy infections) als gevolg van een niet- of verminderd functionerende milt (asplenie of hyposplenie)?

Introduction

After splenectomy or irradiation of the spleen, survivors of Hodgkin lymphoma have an increased risk of severe post-splenectomy infections (OPSI). Known pathogens are encapsulated microorganisms such as pneumococci (*Streptococcus pneumoniae*), *Haemophilus influenzae* type b and meningococci (*Neisseria meningitidis*).

The Dutch National Institute for Health and Environment (RIVM) formulated guidelines regarding prevention of OPSI in asplenic or hyposplenic patients. Splenic irradiation may cause hyposplenism, however, the tolerance dose of the spleen is unknown. A literature search was performed to address this.

Search and select

The summary of literature is based on the systematic literature search performed in 2014 (see **Table 1**) and describes risk factors for overwhelming post-splenectomy infections (OPSI) in adult 5-year survivors of Hodgkin lymphoma. During the current update of the guideline (2024), the working group performed an explorative literature search for radiation dose-volume constraints for spleen in adult 5-year survivors of Hodgkin lymphoma. The summary of literature was updated with more recent data where possible. Besides, the Dutch guideline [Vaccinatieadviezen bij asplenie](#) from the Dutch National Institute for Health and Environment (RIVM) was used.

Table 1. PICO

Patients	5-year survivors of Hodgkin lymphoma, ≥18 years at the time of diagnosis
Intervention	-
Control	-
Outcomes	Risk of OPSI ≥5 years after the diagnosis of Hodgkin lymphoma (relative risk (RR), standardized incidence ratio (SIR), cumulative risk, absolute excess risk (AER)); risk factors for OPSI ≥5 years after the diagnosis of Hodgkin lymphoma (treatment-related)
Other selection criteria	Study design: cohort studies, case-control studies

Relevant outcome measures

The guideline panel considered risk of OPSI as a **critical** outcome measure for decision making.

5 A priori, the guideline panel did not define the outcome measures listed above but used the definitions used in the studies.

The guideline panel used the GRADE standard limits of 25% for dichotomous outcomes and 10% for continuous variables as minimal clinically (patient) important differences.

10 Search and select (Methods)

An exploratory search has been conducted. The databases Medline (via OVID) and Embase (via Embase.com) were searched with relevant search terms from the 1st of January 2015 until the 24th of June 2024. The detailed search strategy is listed under the tab 'Literature search strategy'. The explorative literature search resulted in 224 hits. Studies were selected based on the following criteria: original research articles describing dose-volume constraints for spleen in (adult) 5-year survivors of Hodgkin lymphoma. Eight studies were selected based on title and abstract screening. After reading the full text and checking the reference lists of these articles, only one study was deemed relevant and was described under Summary of literature. Using a snowball method the working group also identified one more relevant study in patients with a different type of cancer, as well as a guideline on incidental irradiation of the spleen by the British Royal College of Radiologists (2021).

Summary of literature

25 Personen met een afunctionele milt lopen een verhoogd risico op snel voortschrijdende infecties met mogelijk dodelijke afloop door de volgende verwekkers:

- Gekapselde bacteriën: vooral pneumococcen, haemophilus influenzae type B en mogelijk meningococcen.
- Infecties na honden- en kattenbeten.
- Malaria.
- 30 • Babesiosis, een parasitaire infectie, overgebracht door tekenbeten en vooral voorkomend in het oosten van de Verenigde Staten van Amerika.

Een afunctionele milt kan bij hodgkinlymfoompatiënten door verschillende oorzaken optreden:

- 35 • Door de ziekte zelf: Vaak is een algehele vermindering van de afweer aanwezig, waarbij het onduidelijk is of deze behalve het gevolg van de ziekte ook één van de oorzaken is.
- Na splenectomie: Dit werd als middel gebruikt voor stadiëring van de ziekte in de jaren '70 en '80 van de vorige eeuw.
- 40 • Bestraling als onderdeel van de behandeling, waarbij de milt gedeeltelijk of geheel in het bestralingsveld heeft gelegen.

Hier wordt vooral nagegaan of voor hodgkinlymfoompatiënten met een afunctionele milt dezelfde risico's gelden als voor personen uit de algemene bevolking met afunctionele milt en of de daar gegeven adviezen voor preventie van overwhelming post-splenectomy infections (OPSI) evenzeer van toepassing zijn op de overlevers van HL en DLBCL na splenectomie of miltbestraling.

50 Voor infectieprofylaxe na autologe en allogene stamceltransplantatie en CART -T cel therapie wordt verwezen naar de daarvoor geldende lokale protocollen.

Description of studies

Algemeen

5 In de algemene bevolking is het risico dat iemand met een afunctionele milt gedurende zijn leven een levensbedreigende infectie (overwhelming post-splenectomy infection, OPSI) krijgt ongeveer 5% (Castagnola, 2003; Van Dissel, 2004; Melles, 2004). Het risico op OPSI na splenectomie in de algemene bevolking is daarmee 12,6 maal verhoogd; het risico op een fataal verlopende OPSI zelfs 200 maal in een pediatrie studie (Cullingford, 1980; Singer, 1973). De mortaliteit van een dergelijke infectie is 60–70%.

10 In de meeste literatuur wordt aangegeven dat de frequentie van OPSI hoger is in de eerste twee jaar na asplenie (Sumaraju, 2001; Castagnola, 2003). Het zou in deze periode 50% van de gevallen betreffen. Dit wordt tegengesproken in een aantal grote studies waarbij 26-42% van de gevallen blijkt op te treden vanaf 5 jaar na asplenie (Cullingford, 1991; Holdworth, 1991; Waghorn, 2001). Het risico blijkt in alle studies levenslang verhoogd (Van Dissel, 2004; 15 Lynch, 1996).

Hodgkinlymfom en splenectomie

Het vóórkomen van ernstige infecties, met name door pneumococci, is ook specifiek bij 20 hodgkinlyfompatiënten beschreven (Coker, 1983; Rosner 1983; Kyaw, 2006). In een Noorse studie van 325 hodgkinpatiënten die een stadiëringslaparotomie met splenectomie ondergingen tussen 1969 en 1980, dus in de periode dat nog geen pneumococcenvaccin werd gegeven, overleed 2,4% aan pneumococcensepsis en 6,2% aan infecties in het algemeen (Foss Abrahamsen, 1997). Het relatieve risico op pneumococcensepsis ten opzichte van de 25 algemene bevolking in 1994 was 20,5. Op dat moment was 12,7% van de hodgkinlyfom overlevers gevaccineerd.

In een andere studie van 133 patiënten die een stadiëringslaparotomie met splenectomie hadden ondergaan overleed 1 patiënt aan pneumococcensepsis en werden 10 episodes 30 (6,8%) van pneumococcensepsis gedocumenteerd (Jockovich, 1994). Geen van de 25 patiënten (19%) die waren gevaccineerd vóór de splenectomie overleed.

In een studie onder 4949 HL patiënten behandeld in Nederland tussen 1965 en 2000 bleek dat niet alleen de sterfte aan infectieziekten nam toe na splenectomie maar ook na bestraling van de milt (hazard ratio: 2,81, 95% BI: 1,55 tot 5,07) (De Vries, 2020).

35

Hodgkinlymfom en miltbestraling

Het optreden van fulminant verlopende pneumococcensepsis is ook beschreven na miltbestraling (Coleman, 1982; Selby, 1987). In de [RIVM-richtlijn Asplenie \(2018\)](#) wordt een bestraalde milt als een afunctionele milt beschouwd, maar dit wordt niet onderbouwd met 40 literatuur. Systematische studies ontbreken; een dosis-effectrelatie is niet systematisch onderzocht. Een oorzaak hiervoor is dat goede methoden voor het meten van de miltfunctie niet voor handen zijn. Door bestraling treden anatomische veranderingen op: verminderd gewicht, diffuse fibrose van de rode pulpa en bij meer dan 50% van 33 onderzochte milten een depletie van lymfocyten (Dailey, 1980; Dailey, 1981). Het tellen van erythrocyten met 45 inclusies zoals Howell-Jollylichaampjes in het perifere bloed is een gebruikelijke methode voor het meten van de fagocytair functie van de milt (Coleman, 1982; Hoekstra, 1993; Lammers, 2012; Melles, 2004; Weiner, 1995). Deze methoden zijn ook vergeleken met gelabelde erythrocytenopname door de milt. Hoewel men van mening is dat deze methoden ongevoelig zijn, worden in het algemeen toch afwijkende waarden gevonden na therapeutische 50 miltbestraling, wanneer wordt vergeleken met zowel personen uit de algemene bevolking als met personen zonder milt, duidend op een verminderde miltfunctie na miltbestraling

(Coleman, 1982; Lammers, 2012; Weiner, 1995). Voor zover bekend hadden de beschreven patiënten bestralingsdoses van >20 Gy en vaak ≥ 30 Gy op de milt ontvangen. Er zijn echter geen prospectieve studies naar de voorspellende waarde van deze methoden en het risico op OPSI na miltbestraling. Wel is er een studie van een groot retrospectief cohort van ruim 2000 overlevers na kinderkanker waar bleek dat verhoogde mortaliteit door late infecties al optrad bij een dosering van > 10 Gy (Weil, 2018). In deze studie werden ook aanwijzingen voor een dosis-effect relatie gevonden, met een relatief risico van 2.0 bij doseringen <10 Gy, 5.5 bij dosis 10-20 Gy en 6 bij >20 Gy. De dosis op de milt werd hierbij geschat (dosis op het linker bovenkwadrant van het abdomen). Het absolute aantal late infectie-gerelateerde doden was echter laag (20/7906 met dosis <10 Gy, 7/1022 bij 10-20 Gy en 5/514 bij >20 Gy). Of er sprake is geweest van OPSI is uit deze studie niet te achterhalen.

Bij volwassenen werden geen relevante studies gevonden. Trip (2015) rapporteerde bestralings-geïnduceerde dosis afhankelijke veranderingen in de milt na postoperatieve chemoradiatie voor maagcarcinoom bij 46 patiënten. Hierbij was de gemiddelde dosis op de milt hoog (40 Gy). Meerdere dosimetrische parameters werden bestudeerd, waarbij afname van miltvolume wel een dosis-effect relatie vertoonde. Risico op infectie (16 infecties in 11 patiënten, waarvan 3 fataal) was echter niet geassocieerd met dosimetrische parameters. In 7 gevallen was een kweek aanwezig, in slechts één geval betrof het een gekapselde bacterie. De auteurs concluderen dat de tolerantiedosis van de milt waarschijnlijk lager is dan 40 Gy en mogelijk 12 Gy of hoger is (Trip, 2015). Dit is echter voornamelijk gebaseerd op historische studies, waarbij bij lagere doseringen verminderde filtratie en reservoir functie van de milt is gevonden.

De RCR *guidance Incidental irradiation of the spleen* van de *British Royal College of Radiologists* uit november 2021 adviseert mede op basis van bovenstaande studies om bij een gemiddelde bestralingsdosis van meer dan 10 Gy de risico's te bespreken en maatregelen (zoals vaccinatie en antibioticaprofylaxe) in te zetten afhankelijk van de individuele situatie.

Samenvattend:

- Het risico op ernstige infecties door gekapselde bacteriën is verhoogd is bij 5-jaarsoverlevers van hodgkinlymfoom met een splenectomie, zoals in de algemene bevolking (Coker, 1983; Foss Abrahamsen, 1997; Kyaw 2006).
- De miltfunctie is verminderd na bestraling van (een gedeelte van) de milt bij 5-jaarsoverlevers van hodgkinlymfoom. (Coleman, 1982; Dailey, 1981).
- De radiotherapeutische tolerantiedosis van de milt bij volwassenen is niet bekend. Bij kinderen zijn er aanwijzingen dat bij gemiddelde doseringen van >10 Gy het risico op late infectie-gerelateerd overlijden toeneemt (Weil, 2018).
- Literatuur betreffende verminderde miltfunctie na bestraling bij volwassenen betreft voor zover bekend hogere bestralingsdoses (in die tijd doorgaans ≥ 30 Gy). In de voorgaande richtlijn werd een veilige grens van 20 Gy gemiddelde bestralingsdosis op de milt gekozen, waarbij bij hogere dosis werd aanbevolen om de adviezen zoals genoemd door het RIVM (zie richtlijnmodule 2.2) op te volgen ("expert opinion").

Overwegingen – van bewijs naar aanbeveling

Balans tussen gewenste en ongewenste effecten

Uit de literatuur blijkt onvoldoende duidelijk in hoeverre bij beperkte radiotherapie dosis op de milt bij volwassenen het risico op OPSI verhoogd is. Na discussie binnen de werkgroep wordt de volgende consensus bereikt: bij gemiddelde radiotherapie dosis op de milt van ≥ 30 Gy is er risico op niet of verminderde functionerende milt. Bij een dosis van 10-30 Gy is er beperkt bewijs dat dit kan leiden tot een verminderde functie van de milt.

Kwaliteit van bewijs

De kwaliteit van het bewijs is niet beoordeeld middels de GRADE systematiek, omdat er geen systematische zoekactie bij de herziening van deze richtlijnmodule is uitgevoerd.

5 Kosten (middelenbeslag)

5-jaarsoverlevers van hodgkinlymfoom en DLBCL krijgen een consult op de BETER-poli, waarbij hun individuele risico's op late effecten en de daaruit voortvloeiende screenings- of therapieadviezen met hen besproken zullen worden. De kosten zijn gelijk aan het standaard BETER-consult; hiervan maakt informatie over miltschade slechts een klein deel uit.

10

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

Alle 5-jaarsoverlevers van hodgkinlymfoom en DLBCL krijgen een BETER-consult aangeboden. Het is de verantwoordelijkheid van de hoofdbehandelaar (meestal de hematoloog) om de patiënt naar de BETER-poli te verwijzen. Bij het opstarten van deze poli's is moeite gedaan om in het verleden behandelde patiënten die mogelijk uit follow-up zijn, op te sporen en op te roepen.

15

Aanbeveling(en)

Aanbeveling-1

20 Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de interventies

De aanbevelingen, zoals die hier geboden worden voor hodgkinlymfoompatiënten met een niet- of verminderd functionerende milt, volgen in grote lijnen die zoals geformuleerd in de [RIVM-richtlijn \(functionele\) hypo- en asplenie](#) (2018).

Beschouw patiënten met de volgende risicofactoren als patiënten met een niet- of verminderd functionerende milt na behandeling voor hodgkinlymfoom en DLBCL:

- Status na splenectomie.
- Status na bestraling op de milt met een mean dose ≥ 30 Gy. Voor een mean dose 10 - 30 Gy is er zwak bewijs.

25

Kennisvragen

Tijdens de ontwikkeling van deze module is gebleken dat er binnen deze module nog te weinig bewijs is voor de onderbouwing van de aanbeveling en dus kennisvragen bestaan. De werkgroep meent dat (vervolg)onderzoek wenselijk is om in de toekomst een duidelijker antwoord te kunnen geven op vragen uit de praktijk.]

30

Kennisvraag:

- Bij welke gemiddelde radiotherapiedosis op de milt bij volwassenen is het risico op een niet- of verminderd functionerende milt verhoogd?
- Welke 5-jaarsoverlevers van hodgkinlymfoom of diffuus grootcellig B-cellymfoom (DLBCL) hebben een verhoogd risico op ernstig verlopende infecties (OPSI: overweldiging postsplenectomy infections) als gevolg van een niet- of verminderd functionerende milt (asplenie of hyposplenie)?

35

40 Toelichting:

- In de literatuur wordt onvoldoende bewijs voor een dosis-effectrelatie gevonden. Er is één studie waar een dosis-effectrelatie bij kinderen wordt beschreven. Bij volwassenen ontbreken dergelijke studies.
- Er is gebrek aan bewijs of er een dosis-effectrelatie is bij bestraling van de milt bij volwassenen en bij welke bestralingsdosis het risico op functionele asplenie verhoogd is.

45

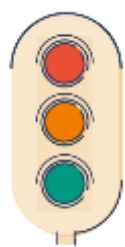
Verkeerslicht en (de-)implementatietabel

Toelichting

Met het verkeerslicht worden aanbevelingen gecategoriseerd op basis van formulering en bewijskracht. Als eindproduct wordt bij richtlijnmodules met een sterk geformuleerde en voldoende onderbouwde aanbeveling een implementatietabel opgeleverd. Hierin wordt onder andere opgenomen:

- Een beschrijving van het knelpunt om de module uit te werken of herzien;
- De te verwachten belemmerende en bevorderende factoren voor implementatie;
- Welke partijen van belang zijn bij toepassen van de aanbeveling in de praktijk;
- Een inschatting van de implementatietermijn.

Verkeerslichtanalyse



- **ROOD** = sterk geformuleerde aanbeveling om iets niet te doen, met een GRADE high of moderate
- **ORANJE** = zwak geformuleerde aanbeveling; mogelijk kennishiaat
- **GROEN** = sterk geformuleerde aanbeveling om iets wel te doen, met een GRADE high of moderate
- **LICHT ROOD** of **LICHT GROEN** = sterk geformuleerde aanbevelingen met een GRADE low, very low of geen GRADE (*modules waarin geen studies geïnccludeerd konden worden in de literatuursamenvatting of waarin geen literatuursamenvatting werd geschreven zoals modules waarin organisatie van zorg wordt beschreven*)

25

(Sub)aanbeveling	Sterkte van de aanbeveling	Bewijskracht per uitkomstmaat	Verkeerslicht per (sub)aanbeveling
Aanbeveling 1: Beschouw patiënten met de volgende risicofactoren als patiënten met een niet- of verminderd functionerende milt na behandeling voor hodgkinlymfoom: Status na splenectomie. Status na bestraling op de milt met een mean dose $\geq$ 30 Gy. (Voor een mean dose 10 - 30 Gy is er zwak bewijs.)	☐ Sterk (doe/ gebruik) ☒ Zwak (overweeg)	Overall bewijskracht ☐ H ☐ M ☐ L ☐ VL ☐ NG Range bewijskracht van alle uitkomstmaten ☐ H ☐ M ☐ L ☐ VL ☐ NG OF X voor de (sub)uitgangsvraag is geen systematische literatuur analyse uitgevoerd	☐ ROOD: vul tabel A in ☐ LICHT ROOD: vul tabel A in ☒ ORANJE: gebruik tabel B ☐ LICHT GROEN: vul tabel A in ☐ GROEN: vul tabel A in

Implementatietabel

Tabel B: Implementatietabel

Aanbeveling – 1	Op basis van de beschikbare evidentie en ervaring uit de praktijk kon er onvoldoende richting aan de besluitvorming worden gegeven. Om die reden is er geen beschrijving van belemmeringen en kansen voor implementatie van de aanbeveling toegevoegd. Disseminatie van de kennis in deze module verloopt via de standaard route. De module wordt gepubliceerd op de Richtlijndatabase.
------------------------	---

5 Literatuur

Castagnola E, Fioredda F. Prevention of life-threatening infections due to encapsulated bacteria in children with hyposplenism or asplenia: a brief review of current recommendations for practical purposes. *Eur J Haematol.* 2003 Nov;71(5):319-26. doi: 10.1034/j.1600-0609.2003.00158.x. PMID: 14667194.

- 10 Coker DD, Morris DM, Coleman JJ, Schimpff SC, Wiernik PH, Elias EG. Infection among 210 patients with surgically staged Hodgkin's disease. *Am J Med.* 1983 Jul;75(1):97-109. doi: 10.1016/0002-9343(83)91173-7. PMID: 6859090.

- 15 Coleman CN, McDougall IR, Dailey MO, Ager P, Bush S, Kaplan HS. Functional hyposplenism after splenic irradiation for Hodgkin's disease. *Ann Intern Med.* 1982 Jan;96(1):44-7. doi: 10.7326/0003-4819-96-1-44. PMID: 7053701.

Cosset JM, Henry-Amar M, Meerwaldt JH, Carde P, Noordijk EM, Thomas J, Burgers JM, Somers R, Hayat M, Tubiana M. The EORTC trials for limited stage Hodgkin's disease. The EORTC Lymphoma Cooperative Group. *Eur J Cancer.* 1992;28A(11):1847-50. doi: 10.1016/0959-8049(92)90018-w. PMID: 1389523.

- 20 Cullingford GL, Watkins DN, Watts AD, Mallon DF. Severe late postsplenectomy infection. *Br J Surg.* 1991 Jun;78(6):716-21. doi: 10.1002/bjs.1800780626. PMID: 2070242.

Dailey MO, Coleman CN, Kaplan HS. Radiation-induced splenic atrophy in patients with Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphomas. *N Engl J Med.* 1980 Jan 24;302(4):215-7. doi: 10.1056/NEJM198001243020406. PMID: 7350461.

- 25 Dailey MO, Coleman CN, Fajardo LF. Splenic injury caused by therapeutic irradiation. *Am J Surg Pathol.* 1981 Jun;5(4):325-31. doi: 10.1097/00000478-198106000-00002. PMID: 7270781.

- 30 Foss Abrahamsen A, Høiby EA, Hannisdal E, Jørgensen OG, Holte H, Hasseltvedt V, Høst H. Systemic pneumococcal disease after staging splenectomy for Hodgkin's disease 1969-1980 without pneumococcal vaccine protection: a follow-up study 1994. *Eur J Haematol.* 1997 Feb;58(2):73-7. doi: 10.1111/j.1600-0609.1997.tb00927.x. PMID: 9111586.

- 35 Hoekstra HJ, Tamminga RY, Timens W. Partiële in plaats van complete splenectomie bij kinderen voor pathologische stadiëring van de ziekte van Hodgkin [Partial instead of complete splenectomy in children for the pathological staging of Hodgkin disease]. *Ned Tijdschr Geneesk.* 1993 Nov 27;137(48):2491-4. Dutch. PMID: 8272125.

Holdsworth RJ, Irving AD, Cuschieri A. Postsplenectomy sepsis and its mortality rate: actual versus perceived risks. *Br J Surg.* 1991 Sep;78(9):1031-8. doi: 10.1002/bjs.1800780904. PMID: 1933181.

- 40 Jockovich M, Mendenhall NP, Sombeck MD, Talbert JL, Copeland EM 3rd, Bland KI. Long-term complications of laparotomy in Hodgkin's disease. *Ann Surg.* 1994 Jun;219(6):615-21; discussion 621-4. doi: 10.1097/00000658-199406000-00004. PMID: 8203970; PMCID: PMC1243206.

Kyaw MH, Holmes EM, Toolis F, Wayne B, Chalmers J, Jones IG, Campbell H. Evaluation of severe infection and survival after splenectomy. *Am J Med.* 2006 Mar;119(3):276.e1-7. doi: 10.1016/j.amjmed.2005.07.044. PMID: 16490477.

5 Lammers AJ, de Porto AP, Bennink RJ, van Leeuwen EM, Biemond BJ, Goslings JC, van Marle J, ten Berge IJ, Speelman P, Hoekstra JB. Hyposplenism: comparison of different methods for determining splenic function. *Am J Hematol.* 2012 May;87(5):484-9. doi: 10.1002/ajh.23154. Epub 2012 Apr 10. PMID: 22488175.

10 Lammers AJ, van der Maas N, Peters EJ, Meerveld-Eggink A, Sanders EA, Kroon FP; De Werkgroep voor Infectiepreventie bij Hyposplenism en Asplenism. Voorkómen van ernstige infecties bij patiënten met hypo- of asplenie [Prevention of severe infections in patients with hyposplenism or asplenism]. *Ned Tijdschr Geneesk.* 2012;156(44):A4857. Dutch. PMID: 23114171.

Lynch AM, Kapila R. Overwhelming postsplenectomy infection. *Infect Dis Clin North Am.* 1996 Dec;10(4):693-707. doi: 10.1016/s0891-5520(05)70322-6. PMID: 8958164.

15 Melles DC, de Marie S. Prevention of infections in hyposplenic and asplenic patients: an update. *Neth J Med.* 2004 Feb;62(2):45-52. PMID: 15127830.

RIVM Richtlijn (functionele) hypo- en asplenie. Versie 2018, <http://www.rivm.nl>.

Rosner F, Zarrabi MH. Late infections following splenectomy in Hodgkin's disease. *Cancer Invest.* 1983;1(1):57-65. doi: 10.3109/07357908309040933. PMID: 6667400.

20 Selby C, Hart S, Ispahani P, Toghiani PJ. Bacteraemia in adults after splenectomy or splenic irradiation. *Q J Med.* 1987 Jun;63(242):523-30. PMID: 3659267.

Sumaraju V, Smith LG, Smith SM. Infectious complications in asplenic hosts. *Infect Dis Clin North Am.* 2001 Jun;15(2):551-65. x. doi: 10.1016/s0891-5520(05)70159-8. PMID: 11447709.

25 Trip AK, Sikorska K, van Sandick JW, Heeg M, Cats A, Boot H, Jansen EP, Verheij M. Radiation-induced dose-dependent changes of the spleen following postoperative chemoradiotherapy for gastric cancer. *Radiother Oncol.* 2015 Aug;116(2):239-44. doi: 10.1016/j.radonc.2015.07.036. Epub 2015 Aug 4. PMID: 26253953.

30 Van Dissel, J. T., and Kroon FP. Voorkomen van levensbedreigende infecties bij personen zonder (functionele) milt. *Ned Tijdschr Hematologie.* 2004; 1: 91-7.

35 Weil BR, Madenci AL, Liu Q, Howell RM, Gibson TM, Yasui Y, Neglia JP, Leisenring WM, Smith SA, Tonorezos ES, Friedman DN, Constine LS, Tinkle CL, Diller LR, Armstrong GT, Oeffinger KC, Weldon CB. Late Infection-Related Mortality in Asplenic Survivors of Childhood Cancer: A Report From the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol.* 2018 Jun 1;36(16):1571-1578. doi: 10.1200/JCO.2017.76.1643. Epub 2018 Apr 17. PMID: 29664715; PMCID: PMC5978467.

40 Weiner MA, Landmann RG, DeParedes L, Leventhal BG. Vesiculated erythrocytes as a determination of splenic reticuloendothelial function in pediatric patients with Hodgkin's disease. *J Pediatr Hematol Oncol.* 1995 Nov;17(4):338-41. doi: 10.1097/00043426-199511000-00010. PMID: 7583390.

Evidence tables

n.v.t.

45 Literature search strategy

Date: 24-06-2024

Embase.com

No	Query	Results
#1	'lymphoma'/exp OR 'childhood cancer'/de OR 'adolescent cancer'/exp OR 'cancer survivor'/exp OR 'childhood cancer survivor'/exp OR	544685

	lymphoma*:ti,ab,kw OR hodgkin*:ti,ab,kw OR (((lymphogranuloma* OR granuloma*) NEAR/3 malign*):ti,ab,kw) OR lymphogranulomatos*:ti,ab,kw OR 'reed sternberg':ti,ab,kw OR 'diffuse large b cell lymphoma'/exp OR dlbcl:ti,ab,kw OR ((lymphoid NEAR/3 (cancer* OR malignan* OR neoplasm* OR tumor* OR tumour*)):ti,ab,kw)	
#2	'radiotherapy dosage'/exp OR 'radiation dose'/exp OR 'radiation injury'/de OR 'radiation exposure'/de OR (((radio* OR radiat* OR irradiat* OR chemoradi* OR proton OR photon OR sbrt OR sabr OR inrt OR isrt OR imrt OR vmat) NEAR/3 (dose OR dosage OR gy OR gray)):ti,ab,kw) OR (((10 OR 20 OR 36) NEAR/3 (gy OR gray)):ti,ab,kw)	403997
#3	'hyposplenism'/exp OR 'spleen disease'/exp OR 'spleen'/exp OR 'asplenia'/exp OR hyposplen*:ti,ab,kw OR spleen*:ti,ab,kw OR splenic:ti,ab,kw OR asplen*:ti,ab,kw OR opsi:ti,ab,kw OR (('normal tissue' NEAR/3 (toleranc* OR complicat* OR toxic* OR effect*)):ti,ab,kw)	395105
#4	#1 AND #2 AND #3 NOT (('animal'/exp OR 'animal experiment'/exp OR 'animal model'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp)	553
#5	#4 AND [2015-2024]/py	216
#6	'practice guideline'/exp OR guideline*:ti,kw OR cpg:ti,kw OR consensus*:ti,kw OR recommend*:ti,kw OR standard*:ti,kw	1062950
#7	'meta analysis'/exp OR 'meta analysis (topic)'/exp OR metaanaly*:ti,ab OR 'meta analy*:ti,ab OR metanaly*:ti,ab OR 'systematic review'/de OR 'cochrane database of systematic reviews'/jt OR prisma:ti,ab OR prospero:ti,ab OR (((systemati* OR scoping OR umbrella OR 'structured literature') NEAR/3 (review* OR overview*)):ti,ab) OR ((systemic* NEAR/1 review*):ti,ab) OR (((systemati* OR literature OR database* OR 'data base*') NEAR/10 search*):ti,ab) OR (((structured OR comprehensive* OR systemic*) NEAR/3 search*):ti,ab) OR (((literature NEAR/3 review*):ti,ab) AND (search*:ti,ab OR database*:ti,ab OR 'data base*:ti,ab)) OR (('data extraction':ti,ab OR 'data source*:ti,ab) AND 'study selection':ti,ab) OR ('search strategy':ti,ab AND 'selection criteria':ti,ab) OR ('data source*:ti,ab AND 'data synthesis':ti,ab) OR medline:ab OR pubmed:ab OR embase:ab OR cochrane:ab OR (((critical OR rapid) NEAR/2 (review* OR overview* OR synthes*)):ti) OR (((critical* OR rapid*) NEAR/3 (review* OR overview* OR synthes*)):ab) AND (search*:ab OR database*:ab OR 'data base*:ab)) OR metasyntes*:ti,ab OR 'meta syntes*':ti,ab	1039560
#8	'clinical trial'/exp OR 'randomization'/exp OR 'single blind procedure'/exp OR 'double blind procedure'/exp OR 'crossover procedure'/exp OR 'placebo'/exp OR 'prospective study'/exp OR rct:ab,ti OR random*:ab,ti OR 'single blind':ab,ti OR 'randomised controlled trial':ab,ti OR 'randomized controlled trial'/exp OR placebo*:ab,ti	4056716
#9	'major clinical study'/de OR 'clinical study'/de OR 'case control study'/de OR 'family study'/de OR 'longitudinal study'/de OR 'retrospective study'/de OR 'prospective study'/de OR 'comparative study'/de OR 'cohort analysis'/de OR ((cohort NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('case control' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('follow up' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (observational NEAR/1 (study OR studies)) OR ((epidemiologic NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('cross sectional' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti)	8288309
#10	'case control study'/de OR 'comparative study'/exp OR 'control group'/de OR 'controlled study'/de OR 'controlled clinical trial'/de OR 'crossover procedure'/de OR 'double blind procedure'/de OR 'phase 2 clinical trial'/de OR 'phase 3 clinical trial'/de OR 'phase 4 clinical trial'/de OR 'pretest posttest design'/de OR 'pretest posttest control group design'/de OR 'quasi experimental study'/de OR 'single blind procedure'/de OR 'triple blind procedure'/de OR (((control OR controlled) NEAR/6 trial):ti,ab,kw) OR (((control OR controlled) NEAR/6 (study OR studies)):ti,ab,kw) OR (((control OR controlled) NEAR/1 active):ti,ab,kw) OR 'open label*:ti,ab,kw OR (((double OR two OR three OR multi OR trial) NEAR/1	1518838 5

	(arm OR arms):ti,ab,kw) OR ((allocat* NEAR/10 (arm OR arms):ti,ab,kw) OR placebo*:ti,ab,kw OR 'sham-control':ti,ab,kw OR (((single OR double OR triple OR assessor) NEAR/1 (blind* OR masked)):ti,ab,kw) OR nonrandom*:ti,ab,kw OR 'non-random':ti,ab,kw OR 'quasi-experiment':ti,ab,kw OR crossover:ti,ab,kw OR 'cross over':ti,ab,kw OR 'parallel group':ti,ab,kw OR 'factorial trial':ti,ab,kw OR ((phase NEAR/5 (study OR trial)):ti,ab,kw) OR ((case* NEAR/6 (matched OR control*)):ti,ab,kw) OR ((match* NEAR/6 (pair OR pairs OR cohort* OR control* OR group* OR healthy OR age OR sex OR gender OR patient* OR subject* OR participant*)):ti,ab,kw) OR ((propensity NEAR/6 (scor* OR match*)):ti,ab,kw) OR versus:ti OR vs:ti OR compar*:ti OR ((compar* NEAR/1 study):ti,ab,kw) OR (('major clinical study'/de OR 'clinical study'/de OR 'cohort analysis'/de OR 'observational study'/de OR 'cross-sectional study'/de OR 'multicenter study'/de OR 'correlational study'/de OR 'follow up'/de OR cohort*:ti,ab,kw OR 'follow up':ti,ab,kw OR followup:ti,ab,kw OR longitudinal*:ti,ab,kw OR prospective*:ti,ab,kw OR retrospective*:ti,ab,kw OR observational*:ti,ab,kw OR 'cross sectional':ti,ab,kw OR cross?ectional*:ti,ab,kw OR multicent*:ti,ab,kw OR 'multi-cent':ti,ab,kw OR consecutive*:ti,ab,kw) AND (group:ti,ab,kw OR groups:ti,ab,kw OR subgroup*:ti,ab,kw OR versus:ti,ab,kw OR vs:ti,ab,kw OR compar*:ti,ab,kw OR 'odds ratio':ab OR 'relative odds':ab OR 'risk ratio':ab OR 'relative risk':ab OR 'rate ratio':ab OR aor:ab OR arr:ab OR rrr:ab OR (('or' OR 'rr') NEAR/6 ci):ab)))	
#1 1	#5 AND #6 - guideline	18
#1 2	#5 AND #7 NOT #11 - SR	38
#1 3	#5 AND #8 NOT (#11 OR #12) - RCT	32
#1 4	#5 AND (#9 OR #10) NOT (#11 OR #12 OR #13) - observationeel	67
#1 5	#5 NOT (#11 OR #12 OR #13 OR #14) - overig	61

Date: 24-06-2024

Ovid/Medline

#	Searches	Results
1	exp Lymphoma/ or exp Cancer Survivors/ or Survivors/ or lymphoma*.ti,ab,kf. or hodgkin*.ti,ab,kf. or ((lymphogranuloma* or granuloma*) adj3 malign*).ti,ab,kf. or lymphogranulomatos*.ti,ab,kf. or 'reed sternberg'.ti,ab,kf. or dlblcl.ti,ab,kf. or (lymphoid adj3 (cancer* or malignan* or neoplasm* or tumor* or tumour*)).ti,ab,kf.	324983
2	exp Radiotherapy Dosage/ or exp Radiation Dosage/ or exp Radiation Injuries/ or exp Radiation Exposure/ or ((radio* or radiat* or irradiat* or chemoradi* or proton or photon or sbrrt or sabr or inrt or isrt or imrt or vmat) adj3 (dose or dosage or gy or gray)).ti,ab,kf. or (("10" or "20" or "36") adj3 (gy or gray)).ti,ab,kf.	264353
3	exp Splenic Diseases/ or exp Spleen/ or (hyposplen* or spleen* or splenic or asplen* or opsi).ti,ab,kf. or ('normal tissue' adj3 (toleranc* or complicat* or toxic* or effect*)).ti,ab,kf.	255623
4	(1 and 2 and 3) not ((exp animals/ or exp models, animal/ not humans/)	297
5	limit 4 to yr="2015-Current"	62
6	Guideline/ or Practice Guideline/ or guidelines as topic/ or practice guidelines as topic/ or guideline*.ti,kf. or cpg.ti,kf. or	520579

	consensus*.ti,kf. or recommend*.ti,kf. or standard*.ti,kf. or guideline*.ab. /freq=2	
7	meta-analysis/ or meta-analysis as topic/ or (metaanaly* or meta-analy* or metanaly*).ti,ab,kf. or systematic review/ or cochrane.jw. or (prisma or prospero).ti,ab,kf. or ((systemati* or scoping or umbrella or "structured literature") adj3 (review* or overview*).ti,ab,kf. or (systemic* adj1 review*).ti,ab,kf. or ((systemati* or literature or database* or data-base*) adj10 search*).ti,ab,kf. or ((structured or comprehensive* or systemic*) adj3 search*).ti,ab,kf. or ((literature adj3 review*) and (search* or database* or data-base*).ti,ab,kf. or (("data extraction" or "data source") and "study selection").ti,ab,kf. or ("search strategy" and "selection criteria").ti,ab,kf. or ("data source" and "data synthesis").ti,ab,kf. or (medline or pubmed or embase or cochrane).ab. or ((critical or rapid) adj2 (review* or overview* or synthes*).ti. or (((critical* or rapid*) adj3 (review* or overview* or synthes*)) and (search* or database* or data-base*).ab. or (metasynthes* or meta-synthes*).ti,ab,kf.	754524
8	exp clinical trial/ or randomized controlled trial/ or exp clinical trials as topic/ or randomized controlled trials as topic/ or Random Allocation/ or Double-Blind Method/ or Single-Blind Method/ or (clinical trial, phase i or clinical trial, phase ii or clinical trial, phase iii or clinical trial, phase iv or controlled clinical trial or randomized controlled trial or multicenter study or clinical trial).pt. or random*.ti,ab. or (clinic* adj trial*).tw. or ((singl* or doubl* or treb* or tripl*) adj (blind\$3 or mask\$3)).tw. or Placebos/ or placebo*.tw.	2741694
9	Epidemiologic studies/ or case control studies/ or exp cohort studies/ or Controlled Before-After Studies/ or Case control.tw. or cohort.tw. or Cohort analy\$.tw. or (Follow up adj (study or studies)).tw. or (observational adj (study or studies)).tw. or Longitudinal.tw. or Retrospective*.tw. or prospective*.tw. or consecutive*.tw. or Cross sectional.tw. or Cross-sectional studies/ or historically controlled study/ or interrupted time series analysis/ [Onder exp cohort studies vallen ook longitudinale, prospectieve en retrospectieve studies]	4757294
10	Case-control Studies/ or clinical trial, phase ii/ or clinical trial, phase iii/ or clinical trial, phase iv/ or comparative study/ or control groups/ or controlled before-after studies/ or controlled clinical trial/ or double-blind method/ or historically controlled study/ or matched-pair analysis/ or single-blind method/ or (((control or controlled) adj6 (study or studies or trial)) or (compar* adj (study or studies)) or ((control or controlled) adj1 active) or "open label*" or ((double or two or three or multi or trial) adj (arm or arms)) or (allocat* adj10 (arm or arms)) or placebo* or "sham-control*" or ((single or double or triple or assessor) adj1 (blind* or masked)) or nonrandom* or "non-random*" or "quasi-experiment*" or "parallel group*" or "factorial trial" or "pretest posttest" or (phase adj5 (study or trial)) or (case* adj6 (matched or control*)) or (match* adj6 (pair or pairs or cohort* or control* or group* or healthy or age or sex or gender or patient* or subject* or participant*)) or	5719357

	(propensity adj6 (scor* or match*))) .ti,ab,kf. or (confounding adj6 adjust*).ti,ab. or (versus or vs or compar*).ti. or ((exp cohort studies/ or epidemiologic studies/ or multicenter study/ or observational study/ or seroepidemiologic studies/ or (cohort* or 'follow up' or followup or longitudinal* or prospective* or retrospective* or observational* or multicent* or 'multi-cent*' or consecutive*).ti,ab,kf.) and ((group or groups or subgroup* or versus or vs or compar*).ti,ab,kf. or ('odds ratio*' or 'relative odds' or 'risk ratio*' or 'relative risk*' or aor or arr or rrr).ab. or ("OR" or "RR") adj6 CI).ab.))	
1 1	5 and 6 - guideline	3
1 2	(5 and 7) not 11 - SR	18
1 3	(5 and 8) not (11 or 12) - RCT	10
1 4	(5 and (9 or 10)) not (11 or 12 or 13) - observationeel	19
1 5	5 not (11 or 12 or 13 or 14) - overig	12

Module 4.2 – Maatregelen ter preventie van ernstige infecties bij functionele asplenie

5 Uitgangsvraag

Wat is de aanbevolen strategie om ernstig verlopende infecties (OPSI: overweldigende postsplenectomy infections) bij 5-jaarsoverlevers van hodgkinlymfoom met een afgefunctioneerde milt te voorkomen?

10 Introduction

After splenectomy or irradiation of the spleen, survivors of Hodgkin lymphoma (HL) and DLBCL have an increased risk of severe post-splenectomy infections (OPSI). The Dutch National Institute for Health and Environment (RIVM) published the guideline [Vaccinatieadviezen bij asplenie](#).

15

Search and select

The summary of literature is based on the systematic literature search performed in 2014 (see **Table 1**) and describes vaccination and antibiotic prophylaxis for overwhelming post-splenectomy infections (OPSI) in adult 5-year survivors of Hodgkin lymphoma.

20

Table 1. PICO

Patients	5-year survivors of Hodgkin lymphoma, ≥18 years at the time of diagnosis
Intervention	Vaccination, antibiotics on demand (in case of fever), antibiotic prophylaxis
Control	No vaccination, comparison between different vaccination schedules, comparison between antibiotic prophylaxis regimens (continuous vs. on demand), comparison of vaccination schedules with antibiotic prophylaxis

Outcomes	Predictive value of vaccination schedules, antibiotic prophylaxis for OPSI
Other selection criteria	Study design: randomized controlled trials, cross-sectional studies, case-control studies

The systematic literature search was not updated (as of 2024), because the recommendations follow the RIVM guideline [Vaccinatieadviezen bij asplenie](#).

5 Summary of literature

Description of studies

Vaccinatie

Er lijkt geen verminderde antistofrespons op vaccinaties te zijn bij hodgkinlymfoompatiënten in het algemeen, gevaccineerd vóór behandeling of enige jaren na behandeling, hoewel deze respons wel verminderd is kort na behandeling (Addiego, 1980; Chan, 1996; Levine, 1979; Siber, 1978; Siber, 1986). De antistofrespons van hodgkinlymfoompatiënten verschilt niet van die van andere groepen, maar de respons is beter wanneer gevaccineerd wordt vóór splenectomie en behandeling dan erna (Grimfors, 1990).

De antistofrespons tegen zowel een 23-valent pneumococcenantigeen als tegen een 4-valent meningococcenvaccin van hodgkinlymfoompatiënten (n=144) behandeld tenminste 2 jaar voor de vaccinatie bleek niet verschillend van de antistofrespons van een gezonde controlegroep (Molrine, 1995).

De vaccinatie respons van patiënten met een hematologische ziekte, waaronder hodgkinlymfoom, na splenectomie, werd bestudeerd door Cherif (2006) in een studie van 76 patiënten (26 met hodgkinlymfoom) die gevaccineerd werden met een 23-valent pneumococcenvaccin (Cherif, 2006). Bij 28% van de patiënten werd een slechte respons gezien, ook na herhaald vaccineren. Alleen oudere leeftijd was een voorspeller van een slechte respons; ziekte, voorafgaande chemo- of radiotherapie en de tijd tussen splenectomie en vaccinatie hadden geen effect. In deze studie was er geen 'normale' controlegroep.

In een studie waarbij de antistofrespons werd vergeleken tussen hodgkinlymfoompatiënten en patiënten met immuungemedieerde cytopenieën die een splenectomie hadden ondergaan, of patiënten die een asplenie door trauma hadden opgelopen werd een significante respons gezien in alle drie groepen (Landgren, 2004). Bij 124 hodgkinlymfoompatiënten werden in deze studie tien OPSI-episodes bij zeven patiënten gezien, één (oudere) patiënte overleed toen zij voor de derde keer OPSI had.

Antibioticaprofylaxe

In de RIVM richtlijn [Vaccinatieadviezen bij asplenie](#) (2018) wordt antibioticaprofylaxe geadviseerd bij volwassenen gedurende 2 jaar na splenectomie. Bij dit advies spelen de volgende argumenten een rol:

- vaccinatie geeft geen volledige bescherming
- de meeste gevallen van OPSI komen voor binnen 2-3 jaar na splenectomie: sommige onderzoeken geven 50% in de eerste 2 jaar (zie boven) (Castagnola, 2003; Sumaraju, 2001).

Aanbevelingen voor preventie van OPSI na splenectomie zijn vooral gebaseerd op studies bij kinderen met sikkelcelanemie en sferocytose met penicilline als profylaxe (American Academy Pediatrics Policy statement, 2000; Castagnola, 2003). Het betreft jonge kinderen, die vanwege hun leeftijd een onvolgroeid immuunsysteem hebben. Er zijn geen gecontroleerde studies naar het effect op de preventie van OPSI door antibioticaprofylaxe bij volwassenen met een afunctionele milt. Het is dus ook niet bekend wat de extra bijdrage is van antibioticaprofylaxe in het voorkómen van OPSI bij volwassenen met een functionele of anatomische asplenie, die gevaccineerd zijn. De mogelijke effectiviteit, afgewogen tegen de nadelen, is voor toepassing

hiervan bij volwassenen daarom (nog steeds) een onderwerp van discussie. Slechte compliance, het introduceren van resistentie en het genereren van een valse zekerheid bij patiënt en arts zijn argumenten die tegen antibioticaprofylaxe worden gebruikt (Lammers, 2010; Spelman, 2001; Maghorn, 2001). Ook de limiet van twee jaar is arbitrair, het risico op OPSI is immers levenslang verhoogd. Daarom wordt het actueel blijven houden door goede voorlichting van de grote gevaren en een prompte behandeling bij symptomen (antibiotica 'on demand') door velen als een goed alternatief beschouwd voor volwassenen.

Voor de patiënten voor wie deze richtlijn is bedoeld (hodgkinlymfoom- en DLBCL overlevenden ten minste 5 jaar na diagnose) speelt de discussie over het wel of niet geven van een onderhoudsbehandeling met dagelijks penicilline gedurende 2 jaar niet meer, en wordt daarom niet genoemd in de aanbevelingen.

Personen die eenmaal OPSI hebben gehad hebben een verhoogde kans om dit opnieuw te krijgen (Kyaw, 2006). Er zijn geen studies betreffende het nut van antibioticaprofylaxe in deze groep patiënten.

Antibiotica 'on demand'

Het direct beschikbaar hebben van antibiotica bij het optreden van symptomen ('on demand') is een maatregel, die algemeen wordt aanbevolen voor patiënten met asplenie. Gezien de snelle progressie van de infectie lijkt dit ook een verdedigbare maatregel. Er zijn geen gecontroleerde studies over de effectiviteit van deze maatregel, maar een dergelijke studie is gezien de ernst en de snelle progressie van de infectie ook moeilijk te verdedigen.

Overwegingen – van bewijs naar aanbeveling

Balans tussen gewenste en ongewenste effecten

Volwassen hodgkinlymfoompatiënten met een afunfunctionele milt zouden niet anders (minder) op vaccinatie reageren of ondanks vaccinatie vaker overweldigende post-splenectomy infections (OPSI) hebben dan andere personen met een hypo- of afunfunctionele milt (Grimfors 1990, Landgren 2004, Molrine 1995, Siber 1986).

Goede voorlichting en bewustmaking van de infectierisico's na splenectomie zijn belangrijke maatregelen voor de preventie van overweldigende post-splenectomy infections (OPSI) (El-Alfy, 2004; Downing, 2011; Waghorn, 2001).

Kwaliteit van bewijs

De kwaliteit van het bewijs is niet beoordeeld middels de GRADE systematiek, omdat er geen systematische zoekactie bij de herziening van deze richtlijnmodule is uitgevoerd.

Waarden en voorkeuren van patiënten (en evt. hun verzorgers)

Omdat geen van de preventieve maatregelen de gevaren op OPSI volledig kunnen afwenden is goede voorlichting en bewustwording een belangrijke maatregel. In deze voorlichting en bewustwording zijn (nog) vele tekorten (Downing, 2011; El-Alfi, 2004).

De BETER-poliklinieken en de website <http://www.beternahodgkin.nl> kunnen hier een belangrijke rol bij spelen.

Kosten (middelenbeslag)

Er zijn geen studies bekend die de kosteneffectiviteit van vaccinaties en antibioticaprofylaxe na splenectomie en/of miltbestraling bij lymfoom hebben onderzocht.

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

Het toepassen van de aanbevelingen zal naar verwachting van de richtlijnwerkgroep aanvaardbaar zijn voor alle stakeholders, omdat de aanbevelingen grotendeels aansluiten bij de bestaande klinische praktijk.

5 **Aanbeveling(en)**

Aanbeveling-1

Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de interventies

10 Uit literatuuroverzicht blijkt dat er geen extra specifieke maatregelen voor 5-jaarsoverlevende van hodgkinlymfoom of DLBCL met een hypo- of afunctionele milt naar voren komen. De werkgroep heeft geen redenen om aan te nemen dat het effect van de maatregelen bij deze groep anders zal zijn dan bij anderen met een afunctionele milt.

De aanbevelingen, zoals die hier geboden worden voor hodgkinlymfoom- en DLBCL patiënten met een afunctionele milt, volgen die zoals geformuleerd in de [RIVM-richtlijn Asplenie](#) (2018).

15 Eindoordeel:

Sterke aanbeveling voor (Doen)

Volg de actuele [RIVM-richtlijn Asplenie](#) ten aanzien van antibioticaprofylaxe en vaccinaties bij 5-jaarsoverlevende van hodgkinlymfoom en DLBCL.

Bij wie?

Patiënten behandeld voor hodgkinlymfoom of DLBCL met onder andere:

- Status na splenectomie.
- Status na bestraling op de milt met een mean dose ≥ 30 Gy. Voor een mean dose 10-30 Gy is er zwak bewijs.

Interventies

Gebruik voor vaccinatieschema's, antibiotica-adviezen en maatregelen bij reizen de [actuele RIVM richtlijn Asplenie](#).

Kennisvragen

20 Er zijn geen kennisvragen.

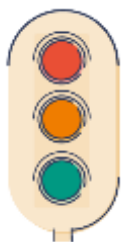
Verkeerslicht en (de-)implementatietabel

Toelichting

Met het verkeerslicht worden aanbevelingen gecategoriseerd op basis van formulering en bewijskracht. Als eindproduct wordt bij richtlijnmodules met een sterk geformuleerde en voldoende onderbouwde aanbeveling een implementatietabel opgeleverd. Hierin wordt onder andere opgenomen:

- Een beschrijving van het knelpunt om de module uit te werken of herzien;
- De te verwachten belemmerende en bevorderende factoren voor implementatie;
- Welke partijen van belang zijn bij toepassen van de aanbeveling in de praktijk;
- Een inschatting van de implementatietermijn.

Verkeerslichtanalyse



- **ROOD** = sterk geformuleerde aanbeveling om iets niet te doen, met een GRADE high of moderate
- **ORANJE** = zwak geformuleerde aanbeveling; mogelijk kennishiaat
- **GROEN** = sterk geformuleerde aanbeveling om iets wel te doen, met een GRADE high of moderate
- **LICHT ROOD** of **LICHT GROEN** = sterk geformuleerde aanbevelingen met een GRADE low, very low of geen GRADE (*modules waarin geen studies geïnccludeerd konden worden in de literatuursamenvatting of waarin geen literatuursamenvatting werd geschreven zoals modules waarin organisatie van zorg wordt beschreven*)

25

(Sub)aanbeveling	Sterkte van de aanbeveling	Bewijskracht per uitkomstmaat	Verkeerslicht per (sub)aanbeveling
Aanbeveling 1: Volg de actuele RIVM-richtlijn Asplenie ten aanzien van antibioticaprofylaxe en vaccinaties bij 5-jaarsoverlevers van hodgkinlymfoom bij patiënten na splenectomie of gemiddelde radiotherapiedosis op de milt ≥ 30 Gy.	X Sterk (doe/ gebruik) ☐ Zwak (overweeg)	Overall bewijskracht ☐ H ☐ M ☐ L ☐ VL ☐ NG Range bewijskracht van alle uitkomstmaten ☐ H ☐ M ☐ L ☐ VL ☐ NG OF X voor de (sub)uitgangsvraag is geen systematische literatuur analyse uitgevoerd	☐ ROOD : vul tabel A in ☐ LICHT ROOD : vul tabel A in ☐ ORANJE : gebruik tabel B X LICHT GROEN : vul tabel A in ☐ GROEN : vul tabel A in
Aanbeveling 2: Ter overweging: volg de actuele RIVM-richtlijn Asplenie ten aanzien van antibioticaprofylaxe en vaccinaties bij 5-jaarsoverlevers van hodgkinlymfoom bij gemiddelde radiotherapiedosis op de milt 10-30 Gy.	☐ Sterk (doe/ gebruik) X Zwak (overweeg)	Overall bewijskracht ☐ H ☐ M ☐ L ☐ VL ☐ NG Range bewijskracht van alle uitkomstmaten ☐ H ☐ M ☐ L ☐ VL ☐ NG OF X voor de (sub)uitgangsvraag is geen systematische literatuur analyse uitgevoerd	☐ ROOD : vul tabel A in ☐ LICHT ROOD : vul tabel A in X ORANJE : gebruik tabel B ☐ LICHT GROEN : vul tabel A in ☐ GROEN : vul tabel A in

Implementatietabel

Tabel A: (De-)Implementatietabel met impuls analyse

Aanbeveling – 1			
1. Wat was het onderliggende probleem om deze uitgangsvraag uit te werken?	☐ Ongewenste praktijkvariatie ☐ Nieuwe evidentie X Anders Toelichting: Aanpassen van de vorige versie van de richtlijn aan de nieuwe RIVM richtlijn		
2. Maak een inschatting over hoeveel patiënten het ongeveer gaat waar de aanbeveling betrekking op heeft?	X < 1000 ☐ < 5000 ☐ 5000-40.000 ☐ > 40.000		
3. Maakt de aanbeveling deel uit van een set van interventies voor hetzelfde probleem?	☐ Ja: hoe verhoudt deze aanbeveling zich tot de andere aanbevelingen uit deze module/ richtlijn of uit andere richtlijnen(modules)? Dient hier rekening mee gehouden te worden bij de implementatie of kan dit worden gezien als een losstaande aanbeveling? Toelichting: [toelichting] X Nee		
4. Belemmeringen en kansen op verschillende niveaus voor landelijke toepassing van de aanbeveling:	Voorbeelden	Wat zijn mogelijke belemmerende factoren?	Wat zijn mogelijke bevorderende factoren?
a) Richtlijn/ klinisch traject (innovatie)	Voortschrijding/vooruitgang in de praktijk, haalbaarheid, geloofwaardigheid, toegankelijkheid, aantrekkelijkheid	-	-
b) Zorgverleners (artsen en verpleegkundigen)	Bewustzijn, kennis, houding, motivatie om te veranderen, gedragsroutines	-	-

c) Patiënt/ cliënt (naasten)	Kennis, vaardigheden, houding, compliance	-	-
d) Sociale context	Mening van collega's, cultuur van het netwerk, samenwerking, leiderschap	-	-
e) Organisatorische context	Organisatie van zorgprocessen, personeel, capaciteiten, middelen, structuren	-	-
f) Economische en politieke context	Financiële regelingen, regelgeving, beleid (vergoede zorg, betaaltitel)	-	-

5. Welke personen/partijen zijn van belang bij het toepassen van de aanbeveling in de praktijk?	☒ Patiënt/ cliënt (naaste) ☒ Professional ☒ Beroepsvereniging ☒ Ziekenhuis(bestuurder) ☒ Zorgverzekeraars/ NZa ☐ Zorginstituut [duiding nodig]
6. Wat zouden deze personen/ partijen moeten veranderen in hun gedrag of organisatie om de aanbeveling toe te passen?	Richtlijn wordt al in de praktijk toegepast.
7. Binnen welk tijdsbestek moet de aanbeveling zijn geïmplementeerd?	☒ < 1 jaar ☐ < 2 jaar ☐ < 3 jaar <i>[toelichting]</i>
8. Conclusie: is er extra aandacht nodig voor implementatie van de aanbeveling (anders dan publicatie van deze richtlijnmodule)?	☐ Ja* ☒ Nee Toelichting: <i>[toelichting]</i>

--	--

**Deze aanbeveling komt in aanmerking voor plaatsing op de Implementatie Agenda van het programma Zorg Evaluatie & Gepast Gebruik (ZE&GG). In het programma ZE&GG werken patiënten, zorgverleners, zorgaanbieders, zorgverzekeraars en overheid samen aan de bewezen beste zorg voor de patiënt. Daarmee is ZE&GG een programma van alle betrokken partijen in de Medisch Specialistische Zorg. FMS is één van deze betrokken partijen.*

- 5 *De implementatieagenda van ZE&GG bevat onderwerpen over wat de bewezen beste zorg is en die in de dagelijkse zorgpraktijk geïmplementeerd zouden moeten worden. Zorgverzekeraars Nederland (ZN) en de Nederlandse Vereniging voor Ziekenhuizen (NVZ) hebben landelijke afspraken gemaakt over de implementatie van de onderwerpen van de implementatieagenda. Deze afspraken zijn onderdeel van de zorginkoopafspraken tussen zorgverzekeraars en zorgaanbieders.*
- 10 *Vanuit FMS worden sterke, goed onderbouwde aanbevelingen, getoetst op de behoefte aan een implementatie impuls aangedragen. Voor de beoordeling van onderwerpen uit richtlijnen wordt gekeken naar bovenstaande tabel voor een inschatting van de implementatie impuls. Met de ingevulde implementatietabel kunnen we vanuit FMS de andere HLA-MSZ partijen goed informeren om zo samen te beslissen of de aanbeveling daadwerkelijk op de implementatie agenda zal worden geplaatst.*

Tabel B: Implementatietabel

Aanbeveling – 1	Op basis van de beschikbare evidentie en ervaring uit de praktijk kon er onvoldoende richting aan de besluitvorming worden gegeven. Om die reden is er geen beschrijving van belemmeringen en kansen voor implementatie van de aanbeveling toegevoegd. Disseminatie van de kennis in deze module verloopt via de standaard route. De module wordt gepubliceerd op de Richtlijndatabase.
------------------------	---

15

Literatuur

- Addiego JE Jr, Ammann AJ, Schiffman G, Baehner R, Higgins G, Hammond D. Response to pneumococcal polysaccharide vaccine in patients with untreated Hodgkin's disease. Children's Cancer Study Group Report. *Lancet*. 1980 Aug 30;2(8192):450-2. doi: 10.1016/s0140-6736(80)91887-5. PMID: 6106099.
- American Academy of Pediatrics. Committee on Infectious Diseases. Policy statement: recommendations for the prevention of pneumococcal infections, including the use of pneumococcal conjugate vaccine (Pneumovax), pneumococcal polysaccharide vaccine, and antibiotic prophylaxis. *Pediatrics*. 2000 Aug;106(2 Pt 1):362-6. doi: 10.1542/peds.106.2.362. PMID: 10920169.
- Castagnola E, Fioredda F. Prevention of life-threatening infections due to encapsulated bacteria in children with hyposplenism or asplenia: a brief review of current recommendations for practical purposes. *Eur J Haematol*. 2003 Nov;71(5):319-26. doi: 10.1034/j.1600-0609.2003.00158.x. PMID: 14667194.
- Chan CY, Molrine DC, George S, Tarbell NJ, Mauch P, Diller L, Shamberger RC, Phillips NR, Goorin A, Ambrosino DM. Pneumococcal conjugate vaccine primes for antibody responses to polysaccharide pneumococcal vaccine after treatment of Hodgkin's disease. *J Infect Dis*. 1996 Jan;173(1):256-8. doi: 10.1093/infdis/173.1.256. PMID: 8537671.
- Downing MA, Omar AH, Sabri E, McCarthy AE. Information on the internet for asplenic patients: a systematic review. *Can J Surg*. 2011 Aug;54(4):232-6. doi: 10.1503/cjs.005510. PMID: 21651833; PMCID: PMC3191896.
- El-Alfy MS, El-Sayed MH. Overwhelming postsplenectomy infection: is quality of patient knowledge enough for prevention? *Hematol J*. 2004;5(1):77-80. doi: 10.1038/sj.thj.6200328. PMID: 14745434.
- Grimfors G, Söderqvist M, Holm G, Lefvert AK, Björkholm M. A longitudinal study of class and subclass antibody response to pneumococcal vaccination in splenectomized individuals with special reference to patients with Hodgkin's disease. *Eur J Haematol*. 1990 Aug;45(2):101-8. doi: 10.1111/j.1600-0609.1990.tb00426.x. PMID: 2209812.
- Kyaw MH, Holmes EM, Toolis F, Wayne B, Chalmers J, Jones IG, Campbell H. Evaluation of severe infection and survival after splenectomy. *Am J Med*. 2006 Mar;119(3):276.e1-7. doi: 10.1016/j.amjmed.2005.07.044. PMID: 16490477.
- Lammers AJ, Veninga D, Lombarts MJ, Hoekstra JB, Speelman P. Management of post-splenectomy patients in the Netherlands. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2010 Apr;29(4):399-405. doi: 10.1007/s10096-009-0870-x. Epub 2010 Jan 22. PMID: 20094896.
- Landgren O, Björkholm M, Konradsen HB, Söderqvist M, Nilsson B, Gustavsson A, Axdorph U, Kalin M, Grimfors G. A prospective study on antibody response to repeated vaccinations with pneumococcal capsular polysaccharide in splenectomized individuals with special reference to Hodgkin's lymphoma. *J Intern Med*. 2004 Jun;255(6):664-73. doi: 10.1111/j.1365-2796.2004.01312.x. PMID: 15147530.
- Levine AM, Overturf GD, Field RF, Holdorf D, Paganini-Hill A, Feinstein DI. Use and efficacy of pneumococcal vaccine in patients with Hodgkin disease. *Blood*. 1979 Nov;54(5):1171-5. PMID: 40635.
- Molrine DC, George S, Tarbell N, Mauch P, Diller L, Neuberg D, Shamberger RC, Anderson EL, Phillips NR, Kinsella K, Ambrosino DM. Antibody responses to polysaccharide and polysaccharide-conjugate vaccines after treatment of Hodgkin disease. *Ann Intern Med*. 1995 Dec 1;123(11):828-34. doi: 10.7326/0003-4819-123-11-199512010-00003. PMID: 7486464.
- RIVM Richtlijn (functionele) hypo- en asplenie. Versie 2018: <https://lci.rivm.nl/richtlijnen/asplenie>.

Siber GR, Weitzman SA, Aisenberg AC, Weinstein HJ, Schiffman G. Impaired antibody response to pneumococcal vaccine after treatment for Hodgkin's disease. N Engl J Med. 1978 Aug 31;299(9):442-8. doi: 10.1056/NEJM197808312990903. PMID: 28483.

5 Siber GR, Gorham C, Martin P, Corkery JC, Schiffman G. Antibody response to pretreatment immunization and post-treatment boosting with bacterial polysaccharide vaccines in patients with Hodgkin's disease. Ann Intern Med. 1986 Apr;104(4):467-75. doi: 10.7326/0003-4819-104-4-467. PMID: 3082268.

Spelman D. Prevention of overwhelming sepsis in asplenic patients: could do better. Lancet. 2001 Jun 30;357(9274):2072. doi: 10.1016/S0140-6736(00)05227-2. PMID: 11445096.

10 Sumaraju V, Smith LG, Smith SM. Infectious complications in asplenic hosts. Infect Dis Clin North Am. 2001 Jun;15(2):551-65, x. doi: 10.1016/s0891-5520(05)70159-8. PMID: 11447709.

15 Waghorn DJ. Overwhelming infection in asplenic patients: current best practice preventive measures are not being followed. J Clin Pathol. 2001 Mar;54(3):214-8. doi: 10.1136/jcp.54.3.214. PMID: 11253134; PMCID: PMC1731383.

Bijlagen

Evidence tables

20 n.v.t.

Table of excluded studies

n.v.t.

25 Literature search strategy

n.v.t.

Module 6.1 – Kwaliteit van leven na HL of DLBCL

30 **Disclaimer: Deze module is niet volledig herzien, maar indien nodig tekstueel aangepast en beperkt tot 2 uitgangsvragen. Er zijn overwegingen en aanbevelingen toegevoegd.**

Uitgangsvraag

35 Zijn er adequate methoden om vermoeidheid, psychosociale problemen en cognitieve problemen bij 5-jaarsoverlevers van hodgkinlymfoom vroeg op te sporen?

Zijn er adequate methoden om vermoeidheid, psychologische problemen en cognitieve problemen bij 5-jaarsoverlevers van hodgkinlymfoom te behandelen en te verwijzen bij problemen met werk of verzekeringen?

40

Inleiding

45 Omdat hodgkinlymfoom vaak op jonge leeftijd wordt gediagnosticeerd en patiënten intensieve behandelingen met chemotherapie en bestraling ondergaan kunnen deze behandelingen later leiden tot geheugen- en concentratieproblemen, psychosociale effecten zoals angst, depressie of PTSS, en vermoeidheid.^{1,6,10,11}

50 Vermoeidheid is één van de meest gerapporteerde klachten door overlevers van hodgkinlymfoom, en kan een belangrijke negatieve invloed hebben op de kwaliteit van leven.^{5,6,21,28,39} Uit een recente systematische review blijkt dat de prevalentie van langdurige vermoeidheid na hodgkinlymfoom varieert tussen 11-76%, terwijl dit in de algemene

bevolking 10% is.¹¹ Gemiddelde vermoeidheidsscores waren 5-13% hoger dan in de algemene bevolking; in de meeste studies was dit verschil significant.

5 De beschreven prevalentie van psychosociale problemen na hodgkinlymfoom varieert sterk. Uit een systematische review blijkt dat overlevende van (non-)hodgkinlymfoom niet vaker emotionele en sociale problemen en een verminderde kwaliteit van leven rapporteren dan de algemene bevolking.³ Een review van Oerlemans et al. laat echter zien dat overlevende van hodgkinlymfoom vaker significant lager sociaal functioneren dan de algemene bevolking.³⁷

10 Overlevende van hodgkinlymfoom lijken wel een verhoogd risico op angststoornissen en depressie te hebben, voornamelijk in de eerste jaren na behandeling.⁴ In een Amerikaanse studie met een mediane follow-upduur van 21 jaar rapporteerde bijna een derde van de 186 overlevende een depressie (17%) of angststoornis (12%).¹⁵ Van 90 Britse overlevende van (non-)hodgkinlymfoom hadden 21 mensen (23%) een angststoornis en/of depressie; daarnaast hadden 27 overlevende (30%) symptomen van een subklinische angststoornis en/of depressie.¹²

20 Cognitieve problemen zijn vooral beschreven na hodgkinlymfoom op de kinderleeftijd. In slechts enkele studies is dit onderzocht bij volwassenen.

25 In een Franse studie onder 93 overlevende van hodgkinlymfoom rapporteerden de overlevende significant vaker cognitieve problemen als concentratieproblemen en vergeetachtigheid (13-20%) dan 186 geselecteerde controles uit de algemene bevolking (2-6%).²² EORTC QLQ-C30-scores voor cognitief functioneren waren gemiddeld lager boven de leeftijd van 50 jaar, en bij overlevende die lichamelijke klachten hadden.

30 In een retrospectieve Britse studie onder 90 overlevende van (non-)hodgkinlymfoom rapporteerden 30 overlevende (33%) tijdens een interview, gemiddeld 32 maanden na de diagnose, dat zij klachten hadden van verminderd denkvermogen of problemen met het kortetermijngeheugen.¹² In een prospectieve studie van dezelfde auteurs rapporteerde 18 van 120 overlevende (15%) een jaar na de behandeling concentratieproblemen, en hadden 23 overlevende (19%) geheugenstoornissen.¹³

35 Een Amerikaanse studie onder overlevende van hodgkinlymfoom (n=31) en non-hodgkinlymfoom (n=27), gemiddeld 10-14 jaar na behandeling, liet zien dat deze overlevende significant lager scoorden op items die te maken hadden met het verbale geheugen en psychomotorisch domein van verschillende neuropsychologische tests.² Overlevende die behandeld waren met chemotherapie hadden vaker een slechte score (24-50%) dan overlevende die alleen bestraald waren (5-23%), ook na correctie voor leeftijd en opleidingsniveau. In geen van de drie bovengenoemde studies werd onderscheid gemaakt tussen hodgkinlymfoom en non-hodgkinlymfoom.

45 Late effecten tasten het vermogen tot werken aan. Een hogere leeftijd bij follow-up, een lager opleidingsniveau, vrouwelijk geslacht en een verleden van relaps verhogen het risico om na behandeling niet meer aan het werk te komen. Behandeling van late effecten kunnen het vermogen tot werken verbeteren.^{9,24,25}

Zoeken en selecteren

50 Na analyse van de knelpunten door de werkgroepen zijn de uitgangsvragen voor de wetenschappelijke onderbouwing opgesteld. Hierbij werd gebruik gemaakt van de PICO-systematiek (PICO = patient problem or population, intervention, comparison (C),

outcome(s)).¹ Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht naar de wetenschappelijke vraagstelling met PICO:

P: 5-jaarsoverlevers van hodgkinlymfoom
O1: Risico op vermoeidheid, psychosociale problemen en problemen met werk en verzekeringen ≥ 5 jaar na diagnose van hodgkinlymfoom: relatief risico (RR), standardized incidence ratio (SIR), cumulative (actuarial estimated) risk, absolute excess risk (AER)
O2: Risicofactoren voor vermoeidheid, psychosociale problemen en problemen met werk en verzekeringen ≥ 5 jaar na diagnose van hodgkinlymfoom
Studiedesign: cohort studies, case-control studies

Hoe hoog is het risico op persisterende vermoeidheid bij 5-jaarsoverlevers van hodgkinlymfoom, en wat zijn de risicofactoren hiervoor?

Vermoeidheid is één van de meest gerapporteerde klachten door overlevers van hodgkinlymfoom, en kan een belangrijke negatieve invloed hebben op de kwaliteit van leven.^{5,18,30} Uit een recente systematische review blijkt dat de prevalentie van langdurige vermoeidheid na hodgkinlymfoom varieert tussen 11-76%, terwijl dit in de algemene bevolking 10% is.⁸ Gemiddelde vermoeidheidsscores waren 5-13% hoger dan in de algemene bevolking; in de meeste studies was dit verschil significant.

Factoren die het risico op persisterende vermoeidheid na hodgkinlymfoom beïnvloeden, zijn:

- **Behandeling:** In de meeste studies wordt geen verschil gezien tussen de prevalentie van persisterende vermoeidheid na chemotherapie dan wel radiotherapie.^{8,13,16,17,18,23} In één studie wordt meer vermoeidheid gerapporteerd na combinatiebehandeling met chemo- en radiotherapie in vergelijking met één van deze twee behandelingsmodaliteiten alleen.¹⁵
- **Tijd sinds diagnose:** Studieresultaten over de invloed van tijd sinds diagnose op vermoeidheid variëren sterk. Zo wordt zowel een toename als een afname van vermoeidheid in de jaren na hodgkinlymfoom gerapporteerd, of worden geen verschillen gezien.^{8,16,17,18,20,23,25}
- **Comorbiditeit:** Overlevers van hodgkinlymfoom met late effecten (hart, longen, schildklier, tweede tumoren) na hun behandeling hebben een hoger risico op persisterende vermoeidheid.^{20,21,25,27} Ook psychiatrische comorbiditeit is een risicofactor voor vermoeidheid na hodgkinlymfoom.^{24,27}
- **Geslacht:** Uit longitudinale EORTC-GELA studie onder 935 overlevers van hodgkinlymfoom met een mediane follow-upduur van 90 maanden bleek dat vrouwen meer vermoeidheid rapporteerden dan mannen.¹⁶ Een Noorse studie onder 42 overlevers van hodgkinlymfoom liet het tegenovergestelde zien.²⁸ In andere studies werd echter geen verschil gezien in gerapporteerde vermoeidheid tussen mannen en vrouwen.⁸
- **Leeftijd:** Sommige studies laten zien dat vermoeidheidsklachten vaker voorkomen bij oudere overlevers van hodgkinlymfoom, terwijl andere studies geen verschil laten zien in gerapporteerde vermoeidheid tussen oudere en jongere overlevenden.^{8,16,17,23}
- **Ziektestadium:** Er lijkt geen relatie te bestaan tussen ziektestadium en het optreden van langdurige vermoeidheid.^{8,18}
- **Lichamelijke activiteit:** Overlevers van hodgkinlymfoom die meer aan lichamelijke activiteiten doen, zijn minder vermoeid.²⁷
- **Sociaal netwerk en sociale steun:** Uit een Braziliaanse studie onder 200 overlevers van hodgkinlymfoom bleek dat overlevers met een beter sociaal netwerk en meer sociale steun minder vermoeidheid en een betere kwaliteit van leven ervoeren.³²

Hoe hoog is het risico op psychosociale problemen bij 5-jaarsoverlevers van hodgkinlymfoom, en wat zijn de risicofactoren hiervoor?

De beschreven prevalentie van psychosociale problemen na hodgkinlymfoom varieert sterk. Uit een systematische review blijkt dat overlevers van (non-)hodgkinlymfoom niet vaker emotionele en sociale problemen en een verminderde kwaliteit van leven rapporteren dan de algemene bevolking.³ Een recente review van Oerlemans et al. laat echter zien dat overlevers van hodgkinlymfoom vaker significant lager sociaal functioneren dan de algemene bevolking.²⁹

Overlevers van hodgkinlymfoom lijken wel een verhoogd risico op angststoornissen en depressie te hebben, voornamelijk in de eerste jaren na behandeling.⁴ In een Amerikaanse studie met een mediane follow-upduur van 21 jaar rapporteerde bijna een derde van de 186 overlevers een depressie (17%) of angststoornis (12%).¹² Van 90 Britse overlevers van (non-)hodgkinlymfoom hadden 21 mensen (23%) een angststoornis en/of depressie; daarnaast hadden 27 overlevers (30%) symptomen van een subklinische angststoornis en/of depressie.⁹

Factoren die het risico op psychosociale problemen na hodgkinlymfoom beïnvloeden, zijn:

- **Behandeling:** Na behandeling met chemotherapie worden in de meeste studies meer psychologische en sociale problemen gerapporteerd dan na radiotherapie alleen.^{2,3} Meestal is er geen verschil gemaakt tussen verschillende soorten chemotherapie. In een Spaanse studie werd geen verschil in kwaliteit van leven gezien na behandeling met ABVD (n=13), MOPP (n=11) of MOPP-ABVD (n=15).¹⁴ Ook werd er geen verschil gezien in psychosociale problemen twee jaar na subtotal node bestraling met of zonder chemotherapie.¹³ Een Duitse studie toonde aan dat de kwaliteit van leven slechter is na behandeling met chemo- en radiotherapie ten opzichte van behandeling met één van beide modaliteiten.¹⁵
- **Tijd sinds diagnose:** Psychosociale problemen komen 10-15 jaar na de behandeling minder vaak voor dan na 5-9 jaar.²⁶ Een Duitse studie met een mediane follow-upduur van 9 jaar liet echter geen invloed van tijd sinds diagnose en behandeling zien.¹⁵
- **Comorbiditeit:** De kwaliteit van leven is slechter bij overlevers van hodgkinlymfoom die meer late effecten van hun behandeling ervaren.²⁵
- **Psychiatrische voorgeschiedenis:** Het risico op psychosociale problemen is hoger bij overlevers van hodgkinlymfoom die eerder psychiatrische problemen hebben gehad.²²
- **Geslacht:** De meeste studies laten zien dat vrouwen meer psychosociale problemen hebben dan mannen.^{14,16,23} Uit een andere studie bleek juist dat mannen een slechtere kwaliteit van leven rapporteren.²⁸
- **Leeftijd:** In meerdere grote studies rapporteerden jongere overlevers minder emotionele problemen en een betere kwaliteit van leven.^{14,16}
- **Werk en opleiding:** Overlevers van hodgkinlymfoom die werk hebben, hebben meestal een betere kwaliteit van leven en minder psychosociale problemen dan werkeloze overlevers.³ Het risico op angststoornissen na hodgkinlymfoom is hoger bij lager opgeleiden.²²

Hoe hoog is het risico op cognitieve problemen bij 5-jaarsoverlevers van hodgkinlymfoom, en wat zijn de risicofactoren hiervoor?

Cognitieve problemen zijn vooral beschreven na hodgkinlymfoom op de kinderleeftijd. In slechts enkele studies is dit onderzocht bij volwassenen.

In een Franse studie onder 93 overlevenden van Hodgkinlymfom rapporteerden de overlevenden significant vaker cognitieve problemen als concentratieproblemen en vergeetachtigheid (13-20%) dan 186 gemaakte controles uit de algemene bevolking (2-6%).¹⁹ EORTC QLQ-C30-scores voor cognitief functioneren waren gemiddeld lager boven de leeftijd van 50 jaar, en bij overlevenden die lichamelijke klachten hadden.

In een retrospectieve Britse studie onder 90 overlevenden van (non-)Hodgkinlymfom rapporteerden 30 overlevenden (33%) tijdens een interview, gemiddeld 32 maanden na de diagnose, dat zij klachten hadden van verminderd denkvermogen of problemen met het kortetermijngeheugen.⁹ In een prospectieve studie van dezelfde auteurs rapporteerde 18 van 120 overlevenden (15%) een jaar na de behandeling concentratieproblemen, en hadden 23 overlevenden (19%) geheugenstoornissen.¹⁰

Een Amerikaanse studie onder overlevenden van Hodgkinlymfom (n=31) en non-Hodgkinlymfom (n=27), gemiddeld 10-14 jaar na behandeling, liet zien dat deze overlevenden significant lager scoorden op items die te maken hadden met het verbale geheugen en psychomotorisch domein van verschillende neuropsychologische tests.² Overlevenden die behandeld waren met chemotherapie hadden vaker een slechte score (24-50%) dan overlevenden die alleen bestraald waren (5-23%), ook na correctie voor leeftijd en opleidingsniveau. In geen van de drie bovengenoemde studies werd onderscheid gemaakt tussen Hodgkinlymfom en non-Hodgkinlymfom.

Hoe hoog is het risico op werkgerelateerde problemen bij 5-jaarsoverlevenden van Hodgkinlymfom, en wat zijn de risicofactoren hiervoor?

Een Nederlandse studie toonde aan dat 63-75% van de vijfjaarsoverlevenden (n=117) geen veranderingen in de werksituatie gerelateerd aan Hodgkinlymfom ervaart.²⁶ Van de andere overlevenden had 7% zich laten omscholen, was 12% minder gaan werken, was 8% arbeidsongeschikt en was 3% ontslagen vanwege het Hodgkinlymfom. Hierbij werden geen verschillen gezien tussen overlevenden die 5-9 jaar geleden behandeld waren en overlevenden die 10-15 jaar eerder behandeld waren.

In een EORTC-GELA-GSHG-studie onder 818 overlevenden van Hodgkinlymfom had 10% 5 jaar na de diagnose geen werk, waarbij 95% het Hodgkinlymfom als voornaamste reden noemde.¹¹ Hodgkinlymfom was ook de voornaamste reden voor 29 van 34 overlevenden (85%) om hun opleiding niet af te maken. Achtentwintig procent van de overlevenden gaf aan minder ambitieus te zijn geworden; bij 57% was dit niet veranderd na het Hodgkinlymfom. Uit een Franse studie onder 93 vijfjaarsoverlevenden van Hodgkinlymfom bleek dat overlevenden wel minder ambitieus waren op het gebied van werk. Zij hadden gemiddeld net zo vaak werk (74%) als 186 gemaakte controles uit de algemene bevolking (72%).¹⁹

Een Noorse studie onder 459 overlevenden van Hodgkinlymfom laat zien dat 95% van de overlevenden binnen 18 maanden na de diagnose weer aan het werk was.¹ Na een follow-upduur van 3-23 jaar had 78% van de mannelijke en 64% van de vrouwelijke overlevenden een fulltime of parttime baan. Wel had 32% van de overlevenden voor een andere studie of ander werk gekozen vanwege het Hodgkinlymfom. Van de overlevenden was 19% arbeidsongeschikt, versus 10% van de algemene populatie. Vergelijkbare resultaten werden gezien in de Duitse HD1-6 studies, waar 15% van 818 Hodgkinlymfom-overlevenden arbeidsongeschikt was, versus 2% van 935 gemaakte controles uit de algemene bevolking.³¹

Een Amerikaanse studie onder 511 overlevende van Hodgkinlymfom en 224 van hun broers en zussen liet zien dat overlevende vaker een baan werd geweigerd vanwege hun ziektegeschiedenis (6,1% versus 1,8%).⁶

5 Factoren die het risico op werk gerelateerde problemen na Hodgkinlymfom beïnvloeden, zijn:

- **Behandeling:** Patiënten die zijn behandeld met een combinatie van radio- en chemotherapie hebben een hoger risico op arbeidsongeschiktheid dan patiënten die met één van deze behandelingsmodaliteiten zijn behandeld.¹

10 • **Leeftijd bij behandeling:** Overlevende die ouder waren dan 40 jaar ten tijde van de behandeling, hebben een hoger risico op arbeidsongeschiktheid dan jongere patiënten (39% versus 16%).¹ Ook blijkt dat jongere patiënten vaker naar hun werkniveau van voor het Hodgkinlymfom terugkeren.⁴

15 • **Opleidingsniveau:** Het risico op arbeidsongeschiktheid is hoger voor overlevende met een lager opleidingsniveau.¹ Ook keren patiënten met een hoger opleidingsniveau vaker terug naar hun werkniveau van voor het Hodgkinlymfom.⁴

- **Werk bij diagnose:** Overlevende die ten tijde van de diagnose fulltime werkten, werden vaker arbeidsongeschikt.¹

20 • **Lichamelijke klachten:** Arbeidsongeschiktheid komt significant vaker voor bij overlevende met cardiale en/of pulmonale problemen en neklachten.¹

- **Psychosociale factoren:** Het risico op arbeidsongeschiktheid is hoger wanneer er sprake is van depressie, angststoornissen en/of langdurige vermoeidheid.¹

25 *Hoe hoog is het risico op problemen bij het afsluiten van verzekeringen en leningen bij 5-jaarsoverlevende van Hodgkinlymfom, en wat zijn de risicofactoren hiervoor?*

In internationale studies wordt gerapporteerd dat overlevende van Hodgkinlymfom problemen hebben met het afsluiten van verzekeringen en leningen. Het is niet duidelijk of de buitenlandse literatuur direct extrapoleerbaar is naar de Nederlandse situatie.

30 Een Nederlandse studie onder 117 overlevende van Hodgkinlymfom liet zien dat 25% van de overlevende die een nieuwe zorgverzekering wilde afsluiten, daar problemen mee ervoerde.²⁶ Dit percentage was nog hoger voor het afsluiten van een levensverzekering (38%) en hypotheek (63%).

35 In een grote EORTC-GELA-GSHG-studie onder 836 overlevende had 35% problemen met het afsluiten van een verzekering of lening.¹¹ In alle gevallen waren de problemen gerelateerd aan het Hodgkinlymfom. Een Franse studie liet zien dat 28% van de 93 overlevende problemen had met het afsluiten van een lening bij een bank, versus 7% van controles uit de algemene bevolking.¹⁹ Voor het afsluiten van een hypotheek was dit respectievelijk 33% versus 4%.

40 *Zijn er adequate methoden om vermoeidheid, psychosociale problemen en cognitieve problemen bij 5-jaarsoverlevende van Hodgkinlymfom vroeg op te sporen?*

Met de Lastmeter kan in kaart worden gebracht welke lichamelijke en emotionele problemen er spelen (<http://www.lastmeter.nl>).³⁶ Voor het meetbaar maken van vermoeidheid kan daarnaast gebruik worden gemaakt van een Visual Analogue Scale (VAS), waarbij de overlevende op een schaal van 1-10 kan aangeven hoe vermoeid hij/zij is. In de VIKC-richtlijn Oncologische revalidatie (2011) wordt geadviseerd om de Center for Epidemiologic Studies Depression Scale (CES-D) te gebruiken voor het verder in kaart brengen van emotionele problemen.³⁵

50 Er is veel overlap tussen problemen als angst, depressie, vermoeidheid en cognitieve problemen, ook bij overlevende van kanker. Bij het bestaan van vermoeidheid en cognitieve

problemen na hodgkinlymfoom dient dan ook aandacht te besteden aan deze eventuele onderliggende oorzaken, omdat deze op een andere manier behandeld moeten worden.^{7,24}

- 5 *Zijn er adequate methoden om vermoeidheid, psychologische problemen en cognitieve problemen bij 5-jaarsoverlevende van hodgkinlymfoom te behandelen en te verwijzen bij problemen met werk of verzekeringen?*

Algemeen

- 10 In overleg met de overlevende kan besloten worden om door te verwijzen voor behandeling van de bovenstaande klachten. In de VIKC-richtlijn Oncologische revalidatie (2011) wordt daarvoor het volgende advies gegeven:³⁵

- Bij enkelvoudige problematiek wordt patiënt verwezen naar een monodisciplinaire behandelaar (bijvoorbeeld fysiotherapeut, psycholoog).
- Bij meervoudige problematiek wordt de patiënt verwezen voor een intake oncologische revalidatie.
- 15 • Bij complexe problematiek wordt patiënt verwezen naar een revalidatiearts.

Vermoeidheid

- 20 Uit systematische reviews blijkt dat aerobische sporten een positief effect hebben op persisterende vermoeidheid na hodgkinlymfoom.^{33,34} Bij andere vormen van kanker heeft cognitieve gedragstherapie een positief effect op langdurige vermoeidheid; het effect bij overlevende van hodgkinlymfoom is nog niet duidelijk.³³

Verzekeringen

- 25 De Nederlandse Vereniging van Kankerpatientenorganisaties (NFK) biedt betrouwbare informatie over kanker en werk en verzekeringen. Zie voor meer informatie:

<https://nfk.nl/themas/kanker-en-werk><https://nfk.nl/themas/kanker-en-verzekeren>.

Overwegingen – van bewijs naar aanbeveling

Factoren die het risico op persisterende vermoeidheid na hodgkinlymfoom beïnvloeden:

- 5 • Behandeling: In de meeste studies wordt geen verschil gezien tussen de prevalentie van persisterende vermoeidheid na chemotherapie dan wel radiotherapie.^{11,16,19,20,21,30} In één studie wordt meer vermoeidheid gerapporteerd na combinatiebehandeling met chemo- en radiotherapie in vergelijking met één van deze twee behandelingsmodaliteiten alleen.¹⁸
- 10 • Tijd sinds diagnose: Studieresultaten over de invloed van tijd sinds diagnose op vermoeidheid variëren sterk. Zo wordt zowel een toename als een afname van vermoeidheid in de jaren na hodgkinlymfoom gerapporteerd, of worden geen verschillen gezien.^{11,19,20,21,26,30,32}
- 15 • Comorbiditeit: Overlevers van hodgkinlymfoom met late effecten (hart, longen, schildklier, tweede tumoren) na hun behandeling hebben een hoger risico op persisterende vermoeidheid.^{26,27,32,35} Ook psychiatrische comorbiditeit is een risicofactor voor vermoeidheid na hodgkinlymfoom.^{31,35}
- 20 • Geslacht: Uit longitudinale EORTC-GELA studie onder 935 overlevers van hodgkinlymfoom met een mediane follow-upduur van 90 maanden bleek dat vrouwen meer vermoeidheid rapporteerden dan mannen.¹⁹ Een Noorse studie onder 42 overlevers van hodgkinlymfoom liet het tegenovergestelde zien.³⁶ In andere studies werd echter geen verschil gezien in gerapporteerde vermoeidheid tussen mannen en vrouwen.¹¹
- 25 • Leeftijd: Sommige studies laten zien dat vermoeidheidsklachten vaker voorkomen bij oudere overlevers van hodgkinlymfoom, terwijl andere studies geen verschil laten zien in gerapporteerde vermoeidheid tussen oudere en jongere overlevenden.^{11,19,20,30}
- Ziektestadium: Er lijkt geen relatie te bestaan tussen ziektestadium en het optreden van langdurige vermoeidheid.^{11,21}
- Lichamelijke activiteit: Overlevers van hodgkinlymfoom die meer aan lichamelijke activiteiten doen, zijn minder vermoeid.³⁵
- 30 • Sociaal netwerk en sociale steun: Uit een Braziliaanse studie onder 200 overlevers van hodgkinlymfoom bleek dat overlevers met een beter sociaal netwerk en meer sociale steun minder vermoeidheid en een betere kwaliteit van leven ervaarden.⁴¹

Factoren die het risico op psychosociale problemen na hodgkinlymfoom beïnvloeden, zijn:

- 35 • Behandeling: Na behandeling met chemotherapie worden in de meeste studies meer psychologische en sociale problemen gerapporteerd dan na radiotherapie alleen.^{2,3} Meestal is er geen verschil gemaakt tussen verschillende soorten chemotherapie. In een Spaanse studie werd geen verschil in kwaliteit van leven gezien na behandeling met ABVD (n=13), MOPP (n=11) of MOPP-ABVD (n=15).¹⁷ Ook werd er geen verschil gezien in psychosociale problemen twee jaar na subtotal node bestraling met of zonder chemotherapie.¹⁶ Een Duitse studie toonde aan dat de kwaliteit van leven slechter is na behandeling met chemo- en radiotherapie ten opzichte van behandeling met één van beide modaliteiten.¹⁸
- 40 • Tijd sinds diagnose: Psychosociale problemen komen 10-15 jaar na de behandeling minder vaak voor dan na 5-9 jaar.³⁴ Een Duitse studie met een mediane follow-upduur van 9 jaar liet echter geen invloed van tijd sinds diagnose en behandeling zien.¹⁸
- 45 • Comorbiditeit: De kwaliteit van leven is slechter bij overlevers van hodgkinlymfoom die meer late effecten van hun behandeling ervaren.³²
- Psychiatrische voorgeschiedenis: Het risico op psychosociale problemen is hoger bij overlevers van hodgkinlymfoom die eerder psychiatrische problemen hebben gehad.²⁹

- Geslacht: De meeste studies laten zien dat vrouwen meer psychosociale problemen hebben dan mannen.^{17,19,30} Uit een andere studie bleek juist dat mannen een slechtere kwaliteit van leven rapporteren.³⁶
- Leeftijd: In meerdere grote studies rapporteerden jongere overlevers minder emotionele problemen en een betere kwaliteit van leven.^{17,19}
- Werk en opleiding: Overlevers van hodgkinlymfoom die werk hebben, hebben meestal een betere kwaliteit van leven en minder psychosociale problemen dan werkeloze overlevers.³ Het risico op angststoornissen na hodgkinlymfoom is hoger bij lager opgeleiden.²⁹

Er is veel overlap tussen problemen als angst, depressie, vermoeidheid en cognitieve problemen, ook bij overlevers van kanker. Bij het bestaan van vermoeidheid en cognitieve problemen na hodgkinlymfoom dient de behandelend arts dan ook aandacht te besteden aan deze eventuele onderliggende oorzaken, omdat deze op een andere manier behandeld moeten worden.^{8,31}

Overlevers rapporteren vaker het hebben van late effecten dan zorgverleners zeker wanneer het gaat om vermoeidheid of xerostomie.²³ In de literatuur is weinig te vinden over concrete aanbevelingen voor effectieve screening en omgaan met nadelige effecten op kwaliteit van leven.^{33,38} In de aanbevelingen gaan we in op de beschikbaarheid van lokale hulpbronnen.

Uit systematische reviews blijkt dat aerobische sporten een positief effect hebben op persisterende vermoeidheid na hodgkinlymfoom.^{42,43} Het heeft grote voorkeur dat het individu de oefeningen zelf kan uitvoeren in de eigen omgeving. Bij andere vormen van kanker heeft cognitieve gedragstherapie een positief effect op langdurige vermoeidheid; het effect bij overlevers van hodgkinlymfoom is nog niet duidelijk.⁴² Contact met lotgenoten kan worden gestimuleerd; hiervoor kan worden verwezen naar gespreksgroepen en social media.

Aanbeveling(en)

Volg de richtlijn '[Medisch specialistische revalidatie bij oncologie](#)' voor de opsporing van vermoeidheid, psychosociale problemen en cognitieve problemen en overweeg voor de behandeling van deze problematiek te verwijzen naar:

- een monodisciplinaire behandelaar bij enkelvoudige problematiek (bijvoorbeeld fysiotherapeut, psycholoog)
- een intake oncologische revalidatie (indien beschikbaar) bij meervoudige problematiek
- een revalidatiearts bij complexe problematiek
- de [AYA poli](#) indien die patiënt jonger dan 40 jaar is

Besprek met overlever van HL/DLBCL betrouwbare digitale informatiebronnen, zoals bijvoorbeeld:

- de [wegwijzer bij kanker](#) van IKNL. Deze database bevat zowel zorgverleners, sociaal domein en zelfhulp.
- [Kanker.nl](#), voor hulp buiten het. In de [appstore](#) zijn ook andere zelfhulp apps verkrijgbaar.
- Website van de [patiëntenvereniging 'Hematon'](#) voor bijvoorbeeld lotgenoten contact.
- Website van de [Nederlandse Vereniging van Kankerpatientenorganisaties \(NFK\)](#) biedt betrouwbare informatie over kanker en werk/verzekeren.

- Website van [BETER consortium](#) voor informatie over late effecten na HL/DLBCL behandeling.

Literatuur

1. Abrahamsen A, et al. Socio-medical situation for long-term survivors of Hodgkin's disease: a survey of 459 patients treated at one Institution. *Eur J Cancer* 1998;34:1865-70.
2. Ahles T, et al. Neuropsychologic impact of standard-dose systemic chemotherapy in long-term survivors of breast cancer and lymphoma. *J Clin Oncol* 2002;20:485-93.
3. Arden-Close E, et al. Health-related quality of life in survivors of lymphoma: a systematic review and methodological critique. *Leuk Lymphoma* 2010;51:628-40.
4. Baxi S, et al. State-of-the-art issues in Hodgkin's lymphoma survivorship. *Curr Oncol Rep* 2010;12:366-73.
5. Bloom J, et al. Psychosocial outcomes of cancer: a comparative analysis of Hodgkin's disease and testicular cancer. *J Clin Oncol* 1993;11:979-88.
6. Busson R, van der Kaaij M, Mounier N, Aleman BMP, Thiéblemont C, Stamatoullas A, Ribrag V, Tilly H, Haioun C, Casasnovas RO, Kluin-Nelemans HC, Henry-Amar M. Fatigue level changes with time in long-term Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma survivors: a joint EORTC-LYSA cross-sectional study. *Health Qual Life Outcomes*. 2019 Jul 2;17(1):115.
7. Chen A, et al. Employment and insurance in survivors of Hodgkin lymphoma and their siblings: a questionnaire study. *Leuk Lymphoma* 2012;53:1474-80.
8. Cull A, et al. What do cancer patients mean when they complain of concentration and memory problems? *Br J Cancer* 1996;74:1674-9.
9. Dahl AA, Smeland KB, Eikeland S, Fagerli UM, Bersvendsen HS, Fosså A, Kiserud CE. Work ability and work status changes in long-term Hodgkin lymphoma survivors with focus on late adverse effects. *J Cancer Surviv*. 2024 Dec;18(6):1921-1930.
10. Dahl AA, Smeland KB, Eikeland S, Fagerli UM, Bersvendsen HS, Fosså A, Kiserud CE. Distressed personality is associated with late adverse effects in long-term survivors of Hodgkin lymphoma. *Acta Oncol*. 2024 Aug 4;63:600-606.
11. Daniels L, et al. Persisting fatigue in Hodgkin lymphoma survivors: a systematic review. *Ann Hematol* 2013;92:1023-32.
12. Devlen J, et al. Psychological problems associated with diagnosis and treatment of lymphomas. I: Retrospective study. *BMJ* 1987;295:953-4.
13. Devlen J, et al. Psychological problems associated with diagnosis and treatment of lymphomas. II: Prospective study. *BMJ* 1987;295:955-7.
14. Flechtner H, et al. Quality of life assessment in Hodgkin's disease: a new comprehensive approach. First experiences from the EORTC/GELA and GHSG trials. *Ann Oncol* 1998;9S5: S147-54.
15. Ford J, et al. Psychosocial functioning in survivors of Hodgkin lymphoma (HL) treated during adulthood. *J Clin Oncol* 2008;26:S9592.
16. Ganz P, et al. Health status and quality of life in patients with early-stage Hodgkin's disease treated on Southwest Oncology Group Study 9133. *J Clin Oncol* 2003;21:3512-9.
17. Gil-Fernandez J, et al. Quality of life and psychological well-being in Spanish long-term survivors of Hodgkin's disease: results of a controlled pilot study. *Ann Hematol* 2003;82:14-8.
18. Greil R, et al. Retrospective assessment of quality of life and treatment outcome in patients with Hodgkin's disease from 1969 to 1994. *Eur J Cancer* 1999;35:698-706.

19. Heutte N, et al. Quality of life after successful treatment of early-stage Hodgkin's lymphoma: 10-year follow-up of the EORTC–GELA H8 randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2009;10:1160–70.
20. Hjermland M, et al. Fatigue in long-term Hodgkin's disease survivors: a follow-up study. *J Clin Oncol* 2005;23:6587–95.
21. Hjermland M, et al. Quality of life in long-term Hodgkin's disease survivors with chronic fatigue. *Eur J Cancer* 2006;42:327–33.
22. Joly F, et al. Late psychosocial sequelae in Hodgkin's disease survivors: a French population-based case-control study. *J Clin Oncol* 1996;14:2444–53.
23. Juul SJ, Rossetti S, Aleman BMP, van Leeuwen FE, van der Kaaij MAE, Giusti F, Meijnders P, Raemaekers JMM, Kluin-Nelemans HC, Spina M, Krzisch D, Bigenwald C, Stamatoullas A, André M, Plattel WJ, Hutchings M, Maraldo MV. Concordance between late effects reported by physicians and patients in a cohort of long-term Hodgkin lymphoma survivors: an analysis of data from nine consecutive EORTC-LYSA trials. *J Cancer Surviv.* 2024 Oct 18.
24. Juul SJ, Rossetti S et al. Employment situation among long-term Hodgkin lymphoma survivors in Europe: an analysis of patients from nine consecutive EORTC-LYSA trials. *J Cancer Surviv.* 2024 Jun;18(3):727–738.
25. Juul SJ, Rossetti S. Work and education interruption in long-term Hodgkin lymphoma survivors: an analysis among patients from nine EORTC-LYSA trials. *Acta Oncol.* 2023 Jul;62(7):744–752.
26. Khimani N, et al. Influence of new late effects on quality of life over time in Hodgkin lymphoma survivors: a longitudinal survey study. *Ann Oncol* 2013;24:226–30.
27. Knobel H, et al. Late medical complications and fatigue in Hodgkin's disease survivors. *J Clin Oncol* 2001;19:3226–33.
28. Kreissl S, Mueller H, Goergen H, Mayer A, Brilliant C, Behringer K, Halbsguth TV, Hitz F, Soekler M, Shonukan O, Rueffer JU, Flechtner HH, Fuchs M, Diehl V, Engert A, Borchmann P; German Hodgkin Study Group. Cancer-related fatigue in patients with and survivors of Hodgkin's lymphoma: a longitudinal study of the German Hodgkin Study Group. *Lancet Oncol.* 2016 Oct;17(10):1453–1462.
29. Loge J, et al. Psychological distress after cancer cure: a survey of 459 Hodgkin's disease survivors. *Br J Cancer* 1997;76:791–6.
30. Loge J, et al. Hodgkin's Disease Survivors More Fatigued Than the General Population. *J Clin Oncol* 1999;17:253–261.
31. Loge J, et al. Fatigue and psychiatric morbidity among Hodgkin's disease survivors. *J Pain Symptom Manage* 2000;19:91–9.
32. Miltenyi Z, et al. Quality of life and fatigue in Hodgkin's lymphoma patients. *Tumori* 2010;96:594–600.
33. Manne SL, Hudson SV, O'Malley D, Devine KA, Matasar M, Peram J, Solleder J, Handorf E, Evens AM. Survivorship preparedness and activation among survivors of lymphoma. *J Cancer Surviv.* 2024 Aug 27.
34. Mols F, et al. Better quality of life among 10–15 year survivors of Hodgkin's lymphoma compared to 5–9 year survivors: a population-based study. *Eur J Ca* 2006;42:2794–801.
35. Ng A, et al. A comparison between long-term survivors of Hodgkin's disease and their siblings on fatigue level and factors predicting for increased fatigue. *Ann Oncol* 2005;16:1949–55.
36. Norum J, et al. Quality of life in survivors of Hodgkin's disease. *Qual Life Res* 1996;5:367–74.

37. Oerlemans S, et al. The impact of treatment, socio-demographic and clinical characteristics on health-related quality of life among Hodgkin's and non-Hodgkin's lymphoma survivors: a systematic review. *Ann Hematol* 2011;90:993–1004.
- 5 38. Powis M, Hack S, Fazelzad R, Hodgson D, Kukreti V. Survivorship care for patients curatively treated for Hodgkin's and non-Hodgkin's lymphoma: a scoping review. *J Cancer Surviv.* 2023 Dec 4.
39. Roper K, et al. Health-related quality of life in adults with Hodgkin's disease: the state of the science. *Cancer Nurs* 2009;32:E1-17.
- 10 40. Ruffer J, et al. Fatigue in long-term survivors of Hodgkin's lymphoma; a report from the German Hodgkin Lymphoma Study Group (GHSG). *Eur J Cancer* 2003;39:2179–86.
41. Soares A, et al. Association of social network and social support with health-related quality of life and fatigue in long-term survivors of Hodgkin lymphoma. *Support Care Cancer* 2013;21:2153-9.
- 15 42. Straus D, et al. Long-term survivorship at a price: late-term, therapy-associated toxicities in the adult Hodgkin lymphoma patient. *Ther Adv Hematol* 2011;2:111-9.
43. Vermaete N, et al. Physical activity, physical fitness and the effect of exercise training interventions in lymphoma patients: a systematic review. *Ann Hematol* 2013;92:1007

Module 8 – Tweede tumoren na HL of DLBCL

In deze module komen de volgende onderwerpen aan de orde (per specifieke soort tweede tumor):

- 5
 - Het risico op tweede tumoren bij 5-jaarsoverlevers van HL of DLBCL en de verschillende factoren die dit risico kunnen vergroten.
 - De methoden om tweede tumoren bij 5-jaarsoverlevers van HL of DLBCL vroeg op te sporen.
 - De methoden om tweede tumoren bij 5-jaarsoverlevers van HL of DLBCL te behandelen.
- 10

Deze module bestaat uit de volgende submodules:

- 15
 - Bot- en wekedelentumoren na hodgkinlymfoom
 - Gastrointestinale maligniteiten na hodgkinlymfoom
 - Colorectaal carcinoom na HL of DLBCL
 - Indicatie CRC screening
 - Hoe screenen op CRC
 - Behandeling CRC
 - Gynaecologische maligniteiten na hodgkinlymfoom
 - 20
 - Maligne hoofd-halstumoren na hodgkinlymfoom
 - Maligne huidtumoren na hodgkinlymfoom
 - Leukemie na hodgkinlymfoom
 - Longcarcinoom na HL of DLBCL
 - Indicatie screening op longcarcinoom
 - Hoe screenen op longcarcinoom
 - Behandeling longcarcinoom
 - 25
 - Maligniteiten centraal zenuwstelsel na hodgkinlymfoom
 - Mammacarcinoom na HL of DLBCL
 - Indicatie screening mammacarcinoom
 - Hoe screenen op mammacarcinoom
 - Behandeling mammacarcinoom
 - 30
 - Non-hodgkinlymfoom na hodgkinlymfoom
 - Schildklier carcinoom na hodgkinlymfoom
 - Urogenitale maligniteiten na hodgkinlymfoom
 - 35

Module 8.2 – Gastrointestinale maligniteiten na HL of DLBCL

LET OP: deze module uit 2016 is niet herzien.

- Uit deze module over gastrointestinale maligniteiten is alleen de informatie over colorectaal carcinoom verwijderd, omdat er aparte modules ontwikkeld zijn voor colorectaal carcinoom. Op deze module hoeft *geen* commentaar geleverd te worden. Deze module wordt alleen meegestuurd ter informatie, omdat er een kleine tekstuele wijziging is gedaan.
- 40

Uitgangsvraag

- 45 Hoe hoog is het risico op gastrointestinale maligniteiten bij 5-jaarsoverlevers van hodgkinlymfoom, en wat zijn de risicofactoren hiervoor?

Zijn er adequate methoden om gastrointestinale maligniteiten bij 5-jaarsoverlevers van hodgkinlymfoom vroeg op te sporen?

- 50

Zijn er specifieke methoden nodig om gastrointestinale maligniteiten bij 5-jaarsoverlevers van hodgkinlymfoom te behandelen?

Aanbeveling

Screeningsadviezen

Gezien het lage absolute excess risico en het gebrek aan bewijs voor effectiviteit wordt screening naar oesofaguscarcinoom, dunndarmcarcinoom en levercarcinoom bij overlevers van hodgkinlymfoom niet aanbevolen.

De werkgroep beveelt screening naar maagcarcinoom en pancreascarcinoom (nog) niet aan vanwege het gebrek aan bewijs dat screening de sterfte aan deze maligniteiten effectief verlaagt.

~~De werkgroep beveelt screening naar colorectaal carcinoom buiten het bevolkingsonderzoek (nog) niet aan in afwachting van een betere onderbouwing van de risicogroepen binnen de hodgkinlymfoom-overlevers.~~

Overige adviezen

Om het risico op gastrointestinale maligniteiten niet verder te verhogen, zijn niet roken, beperking van alcoholgebruik, gezonde voeding en voldoende beweging van belang. Bij symptomen die mogelijk kunnen wijzen op een gastrointestinale maligniteit, dient laagdrempelig aanvullend onderzoek danwel verwijzing naar een gastro-enteroloog overwogen te worden. Daarnaast dient aandacht te worden besteed aan de familieanamnese voor colorectaal carcinoom en aanverwante tumoren als endometriumcarcinoom (zie CBO-richtlijn Erfelijke darmkanker).¹⁴⁸

5

Overwegingen

Er zijn voor deze module geen overwegingen geformuleerd.

Onderbouwing

10 Conclusies

- Niveau 1: Het is aangetoond dat het risico op oesofaguscarcinoom bij overlevers van hodgkinlymfoom verhoogd is na radiotherapie.[A2 Dores 2002³³, A2 Swerdlow 2011¹¹⁰]
- Niveau 1: Het is aangetoond dat het risico op maagcarcinoom bij overlevers van hodgkinlymfoom verhoogd is na radiotherapie, al dan niet in combinatie met chemotherapie.[A2 van den Belt 2009¹⁰, A2 Dores 2002³³, A2 Foss Abrahamsen 2002⁴⁰, A2 Swerdlow 2011¹¹⁰]
- Niveau 2: Het is aannemelijk dat het risico op dunndarmcarcinoom bij overlevers van hodgkinlymfoom verhoogd is na radiotherapie, al dan niet in combinatie met chemotherapie.[A2 Swerdlow 2000¹⁰⁸, A2 Swerdlow 2011¹¹⁰]
- Niveau 1: Het is aangetoond dat het risico op rectumcarcinoom bij overlevers van hodgkinlymfoom verhoogd is na radiotherapie.[A2 Dores 2002³³, A2 Swerdlow 2011¹¹⁰]
- Niveau 2: Het is aannemelijk dat het risico op coloncarcinoom bij overlevers van hodgkinlymfoom verhoogd is na radiotherapie, al dan niet in combinatie met chemotherapie.[A2 Swerdlow 2011¹¹⁰, B Birdwell 1997¹⁶]

25

Samenvatting literatuur

30 Hoe hoog is het risico op gastrointestinale maligniteiten bij 5-jaarsoverlevers van hodgkinlymfoom, en wat zijn de risicofactoren hiervoor?

De risico's op verschillende gastrointestinale maligniteiten zijn weergegeven in tabel

1.^{16,32,33,40,52,70,87,108,136} Het risico op gastrointestinale maligniteiten neemt toe vanaf 5-10 jaar

na behandeling en blijft verhoogd na 25 jaar.^{16,33,40,70,73,82,89} De mediane leeftijd bij diagnose van maagcarcinoom na hodgkinlymfoom is veel lager dan in de algemene bevolking (51 jaar versus 70 jaar).¹⁰ De prognose van gastrointestinale maligniteiten na hodgkinlymfoom is slechter dan in de algemene bevolking, met een mediane overleving van minder dan 2 jaar.^{10,89,130}

Tabel 1. Risico op gastrointestinale maligniteiten

Maligniteit	Algemene bevolking	Na hodgkinlymfoom	
	Cumulatief risico in % op maligniteit voor het 75 ^e levensjaar ¹³⁶	Relatief risico / Standardized incidence ratio (range)	Absoluut excess risico per 10.000 patiënten per jaar (range)
Oesofagus	0,30 (vrouw) – 0,97 (man)	1,5 – 4,2	0,2 – 0,7
Maag	0,57 (vrouw) – 0,85 (man)	1,6 – 9,5	0,9 – 2,6
Dunne darm	0,09 (man) – 0,11 (vrouw)	0,0 – 11,6	0,1 – 0,7
Colon	2,25 (vrouw) – 2,72 (man)	1,6 – 4,3	1,1 – 2,8
Rectum	0,90 (vrouw) – 1,50 (man)	1,2 – 2,7	0,3 – 0,5
Lever	0,08 (vrouw) – 0,22 (man)	1,0 – 4,4	0,4 – 0,5
Pancreas	0,59 (vrouw) – 0,71 (man)	1,0 – 4,7	0,0 – 1,5

Factoren die het risico op gastrointestinale maligniteiten beïnvloeden, zijn:

- 10 • **Radiotherapie:** Verschillende studies laten zien dat het risico op gastrointestinale maligniteiten (carcinomen van oesofagus, maag, dunne darm, colon en rectum) verhoogd is na radiotherapie met de desbetreffende organen in het bestralingsveld.^{10,16,33,40,52,108} Er zijn aanwijzingen voor een lineaire relatie tussen het risico op maagcarcinoom en een toenemende stralingsdosis.¹⁰ De meeste
- 15 gastrointestinale maligniteiten (40-90%) liggen in het bestraalde gebied.^{16,40,70,87} Andere studies laten zien dat het risico op gastrointestinale maligniteiten alleen verhoogd is na infradiafragmatische radiotherapie in combinatie met chemotherapie.^{16,108} Het risico op dunnedarmcarcinoom is verhoogd na radiotherapie, met of zonder chemotherapie.^{108,110}
- 20 • **Chemotherapie:** Alkylerende cytostatica, met name in hoge doseringen, zijn mogelijk geassocieerd met een verhoogd risico op maagcarcinoom.¹⁰ Andere studies laten echter zien dat de standardized incidence ratios voor gastrointestinale maligniteiten na chemotherapie alleen niet verhoogd zijn.^{33,40,108,110}
- 25 • **Leeftijd bij diagnose:** Het relatieve risico op maagcarcinoom en andere gastrointestinale maligniteiten is vooral verhoogd bij patiënten die zijn behandeld op jonge leeftijd (onder de leeftijd van 30-45 jaar), indien zij behandeld zijn met een combinatie van chemo- en radiotherapie.^{10,16,40,108} Een studie bij
- 30 hodgkinlymfoompatiënten die behandeld zijn voor hun 40^e jaar laat zien dat het absolute excess risico op gastrointestinale maligniteiten niet samenhangt met de leeftijd bij diagnose.⁷³ Studies onder hodgkinlymfoompatiënten in alle leeftijden bij behandeling lieten echter zien dat het absolute excess risico stijgt terwijl de standardized incidence ratio daalde met een toenemende leeftijd bij behandeling.^{33,40}
- 35 • **Geslacht:** Het relatieve risico op carcinomen van de lever en galblaas na hodgkinlymfoom is hoger bij mannen dan bij vrouwen.³³
- **Overige risicofactoren:** Van een aantal factoren is bekend dat zij in de algemene bevolking het risico op gastrointestinale maligniteiten verhogen. Het gaat hierbij o.a. om: roken, alcoholgebruik, voeding, overgewicht en een positieve familieanamnese

voor gastrointestinale maligniteiten en aanverwante tumoren. Het effect bij hodgkinlymfoom-overlevers is niet onderzocht; de werkgroep ziet echter geen redenen om aan te nemen dat dit anders zou zijn dan in de algemene bevolking.

Zijn er adequate methoden om gastrointestinale maligniteiten bij 5-jaarsoverlevers van hodgkinlymfoom vroeg op te sporen?

Oesofaguscarcinoom: Uit een Cochrane review uit 2012 bleek dat er geen gerandomiseerde gecontroleerde studies zijn die naar de effectiviteit van screening naar oesofaguscarcinoom hebben gekeken.¹²⁹ Ook zijn er geen studies gepubliceerd die specifiek rapporteren over de effectiviteit van screening naar oesofaguscarcinoom bij overlevers van hodgkinlymfoom.

Omdat daarnaast ook het absolute excess risico laag is, wordt screening naar oesofaguscarcinoom bij overlevers van hodgkinlymfoom niet aanbevolen.

Maagcarcinoom: Er is geen bewijs dat screenen op maagcarcinoom effectief is bij groepen met een verhoogd risico, met uitzondering van erfelijke vormen van maagcarcinoom.

Dunnedarmcarcinoom: Er zijn geen studies gepubliceerd die rapporteren over de effectiviteit van screening naar dunnedarmcarcinoom bij overlevers van hodgkinlymfoom. Gezien het lage absolute excess risico wordt screening naar dunnedarmcarcinoom bij overlevers van hodgkinlymfoom niet aanbevolen.

Colorectaal carcinoom: In de algemene bevolking is uitgebreid onderzoek gedaan naar de effectiviteit van screening op colorectaal carcinoom. Uit een Cochrane review blijkt dat screening op colorectaal carcinoom met fecaal occult bloedtests (FOBT) effectief is in het verlagen van de aan colorectaal carcinoom gerelateerde sterfte.⁵⁹ Ook volgens de Gezondheidsraad komt de immunochemische FOBT als beste uit de bus wanneer het gaat om eenvoud, acceptatie, testprestaties en veiligheid.¹³⁴ Er zijn geen studies gepubliceerd die rapporteren over de effectiviteit van screening naar colorectaal carcinoom bij overlevers van hodgkinlymfoom. Vanwege het gebrek aan bewijs adviseert de werkgroep momenteel om nog niet te starten met screening op colorectaal carcinoom buiten het bevolkingsonderzoek.

Zie module Colorectaal carcinoom na HL of DLBCL (hyperlink).

Pancreascarcinoom: Momenteel vinden studies plaats naar de effectiviteit van screening op pancreascarcinoom met endo-echografie en MRI bij mensen met een verhoogd risico vanwege een erfelijke of familiale belasting. De effectiviteit hiervan is voorsnog nog niet aangetoond. Er zijn geen studies gepubliceerd die rapporteren over de effectiviteit van screening naar pancreascarcinoom bij overlevers van hodgkinlymfoom.

Levercarcinoom: Er zijn geen studies gepubliceerd die rapporteren over de effectiviteit van screening naar levercarcinoom bij overlevers van hodgkinlymfoom. Gezien het lage absolute excess risico wordt screening naar levercarcinoom bij overlevers van hodgkinlymfoom niet aanbevolen.

Zijn er specifieke methoden nodig om gastrointestinale maligniteiten bij 5-jaarsoverlevers van hodgkinlymfoom te behandelen?

Bij het gebruik van cisplatinum als behandeling voor oesofaguscarcinoom en gemcitabine voor pancreascarcinoom dient men er rekening mee te houden dat het risico op cardiomyopathie verhoogd is bij overlevers van hodgkinlymfoom die in het verleden behandeld zijn met anthracyclines (zie BETER-richtlijn Cardiovasculaire schade na hodgkinlymfoom).

Zoeken en selecteren

Na analyse van de knelpunten door de werkgroepen zijn de uitgangsvragen voor de wetenschappelijke onderbouwing opgesteld. Hierbij werd gebruik gemaakt van de PICO-systematiek (PICO = patient problem or population, intervention, comparison (C), outcome(s)).¹ Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht naar de wetenschappelijke vraagstelling met PICO:

P: 5-jaarsoverlevens van hodgkinlymfoom.

O1: Risico op gastro-intestinale maligniteiten ≥ 5 jaar na diagnose van hodgkinlymfoom: relatief risico (RR), standardized incidence ratio (SIR), cumulative (actuarial estimated) risk, absolute excess risk (AER)

O2: Risicofactoren voor gastro-intestinale maligniteiten ≥ 5 jaar na diagnose van hodgkinlymfoom

Studiedesign: cohort studies, case-control studies

Referenties

Zie:

https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/tweede_tumoren_na_hodgkinlymfoom/gastrointestinale_maligniteiten_na_hodgkinlymfoom.html.

Module 8.3 – Colorectaal carcinoom (CRC) na HL of DLBCL

Deze module bestaat uit drie submodules:

- Indicatie CRC screening
- Hoe screenen op CRC
- Behandeling CRC

Module 8.3.1 – Indicatie screening op colorectaal carcinoom

10 **Uitgangsvraag**

Bij welke groep 5-jaarsoverlevers van hodgkinlymfoom en diffuus grootcellig B-cellymfoom is screening naar colorectaal carcinoom geïndiceerd?

Introduction

15 Hodgkin lymphoma is a rare type of lymphoma, diagnosed annually in approximately 400 new patients in the Netherlands (IKNL, 2024). Hodgkin lymphoma occurs primarily during adolescence and young adulthood. Patients who are cured generally have an excellent life expectancy. Nowadays, the majority of Hodgkin lymphoma patients are cured with combinations of chemotherapy and/or radiotherapy. However, the life expectancy and quality of life of survivors are negatively impacted by late effects of these treatment (radiotherapy, alkylating chemotherapy), such as colorectal carcinoma (Hodgson, 2007; Franklin, 2006; Swerdlow, 1997; Swerdlow, 2001; van Leeuwen, 2000; Schaapveld, 2015; de Vries, 2021, Geurts 2024). The harmful side effects that arise as a result of treatment for Hodgkin lymphoma often appear only in the long term (>8-10 years) (Hodgson, 2007). In recent years, treatment for patients with HL and diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) has significantly improved. In addition, recent studies have been published, providing new insights into screening for colorectal carcinoma.

30 The risk of GI tract cancer in the general population is approximately 4.5%; this risk is determined by factors, such as age, genetic predisposition, lifestyle / environmental factors and preexisting conditions. Colorectal carcinoma prevention by screening is important in high-risk populations, like those with familial CRC or Lynch syndrome, but also those who have adenomas or polyps. The risk of developing CRC in the presence of polyps is 3-5 times higher than in the general population. Early detection and removal of the precursor lesions (adenomas) with malignant potential, results in improved survival rates (Landler, 2004; Rigter, 2017; Zuber, 2012). A screening program for this high-risk population is implemented in the Netherlands ([Hereditary colorectal cancer](#)).

40 Twenty percent of all second solid tumors in survivors of Hodgkin lymphoma are of gastrointestinal origin (Hodgson, 2017; Schaapveld, 2015). This risk of GI tract cancer in Hodgkin lymphoma survivors is 4.6 times increased compared to the normal population. Especially the risk for developing colorectal cancer is 2-7 times increased, with the risk remaining elevated for up to 40 years (Schaapveld, 2015). Therefore, the development development of a surveillance program for certain survivors after lymphoma treatment seems justified.

50 Due to the changing treatment of Hodgkin patients and with ongoing advancements in prognosis and screening possibilities, defining the target population for screening (identifying high-risk groups) becomes essential. This focus allows us to optimize screening efforts by targeting those who are most likely to benefit.

Search and select

A systematic review of the literature was performed to answer the following question: What is the relationship between radiotherapy and/or chemotherapy, age, smoking, obesity, family history, and alcohol use in patients after Hodgkin lymphoma and diffuse large B-cell lymphoma on the development of colorectal carcinoma?

Table 1. PICO

Patients	Hodgkin lymphoma (HL) survivors and diffuse large B cell lymphoma (DLBCL) survivors (>5 years) who were treated with supra-diaphragmatic radiotherapy and/or chemotherapy
Intervention	Risk factors/predictors/prediction model with risk factors: • Age, smoking, obesity, family history, alcohol consumption • Radiotherapy: exposures to different infra-diaphragmatic radiotherapy regimens • Chemotherapy: alkylating chemotherapy
Control	Absence of risk factors/prediction model based on coincidence
Outcomes	Risk of developing CRC/advanced colorectal neoplasia
Timing and setting	5 years after diagnosis of HL/DLBCL

Relevant outcome measures

The guideline panel considered risk of developing CRC/advanced colorectal neoplasia as a **critical** outcome measure for decision making.

A priori, the guideline panel did not define the outcome measures listed above but used the definitions used in the studies.

The guideline panel used the GRADE standard limits of 25% for dichotomous outcomes and 10% for continuous variables as minimal clinically (patient) important differences.

Search and select (Methods)

The databases Medline (via OVID) and Embase (via Embase.com) were searched with relevant search terms until August 9th 2024. The detailed search strategy is depicted under the tab Methods. The systematic literature search resulted in 246 hits. Studies were selected based on the following criteria:

- Only systematic reviews
- Adherence to PICO as described above

No studies were initially selected based on title and abstract screening, because of the lack of predictor finding studies, or prediction models. Therefore, a pragmatic selection of observational studies focusing on multivariable associations between risk factors and CRC risk was performed. One study was then included in the literature analysis.

Results

One study was included in the literature analysis. Important study characteristics and results are summarized below.

Summary of literature

Description of studies

No studies were included the literature analysis, however one relevant study was found and described and summarized below. Since this study did not meet the PICO criteria, it was not graded.

- 5 The risk of solid malignancies after HL treatment, has been studied extensively; the risk after DLBCL less.

10 **Nassi (2020)** conducted a comprehensive evaluation of several studies examining the incidence of secondary malignancies (SM) among patients treated for classical Hodgkin's lymphoma (cHL) and diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) primarily using chemotherapy and radiation therapy. A systematic search was conducted in MEDLINE (via PubMed), the
15 Cochrane Library, and EMBASE from January 1990 to January 2020, with no restrictions on language or publication type. In this systematic review, they included both original studies—such as randomized controlled trials (RCTs), prospective and retrospective cohort studies, and registry studies—as well as prior systematic reviews that featured these types of studies. Their focus was specifically on studies involving long-term survivors (defined as individuals who have been disease-free or free of treatment for a minimum of five years) of adults (18 years old and above at the time of diagnosis) diagnosed with cHL or DLBCL. A total of 13 studies were included in this systematic review and confirmed the high incidence of secondary
20 malignancies among survivors of HL and DLBCL.

For HL survivors, this risk increases following intensive chemotherapy, radiotherapy, and stem cell transplantation, particularly 8–15 years post-treatment, with the risk persisting for up to 35 years of treatment (Nassi, 2022; Sasse, 2017; Schaapveld, 2015; Birdwel, 1997; Hodgson
25 2007; van Eggermond, 2017). The BEACOPP regimen was associated with a higher incidence of SM compared to the ABVD regimen (Andre, 2020).

Looking at the risk of colorectal carcinoma after HL treatment specifically an analysis of a Dutch multicenter HL cohort showed in 2017 an increased incidence of CRC in long-term
30 survivors of HL compared with the general population (SIR 2.4 (95% CI 1.8–3.2). HL survivors who were treated with high dose (>4.2 g/m²) procarbazine, or with infradiaphragmatic radiotherapy in combination with chemotherapy have an even higher risk (SIR 4.3 (95% CI 2.9–6.1) and 5.7 (95% CI 3.7–8.2), respectively) (van Eggermond, 2017). A subsequent nested case-control study among 5-year survivors of HL (treated for HL between 1964 and 2000)
35 demonstrated a linear relationship between the risk of colorectal carcinoma and the average dose to the colon. The association between radiation dose and CRC became stronger with an increase in the procarbazine dose (a 1.2-fold increase per additional 1 g/m² procarbazine) (Geurts, 2023).

40 In DLBCL patients, the risk of SM was also elevated (Tward, 2006; Nassi, 2022; Geurts, 2024). A study performed among 2373 5-year DLBCL survivors treated at ages 15-61 years in 1989-2012 in the Netherlands showed an increased risk of gastrointestinal cancers compared to the general population (SIR 1.5, 95% CI 1.2-2.0, AER 11.8) (Geurts, 2024). Risks were higher for survivors ≤40 years at first treatment and survivors treated with >4500
45 mg/m² cyclophosphamide/>300 mg/m² doxorubicin (corresponding to more than six cycles of (R)CHOP). Survivors treated with rituximab had a lower risk of a subdiaphragmatic solid cancer compared to those who did not receive rituximab. Unfortunately few studies have specifically examined factors for CRC after DLBCL treatment.

50 Level of evidence of the literature

No GRADE	No validated risk factors, predictors or prediction models were found to determine which patients with HL/DLBCL are at high risk for developing CRC. <i>Source: -</i>
-----------------	--

Overwegingen – van bewijs naar aanbeveling

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

5 Uit de systematische literatuurzoektocht waren er geen gevalideerde risicofactoren, predictoren of predictiemodellen beschikbaar voor het voorspellen van het CRC risico bij overlevers van hodgkinlymfoom (HL) of diffuus grootcellig B-cellymfoom (DLBCL). Er was één meta-analyse beschikbaar, die enkel associatiestudies had geïnccludeerd (Nassi, 2020). Deze studies onderzochten de associatie tussen verschillende mogelijke risicofactoren en het risico op CRC. Risicofactoren die in beide meta-analyses werden gerapporteerd, waren o.a. 10 behandeling van de tumor: chemotherapie en radiotherapie. De gevonden associatiestudies hebben een verhoogd risico op bias door methodologische beperkingen. Het vertrouwen in de voorspellende waarde van deze risicofactoren is beperkt vanwege het ontbreken van predictiemodellen met zowel interne als externe validatie. Daarom moet men voorzichtig zijn met het trekken van conclusies uit de bevindingen van deze associatiestudies.

15 Retrospectieve cohortstudies toonden een verhoogd risico op SM bij overlevers van HL, inclusief gastro-intestinale kanker, met name vanaf 8-15 jaar na de behandeling, waarbij dit risico tot 35 jaar na de behandeling aanhield (Schaapveld, 2015; Birdwel, 1997; Hodgson 2007; van Eggermond, 2017). Het BEACOPP-regime ging gepaard met een hogere incidentie van SM 20 in vergelijking met het ABVD-regime (Andre, 2020).

Wat betreft het risico op het specifiek ontstaan van een CRC na HL-behandeling toonde een Nederlandse multicenter cohortstudie in 2017 een verhoogde incidentie van CRC bij 25 langdurige overlevenden van HL vergeleken met de algemene bevolking (SIR 2.4 (95% CI 1.8–3.2)). HL-overlevenden die werden behandeld met hoge doses (>4.2 g/m²) procarbazine of met infradiafragmatische radiotherapie in combinatie met chemotherapie hadden een nog hoger risico (SIR resp. 4.3 (95% CI 2.9–6.1) en 5.7 (95% CI 3.7–8.2) (van Eggermond, 2017). Een daaropvolgende geneste case-control studie onder 5-jaars overlevers van HL (behandeld voor HL tussen 1964 en 2000) toonde een lineaire relatie tussen het risico op colorectaal 30 carcinoom en gemiddelde dosis op het colon. De associatie tussen bestralingdosis en CRC werd sterker met een toename van de procarbazine dosis (1.2-voudige toename per extra 1 g/m² procarbazine). (Geurts, 2023).

35 Bij DLBCL-patiënten was het risico op SM eveneens verhoogd (Tward, 2006; Geurts 2024); hoewel er geen specifieke patronen in het type secundaire kanker werden waargenomen. Een onderzoek uitgevoerd onder 2.373 5-jaars DLBCL-overlevers, behandeld op de leeftijd van 15-61 jaar in de periode 1989-2012 in Nederland, liet zien dat er een verhoogd risico op gastro-intestinale kankers bestaat in vergelijking met de algemene bevolking (SIR 1.5, 95% CI 1.2-2.0, AER 11.8). Risico's waren hoger bij overlevenden ≤40 jaar bij eerste behandeling en 40 overlevenden behandeld met >4500 mg/m² cyclofosfamide/>300 mg/m² doxorubicine (doseringsschema's overeenkomend met meer dan zes cycli van (R)CHOP). Overlevenden die met rituximab werden behandeld, hadden een lager risico op een subdiafragmatische solide kanker vergeleken met degenen die geen rituximab kregen. ((Geurts, 2024).) 45 Helaas zijn er weinig studies aanwezig, die specifieke factoren op het ontstaan van CRC na DLBCL-behandeling hebben onderzocht.

- De eerder genoemde geneste case control studie van Geurts (Geurts, 2023) bij overlevers na HL-behandeling, toont verhoogd risico op CRC na een willekeurige subdiafragmatische radiotherapie met een RR van 2.4 (1.4-4.1) en een RR van 2.5 (1.3-5.0) na $\geq 8,4$ g/m² procarbazine. Dit komt overeen met ≥ 6 kuren MOPP-kuren. Verder werd aangetoond dat het
- 5 risico op een CRC lineair toeneemt met stijging van de totale bestralingsdosis, alsmede met een groter volume van het bestraalde colon. Bovenstaande getallen betreffen echter univariate uitkomsten, die verhoogd risico op CRC na subdiafragmale radiotherapie of procarbazine toediening aangeven.
- 10 Om te bepalen welke specifieke patiënten in aanmerking komen voor colorectale screening, werd gekeken naar de multivariate analyse. In de algemene bevolking wordt screening op CRC middels coloscopie aanbevolen indien er sprake is van een 3x verhoogd risico. Gezien de onzekerheden m.b.t. de schatting van het risico op CRC in de HL populatie wordt screening geadviseerd indien er sprake is van een circa 2 tot 3x verhoogd risico.
- 15 Bij HL overlevers bij wie een deel of van het colon is blootgesteld aan bestraling tot een dosis van 20-40 Gy, maar die geen procarbazine hebben gehad, is het risico op een CRC tussen de 1.5 en 2 keer verhoogd t.o.v. mensen die geen bestraling hebben gehad op het colon (Geurts 2023).
- 20 Surveillance van het colon bij overlevenden van HL, die alleen behandeld zijn met subdiafragmatische bestraling lijkt derhalve niet geïndiceerd, ongeacht de bestralingsdosis of doelvolumen.
- De multivariate analyse toont een relatie tussen de bestralingsdosis en de procarbazine dosis wat betreft het risico op een CRC. Bij een procarbazine dosis van 2.8 g/m² en een subdiafragmale bestraling op een deel van het colon van 30Gy betreft de RR op een CRC 2; een dosis van 40 Gy ongeveer 2.2.
- 25 De excess rate ratio (ERR) per Gray op de gehele darm was 3.5% zonder procarbazine en nam 1.2-voudig toe per 1 g/m² procarbazine. Dit betekent bij een patiënt met een gemiddelde bestralingsdosis dosis van ≥ 10 Gy op het gehele colon en een dosis van > 4.2 g/m² procarbazine, wat overeenkomt met > 3 kuren MOPP, > 6 MOPP-ABV en > 6 (esc) BEACOPP, een verhoogd risico op het ontstaan van een CRC met een RR (rate ratio) van 5.2 (2.2-12.3) (Geurts 2023). Van belang is hierbij te vermelden dat het een gemiddelde bestralingsdosis op
- 30 de gehele darm betrof, terwijl in werkelijkheid meestal slechts een gedeelte van de darm wordt blootgesteld aan bestraling.
- 35 De grafieken die de multivariate modellen weergeven, tonen bij een procarbazine dosis van 4.2 g/m² en een subdiafragmale bestraling op een deel van het colon van respectievelijk 20 Gy, 30 Gy en 40 Gy een RR (rate ratio) op een CRC van respectievelijk 1.9, 2.1 en 2.8.
- 40 Bij een procarbazine dosis van 8.4 g/m² en een subdiafragmale bestraling op een deel van het colon is de RR vanaf de dosis van 10Gy ≥ 2 .
- 45 De werkgroep heeft de gedetailleerde adviezen grotendeels gebaseerd op het artikel van Geurts (2023), maar realiseert zich dat voorzichtigheid geboden is gezien er slechts het slechts om één studie gaat waarin op HL therapie gebaseerde dosis-effect relaties voor CRC worden beschreven.
- 50 Voorheen bestond de subdiafragmatische bestralingbehandeling voor het HL uit bestraling van uitgebreide lymfklier gebieden, namelijk para-aortaal en iliacaal, al dan niet

gecombineerd met de milt en de inguinale klieren (zogenaamde extended field bestraling of onderdeel van subtotal nodal bestraling). Er is derhalve voor deze richtlijn uitgegaan van bestraling van een deel van het colon.

In de algemene populatie bij hoog risico patiënten komen mensen met een 3 keer verhoogd risico op CRC in aanmerking voor screening met coloscopie.

Bij het beoordelen van specifieke patiënten die in aanmerking zouden kunnen komen voor een surveillance van het colon na behandeling van een HL of DLBCL is de werkgroep, vanuit de onzekerheden met betrekking tot de schattingen van risico's uitgegaan van een circa 2-3 keer verhoogd risico op CRC.

De volgende patiëntengroepen kunnen hierdoor onderscheiden worden, in aanmerking komend voor surveillance van het colon:

- Patiënten, voor hodgkinlymfoom behandeld, met ≥ 2.8 g/m² procarbazine (≥ 2 MOPP-kuren, ≥ 4 MOPP-ABV of ≥ 4 (esc) BEACOPP-kuren) en infradiafragmatische bestraling van ≥ 36 Gy op een deel van het colon.
- Patiënten, voor hodgkinlymfoom behandeld, met ≥ 4.2 g/m² procarbazine (≥ 3 MOPP-kuren, ≥ 6 MOPP-ABV of ≥ 6 (esc) BEACOPP-kuren) en infradiafragmatische bestraling van ≥ 25 Gy op een deel van het colon.
- Patiënten, voor hodgkinlymfoom behandeld met ≥ 8.4 g/m² procarbazine (≥ 6 MOPP-kuren) en infradiafragmatische radiotherapie, ongeacht de bestralingsdosis.

Het verhoogde risico (Geurts 2024) op gastro-intestinale kankers bij patiënten behandeld voor DLBCL in vergelijking met de algemene bevolking (SIR 1.5, 95% CI 1.2-2.0, AER 11.8), betreft niet alleen colorectale tumoren. De risico's waren hoger bij overlevenden ≤ 40 jaar bij eerste behandeling en overlevenden behandeld met >4500 mg/m² cyclofosfamide/ >300 mg/m² doxorubicine, en mogelijk lager bij overlevenden behandeld in het rituximab-tijdperk ((Geurts, 2024).) Deze doseringsschema's komen overeen met meer dan zes cycli van (R)CHOP.

Wat betreft onderzoek naar screening CRC bij behandeling van het DLBCL is er momenteel te weinig bewijs om hier goede aanbevelingen te doen. Patiënten met een DLBCL zijn over het algemeen ouder dan 40 jaar tijdens de behandeling dan HL-patiënten en krijgen alleen in uitzonderingsgevallen een systemische en infradiafragmatische bestralingsbehandeling, vergelijkbaar met HL-patiënten.

Waarden en voorkeuren van patiënten (en evt. Hun verzorgers)

Overlevers van HL hebben door eerdere behandelingen een verhoogd risico op darmkanker, waarvoor preventieve screening met coloscopie kan worden aanbevolen vanwege de beperkte effectiviteit van ontlastingstesten. Het besluit tot screening vereist goede communicatie met de patiënt, aangezien de ervaren belasting van coloscopie vaak minder is dan verwacht. Voorlichting over de voordelen en beperkingen van verschillende screeningsmethoden is essentieel. In module Screeningsmodaliteiten colorectaal carcinoom (hyperlink) wordt dit verder besproken.

Kostenaspecten

De kosteneffectiviteit van darmkankerscreening wordt uitgebreider besproken in module 3.2. Gezien de data, welke boven zijn besproken met name gebaseerd zijn op doseringen procarbazine en bestralingsvelden, - doses – en techniek tot ongeveer 2012, waarna er een volledige verandering heeft plaatsgevonden in de HL en mogelijk ook DLBCL behandeling is het de verwachting dat het aantal overlevers na lymfoombehandeling, dat in aanmerking komt voor een surveillance programma van het colon, zal afnemen.

Gelijkheid ((health) equity/equitable)

De interventie leidt niet tot een verandering in gezondheidsgelijkheid.

Aanvaardbaarheid:

5 *Ethische aanvaardbaarheid*

De interventie lijkt aanvaardbaar voor de betrokkenen. Er zijn geen ethische bezwaren.

Duurzaamheid

Bij de interventie en controle spelen duurzaamheidsaspecten geen rol.

10

Haalbaarheid

De interventie lijkt haalbaar. De interventie is over het algemeen al standaardzorg in de praktijk. In module 3.2 wordt verder ingegaan op de verschillende screeningsmodaliteiten en de bijbehorende karakteristieken.

15

Aanbeveling(en)

Surveillance van het colon bij overlevenden van HL, die alleen behandeld zijn met subdiafragmatische bestraling lijkt niet geïndiceerd, ongeacht de bestralingsdosis of doelvolumen.

20

Patiënten, behandeld met procarbazine en bestraling, bestaan uit de volgende 3 categorieën:

25

- Patiënten, voor hodgkinlymfoom behandeld, met ≥ 2.8 g/m² procarbazine (≥ 2 MOPP-kuren, ≥ 4 MOPP-ABV of ≥ 4 (esc) BEACOPP-kuren) en infradiafragmatische bestraling van ≥ 36 Gy op een deel van het colon.
- Patiënten, voor hodgkinlymfoom behandeld, met ≥ 4.2 g/m² procarbazine (≥ 3 MOPP-kuren, ≥ 6 MOPP-ABV of ≥ 6 (esc) BEACOPP-kuren) en infradiafragmatische bestraling van ≥ 25 Gy op een deel van het colon.
- Patiënten, voor hodgkinlymfoom behandeld met ≥ 8.4 g/m² procarbazine (≥ 6 MOPP-kuren) en infradiafragmatische radiotherapie, ongeacht de bestralingsdosis.

30

35

Het verhoogde risico (Geurts 2024) na behandeling van een DLBCL op gastro-intestinale kankers in vergelijking met de algemene bevolking (SIR 1.5, 95% CI 1.2-2.0, AER 11.8), betreft niet alleen colorectale tumoren. De risico's waren hoger bij overlevenden ≤ 40 jaar bij eerste behandeling en overlevenden behandeld met >4500 mg/m² cyclofosfamide/ >300 mg/m² doxorubicine, en mogelijk lager bij overlevenden behandeld in het rituximab-tijdperk ((Geurts, 2024).

40

Wat betreft onderzoek naar screening CRC bij behandeling van het DLBCL is er momenteel dan ook te weinig bewijs om goede aanbevelingen te doen. Patiënten met een DLBCL zijn over het algemeen ouder dan 40 jaar tijdens de behandeling dan HL-patiënten en krijgen alleen in uitzonderingsgevallen een systemische en infradiafragmatische bestralingsbehandeling, vergelijkbaar met HL patiënten.

45

Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de diagnostische procedure

50

Overlevers van hodgkinlymfoom die een behandeling met procarbazine bevattende chemotherapie in combinatie met infradiafragmatische radiotherapie ondergingen hebben een verhoogd risico op het ontwikkelen van geavanceerde poliepen en colorectaal carcinoom. (van Eggermond, 2017; Rigter 2019; Geurts 2023). Dit risico neemt toe met de dosis procarbazine. Het RR ligt bij een dosis van ≥ 8.4 g/m² en een bestralingsdosis op een deel van

het colon tussen de 30-40 Gy ruim boven de 3 à 4. In de algemene bevolking wordt screening op CRC middels coloscopie aanbevolen indien er sprake is van een 3x verhoogd risico. Gezien de onzekerheden m.b.t. de schatting van het risico op CRC in de HL populatie is gekozen voor screening indien er sprake is van een circa 2 tot 3x verhoogd risico. Het risico op het ontstaan van een CRC neemt toe vanaf ongeveer 8-10 jaar na de behandeling. Daarom wordt aanbevolen om vanaf 8 jaar na het afronden van de lymfoombehandeling surveillance te starten. Vanwege de invasiviteit van een colonoscopie wordt aangeraden deze screeningscolonoscopie niet eerder te doen dan het 30^e levensjaar.

10 Eindoordeel:

Biedt surveillance van het colon aan bij iedere overlever van hodgkinlymfoom behandeld met procarbazine ($\geq 8.4 \text{ g/m}^2$) bevattende chemotherapie (≥ 6 MOPP-kuren) en infradiafragmatische radiotherapie, ongeacht de bestralingsdosis; start 8 jaar na afronden van de therapie, doch niet voor het 30^e levensjaar.

Biedt surveillance van het colon aan bij iedere overlever van hodgkinlymfoom, behandeld met $\geq 4.2 \text{ g/m}^2$ procarbazine (≥ 3 MOPP-kuren, ≥ 6 MOPP-ABV of ≥ 6 (esc) BEACOPP-kuren) en infradiafragmatische bestraling van $\geq 25 \text{ Gy}$ op een deel van het colon; start 8 jaar na afronden van de therapie, doch niet voor het 30^e levensjaar.

Biedt surveillance van het colon aan bij iedere overlever van hodgkinlymfoom, behandeld met $\geq 2.8 \text{ g/m}^2$ procarbazine (≥ 2 MOPP-kuren, ≥ 4 MOPP-ABV of ≥ 4 (esc) BEACOPP-kuren) en infradiafragmatische bestraling van $\geq 36 \text{ Gy}$ op een deel van het colon; start 8 jaar na afronden van de therapie, doch niet voor het 30^e levensjaar.

Surveillance van het colon bij overlevenden van DLBCL is niet geïndiceerd.

Surveillance van het colon bij overlevenden van HL, die alleen behandeld zijn met subdiafragmatische bestraling is niet geïndiceerd, ongeacht de bestralingsdosis of doelvolumen.

Procarbazine-dosis in veelgebruikte chemotherapie schema's:

- MOPP: 1.4 g/m^2 per cyclus
- MOPP-ABV: 0.7 g/m^2 per cyclus
- (Esc)-BEACOPP: 0.7 g/m^2 per cyclus

Kennisvragen

- Tijdens de ontwikkeling van deze module is gebleken dat er binnen deze module nog te weinig bewijs is voor de onderbouwing van de aanbeveling en dus kennisvragen bestaan. De werkgroep meent dat (vervolg)onderzoek wenselijk is om in de toekomst een duidelijker antwoord te kunnen geven op vragen uit de praktijk, met name wat betreft het DLBCL.

Kennisvraag:

- Bij welke groep 5-jaarsoverlevende van hodgkinlymfoom en diffuus grootcellig B-cellymfoom is screening naar colorectaal carcinoom geïndiceerd?

Toelichting:

- Inschatting van het risico op colorectaal carcinoom voor patiënten behandeld met moderne behandelregimes wordt nu gedaan o.b.v. voorspelmodellen, die ontwikkeld zijn op basis van patiënten die in het verleden behandeld met bestralingsbehandelingen, die leiden tot een

andere bestralingsverdeling. Het onderzoeken van mensen die daadwerkelijk behandeld zijn met modernere regimes kan leiden tot betere kennis op het risico op colorectaal carcinoom na moderne behandeling voor HL.

- 5 Uitgebreide conclusies over de impact van deze screening op de totale overleving zijn niet specifiek onderzocht, doch op basis van de bestaande literatuur wordt een positief effect verwacht.

Literatuur

- 10 André MP, Carde P, Viviani S, Bellei M, Fortpied C, Hutchings M, et al. Long-term overall survival and toxicities of ABVD vs BEACOPP in advanced Hodgkin lymphoma: A pooled analysis of four randomized trials. *Cancer Med.* 2020 Sep;9(18):6565-6575. doi: 10.1002/cam4.3298. PMID: 32710498; PMCID: PMC7520354.
- 15 Birdwell SH, Hancock SL, Varghese A, Cox RS, Hoppe RT. Gastrointestinal cancer after treatment of Hodgkin's disease. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1998 Jan 5;40(1):85-91. doi: 10.1016/S0360-3016(96)00489-0.
- 20 Franklin J, Plütschow A, Paus M, Specht L, Anselmo A, Avilés A, et al. Second malignancy risk associated with treatment of Hodgkin's lymphoma: meta-analysis of the randomised trials. *Ann Oncol.* 2006 Dec;17(12):1749-60. doi: 10.1093/annonc/mdl302. PMID: 16984979.
- 25 Geurts YM, Shakir R, Ntents G, Roberti S, Aznar MC, John KM, et al. Association of radiation and procarbazine dose with risk of colorectal cancer among survivors of Hodgkin lymphoma. *JAMA Oncol.* 2023 Apr 1;9(4):481-489. doi: 10.1001/jamaoncol.2022.7153. PMID: 36729438.
- Geurts YM, Neppelenbroek SIM, Aleman BMP, Janus CPM, Krol ADG, van Spronsen DJ, et al. Treatment-specific risk of subsequent malignant neoplasms in five-year survivors of diffuse large B-cell lymphoma. *ESMO Open.* 2024;9(2):102248.
- 30 Hodgson DC, Gilbert ES, Dores GM, Schonfeld SJ, Lynch CF, Storm H, et al. Long-term solid cancer risk among 5-year survivors of Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol.* 2007 Apr 20;25(12):1489-97. doi: 10.1200/JCO.2006.09.0936. PMID: 17372278.
- 35 Nassi L, De Sanctis V, Loseto G, Gerardi C, Allocati E, Ciavarella S, et al. Second Cancers in Classical Hodgkin Lymphoma and Diffuse Large B-Cell Lymphoma: A Systematic Review by the Fondazione Italiana Linfomi. *Cancers (Basel).* 2022 Jan 20;14(3):519. doi: 10.3390/cancers14030519. PMID: 35158787; PMCID: PMC8833346.
- 40 Rigter LS, Spaander MCW, Aleman BMP, Bisseling TM, Moons LM, Cats A, Lugtenburg PJ, Janus CPM, Petersen EJ, Roesink JM, van der Maazen RWM, Snaebjornsson P, Kuipers EJ, Bruno MJ, Dekker E, Meijer GA, de Boer JP, van Leeuwen FE, van Leerdam ME. High prevalence of advanced colorectal neoplasia and serrated polyposis syndrome in Hodgkin lymphoma survivors. *Cancer.* 2019 Mar 15;125(6):990-999. doi: 10.1002/cncr.31903. Epub 2018 Dec 18. PMID: 30561773; PMCID: PMC6590398.
- 45 Rigter LS, Schaapveld M, Janus CPM, Krol ADG, van der Maazen RWM, Roesink J, Zijlstra JM, van Imhoff GW, Poortmans PMP, Beijert M, Lugtenburg PJ, Visser O, Snaebjornsson P, van Eggermond AM, Aleman BMP, van Leeuwen FE, van Leerdam ME. Overall and disease-specific survival of Hodgkin lymphoma survivors who subsequently developed gastrointestinal cancer. *Cancer Med.* 2019 Jan;8(1):190-199. doi: 10.1002/cam4.1922. Epub 2018 Dec 27. PMID: 30592184; PMCID: PMC6346242.
- 50

Rock CB, Chipman JJ, Parsons MW, Weil CR, Hutten RJ, Tao R et al. Second Primary Malignancies in Diffuse Large B-cell Lymphoma Survivors with 40 Years of Follow Up: Influence of Chemotherapy and Radiation Therapy. *Adv Radiat Oncol*. 2022;7(6):101035.

5

Sasse, S., Bröckelmann, P. J., Goergen, H., Plütschow, A., Müller, H., Kreissl, S., ... & Engert, A. (2017). Long-term follow-up of contemporary treatment in early-stage Hodgkin lymphoma: updated analyses of the German Hodgkin Study Group HD7, HD8, HD10, and HD11 trials. *Journal of Clinical Oncology*, 35(18), 1999-2007

10

Schaapveld M, Aleman BMP, van Eggermond AM, Janus CPM, Krol ADG, van der Maazen RWM, et al. Second cancer risk up to 40 years after treatment for Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*. 2015 Dec 24;373(26):2499-2511. doi: 10.1056/NEJMoa1505949.

15

Swerdlow SH, Jaffe ES, Hasserjian RP, Lister TA, Harris NL. Diffuse large B-cell lymphoma: Classification and molecular pathogenesis. *Hematology (Am Soc Hematol Educ Program)*. 1997; (1):51-56. doi: 10.1182/asheducation-1997.1.51.

20

Swerdlow AJ, Schoemaker MJ, Allerton R, Horwich A, Barber JA, Cunningham D, et al. Lung cancer after Hodgkin's disease: a nested case-control study of the relation to treatment. *J Clin Oncol*. 2001 Mar 15;19(6):1610-8. doi: 10.1200/JCO.2001.19.6.1610. PMID: 11250989.

25

Tward, J. D., Wendland, M. M., Shrieve, D. C., Szabo, A., & Gaffney, D. K. (2006). The risk of secondary malignancies over 30 years after the treatment of non-Hodgkin lymphoma. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*, 107(1), 108-115.

30

van Eggermond AM, Schaapveld M, Janus CPM, de Boer JP, Krol ADG, Zijlstra JM, van der Maazen RWM, Kremer LC, van Leerdam ME, Louwman MWJ, Visser O, De Bruin ML, Aleman BMP, van Leeuwen FE. Infradiaphragmatic irradiation and high procarbazine doses increase colorectal cancer risk in Hodgkin lymphoma survivors. *Br J Cancer*. 2017 Jun 20;117(3):306-314. doi: 10.1038/bjc.2017.142.

35

van Leeuwen FE, Klokman WJ, Veer MB, Hagenbeek A, Krol AD, Vetter UA, et al. Long-term risk of second malignancy in survivors of Hodgkin's disease treated during adolescence or young adulthood. *J Clin Oncol*. 2000 Feb;18(3):487-97. doi: 10.1200/JCO.2000.18.3.487. PMID: 10653864.

40

de Vries S, Schaapveld M, Janus CPM, Daniëls LA, Petersen EJ, van der Maazen RWM, Zijlstra JM, Beijert M, Nijziel MR, Verschueren KMS, Kremer LCM, van Eggermond AM, Lugtenburg PJ, Krol ADG, Roesink JM, Plattel WJ, van Spronsen DJ, van Imhoff GW, de Boer JP, Aleman BMP, van Leeuwen FE. Long-Term Cause-Specific Mortality in Hodgkin Lymphoma Patients. *J Natl Cancer Inst*. 2021 Jun 1;113(6):760-769. doi: 10.1093/jnci/djaa194. PMID: 33351090; PMCID: PMC8168246.

45

Zauber, A.G., et al., *Colonoscopic polypectomy and long-term prevention of colorectal-cancer deaths*. *N Engl J Med*, 2012. **366**(8): p. 687-96.

12. Landier, W., et al., *Development of risk-based guidelines for pediatric cancer survivors: the Children's Oncology Group Long-Term Follow-Up Guidelines from the Children's Oncology Group Late Effects Committee and Nursing Discipline*. *J Clin Oncol*, 2004. **22**(24): p. 4979-90.

50

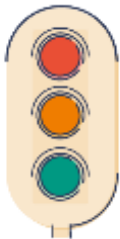
Verkeerslicht en (de-)implementatietabel

Toelichting

Met het verkeerslicht worden aanbevelingen gecategoriseerd op basis van formulering en bewijskracht. Als eindproduct wordt bij richtlijnmodules met een sterk geformuleerde en voldoende onderbouwde aanbeveling een implementatietabel opgeleverd. Hierin wordt onder andere opgenomen:

- Een beschrijving van het knelpunt om de module uit te werken of herzien;
- De te verwachten belemmerende en bevorderende factoren voor implementatie;
- Welke partijen van belang zijn bij toepassen van de aanbeveling in de praktijk;
- Een inschatting van de implementatietermijn.

Verkeerslichtanalyse



- **ROOD** = sterk geformuleerde aanbeveling om iets niet te doen, met een GRADE high of moderate
- **ORANJE** = zwak geformuleerde aanbeveling; mogelijk kennishiaat
- **GROEN** = sterk geformuleerde aanbeveling om iets wel te doen, met een GRADE high of moderate
- **LICHT ROOD** of **LICHT GROEN** = sterk geformuleerde aanbevelingen met een GRADE low, very low of geen GRADE (*modules waarin geen studies geïnccludeerd konden worden in de literatuursamenvatting of waarin geen literatuursamenvatting werd geschreven zoals modules waarin organisatie van zorg wordt beschreven*)

(Sub)aanbeveling	Sterkte van de aanbeveling	Bewijskracht per uitkomstmaat	Verkeerslicht per (sub)aanbeveling
------------------	----------------------------	-------------------------------	------------------------------------

Aanbeveling 1: Biedt surveillance van het colon aan bij iedere patiënt behandeld met procarbazine ($\geq 2.8\text{mg}/\text{m}^2$) bevattende chemotherapie en/of infradiafragmatische radiotherapie 8 jaar na afronden, doch niet voor het 30^e levensjaar.	X Sterk (doe/ gebruik) ☐ Zwak (overweeg)	Overall bewijskracht ☐ H ☐ M ☒ L ☐ VL ☐ NG Range bewijskracht van alle uitkomstmaten ☐ H ☐ M ☐ L ☐ VL ☐ NG OF X voor de (sub)uitgangsvraag is geen systematische literatuur analyse uitgevoerd	☐ ROOD: vul tabel A in ☐ LICHT ROOD: vul tabel A in ☐ ORANJE: gebruik tabel B X LICHT GROEN: vul tabel A in ☐ GROEN: vul tabel A in
---	---	---	---

Implementatietabel

Tabel A1: (De-)Implementatietabel met impuls analyse

Aanbeveling – 1			
1. Wat was het onderliggende probleem om deze uitgangsvraag uit te werken?	☐ Ongewenste praktijkvariatie ☒ Nieuwe evidentie ☐ Anders		
2. Maak een inschatting over hoeveel patiënten het ongeveer gaat waar de aanbeveling betrekking op heeft?	☒ $X < 1000$ ☐ < 5000 ☐ 5000-40.000 ☐ > 40.000		
3. Maakt de aanbeveling deel uit van een set van interventies voor hetzelfde probleem?	☐ Ja ☒ Nee		
4. Belemmeringen en kansen op verschillende niveaus voor landelijke toepassing van de aanbeveling:	Voorbeelden	Wat zijn mogelijke belemmerende factoren?	Wat zijn mogelijke bevorderende factoren?
a) Richtlijn/ klinisch traject (innovatie)	Niet van toepassing. Deze aanbeveling betreft het advies rondom de selectie van de juiste individuen die voor surveillance in aanmerking komen.	-	-
b) Zorgverleners (artsen en verpleegkundigen)	Bewustzijn, kennis, houding, motivatie om te veranderen, gedragsroutines	Onbekendheid met de aanbeveling	Het feit dat er tegenwoordig vrijwel voor iedere overlever “later” zorg bestaat; hierdoor is bijna iedereen in beeld
c) Patiënt/ cliënt (naasten)	Kennis en compliance	Angst voor een coloscopie.	Goede uitleg, persoonlijk of via instructiefilm.

d) Sociale context	Mening van collega's, cultuur van het netwerk, samenwerking, leiderschap	-	-
e) Organisatorische context	Organisatie van zorgprocessen, personeel, capaciteiten, middelen, structuren	Het tekort aan specialisten, wachtlijstproblematiek.	-
f) Economische en politieke context	Financiële regelingen, regelgeving, beleid (vergoede zorg, betaaltitel)	Een coloscopie is betaalde zorg. Weet niet of er een formele indicatie moet komen voor coloscopische surveillance in deze patiëntengroep (niet mijn expertise, DBC en/of DOT en regelgeving hieromtrent)	-

5. Welke personen/partijen zijn van belang bij het toepassen van de aanbeveling in de praktijk?	☐ Patiënt/ cliënt (naaste) ☒ Professional ☒ Beroepsvereniging ☐ Ziekenhuis(bestuurder) ☒ Zorgverzekeraars/ NZa ☐ Zorginstituut [duiding nodig] ☐ (graag aanvullen met alle relevante partijen, e.g., industrie)
6. Wat zouden deze personen/ partijen moeten veranderen in hun gedrag of organisatie om de aanbeveling toe te passen?	[toelichting]
7. Binnen welk tijdsbestek moet de aanbeveling zijn geïmplementeerd?	☒ < 1 jaar ☐ < 2 jaar ☐ < 3 jaar [toelichting]
8. Conclusie: is er extra aandacht nodig voor implementatie van de aanbeveling (anders dan publicatie van deze richtlijnmodule)?	☐ Ja* ☒ Nee Toelichting:

*Deze aanbeveling komt in aanmerking voor plaatsing op de Implementatie Agenda van het programma Zorg Evaluatie & Gepast Gebruik (ZE&GG). In het programma ZE&GG werken patiënten, zorgverleners, zorgaanbieders, zorgverzekeraars en overheid samen aan de bewezen beste zorg voor de patiënt. Daarmee is ZE&GG een programma van alle betrokken partijen in de Medisch Specialistische Zorg. FMS is één van deze betrokken partijen.

- 5 De implementatieagenda van ZE&GG bevat onderwerpen over wat de bewezen beste zorg is en die in de dagelijkse zorgpraktijk geïmplementeerd zouden moeten worden. Zorgverzekeraars Nederland (ZN) en de Nederlandse Vereniging voor Ziekenhuizen (NVZ) hebben landelijke afspraken gemaakt over de implementatie van de onderwerpen van de implementatieagenda. Deze afspraken zijn onderdeel van de zorginkoopafspraken tussen zorgverzekeraars en zorgaanbieders.

- 10 Vanuit FMS worden sterke, goed onderbouwde aanbevelingen, getoetst op de behoefte aan een implementatie impuls aangedragen. Voor de beoordeling van onderwerpen uit richtlijnen wordt gekeken naar bovenstaande tabel voor een inschatting van de implementatie impuls. Met de ingevulde implementatietabel kunnen we vanuit FMS de andere HLA-MSZ partijen goed informeren om zo samen te beslissen of de aanbeveling daadwerkelijk op de implementatie agenda zal worden geplaatst.

Table of excluded studies

Zie bijlage 3

Zoekverantwoording

5 Algemene informatie

Cluster/richtlijn: NVRO Late effecten na hodgkinlymfoom	
Uitgangsvraag/modules: UV3.1 Bij welke groep 5-jaarsoverlevers van hodgkinlymfoom en diffuus grootcellig B-cellymfoom is screening naar colorectaal carcinoom geïndiceerd?	
Database(s): Embase.com, Ovid/Medline	Datum: 9 augustus 2024
Periode: vanaf 2010	Talen: geen restrictie
Literatuurspecialist: Alies Oost	Rayyan: https://rayyan.ai/reviews/1118372
BMI-zoekblokken: voor verschillende opdrachten wordt (deels) gebruik gemaakt van de zoekblokken van BMI-Online https://blocks.bmi-online.nl/	
Deduplication: voor het ontdebellen is gebruik gemaakt van http://dedupendnote.nl/	
Toelichting: Voor deze vraag is gezocht op de elementen: - hodgkinlymfoom of diffuus grootcellig B-cellymfoom overlevers/ behandeld met radiotherapie en/ of chemotherapie - Colorectaal carcinoom De sleutelartikelen worden gevonden met deze search, maar vallen niet binnen de SRs. Er is voor gekozen om alleen de SRs te screenen.	
Te gebruiken voor richtlijntekst: In de databases Embase.com en Ovid/Medline is op 9 augustus 2024 systematisch gezocht naar systematische reviews vanaf 2010 over colorectaal carcinoom bij overlevers van hodgkinlymfoom en diffuus grootcellig B-cellymfoom. De literatuurzoekactie leverde 246 unieke treffers op.	

Zoekopbrengst

	EMBASE	OVID/MEDLINE	Ontdubbeld
SR	239	42	
Totaal			246*

*in Rayyan

10 Zoekstrategie

Embase.com

N o .	Query	R e s u l t s
# 1	('hodgkin disease'/exp OR hodgkin*:ti,ab,kw OR (((lymphogranuloma* OR granuloma*) NEAR/3 malign*):ti,ab,kw) OR lymphogranulomatos*:ti,ab,kw OR 'reed sternberg':ti,ab,kw OR 'diffuse large b cell lymphoma'/exp OR dlbcl:ti,ab,kw OR (('large b cell' OR 'diffuse large cell' OR immunoblast* OR plasmablast* OR centroblast* OR 'double hit' OR 'double expressor' OR	1 0 5 9

	histiocytic) NEAR/3 lymphoma*):ti,ab,kw)) AND ('survival'/exp OR 'cancer survivor'/exp OR 'childhood cancer survivor'/exp OR 'survivor'/de OR 'survivorship'/exp OR 'remission'/exp OR surviv*:ti,ab,kw OR remission:ti,ab,kw OR caya:ti,ab,kw OR (((late OR long) NEAR/3 (effect* OR risk* OR sequelae*)):ti,ab,kw) OR (((after OR following) NEXT/3 hl):ti,ab,kw) OR 'radiotherapy'/exp OR 'stereotactic radiotherapy'/exp OR 'radical radiotherapy'/exp OR 'proton radiation'/exp OR 'radiosurgery'/exp OR 'radiation injury'/de OR 'radiation exposure'/de OR radiotherap*:ti,ab,kw OR radiotreatment*:ti,ab,kw OR radiat*:ti,ab,kw OR irradiat*:ti,ab,kw OR sbrt:ti,ab,kw OR sabr:ti,ab,kw OR inrt:ti,ab,kw OR isrt:ti,ab,kw OR imrt:ti,ab,kw OR vmat:ti,ab,kw OR chemoradi*:ti,ab,kw OR 'chemo radi*':ti,ab,kw OR radiosurg*:ti,ab,kw OR 'radi* surg*':ti,ab,kw OR ((volumetric NEAR/3 modulat* NEAR/3 arc):ti,ab,kw) OR (((radio* OR roentgen OR rontgen OR 'x ray') NEAR/3 (therap* OR treatment*)):ti,ab,kw) OR (((proton OR photon) NEAR/3 (therap* OR beam OR irradiat* OR recoil OR radiat* OR radio*)):ti,ab,kw) OR ((bucky NEAR/3 (ray OR radi* OR therap* OR treatment*)):ti,ab,kw) OR 'neoadjuvant therapy'/exp OR 'chemotherapy'/exp OR chemo:ti,ab,kw OR 'chemotherap*':ti,ab,kw OR chemoimmuno*:ti,ab,kw OR 'cytostatic agent'/exp OR 'cytostatic*':ti,ab,kw OR 'anthracycline antibiotic agent'/exp OR anthracyclin*:ti,ab,kw OR 'alkylating agent'/exp OR alkylat*:ti,ab,kw OR 'doxorubicin'/exp OR 'doxorubicin*':ti,ab,kw OR adriamycin*:ti,ab,kw OR doxil*:ti,ab,kw OR 'mitoxantrone'/exp OR 'mitoxantron*':ti,ab,kw OR novantron*:ti,ab,kw OR 'epirubicin'/exp OR 'epirubicin*':ti,ab,kw OR 'procarbazine'/exp OR 'procarbazin*':ti,ab,kw OR natulan:ti,ab,kw) OR (((after OR following) NEXT/3 (hodgkin* OR lymphoma* OR dlbcl)):ti,ab,kw)	9 9
# 2	'intestine cancer'/exp OR 'intestine tumor'/exp OR 'gastrointestinal cancer'/de OR (((intestin* OR gastrointestin* OR gi OR colon* OR bowel OR gut OR rectal OR rectum OR rectosigmoid OR sigmoid OR anorectal* OR cecum OR colorectal* OR anal OR anus OR duodenal OR duodenum OR ileal OR ileum OR jejunal OR jejunum OR appendix) NEAR/3 (cancer* OR neoplas* OR malignan* OR tumor* OR tumour* OR metasta* OR carcinoma* OR adenocarcinoma* OR carcinoid* OR carcinogenes* OR lymphoma* OR sarcoma* OR leiomyosarcoma* OR melanoma*)):ti,ab,kw)	6 9 7 8 9 0
# 3	#1 AND #2 NOT ('conference abstract'/it OR 'editorial'/it OR 'letter'/it OR 'note'/it) NOT (('animal'/exp OR 'animal experiment'/exp OR 'animal model'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp)	4 3 5 5
# 4	#3 AND [2010-2024]/py	2 9 2 8
# 5	'meta analysis'/exp OR 'meta analysis (topic)'/exp OR metaanaly*:ti,ab OR 'meta analy*':ti,ab OR metanaly*:ti,ab OR 'systematic review'/de OR 'cochrane database of systematic reviews'/jt OR prisma:ti,ab OR prospero:ti,ab OR (((systemati* OR scoping OR umbrella OR 'structured literature') NEAR/3 (review* OR overview*)):ti,ab) OR ((systemic* NEAR/1 review*):ti,ab) OR (((systemati* OR literature OR database* OR 'data base*') NEAR/10 search*):ti,ab) OR (((structured OR comprehensive* OR systemic*) NEAR/3 search*):ti,ab) OR (((literature NEAR/3 review*):ti,ab) AND (search*:ti,ab OR	1 0 5 2 1 4 3

	database*:ti,ab OR 'data base*':ti,ab)) OR (('data extraction':ti,ab OR 'data source*':ti,ab) AND 'study selection':ti,ab) OR ('search strategy':ti,ab AND 'selection criteria':ti,ab) OR ('data source*':ti,ab AND 'data synthesis':ti,ab) OR medline:ab OR pubmed:ab OR embase:ab OR cochrane:ab OR (((critical OR rapid) NEAR/2 (review* OR overview* OR syntheses*)):ti) OR (((critical* OR rapid*) NEAR/3 (review* OR overview* OR syntheses*)):ab) AND (search*:ab OR database*:ab OR 'data base*':ab)) OR metasyntes*:ti,ab OR 'meta syntheses*':ti,ab	
# 6	#4 AND #5 - SR	2 3 9

Ovid/Medline

#	Searches	R e s u l t s
1	((exp Hodgkin Disease/ or hodgekin*.ti,ab,kf. or ((lymphogranuloma* or granulomatos*) adj3 malign*).ti,ab,kf. or lymphogranulomatos*.ti,ab,kf. or 'reed sternberg'.ti,ab,kf. or exp Lymphoma, Large B-Cell, Diffuse/ or dlblcl.ti,ab,kf. or (('large b cell' or 'diffuse large cell' or immunoblast* or plasmablast* or centroblast* or 'double hit' or 'double expressor' or histiocytic) adj3 lymphoma*).ti,ab,kf.) and (exp Survival/ or Survivors/ or exp Cancer Survivors/ or exp Survivorship/ or surviv*.ti,ab,kf. or remission.ti,ab,kf. or caya.ti,ab,kf. or ((late or long) adj3 (effect* or risk* or sequelae*)):ti,ab,kf. or ((after or following) adj3 hl).ti,ab,kf. or exp Radiotherapy/ or exp Radiation Injuries/ or exp Radiation Exposure/ or radiotherap*.ti,ab,kf. or radiotreatment*.ti,ab,kf. or radiat*.ti,ab,kf. or irradiat*.ti,ab,kf. or sbrt.ti,ab,kf. or sabr.ti,ab,kf. or inrt.ti,ab,kf. or isrt.ti,ab,kf. or imrt.ti,ab,kf. or vmat.ti,ab,kf. or chemoradi*.ti,ab,kf. or 'chemo radi*.ti,ab,kf. or radiosurg*.ti,ab,kf. or 'radi* surg*.ti,ab,kf. or (volumetric adj3 modulat* adj3 arc).ti,ab,kf. or ((radio* or roentgen or rontgen or 'x ray') adj3 (therap* or treatment*)):ti,ab,kf. or ((proton or photon) adj3 (therap* or beam or irradiat* or recoil or radiat* or radio*)):ti,ab,kf. or (bucky adj3 (ray or radi* or therap* or treatment*)):ti,ab,kf. or exp Neoadjuvant Therapy/ or exp Chemoradiotherapy/ or exp Chemotherapy, Adjuvant/ or exp Consolidation Chemotherapy/ or exp Induction Chemotherapy/ or exp Maintenance Chemotherapy/ or exp Antineoplastic Combined Chemotherapy Protocols/ or chemo.ti,ab,kf. or 'chemotherap*.ti,ab,kf. or chemoimmuno*.ti,ab,kf. or exp Cytostatic Agents/ or 'cytostatic*.ti,ab,kf. or exp Anthracyclines/ or anthracyclin*.ti,ab,kf. or exp Antineoplastic Agents, Alkylating/ or alkylat*.ti,ab,kf. or exp Doxorubicin/ or 'doxorubicin*.ti,ab,kf. or adriamycin*.ti,ab,kf. or doxil*.ti,ab,kf. or exp Mitoxantrone/ or 'mitoxantron*.ti,ab,kf. or novantron*.ti,ab,kf. or exp Epirubicin/ or 'epirubicin*.ti,ab,kf. or exp Procarbazine/ or 'procarbazin*.ti,ab,kf. or natulan.ti,ab,kf.)) or ((after or following) adj3 (hodgekin* or lymphoma* or dlblcl)).ti,ab,kf.	5 3 8 1 3

2	exp Intestinal Neoplasms/ or ((intestin* or gastrointestin* or gi or colon* or bowel or gut or rectal or rectum or rectosigmoid or sigmoid or anorectal* or cecum or colorectal* or anal or anus or duodenal or duodenum or ileal or ileum or jejunal or jejunum or appendix) adj3 (cancer* or neoplas* or malignan* or tumor* or tumour* or metasta* or carcinoma* or adenocarcinoma* or carcinoid* or carcinogenes* or lymphoma* or sarcoma* or leiomyosarcoma* or melanoma*)).ti,ab,kf.	4 2 7 7 2 8
3	(1 and 2) not (comment/ or editorial/ or letter/) not ((exp animals/ or exp models, animal/) not humans/)	1 9 0 2
4	limit 3 to yr="2010 -Current"	9 2 9
5	meta-analysis/ or meta-analysis as topic/ or (metaanaly* or meta-analy* or metanaly*).ti,ab,kf. or systematic review/ or cochrane.jw. or (prisma or prospero).ti,ab,kf. or ((systemati* or scoping or umbrella or "structured literature") adj3 (review* or overview*)).ti,ab,kf. or (systemic* adj1 review*).ti,ab,kf. or ((systemati* or literature or database* or data-base*) adj10 search*).ti,ab,kf. or ((structured or comprehensive* or systemic*) adj3 search*).ti,ab,kf. or ((literature adj3 review*) and (search* or database* or data-base*)).ti,ab,kf. or (("data extraction" or "data source*") and "study selection").ti,ab,kf. or ("search strategy" and "selection criteria").ti,ab,kf. or ("data source*" and "data synthesis").ti,ab,kf. or (medline or pubmed or embase or cochrane).ab. or ((critical or rapid) adj2 (review* or overview* or synthes*)).ti. or (((critical* or rapid*) adj3 (review* or overview* or synthes*)) and (search* or database* or data-base*)).ab. or (metasynthes* or meta-synthes*).ti,ab,kf.	7 6 6 5 0 1
6	4 and 5 - SR	4 2

Module 8.3.2 – Screeningsmodaliteiten colorectaal carcinoom

Uitgangsvraag

- 5 Op welke wijze zouden risicogroepen van 5-jaarsoverlevers van hodgkinlymfoom en diffuus grootcellig B-cellymfoom gescreend moeten worden voor colorectaal carcinoom?

Introduction

- 10 Hodgkin lymphoma is a type of lymph node cancer, diagnosed annually in approximately 400 new patients in the Netherlands (IKNL, 2024). Hodgkin lymphoma occurs primarily during adolescence and young adulthood. Patients who are cured generally have an excellent life expectancy. Nowadays, the majority of Hodgkin lymphoma patients are cured with combinations of chemotherapy and/or radiotherapy. However, the life expectancy and quality of life of survivors are negatively impacted by late effects of these treatment (radiotherapy, alkylating chemotherapy), such as colorectal carcinoma (Hodgson, 2007; Franklin, 2006; Swerdlow, 1997; Swerdlow, 2001; van Leeuwen, 2000; Schaapveld, 2015, de Vries, 2021). The harmful side effects that arise as a result of treatment for Hodgkin lymphoma often appear only in the long term (8-10 years) (Hodgson, 2007). In recent years, treatment for patients with HL and diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) has significantly improved. In addition, recent studies have been published, providing new insights into screening for colorectal carcinoma.

The risk of GI tract cancer in the general population is approximately 4.5%; this risk is determined by certain factors, such as age, genetic predisposition, lifestyle / environmental factors and preexisting conditions.

- 25 Twenty percent of all second solid tumors in survivors of Hodgkin lymphoma are of gastrointestinal origin. This risk of GI tract cancer is 4.6 times increased compared to the normal population. Especially the risk for developing colorectal cancer is 2-7 times increased, with the risk remaining elevated for up to 40 years (Schaapveld, 2015,).
- 30 Given the increased risk of developing colorectal carcinoma in survivors, it is crucial to determine the most effective screening method. The traditional gold standard for colorectal carcinoma screening is the fecal immunochemical test (FIT) used in population-based screening programs (Gezondheidsraad, 2009). In studies among survivors after alkylating-based chemotherapy and/or infra-diaphragmatic radiotherapy, the prevalence of advanced polyps appeared to be higher than in the control population (Rigter, 2018). Recent studies have examined, whether a preliminary test such as FIT is a valuable addition to the screening process for this population of Hodgkin survivors. A preliminary test namely could potentially reduce the number of colonoscopies required. This could have a beneficial effect on patient burden and the costs of care.

40

Search and select

A systematic review of the literature was performed to answer the following question:

- 45 *What is the diagnostic accuracy of DNA-stool test or FIT & DNA-stool test compared to FIT in patient survivors with Hodgkin lymphoma (HL) survivors and diffuse large b cell lymphoma (DLBCL)?*

Table 1. PICO

Patients	Hodgkin lymphoma (HL) survivors and diffuse large b cell lymphoma (DLBCL) survivors (>5 years) who were treated with
----------	--

	infra-diaphragmatic chemotherapy	radiotherapy	and/or	alkylating
Intervention	DNA stool test or FIT + DNA stool test			
Control	FIT alone (current practice)			
Reference standard	Colonoscopy			
Outcomes	Sensitivity, Specificity, patient burden			
Other selection criteria	Timing and setting: 5 years after diagnosis of HL/DLBCL			

Relevant outcome measures

5 The guideline development group considered sensitivity/negative predictive value (NPV) as a critical outcome measure for decision making; and specificity/positive predictive value (PPV) and patient burden as an important outcome.

10 The aim of screening colorectal cancer lesions is to easily detect advanced polyps and colorectal lesions in HL/DLBCL survivors. In such measurements, it is important to keep the number of false negatives low.

15 The specificity of a test is its ability to designate an individual without the outcome as negative. Sensitivity refers to a test's ability to designate an individual with the outcome as positive. A highly sensitive test means that there are few false negatives results, and thus fewer patients with CRC are missed, which is desirable. Therefore, (high) sensitivity and (high) NPV are considered as critical outcome measures for decision making. (high) specificity and PPV are considered as important outcome measures for decision making.

20 A priori, the working group did not define the outcome measures listed above but used the definitions used in the studies.

The working group defined a sensitivity, specificity, NPV, PPV ≥ 0.8 as minimal clinically relevant.

Search and select (Methods)

25 The databases Medline (via OVID) and Embase (via Embase.com) were searched with relevant search terms until June 14th, 2024. The detailed search strategy is depicted under the tab Methods. The systematic literature search resulted in 46 hits. Studies were selected based on the following criteria:

- Diagnostic design
- 30 • Adherence to PIC(r)OT as described above

35 Forty-six studies were initially selected based on title and abstract screening. After reading the full text, 45 studies were excluded (see the table with reasons for exclusion under the tab Methods), and one study was included.

Results

One study was included in the analysis of the literature. Important study characteristics and results are summarized below.

40 Summary of literature

Description of studies

Ykema (2020) reported a prospective cohort study in Hodgkin lymphoma (HL) survivors after treatment with procarbazine containing chemotherapy and/or infra-diaphragmatic radiotherapy. The inclusion criteria were age between 16 and 50 years at HL diagnosis, at least 8 years after treatment and a life expectancy of >5 years. The exclusion criteria were proctocolectomy, colonoscopy surveillance or colonoscopy in the past 5 years. All participants had both a FIT and mt-sDNA stool test as well as a colonoscopy.

They described the sensitivity, specificity, positive and negative predictive value and area under the curve for a fecal Immunochemical tests (FIT) alone, a multi-target stool DNA-testing (Mt-sDNA) alone a combined FIT and MT-sDNA in 101 patients. The reference standard was detection of colorectal precursor lesions and cancers at colonoscopy. For the outcome “advanced neoplasia” the sensitivity (68 vs 37) and area under the curve (0.76 vs 0.63) were higher for mt-sDNA versus a FIT. However the specificity (70 vs 91) was lower and the positive predictive value (46 vs 58) was comparable (table 1).

15

Table 1. Diagnostic outcome measures reported by Ykema (2020)

Advanced neoplasia (AN)							
	N of Events/total[^]	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)	PPV (95% CI)	NPV (95% CI)	AUC (95% CI)	
FIT	19/73	37 (16–62)	91 (80–97)	58 (34–80)	80 (74–85)	0.63 (0.54–0.82)	
Mt-sDNA	22/82	68 (45–86)	70 (57–81)	46 (34–57)	86 (76–92)	0.76 (0.63–0.89)	
FIT + Mt-sDNA	18/65	67 (41–87)	64 (49–77)	41 (30–54)	83 (72–91)	NR	

Abbreviations: AUC – Area under the curve; CI- confidence interval; FIT - Fecal Immunochemical Tests; Mt-sDNA – multi-target stool DNA test; NPV – negative predictive value; NR – not reported; PPV- positive predictive values;

[^] Group totals differed in size between tests (see description of studies)

The outcome patient burden was not reported in this study.

20 Level of evidence of the literature

FIT versus colonoscopy

Sensitivity

The level of evidence regarding the outcome sensitivity was downgraded by 1 level because of a low number of included patients (imprecision -1).

25 Publication bias was not assessed.

Therefore, the level of evidence was graded as moderate.

NPV

30 The level of evidence regarding the outcome NPV was downgraded by 2 levels because of a low number of included patients (imprecision -1) and the confidence interval encloses the threshold for a clinically relevant effect and no clinically relevant effect (imprecision -1). Publication bias was not assessed.

Therefore, the level of evidence was graded as low.

35 *Specificity*

The level of evidence regarding the outcome specificity was downgraded by 1 level because of a low number of included patients (imprecision -1). Publication bias was not assessed.

Therefore, the level of evidence was graded as moderate.

PPV

The level of evidence regarding the outcome PPV was downgraded by 1 level because of a low number of included patients (imprecision -1). Publication bias was not assessed.

5 Therefore, the level of evidence was graded as moderate.

Mt-sDNA versus colonoscopy

Sensitivity

The level of evidence regarding the outcome sensitivity was downgraded by 2 levels because of a low number of included patients (imprecision -1) and the confidence interval encloses the threshold for a clinically relevant effect and no clinically relevant effect (imprecision -1). Publication bias was not assessed.

Therefore, the level of evidence was graded as low.

10

15

NPV

The level of evidence regarding the outcome NPV was downgraded by 2 levels because of a low number of included patients (imprecision -1) and the confidence interval encloses the threshold for a clinically relevant effect and no clinically relevant effect (imprecision -1). Publication bias was not assessed.

20 Therefore, the level of evidence was graded as low.

Specificity

The level of evidence regarding the outcome specificity was downgraded by 2 levels because of a low number of included patients (imprecision -1) and the confidence interval encloses the threshold for a clinically relevant effect and no clinically relevant effect (imprecision -1). Publication bias was not assessed.

25 Therefore, the level of evidence was graded as low.

PPV

The level of evidence regarding the outcome PPV was downgraded by 1 level because of a low number of included patients (imprecision -1). Publication bias was not assessed.

30

Therefore, the level of evidence was graded as moderate.

FIT + Mt-sDNA versus colonoscopy

Sensitivity

The level of evidence regarding the outcome sensitivity was downgraded by 2 levels because of a low number of included patients (imprecision -1) and the confidence interval encloses the threshold for a clinically relevant effect and no clinically relevant effect (imprecision -1). Publication bias was not assessed.

Therefore, the level of evidence was graded as low.

35

40

NPV

The level of evidence regarding the outcome NPV was downgraded by 2 levels because of a low number of included patients (imprecision -1) and the confidence interval encloses the threshold for a clinically relevant effect and no clinically relevant effect (imprecision -1). Publication bias was not assessed.

45 Therefore, the level of evidence was graded as low.

Specificity

The level of evidence regarding the outcome specificity was downgraded by 1 level because of a low number of included patients (imprecision -1). Publication bias was not assessed.

50

Therefore, the level of evidence was graded as moderate.

PPV

The level of evidence regarding the outcome PPV was downgraded by 1 level because of a low number of included patients (imprecision -1). Publication bias was not assessed.

5 Therefore, the level of evidence was graded as moderate.

Conclusions

FIT versus colonoscopy

Sensitivity

Moderate GRADE	The use of FIT likely results in better <i>sensitivity</i> compared to colonoscopy for detecting advanced neoplasia (AN) in 5-year survivors of Hodgkin lymphoma. <i>Source: Ykema, 2020</i>
-----------------------	---

10

NPV

Low GRADE	The use of FIT may result in better <i>negative predictive value</i> compared to colonoscopy for detecting advanced neoplasia (AN) in 5-year survivors of Hodgkin lymphoma. <i>Source: Ykema, 2020</i>
------------------	---

Specificity

Moderate GRADE	The use of FIT likely results in better <i>specificity</i> compared to colonoscopy for detecting advanced neoplasia (AN) in 5-year survivors of Hodgkin lymphoma. <i>Source: Ykema, 2020</i>
-----------------------	---

15

PPV

Moderate GRADE	The use of FIT likely results in better <i>positive predictive value</i> compared to colonoscopy for detecting advanced neoplasia (AN) in 5-year survivors of Hodgkin lymphoma. <i>Source: Ykema, 2020</i>
-----------------------	---

Mt-SDNA versus colonoscopy

Sensitivity

Low GRADE	The use of Mt-sDNA may result in better <i>sensitivity</i> compared to colonoscopy for detecting advanced neoplasia (AN) in 5-year survivors of Hodgkin lymphoma. <i>Source: Ykema, 2020</i>
------------------	---

20

NPV

Low GRADE	The use of Mt-sDNA may result in better <i>negative predictive value</i> compared to colonoscopy for detecting advanced neoplasia (AN) in 5-year survivors of Hodgkin lymphoma. <i>Source: Ykema, 2020</i>
------------------	---

Specificity

Low GRADE	The use of Mt-sDNA may result in better <i>specificity</i> compared to colonoscopy for detecting advanced neoplasia (AN) in 5-year survivors of Hodgkin lymphoma. <i>Source: Ykema, 2020</i>
------------------	---

PPV

Moderate GRADE	The use of Mt-sDNA likely results in better <i>positive predictive value</i> compared to colonoscopy for detecting advanced neoplasia (AN) in 5-year survivors of Hodgkin lymphoma. <i>Source: Ykema, 2020</i>
-----------------------	---

FIT + Mt-SDNA versus colonoscopy

5 Sensitivity

Low GRADE	The use of FIT + Mt-sDNA may result in better <i>sensitivity</i> compared to colonoscopy for detecting advanced neoplasia (AN) in 5-year survivors of Hodgkin lymphoma. <i>Source: Ykema, 2020</i>
------------------	---

NPV

Low GRADE	The use of FIT + Mt-sDNA may result in better <i>negative predictive value</i> compared to colonoscopy for detecting advanced neoplasia (AN) in 5-year survivors of Hodgkin lymphoma. <i>Source: Ykema, 2020</i>
------------------	---

Specificity

Moderate GRADE	The use of FIT + Mt-sDNA likely results in better <i>specificity</i> compared to colonoscopy for detecting advanced neoplasia (AN) in 5-year survivors of Hodgkin lymphoma. <i>Source: Ykema, 2020</i>
-----------------------	---

10

PPV

Moderate GRADE	The use of FIT + Mt-sDNA likely results in better <i>positive predictive value</i> compared to colonoscopy for detecting advanced neoplasia (AN) in 5-year survivors of Hodgkin lymphoma. <i>Source: Ykema, 2020</i>
-----------------------	---

Overwegingen – van bewijs naar aanbeveling

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

- 15 Er is één studie gevonden die de diagnostische accuratesse beschreef van FIT en Mt-SDNA tests voor het detecteren van (geavanceerde poliepen bij) colorectaal carcinoom bij patiënten die zijn behandeld voor hodgkinlymfoom (Ykema, 2020). Als referentietest werd een colonoscopie gebruikt. Deze studie laat een hogere sensitiviteit zien van mt-sDNA ten opzichte van FIT. Echter is de specificiteit van FIT hoger. Er is geen relevant verschil gevonden in positief en negatief voorspellende waarde. De area under the curve (AUC) werd beschreven voor advanced neoplasia en deze was beter in Mt-sDNA (AUC (95% CI): 0.76 (0.63-0.89)) vergeleken
- 20

met FIT (AUC (95% CI): 0.63(0.54-0.82). De bewijskracht voor deze bevindingen is echter laag of gemiddeld, doordat er slechts één studie met een beperkt aantal deelnemers is geïnccludeerd en door imprecisie omdat het betrouwbaarheidsinterval de grens voor klinische besluitvorming omvat. Er is geen bewijs gevonden over de uitkomstmaat belasting voor de patiënt. In de Nederlandse praktijk is de mt-sDNA test niet beschikbaar, dus zal deze niet verder worden besproken en niet worden meegenomen in de aanbevelingen.

Behandeling met procarbazine-bevattende chemotherapie, al dan niet gecombineerd met infra-diafragmale radiotherapie, verhoogt het risico op colorectaal carcinoom bij hodgkinlymfoom (HL)-overlevers (Ykema, 2020). Vroege opsporing en verwijdering van geavanceerde poliepen, het voorstadium van colorectaal carcinoom, verlaagt dit risico aanzienlijk. Hoewel de FIT-test effectief is voor de algemene bevolking, is deze minder geschikt voor HL-overlevers. FIT mist namelijk vaak *serrated*-type poliepen, die bij HL-overlevers beduidend vaker voorkomen (6% versus 0,09% in de algemene bevolking) (Ykema, 2021; Rigter, 2018). Hierdoor is een coloscopie als screening effectiever en gerechtvaardigd.

Coloscopie kan door patiënten als belastend worden ervaren. Binnen de werkgroep is een nog niet gepubliceerde studie bekend met deze opzet en uitkomsten (Rigter et al). Uit de resultaten blijkt dat lange termijn overlevers van hodgkinlymfoom een colonoscopie als minder belastend ervoeren dan verwacht. Van de lange termijn overlevers die een colonoscopie ondergingen, nam 54% deel door middel van vragenlijsten, waarbij 43% beide vragenlijsten invulde. De meerderheid gaf aan dat de ingreep minder belastend was dan ze hadden verwacht. Vergeleken met de controlegroep uit de algemene populatie rapporteerden lange termijn overlevers vaker zowel een hogere verwachte belastbaarheid als een hogere ervaren belastbaarheid na de colonoscopie. Desondanks waren zij meer bereid een eventuele tweede colonoscopie te ondergaan.

Deze resultaten suggereren dat het haalbaar is een screeningsprogramma te starten voor specifieke lange termijn overlevers na een lymfoombehandeling. Een pre-test, zoals de Fecaal Immunochemische Test (FIT), zou het aantal onnodige coloscopieën mogelijk kunnen verminderen. Echter, bij overlevers van hodgkinlymfoom biedt FIT geen volledige zekerheid vanwege de beperkte detectie van *serrated*-type poliepen. Het is daarom belangrijk om patiënten te informeren over deze beperking en het nut van een colonoscopie, gezien hun verhoogde risico.

In de algemene bevolking is de effectiviteit van screening op colorectaal carcinoom uitgebreid onderzocht. Een Cochrane-review toont aan dat screening met fecaal occult bloedtests (FOBT) de sterfte door colorectaal carcinoom verlaagt (Hewitson, 2008). Volgens de Gezondheidsraad biedt de immunochemische FOBT (FIT) de beste balans tussen eenvoud, acceptatie, testprestaties en veiligheid. Deze test wordt in Nederland toegepast binnen het bevolkingsonderzoek voor mensen van 55-75 jaar.

Bij lange termijn overlevers van hodgkinlymfoom is FIT echter minder geschikt. De test spoort geen darmkanker-voorlopers op en mist vooral *serrated* poliepen, die in deze groep significant vaker voorkomen (6% versus 0,09% in de algemene bevolking) (Ykema, 2020; Ykema, 2022; Rigter, 2018). Hierdoor is een aanpassing van de screeningsleeftijden en -frequentie noodzakelijk, en verdient een colonoscopie als screeningsmethode de voorkeur.

In de Verenigde Staten adviseert de Children's Oncology Group om bij overlevers die als kind zijn behandeld, elke vijf jaar een colonoscopie te doen vanaf vijf jaar na de behandeling, of vanaf 30 jaar indien er meer dan 30 Gy op de buik is gegeven, met als aanvulling een multitarget DNA-test iedere drie jaar (Prasad, 2024). Dergelijke aanbevelingen benadrukken

dat Hodgkin-overlevers baat kunnen hebben bij een aangepaste en regelmatige screeningstrategie die aansluit op hun verhoogde risicoprofiel en specifieke risicofactoren.

Waarden en voorkeuren van patiënten (en evt. Hun verzorgers)

- 5 Overlevers van hodgkinlymfoom (HL) hebben door eerdere behandelingen, zoals infradiafragmale radiotherapie en chemotherapie met procarbazine, een verhoogd risico op darmkanker. Preventieve screening is daarom aanbevolen om voorstadia van darmkanker op te sporen en te verwijderen. Hierbij gaat de voorkeur uit naar een colonoscopie, omdat ontlastingstesten zoals FIT en mt-sDNA beperkte specificiteit hebben, vaak serrated-type
- 10 poliepen missen en minder effectief zijn voor geavanceerde poliepen (Rigter, 2018). Bovendien ontbreekt onderzoek naar herhaalde ontlastingstesten, terwijl eerdere studies slechts éénmalige combinaties van tests en coloscopie onderzochten.
- De DICHOS-trial beveelt periodieke coloscopie aan voor HL-overlevers met een hoog risico (Ykema, 2020). Hoewel gerandomiseerde gegevens over de impact op overleving ontbreken,
- 15 suggereren bestaande studies dat screening mogelijk een positief effect heeft.

- In het besluit om darmkankerscreening te starten, is overleg met de patiënt essentieel. Coloscopie kan door patiënten als belastend worden ervaren. Uit de Nederlandse DICHOS-studie blijkt dat 38% van de HL-overlevers opzag tegen een coloscopie (vs. 24% in de
- 20 controlegroep) (Ykema, 2020). Na het onderzoek vond slechts 17% van de HL-overlevers het pijnlijk, beschamend of belastend, tegenover 7% in de controlegroep (Rigter et al, *unpublished*). Dit wijst op een verschil tussen de verwachte en ervaren belasting, wat in gesprekken met patiënten moet worden meegenomen.
- 25 Het is belangrijk dat artsen HL-overlevers goed voorlichten over de voor- en nadelen van ontlastingstesten versus coloscopie, met nadruk op de hogere nauwkeurigheid van coloscopie voor deze specifieke risicogroep.

Kostenaspecten

- 30 Een kosteneffectiviteitsanalyse in hetzelfde patiënten cohort (Ykema, 2022) voor HL-overlevers toonde dat een jaarlijkse FIT-ontlastingstest voor patiënten van 45-70 jaar 70% van de overlijdens door colorectaal carcinoom kan voorkomen. Bij niet-bestraalde HL-overlevers wordt een tweejaarlijkse FIT aangeraden, wat 56% van de overlijdens voorkomt. Deze screeningsmethoden kosten tussen de €13.000 en €18.000 per gewonnen levensjaar, wat
- 35 binnen de acceptabele grens van €20.000 ligt. Onderzoek naar de kosten van darmkankerscreening in de algemene bevolking ondersteunde eerder deze strategie (Greuter, 2017). Zowel FIT als coloscopie blijken kosteneffectief voor HL-overlevers met verhoogd risico (Ykema, 2022).

- 40 Gelijkheid ((health) equity/equitable)

De interventie leidt niet tot een verandering in gezondheidsgelijkheid.

Aanvaardbaarheid:

Ethische aanvaardbaarheid

- 45 De interventie lijkt aanvaardbaar voor de betrokkenen. Er zijn geen ethische bezwaren.

Duurzaamheid

Bij de interventie en controle spelen duurzaamheidsaspecten geen rol.

50

Haalbaarheid

De interventie lijkt haalbaar. De interventie is over het algemeen al standaardzorg in de praktijk.

- 5 De FIT test en coloscopie blijken beide relevant voor Hodgkin-overlevers vanwege hun verhoogde risico op colorectaal carcinoom. De FIT-test is in eerdere studies onderzocht, waaronder in populaties met vergelijkbare risico's zoals testiskanker (Ykema, 2021; Breekveldt, 2022), en wordt gezien als kosteneffectief in combinatie met coloscopie. Toch is de lage specificiteit van de FIT-test problematisch vanwege de kans op gemiste geavanceerde poliepen. Coloscopie biedt hier een betrouwbaarder alternatief, ondanks de belasting zoals darmspoeling, sedatie en werkonderbreking. Deze procedure is in Nederland voor iedereen goed toegankelijk en grotendeels gedekt door de zorgverzekering, met uitzondering van een eventueel openstaand eigen risico, en de wachttijden zijn aanvaardbaar. Bij patiënten met ernstige comorbiditeiten of beperkte levensverwachting kan een coloscopie minder geschikt zijn, en soms is een CT van het colon als tussentijdse oplossing mogelijk. Het is wel zo dat bij een afwijkende bevinding op een CT van het colon alsnog een coloscopie wordt geadviseerd. Er is niet in studieverband onderzocht hoe frequent een coloscopie zou moeten worden verricht.
- 10
- 15
- 20 Zoals reeds eerder uitgebreid geëvalueerd door de werkgroep implementatie bevolkingsonderzoek darmkanker zijn de kosten, uitvoerbaarheid en belastbaarheid acceptabel geacht, waar de werkgroep graag in meegaat (Vleugels, 2016).

Aanbeveling(en)

- 25 Aanbeveling-1
Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de diagnostische procedure
Het lijkt te overwegen patiënten die in het verleden zijn bestraald voor een HL/DLBCL met een dosis van $\geq 20\text{Gy}$, al dan niet in combinatie met procarbazine te screenen.
- 30 Daarbij patiënten die behandeld zijn met ≥ 4 kuren MOPP, MOPP-ABV en (esc) BEACOPP ($> 4.2 \text{ g/m}^2$ procarbazine) en subdiafragmatische bestraling, ongeacht de bestralingsdosis, alsmede patiënten behandeld met $\geq 8,4 \text{ g/m}^2$ procarbazine, wat overeenkomt met ≥ 6 kuren MOPP, MOPP-ABV en/of 6 kuren (esc) BEACOPP.
- 35 Wat betreft onderzoek naar screening CRC bij behandeling van het DLBCL is er momenteel te weinig bewijs om hier goede aanbevelingen te doen. Patiënten met een DLBCL zijn over het algemeen ouder dan 40 jaar tijdens de behandeling dan HL-patiënten en krijgen alleen in uitzonderingsgevallen een infradiafragmatische bestralingsbehandeling, vergelijkbaar met HL-patiënten.
- 40 Het verhoogde risico (Geurts 2024) verhoogd risico op gastro-intestinale kankers in vergelijking met de algemene bevolking (SIR 1.5, 95% CI 1.2-2.0, AER 11.8), betreft niet alleen colorectale tumoren. De risico's waren hoger bij overlevenden ≤ 40 jaar bij eerste behandeling en overlevenden behandeld met $>4500 \text{ mg/m}^2$ cyclofosfamide/ $>300 \text{ mg/m}^2$ doxorubicine, en mogelijk lager bij overlevenden behandeld in het rituximab-tijdperk (Geurts, 2024). Deze schemadoseringsschema's komen overeen met meer dan zes cycli van (R)CHOP.
- 45 Het risico op het ontstaan van een CRC neemt toe vanaf ongeveer 8-10 jaar na de behandeling. Daarom wordt aanbevolen om vanaf 8 jaar na het afronden surveillance te starten. Vanwege de invasiviteit van een colonoscopie wordt aangeraden deze screeningscolonoscopie niet eerder te doen dan het 30^e levensjaar.
- 50

5 Overlevers van hodgkinlymfoom die een behandeling met procarbazine bevattende chemotherapie met/zonder infradiafragmale radiotherapie ondergingen hebben een verhoogd risico op het ontwikkelen van geavanceerde poliepen en colorectaal carcinoom. Dit risico neemt toe vanaf ongeveer 8 jaar na de behandeling. Daarom wordt aanbevolen om vanaf 8 jaar na het afronden surveillance te starten. De meest betrouwbare manier hiervoor is een coloscopie.

10 Een vooraf test (poepstest) is uit kosteneffectiviteitsperspectief een overweging. Maar deze test kent een lage specificiteit, waardoor geavanceerde poliepen kunnen worden gemist. Indien een ontlasting test als ingangstest wordt gebruikt is dit het meest kosteneffectief indien deze test jaarlijks wordt verricht. Voor surveillance met coloscopieën zonder vooraf test is niet onderzocht wat de beste frequentie is.

15

Eindoordeel:

[Sterke aanbeveling voor (Doen)]

Biedt surveillance aan door middel van een colonoscopie.

Verricht de colonsurveillance 5-jaarlijks, tenzij de gevonden poliepen deze termijn overrulen op basis van de geldende poliepsurveillance richtlijn.

Verricht bij voorkeur geen pre-test door middel van een ontlasting test gezien de lage specificiteit. Geef indien een overlever afziet van screening middels coloscopie de voorkeur aan jaarlijks een FIT.

20

Kennisvragen

Tijdens de ontwikkeling van deze module is gebleken dat er binnen deze module nog te weinig bewijs is voor de onderbouwing van de aanbeveling en dus kennisvragen bestaan. De werkgroep meent dat (vervolg)onderzoek wenselijk is om in de toekomst een duidelijker antwoord te kunnen geven op vragen uit de praktijk.

25

Kennisvraag:

- Welke frequentie van surveillance moet worden aangehouden indien alleen coloscopieën worden verricht? Voldoet de poliepsurveillance of is een aangepast (verkort) interval beter?
- Wat is de effectiviteit van een ontlastingstest als ingangstest ten opzichte van geen ontlastingstest?

30

Toelichting:

35 -

Literatuur

Breekveldt ECH, Toes-Zoutendijk E, van de Schootbrugge-Vandermeer HJ, et al. Factors associated with interval colorectal cancer after negative FIT: Results of two screening rounds in the Dutch FIT-based CRC screening program. *Int J Cancer*. 2022 Dec 1;152(8):1536–1546. doi: 10.1002/ijc.34373

40

- Hodgson DC, et al. Second malignancies in survivors of Hodgkin's lymphoma: a report from the British Columbia Cancer Agency. *J Clin Oncol*. 2001;19(18):3870-3876. doi:10.1200/JCO.2001.19.18.3870.
- 5 Hodgson DC, Gilbert ES, Dores GM, Schonfeld SJ, Lynch CF, Storm H, et al. Long-term solid cancer risk among 5-year survivors of Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol*. 2007 Apr 20;25(12):1489-97. doi: 10.1200/JCO.2006.09.0936. PMID: 17372278.
- 10 Franklin JM, et al. Second malignancy risk associated with treatment of Hodgkin's lymphoma: meta-analysis of the randomised trials. *Ann Oncol*. 2006;17(11):1749-1760. doi:10.1093/annonc/mdl232.
- Gezondheidsraad. Bevolkingsonderzoek naar darmkanker. Den Haag: Gezondheidsraad; 2009. Publicatienr. 2009/13.
- 15 Greuter MJE, de Klerk CM, Meijer GA, Dekker E, Coupé VMH. Screening for Colorectal Cancer With Fecal Immunochemical Testing With and Without Postpolypectomy Surveillance Colonoscopy: A Cost-Effectiveness Analysis. *Ann Intern Med*. 2017 Oct 17;167(8):544-554. doi: 10.7326/M16-2891. Epub 2017 Oct 3. PMID: 28973514.
- 20 Hewitson P, Glasziou P, Watson E, Towler B, Irwig L. Cochrane systematic review of colorectal cancer screening using the fecal occult blood test (hemoccult): an update. *Am J Gastroenterol*. 2008 Jun;103(6):1541-9. doi: 10.1111/j.1572-0241.2008.01875.x. Epub 2008 May 13. PMID: 18479499.
- 25 Imperiale T.F., Ransohoff D.F., Itzkowitz S.H., Levin T.R., Lavin P., Lidgard G.P., Ahlquist D.A., Berger B.M. Multitarget stool DNA testing for colorectal-cancer screening. *N. Engl. J. Med*. 2014;370:1287–1297. doi: 10.1056/NEJMoa1311194.
- 30 Prasad M, Bhatia S, Arora RS. The Children's Oncology Group Long-Term Follow-Up Guidelines for Survivors of Childhood, Adolescent and Young Adult Cancers Version 6. *Indian Pediatr*. 2024 Apr 15;61(4):380-382. PMID: 38597104.
- 35 Rigter LS, van Leerdam ME, Spaander MCW, et al. High prevalence of advanced colorectal neoplasia and serrated polyposis syndrome in Hodgkin lymphoma survivors. *Cancer*. 2018 Oct;0:1-10. doi: 10.1002/cncr.31545.
- 40 Rigter LS, Schaapveld M, Janus CPM, Krol ADG, van der Maazen RWM, Roesink J, Zijlstra JM, van Imhoff GW, Poortmans PMP, Beijert M, Lugtenburg PJ, Visser O, Snaebjornsson P, van Eggermond AM, Aleman BMP, van Leeuwen FE, van Leerdam J. Overall and disease-specific survival of Hodgkin lymphoma survivors who subsequently developed gastrointestinal cancer. *Cancer Med*. 2019 Jan;8(1):190-199. doi: 10.1002/cam4.1936.
- 45 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 Dec 24;373(26):2499-511. doi: 10.1056/NEJMoa1500626.
- 50 Schaapveld M, et al. Risk of colorectal cancer and polyps in survivors of Hodgkin lymphoma treated with alkylating chemotherapy and/or radiotherapy. *Eur J Cancer*. 2015;51(13):1863-1873. doi:10.1016/j.ejca.2015.05.019.

- Swerdlow AJ, et al. Risk of second primary cancer after Hodgkin's disease in patients in the British National Lymphoma Investigation: relationships to host factors, histology, and stage of Hodgkin's disease, and splenectomy. *Br J Cancer*. 1997;75(1):116-123. doi:10.1038/bjc.1997.23.
- 5 Swerdlow AJ, et al. Lung cancer after Hodgkin's disease: a nested case-control study of the relation to treatment. *J Clin Oncol*. 2001;19(6):1610-1618. doi:10.1200/JCO.2001.19.6.1610.
- 10 Van Leeuwen FE, et al. Long-term risk of second malignancy in survivors of Hodgkin's disease treated during adolescence or young adulthood. *J Clin Oncol*. 2000;18(3):487-497. doi:10.1200/JCO.2000.18.3.487.
- 15 Vleugels JLA, van Lanschot MCJ, Dekker E. Colorectal cancer screening by colonoscopy: putting it into perspective. *Dig Endosc*. 2015;27(5):541-544. doi: 10.1111/den.12533.
- 20 de Vries S, Schaapveld M, Janus CPM, Daniëls LA, Petersen EJ, van der Maazen RWM, Zijlstra JM, Beijert M, Nijziel MR, Verschueren KMS, Kremer LCM, van Eggermond AM, Lugtenburg PJ, Krol ADG, Roesink JM, Plattel WJ, van Spronsen DJ, van Imhoff GW, de Boer JP, Aleman BMP, van Leeuwen FE. Long-Term Cause-Specific Mortality in Hodgkin Lymphoma Patients. *J Natl Cancer Inst*. 2021 Jun 1;113(6):760-769. doi: 10.1093/jnci/djaa194. PMID: 33351090; PMCID: PMC8168246.
- 25 Ykema B, Rigter L, Spaander M, Moons L, Bisseling T, Aleman B, de Boer JP, Lugtenburg P, Janus C, Petersen E, Roesink J, Raemaekers J, van der Maazen R, Lansdorp-Vogelaar I, Gini A, Verbeek W, Lemmens M, Meijer G, van Leeuwen F, Snaebjornsson P, Carvalho B, van Leerdam M. Diagnostic Accuracy of Stool Tests for Colorectal Cancer Surveillance in Hodgkin Lymphoma Survivors. *J Clin Med*. 2020 Jan 10;9(1):190. doi: 10.3390/jcm9010190. PMID: 31936745; PMCID: PMC7019558.
- 30 Ykema BLM, Gini A, Rigter LS, Spaander MCW, Moons LMG, Bisseling TM, et al. Cost-effectiveness of colorectal cancer surveillance in Hodgkin lymphoma survivors treated with procarbazine and/or infradiaphragmatic radiotherapy. *J Natl Cancer Inst*. 2022 Sep 23;114(10):1337-1346.
- 35 Ykema B, Rigter LS, Spaander MCW, Moons LMG, Bisseling TM, Verbeek WHM, et al. Diagnostic accuracy of stool tests for colorectal cancer surveillance in Hodgkin lymphoma survivors. *J Clin Oncol*. 2023;41(15):1304-1311
- 40 Ykema LM, Rigter LS, Spaander MCW, Moons LMG, Bisseling TM, Aleman BMP, Dekker E, Verbeek WHM, Kuipers EJ, de Boer JP, Lugtenburg PJ, Janus CPM, Petersen EJ, Roesink JM, van der Maazen RWM, Meijer GA, Schaapveld M, van Leeuwen FE, Carvalho B, Snaebjornsson P, van Leerdam ME. Clinicopathological features and risk factors for developing colorectal neoplasia in Hodgkin's lymphoma survivors. *Dig Endosc*. 2022 Jan;34(1):163-170. doi: 10.1111/den.14004. Epub 2021 Jun 8.
- 45

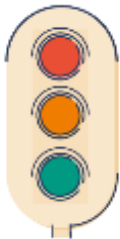
Verkeerslicht en (de-)implementatietabel

Toelichting

Met het verkeerslicht worden aanbevelingen gecategoriseerd op basis van formulering en bewijskracht. Als eindproduct wordt bij richtlijnmodules met een sterk geformuleerde en voldoende onderbouwde aanbeveling een implementatietabel opgeleverd. Hierin wordt onder andere opgenomen:

- Een beschrijving van het knelpunt om de module uit te werken of herzien;
- De te verwachten belemmerende en bevorderende factoren voor implementatie;
- Welke partijen van belang zijn bij toepassen van de aanbeveling in de praktijk;
- Een inschatting van de implementatietermijn.

Verkeerslichtanalyse



- **ROOD** = sterk geformuleerde aanbeveling om iets niet te doen, met een GRADE high of moderate
- **ORANJE** = zwak geformuleerde aanbeveling; mogelijk kennishiaat
- **GROEN** = sterk geformuleerde aanbeveling om iets wel te doen, met een GRADE high of moderate
- **LICHT ROOD** of **LICHT GROEN** = sterk geformuleerde aanbevelingen met een GRADE low, very low of geen GRADE (*modules waarin geen studies geïnccludeerd konden worden in de literatuursamenvatting of waarin geen literatuursamenvatting werd geschreven zoals modules waarin organisatie van zorg wordt beschreven*)

(Sub)aanbeveling	Sterkte van de aanbeveling	Bewijskracht per uitkomstmaat	Verkeerslicht per (sub)aanbeveling
Aanbeveling 1: Biedt surveillance aan door middel van een colonoscopie.	X Sterk (doe/ gebruik) ☐ Zwak (overweeg)	Overall bewijskracht ☐ H ☐ M ☐ L X VL ☐ NG Range bewijskracht van alle uitkomstmaten ☐ H ☐ M ☐ L X VL ☐ NG OF ☐ voor de (sub)uitgangsvraag is geen systematische literatuur analyse uitgevoerd	☐ ROOD: vul tabel A in ☐ LICHT ROOD: vul tabel A in ☐ ORANJE: gebruik tabel B X LICHT GROEN: vul tabel A in ☐ GROEN: vul tabel A in
Aanbeveling 2: Verricht de colonsurveillance 5-jaarlijks, tenzij de gevonden poliepen deze termijn overrulen op basis van de geldende poliepsurveillance richtlijn.	X Sterk (doe/ gebruik) ☐ Zwak (overweeg)	Overall bewijskracht ☐ H ☐ M ☐ L X VL ☐ NG Range bewijskracht van alle uitkomstmaten ☐ H ☐ M ☐ L X VL ☐ NG OF ☐ voor de (sub)uitgangsvraag is geen systematische literatuur analyse uitgevoerd	☐ ROOD: vul tabel A in ☐ LICHT ROOD: vul tabel A in ☐ ORANJE: gebruik tabel B X LICHT GROEN: vul tabel A in ☐ GROEN: vul tabel A in

Aanbeveling 3: Verricht bij voorkeur geen pre-test door middel van een ontlasting test gezien de lage specificiteit. Verricht indien er desondanks gekozen wordt voor een pre-test FIT.	X Sterk (doe/ gebruik) ☐ Zwak (overweeg)	Overall bewijskracht ☐ H ☐ M ☐ L X VL ☐ NG Range bewijskracht van alle uitkomstmaten ☐ H ☐ M ☐ L X VL ☐ NG OF ☐ voor de (sub)uitgangsvraag is geen systematische literatuur analyse uitgevoerd	☐ ROOD: vul tabel A in X LICHT ROOD: vul tabel A in ☐ ORANJE: gebruik tabel B ☐ LICHT GROEN: vul tabel A in ☐ GROEN: vul tabel A in
---	---	--	--

Implementatietabel

Tabel A1: (De-)Implementatietabel met impuls analyse

Zie tabel A1 bij module Indicatie screening op colorectaal carcinoom

5

Table of excluded studies

Reference	Reason for exclusion
Agache A, Mustăţea P, Mihalache O, et al. Diabetes mellitus as a risk-factor for colorectal cancer: literature review—current situation and future perspectives. <i>Chirurgia (Bucur)</i> . 2018;113(5):603-610. doi: 10.21614/chirurgia.113.5.603.	Does not adhere to the PICO
Sedai H, Shrestha S, Chand V, et al. Diffuse large B-cell lymphoma in a patient treated with azathioprine for ulcerative colitis: a case report. <i>Ann Med Surg (Lond)</i> . 2023;85:2059-2063. doi: 10.1097/MS9.0000000000000562.	Does not adhere to the PICO
Yabroff KR, Reeder-Hayes K, Zhao J, et al. Health disruptions and cancer care and outcomes: systematic review of published research. <i>J Natl Cancer Inst</i> . 2020;112(7):671-687. doi: 10.1093/jnci/djaa048.	Does not adhere to the PICO
Hodgson DC, Gilbert ES, Dores GM, et al. Long-term solid cancer risk among 5-year survivors of childhood and adolescent cancer: childhood cancer survivor study. <i>J Clin Oncol</i> . 2007;25(12):1219-1227. doi: 10.1200/JCO.2006.09.1346.	Does not adhere to the PICO
Davalos V, Esteller M. Cancer epigenetics in clinical practice. <i>CA Cancer J Clin</i> . 2023;73(4):376-424. doi: 10.3322/caac.21765.	Does not adhere to the PICO
Ahlawat S, Debs P, Amini B, et al. Clinical applications and controversies of whole-body MRI. <i>AJR Am J Roentgenol</i> . 2023;220(4):463-475. doi: 10.2214/AJR.22.28229.	Does not adhere to the PICO
Schaapveld M, Aleman BMP, van Eggermond AM, et al. Second cancer risk in survivors of Hodgkin lymphoma: a Dutch cohort study. <i>J Clin Oncol</i> . 2015;33(30):3194-3202. doi: 10.1200/JCO.2015.61.6706.	Does not adhere to the PICO
Ykema BLM, Rigter LS, Spaander MCW, Moons LMG, Bisseling TM, Aleman BMP, Dekker E, Verbeek WHM, Kuipers EJ, de Boer JP, Lugtenburg PJ, Janus CPM, Petersen EJ, Roesink JM, van der Maazen RWM, Meijer GA, Schaapveld M, van Leeuwen FE, Carvalho B, Snaebjornsson P, van Leerdam ME. Clinicopathological features and risk factors for developing colorectal neoplasia in Hodgkin's lymphoma survivors. <i>Dig Endosc</i> . 2022 Jan;34(1):163-170. doi: 10.1111/den.14004. Epub 2021 Jun 8. PMID: 33928678; PMCID: PMC9290704.	Does not adhere to the PICO
Pickhardt PJ, Choi JR, Hwang I, et al. Colorectal and extracolonic cancers detected at screening CT colonography in 10,286 asymptomatic adults. <i>Radiology</i> . 2010 Apr;255(1):83-8. doi: 10.1148/radiol.09090939.	Does not adhere to the PICO
Rigter LS, Aleman BMP, van Eggermond AM, et al. Colorectal cancer surveillance in Hodgkin lymphoma survivors at increased risk of therapy-related colorectal cancer: study design. <i>BMC Cancer</i> . 2017 Feb 7;17(1):112. doi: 10.1186/s12885-017-3089-8.	Does not adhere to the PICO
Pophali PA, Larson MC, Allmer C, et al. Compliance with cancer screening and influenza vaccination guidelines in non-Hodgkin lymphoma survivors. <i>J Cancer Surviv</i> . 2020 Jun;14(3):316-321. doi: 10.1007/s11764-019-00846-x.	Does not adhere to the PICO

Ykema BLM, Gini A, Rigter LS, et al. Cost-effectiveness of colorectal cancer surveillance in Hodgkin lymphoma survivors treated with procarbazine and/or infradiaphragmatic radiotherapy. <i>Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.</i> 2022 Dec 5;31(12):2157-2168. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-22-0019.	Does not adhere to the PICO
Bisseling TM, van Leeuwen FE, Aleman BMP, et al. Efficacy of a survivorship-focused consultation versus a time-constrained consultation on health promotion in Hodgkin lymphoma and diffuse large B-cell lymphoma survivors: a randomized controlled trial. <i>Cancer.</i> 2019 Apr 15;125(8):1291-1300. doi: 10.1002/cncr.31767.	Does not adhere to the PICO
Daly PE, Samiee S, Cino M, et al. High prevalence of adenomatous colorectal polyps in young cancer survivors treated with abdominal radiation therapy: results of a prospective trial. <i>Gut.</i> 2017 Oct;66(10):1797-1801. doi: 10.1136/gutjnl-2016-311501.	Does not adhere to the PICO
Cheah CY, Dickinson M, Hofman MS, George A, Ritchie DS, Prince HM, Westerman D, Harrison SJ, Burbury K, Wolf M, Januszewicz H, Herbert KE, Carney DA, Tam C, Seymour JF. Limited clinical benefit for surveillance PET-CT scanning in patients with histologically transformed lymphoma in complete metabolic remission following primary therapy. <i>Ann Hematol.</i> 2014 Jul;93(7):1193-200. doi: 10.1007/s00277-014-2040-1. Epub 2014 Mar 5. PMID: 24595733.	Does not adhere to the PICO
Rigter LS, Spaander MCW, Aleman BMP, et al. High prevalence of advanced colorectal neoplasia and serrated polyposis syndrome in Hodgkin lymphoma survivors. <i>Cancer.</i> 2019;125(6):990-999. doi: 10.1002/cncr.31903.	Does not adhere to the PICO
Cohen-Cutler S, Kaplan C, Olch A, et al. Impact of volumetric dosimetry on the projected cost of radiation-related late effects screening after childhood cancer: A real-world cohort analysis. <i>Oncologist.</i> 2023;28(9):e784-e792. doi: 10.1093/oncolo/oyad136.	Does not adhere to the PICO
Zhuang X, Liu B, Long J, et al. Machine learning-based classification of diffuse large B-cell lymphoma patients by a 7-mRNA signature enriched with immune infiltration and cell cycle. <i>Clin Transl Oncol.</i> 2024;26(4):936-950. doi: 10.1007/s12094-023-03326-y.	Does not adhere to the PICO
Niyazi M, Micheva M, Matuschek C, et al. Incidence, risk factors, and outcome of bloodstream infections in patients after hematopoietic stem cell transplantation. <i>Tumor Biol.</i> 2023;45(2):101042832311528. doi: 10.1007/s12288-023-01645-2.	Does not adhere to the PICO
Kurtz DM, Green MR, Bratman SV, et al. Noninvasive monitoring of diffuse large B-cell lymphoma by immunoglobulin high-throughput sequencing. <i>Blood.</i> 2015;125(24):3679-3687. doi: 10.1182/blood-2015-03-635169.	Does not adhere to the PICO
Balletto E, Ponzano M, Raiola AM, et al. Adenovirus infection in adult patients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell	Does not adhere to the PICO

transplantation: Incidence, clinical management, and outcome. <i>Transpl Infect Dis.</i> 2024;26(2):e14215. doi: 10.1111/tid.14215.	
Akin O, Brennan SB, Dershaw DD, et al. Advances in oncologic imaging: update on 5 common cancers. <i>CA Cancer J Clin.</i> 2012;62(6):364-393. doi: 10.3322/caac.21156.	Does not adhere to the PICO
Stenehjem JS, Smeland KB, Murbraech K, et al. Cardiorespiratory fitness in long-term lymphoma survivors after high-dose chemotherapy with autologous stem cell transplantation. <i>Br J Cancer.</i> 2016;115(2):178-187. doi: 10.1038/bjc.2016.180.	Does not adhere to the PICO
Teepen JC, Haupt R, van der Pal HJ, et al. Colorectal adenomas and cancers after childhood cancer treatment: a DCOG-LATER record linkage study. <i>J Natl Cancer Inst.</i> 2018;110(7):758-767. doi: 10.1093/jnci/djx266.	Does not adhere to the PICO
Leopa N, Leopa M, Leucuta DC, et al. Colorectal cancer in patients with diabetes mellitus. <i>RJDNMD.</i> 2021;28(1):48-52. doi: 10.46389/rjd-2021-1007.	Does not adhere to the PICO
Zadavec Zaletel L, Zaletel M, Kocjan BJ, et al. Excellent results of screening for subsequent breast cancers in long-term survivors of childhood Hodgkin's lymphoma: results of a population-based study. <i>Front Pediatr.</i> 2023;11:1161128. doi: 10.3389/fped.2023.1161128.	Does not adhere to the PICO
Schmiester M, Gopalakrishnan V, Gajewski TF, et al. Flow cytometry can reliably capture gut microbial composition in healthy adults as well as dysbiosis dynamics in patients with aggressive B-cell non-Hodgkin lymphoma. <i>Gut Microbes.</i> 2022;14(1):2081475. doi: 10.1080/19490976.2022.2081475.	Does not adhere to the PICO
Thomas AS, Schwartz M, Quigley EM. Gastrointestinal lymphoma: the new mimic. <i>BMJ Open Gastroenterol.</i> 2019;6(1):e000320. doi: 10.1136/bmjgast-2019-000320.	Does not adhere to the PICO
Ghosh S, Bhattacharya S, Goel G, Deshmukh RA, Javed R, Roychowdhury M, Sinha S, De MS, Nag A, Kumar J, Bhawe SJ, Nair R, Chandy M. Hematopoietic stem-cell transplantation in a zoo of multidrug-resistant organisms: Data from a cancer center in eastern India. <i>Transpl Infect Dis.</i> 2023 Nov;25 Suppl 1:e14072. doi: 10.1111/tid.14072. Epub 2023 Jun 1. PMID: 37260056.	Does not adhere to the PICO
Dos Santos VM, Dos Santos LA, Modesto AA, Amui MO. Heyde syndrome in a 71-year-old man who underwent chest radiotherapy at young age. <i>An Sist Sanit Navar.</i> 2013 Sep 6;36(2):339-45. doi: 10.4321/s1137-66272013000200020. PMID: 24008540.	Does not adhere to the PICO
Khuroo MS. Hodgkin's lymphoma rectosigmoid in a patient with ulcerative colitis on long-term azathioprine therapy. <i>BMJ Case Rep.</i> 2014 May 20;2014:bcr2013203354. doi: 10.1136/bcr-2013-203354. PMID: 24849639; PMCID: PMC4039912.	Does not adhere to the PICO
van Eggermond AM, Schaapveld M, Janus CP, de Boer JP, Krol AD, Zijlstra JM, van der Maazen RW, Kremer LC, van Leerdam ME, Louwman MW, Visser O, De Bruin ML, Aleman BM, van Leeuwen FE. Infradiaphragmatic irradiation and high	Does not adhere to the PICO

procarbazine doses increase colorectal cancer risk in Hodgkin lymphoma survivors. Br J Cancer. 2017 Jul 25;117(3):306-314. doi: 10.1038/bjc.2017.177. Epub 2017 Jun 20. PMID: 28632726; PMCID: PMC5537493.	
Broadbent R, Armitage CJ, Crosbie P, Radford J, Linton K. Likely uptake of a future a lung cancer screening programme in Hodgkin lymphoma survivors: a questionnaire study. BMC Pulm Med. 2022 Apr 28;22(1):165. doi: 10.1186/s12890-022-01959-3. PMID: 35484621; PMCID: PMC9052526.	Does not adhere to the PICO
Cheah CY, Dickinson M, Hofman MS, George A, Ritchie DS, Prince HM, Westerman D, Harrison SJ, Burbury K, Wolf M, Januszewicz H, Herbert KE, Carney DA, Tam C, Seymour JF. Limited clinical benefit for surveillance PET-CT scanning in patients with histologically transformed lymphoma in complete metabolic remission following primary therapy. Ann Hematol. 2014 Jul;93(7):1193-200. doi: 10.1007/s00277-014-2040-1. Epub 2014 Mar 5. PMID: 24595733.	Does not adhere to the PICO
Trabolsi A, Alderuccio JP, Florindez J, Rodriguez G, Saul E, Iyer SG, Chapman JR, Poveda J, Sussman DA, Lossos IS. Marginal zone lymphoma of the colon: case series from a single center and SEER data review. Leuk Lymphoma. 2022 May;63(5):1160-1166. doi: 10.1080/10428194.2021.2015766. Epub 2021 Dec 19. PMID: 34927537.	Does not adhere to the PICO
Abu-Sbeih H, Chen E, Ahmed O, Mallepally N, Lum P, Qiao W, Lee HJ, Bresalier R, Wang LS, Weston B, Raju GS, Wang Y. Patients with Non-Hodgkin's Lymphoma Are at Risk of Adenomatous Colon Polyps. Dig Dis Sci. 2019 Oct;64(10):2965-2971. doi: 10.1007/s10620-019-05629-z. Epub 2019 May 3. PMID: 31053975.	Does not adhere to the PICO
Hodgson DC, Grunfeld E, Gunraj N, Del Giudice L. A population-based study of follow-up care for Hodgkin lymphoma survivors: opportunities to improve surveillance for relapse and late effects. Cancer. 2010 Jul 15;116(14):3417-25. doi: 10.1002/cncr.25053. PMID: 20564062.	Does not adhere to the PICO
Daniel CL, Kohler CL, Stratton KL, Oeffinger KC, Leisenring WM, Waterbor JW, Whelan KF, Armstrong GT, Henderson TO, Krull KR, Robison LL, Nathan PC. Predictors of colorectal cancer surveillance among survivors of childhood cancer treated with radiation: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. Cancer. 2015 Jun 1;121(11):1856-63. doi: 10.1002/cncr.29265. Epub 2015 Feb 3. PMID: 25649858; PMCID: PMC4441567.	Does not adhere to the PICO
Baum J, Lax H, Lehmann N, Merkel-Jens A, Beelen DW, Jöckel KH, Dührsen U. Preventive health care in blood cancer survivors: results from the ABC study. J Cancer Res Clin Oncol. 2023 Oct;149(13):11531-11540. doi: 10.1007/s00432-023-04984-9. Epub 2023 Jul 3. PMID: 37395845; PMCID: PMC10465397.	Does not adhere to the PICO
Abu-Sbeih H, Ali FS, Tang T, Coronel E, Lee HJ, Pande M, Bresalier RS, Raju GS, Wang Y. Rate of colorectal neoplasia in patients with Hodgkin lymphoma. Colorectal Dis. 2020	Does not adhere to the PICO

Feb;22(2):154-160. doi: 10.1111/codi.14855. Epub 2019 Oct 7. PMID: 31541529.	
Sarina B, Mariotti J, Bramanti S, Morabito L, Crocchiolo R, Rimondo A, Tordato F, Pocaterra D, Casari E, De Philippis C, Carlo-Stella C, Santoro A, Castagna L. A reduced dose of fluconazole as primary antifungal prophylaxis is not associated with increased risk of invasive fungal infections after allogeneic stem cell transplantation from a HLA identical sibling. <i>Transpl Infect Dis.</i> 2018 Aug;20(4):e12906. doi: 10.1111/tid.12906. Epub 2018 May 16. PMID: 29668124.	Does not adhere to the PICO
Reulen RC, Wong KF, Bright CJ, Winter DL, Alessi D, Allodji RM, Bagnasco F, Bárdi E, Bautz A, Byrne J, Feijen EA, Fidler-Benaoudia MM, Diallo I, Garwicz S, Grabow D, Gudmundsdottir T, Guha J, Haddy N, Høgsholt S, Jankovic M, Kaatsch P, Kaiser M, Kuonen R, Linge H, Øfstaas H, Ronckers CM, Hau EM, Skinner R, van Leeuwen FE, Teepen JC, Veres C, Zrafi W, Debiche G, Llanas D, Terenziani M, Vu-Bezin G, Wesenberg F, Wiebe T, Sacerdote C, Jakab Z, Haupt R, Lähteenmäki PM, Zdravec Zalete L, Kuehni CE, Winther JF, de Vathaire F, Kremer LC, Hjorth L, Hawkins MM. Risk of digestive cancers in a cohort of 69 460 five-year survivors of childhood cancer in Europe: the PanCareSurFup study. <i>Gut.</i> 2020 Nov 2:gutjnl-2020-322237. doi: 10.1136/gutjnl-2020-322237. Epub ahead of print. PMID: 33139271.	Does not adhere to the PICO
Nathan PC, Ness KK, Mahoney MC, Li Z, Hudson MM, Ford JS, Landier W, Stovall M, Armstrong GT, Henderson TO, Robison LL, Oeffinger KC. Screening and surveillance for second malignant neoplasms in adult survivors of childhood cancer: a report from the childhood cancer survivor study. <i>Ann Intern Med.</i> 2010 Oct 5;153(7):442-51. doi: 10.7326/0003-4819-153-7-201010050-00007. PMID: 20921543; PMCID: PMC3084018.	Does not adhere to the PICO
Zdravec Zalete L, Kos G. Screening colonoscopy according to guidelines in long-term survivors of childhood cancer-results of a population-based study. <i>J Cancer Surviv.</i> 2022 Apr;16(2):455-460. doi: 10.1007/s11764-021-01040-8. Epub 2021 Apr 12. PMID: 33846927.	Does not adhere to the PICO
Goyal A, O'Leary D, Goyal K, Rubin N, Janakiram M. Screening for second malignancies in mycosis fungoides: non-Hodgkin lymphoma, Hodgkin lymphoma, lung cancer, bladder cancer and melanoma. <i>J Eur Acad Dermatol Venereol.</i> 2021 Sep;35(9):1821-1829. doi: 10.1111/jdv.17384. Epub 2021 Jun 30. PMID: 34013554.	Does not adhere to the PICO
van Leeuwen FE, Ng AK. Long-term risk of second malignancy and cardiovascular disease after Hodgkin lymphoma treatment. <i>Hematology Am Soc Hematol Educ Program.</i> 2016 Dec 2;2016(1):323-330. doi: 10.1182/asheducation-2016.1.323. PMID: 27913498; PMCID: PMC6142518.	Does not adhere to the PICO
Fayaz S, Demian GA, Eissa HE, Abuzalouf S. Second Primary Tumors associated with Breast Cancer: Kuwait Cancer Control	Does not adhere to the PICO

Center Experience. Gulf J Oncolog. 2017 Sep;1(25):35-40. PMID: 29019328.	
--	--

Zoekverantwoording

Algemene informatie

Cluster/richtlijn: NVRO Late effecten na hodgkinlymfoom	
Uitgangsvraag/modules: UV3.2 Op welke wijze zouden risicogroepen van 5-jaarsoverlevers van hodgkinlymfoom en diffuus grootcellig B-cellymfoom gescreend moeten worden voor colorectaal carcinoom?	
Database(s): Embase.com, Ovid/Medline	Datum: 14 juni 2024
Periode: vanaf 2010	Talen: geen restrictie
Literatuurspecialist: Alies Oost	Rayyan review: https://rayyan.ai/reviews/1064990
BMI-zoekblokken: voor verschillende opdrachten wordt (deels) gebruik gemaakt van de zoekblokken van BMI-Online https://blocks.bmi-online.nl/ Deduplication: voor het ontdebellen is gebruik gemaakt van http://dedupendnote.nl/	
Toelichting: Voor deze vraag is gezocht op de elementen: - hodgkinlymfoom/ diffuus grootcellig B-cellymfoom overlevers/ behandeld met radiotherapie/ chemotherapie - Screening d.m.v. colonoscopie/ stool test Onderstaande sleutelartikelen worden niet gevonden vanwege het ontbreken van termen voor screening. 1. Treatment-specific risk of subsequent malignant neoplasms in five-year survivors of diffuse large B-cell lymphoma/ Geurts Y.M., et al. ESMO Open 2024 9:2 Article Number 102248 2. Overall and disease-specific survival of Hodgkin lymphoma survivors who subsequently developed gastrointestinal cancer/ Rigter L.S., et al. Cancer Medicine 2019 8:1 (190-199) Cited by: 5 Onderstaande wordt niet gevonden omdat het een conference abstract betreft: 3. Colonoscopy surveillance detects a high prevalence of advanced colorectal neoplasia and serrated polyposis syndrome in hodgkin lymphoma survivors/ Rigter L.S., et al. United European Gastroenterology Journal 2017 5:5 Supplement 1 (A545-) I.o.m. de adviseur is besloten dat deze kunnen worden gemist. Er is voor gekozen om niet met een diagnostisch filter te zoeken, aangezien de aantallen al klein zijn en een groot deel van de sleutelartikelen daarmee niet werd gevonden. Te gebruiken voor richtlijntekst: In de databases Embase.com en Ovid/Medline is op 14 juni 2024 systematisch gezocht naar systematische reviews, RCTs en observationele studies over screenen van hodgkinlymfoom/ diffuus grootcellig B-cellymfoom overlevers d.m.v. colonoscopie/ stool test. De literatuurzoekactie leverde 46 unieke treffers op.	

5

Zoekopbrengst

	EMBASE	OVID/MEDLINE	Ontdubbeld
--	--------	--------------	------------

SR	2	2	3
RCT	14	5	16
Observationele studies	28	17	27
Totaal	44	24	46*

***in Rayyan**
Zoekstrategie

Embase.com

N o .	Query	R es ul ts
# 1	(('hodgkin disease'/exp OR hodgkin*:ti,ab,kw OR (((lymphogranuloma* OR granulomatos*) NEAR/3 malign*):ti,ab,kw) OR lymphogranulomatos*:ti,ab,kw OR 'reed sternberg':ti,ab,kw OR 'diffuse large b cell lymphoma'/exp OR dlbcl:ti,ab,kw OR (('large b cell' OR 'diffuse large cell' OR immunoblast* OR plasmablast* OR centroblast* OR 'double hit' OR 'double expressor' OR histiocytic) NEAR/3 lymphoma*):ti,ab,kw)) AND ('survival'/exp OR 'cancer survivor'/exp OR 'childhood cancer survivor'/exp OR 'survivor'/de OR 'survivorship'/exp OR 'remission'/exp OR surviv*:ti,ab,kw OR remission:ti,ab,kw OR caya:ti,ab,kw OR (((late OR long) NEAR/3 (effect* OR risk* OR sequelae*)):ti,ab,kw) OR (((after OR following) NEXT/3 (hodgkin* OR hl OR lymphoma* OR dlbcl)):ti,ab,kw) OR 'radiotherapy'/exp OR 'stereotactic radiotherapy'/exp OR 'radical radiotherapy'/exp OR 'proton radiation'/exp OR 'radiosurgery'/exp OR 'radiation injury'/de OR 'radiation exposure'/de OR radiotherap*:ti,ab,kw OR radiotreatment*:ti,ab,kw OR radiat*:ti,ab,kw OR irradiat*:ti,ab,kw OR sbprt:ti,ab,kw OR sabr:ti,ab,kw OR inrt:ti,ab,kw OR isrt:ti,ab,kw OR imrt:ti,ab,kw OR vmat:ti,ab,kw OR chemoradi*:ti,ab,kw OR 'chemo radi*':ti,ab,kw OR radiosurg*:ti,ab,kw OR 'radi* surg*':ti,ab,kw OR ((volumetric NEAR/3 modul* NEAR/3 arc):ti,ab,kw) OR (((radio* OR roentgen OR rontgen OR 'x ray') NEAR/3 (therap* OR treatment*)):ti,ab,kw) OR (((proton OR photon) NEAR/3 (therap* OR beam OR irradiat* OR recoil OR radiat* OR radio*)):ti,ab,kw) OR ((bucky NEAR/3 (ray OR radi* OR therap* OR treatment*)):ti,ab,kw) OR 'neoadjuvant therapy'/exp OR 'chemotherapy'/exp OR chemo:ti,ab,kw OR 'chemotherap*':ti,ab,kw OR chemoimmuno*:ti,ab,kw OR 'cytostatic agent'/exp OR 'cytostatic*':ti,ab,kw OR 'anthracycline antibiotic agent'/exp OR anthracyclin*:ti,ab,kw OR 'alkylating agent'/exp OR alkylat*:ti,ab,kw OR 'doxorubicin'/exp OR 'doxorubicin*':ti,ab,kw OR adriamycin*:ti,ab,kw OR doxil*:ti,ab,kw OR 'mitoxantrone'/exp OR 'mitoxantron*':ti,ab,kw OR novantron*:ti,ab,kw OR 'epirubicin'/exp OR 'epirubicin*':ti,ab,kw OR 'procarbazine'/exp OR 'procarbazin*':ti,ab,kw OR natulan:ti,ab,kw)	1 0 4 7 9 4
# 2	'surveillance colonoscopy'/exp OR (((colon* OR colorectal* OR intestin* OR gastrointestin* OR gi OR bowel OR subsequent) NEAR/3 (screen* OR monitor* OR surveillanc*)):ti,ab,kw) OR (('screening'/exp OR 'monitoring'/exp OR screen*:ti,ab,kw OR monitor*:ti,ab,kw OR surveillanc*:ti,ab,kw) AND	7 8 6

	('colonoscopy'/exp OR colonoscop*:ti,ab,kw OR coloscop*:ti,ab,kw OR ((colon NEAR/3 endoscop*):ti,ab,kw) OR cce:ti,ab,kw OR ileocolonoscop*:ti,ab,kw OR sigmoidoscop*:ti,ab,kw OR proctosigmoidoscop*:ti,ab,kw OR 'colorectal cancer detection kit'/exp OR 'feces analysis'/exp OR (((feces OR faeces OR fecal OR faecal OR stool OR 'occult blood') NEAR/3 (analys* OR examin* OR test* OR dna)):ti,ab,kw) OR cologuard*:ti,ab,kw OR colosure*:ti,ab,kw OR 'mt sdna':ti,ab,kw))	6 0
# 3	#1 AND #2 NOT ('conference abstract'/it OR 'editorial'/it OR 'letter'/it OR 'note'/it) NOT (('animal'/exp OR 'animal experiment'/exp OR 'animal model'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp)	9 5
# 4	#3 AND [2010-2024]/py	7 9
# 5	'meta analysis'/exp OR 'meta analysis (topic)'/exp OR metaanaly*:ti,ab OR 'meta analy*:ti,ab OR metanaly*:ti,ab OR 'systematic review'/de OR 'cochrane database of systematic reviews'/jt OR prisma:ti,ab OR prospero:ti,ab OR (((systemati* OR scoping OR umbrella OR 'structured literature') NEAR/3 (review* OR overview*)):ti,ab) OR ((systemic* NEAR/1 review*):ti,ab) OR (((systemati* OR literature OR database* OR 'data base*') NEAR/10 search*):ti,ab) OR (((structured OR comprehensive* OR systemic*) NEAR/3 search*):ti,ab) OR (((literature NEAR/3 review*):ti,ab) AND (search*:ti,ab OR database*:ti,ab OR 'data base*':ti,ab)) OR (('data extraction':ti,ab OR 'data source*':ti,ab) AND 'study selection':ti,ab) OR ('search strategy':ti,ab AND 'selection criteria':ti,ab) OR ('data source*':ti,ab AND 'data synthesis':ti,ab) OR medline:ab OR pubmed:ab OR embase:ab OR cochrane:ab OR (((critical OR rapid) NEAR/2 (review* OR overview* OR synthes*)):ti) OR (((critical* OR rapid*) NEAR/3 (review* OR overview* OR synthes*)):ab) AND (search*:ab OR database*:ab OR 'data base*':ab)) OR metasyntes*:ti,ab OR 'meta syntes*':ti,ab	1 0 3 6 8 7 4
# 6	'clinical trial'/exp OR 'randomization'/exp OR 'single blind procedure'/exp OR 'double blind procedure'/exp OR 'crossover procedure'/exp OR 'placebo'/exp OR 'prospective study'/exp OR rct:ab,ti OR random*:ab,ti OR 'single blind':ab,ti OR 'randomised controlled trial':ab,ti OR 'randomized controlled trial'/exp OR placebo*:ab,ti	4 0 5 1 1 8 3
# 7	'major clinical study'/de OR 'clinical study'/de OR 'case control study'/de OR 'family study'/de OR 'longitudinal study'/de OR 'retrospective study'/de OR 'prospective study'/de OR 'comparative study'/de OR 'cohort analysis'/de OR ((cohort NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('case control' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('follow up' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (observational NEAR/1 (study OR studies)) OR ((epidemiologic NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('cross sectional' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti)	8 2 7 4 5 1 5
# 8	'case control study'/de OR 'comparative study'/exp OR 'control group'/de OR 'controlled study'/de OR 'controlled clinical trial'/de OR 'crossover procedure'/de OR 'double blind procedure'/de OR 'phase 2 clinical trial'/de OR 'phase 3 clinical trial'/de OR 'phase 4 clinical trial'/de OR 'pretest posttest design'/de OR 'pretest posttest control group design'/de OR 'quasi experimental study'/de OR 'single blind procedure'/de OR 'triple blind procedure'/de OR (((control OR controlled) NEAR/6 trial):ti,ab,kw) OR (((control	1 5 1 6 5 4

	OR controlled) NEAR/6 (study OR studies):ti,ab,kw) OR (((control OR controlled) NEAR/1 active):ti,ab,kw) OR 'open label*':ti,ab,kw OR (((double OR two OR three OR multi OR trial) NEAR/1 (arm OR arms)):ti,ab,kw) OR ((allocat* NEAR/10 (arm OR arms)):ti,ab,kw) OR placebo*:ti,ab,kw OR 'sham-control*':ti,ab,kw OR (((single OR double OR triple OR assessor) NEAR/1 (blind* OR masked)):ti,ab,kw) OR nonrandom*:ti,ab,kw OR 'non-random*':ti,ab,kw OR 'quasi-experiment*':ti,ab,kw OR crossover:ti,ab,kw OR 'cross over':ti,ab,kw OR 'parallel group*':ti,ab,kw OR 'factorial trial':ti,ab,kw OR ((phase NEAR/5 (study OR trial)):ti,ab,kw) OR ((case* NEAR/6 (matched OR control*)):ti,ab,kw) OR ((match* NEAR/6 (pair OR pairs OR cohort* OR control* OR group* OR healthy OR age OR sex OR gender OR patient* OR subject* OR participant*)):ti,ab,kw) OR ((propensity NEAR/6 (scor* OR match*)):ti,ab,kw) OR versus:ti OR vs:ti OR compar*:ti OR ((compar* NEAR/1 study):ti,ab,kw) OR (('major clinical study'/de OR 'clinical study'/de OR 'cohort analysis'/de OR 'observational study'/de OR 'cross-sectional study'/de OR 'multicenter study'/de OR 'correlational study'/de OR 'follow up'/de OR cohort*:ti,ab,kw OR 'follow up':ti,ab,kw OR followup:ti,ab,kw OR longitudinal*:ti,ab,kw OR prospective*:ti,ab,kw OR retrospective*:ti,ab,kw OR observational*:ti,ab,kw OR 'cross sectional*':ti,ab,kw OR cross?ectional*:ti,ab,kw OR multicent*:ti,ab,kw OR 'multi-cent*':ti,ab,kw OR consecutive*:ti,ab,kw) AND (group:ti,ab,kw OR groups:ti,ab,kw OR subgroup*:ti,ab,kw OR versus:ti,ab,kw OR vs:ti,ab,kw OR compar*:ti,ab,kw OR 'odds ratio*':ab OR 'relative odds':ab OR 'risk ratio*':ab OR 'relative risk*':ab OR 'rate ratio':ab OR aor:ab OR arr:ab OR rrr:ab OR (('or' OR 'rr') NEAR/6 ci):ab)))	1 7
# 9	#4 AND #5 - SR	2
# 1 0	#4 AND #6 NOT #9 - RCT	1 4
# 1 1	#4 AND (#7 OR #8) NOT (#9 OR #10) - observationeel	2 8
# 1 2	#9 OR #10 OR #11	4 4

Ovid/Medline

#	Searches	R e s u l t s
1	(exp Hodgkin Disease/ or hodgkin*.ti,ab,kf. or ((lymphogranuloma* or granulomatos*) adj3 malign*).ti,ab,kf. or lymphogranulomatos*.ti,ab,kf. or 'reed sternberg'.ti,ab,kf. or exp Lymphoma, Large B-Cell, Diffuse/ or dlblcl.ti,ab,kf. or (('large b cell' or 'diffuse large cell' or immunoblast* or plasmablast* or centroblast* or 'double hit' or 'double expressor' or histiocytic) adj3 lymphoma*).ti,ab,kf.) and (exp Survival/ or Survivors/ or exp Cancer Survivors/ or exp Survivorship/ or surviv*.ti,ab,kf. or remission.ti,ab,kf. or	5 1 0 1 5

	caya.ti,ab,kf. or ((late or long) adj3 (effect* or risk* or sequelae*)).ti,ab,kf. or ((after or following) adj3 (hodgkin* or hl or lymphoma* or dlbcl)).ti,ab,kf. or exp Radiotherapy/ or exp Radiation Injuries/ or exp Radiation Exposure/ or radiotherap*.ti,ab,kf. or radiotreatment*.ti,ab,kf. or radiat*.ti,ab,kf. or irradiat*.ti,ab,kf. or sbirt.ti,ab,kf. or sabr.ti,ab,kf. or inrt.ti,ab,kf. or isrt.ti,ab,kf. or imrt.ti,ab,kf. or vmat.ti,ab,kf. or chemoradi*.ti,ab,kf. or 'chemo radi*.ti,ab,kf. or radiosurg*.ti,ab,kf. or 'radi* surg*.ti,ab,kf. or (volumetric adj3 modulat* adj3 arc).ti,ab,kf. or ((radio* or roentgen or rontgen or 'x ray') adj3 (therap* or treatment*)).ti,ab,kf. or ((proton or photon) adj3 (therap* or beam or irradiat* or recoil or radiat* or radio*)).ti,ab,kf. or (bucky adj3 (ray or radi* or therap* or treatment*)).ti,ab,kf. or exp Neoadjuvant Therapy/ or exp Chemoradiotherapy/ or exp Chemotherapy, Adjuvant/ or exp Consolidation Chemotherapy/ or exp Induction Chemotherapy/ or exp Maintenance Chemotherapy/ or exp Antineoplastic Combined Chemotherapy Protocols/ or chemo.ti,ab,kf. or 'chemotherap*.ti,ab,kf. or chemoimmuno*.ti,ab,kf. or exp Cytostatic Agents/ or 'cytostatic*.ti,ab,kf. or exp Anthracyclines/ or anthracyclin*.ti,ab,kf. or exp Antineoplastic Agents, Alkylating/ or alkylat*.ti,ab,kf. or exp Doxorubicin/ or 'doxorubicin*.ti,ab,kf. or adriamycin*.ti,ab,kf. or doxil*.ti,ab,kf. or exp Mitoxantrone/ or 'mitoxantron*.ti,ab,kf. or novantron*.ti,ab,kf. or exp Epirubicin/ or 'epirubicin*.ti,ab,kf. or exp Procarbazine/ or 'procarbazin*.ti,ab,kf. or natulan.ti,ab,kf.)	
2	((colon* or colorectal* or intestin* or gastrointestin* or gi or bowel or subsequent) adj3 (screen* or monitor* or surveillanc*).ti,ab,kf. or ((Mass Screening/ or exp Population Surveillance/ or screen*.ti,ab,kf. or monitor*.ti,ab,kf. or surveillanc*.ti,ab,kf.) and (exp Colonoscopy/ or colonoscop*.ti,ab,kf. or coloscop*.ti,ab,kf. or (colon adj3 endoscop*).ti,ab,kf. or cce.ti,ab,kf. or ileocolonoscop*.ti,ab,kf. or sigmoidoscop*.ti,ab,kf. or proctosigmoidoscop*.ti,ab,kf. or exp Occult Blood/ or ((feces or faeces or fecal or faecal or stool or 'occult blood') adj3 (analys* or examin* or test* or dna)).ti,ab,kf. or cologuard*.ti,ab,kf. or colosure*.ti,ab,kf. or 'mt sdna'.ti,ab,kf.))	3 8 5 8 8
3	(1 and 2) not (comment/ or editorial/ or letter/) not ((exp animals/ or exp models, animal/) not humans/)	5 4
4	limit 3 to yr="2010 -Current"	4 3
5	meta-analysis/ or meta-analysis as topic/ or (metaanaly* or meta-analy* or metanaly*).ti,ab,kf. or systematic review/ or cochrane.jw. or (prisma or prospero).ti,ab,kf. or ((systemati* or scoping or umbrella or "structured literature") adj3 (review* or overview*).ti,ab,kf. or (systemic* adj1 review*).ti,ab,kf. or ((systemati* or literature or database* or data-base*) adj10 search*).ti,ab,kf. or ((structured or comprehensive* or systemic*) adj3 search*).ti,ab,kf. or ((literature adj3 review*) and (search* or database* or data-base*).ti,ab,kf. or ("data extraction" or "data source*") and "study selection").ti,ab,kf. or ("search strategy" and "selection criteria").ti,ab,kf. or ("data source*" and "data synthesis").ti,ab,kf. or (medline or pubmed or embase or cochrane).ab. or ((critical or rapid) adj2 (review* or overview* or synthes*).ti. or (((critical* or rapid*) adj3 (review* or overview* or synthes*)) and (search* or database* or data-base*).ab. or (metasynthes* or meta-synthes*).ti,ab,kf.	7 5 2 7 0 2

6	exp clinical trial/ or randomized controlled trial/ or exp clinical trials as topic/ or randomized controlled trials as topic/ or Random Allocation/ or Double-Blind Method/ or Single-Blind Method/ or (clinical trial, phase i or clinical trial, phase ii or clinical trial, phase iii or clinical trial, phase iv or controlled clinical trial or randomized controlled trial or multicenter study or clinical trial).pt. or random*.ti,ab. or (clinic* adj trial*).tw. or ((singl* or doubl* or treb* or tripl*) adj (blind\$3 or mask\$3)).tw. or Placebos/ or placebo*.tw.	2 7 3 8 2 2 1
7	Epidemiologic studies/ or case control studies/ or exp cohort studies/ or Controlled Before-After Studies/ or Case control.tw. or cohort.tw. or Cohort analy\$.tw. or (Follow up adj (study or studies)).tw. or (observational adj (study or studies)).tw. or Longitudinal.tw. or Retrospective*.tw. or prospective*.tw. or consecutive*.tw. or Cross sectional.tw. or Cross-sectional studies/ or historically controlled study/ or interrupted time series analysis/ [Onder exp cohort studies vallen ook longitudinale, prospectieve en retrospectieve studies]	4 7 5 0 6 3 6
8	Case-control Studies/ or clinical trial, phase ii/ or clinical trial, phase iii/ or clinical trial, phase iv/ or comparative study/ or control groups/ or controlled before-after studies/ or controlled clinical trial/ or double-blind method/ or historically controlled study/ or matched-pair analysis/ or single-blind method/ or (((control or controlled) adj6 (study or studies or trial)) or (compar* adj (study or studies)) or ((control or controlled) adj1 active) or "open label*" or ((double or two or three or multi or trial) adj (arm or arms)) or (allocat* adj10 (arm or arms)) or placebo* or "sham-control*" or ((single or double or triple or assessor) adj1 (blind* or masked)) or nonrandom* or "non-random*" or "quasi-experiment*" or "parallel group*" or "factorial trial" or "pretest posttest" or (phase adj5 (study or trial)) or (case* adj6 (matched or control*)) or (match* adj6 (pair or pairs or cohort* or control* or group* or healthy or age or sex or gender or patient* or subject* or participant*)) or (propensity adj6 (scor* or match*))).ti,ab,kf. or (confounding adj6 adjust*).ti,ab. or (versus or vs or compar*).ti. or ((exp cohort studies/ or epidemiologic studies/ or multicenter study/ or observational study/ or seroepidemiologic studies/ or (cohort* or 'follow up' or followup or longitudinal* or prospective* or retrospective* or observational* or multicent* or 'multi-cent*' or consecutive*).ti,ab,kf.) and ((group or groups or subgroup* or versus or vs or compar*).ti,ab,kf. or ('odds ratio*' or 'relative odds' or 'risk ratio*' or 'relative risk*' or aor or arr or rrr).ab. or ("OR" or "RR") adj6 CI).ab.))	5 7 1 3 0 4 7
9	4 and 5 - SR	2
10	(4 and 6) not 9 - RCT	5
11	(4 and (7 or 8)) not (9 or 10) - observationeel	1 7
12	9 or 10 or 11	2 4

Uitgangsvraag

- 5 Wat is de aanbevolen strategie voor de behandeling van een colorectaal carcinoom bij patiënten met een voorgeschiedenis van (non)hodgkinlymfoom of diffuus grootcellig B-cellymfoom?

Introduction (English)

- 10 Combinations of chemotherapy and/or radiotherapy will cure most patients with Hodgkin lymphoma, resulting in an excellent life expectancy. However, survivors can be confronted with adverse and harmful effects of early treatment in the long term, starting at 5 years and at an average of 8 to 10 years post-treatment. Research has shown that survivors of Hodgkin lymphoma treated with radiotherapy and/or alkylating chemotherapy, such as procarbazine, have an increased risk of developing colorectal cancer (Swerdlow, 1993; Dores, 2002, Eggermond, 2017, Geurts 2024). A Dutch clinical practice guideline ([Richtlijn Colorectaal carcinoom](#), NVvH) together with additional considerations will be used to provide guidance in the treatment of a colorectal carcinoma in the case of Hodgkin lymphoma survivorship.

Search and select

- 20 We did not perform a systematic review of the literature.

Table 1. PICO

Patients	Survivors of Hodgkin lymphoma who were previously treated with alkylating systemic therapy and/or subdiaphragmatic radiotherapy and developed a colorectal carcinoma
Intervention	–
Control	–
Outcomes	–
Other selection criteria	–

Relevant outcome measures

- 25 The guideline panel did not define the outcome measures as it was decided a priori not to perform a systematic literature review, but instead used a readily available Dutch clinical practice guideline ([Richtlijn Colorectaal carcinoom](#), NVvH).

Search and select (Methods)

- 30 We did not perform a systematic review of the literature.

Summary of literature

Description of studies

- 35 No studies were included as we did not perform a systematic review of the literature.

Results

No studies were included as we did not perform a systematic review of the literature.

Summary of Findings

- 40 No studies were included (see Table 2) as we did not perform a systematic review of the literature.

Table 2. Summary of findings

Outcome	Study results and measurements	Absolute effect estimates		Certainty of the Evidence (Quality of evidence)	Conclusions
		Comparator	Intervention		
No outcomes were defined a priori	Not applicable	Not applicable		No GRADE (no systematic review of the evidence was performed, thus no studies were included)	Not applicable

Overwegingen – van bewijs naar aanbeveling

In principe geldt voor de behandeling van een colorectaal carcinoom na behandeling van een hodgkinlymfoom of DLBCL hetzelfde advies als voor een colorectaal carcinoom ontstaan in de algemene bevolking zonder voorbehandeling. Zie hiervoor de richtlijnen:

- [Primaire behandeling coloncarcinoom](#)
- [Primaire behandeling rectumcarcinoom](#)
- [Gemetastaseerd colorectaalcarcinoom](#)

Een coloncarcinoom wordt primair behandeld met een resectie, al dan niet gevolgd door adjuvante systemische therapie. Indien er een resectie plaatsvindt, dient ook rekening te worden gehouden met complicaties door eerdere bestraling, zoals bijvoorbeeld een verslechterde wondgenezing en verhoogd risico op andere complicaties.

Wat betreft eventuele adjuvante systeemtherapie is in de bovengenoemde richtlijn te zien op basis van welke criteria welke systeemtherapie is geïndiceerd voor zowel het colon- als het rectumcarcinoom.

Indien radiotherapie wordt geadviseerd (al dan niet i.c.m. systemische therapie en een resectie), dient rekening te worden gehouden met de radiotherapie-velden uit het verleden, wat betreft de mogelijkheid tot deze radiatie.

Patiënten dienen derhalve altijd besproken te worden in een multidisciplinair overleg, waar behandeling in het verleden een afweging moet zijn bij de behandelkeuze.

Het heeft de voorkeur dat bij dit MDO een MDL-arts, chirurg, oncoloog, radioloog, radiotherapeut en patholoog aanwezig zijn. Raadpleeg op indicatie andere specialisten; bij mensen die meer dan 20 jaar geleden bestraald zijn kunnen er nog andere problemen spelen, zoals bijvoorbeeld de cardiale, nier, danwel pulmonale toxiciteit en polyneuropathie.

Zijn er specifieke methoden nodig om colorectale maligniteiten bij 5-jaarsoverlevers van hodgkinlymfoom en DLBCL te behandelen?

Indien systemische behandeling geïndiceerd is voor het CRC, dient rekening gehouden te worden met eventuele (sub)klinische orgaanschade gerelateerd aan de lymfoom behandeling bv. cardiotoxiciteit t.g.v. anthracycline houdende chemotherapie en mediastinale bestraling (zie module [Screeningsmodaliteiten cardiovasculair lijden \(hyperlink\)](#)) en nefrotoxiciteit t.g.v. subdiafragmale bestraling.

De cardiale spasmen veroorzaakt door 5-FU (fluorouracil) zijn meestal reversibel en verdwijnen na staken van de 5-FU. Pas op bij langdurige blootstelling of ernstige langdurige spasmen kans op hartfalen.

Kwaliteit van bewijs

Er werd voor deze richtlijnmodule geen systematisch literatuuronderzoek verricht. Derhalve kan er geen uitspraak gedaan worden over de kwaliteit van het bewijs vanuit een literatuuronderzoek. De Nederlandse richtlijn ([Richtlijn Colorectaal carcinoom](#), NVvH) die in de overwegingen besproken wordt is multidisciplinair ontwikkeld. Recente richtlijnmodules in die richtlijn zijn opgesteld conform de eisen vermeld in het rapport Medisch Specialistische Richtlijnen 2.0 van de adviescommissie Richtlijnen van de Raad Kwaliteit, gebaseerd op het AGREE-II instrument (Brouwers, 2010).

Waarden en voorkeuren van patiënten (en eventueel hun naasten/verzorgers)

Er dient duidelijk met patiënten en evt. hun naasten besproken worden wat de extra risico's zijn, indien een standaard behandeling, zoals in de richtlijn beschreven, wordt uitgevoerd, rekening houdend met de eerdere lymfoombehandeling middels radiotherapie en/of systemische therapie. Deze overwegingen zullen in goed overleg na een MDO per patiënt individueel bepaald moeten worden.

Uiteraard hangen deze overwegingen af van meerdere factoren, zoals bijvoorbeeld het primaire doel van een behandeling; curatief danwel palliatief, de aanwezigheid van andere opties en de algehele conditie en wil van de betrokken patiënt

Kostenaspecten

Voor de kostenaspecten van de behandelopties voor het colorectaal carcinoom en overwegingen hierin, zie de Nederlandse richtlijn colorectaal carcinoom ([Richtlijn Colorectaal Carcinoom](#)). Deze kosten zijn voor de overlevers van HL en DLBCL niet anders dan de overige populatie met colorectaal carcinoom.

Gelijkheid ((health) equity/equitable)

De interventies/behandelopties leiden niet tot een toename of afname van gezondheidsgelijkheid. Deze zijn voor de overlevers van HL en DLBCL gelijk de overige populatie met colorectaal carcinoom.

Aanvaardbaarheid:

De behandelopties lijken aanvaardbaar voor de betrokkenen. Er is geen reden dat dit anders is voor overlevers van HL en DLBCL die een colorectaal carcinoom ontwikkelen. Er zijn geen ethische bezwaren.

Duurzaamheid

De duurzaamheidsaspecten werden in de meest recente richtlijn colorectaal carcinoom niet meegenomen.

Haalbaarheid

De behandelopties zijn over het algemeen al standaardzorg in de praktijk.

Aanbevelingen

Aanbevelingen

Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de interventies

Het is belangrijk een overlever van hodgkinlymfoom/DLBCL met een colorectaalcarcinoom in een multidisciplinair oncologisch overleg te bespreken. In dat overleg dienen ten minste een oncoloog, radiotherapeut, MDL-arts, patholoog, radioloog en chirurg aanwezig te zijn. Na behandeling van een hodgkinlymfoom of DLBCL kan op indicatie een andere specialist zoals

bijvoorbeeld een cardioloog worden betrokken. Dit in verband met mogelijk (subklinische) schade van de chemo- en/of radiotherapie uit het verleden en de mogelijk hierdoor veroorzaakte beperkingen m.b.t. de behandeling van het CRC.

- 5 Primair is de behandeling van een colorectaalcarcinoom na een hodgkinlymfoom gelijk aan de gangbare behandeling volgens de richtlijn colorectaalcarcinoom.

- 10 Indien systemische behandeling geïndiceerd is voor het CRC, dient rekening gehouden te worden met eventuele (sub)klinische orgaanschade gerelateerd aan de lymfoom behandeling bv. cardiotoxiciteit t.g.v. anthracycline houdende chemotherapie en mediastinale bestraling (zie module [Screeningsmodaliteiten cardiovasculair lijden \(hyperlink\)](#)) en nefrotoxiciteit t.g.v. subdiafragmale bestraling.

- 15 De cardiale spasmen veroorzaakt door 5-FU (fluorouracil) zijn meestal reversibel en verdwijnen na staken van de 5-FU. Pas op bij langdurige blootstelling of ernstige langdurige spasmen kans op hartfalen.

- 20 In het geval van een rectumcarcinoom kan het zijn dat radiotherapie deel uitmaakt van het behandeladvies. Indien er in het verleden al radiotherapie lager in de buik is gegeven, moet hier bij het maken van een bestralingsplan rekening mee worden gehouden. Het advies dit met een radiotherapeut te bespreken

Eindoordeel:

Sterke aanbeveling

Besprek een overlever van een hodgkinlymfoom/DLBCL die een colorectaal carcinoom heeft ontwikkeld altijd in een multidisciplinair overleg met daarin een oncoloog, radiotherapeut, MDL-arts, patholoog, radioloog/nucleair geneeskundige, chirurg. Betrek op indicatie andere specialisten zoals bijvoorbeeld een cardioloog of internist ouderengeneeskunde/geriater.

Behandel een CRC bij een overlever van HL/DLBCL in principe hetzelfde als iemand met een primair CRC, maar neem hierbij de eerder gegeven behandeling in acht (verwijzen naar CRC richtlijn).

Wees alert op eventuele orgaanschade (hartschade, nierschade, longschade en polyneuropathie) en verhoogd risico op complicaties als gevolg van de eerdere lymfoombehandeling.

- 25

Kennisvragen

Tijdens de ontwikkeling van deze module is gebleken dat er binnen deze module nog te weinig bewijs is voor de onderbouwing van de aanbeveling en dus kennisvragen bestaan.

- 30

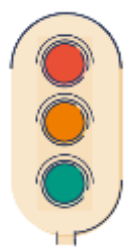
Verkeerslicht en (de-)implementatietabel

Toelichting

Met het verkeerslicht worden aanbevelingen gecategoriseerd op basis van formulering en bewijskracht. Als eindproduct wordt bij richtlijnmodules met een sterk geformuleerde en voldoende onderbouwde aanbeveling een implementatietabel opgeleverd. Hierin wordt onder andere opgenomen:

- Een beschrijving van het knelpunt om de module uit te werken of herzien;
- De te verwachten belemmerende en bevorderende factoren voor implementatie;
- Welke partijen van belang zijn bij toepassen van de aanbeveling in de praktijk;
- Een inschatting van de implementatietermijn.

Verkeerslichtanalyse



- **ROOD** = sterk geformuleerde aanbeveling om iets niet te doen, met een GRADE high of moderate
- **ORANJE** = zwak geformuleerde aanbeveling; mogelijk kennishiaat
- **GROEN** = sterk geformuleerde aanbeveling om iets wel te doen, met een GRADE high of moderate
- **LICHT ROOD** of **LICHT GROEN** = sterk geformuleerde aanbevelingen met een GRADE low, very low of geen GRADE (*modules waarin geen studies geïnccludeerd konden worden in de literatuursamenvatting of waarin geen literatuursamenvatting werd geschreven zoals modules waarin organisatie van zorg wordt beschreven*)

25

(Sub)aanbeveling	Sterkte van de aanbeveling	Bewijskracht per uitkomstmaat	Verkeerslicht per (sub)aanbeveling
Aanbeveling 1: Bespreek een overlever van een hodgkinlymfoom/DLBCL die een colorectaal carcinoom heeft ontwikkeld altijd in een multidisciplinair overleg met daarin een oncoloog, radiotherapeut, MDL-arts, patholoog, radioloog, chirurg. Betrek op indicatie andere specialisten zoals bijvoorbeeld een cardioloog of internist ouderengeneeskunde.	X Sterk (doe/ gebruik) ☐ Zwak (overweeg)	Overall bewijskracht ☐ H ☐ M ☐ L ☐ VL ☐ NG Range bewijskracht van alle uitkomstmaten ☐ H ☐ M ☐ L ☐ VL ☐ NG OF X voor de (sub)uitgangsvraag is geen systematische literatuur analyse uitgevoerd	☐ ROOD: vul tabel A in ☐ LICHT ROOD: vul tabel A in ☐ ORANJE: gebruik tabel B X LICHT GROEN: vul tabel A in ☐ GROEN: vul tabel A in
Aanbeveling 2: Behandel een CRC bij een overlever van HL/DLBCL in principe hetzelfde als iemand met een primair CRC, maar neem hierbij de eerder gegeven behandeling in	X Sterk (doe/ gebruik) ☐ Zwak (overweeg)	Overall bewijskracht ☐ H ☐ M ☐ L ☐ VL ☐ NG Range bewijskracht van alle uitkomstmaten ☐ H ☐ M ☐ L ☐ VL ☐ NG	☐ ROOD: vul tabel A in ☐ LICHT ROOD: vul tabel A in ☐ ORANJE: gebruik tabel B

acht (verwijzen naar CRC richtlijn).		OF X voor de (sub)uitgangsvraag is geen systematische literatuur analyse uitgevoerd	X LICHT GROEN: vul tabel A in ☐ GROEN: vul tabel A in
Aanbeveling 3: Wees alert op eventuele orgaanschade (hartschade, nierschade, longschade en polyneuropathie) en verhoogd risico op complicaties als gevolg van de eerdere lymfoombehandeling.	X Sterk (doe/ gebruik) ☐ Zwak (overweeg)	Overall bewijskracht ☐ H ☐ M ☐ L ☐ VL ☐ NG Range bewijskracht van alle uitkomstmaten ☐ H ☐ M ☐ L ☐ VL ☐ NG OF X voor de (sub)uitgangsvraag is geen systematische literatuur analyse uitgevoerd	☐ ROOD: vul tabel A in ☐ LICHT ROOD: vul tabel A in ☐ ORANJE: gebruik tabel B X LICHT GROEN: vul tabel A in ☐ GROEN: vul tabel A in

Implementatietabel

Tabel A: (De-)Implementatietabel met impuls analyse

Zie richtlijn Colorectaal Carcinoom.

5

Literatuur

- Dores GM, Metayer C, Curtis RE, Lynch CF, Clarke EA, Glimelius B, Storm H, Pukkala E, van Leeuwen FE, Holowaty EJ, Andersson M, Wiklund T, Joensuu T, van't Veer MB, Stovall M, Gospodarowicz M, Travis LB. Second malignant neoplasms among long-term survivors of Hodgkin's disease: a population-based evaluation over 25 years. J Clin Oncol. 2002 Aug 15;20(16):3484-94. doi: 10.1200/JCO.2002.09.038. PMID: 12177110.
- 10 Swerdlow AJ, Douglas AJ, Vaughan Hudson G, Vaughan Hudson B, MacLennan KA. Risk of second primary cancer after Hodgkin's disease in patients in the British National Lymphoma Investigation: relationships to host factors, histology and stage of Hodgkin's disease, and splenectomy. Br J Cancer. 1993 Nov;68(5):1006-11. doi: 10.1038/bjc.1993.470. PMID: 8217588; PMCID: PMC1968752.
- 15 Geurts YM, Neppelenbroek SIM, Aleman BMP, Janus CPM, Krol ADG, van Spronsen DJ, Plattel WJ, Roesink JM, Verschueren KMS, Zijlstra JM, Koene HR, Nijziel MR, Schimmel EC, de Jongh E, Ong F, Te Boome LCJ, van Rijn RS, Böhmer LH, Ta BDP, Visser HPJ, Posthuma EFM, Bilgin YM, Muller K, van Kampen D, So-Osman C, Vermaat JSP, de Weijer RJ, Kersten MJ, van Leeuwen FE, Schaapveld M. Treatment-specific risk of subsequent malignant neoplasms in five-year survivors of diffuse large B-cell lymphoma. ESMO Open. 2024 Feb;9(2):102248. doi: 10.1016/j.esmoop.2024.102248. Epub 2024 Feb 12. PMID: 38350338; PMCID: PMC10937196.
- 20 van Eggermond AM, Schaapveld M, Janus CPM, de Boer JP, Krol ADG, Zijlstra JM, van der Maazen RWM, Kremer LC, van Leerdam ME, Louwman MWJ, Visser O, De Bruin ML, Aleman BMP, van Leeuwen FE. Infradiaphragmatic irradiation and high procarbazine doses increase colorectal cancer risk in Hodgkin lymphoma survivors. Br J Cancer. 2017 Jun 20;117(3):306-314. doi: 10.1038/bjc.2017.142.
- 30

Bijlagen bij module Behandeling colorectaal carcinoom

Risk of Bias tables

Niet van toepassing.

5

Table of excluded studies

Niet van toepassing.

Literature search strategy

10 Niet van toepassing.

Module 8.8 – Longcarcinoom na HL of DLBCL

Deze module bestaat uit drie submodules:

- Indicatie screening op longcarcinoom
- Hoe screenen op longcarcinoom
- Behandeling longcarcinoom

Module 8.8.1 – Indicatie screening op longcarcinoom

Uitgangsvraag

Bij welke groep 5-jaarsoverlevers van hodgkinlymfoom en diffuus grootcellig B-cellymfoom is screening naar longcarcinoom geïndiceerd?

Introduction

Hodgkin lymphoma (HL) is a type of lymph node cancer, diagnosed annually in approximately 400 new patients in the Netherlands (IKNL, 2024). Hodgkin lymphoma occurs primarily during adolescence and young adulthood. Patients who are cured generally have an excellent life expectancy. Nowadays, the majority of HL patients are cured with combinations of chemotherapy and/or radiotherapy. However, the life expectancy and quality of life of survivors are negatively impacted by late effects of these treatment (radiotherapy, alkylating chemotherapy), such as lung cancer or mesothelioma (Dong, 2001; Dores, 2002; Foss Abrahamsen, 2002; Van Leeuwen, 1994; Munker, 1999; Omer, 2012; Swerdlow, 2000; Ng, 2002; Schaapveld, 2015; Hodgson, 2007; de Vries, 2021). The harmful side effects that arise as a result of treatment for HL often appear only in the long term (8-10 years) (Hodgson, 2007), although the higher risk of developing lung cancer becomes apparent earlier (5-9 years after the first treatment). In recent years, treatment for patients with HL and diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) has significantly improved.

Two large trials showed a reduction in lung cancer related mortality after screening with LDCT in smokers/former smokers in the general population (Aberle, 2011; De Koning, 2020). By early detection of asymptomatic early-stage lung cancers the rates of surgical resection and treatment with curative intent increased. In addition, a recent pilot study has been published (Broadbent, 2022; Broadbent, 2024), providing new insights into screening for lung cancer in Hodgkin survivors. Due to the changing treatment of Hodgkin patients and with ongoing advancements, defining the target population for screening (identifying high-risk groups) becomes essential. This focus allows us to optimize screening efforts by targeting those who are most likely to benefit.

Search and select (Engels)

The summary of literature is based on the systematic literature search performed in 2014 (see **Table 1**) and describes risk factors for lung cancer 5-year survivors of Hodgkin lymphoma. During the current update of the guideline, the guideline panel performed an explorative literature search to find out, whether new studies were available. The summary of literature was updated with more recent data where possible.

Table 1. PICO

Patients	Hodgkin lymphoma (HL) survivors and diffuse large B cell lymphoma (DLBCL) survivors (>5 years)
Intervention	-
Control	-
Outcomes	Risk of developing lung cancer ≥5 years after the diagnosis of Hodgkin lymphoma/DLBCL (relative risk (RR), standardized incidence ratio (SIR), cumulative risk, absolute excess risk (AER))

Relevant outcome measures

The guideline panel considered risk of developing lung cancer as a **critical** outcome measure for decision making.

A priori, the guideline panel did not define the outcome measures listed above but used the definitions used in the studies.

The guideline panel used the GRADE standard limits of 25% for dichotomous outcomes and 10% for continuous variables as minimal clinically (patient) important differences.

Search and select (Methods)

Not applicable, no systematic search was performed.

Summary of literature

Description of studies

Lung cancer represents 20% of all second-solid tumors in survivors of HL and 13% in the non-Hodgkin lymphoma population (DLBCL). Survivors of Hodgkin lymphoma treated with alkylating agents and/or thoracic radiation are at excess risk of secondary lung cancer, with a standardized incident ratio (SIR) of 1.8-6.7 and an absolute excess risk (AER) of 11-24.6 per 10.000 person-years (Dong, 2001; Dores, 2002; Foss Abrahamsen, 2002; Van Leeuwen, 1994; Munker, 1999; Omer, 2012; Swerdlow, 2000; Ng, 2002; Schaapveld, 2015; Hodgson, 2007; de Vries, 2021). The risk of mesothelioma was also increased, with a SIR of 6.2-25.7 and an AER of 0.5-5.4 per 10.000 person-years. At 20 years and 30 years, the cumulative incidence of secondary lung cancer is 3.6% and 6.4%, respectively. At 20 years and 30 years, the cumulative incidence of secondary lung cancer is 3.6% and 6.4%, respectively, with the risk remaining elevated for up to 35-40 years (Schaapveld, 2015). Most long-term survivors after HL treatment (62-88%) develop non-small cell lung cancer (NSCLC) (Das, 2005; Dores, 2002; Travis, 2002). Compared to first primary NSCLC, the prognosis of second primary NSCLC in Hodgkin survivors is worse with a median survival less than a year; the overall survival is therefore 30-60% less than first primary NSCLC patients (De Bruin, 2008; Das, 2005; Laurie, 2002; Lin, 2023; Van Leeuwen, 1994; Milano 2011; Ng, 2002; Travis, 2002), probably due to molecular changes and limitations of treatment options influenced by prior therapy for HL (Behrens 2000).

Risk-factors affecting development of second primary lung cancer after Hodgkin lymphoma treatment

Radiotherapy

Radiotherapy plays an important role in the development of secondary lung cancer; radiotherapy alone of $\geq 5\text{Gy}$ was already associated with an increases risk of lung cancer (Travis 2002). It was assumed that the risk of lung cancer increased to a dose of 40Gy and a larger field, that was irradiated (Gilbert, 2003; Swerdlow, 2001; Travis, 2002). Two studies showed reductions in lifetime excess risk of lung cancer after limitation of radiotherapy fields from extended field radiation to involved field radiation, and a reduction when the dose was lowered from 30Gy to 20Gy (Tran, 2007; Maraldo, 2014). However, a meta-analysis (Franklin, 2006) suggested that the use of smaller radiotherapy treatment fields didn't reduce the lung cancer risk (extended field versus involved field). This was confirmed by Schaapveld (Schaapveld, 2015); people treated with mantle-field irradiation had a similar risk of lung cancer compared to the patients treated with less extensive thoracic fields (Salloum, 1996; Van Leeuwen, 1994; Ibrahim, 2013; Cellai, 2001; Munker, 1999; Dores 2002). Studies have shown that the majority of lung cancers (84-100%) develop in the area that was previously irradiated (Dores, 2002; Ibrahim, 2013; Van Leeuwen, 1994; Munker, 1999; Salloum, 1996).

Chemotherapy

There is evidence that the alkylating agents such as procarbazine (MOPP), but also nitrogen mustard (mustine in MVPP) increase the risk of lung cancer probably just like etoposide (Swerdlow, 2001; Swerdlow 2011; Travis, 2002). The risk of lung cancer is 2 to 4 times higher after treatment with alkylating chemotherapy, depending on the cumulative dose.

Combined treatment

It has been demonstrated that combining chemotherapy and radiotherapy has an additive effect on lung cancer risk; a meta-analysis of 21 studies, showed an increased risk of second lung cancer in HL survivors with a RR after any chemotherapy, radiotherapy and combined therapy of 2.39, 4.88 and 5.15 respectively (Ibrahim, 2013)

Smoking

Smoking significantly increases the risk of radiation-induced lung carcinoma, with a multiplicative effect (Van Leeuwen, 1995; Travis, 2002). In a case-control study (Travis, 2002), it was found that the risk of lung carcinoma was significantly higher for moderate to heavy smokers, regardless of the type of treatment. The relative risk (RR) for irradiated patients who smoked was 20.2 compared to a RR of 7.2 for patients who didn't smoke or smoked lightly. In Schaapveld's article (Schaapveld, 2015), the hazard ratio (HR) for lung cancer in smokers with radiation therapy (RT) is 14.4, the HR in non-smokers with RT is 2.96, and the HR in a smoker without RT is 4.9. Approximately 10% of all lung carcinomas after Hodgkin lymphoma are caused by the treatment alone, 24% by smoking alone, 63% by a combination of smoking and treatment, and 3% by other factors (Travis, 2002). Quitting smoking reduces the risk of radiation-induced lung carcinoma (Gilbert, 2003; Travis, 2002). Since the absolute risk of lung cancer in non-smokers is very small, even a sevenfold increase in risk due to radiation means that the absolute risk in this group is still low.

The risk of developing lung cancer is increasing by addition of vaping / e-cigarette to cigarette smoking (Bittoni, 2024; American Cancer Society, nd)). Data on the combined risk of e-cigarette use, vaping, smoking, chemotherapy and/or radiation-induced lung cancer are not yet available.

Age at treatment

The absolute excess risk for lung cancer increases with rising age at treatment up to about the age of 45 (Dores, 2002; Van Leeuwen, 2000; Lorigan, 2005; Swerdlow, 2000). In most studies the standardized incidence ratio (SIR) for lung cancer decreases with increasing age. Receiving treatment at a younger age does not lead to an additional increased risk of developing lung cancer (Schaapveld, 2015; Bright, 2019).

Sex

The incidence of lung cancer affected male survivors is higher compared to the general population (Ibrahim 2013), possibly because of different smoking habits in men and women over the time. It is predicted that lung cancer rates in men and women in the general population will gradually align.

Conclusions from the literature analysis:

- The risk of lung carcinoma in survivors of Hodgkin lymphoma is increased after thoracic radiation (Ibrahim, 2013; Foss Abrahamsen, 2002).
- The risk of lung carcinoma in survivors of Hodgkin lymphoma is increased after chemotherapy with alkylating chemotherapy (Foss Abrahamsen, 2002; Swerdlow, 2000; Swerdlow, 2011).
- Smoking cigarettes increases the risk of lung carcinoma in the general population. The combination of cigarette smoking and vaping increases the risk of lung cancer even further (Bittoni, 2024; American Cancer Society, nd).
- Smoking can multiplicatively increase the risk of radiation-induced lung carcinoma in survivors of Hodgkin lymphoma (Gilbert, 2003; Van Leeuwen, 1995; Travis, 2002).

Samenvattende conclusies van de literatuuranalyse:

- Het risico op longcarcinoom bij overlevers van hodgkinlymfoom is verhoogd na radiotherapie op de thorax (Ibrahim, 2013; Foss Abrahamsen, 2002).
- Het risico op longcarcinoom bij overlevers van hodgkinlymfoom is verhoogd na chemotherapie met alkylerende cytostatica (Foss Abrahamsen, 2002; Swerdlow, 2000; Swerdlow, 2011).
- Roken kan het risico op radiatie-geïnduceerd longcarcinoom bij overlevers van hodgkinlymfoom multiplicatief verhogen (Gilbert, 2003; Van Leeuwen, 1995; Travis, 2002).
- De combinatie van het roken van sigaretten en vaperen verhoogt het risico op longkanker nog verder dan roken alleen (Bittoni, 2024; American Cancer Society, z.j.).

Overwegingen – van bewijs naar aanbeveling

Balans tussen gewenste en ongewenste effecten

Het lifetime risico op longkanker bij rokers varieert erg en is moeilijk in een specifiek getal weer te geven. Het risico is afhankelijk van meerder factoren zoals de hoeveelheid en duur van het roken. Studies tonen aan dat rokers een 15 tot 30 keer hoger risico hebben op het ontwikkelen van longkanker in vergelijking met niet-rokers. Het geschatte lifetime risico op longkanker voor zware rokers kan oplopen tot 20-25% (ongeveer 1 op de 4), terwijl dit risico voor niet-rokers rond de 1% ligt.

Het risico op longcarcinoom na behandeling van het hodgkinlymfoom is verhoogd, met een cumulatieve incidentie van secundaire longkanker 30 jaar na de behandeling van het hodgkinlymfoom betreft 6.4% (Schaapveld, 2015; Milano, 2011; Lin, 2023). De prognose van secundair longkanker na hodgkinlymfoom is somber met een mediane overleving van < 1 jaar (De Bruin, 2008; Das, 2005; Laurie, 2002; Lin, 2023; Van Leeuwen, 1994; Milano 2011; Ng, 2002; Travis, 2002).

Recent onderzoek in de algemene bevolking in andere hoog-risicogroepen, zoals rokers, laat zien dat screening naar longcarcinoom een betere longkanker-specifieke overleving geeft (De Koning, 2020; Aberle, 2011). Zie ook de richtlijnmodule over screeningsmodaliteiten voor het longcarcinoom (hyperlink).

In Nederland is er op dit moment geen landelijk screeningsprogramma, maar in de Verenigde Staten beveelt de United States Preventive Services Task Force (USPSTF) bij de algemene bevolking een jaarlijkse screening aan met een low-dose CT voor mensen in de leeftijdscategorie 50 - 80 jaar met een rookgeschiedenis van 20 pack-years, die momenteel roken of in de afgelopen 15 jaar zijn gestopt met roken (Moyer, 2014; US Preventive Services Task Force, 2021). De longkanker screening dient te worden gestopt als een persoon 15 jaar niet heeft gerookt. Tevens dienen de te screenen personen in een redelijke fysieke conditie te zijn zodat een curatieve operatie kan worden uitgevoerd indien er sprake is van een operabel longcarcinoom

De Nederlandse Gezondheidsraad ziet tot op heden af van het invoeren van een landelijk longkankerscreeningsprogramma voor (ex-)rokers in de algemene bevolking. De Gezondheidsraad adviseert om eerst verder uit te werken hoe een eventueel landelijk bevolkingsonderzoek eruit zou moeten komen te zien, zodat beoordeeld kan worden of de voordelen opwegen tegen de nadelen (uitspraak 31-03-2025).

Lange termijn overlevers na hodgkinlymfoom en DLBCL komen echter in principe niet in aanmerking voor een screeningsprogramma vanwege het feit dat ze over het algemeen niet roken. Daarnaast zouden degenen, die roken tijdens of na de lymfoombehandeling en derhalve na 5 jaar een verhoogd risico op longkanker hebben, vanwege hun jonge leeftijd tijdens therapie, eerder in aanmerking komen op een screening dan de 50-55jaars (waarop mensen mogelijk pas in de algemene bevolking opgeroepen gaan worden). Vanwege de behandeling op jonge leeftijd is er enerzijds een toenemend

risico op longkanker; daarnaast halen rokende lange termijn overlevers, het criterium van 20-30 pack-years niet terwijl hun risico op longkanker al wel verhoogd is.

De vraag is ook of 5-jaarsoverlevers van hodgkinlymfoom dezelfde screening moeten ondergaan als personen met risicofactoren voor primaire longkanker in de algemene bevolking. In 2002 werd er een belangrijke studie gepubliceerd door Travis; ongeveer 10% van alle longcarcinomen na hodgkinlymfoom behandeling wordt veroorzaakt door de behandeling; 24% door de behandeling alleen en 63% door de combinatie van behandeling en roken; 3% door andere factoren (Travis, 2002). Dit zijn mogelijk gebiasde cijfers, van lang geleden, waarbij we weten dat de rookstatus niet altijd goed gerapporteerd wordt, doch geeft wel duidelijk het multiplicatieve effect van roken en thoracale bestraling weer. Het verhoogde risico op longkanker door de extra behandeling in het verleden voor het lymfoom maakt daarbij dat dit risico levenslang aanwezig blijft, ondanks dat dit wellicht wel zal dalen door te stoppen met roken.

Echter lange termijn overlevers, die >15 jaar gestopt zijn met roken zullen waarschijnlijk nooit het lage absolute risico op longkanker van 1% in de algemene bevolking halen, waardoor zij ooit uitgesloten kunnen worden van longkanker-screening.

Data van lange termijn overlevers na DLBCL zijn beperkter dan de gegevens bij lange termijn overlevers van het hodgkinlymfoom; zij hebben echter ook een verhoogd risico te hebben op het ontwikkelen van longcarcinoom (Nassi, 2022; Jiang, 2020; Geurts, 2024). Gezien het feit dat zij, indien behandeling met radiotherapie in het verleden, vergelijkbare (doch kleinere) doelvolumina en doses als lange termijn overlevers van het hodgkinlymfoom ontvingen, lijken bovengenoemde overwegingen ook van toepassing te zijn op lange termijn overlevers na een DLBCL.

Kwaliteit van bewijs

Er is geen systematische search verricht, daarom is de kwaliteit van het bewijs niet gegradeerd.

Waarden en voorkeuren van patiënten (en evt. hun verzorgers)

Het lijkt van groot belang te zijn om bij de indicatie tot het maken van LDCT met patiënt uitgebreid de voor – en nadelen te bespreken:

- emotionele belasting en onzekerheid
- kans op een vals positieve uitslag en kans dat nadere diagnostiek middels een herhaal LDCT danwel eventueel biopsie noodzakelijk is.
- kans dat er geen mogelijkheid is tot optimale behandeling van het laag-risico stadium longcarcinoom vanwege de eerdere behandeling van het lymfoom door middel van radiotherapie en/of chemotherapie
- Nevenbevindingen die aanvullend onderzoek vereisen, zoals verdenking op coronair lijden

Kostenaspecten

De interventie levert meer kosten ten opzichte van de controle behandeling. Dit weegt waarschijnlijk wel op tegen het verschil in effectiviteit. Zie hiervoor de overwegingen bij de kostenaspecten in de richtlijnmodule over screeningsmodaliteiten voor het longcarcinoom na hodgkinlymfoom en DLBCL (hyperlink).

Gelijkheid ((health) equity/equitable)

De interventie leidt niet tot een verandering in gezondheidsgelijkheid.

Aanvaardbaarheid

Ethische aanvaardbaarheid

De interventie lijkt aanvaardbaar voor de betrokkenen. Er zijn geen ethische bezwaren. De werkgroep acht het haalbaar binnen het zorgstelsel deze interventie/screening te starten, doch uiteraard dient daar nog onderzoek naar gedaan te worden; er ontbreekt prospectief onderzoek.

Duurzaamheid

Bij de interventie en controle spelen duurzaamheidsaspecten geen rol.

Aanbevelingen

Aanbeveling-1

Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de interventies bij bepaalde patiënten groepen

Onderzoek laat zien dat screening op longcarcinomen een betere longkanker-specifieke overleving geeft in de algemene populatie bij hoog-risico groepen, zoals rokers. In sommige landen worden hoog-risicogroepen (twee)jaarlijks gescreend, maar in Nederland ziet men hier vooralsnog vanaf (uitspraak Gezondheidsraad 31-03-2025). Lange termijn overlevenden van hodgkinlymfoom komen vaak ook niet in aanmerking voor dergelijke programma's doordat zij vaak niet roken en/of te jong zijn. Een eerdere thoracale bestraling, al dan niet gecombineerd met alkylerende chemotherapie, met (voormalig) roken zorgen echter voor een verhoogd risico op een longcarcinoom. Er kan gekozen worden om patiënten met deze kenmerken te screenen. Bespreek dan samen met de patiënt de voor- en nadelen van een screeningstraject om tot een besluit te komen om screening al dan niet te starten. Rokende patiënten worden daarnaast dringend afgeraden te roken (incl. vaperen en e-sigaret) in verband met het verhoogde risico op de ontwikkeling van longkanker.

Zie af van screening op longkanker bij niet-rokers, ongeacht de mean long dosis.

Overweeg (ex-)rokers, die behandeld zijn voor HL/DLBCL middels thoracale bestraling, al dan niet gecombineerd met alkylerende chemotherapie te screenen. Weeg hierbij mee dat het longkanker risico sterker verhoogd is bij mensen die naast (ex-)rokers ook (ex-)vapers of (ex-)e-sigaret gebruikers zijn.

Er is (nog) te weinig data om een screeningsadvies te formuleren voor overlevers van HL/DLBCL die behandeld zijn met thoracale bestraling en die alleen vaperen of een e-sigaret gebruiken.

Raad overlevers die behandeld zijn met thoracale bestraling dringend af om te roken omdat dit een zeer belangrijke risicofactor is voor het ontwikkelen van longcarcinoom. Hierbij is van belang dat er aanwijzingen zijn voor een multiplicatief effect van roken na eerdere radiotherapie.

Raad overlevers die behandeld zijn met thoracale bestraling dringend af om te vaperen of e-sigaretten te gebruiken omdat dit zeer schadelijk is voor de longen en het aannemelijk is dat vaperen/e-sig ook het risico op longkanker verhogen.

Kennislacunes

Tijdens de ontwikkeling van deze module is gebleken dat er binnen deze module nog te weinig bewijs is voor de onderbouwing van de aanbeveling en dus kennisvragen bestaan. De werkgroep meent dat (vervolg)onderzoek wenselijk is om in de toekomst een duidelijker antwoord te kunnen geven op vragen uit de praktijk. Zie óók de kennisvragen in de richtlijnmodule over screeningsmodaliteiten voor het longcarcinoom na hodgkinlymfoom en DLBCL (hyperlink).

Kennisvraag 1:

Bij welke groep 5-jaarsoverlevers van hodgkinlymfoom en diffuus grootcellig B-cellymfoom is screening naar longcarcinoom geïndiceerd?

Toelichting:

Er is gebrek aan prospectief bewijs dat screening naar longcarcinoom effectief is in het verminderen van morbiditeit en (longkanker specifiek) mortaliteit bij overlevers van hodgkinlymfoom.

Kennisvraag 2:

Komen niet-rokers ook in aanmerking voor long kanker screening na behandeling van een hodgkinlymfoom en/of diffuus grootcellig B-cel lymfoom met thoracale bestraling al dan niet met alkylerende chemotherapie

Toelichting:

Er is gebrek aan prospectief bewijs of niet-rokers ook in aanmerking dienen te komen voor longkanker screening; kijkende naar alle bovengenoemde overwegingen lijkt dit niet noodzakelijk te zijn.

De nieuw op te zetten pilot studie in de UK longkanker screening bij lange termijn overlevers van het hodgkinlymfoom zal hoogstwaarschijnlijk de niet-rokers niet includeren, na mailcontact met de Dr. R. Broadbent.

Kennisvraag 3:

Komen mensen na behandeling met alkylerende chemotherapie zonder thoracale bestraling in het kader van een hodgkinlymfoom en/of diffuus grootcellig B-cel lymfoom ook in aanmerking voor long kanker screening

Toelichting:

Er is gebrek aan prospectief bewijs of mensen, behandeld met alleen alkylerende chemotherapie voor hun lymfoom ook in aanmerking komen voor long kanker screening. Vooralsnog lijkt dit niet zinvol.

Literatuur

- Aberle DR, Adams AM, Berg CD, Black WC, Clapp JD, Fagerstrom RM, Gareen IF, Gatsonis C, Marcus PM, Sicks JD. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N Engl J Med*. 2011 Aug 4;365(5):395-409. doi: 10.1056/NEJMoa1102873. Epub 2011 Jun 29. PMID: 21714641; PMCID: PMC4356534.
- American Cancer Society. E-cigarettes and Vaping. Available from <https://www.cancer.org/cancer/risk-prevention/tobacco/e-cigarettes-vaping.html>. Accessed on: 27 January 2025.
- Behrens C, Travis LB, Wistuba II, Davis S, Maitra A, Clarke EA, Lynch CF, Glimelius B, Wiklund T, Tarone R, Gazdar AF. Molecular changes in second primary lung and breast cancers after therapy for Hodgkin's disease. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2000 Oct;9(10):1027-35. PMID: 11045784.
- Bittoni MA, Carbone DP, Harris RE. Vaping, Smoking and Lung Cancer Risk. *J Oncol Res Ther*. 2024;9(3):10229. doi: 10.29011/2574-710x.10229. Epub 2024 Jul 4. PMID: 39210964; PMCID: PMC11361252.
- Bright CJ, Reulen RC, Winter DL, et al. Risk of subsequent primary neoplasms in survivors of adolescent and young adult cancer (Teenage and Young Adult Cancer Survivor Study): a population-based, cohort study. *Lancet Oncol*. 2019;20(4):531-545. doi:10.1016/S1470-2045(18)30903-3
- Broadbent R, Crosbie P, Armitage CJ, Taylor B, Tenant S, Mercer J, Radford J, Linton K. Pilot study of lung cancer screening for survivors of Hodgkin lymphoma. *Haematologica*. 2024 Oct 1;109(10):3305-3313. doi: 10.3324/haematol.2023.283287. PMID: 37981893; PMCID: PMC11443364.
- Broadbent RS. Lung cancer screening for survivors of Hodgkin lymphoma [Doctoral thesis], 2022, available from: https://pure.manchester.ac.uk/ws/portalfiles/portal/261216158/FULL_TEXT.PDF
- Bruder C, Bulliar JL, Germann S, Konzelmann I, Bochud M, Leyvraz M, Chiolerio A. Estimating lifetime and 10-year risk of lung cancer. *Prev Med Rep*. 2018 Jun 18;11:125-130. doi: 10.1016/j.pmedr.2018.06.010. PMID: 29942733; PMCID: PMC6010924.
- Cellai E, Magrini SM, Masala G, et al. The risk of second malignant tumors and its consequences for the overall survival of Hodgkin's disease patients and for the choice of their treatment at presentation: analysis of a series of 1524 cases consecutively treated at the Florence University Hosp. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2001;49(5):1327-1337. doi:10.1016/s0360-3016(00)01513-3
- Das P, Ng AK, Stevenson MA, Mauch PM. Clinical course of thoracic cancers in Hodgkin's disease survivors. *Ann Oncol*. 2005 May;16(5):793-7. doi: 10.1093/annonc/mdi155. Epub 2005 Mar 31. PMID: 15802277.
- de Koning HJ, van der Aalst CM, de Jong PA, Scholten ET, Nackaerts K, Heuvelmans MA, Lammers JJ, Weenink C, Yousaf-Khan U, Horeweg N, van 't Westeinde S, Prokop M, Mali WP, Mohamed Hoesein FAA, van Ooijen PMA, Aerts JGJV, den Bakker MA, Thunnissen E, Verschakelen J, Vliegenthart R, Walter JE, Ten Haaf K, Groen HJM, Oudkerk M. Reduced Lung-Cancer Mortality with Volume CT Screening in a Randomized Trial. *N Engl J Med*. 2020 Feb 6;382(6):503-513. doi: 10.1056/NEJMoa1911793. Epub 2020 Jan 29. PMID: 31995683.
- de Nijs K, Ten Haaf K, van der Aalst C, de Koning HJ. Projected effectiveness of lung cancer screening and concurrent smoking cessation support in the Netherlands. *EClinicalMedicine*. 2024 Apr 8;71:102570. doi: 10.1016/j.eclinm.2024.102570. PMID: 38813448; PMCID: PMC11133792.
- de Vries S, Schaapveld M, Janus CPM, Daniëls LA, Petersen EJ, van der Maazen RWM, Zijlstra JM, Beijert M, Nijziel MR, Verschueren KMS, Kremer LCM, van Eggermond AM, Lugtenburg PJ, Krol ADG, Roesink JM, Plattel WJ, van Spronsen DJ, van Imhoff GW, de Boer JP, Aleman BMP, van Leeuwen FE. Long-Term Cause-Specific Mortality in Hodgkin Lymphoma Patients. *J Natl Cancer Inst*. 2021 Jun 1;113(6):760-769. doi: 10.1093/jnci/djaa194.
- Dong C, Hemminki K. Second primary neoplasms among 53 159 haematolymphoproliferative malignancy patients in Sweden, 1958-1996: a search for common mechanisms. *Br J Cancer*. 2001 Sep 28;85(7):997-1005. doi: 10.1054/bjoc.2001.1998. PMID: 11592772; PMCID: PMC2375099.

- Dores GM, Metayer C, Curtis RE, et al. Second malignant neoplasms among long-term survivors of Hodgkin's disease: A population-based evaluation over 25 years. *J Clin Oncol*. 2002;20(16):3484-3494. doi:10.1200/JCO.2002.09.038
- Dores GM, Metayer C, Curtis RE, Lynch CF, Clarke EA, Glimelius B, Storm H, Pukkala E, van Leeuwen FE, Holowaty EJ, Andersson M, Wiklund T, Joensuu T, van't Veer MB, Stovall M, Gospodarowicz M, Travis LB. Second malignant neoplasms among long-term survivors of Hodgkin's disease: a population-based evaluation over 25 years. *J Clin Oncol*. 2002 Aug 15;20(16):3484-94. doi: 10.1200/JCO.2002.09.038. PMID: 12177110.
- Foss Abrahamsen A, Andersen A, Nome O, Jacobsen AB, Holte H, Foss Abrahamsen J, Kvaløy S. Long-term risk of second malignancy after treatment of Hodgkin's disease: the influence of treatment, age and follow-up time. *Ann Oncol*. 2002 Nov;13(11):1786-91. doi: 10.1093/annonc/mdf289. PMID: 12419752.
- Franklin J, Pluetschow A, Paus M, et al. Second malignancy risk associated with treatment of Hodgkin's lymphoma: Meta-analysis of the randomised trials. *Ann Oncol*. 2006;17(12):1749-1760. doi:10.1093/annonc/mdl302
- Geurts YM, Neppelenbroek SIM, Aleman BMP, Janus CPM, Krol ADG, van Spronsen DJ, Plattel WJ, Roesink JM, Verschueren KMS, Zijlstra JM, Koene HR, Nijziel MR, Schimmel EC, de Jongh E, Ong F, Te Boome LCJ, van Rijn RS, Böhmer LH, Ta BDP, Visser HPJ, Posthuma EFM, Bilgin YM, Muller K, van Kampen D, So-Osman C, Vermaat JSP, de Weijer RJ, Kersten MJ, van Leeuwen FE, Schaapveld M. Treatment-specific risk of subsequent malignant neoplasms in five-year survivors of diffuse large B-cell lymphoma. *ESMO Open*. 2024 Feb;9(2):102248. doi: 10.1016/j.esmoop.2024.102248. Epub 2024 Feb 12. PMID: 38350338; PMCID: PMC10937196.
- Gilbert ES, Stovall M, Gospodarowicz M, Van Leeuwen FE, Andersson M, Glimelius B, Joensuu T, Lynch CF, Curtis RE, Holowaty E, Storm H, Pukkala E, van't Veer MB, Fraumeni JF, Boice JD Jr, Clarke EA, Travis LB. Lung cancer after treatment for Hodgkin's disease: focus on radiation effects. *Radiat Res*. 2003 Feb;159(2):161-73. doi: 10.1667/0033-7587(2003)159[0161:lcathf]2.0.co;2. PMID: 12537521.
- Hodgson DC, Gilbert ES, Dores GM, Schonfeld SJ, Lynch CF, Storm H, Hall P, Langmark F, Pukkala E, Andersson M, Kaijser M, Joensuu H, Fosså SD, Travis LB. Long-term solid cancer risk among 5-year survivors of Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol*. 2007 Apr 20;25(12):1489-97. doi: 10.1200/JCO.2006.09.0936. Epub 2007 Mar 19. PMID: 17372278.
- Hodgson DC, Koh ES, Tran TH, et al. Individualized estimates of second cancer risks after contemporary radiation therapy for Hodgkin lymphoma. *Cancer*. 2007;110(11):2576-2586. doi:10.1002/cncr.23081
- Ibrahim EM, Kazkaz GA, Abouelkhair KM, Al-Mansour MM, Al-Fayea TM, Al-Foheidi M, Bayer AM, Elmasri OA. Increased risk of second lung cancer in Hodgkin's lymphoma survivors: a meta-analysis. *Lung*. 2013 Feb;191(1):117-34. doi: 10.1007/s00408-012-9418-4. Epub 2012 Oct 6. PMID: 23053567.
- Ibrahim EM, Kazkaz GA, Abouelkhair KM, et al. Increased Risk of Second Lung Cancer in Hodgkin's Lymphoma Survivors: A Meta-analysis. *Lung*. 2013;191(1):117-134. doi:10.1007/s00408-012-9418-4 doi:10.1200/JCO.1994.12.2.312 48
- Jiang S, Zhen H, Jiang H. Second primary malignancy in diffuse large B-cell lymphoma patients: A SEER database analysis. *Curr Probl Cancer*. 2020 Feb;44(1):100502. doi: 10.1016/j.crrprobcancer.2019.100502. Epub 2019 Sep 9. PMID: 31537411.
- Laurie SA, Kris MG, Portlock CS, Rosenzweig KE, Miller VA, Krug LM, Rusch VW. The clinical course of nonsmall cell lung carcinoma in survivors of Hodgkin disease. *Cancer*. 2002 Jul 1;95(1):119-26. doi: 10.1002/cncr.10628. PMID: 12115325.
- Lin L, Wang D, Chen H. The characteristics and survival of second primary lung cancer after Hodgkin's lymphoma: A comparison with first primary lung cancer using the SEER database. *PLoS One*. 2023 May 17;18(5):e0285766. doi: 10.1371/journal.pone.0285766. PMID: 37195975; PMCID: PMC10191293.

- Lorigan P, Radford J, Howell A, Thatcher N. Lung cancer after treatment for Hodgkin's lymphoma: a systematic review. *Lancet Oncol*. 2005 Oct;6(10):773-9. doi: 10.1016/S1470-2045(05)70387-9. PMID: 16198983.
- Maraldo M V, Jørgensen M, Brodin NP, et al. The impact of involved node, involved field and mantle field radiotherapy on estimated radiation doses and risk of late effects for pediatric patients with Hodgkin lymphoma. *Pediatr Blood Cancer*. 2014;61(4):717-722. doi:10.1002/pbc.24861
- Milano MT, Li H, Constone LS, Travis LB. Survival after second primary lung cancer: a population-based study of 187 Hodgkin lymphoma patients. *Cancer*. 2011 Dec 15;117(24):5538-47. doi: 10.1002/cncr.26257. Epub 2011 Jun 20. PMID: 21692074.
- Moyer VA; U.S. Preventive Services Task Force. Screening for lung cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med*. 2014 Mar 4;160(5):330-8. doi: 10.7326/M13-2771. PMID: 24378917.
- Munker R, Grütznert S, Hiller E, Aydemir U, Enne W, Dietzfelbinger H, Busch M, Haas R, Emmerich B, Schmidt M, Dühmke E, Hölzel D, Wilmanns W. Second malignancies after Hodgkin's disease: the Munich experience. *Ann Hematol*. 1999 Dec;78(12):544-54. doi: 10.1007/s002770050556. PMID: 10647878.
- Nassi L, De Sanctis V, Loseto G, Gerardi C, Allocati E, Ciavarella S, Minoia C, Guarini A, Bari A. Second Cancers in Classical Hodgkin Lymphoma and Diffuse Large B-Cell Lymphoma: A Systematic Review by the Fondazione Italiana Linfomi. *Cancers (Basel)*. 2022 Jan 20;14(3):519. doi: 10.3390/cancers14030519. PMID: 35158787; PMCID: PMC8833346.
- National Lung Screening Trial Research Team. (2013). Results of initial low-dose computed tomographic screening for lung cancer. *N Engl J Med*. 2013 May; 368(21), 1980-1991. doi: 10.1056/NEJMoa1209120.
- National Lung Screening Trial: Questions and Answers (2014). <https://www.cancer.gov/types/lung/research/nlst-qa> [geraadpleegd op 7 november 2024]
- Ng AK, Bernardo MV, Weller E, Backstrand K, Silver B, Marcus KC, Tarbell NJ, Stevenson MA, Friedberg JW, Mauch PM. Second malignancy after Hodgkin disease treated with radiation therapy with or without chemotherapy: long-term risks and risk factors. *Blood*. 2002 Sep 15;100(6):1989-96. doi: 10.1182/blood-2002-02-0634. PMID: 12200357.
- NHS England - National Cancer Programme. Targeted Screening for Lung Cancer with Low Radiation Dose Computed Tomography Standard Protocol prepared for the Targeted Lung Health Checks Programme. <https://www.england.nhs.uk/publication/targeted-screening-for-lung-cancer/>. Published 2019. Accessed July 29, 2019
- O'Dwyer E, Halpenny DF, Ginsberg MS. Lung cancer screening in patients with previous malignancy: Is this cohort at increased risk for malignancy? *Eur Radiol*. 2021 Jan;31(1):458-467. doi: 10.1007/s00330-020-07026-x. Epub 2020 Jul 29. PMID: 32728771; PMCID: PMC8343968.
- Omer B, Kadan-Lottick NS, Roberts KB, Wang R, Demsky C, Kupfer GM, Cooper D, Seropian S, Ma X. Patterns of subsequent malignancies after Hodgkin lymphoma in children and adults. *Br J Haematol*. 2012 Sep;158(5):615-25. doi: 10.1111/j.1365-2141.2012.09211.x. Epub 2012 Jul 6. PMID: 22775513.
- Salloum E, Doria R, Schubert W, et al. Second solid tumors in patients with Hodgkin's disease cured after radiation or chemotherapy plus adjuvant low-dose radiation. *J Clin Oncol*. 1996;14(9):2435-2443. doi:10.1200/JCO.1996.14.9.2435
- Schaapveld M, Aleman BM, van Eggermond AM, Janus CP, Krol AD, van der Maazen RW, Roesink J, Raemaekers JM, de Boer JP, Zijlstra JM, van Imhoff GW, Petersen EJ, Poortmans PM, Beijert M, Lybeert ML, Mulder I, Visser O, Louwman MW, Krul IM, Lugtenburg PJ, van Leeuwen FE. Second Cancer Risk Up to 40 Years after Treatment for Hodgkin's Lymphoma. *N Engl J Med*. 2015 Dec 24;373(26):2499-511. doi: 10.1056/NEJMoa1505949. PMID: 26699166.
- Swerdlow AJ, Barber JA, Hudson GV, Cunningham D, Gupta RK, Hancock BW, Horwich A, Lister TA, Linch DC. Risk of second malignancy after Hodgkin's disease in a collaborative British cohort: the relation to age at treatment. *J Clin Oncol*. 2000 Feb;18(3):498-509. doi: 10.1200/JCO.2000.18.3.498. PMID: 10653865.

- Swerdlow AJ, Douglas AJ, Vaughan Hudson G, Vaughan Hudson B, MacLennan KA. Risk of second primary cancer after Hodgkin's disease in patients in the British National Lymphoma Investigation: relationships to host factors, histology and stage of Hodgkin's disease, and splenectomy. *Br J Cancer*. 1993 Nov;68(5):1006-11. doi: 10.1038/bjc.1993.470. PMID: 8217588; PMCID: PMC1968752.
- Swerdlow AJ, Higgins CD, Smith P, Cunningham D, Hancock BW, Horwich A, Hoskin PJ, Lister TA, Radford JA, Rohatiner AZ, Linch DC. Second cancer risk after chemotherapy for Hodgkin's lymphoma: a collaborative British cohort study. *J Clin Oncol*. 2011 Nov 1;29(31):4096-104. doi: 10.1200/JCO.2011.34.8268. Epub 2011 Oct 3. PMID: 21969511.
- Swerdlow AJ, Schoemaker MJ, Allerton R, Horwich A, Barber JA, Cunningham D, Lister TA, Rohatiner AZ, Vaughan Hudson G, Williams MV, Linch DC. Lung cancer after Hodgkin's disease: a nested case-control study of the relation to treatment. *J Clin Oncol*. 2001 Mar 15;19(6):1610-8. doi: 10.1200/JCO.2001.19.6.1610. PMID: 11250989.
- Travis LB, Gospodarowicz M, Curtis RE, Clarke EA, Andersson M, Glimelius B, Joensuu T, Lynch CF, van Leeuwen FE, Holowaty E, Storm H, Glimelius I, Pukkala E, Stovall M, Fraumeni JF Jr, Boice JD Jr, Gilbert E. Lung cancer following chemotherapy and radiotherapy for Hodgkin's disease. *J Natl Cancer Inst*. 2002 Feb 6;94(3):182-92. doi: 10.1093/jnci/94.3.182. PMID: 11830608.
- US Preventive Services Task Force; Krist AH, Davidson KW, Mangione CM, Barry MJ, Cabana M, Caughey AB, Davis EM, Donahue KE, Doubeni CA, Kubik M, Landefeld CS, Li L, Ogedegbe G, Owens DK, Pbert L, Silverstein M, Stevermer J, Tseng CW, Wong JB. Screening for Lung Cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA*. 2021 Mar 9;325(10):962-970. doi: 10.1001/jama.2021.1117. PMID: 33687470. Available from: <https://www.uspreventiveservicestaskforce.org/uspstf/recommendation/lung-cancer-screening>, Accessed on: 10 February, 2025
- van Iersel CA, de Koning HJ, Draisma G, Mali WP, Scholten ET, Nackaerts K, Prokop M, Habbema JD, Oudkerk M, van Klaveren RJ. Risk-based selection from the general population in a screening trial: selection criteria, recruitment and power for the Dutch-Belgian randomised lung cancer multi-slice CT screening trial (NELSON). *Int J Cancer*. 2007 Feb 15;120(4):868-74. doi: 10.1002/ijc.22134. PMID: 17131307.
- van Leeuwen FE, Chorus AM, van den Belt-Dusebout AW, Hagenbeek A, Noyon R, van Kerkhoff EH, Pinedo HM, Somers R. Leukemia risk following Hodgkin's disease: relation to cumulative dose of alkylating agents, treatment with teniposide combinations, number of episodes of chemotherapy, and bone marrow damage. *J Clin Oncol*. 1994 May;12(5):1063-73. doi: 10.1200/JCO.1994.12.5.1063. PMID: 8164031.
- Van Leeuwen FE, Klokman WJ, Hagenbeek A, et al. Second cancer risk following Hodgkin's disease: a 20-year follow-up study. *J Clin Oncol*. 1994;12(2):312-325.
- van Leeuwen FE, Klokman WJ, Stovall M, Hagenbeek A, van den Belt-Dusebout AW, Noyon R, Boice JD Jr, Burgers JM, Somers R. Roles of radiotherapy and smoking in lung cancer following Hodgkin's disease. *J Natl Cancer Inst*. 1995 Oct 18;87(20):1530-7. doi: 10.1093/jnci/87.20.1530. PMID: 7563187.
- van Leeuwen FE, Klokman WJ, Veer MB, Hagenbeek A, Krol AD, Vetter UA, Schaapveld M, van Heerde P, Burgers JM, Somers R, Aleman BM. Long-term risk of second malignancy in survivors of Hodgkin's disease treated during adolescence or young adulthood. *J Clin Oncol*. 2000 Feb;18(3):487-97. doi: 10.1200/JCO.2000.18.3.487. PMID: 10653864.

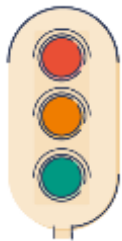
Verkeerslicht en (de-)implementatietabel

Toelichting

Met het verkeerslicht worden aanbevelingen gecategoriseerd op basis van formulering en bewijskracht. Als eindproduct wordt bij richtlijnmodules met een sterk geformuleerde en voldoende onderbouwde aanbeveling een implementatietabel opgeleverd. Hierin wordt onder andere opgenomen:

- Een beschrijving van het knelpunt om de module uit te werken of herzien;
- De te verwachten belemmerende en bevorderende factoren voor implementatie;
- Welke partijen van belang zijn bij toepassen van de aanbeveling in de praktijk;
- Een inschatting van de implementatietermijn.

Verkeerslichtanalyse



- **ROOD** = sterk geformuleerde aanbeveling om iets niet te doen, met een GRADE high of moderate
- **ORANJE** = zwak geformuleerde aanbeveling; mogelijk kennishiaat
- **GROEN** = sterk geformuleerde aanbeveling om iets wel te doen, met een GRADE high of moderate
- **LICHT ROOD** of **LICHT GROEN** = sterk geformuleerde aanbevelingen met een GRADE low, very low of geen GRADE (*modules waarin geen studies geïnccludeerd konden worden in de literatuursamenvatting of waarin geen literatuursamenvatting werd geschreven zoals modules waarin organisatie van zorg wordt beschreven*)

(Sub)aanbeveling	Sterkte van de aanbeveling	Bewijskracht per uitkomstmaat	Verkeerslicht per (sub)aanbeveling
------------------	----------------------------	-------------------------------	------------------------------------

Zie af van screening op longkanker bij niet-rokers, ongeacht de mean long dosis.	X Sterk (doe/ gebruik) ☐ Zwak (overweeg)	Overall bewijskracht ☐ H ☐ M ☐ L ☐ VL ☐ NG Range bewijskracht van alle uitkomstmaten ☐ H ☐ M ☐ L ☐ VL ☐ NG OF X voor de (sub)uitgangsvraag is geen systematische literatuur analyse uitgevoerd	☐ ROOD: vul tabel A in ☐ LICHT ROOD: vul tabel A in ☐ ORANJE: gebruik tabel B X LICHT GROEN: vul tabel A in ☐ GROEN: vul tabel A in
Overweeg (ex-)rokers, die behandeld zijn voor HL of DLBCL middels thoracale bestraling, al dan niet gecombineerd met alkylerende chemotherapie te screenen.	☐ Sterk (doe/ gebruik) X Zwak (overweeg)	Overall bewijskracht ☐ H ☐ M ☐ L ☐ VL ☐ NG Range bewijskracht van alle uitkomstmaten ☐ H ☐ M ☐ L ☐ VL ☐ NG OF X voor de (sub)uitgangsvraag is geen systematische literatuur analyse uitgevoerd	☐ ROOD: vul tabel A in ☐ LICHT ROOD: vul tabel A in X ORANJE: gebruik tabel B ☐ LICHT GROEN: vul tabel A in ☐ GROEN: vul tabel A in

Overweeg met name bij (ex) rokers, die behandeld zijn voor HL of DLBCL middels thoracale bestraling, al dan niet gecombineerd met alkylerende chemotherapie en die naast het (ex)roken ook (ex) vaperen of (ex)e-sigaret gebruiken, te screenen.	☐ Sterk (doe/ gebruik) ☒ Zwak (overweeg)	Overall bewijskracht ☐ H ☐ M ☐ L ☐ VL ☐ NG Range bewijskracht van alle uitkomstmaten ☐ H ☐ M ☐ L ☐ VL ☐ NG OF X voor de (sub)uitgangsvraag is geen systematische literatuur analyse uitgevoerd	☐ ROOD: vul tabel A in ☐ LICHT ROOD: vul tabel A in X ORANJE: gebruik tabel B ☐ LICHT GROEN: vul tabel A in ☐ GROEN: vul tabel A in
Raad dringend af om te roken en/of te vaperen of e-sigaretten te gebruiken omdat dit een zeer belangrijke risicofactor is voor het ontwikkelen van longcarcinoom. Hierbij is van belang dat er aanwijzingen zijn voor een multiplicatief effect van roken na eerdere radiotherapie.	☐ Sterk (doe/ gebruik) ☒ Zwak (overweeg)	Overall bewijskracht ☐ H ☐ M ☐ L ☐ VL ☐ NG Range bewijskracht van alle uitkomstmaten ☐ H ☐ M ☐ L ☐ VL ☐ NG OF X voor de (sub)uitgangsvraag is geen systematische literatuur analyse uitgevoerd	☐ ROOD: vul tabel A in ☐ LICHT ROOD: vul tabel A in X ORANJE: gebruik tabel B ☐ LICHT GROEN: vul tabel A in ☐ GROEN: vul tabel A in

Implementatietabel

Tabel A: (De-)Implementatietabel met impuls analyse

Aanbeveling – 1			
1. Wat was het onderliggende probleem om deze uitgangsvraag uit te werken?	☐ Ongewenste praktijkvariatie ☒ Nieuwe evidentie ☐ Anders Toelichting: [toelichting, beschrijf de huidige situatie indien mogelijk met onderbouwing/ getallen]		
2. Maak een inschatting over hoeveel patiënten het ongeveer gaat waar de aanbeveling betrekking op heeft?	X < 1000 ☐ < 5000 ☐ 5000-40.000 ☐ > 40.000		
3. Maakt de aanbeveling deel uit van een set van interventies voor hetzelfde probleem?	Ja: hoe verhoudt deze aanbeveling zich tot de andere aanbevelingen uit deze module/ richtlijn of uit andere richtlijnen(modules)? Dient hier rekening mee gehouden te worden bij de implementatie of kan dit worden gezien als een losstaande aanbeveling? Toelichting: [toelichting] X Nee: Momenteel wordt afgezien van longkankerscreening bij hoogrisico personen in de algemene bevolking; de Gezondheidsraad adviseert het ministerie van VWS verder uit te laten zoeken of een bevolkingsonderzoek wel voldoet aan de criteria voor een verantwoorde screening (uitspraak 31-03-2025). Vanwege het hogere risico op longkanker bij (ex-)rokers die ooit bestraald zijn op mediastinum/long waargenomen door o.a. Broadbent et al. en gesteund door de resultaten van de NELSON studie en NLST-trial adviseert de werkgroep screening en data verzameling bij deze populatie te blijven overwegen, ook na deze uitspraak. Geadviseerd wordt de screening op longkanker, tot een eventuele nieuwe uitspraak over longkanker screeningsmethoden, uit te voeren met dezelfde set interventies zoals beschreven in de NELSON-trial.		
4. Belemmeringen en kansen op verschillende niveaus voor landelijke toepassing van de aanbeveling:	Voorbeelden	Wat zijn mogelijke belemmerende factoren?	Wat zijn mogelijke bevorderende factoren?

g) Richtlijn/ klinisch traject (innovatie)	Voortschrijding/voortgang in de praktijk, haalbaarheid, geloofwaardigheid, toegankelijkheid, aantrekkelijkheid	kosten	Verbetering DFS longkanker Reeds overal technisch adequate screening mogelijk
h) Zorgverleners (artsen en verpleegkundigen)	Bewustzijn, kennis, houding, motivatie om te veranderen, gedragsroutines	Onbekendheid richtlijn	Via BETER- Hematon
i) Patiënt/ cliënt (naasten)	Kennis, vaardigheden, houding, compliance	Angst onbekende en medicalisering	Indien laag stadium grotere kans op beïnvloeding prognose
j) Sociale context	Mening van collega's, cultuur van het netwerk, samenwerking, leiderschap		
k) Organisatorische context	Organisatie van zorgprocessen, personeel, capaciteiten, middelen, structuren	Kosten en capaciteit	Gezien de weinige Rokers in dit patiënten cohort mi weinig belasting
l) Economische en politieke context	Financiële regelingen, regelgeving, beleid (vergoede zorg, betaaltitel)	Kosten? Problemen met verzekering; nog niet in DOT	
5. Welke personen/partijen zijn van belang bij het toepassen van de aanbeveling in de praktijk?	☐ Patiënt/ cliënt (naaste) ☐ Professional ☒ Beroepsvereniging ☒ Ziekenhuis(bestuurder) ☒ Zorgverzekeraars/ NZa ☒ Zorginstituut [duiding nodig] ZIE CRC module ☐ (graag aanvullen met alle relevante partijen, e.g., industrie)		
6. Wat zouden deze personen/ partijen moeten veranderen in hun gedrag of organisatie om de aanbeveling toe te passen?	Bewustwording Vergoeding in BETER-pakket		

7. Binnen welk tijdsbestek moet de aanbeveling zijn geïmplementeerd?	☒ < 1 jaar ☐ < 2 jaar ☐ < 3 jaar [toelichting]
8. Conclusie: is er extra aandacht nodig voor implementatie van de aanbeveling (anders dan publicatie van deze richtlijnmodule)?	☒ Ja* ☐ Nee Toelichting: [via BETER consortium en beter POLI'S TEVENS LONGARTSEN INLICHTEN VANWEGE VERDERE BEHANDELING BIJ POSDITIEVE NODULES OF ONZEKERE UITSLAGEN]

**Deze aanbeveling komt in aanmerking voor plaatsing op de Implementatie Agenda van het programma Zorg Evaluatie & Gepast Gebruik (ZE&GG). In het programma ZE&GG werken patiënten, zorgverleners, zorgaanbieders, zorgverzekeraars en overheid samen aan de bewezen beste zorg voor de patiënt. Daarmee is ZE&GG een programma van alle betrokken partijen in de Medisch Specialistische Zorg. FMS is één van deze betrokken partijen.*

De implementatieagenda van ZE&GG bevat onderwerpen over wat de bewezen beste zorg is en die in de dagelijkse zorgpraktijk geïmplementeerd zouden moeten worden. Zorgverzekeraars Nederland (ZN) en de Nederlandse Vereniging voor Ziekenhuizen (NVZ) hebben landelijke afspraken gemaakt over de implementatie van de onderwerpen van de implementatieagenda. Deze afspraken zijn onderdeel van de zorginkoopafspraken tussen zorgverzekeraars en zorgaanbieders.

Vanuit FMS worden sterke, goed onderbouwde aanbevelingen, getoetst op de behoefte aan een implementatie impuls aangedragen. Voor de beoordeling van onderwerpen uit richtlijnen wordt gekeken naar bovenstaande tabel voor een inschatting van de implementatie impuls. Met de ingevulde implementatietabel kunnen we vanuit FMS de andere HLA-MSZ partijen goed informeren om zo samen te beslissen of de aanbeveling daadwerkelijk op de implementatie agenda zal worden geplaatst.

Risk of Bias tables

Not applicable.

Table of excluded studies

5 Not applicable.

Zoekverantwoording

De zoekverantwoording van de richtlijn uit 2016 werd gebruikt:

10 Na analyse van de knelpunten door de werkgroepen zijn de uitgangsvragen voor de wetenschappelijke onderbouwing opgesteld. Hierbij werd gebruik gemaakt van de PICO-systematiek (PICO = patient problem or population, intervention, comparison (C), outcome(s)). Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht naar de wetenschappelijke vraagstelling met PICO:

P: 5-jaarsoverlevers van hodgkinlymfoom

15 **O1:** Risico op longcarcinoom ≥ 5 jaar na diagnose van hodgkinlymfoom: relatief risico (RR), standardized incidence ratio (SIR), cumulative (actuarial estimated) risk, absolute excess risk (AER)

O2: Risicofactoren voor longcarcinoom ≥ 5 jaar na diagnose van hodgkinlymfoom

Studiedesign: cohort studies, case-control studies

20

Module 8.8.2 – Screeningsmodaliteiten longcarcinoom

Uitgangsvraag

25 Op welke wijze zouden risicogroepen van 5-jaarsoverlevers van hodgkinlymfoom en diffuus grootcellig B-cellymfoom gescreend moeten worden voor longcarcinoom?

Introduction

30 Hodgkin lymphoma (HL) is a type of lymph node cancer, diagnosed annually in approximately 400 new patients in the Netherlands (IKNL, 2024). Hodgkin lymphoma occurs primarily during adolescence and young adulthood. Patients who are cured generally have an excellent life expectancy. Nowadays, the majority of HL patients are cured with combinations of chemotherapy and/or radiotherapy. However, the life expectancy and quality of life of survivors are negatively impacted by late effects of these treatment (radiotherapy, alkylating chemotherapy), such as lung cancer or mesothelioma (Dong, 2001; Dores, 2002; Foss
35 Abrahamsen, 2002; Van Leeuwen, 1994; Munker, 1999; Omer, 2012; Swerdlow, 2000; Ng, 2002; Schaapveld, 2015; Hodgson, 2007; de Vries, 2021). The harmful side effects that arise as a result of treatment for HL and DLBCL often appear only in the long term (8-10 years) (Hodgson, 2007), although the higher risk of developing lung cancer becomes apparent earlier (5-9 years after the first treatment). In the Netherlands, survivors of Hodgkin lymphoma and
40 diffuse large B-cell lymphoma are not routinely screened for lung cancer: the 2016 BETER guideline did not recommend lung cancer screening for these patients, due to lack of evidence that lung cancer screening would improve mortality and morbidity. In recent years, treatment and survival for patients with HL and diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) has significantly improved.

45

Two large trials showed a reduction in lung cancer related mortality after screening with LDCT in smokers/former smokers in the general population (Aberle, 2011; De Koning, 2020). By early detection of asymptomatic early-stage lung cancers the rates of surgical resection and treatment with curative intent increased.

50

In addition, a recent pilot study has been published (Broadbent, 2022; Broadbent, 2024), providing new insights into screening for lung cancer in Hodgkin survivors. The most important

reason to screen survivors of lymphoma would be the improvement of detecting and treating lung cancer at an early stage. This early detection provides more treatment options and could enhance long-term survival. This guideline module will explore the optimal screening methods, intervals, and age to initiate screening.

Search and select

A systematic review of the literature was performed to answer the following question(s):
What is the diagnostic accuracy and what are the clinical outcomes of screening for lung cancer (low dose CT scan, X-thorax or PET-CT) compared to no screening among 5-year survivors of Hodgkin’s lymphoma or diffuse large B-cell lymphoma?

Table 1. PICO

Patients	Patients with Hodgkin lymphoma and large cell B-lymphoma who have been treated with radiotherapy above the diaphragm? and/or alkylating chemotherapy (5-year survivors)
Index test / diagnostic trajectory A	Low dose CT scan or X-thorax or PET-CT
Comparator test / diagnostic trajectory B	No screening
Reference standard	Not applicable
Outcomes	Costs, feasibility, survival, quality of life, adverse effects of screening, number needed to screen, stages of lung cancer
Other selection criteria	Study design: systematic reviews and randomized controlled trials, diagnostic accuracy studies.

Relevant outcome measures

The guideline development group considered survival, number needed to screen, costs, and adverse effects of screening as critical outcome measures for decision making; and feasibility, quality of life, and stages of lung cancer as important outcomes.

A priori, the working group did not define the outcome measures listed above but used the definitions used in the studies.

Search and select (Methods)

During the current update of the guideline, the guideline panel performed an explorative literature search to find out whether new studies were available. The summary of literature was updated with more recent data where possible.

The databases Medline (via OVID) and Embase (via Embase.com) were searched with relevant search terms from 2013 until August 23rd, 2024. The detailed search strategy is depicted under the tab Methods. The systematic literature search resulted in 220 hits. Studies were selected based on the following criteria: included patients with Hodgkin lymphoma or large cell B-lymphoma, patients had a low dose CT scan or X-thorax or PET-CT scan, and at least one of the outcomes of interest were reported.

Seventeen studies were initially selected based on title and abstract screening. After reading the full text, all 17 studies were excluded (see the table with reasons for exclusion under the tab Methods), and no studies were included.

Results

No studies were included in the literature analysis, as they did not meet the selection criteria.

Summary of literature

Description of studies

- 5 From the search results, no new studies met the inclusion criteria. However, there are currently three methods for detecting lung cancer: chest X-ray, low-dose CT scan (LDCT), and PET-CT scan. The benefit of lung cancer screening with LDCT in the high-risk (ever-) smoking population is well described.
- 10 Two large trials showed a reduction in lung cancer related mortality after screening with LDCT in smokers/former smokers in the general population (Aberle, 2011; De Koning, 2020). By early detection of asymptomatic early-stage lung cancers the rates of surgical resection and treatment with curative intent increased.
- 15 The National Lung screening Trial (NLST) (Aberle, 2011) compared screening with a LDCT and chest X—rays. The participants were between 55-74 years old, were heavy smokers or former smokers, with a smoking history of at least 30 pack-years. After 6 years a 20% reduction in lung cancer related mortality was found in the LDCT group. In the ‘Nederlands-Leuvens Longkanker Screenings Onderzoek’ (NELSON trial) (De Koning, 2020), participants underwent
- 20 LDCT scans every 1.5 years. The participants had to be between 50 and 75 years old; were smokers of former smokers who had quit smoking less than 10 years ago. Smokers needed to have smoked least 16 cigarettes a day for at least 26 years or 11 cigarettes a day for at least 31 years; thus ≥ 20 packyears. At 10-years of follow-up a lung cancer mortality rate reduction of 26% for high-risk men and up to 61% for high-risk women was shown. Another important
- 25 fact showed in the trial was a 50% diagnosis of early stage (Ia-II) lung cancer after LDCT screening, compared to 70% stage II/IV screening in de control arm without any screening.
- In a large meta-analysis (Huang, 2019), LDCT seemed to be superior to screening by chest-X-rays and no screening. Therefore, screening for lung cancer should be done by a Low-dose CT,
- 30 while a PET-CT has a negative cost benefit balance.
- Implementing lung cancer screening programs for high-risk (ever)-smokers, including the persons, who combine cigarette smoking with using and e- cigarette and vaping (Bittoni, 2024), has been deemed to have a health economic benefit (Criss, 2019; Behar Harpaz, 2023; Treskova, 2017). The only published cost-effectiveness analysis of lung cancer screening for
- 35 HL survivors was performed in 2014 in the United States (Wattson, 2014). This study suggested that screening may only be cost-effective for smokers. A country-specific updated analysis would be required to understand the economic impact of lung cancer screening for this group in the contemporary era.
- 40
- The optimal frequency of lung cancer screening in high-risk (ever)-smokers (including combination with e- cigarette and vaping) in the general population has not yet been established and work is ongoing. The frequency of screening for HL / DLBCL who were treated with supradiaphragmatic irradiation and procarbazine-containing chemotherapy would
- 45 ideally be determined by a personalized lung cancer risk assessment, taking into account the relevant risk factors.

Results

- No new studies fulfilled the selection criteria for the guideline update.
- 50

Summary of Findings

No new studies fulfilled the selection criteria (see table 2) for the guideline update.

Table 2. Summary of findings for new studies

Outcome	Study results and measurements	Absolute effect estimates		Certainty of the Evidence (Quality of evidence)	Conclusions
		No screening	Low dose CT scan or X-thorax or PET-CT		
Costs	No studies were included	No studies were included		No GRADE (no evidence was found)	No evidence was found regarding the effect of screening vs. no screening for lung cancer on the costs in patients surviving Hodgkin lymphoma or DLBCL after treatment with radiotherapy and/or alkylating chemotherapy.
Feasibility	No studies were included	No studies were included		No GRADE (no evidence was found)	No evidence was found regarding the effect of screening vs. no screening for lung cancer on the feasibility in patients surviving Hodgkin lymphoma or DLBCL after treatment with radiotherapy and/or alkylating chemotherapy.
Survival	No studies were included	No studies were included		No GRADE (no evidence was found)	No evidence was found regarding the effect of screening vs. no screening for lung cancer on the survival in patients surviving Hodgkin lymphoma or DLBCL after treatment with radiotherapy and/or alkylating chemotherapy.
Quality of life	No studies were included	No studies were included		No GRADE (no evidence was found)	No evidence was found regarding the effect of screening vs. no screening for lung cancer on the quality of life in patients surviving Hodgkin lymphoma or DLBCL after treatment with radiotherapy and/or alkylating chemotherapy.
Adverse effects of screening	No studies were included	No studies were included		No GRADE (no evidence was found)	No evidence was found regarding the effect of screening vs. no screening for lung cancer on the adverse effects of screening in patients surviving Hodgkin lymphoma or DLBCL after treatment with radiotherapy and/or alkylating chemotherapy.

Number needed to screen	No studies were included	No studies were included	No GRADE (no evidence was found)	No evidence was found regarding the effect of screening vs. no screening for lung cancer on the number needed to screen in patients surviving Hodgkin lymphoma or DLBCL after treatment with radiotherapy and/or alkylating chemotherapy.
Stages of lung cancer	No studies were included	No studies were included	No GRADE (no evidence was found)	No evidence was found regarding the effect of screening vs. no screening for lung cancer on the stages of lung cancer in patients surviving Hodgkin lymphoma or DLBCL after treatment with radiotherapy and/or alkylating chemotherapy.

Overwegingen – van bewijs naar aanbeveling

Er kon geen nieuwe, aanvullende literatuur worden geselecteerd die relevant bleek te zijn volgens de selectiecriteria. Hierdoor zijn er vanuit de wetenschappelijke literatuur geen concrete literatuurconclusies te trekken om de in deze richtlijnmodule gestelde vraag te beantwoorden specifiek voor longkanker screening bij patiënten die hodgkinlymfoom of diffuus grootcellig B-cellymfoom (DLBCL) overleven na behandeling met radiotherapie en/of chemotherapie.

5

10

In Nederland is er op dit moment (nog) geen landelijk screeningsprogramma; wel doet men op dit moment onderzoek naar de meest optimale frequentie van het verrichten van een low dose CT-scan; éénmaal per jaar of éénmaal per 2 jaar. In de richtlijn [Niet kleincellig longcarcinoom \(NSLC\) \(NVALT\)](#) wordt wel al in de aanbeveling geadviseerd om screening in hoog-risico groepen uit te voeren door centra die beschikken over een low-dose CT en specifieke software en waar ook kennis en competentie met betrekking tot screening aanwezig is.

15

20

In de Verenigde Staten beveelt de United States Preventive Services Task Force (USPSTF) bij de algemene bevolking een jaarlijkse screening aan met een low-dose CT voor mensen in de leeftijdscategorie 50 - 80 jaar met een rookgeschiedenis van 20 pack-years en die momenteel roken of in de afgelopen 15 jaar zijn gestopt met roken (Moyer, 2014; US Preventive Services Task Force, 2021). De longkanker screening dient te worden gestopt als een persoon 15 jaar niet heeft gerookt. Tevens dienen de te screenen personen in een redelijke fysieke conditie te zijn zodat een curatieve operatie kan worden uitgevoerd indien er sprake is van een operabel longcarcinoom.

25

De Nederlandse Gezondheidsraad ziet tot op heden af van het invoeren van een landelijk longkankerscreeningsprogramma voor (ex-)rokers, in tegenstelling tot omliggende westerse landen.

30

De hoog-risico groepen op longkanker uit de reguliere populatie bestaan hier uit rokers en intensieve ex-rokers (≥ 20 -30 packyears, leeftijd > 55 jaar), maar gezien het toenemende gebruik van de e-sigaretten en vapes, en een toegenomen risico op longkanker bij de

combinatie van deze 2 met roken, kan mogelijk overwogen worden deze groep mee te nemen in toekomstige screening (Bittoni, 2024; American Cancer Society, nd).

Balans tussen gewenste en ongewenste effecten

5 Het voordeel van longkankerscreening bij de hoog-risico-ooit-rokende populatie is goed beschreven; vroege detectie van asymptomatische longkankers verhoogd het percentage St I-II tumoren; het aantal chirurgische resecties en daardoor in opzet curatieve behandelingen wordt hierdoor verhoogd, wat leidt tot een verbeterde longkanker specifieke overleving. (NELSON en NLST)

10

Longkanker screening kent echter nadelen; het is een voor de lange termijn overlever een stralen-belastend onderzoek (Aberle, 2011; De Koning, 2020). Tevens de kans op het krijgen van een vals-positieve uitslag en de bijkomende onzekerheid, indien bij een aspecifieke nodus aanvullend onderzoek is vereist. Er bestaat altijd een kans bij het verrichten van extra beeldvorming dat er andere bevindingen worden gevonden, waardoor nadere analyse vereist is; ook dit kan angst, onzekerheid, toename aan ziekenhuisbezoeken en tijdsdruk veroorzaken, alsmede interfereren in het dagelijks leven.

15

Daarnaast is de prognose van een secundair longcarcinoom na behandeling voor een lymfoom slechter dan een primair longcarcinoom met een mediane overleving van minder dan 1 jaar (De Bruin, 2008; Das, 2005; Laurie, 2002; Lin, 2023; Van Leeuwen, 1994; Milano, 2011; Ng, 2002; Travis, 2002). Dit komt enerzijds door mogelijke moleculaire veranderingen in de tumor tgv deze eerdere therapie, anderzijds zijn de behandelopties beperkt door de eerdere therapie en het feit dat in 80% van de gevallen een secundair longcarcinoom in het eerder bestraalde doelgebied, of op de grens, ontstaat. Hierdoor is het op dit moment nog de vraag of er bij deze populatie lange termijn overlevers HL en DLBCL door screening een overlevingswinst zal plaatsvinden. Bij asymptomatische lange termijn overlevers van een lymfoom, die niet behandeld kunnen worden voor een door screening gedetecteerd long carcinoom, kan dit een niet wenselijke lange periode betreffen van het besef een niet curatieve maligniteit te hebben, gepaard gaande met zorgen.

25

30

Het risico op het ontwikkelen van een maligniteit als gevolg van straling van een of meer LDCT-scans is minimaal.

35 In de NELSON-trial (De Koning, 2020) een grootschalig onderzoek naar vroegtijdige detectie van longkanker, was het gemiddelde vals-positieve percentage per screeningronde ongeveer 10,4%; ongeveer 1,9% tot 6,7% van de gevonden longklier nodules werden opgevolgd met een biopsie. Dit percentage varieerde afhankelijk van de screeningsronde en de grootte van de nodules. De studies van Broadbent (2022, 2024) in Engeland in overlevers van HL worden voordelen gezien van screening middels LDCT op longkanker in risicogroepen.

40

De impact van het ondergaan van longkankerscreening kan derhalve zeker invloed hebben op gezondheidsgerelateerde angst en kwaliteit van leven. Het blijft belangrijk bovenstaande goed met patiënten en hun naasten te bespreken, alvorens de beslissing tot long screening te nemen

45

Kwaliteit van bewijs

Er zijn geen studies geïncludeerd, daarom kan de kwaliteit van het bewijs niet worden gegradeerd.

50

Waarden en voorkeuren van patiënten (en eventueel hun naasten/verzorgers)

Het lijkt van groot belang te zijn om bij de indicatie tot het maken van LDCT met patiënt uitgebreid de voor – en nadelen te bespreken:

- emotionele belasting en onzekerheid
- 5 • kans op een vals positieve uitslag en kans dat nadere diagnostiek middels een herhaalde LDCT danwel eventueel biopsie noodzakelijk is.
- kans dat er geen mogelijkheid is tot optimale behandeling van het laag-risico stadium longcarcinoom vanwege de eerdere behandeling van het lymfoom door middel van radiotherapie en/of chemotherapie
- 10 • Nevenbevindingen die aanvullend onderzoek vereisen

Kostenaspecten

- In 2014 is door Wattson (Watson, 2014) onderzocht wat de kosteneffectiviteit van jaarlijkse screening met low-dose CT is ten opzichte van geen screening bij overlevers van
- 15 hodgkinlymfoom. Voor screening werd low-dose CT, CT met contrast, of PET/CT in het model gebruikt. De auteurs rapporteerden dat het model liet zien dat, met een willingness-to-pay drempelwaarde van \$50,000 per quality-adjusted life-years (QALY), screening kosteneffectief was voor alle rokers in het model wanneer er op de optimale starttijd begonnen werd met
- 20 screenen (met uitzondering van de patiënt die op 25-jarige leeftijd met 'involved-field' radiotherapie werd behandeld). De auteurs rapporteerden dat de optimale starttijd van screening varieerde tussen 6 en 15 jaar post-hodgkinlymfoom voor rokers, afhankelijk van leeftijd (25 of 35 jaar), geslacht (man of vrouw) en type radiotherapie (mantel 35Gy of IFRT 20Gy). De optimale starttijd was het aantal jaar na behandeling waarvoor het hoogste aantal QALYs werd gevonden. Screening bleek niet kosteneffectief te zijn bij niet-rokers in het model.
- 25 De parameter schattingen in het model lijken veelal gebaseerd te zijn op data uit gepubliceerde literatuur. De kostenschattingen zijn weergegeven in Amerikaanse Dollars en stammen uit 2013. Het is niet direct duidelijk of de parameter schattingen en de gebruikte Amerikaanse kosten uit 2013 overdraagbaar zijn naar de huidige Nederlandse context. Het is daardoor onbekend of een jaarlijkse screening ten opzichte van geen screening
- 30 kosteneffectief zou kunnen zijn voor de Nederlandse situatie.

- Recentere data in de NELSON studie en de National Lung Screening Trail (NLST) tonen incrementale cost-effectiveness ratio (ICER) € 5.169 per QALY voor de NELSON en een ICER van € 17.119 per QALY voor de NLST-simulatie (Ten Berge, 2024). De screeningkosten hadden een
- 35 grote impact op de kosteneffectiviteit. De meest invloedrijke parameter was de CT-scan kosten. Kostenverlaging voor CT van € 201 naar € 101 per scan zou de ICER verlagen tot € 2.335 met behulp van NELSON-criteria. Bovendien zou LCS 15.115 en 12.611 vroegtijdige sterfgevallen door longkanker kunnen voorkomen, vergezeld van 1,66 en 1,31 gewonnen QALY's per longkanker geval voor respectievelijk de NELSON- en NLST-simulaties.
- 40 Conclusie van deze analyse was dat LCS in Nederland voor beide simulaties als kosteneffectief geschat bij een bereidheidstrempel van € 20.000 per QALY. Met behulp van de NELSON-criteria hoefde er minder dan € 5.500 per QALY te worden uitgegeven. Door de kosten per CT-onderzoek te verlagen, zou dit bedrag nog verder dalen.

Gelijkheid ((health) equity/equitable)

De interventie leidt niet tot een verandering in gezondheidsgelijkheid.

Aanvaardbaarheid:

Ethische aanvaardbaarheid

- 50 De interventie lijkt aanvaardbaar voor de betrokkenen. Er zijn geen ethische bezwaren.

Duurzaamheid

Bij de interventie en controle spelen duurzaamheidsaspecten geen rol.

Haalbaarheid

- 5 De interventie lijkt haalbaar. De interventie is over het algemeen in Nederland reeds zeer uitgebreid wetenschappelijk onderzocht in de NELSON studie (De Koning, 2020; Ten Berge 2024) met als doel dat de interventie in de algemene bevolking standaardzorg wordt in de praktijk. De richtlijn [Niet kleincellig longcarcinoom](#) benoemt het volgende: “longcarcinoom screening wordt geadviseerd bij hoog-risico groepen, door centra die beschikken over een low-dose CT en specifieke software. Daarnaast moeten er kennis en competenties voor screening aanwezig zijn. Dit screeningsprogramma is nog niet in Nederland gestart”
- 10

Aanbevelingen

Aanbeveling-1

- 15 Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de interventies
- Een vroege detectie van asymptomatische longkankers verhoogt de kans om, in opzet curatieve behandelingen voor longkanker, zoals chirurgie/stereotactische radiotherapie te geven. Dit leidt tot een verbeterde longkanker-specifieke overleving. Het is de vraag of dit ook bij de lange termijn overlevers na behandeling voor HL/DLBCL geldt. Er is een kans dat
- 20 optimale behandelingen niet mogelijk zijn door de behandelvoorgeschiedenis. Rokende patiënten worden zeer dringend afgeraden te roken (incl. vaperen en e-sigaret) in verband met het verhoogde risico op longkanker. Bij screening kan men te maken krijgen met een vals-positieve uitslag, noodzakelijk aanvullend onderzoek en toevalsbevindingen. Dit kan angst, onzekerheid, meer ziekenhuisbezoeken en tijdsdruk met zich meebrengen. Screening met
- 25 LDCT geeft een stralingsbelasting, al is het risico op het ontwikkelen van een maligniteit als gevolg van één of meer LDCT-scans minimaal.

Eindoordeel:

Overweeg (ex-)rokers, die behandeld zijn voor HL of DLBCL middels thoracale bestraling, al dan niet gecombineerd met alkyliserende chemotherapie te screenen met een LD-CT na 5 jaar, 1 x per 2 jaar.

Bespreek de voor- en nadelen van screening goed met patiënten alvorens tot het besluit te komen dit advies uit te voeren.

30

Kennisvragen

- Tijdens de ontwikkeling van deze module is gebleken dat er binnen deze module nog te weinig bewijs is voor de onderbouwing van de aanbeveling en dus kennisvragen bestaan. De werkgroep meent dat (vervolg)onderzoek wenselijk is om in de toekomst een duidelijker
- 35 antwoord te kunnen geven op vragen uit de praktijk. Zie óók de kennisvragen in de richtlijnmodule over de indicatie voor screening op longcarcinoom ([hyperlink](#)).

I Kennisvraag:

- Wat is de diagnostische waarde en wat zijn de klinische uitkomsten, waaronder de longkanker mortaliteit, van de LD-CT 1x 2 jaar, bij (voormalige) rokers die eerder zijn behandeld thoracale radiotherapie, al dan niet met alkyliserende chemotherapie.
- 40

Toelichting:

- Er is tot nu toe nog onvoldoende tot geen (direct) bewijs om vanuit de wetenschappelijke literatuur een antwoord met acceptabele zekerheid te kunnen formuleren op de kennisvraag.
- 45

II Kennisvraag

Hoe vaak dient een LD-CT gemaakt te worden?

5 Toelichting:

Er is gebrek aan prospectief bewijs wat de meest ideale frequentie is wat betreft longkanker screening; 1 jaar-1.5 jaar-2 jaar. Er is op dit moment een lopende trial die deze specifieke vraag probeert te beantwoorden.

10 III Kennisvraag

Tot wanneer dient de longscreening gehandhaafd te blijven? Is er een termijn te noemen, wat betreft het aantal jaar dat iemand gestopt is met roken, waardoor de longscreening vervalt (in huidige populatie 10-15jaar)

15 Toelichting:

Er is tot nu toe geen (direct) bewijs om vanuit de wetenschappelijke literatuur een antwoord met acceptabele zekerheid te kunnen formuleren op de kennisvraag.

20 De longkanker incidentie na lymfoombehandeling middels thoracale radiotherapie al dan niet met alkyliserende chemotherapie blijft stijgen met de leeftijd en kan ook ontstaan na 25-40 jaar; onafhankelijk of iemand rookt. Dit risico zal levenslang aanwezig blijven, ondanks dat dit wellicht wel zal dalen door te stoppen met roken.

25 Lange termijn overlevers, die >15 jaar gestopt zijn met roken zullen waarschijnlijk nooit het lage absolute risico op longkanker in de algemene bevolking halen, waardoor zij ooit uitgesloten worden van longkanker-screening. Het gevoel is dan ook dat je bij de groep lange termijn overlevers het aantal stopjaren niet mee moet nemen.

30 In de Nelson en NSCLT trial werd een de maximale leeftijd van screening van 73 jaar aangehouden. Mogelijk kun je hieruit concluderen dat je ongeacht het aantal stop jaren of eerdere behandeling vanwege HL/DLBCL, mogelijk tot een maximale leeftijd van 73 jaar zou moeten screenen. Het ondergaan van een uitgebreide curatieve operatie wordt met de leeftijd namelijk steeds risicovoller, gezien de aanwezige vaak leeftijdsgerelateerde comorbiditeit.

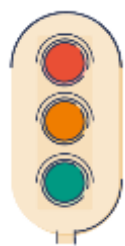
Verkeerslicht en (de-)implementatietabel

Toelichting

Met het verkeerslicht worden aanbevelingen gecategoriseerd op basis van formulering en bewijskracht. Als eindproduct wordt bij richtlijnmodules met een sterk geformuleerde en voldoende onderbouwde aanbeveling een implementatietabel opgeleverd. Hierin wordt onder andere opgenomen:

- Een beschrijving van het knelpunt om de module uit te werken of herzien;
- De te verwachten belemmerende en bevorderende factoren voor implementatie;
- Welke partijen van belang zijn bij toepassen van de aanbeveling in de praktijk;
- Een inschatting van de implementatietermijn.

Verkeerslichtanalyse



- **ROOD** = sterk geformuleerde aanbeveling om iets niet te doen, met een GRADE high of moderate
- **ORANJE** = zwak geformuleerde aanbeveling; mogelijk kennishiaat
- **GROEN** = sterk geformuleerde aanbeveling om iets wel te doen, met een GRADE high of moderate
- **LICHT ROOD** of **LICHT GROEN** = sterk geformuleerde aanbevelingen met een GRADE low, very low of geen GRADE (*modules waarin geen studies geïnccludeerd konden worden in de literatuursamenvatting of waarin geen literatuursamenvatting werd geschreven zoals modules waarin organisatie van zorg wordt beschreven*)

(Sub)aanbeveling	Sterkte van de aanbeveling	Bewijskracht per uitkomstmaat	Verkeerslicht per (sub)aanbeveling
Aanbeveling 1: Zie af van screening op longkanker bij niet-rokers, ongeacht de mean long dosis.	X Sterk (doe/ gebruik) ☐ Zwak (overweeg)	Overall bewijskracht ☐ H ☐ M ☐ L ☐ VL ☒ X NG Range bewijskracht van alle uitkomstmaten ☐ H ☐ M ☐ L ☐ VL ☒ X NG OF ☐ voor de (sub)uitgangsvraag is geen systematische literatuur analyse uitgevoerd	☐ ROOD : vul tabel A in X LICHT ROOD : vul tabel A in ☐ ORANJE : gebruik tabel B ☐ LICHT GROEN : vul tabel A in ☐ GROEN : vul tabel A in
Aanbeveling 2: Overweeg met name bij (ex) rokers, die behandeld zijn voor HL of DLBCL middels thoracale bestraling, al dan niet gecombineerd met alkyliserende chemotherapie en die naast het (ex)roken ook (ex) vaperen of (ex)e-	☐ Sterk (doe/ gebruik) X Zwak (overweeg)	Overall bewijskracht ☐ H ☐ M ☐ L ☐ VL ☒ X NG Range bewijskracht van alle uitkomstmaten ☐ H ☐ M ☐ L ☐ VL ☒ X NG OF	☐ ROOD : vul tabel A in ☐ LICHT ROOD : vul tabel A in X ORANJE : gebruik tabel B ☐ LICHT GROEN : vul tabel A in

sigaret gebruiken, te screenen met een LD-CT na 5 jaar, 1 x per 2 jaar		☐ voor de (sub)uitgangsvraag is geen systematische literatuur analyse uitgevoerd	☐ GROEN: vul tabel A in
Aanbeveling 3: Er zijn (nog) te weinig aanwijzingen om mensen, die alleen vaperen of een e-sigaret gebruiken, na thoracale bestraling, te screenen. Aanbeveling 3b: Raad dringend af om te roken en/of te vaperen of e-sigaretten te gebruiken omdat dit een zeer belangrijke risicofactor is voor het ontwikkelen van longcarcinoom. Hierbij is van belang dat er aanwijzingen zijn voor een multiplicatief effect van roken na eerdere radiotherapie. Aanbeveling 3c: Bespreek de voor- en nadelen van screening goed met patiënten alvorens tot het besluit te komen dit advies uit te voeren.	☐ Sterk (doe/ gebruik) ☒ Zwak (overweeg)	Overall bewijskracht ☐ H ☐ M ☐ L ☐ VL ☒ X NG Range bewijskracht van alle uitkomstmaten ☐ H ☐ M ☐ L ☐ VL ☒ X NG OF ☐ voor de (sub)uitgangsvraag is geen systematische literatuur analyse uitgevoerd	☐ ROOD: vul tabel A in ☐ LICHT ROOD: vul tabel A in ☒ ORANJE: gebruik tabel B ☐ LICHT GROEN: vul tabel A in ☐ GROEN: vul tabel A in

Implementatietabel

Tabel A: (De-)Implementatietabel met impuls analyse

Aanbeveling – 1	
1. Wat was het onderliggende probleem om deze uitgangsvraag uit te werken?	☐ Ongewenste praktijkvariatie X Nieuwe evidentie ☐ Anders Toelichting: [toelichting, beschrijf de huidige situatie indien mogelijk met onderbouwing/ getallen]
2. Maak een inschatting over hoeveel patiënten het ongeveer gaat waar de aanbeveling betrekking op heeft?	X < 1000 ☐ < 5000 ☐ 5000-40.000 ☐ > 40.000
3. Maakt de aanbeveling deel uit van een set van interventies voor hetzelfde probleem?	☐ Ja: hoe verhoudt deze aanbeveling zich tot de andere aanbevelingen uit deze module/ richtlijn of uit andere richtlijnen(modules)? Dient hier rekening mee gehouden te worden bij de implementatie of kan dit worden gezien als een losstaande aanbeveling? Toelichting: [toelichting] X Nee: Momenteel wordt afgezien van longkankerscreening bij hoogrisico personen in de algemene bevolking; de Gezondheidsraad adviseert het ministerie van VWS verder uit te laten zoeken of een bevolkingsonderzoek wel voldoet aan de criteria voor een verantwoorde screening (uitspraak 31-03-2025). Vanwege het hogere risico op longkanker bij (ex-)rokers die ooit bestraald zijn op mediastinum/long waargenomen door o.a. Broadbent et al. en gesteund door de resultaten van de NELSON studie en NLST-trial adviseert de werkgroep screening en data verzameling bij deze populatie te blijven overwegen, ook na deze uitspraak. Geadviseerd wordt de screening op longkanker, tot een eventuele nieuwe uitspraak over longkanker screeningsmethoden, uit te voeren met dezelfde set interventies zoals beschreven in de NELSON-trial.

4. Belemmeringen en kansen op verschillende niveaus voor landelijke toepassing van de aanbeveling:	<i>Voorbeelden</i>	Wat zijn mogelijke belemmerende factoren?	Wat zijn mogelijke bevorderende factoren?
a) Richtlijn/ klinisch traject (innovatie)	<i>Voortschrijding/voortgang in de praktijk, haalbaarheid, geloofwaardigheid, toegankelijkheid, aantrekkelijkheid</i>		
b) Zorgverleners (artsen en verpleegkundigen)	<i>Bewustzijn, kennis, houding, motivatie om te veranderen, gedragsroutines</i>		
c) Patiënt/ cliënt (naasten)	<i>Kennis, vaardigheden, houding, compliance</i>		
d) Sociale context	<i>Mening van collega's, cultuur van het netwerk, samenwerking, leiderschap</i>		
e) Organisatorische context	<i>Organisatie van zorgprocessen, personeel, capaciteiten, middelen, structuren</i>		
f) Economische en politieke context	<i>Financiële regelingen, regelgeving, beleid (vergoede zorg, betaaltitel)</i>		

5. Welke personen/partijen zijn van belang bij het toepassen van de aanbeveling in de praktijk?	☐ Patiënt/ cliënt (naaste) ☒ Professional ☒ Beroepsvereniging ☒ Ziekenhuis(bestuurder) ☒ Zorgverzekeraars/ NZa ☐ Zorginstituut [duiding nodig] ☐ (graag aanvullen met alle relevante partijen, e.g., industrie)
6. Wat zouden deze personen/ partijen moeten veranderen in hun gedrag of organisatie om de aanbeveling toe te passen?	[toelichting]
7. Binnen welk tijdsbestek moet de aanbeveling zijn geïmplementeerd?	☐ < 1 jaar ☐ < 2 jaar ☐ < 3 jaar [toelichting]
8. Conclusie: is er extra aandacht nodig voor implementatie van de aanbeveling (anders dan publicatie van deze richtlijnmodule)?	☐ Ja* ☐ Nee Toelichting: [toelichting]

**Deze aanbeveling komt in aanmerking voor plaatsing op de Implementatie Agenda van het programma Zorg Evaluatie & Gepast Gebruik (ZE&GG). In het programma ZE&GG werken patiënten, zorgverleners, zorgaanbieders, zorgverzekeraars en overheid samen aan de bewezen beste zorg voor de patiënt. Daarmee is ZE&GG een programma van alle betrokken partijen in de Medisch Specialistische Zorg. FMS is één van deze betrokken partijen.*

- 5 *De implementatieagenda van ZE&GG bevat onderwerpen over wat de bewezen beste zorg is en die in de dagelijkse zorgpraktijk geïmplementeerd zouden moeten worden. Zorgverzekeraars Nederland (ZN) en de Nederlandse Vereniging voor Ziekenhuizen (NVZ) hebben landelijke afspraken gemaakt over de implementatie van de onderwerpen van de implementatieagenda. Deze afspraken zijn onderdeel van de zorginkoopafspraken tussen zorgverzekeraars en zorgaanbieders.*

Vanuit FMS worden sterke, goed onderbouwde aanbevelingen, getoetst op de behoefte aan een implementatie impuls aangedragen. Voor de beoordeling van onderwerpen uit richtlijnen wordt gekeken naar bovenstaande tabel voor een inschatting van de implementatie impuls. Met de ingevulde implementatietabel kunnen we vanuit FMS de andere HLA-MSZ partijen goed informeren om zo samen te beslissen of de aanbeveling daadwerkelijk op de implementatie agenda zal worden geplaatst.

5

Literatuur

- Aberle DR, Adams AM, Berg CD, Black WC, Clapp JD, Fagerstrom RM, Gareen IF, Gatsonis C, Marcus PM, Sicks JD. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N Engl J Med*. 2011 Aug 4;365(5):395-409. doi: 10.1056/NEJMoa1102873. Epub 2011 Jun 29. PMID: 21714641; PMCID: PMC4356534.
- 5 American Cancer Society. E-cigarettes and Vaping. Available from <https://www.cancer.org/cancer/risk-prevention/tobacco/e-cigarettes-vaping.html>. Accessed on: 27 January 2025.
- Behar Harpaz S, Weber MF, Wade S, Ngo PJ, Vaneckova P, Sarich PEA, Cressman S, Tammemagi MC, Fong K, Marshall H, McWilliams A, Zalcborg JR, Caruana M, Canfell K. Updated cost-effectiveness analysis of lung cancer screening for Australia, capturing differences in the health economic impact of NELSON and NLST outcomes. *Br J Cancer*. 2023 Jan;128(1):91-101. doi: 10.1038/s41416-022-02026-8. Epub 2022 Nov 3. PMID: 36323879; PMCID: PMC9814515.
- 10 Bittoni MA, Carbone DP, Harris RE. Vaping, Smoking and Lung Cancer Risk. *J Oncol Res Ther*. 2024;9(3):10229. doi: 10.29011/2574-710x.10229. Epub 2024 Jul 4. PMID: 39210964; PMCID: PMC11361252.
- 15 Broadbent R, Crosbie P, Armitage CJ, Taylor B, Tenant S, Mercer J, Radford J, Linton K. Pilot study of lung cancer screening for survivors of Hodgkin lymphoma. *Haematologica*. 2024 Oct 1;109(10):3305-3313. doi: 10.3324/haematol.2023.283287. PMID: 37981893; PMCID: PMC11443364.
- 20 Broadbent RS. Lung cancer screening for survivors of Hodgkin lymphoma [Doctoral thesis], 2022, available from: https://pure.manchester.ac.uk/ws/portalfiles/portal/261216158/FULL_TEXT.PDF
- 25 Criss SD, de Koning HJ, Plevritis SK, Meza R, Kong CY. Cost-Effectiveness Analysis of Lung Cancer Screening in the United States. *Ann Intern Med*. 2020 May 19;172(10):706-707. doi: 10.7326/L20-0072. PMID: 32422089.
- Das P, Ng AK, Stevenson MA, Mauch PM. Clinical course of thoracic cancers in Hodgkin's disease survivors. *Ann Oncol*. 2005 May;16(5):793-7. doi: 10.1093/annonc/mdi155. Epub 2005 Mar 31. PMID: 15802277.
- 30 De Bruin ML, Burgers JA, Baas P, van 't Veer MB, Noordijk EM, Louwman MW, Zijlstra JM, van den Berg H, Aleman BM, van Leeuwen FE. Malignant mesothelioma after radiation treatment for Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2009 Apr 16;113(16):3679-81. doi: 10.1182/blood-2008-10-184705. Epub 2009 Feb 20. PMID: 19234144.
- 35 de Koning HJ, van der Aalst CM, de Jong PA, Scholten ET, Nackaerts K, Heuvelmans MA, Lammers JJ, Weenink C, Yousaf-Khan U, Horeweg N, van 't Westeinde S, Prokop M, Mali WP, Mohamed Hoesein FAA, van Ooijen PMA, Aerts JGJV, den Bakker MA, Thunnissen E, Verschakelen J, Vliegenthart R, Walter JE, Ten Haaf K, Groen HJM, Oudkerk M. Reduced Lung-Cancer Mortality with Volume CT Screening in a Randomized Trial. *N Engl J Med*. 2020 Feb 6;382(6):503-513. doi: 10.1056/NEJMoa1911793. Epub 2020 Jan 29. PMID: 31995683.
- 40 de Vries S, Schaapveld M, Janus CPM, Daniëls LA, Petersen EJ, van der Maazen RWM, Zijlstra JM, Beijert M, Nijziel MR, Verschueren KMS, Kremer LCM, van Eggermond AM, Lugtenburg PJ, Krol ADG, Roesink JM, Plattel WJ, van Spronsen DJ, van Imhoff GW, de Boer JP, Aleman BMP, van Leeuwen FE. Long-Term Cause-Specific Mortality in Hodgkin Lymphoma Patients. *J Natl Cancer Inst*. 2021 Jun 1;113(6):760-769. doi: 10.1093/jnci/djaa194.
- 45 Dong C, Hemminki K. Second primary neoplasms among 53 159 haematolymphoproliferative malignancy patients in Sweden, 1958-1996: a search for common mechanisms. *Br J Cancer*. 2001 Sep 28;85(7):997-1005. doi: 10.1054/bjoc.2001.1998. PMID: 11592772; PMCID: PMC2375099.
- 50

- Dores GM, Metayer C, Curtis RE, et al. Second malignant neoplasms among long-term survivors of Hodgkin's disease: A population-based evaluation over 25 years. *J Clin Oncol*. 2002;20(16):3484-3494. doi:10.1200/JCO.2002.09.038
- 5 Foss Abrahamsen A, Andersen A, Nome O, Jacobsen AB, Holte H, Foss Abrahamsen J, Kvaløy S. Long-term risk of second malignancy after treatment of Hodgkin's disease: the influence of treatment, age and follow-up time. *Ann Oncol*. 2002 Nov;13(11):1786-91. doi: 10.1093/annonc/mdf289. PMID: 12419752.
- 10 Hodgson DC, Gilbert ES, Dores GM, Schonfeld SJ, Lynch CF, Storm H, Hall P, Langmark F, Pukkala E, Andersson M, Kaijser M, Joensuu H, Fosså SD, Travis LB. Long-term solid cancer risk among 5-year survivors of Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol*. 2007 Apr 20;25(12):1489-97. doi: 10.1200/JCO.2006.09.0936. Epub 2007 Mar 19. PMID: 17372278.
- 15 Hodgson DC, Koh ES, Tran TH, et al. Individualized estimates of second cancer risks after contemporary radiation therapy for Hodgkin lymphoma. *Cancer*. 2007;110(11):2576-2586. doi:10.1002/cncr.23081
- Huang KL, Wang SY, Lu WC, Chang YH, Su J, Lu YT. Effects of low-dose computed tomography on lung cancer screening: a systematic review, meta-analysis, and trial sequential analysis. *BMC Pulm Med*. 2019 Jul 11;19(1):126. doi: 10.1186/s12890-019-0883-x. PMID: 31296196; PMCID: PMC6625016.
- 20 Laurie SA, Kris MG, Portlock CS, Rosenzweig KE, Miller VA, Krug LM, Rusch VW. The clinical course of nonsmall cell lung carcinoma in survivors of Hodgkin disease. *Cancer*. 2002 Jul 1;95(1):119-26. doi: 10.1002/cncr.10628. PMID: 12115325.
- 25 Lin L, Wang D, Chen H. The characteristics and survival of second primary lung cancer after Hodgkin's lymphoma: A comparison with first primary lung cancer using the SEER database. *PLoS One*. 2023 May 17;18(5):e0285766. doi: 10.1371/journal.pone.0285766. PMID: 37195975; PMCID: PMC10191293.
- Milano MT, Li H, Constine LS, Travis LB. Survival after second primary lung cancer: a population-based study of 187 Hodgkin lymphoma patients. *Cancer*. 2011 Dec 15;117(24):5538-47. doi: 10.1002/cncr.26257. Epub 2011 Jun 20. PMID: 21692074.
- 30 Moyer VA; U.S. Preventive Services Task Force. Screening for lung cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med*. 2014 Mar 4;160(5):330-8. doi: 10.7326/M13-2771. PMID: 24378917.
- 35 Munker R, Grützner S, Hiller E, Aydemir U, Enne W, Dietzfelbinger H, Busch M, Haas R, Emmerich B, Schmidt M, Dühmke E, Hölzel D, Wilmanns W. Second malignancies after Hodgkin's disease: the Munich experience. *Ann Hematol*. 1999 Dec;78(12):544-54. doi: 10.1007/s002770050556. PMID: 10647878.
- 40 Ng AK, Bernardo MV, Weller E, Backstrand K, Silver B, Marcus KC, Tarbell NJ, Stevenson MA, Friedberg JW, Mauch PM. Second malignancy after Hodgkin disease treated with radiation therapy with or without chemotherapy: long-term risks and risk factors. *Blood*. 2002 Sep 15;100(6):1989-96. doi: 10.1182/blood-2002-02-0634. PMID: 12200357.
- 45 NHS England - National Cancer Programme. Targeted Screening for Lung Cancer with Low Radiation Dose Computed Tomography Standard Protocol prepared for the Targeted Lung Health Checks Programme. <https://www.england.nhs.uk/publication/targeted-screening-for-lung-cancer/>. Published 2019. Accessed July 29, 2019
- Omer B, Kadan-Lottick NS, Roberts KB, Wang R, Demsky C, Kupfer GM, Cooper D, Seropian S, Ma X. Patterns of subsequent malignancies after Hodgkin lymphoma in children and adults. *Br J Haematol*. 2012 Sep;158(5):615-25. doi: 10.1111/j.1365-2141.2012.09211.x. Epub 2012 Jul 6. PMID: 22775513.
- 50 Schaapveld M, Aleman BM, van Eggermond AM, Janus CP, Krol AD, van der Maazen RW, Roesink J, Raemaekers JM, de Boer JP, Zijlstra JM, van Imhoff GW, Petersen EJ,

- Poortmans PM, Beijert M, Lybeert ML, Mulder I, Visser O, Louwman MW, Krul IM, Lugtenburg PJ, van Leeuwen FE. Second Cancer Risk Up to 40 Years after Treatment for Hodgkin's Lymphoma. *N Engl J Med*. 2015 Dec 24;373(26):2499-511. doi: 10.1056/NEJMoa1505949. PMID: 26699166.
- 5 Swerdlow AJ, Barber JA, Hudson GV, Cunningham D, Gupta RK, Hancock BW, Horwich A, Lister TA, Linch DC. Risk of second malignancy after Hodgkin's disease in a collaborative British cohort: the relation to age at treatment. *J Clin Oncol*. 2000 Feb;18(3):498-509. doi: 10.1200/JCO.2000.18.3.498. PMID: 10653865.
- 10 Ten Berge H, Willems B, Pan X, Dvortsin E, Aerts J, Postma MJ, Prokop M, van den Heuvel MM. Cost-effectiveness analysis of a lung cancer screening program in the netherlands: a simulation based on NELSON and NLST study outcomes. *J Med Econ*. 2024 Jan-Dec;27(1):1197-1211. doi: 10.1080/13696998.2024.2404359. Epub 2024 Sep 19. PMID: 39291295.
- 15 Travis LB, Gospodarowicz M, Curtis RE, Clarke EA, Andersson M, Glimelius B, Joensuu T, Lynch CF, van Leeuwen FE, Holowaty E, Storm H, Glimelius I, Pukkala E, Stovall M, Fraumeni JF Jr, Boice JD Jr, Gilbert E. Lung cancer following chemotherapy and radiotherapy for Hodgkin's disease. *J Natl Cancer Inst*. 2002 Feb 6;94(3):182-92. doi: 10.1093/jnci/94.3.182. PMID: 11830608.
- 20 Treskova M, Aumann I, Golpon H, Vogel-Claussen J, Welte T, Kuhlmann A. Trade-off between benefits, harms and economic efficiency of low-dose CT lung cancer screening: a microsimulation analysis of nodule management strategies in a population-based setting. *BMC Med*. 2017 Aug 25;15(1):162. doi: 10.1186/s12916-017-0924-3. PMID: 28838313; PMCID: PMC5571665.
- 25 US Preventive Services Task Force; Krist AH, Davidson KW, Mangione CM, Barry MJ, Cabana M, Caughey AB, Davis EM, Donahue KE, Doubeni CA, Kubik M, Landefeld CS, Li L, Ogedegbe G, Owens DK, Pbert L, Silverstein M, Stevermer J, Tseng CW, Wong JB. Screening for Lung Cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA*. 2021 Mar 9;325(10):962-970. doi: 10.1001/jama.2021.1117. PMID: 33687470.
- 30 Available from: <https://www.uspreventiveservicestaskforce.org/uspstf/recommendation/lung-cancer-screening>, Accessed on: 10 February, 2025
- Van Leeuwen FE, Klokman WJ, Hagenbeek A, et al. Second cancer risk following Hodgkin's disease: a 20-year follow-up study. *J Clin Oncol*. 1994;12(2):312-325.
- 35 Wattson DA, Hunink MG, DiPiro PJ, Das P, Hodgson DC, Mauch PM, Ng AK. Low-dose chest computed tomography for lung cancer screening among Hodgkin lymphoma survivors: a cost-effectiveness analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2014 Oct 1;90(2):344-53. doi: 10.1016/j.ijrobp.2014.06.013. Epub 2014 Aug 4. PMID: 25104066.

Bijlagen bij module 4.2 – Screeningsmodaliteiten longcarcinoom na hodgkinlymfoom en DLBCL

Risk of Bias tables

5 Not applicable

Table of excluded studies

Reference	Reason for exclusion
Nassi L, De Sanctis V, Loseto G, Gerardi C, Allocati E, Ciavarella S, Minoia C, Guarini A, Bari A. Second Cancers in Classical Hodgkin Lymphoma and Diffuse Large B-Cell Lymphoma: A Systematic Review by the Fondazione Italiana Linfomi. <i>Cancers (Basel)</i> . 2022 Jan 20;14(3):519. doi: 10.3390/cancers14030519. PMID: 35158787; PMCID: PMC8833346.	Wrong intervention
Omidi A, Weiss E, Trankle CR, Rosu-Bubulac M, Wilson JS. Quantitative assessment of radiotherapy-induced myocardial damage using MRI: a systematic review. <i>Cardiooncology</i> . 2023 May 18;9(1):24. doi: 10.1186/s40959-023-00175-0. PMID: 37202766; PMCID: PMC10193692.	Wrong intervention – not about MRI
Jadvar H, Colletti PM, Delgado-Bolton R, Esposito G, Krause BJ, Iagaru AH, Nadel H, Quinn DI, Rohren E, Subramaniam RM, Zukotynski K, Kauffman J, Ahuja S, Griffeth L. Appropriate Use Criteria for ¹⁸ F-FDG PET/CT in Restaging and Treatment Response Assessment of Malignant Disease. <i>J Nucl Med</i> . 2017 Dec;58(12):2026-2037. doi: 10.2967/jnumed.117.197988. Epub 2017 Oct 12. PMID: 29025980.	Wrong intervention/ no comparison
Ibrahim EM, Kazkaz GA, Abouelkhair KM, Al-Mansour MM, Al-Fayea TM, Al-Foheidi M, Bayer AM, Elmasri OA. Increased risk of second lung cancer in Hodgkin's lymphoma survivors: a meta-analysis. <i>Lung</i> . 2013 Feb;191(1):117-34. doi: 10.1007/s00408-012-9418-4. Epub 2012 Oct 6. PMID: 23053567.	Wrong intervention
Daly C, Urbach DR, Stukel TA, Nathan PC, Deitel W, Paszat LF, Wilton AS, Baxter NN. Patterns of diagnostic imaging and associated radiation exposure among long-term survivors of young adult cancer: a population-based cohort study. <i>BMC Cancer</i> . 2015 Sep 3;15:612. doi: 10.1186/s12885-015-1578-1. PMID: 26334879; PMCID: PMC4559270.	Wrong intervention
Wei Y, Zheng J, Ma L, Liu X, Xu S, Wang S, Pei J, Cheng K, Yuan S, Yu J. [¹⁸ F]AIF-NOTA-FAPI-04: FAP-targeting specificity, biodistribution, and PET/CT imaging of various cancers. <i>Eur J Nucl Med Mol Imaging</i> . 2022 Jul;49(8):2761-2773. doi: 10.1007/s00259-022-05758-0. Epub 2022 Mar 9. PMID: 35262766.	Wrong intervention
Broecker-Preuss M, Becher-Boveleth N, Müller SP, Hüttmann A, Hanoun C, Grafe H, Richter J, Klapper W,	Wrong outcomes

Rekowski J, Bockisch A, Dührsen U. Impact of germline polymorphisms in genes regulating glucose uptake on positron emission tomography findings and outcome in diffuse large B-cell lymphoma: results from the PETAL trial. <i>J Cancer Res Clin Oncol</i> . 2022 Oct;148(10):2611-2621. doi: 10.1007/s00432-021-03796-z. Epub 2021 Oct 27. PMID: 34708297; PMCID: PMC9470686.	
Farwell MD, Gamache RF, Babazada H, Hellmann MD, Harding JJ, Korn R, Mascioni A, Le W, Wilson I, Gordon MS, Wu AM, Ulaner GA, Wolchok JD, Postow MA, Pandit-Taskar N. CD8-Targeted PET Imaging of Tumor-Infiltrating T Cells in Patients with Cancer: A Phase I First-in-Humans Study of ⁸⁹ Zr-Df-IAB22M2C, a Radiolabeled Anti-CD8 Minibody. <i>J Nucl Med</i> . 2022 May;63(5):720-726. doi: 10.2967/jnumed.121.262485. Epub 2021 Aug 19. PMID: 34413145; PMCID: PMC9051598.	Wrong intervention/wrong outcomes
Park YH, Yi HG, Lee MH, Kim CS, Lim JH. Prognostic Value of the Pretreatment Advanced Lung Cancer Inflammation Index (ALI) in Diffuse Large B Cell Lymphoma Patients Treated with R-CHOP Chemotherapy. <i>Acta Haematol</i> . 2017;137(2):76-85. doi: 10.1159/000452991. Epub 2017 Jan 12. PMID: 28076862.	Wrong intervention
Torrente M, Sousa PA, Hernández R, Blanco M, Calvo V, Collazo A, Guerreiro GR, Núñez B, Pimentao J, Sánchez JC, Campos M, Costabello L, Novacek V, Menasalvas E, Vidal ME, Provencio M. An Artificial Intelligence-Based Tool for Data Analysis and Prognosis in Cancer Patients: Results from the Clarify Study. <i>Cancers (Basel)</i> . 2022 Aug 22;14(16):4041. doi: 10.3390/cancers14164041. PMID: 36011034; PMCID: PMC9406336.	Wrong population, wrong comparison
Alnimer Y, Ali MKM. Predictors of Secondary Lung Cancer Among Hodgkin Lymphoma Survivors: A Nationwide Analysis. <i>Clin Lung Cancer</i> . 2022 Dec;23(8):e510-e518. doi: 10.1016/j.clcc.2022.08.003. Epub 2022 Aug 7. PMID: 36008241.	Wrong comparison
Schaefer A, Vermandel M, Baillet C, Dewalle-Vignion AS, Modzelewski R, Vera P, Massoptier L, Parcq C, Gibon D, Fechter T, Nemer U, Gardin I, Nestle U. Impact of consensus contours from multiple PET segmentation methods on the accuracy of functional volume delineation. <i>Eur J Nucl Med Mol Imaging</i> . 2016 May;43(5):911-924. doi: 10.1007/s00259-015-3239-7. Epub 2015 Nov 14. PMID: 26567163.	Wrong comparison
Pinochet P, Eude F, Becker S, Shah V, Sibille L, Toledano MN, Modzelewski R, Vera P, Decazes P. Evaluation of an Automatic Classification Algorithm Using Convolutional Neural Networks in Oncological Positron	Wrong intervention

Emission Tomography. Front Med (Lausanne). 2021 Feb 26;8:628179. doi: 10.3389/fmed.2021.628179. PMID: 33718406; PMCID: PMC7953145.	
Broadbent R, Crosbie P, Armitage CJ, Taylor B, Tenant S, Mercer J, Radford J, Linton K. Pilot study of lung cancer screening for survivors of Hodgkin lymphoma. Haematologica. 2024 Oct 1;109(10):3305-3313. doi: 10.3324/haematol.2023.283287. PMID: 37981893; PMCID: PMC11443364.	Wrong comparison
Chien SH, Liu CJ, Hu YW, Hong YC, Teng CJ, Yeh CM, Chiou TJ, Gau JP, Tzeng CH. Frequency of surveillance computed tomography in non-Hodgkin lymphoma and the risk of secondary primary malignancies: A nationwide population-based study. Int J Cancer. 2015 Aug 1;137(3):658-65. doi: 10.1002/ijc.29433. Epub 2015 Jan 29. PMID: 25630766.	Wrong population
Wattson DA, Hunink MG, DiPiro PJ, Das P, Hodgson DC, Mauch PM, Ng AK. Low-dose chest computed tomography for lung cancer screening among Hodgkin lymphoma survivors: a cost-effectiveness analysis. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2014 Oct 1;90(2):344-53. doi: 10.1016/j.ijrobp.2014.06.013. Epub 2014 Aug 4. PMID: 25104066.	Wrong comparison
Wang Y, Pan ZC, Zhu L, Ma YY, Zhang MC, Wang L, Zhao WL, Yan FH, Song Q. The characteristic computed tomography findings of pulmonary B-cell non-Hodgkin's lymphoma and their role in predicting patient survival. Quant Imaging Med Surg. 2021 Feb;11(2):772-783. doi: 10.21037/qims-20-1139. PMID: 33532276; PMCID: PMC7779930.	Wrong population

Literature search strategy

Zoekverantwoording

Algemene informatie

Cluster/richtlijn: NVRO Late effecten na hodgkinlymfoom	
Uitgangsvraag/modules: UV4.2 Wat is de aanbevolen wijze van screening op longcarcinoom bij (risicogroepen van) 5-jaarsoverlevers van hodgkinlymfoom en diffuus grootcellig B-cellymfoom?	
Database(s): Embase.com, Ovid/Medline	Datum: 23 augustus 2024
Periode: vanaf 2013	Talen: geen restrictie
Literatuurspecialist: Alies Oost	Rayyan: https://rayyan.ai/reviews/1131783
BMI-zoekblokken: voor verschillende opdrachten wordt (deels) gebruik gemaakt van de zoekblokken van BMI-Online https://blocks.bmi-online.nl/ Deduplication: voor het ontdebelen is gebruik gemaakt van http://dedupendnote.nl/	
Toelichting: Voor deze vraag is gezocht op de elementen: - hodgkinlymfoom/ diffuus grootcellig B-cellymfoom overlevers/ behandeld met radiotherapie/ chemotherapie - Longcarcinoom	

- Screening (CT scan, X-thorax, PET-CT) Het sleutelartikel wordt gevonden met deze search.
Te gebruiken voor richtlijntekst: In de databases Embase.com en Ovid/Medline is op 23 augustus 2024 systematisch gezocht naar systematische reviews, RCTs en diagnostische accuratesse studies vanaf 2013 over screening op longcarcinoom bij overlevers van hodgkinlymfoom en diffuus grootcellig B-cellymfoom. De literatuurzoekactie leverde 220 unieke treffers op.

Zoekopbrengst

	EMBASE	OVID/MEDLINE	Ontdubbeld
SR	40	6	41
RCT	49	9	54
Diagnostische accuratesse studies	104	37	125
Totaal	193	52	220*

**in Rayyan*

5 Zoekstrategie

Embase.com

N o .	Query	R e s u l t s
# 1	('hodgkin disease'/exp OR hodgkin*:ti,ab,kw OR (((lymphogranuloma* OR granuloma*) NEAR/3 malign*):ti,ab,kw) OR lymphogranulomatos*:ti,ab,kw OR 'reed sternberg':ti,ab,kw OR 'diffuse large b cell lymphoma'/exp OR dlbcl:ti,ab,kw OR (('large b cell' OR 'diffuse large cell' OR immunoblast* OR plasmablast* OR centroblast* OR 'double hit' OR 'double expressor' OR histiocytic) NEAR/3 lymphoma*):ti,ab,kw)) AND ('survival'/exp OR 'cancer survivor'/exp OR 'childhood cancer survivor'/exp OR 'survivor'/de OR 'survivorship'/exp OR 'remission'/exp OR surviv*:ti,ab,kw OR remission:ti,ab,kw OR caya:ti,ab,kw OR (((late OR long) NEAR/3 (effect* OR risk* OR sequelae*)):ti,ab,kw) OR (((after OR following) NEXT/3 hl):ti,ab,kw) OR 'radiotherapy'/exp OR 'stereotactic radiotherapy'/exp OR 'radical radiotherapy'/exp OR 'proton radiation'/exp OR 'radiosurgery'/exp OR 'radiation injury'/de OR 'radiation exposure'/de OR radiotherap*:ti,ab,kw OR radiotreatment*:ti,ab,kw OR radiat*:ti,ab,kw OR irradiat*:ti,ab,kw OR sbrr:ti,ab,kw OR sabr:ti,ab,kw OR inrt:ti,ab,kw OR isrt:ti,ab,kw OR imrt:ti,ab,kw OR vmat:ti,ab,kw OR chemoradi*:ti,ab,kw OR 'chemo radi*':ti,ab,kw OR radiosurg*:ti,ab,kw OR 'radi* surg*':ti,ab,kw OR ((volumetric NEAR/3 modul* NEAR/3 arc):ti,ab,kw) OR (((radio* OR roentgen OR rontgen OR 'x ray') NEAR/3 (therap* OR treatment*)):ti,ab,kw) OR (((proton OR photon) NEAR/3 (therap* OR beam OR irradiat* OR recoil OR radiat* OR radio*)):ti,ab,kw) OR ((bucky NEAR/3 (ray OR radi* OR therap* OR treatment*)):ti,ab,kw) OR 'neoadjuvant therapy'/exp OR 'chemotherapy'/exp OR chemo:ti,ab,kw OR 'chemotherap*':ti,ab,kw OR chemoimmuno*:ti,ab,kw OR 'cytostatic agent'/exp OR 'cytostatic*':ti,ab,kw OR 'anthracycline antibiotic agent'/exp OR	1 0 6 2 2 1

	anthracyclin*:ti,ab,kw OR 'alkylating agent'/exp OR alkylat*:ti,ab,kw OR 'doxorubicin'/exp OR 'doxorubicin*':ti,ab,kw OR adriamycin*:ti,ab,kw OR doxil*:ti,ab,kw OR 'mitoxantrone'/exp OR 'mitoxantron*':ti,ab,kw OR novantron*:ti,ab,kw OR 'epirubicin'/exp OR 'epirubicin*':ti,ab,kw OR 'procarbazine'/exp OR 'procarbazin*':ti,ab,kw OR natulan:ti,ab,kw) OR (((after OR following) NEXT/3 (hodgkin* OR lymphoma* OR dlbcl)):ti,ab,kw)	
# 2	'lung cancer'/de OR 'lung carcinoma'/exp OR (((lung OR pulmon*) NEAR/3 (carcinoma* OR neoplasm* OR cancer* OR tumor* OR tumour* OR nsc OR 'small cell' OR smallcell* OR 'nonsmall cell' OR 'oat cell' OR 'non squamous' OR 'squamous cell' OR 'large cell' OR adeno*))):ti,ab,kw) OR nsclc:ti,ab,kw OR sclc:ti,ab,kw	5 7 0 7 0 3
# 3	'screening'/exp OR (((lung* OR pulmon* OR cancer OR strateg* OR modalit*) NEAR/3 (screen* OR monitor* OR surveillanc*)):ti,ab,kw) OR 'computer assisted tomography'/exp OR 'cat scan*':ti,ab,kw OR ((compute* NEAR/3 tomograph*):ti,ab,kw) OR ct:ti,ab,kw OR cts:ti,ab,kw OR ldct:ti,ab,kw OR 'thorax radiography'/exp OR (((chest OR thorax OR thoracic OR lung* OR pulmonar* OR pneumo*) NEAR/3 (radiogram* OR radiograph* OR radiology OR roentgen* OR 'x ray*' OR xray*)):ti,ab,kw) OR 'x chest':ti,ab,kw OR 'x thorax':ti,ab,kw OR thoraxradiograph*:ti,ab,kw OR 'positron emission tomography'/exp OR 'single photon emission computed tomography'/exp OR spect:ti,ab,kw OR petscan*:ti,ab,kw OR pet:ti,ab,kw OR (((emission OR positron) NEAR/3 tomograph*):ti,ab,kw) OR radionuclid*:ti,ab,kw	2 9 9 6 3 8 0
# 4	#1 AND #2 AND #3 NOT ('conference abstract'/it OR 'editorial'/it OR 'letter'/it OR 'note'/it) NOT (('animal'/exp OR 'animal experiment'/exp OR 'animal model'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp) AND [2013-2024]/py	5 3 9
# 5	'meta analysis'/exp OR 'meta analysis (topic)'/exp OR metaanaly*:ti,ab OR 'meta analy*':ti,ab OR metanaly*:ti,ab OR 'systematic review'/de OR 'cochrane database of systematic reviews'/jt OR prisma:ti,ab OR prospero:ti,ab OR (((systemati* OR scoping OR umbrella OR 'structured literature') NEAR/3 (review* OR overview*)):ti,ab) OR ((systemic* NEAR/1 review*):ti,ab) OR (((systemati* OR literature OR database* OR 'data base*') NEAR/10 search*):ti,ab) OR (((structured OR comprehensive* OR systemic*) NEAR/3 search*):ti,ab) OR (((literature NEAR/3 review*):ti,ab) AND (search*:ti,ab OR database*:ti,ab OR 'data base*:ti,ab)) OR (('data extraction':ti,ab OR 'data source*:ti,ab) AND 'study selection':ti,ab) OR ('search strategy':ti,ab AND 'selection criteria':ti,ab) OR ('data source*:ti,ab AND 'data synthesis':ti,ab) OR medline:ab OR pubmed:ab OR embase:ab OR cochrane:ab OR (((critical OR rapid) NEAR/2 (review* OR overview* OR synthes*)):ti) OR (((critical* OR rapid*) NEAR/3 (review* OR overview* OR synthes*)):ab) AND (search*:ab OR database*:ab OR 'data base*:ab)) OR metasynthes*:ti,ab OR 'meta synthes*':ti,ab	1 0 5 5 5 0 7
# 6	'clinical trial'/exp OR 'randomization'/exp OR 'single blind procedure'/exp OR 'double blind procedure'/exp OR 'crossover procedure'/exp OR 'placebo'/exp OR 'prospective study'/exp OR rct:ab,ti OR random*:ab,ti OR 'single blind':ab,ti OR 'randomised controlled trial':ab,ti OR 'randomized controlled trial'/exp OR placebo*:ab,ti	4 0 9 3 2 3 1
# 7	'sensitivity and specificity'/de OR sensitivity:ab,ti OR specificity:ab,ti OR predict*:ab,ti OR 'roc curve':ab,ti OR 'receiver operator':ab,ti OR 'receiver operators':ab,ti OR likelihood:ab,ti OR 'diagnostic error'/exp OR 'diagnostic accuracy'/exp OR 'diagnostic test accuracy study'/exp OR 'inter observer':ab,ti OR 'intra observer':ab,ti OR interobserver:ab,ti OR intraobserver:ab,ti OR validity:ab,ti OR kappa:ab,ti OR	6 5 4 4 6

	reliability:ab,ti OR reproducibility:ab,ti OR ((test NEAR/2 're-test'):ab,ti) OR ((test NEAR/2 'retest'):ab,ti) OR 'reproducibility'/exp OR accuracy:ab,ti OR 'differential diagnosis'/exp OR 'validation study'/de OR 'measurement precision'/exp OR 'diagnostic value'/exp OR 'reliability'/exp OR 'predictive value'/exp OR ppv:ti,ab,kw OR npv:ti,ab,kw OR (((false OR true) NEAR/3 (negative OR positive)):ti,ab)	26
#8	#4 AND #5 - SR	40
#9	#4 AND #6 NOT #8 - RCT	49
#10	#4 AND #7 NOT (#8 OR #9) – diagnostische accuratesse	104
#11	#8 OR #9 OR #10	193

Ovid/Medline

#	Searches	Results
1	((exp Hodgkin Disease/ or hodgkin*.ti,ab,kf. or ((lymphogranuloma* or granulomatos*) adj3 malign*).ti,ab,kf. or lymphogranulomatos*.ti,ab,kf. or 'reed sternberg'.ti,ab,kf. or exp Lymphoma, Large B-Cell, Diffuse/ or dlbcl.ti,ab,kf. or (('large b cell' or 'diffuse large cell' or immunoblast* or plasmablast* or centroblast* or 'double hit' or 'double expressor' or histiocytic) adj3 lymphoma*).ti,ab,kf.) and (exp Survival/ or Survivors/ or exp Cancer Survivors/ or exp Survivorship/ or surviv*.ti,ab,kf. or remission.ti,ab,kf. or caya.ti,ab,kf. or ((late or long) adj3 (effect* or risk* or sequelae*)).ti,ab,kf. or ((after or following) adj3 hl).ti,ab,kf. or exp Radiotherapy/ or exp Radiation Injuries/ or exp Radiation Exposure/ or radiotherap*.ti,ab,kf. or radiotreatment*.ti,ab,kf. or radiat*.ti,ab,kf. or irradiat*.ti,ab,kf. or sbrr.ti,ab,kf. or sabr.ti,ab,kf. or inrt.ti,ab,kf. or isrt.ti,ab,kf. or imrt.ti,ab,kf. or vmat.ti,ab,kf. or chemoradi*.ti,ab,kf. or 'chemo radi*.ti,ab,kf. or radiosurg*.ti,ab,kf. or 'radi* surg*.ti,ab,kf. or (volumetric adj3 modulat* adj3 arc).ti,ab,kf. or ((radio* or roentgen or rontgen or 'x ray') adj3 (therap* or treatment*)).ti,ab,kf. or ((proton or photon) adj3 (therap* or beam or irradiat* or recoil or radiat* or radio*)).ti,ab,kf. or (bucky adj3 (ray or radi* or therap* or treatment*)).ti,ab,kf. or exp Neoadjuvant Therapy/ or exp Chemoradiotherapy/ or exp Chemotherapy, Adjuvant/ or exp Consolidation Chemotherapy/ or exp Induction Chemotherapy/ or exp Maintenance Chemotherapy/ or exp Antineoplastic Combined Chemotherapy Protocols/ or chemo.ti,ab,kf. or 'chemotherap*.ti,ab,kf. or chemoimmuno*.ti,ab,kf. or exp Cytostatic Agents/ or 'cytostatic*.ti,ab,kf. or exp Anthracyclines/ or anthracyclin*.ti,ab,kf. or exp Antineoplastic Agents, Alkylating/ or alkylat*.ti,ab,kf. or exp Doxorubicin/ or 'doxorubicin*.ti,ab,kf. or adriamycin*.ti,ab,kf. or doxil*.ti,ab,kf. or exp Mitoxantrone/ or 'mitoxantron*.ti,ab,kf. or novantron*.ti,ab,kf. or exp Epirubicin/ or 'epirubicin*.ti,ab,kf. or exp Procarbazine/ or 'procarbazin*.ti,ab,kf. or natulan.ti,ab,kf.)) or ((after or following) adj3 (hodgkin* or lymphoma* or dlbcl)).ti,ab,kf.	53881

2	exp Lung Neoplasms/ or ((lung or pulmon*) adj3 (carcinoma* or neoplasm* or cancer* or tumor* or tumour* or nsc or 'small cell' or smallcell* or 'nonsmall cell' or 'oat cell' or 'non squamous' or 'squamous cell' or 'large cell' or adeno*)).ti,ab,kf. or (nslc or sclc).ti,ab,kf.	3 9 9 0 6 5
3	Mass Screening/ or exp Population Surveillance/ or ((lung* or pulmon* or cancer or strateg* or modalit*) adj3 (screen* or monitor* or surveillanc*)).ti,ab,kf. or exp Tomography, X-Ray Computed/ or 'cat scan'.ti,ab,kf. or (compute* adj3 tomograph*).ti,ab,kf. or ct.ti,ab,kf. or cts.ti,ab,kf. or ldct.ti,ab,kf. or exp Radiography, Thoracic/ or ((chest or thorax or thoracic or lung* or pulmonar* or pneumo*) adj3 (radiogram* or radiograph* or radiology or roentgen* or 'x ray*' or xray*)).ti,ab,kf. or 'x chest'.ti,ab,kf. or 'x thorax'.ti,ab,kf. or thoraxradiograph*.ti,ab,kf. or exp Tomography, Emission-Computed/ or spect.ti,ab,kf. or petscan*.ti,ab,kf. or pet.ti,ab,kf. or ((emission or positron) adj3 tomograph*).ti,ab,kf. or radionuclid*.ti,ab,kf.	1 3 8 4 3 6 4
4	(1 and 2 and 3) not (comment/ or editorial/ or letter/) not ((exp animals/ or exp models, animal/) not humans/)	3 7 5
5	limit 4 to yr="2013 -Current"	1 5 4
6	meta-analysis/ or meta-analysis as topic/ or (metaanaly* or meta-analy* or metanaly*).ti,ab,kf. or systematic review/ or cochrane.jw. or (prisma or prospero).ti,ab,kf. or ((systemati* or scoping or umbrella or "structured literature") adj3 (review* or overview*).ti,ab,kf. or (systemic* adj1 review*).ti,ab,kf. or ((systemati* or literature or database* or data-base*) adj10 search*).ti,ab,kf. or ((structured or comprehensive* or systemic*) adj3 search*).ti,ab,kf. or ((literature adj3 review*) and (search* or database* or data-base*).ti,ab,kf. or ("data extraction" or "data source*") and "study selection").ti,ab,kf. or ("search strategy" and "selection criteria").ti,ab,kf. or ("data source*" and "data synthesis").ti,ab,kf. or (medline or pubmed or embase or cochrane).ab. or ((critical or rapid) adj2 (review* or overview* or synthes*).ti. or (((critical* or rapid*) adj3 (review* or overview* or synthes*)) and (search* or database* or data-base*).ab. or (metasynthes* or meta-synthes*).ti,ab,kf.	7 6 9 3 2 2
7	exp clinical trial/ or randomized controlled trial/ or exp clinical trials as topic/ or randomized controlled trials as topic/ or Random Allocation/ or Double-Blind Method/ or Single-Blind Method/ or (clinical trial, phase i or clinical trial, phase ii or clinical trial, phase iii or clinical trial, phase iv or controlled clinical trial or randomized controlled trial or multicenter study or clinical trial).pt. or random*.ti,ab. or (clinic* adj trial*).tw. or ((singl* or doubl* or treb* or tripl*) adj (blind\$3 or mask\$3)).tw. or Placebos/ or placebo*.tw.	2 7 6 7 6 9 2
8	exp "Sensitivity and Specificity"/ or (sensitivity or specificity).ti,ab. or (predict* or ROC-curve or receiver-operator*).ti,ab. or (likelihood or LR*).ti,ab. or exp Diagnostic Errors/ or (inter-observer or intra-observer or interobserver or intraobserver or validity or kappa or reliability).ti,ab. or reproducibility.ti,ab. or (test adj2 (re-test or retest)).ti,ab. or "Reproducibility of Results"/ or accuracy.ti,ab. or Diagnosis, Differential/ or Validation Study/ or ((false or true) adj3 (negative or positive)).ti,ab.	5 1 7 3 4 2 1
9	5 and 6 - SR	6

1 0	(5 and 7) not 9 - RCT	9
1 1	(5 and 8) not (9 or 10) – diagnostische accuratesse	3 7
1 2	9 or 10 or 11	5 2

Module 8.8.3 – Behandeling longcarcinoom

Uitgangsvraag

- 5 Wat is de aanbevolen strategie voor de behandeling van een longcarcinoom bij patiënten met een voorgeschiedenis van hodgkinlymfoom of diffuus grootcellig B-cellymfoom?

Introduction

- 10 Nowadays, the majority of HL and DLBCL patients are cured with combinations of chemotherapy and/or radiotherapy. However, the life expectancy and quality of life of survivors are negatively impacted by late effects of these treatments.

The harmful side effects, such as secondary malignancies often appear only in the long term 5-10 years after the first treatment.

- 15 Two Dutch clinical practice guidelines ([Richtlijn Kleincellig longcarcinoom](#), NVALT; and [Richtlijn Niet-kleincellig longcarcinoom](#), NVALT) together with additional considerations will be used to provide guidance in the treatment of a lung carcinoma in the case of Hodgkin lymphoma and DLBCL survivorship. Lung cancer treatment should be individualized taking into account the previously received lymphoma treatment. Personalized care is expected to lead to the best outcomes in treatment.

20 Search and select

We did not perform a systematic review of the literature.

Table 1. PICO

Patients	Survivors of Hodgkin lymphoma or diffuse B cel lymphoma, previously treated with alkylating systemic therapy and/or thoracic radiotherapy, who developed a lung carcinoma
Intervention	–
Control	–
Outcomes	–
Other selection criteria	–

25 Relevant outcome measures

A prior, the guideline panel did not define the outcome measures listed above, but used two available Dutch clinical practice guidelines ([Richtlijn Kleincellig longcarcinoom](#), NVALT; and [Richtlijn Niet-kleincellig longcarcinoom](#), NVALT).

30 Search and select (Methods)

We did not perform a systematic review of the literature.

Summary of literature

Description of studies

- 35 No studies were included as we did not perform a systematic review of the literature.

Results

No studies were included as we did not perform a systematic review of the literature.

40 Summary of Findings

No studies were included (see Table 2) as we did not perform a systematic review of the literature.

Table 2. Summary of findings

Outcome	Study results and measurements	Absolute effect estimates		Certainty of the Evidence (Quality of evidence)	Conclusions
		Comparator	Intervention		
No outcomes were defined a priori	Not applicable	Not applicable		No GRADE (no systematic review of the evidence was performed, thus no studies were included)	Not applicable

Overwegingen – van bewijs naar aanbeveling (NL)

Balans tussen gewenste en ongewenste effecten

- 5 De behandeling van het longcarcinoom hangt in eerste instantie af van zowel het soort als het stadium longcarcinoom. Hiervoor wordt verwezen naar de richtlijnen [Richtlijn Kleincellig longcarcinoom](#) en [Richtlijn Niet kleincellig longcarcinoom](#).

- 10 In een deel van de gevallen zal de behandeling van het longcarcinoom echter, door de eerdere behandeling van het HL/DLBCL middels (chemo) radiotherapie niet volgens de richtlijnen of zelfs helemaal niet kunnen plaatsvinden.

- 15 Dit is een van de factoren waarom de prognose van het secundair longcarcinoom na Hodgkin en DLBCL somber is met een mediane overleving van < 1 jaar (Milano, 2011). Daarnaast zijn de aanwezigheid van agressievere tumoren tgv ander biologisch gedrag en het grotere risico op comorbiditeit en therapie gerelateerde bijwerkingen bijdragend aan de verminderde overleving.

- 20 Het is essentieel de beslissing van behandeling, indien een PA bewezen longcarcinoom aanwezig is, multidisciplinair te laten plaatsvinden. Hierbij dient naast de longarts, patholoog (thorax)chirurg, radioloog /nucleair geneeskundige ook een radiotherapeut aanwezig om de mogelijkheden tot lokale behandeling middels chirurgie (verhoogd risico complicaties) of radiotherapie mede te beoordelen.

- 25 Bij het gebruik van platinum bevattende chemotherapie na eerdere anthracyclines bevattende chemotherapie of thoracale radiotherapie, waarbij het hart in het bestralingsveld lag, kan overleg met een cardioloog overwogen worden ter beoordeling van de linker ventrikel ejectie fractie (zie ook module [Cardiovasculaire schade na hodgkinlymfoom en DLBCL \(hyperlink\)](#)). Individualisatie is van groot belang.

- 30 *Chirurgie, radiotherapie en systemische therapie*

- De standaardbehandeling voor het stadium I resectabele NSCLC is chirurgische verwijdering van de tumor met een systematische lymfklierdissectie. Een goed alternatief is stereotactische radiotherapie. Tevens is er een mogelijkheid tot het verrichten van stereotactische bestraling bij een stadium I NSCLC bij medisch inoperabele patiënten of patiënten die operatie weigeren.

- 35 Een stadium II kan ook chirurgisch behandeld worden, al dan niet met postoperatieve radiotherapie.

Vanwege het feit, dat er met name bij curatieve behandeling van stadium II-III tumoren, heel snel, veel verandert, lijkt het belangrijk hiervoor direct naar de richtlijnen te verwijzen om up to date te blijven.

Over het algemeen lijkt radiotherapie (naast de resectie bij stadium II) een rol te blijven spelen, doch de aanvulling van neo-adjuvante en adjuvante systeemtherapie verandert snel.

Vanwege het feit dat studies hebben aangetoond dat de meerderheid van longkanker (84-100%) zich ontwikkelt in het gebied dat eerder werd bestraald (Dores, 2002; Ibrahim, 2013; Van Leeuwen, 1994; Munker, 1999; Salloum, 1996), dient er bij de behandeling rekening worden gehouden met eventuele overlappende radiotherapievelen van de hodgkinlymfoom of DLBCL behandeling.

Kansen op complicaties van (her)bestraling hangen af van het gebied dat opnieuw bestraald wordt en de totale dosis die gegeven wordt. Herbestraling van de borstwand kan bijvoorbeeld leiden tot klachten zoals fibrose van borst en andere weke delen, alsmede ribfracturen. Tevens risico op myelopathie, oesophagus/luchtweg stenoses en perforaties.

Radiotherapie kan ook latere longchirurgie beïnvloeden door verkleefing/borstwandadhesies waardoor minder-invasieve technieken soms niet kunnen worden toegepast, er minder longsparend kan worden geopereerd en er een slechtere wondgenezing is.

Indien er sprake is van een stadium IV ziekte zullen de patiënten over het algemeen in aanmerking komen voor een palliatieve behandeling via systemische therapie, en eventueel met lagere dosis radiotherapie.

Systeemtherapie

Bij het behandelen van longcarcinoom na hodgkinlymfoom/DLBCL dient rekening gehouden te worden met de eerdere behandeling met anthracyclines bevattende chemotherapie en bestraling op de thorax in verband met een mogelijk verminderde LVEF en derhalve een verhoogd risico op cardiomyopathie.

Overige adviezen

De werkgroep adviseert stoppen met roken, e sigaret- gebruik en vaper na hodgkinlymfoom of DLBCL na het afronden van de standaard behandeling en controles voor longcarcinoom conform longcarcinoom richtlijn.

Kwaliteit van bewijs

Er werd voor deze richtlijnmodule geen systematisch literatuuronderzoek verricht en is er geen literatuur geïnccludeerd. Derhalve kan er geen uitspraak gedaan worden over de kwaliteit van het bewijs vanuit een literatuuronderzoek. De twee Nederlandse richtlijnen ([Richtlijn Kleincellig longcarcinoom](#), NVALT; en [Richtlijn Niet-kleincellig longcarcinoom](#), NVALT) die in de overwegingen besproken worden zijn multidisciplinair ontwikkeld.

Waarden en voorkeuren van patiënten (en eventueel hun naasten/verzorgers)

Bij een deel van de zullen er beperkingen zijn m.b.t. de behandelopties voor het longcarcinoom. Deze beperkingen en mogelijke risico's van keuzes t.a.v. de behandeling zullen met de patiënt besproken moeten worden, zodat de behandelkeuze gezamenlijk gemaakt kan worden. Hierbij zullen steeds kansen op een recidief longkanker moeten worden afgewogen tegen kans op (late) complicaties t.g.v. de longkanker behandeling.

Kostenaspecten

Low dose CT scan vanaf 5 jaar na behandeling a 2 jaar zal een hoger kostenplaatje met zich meebrengen. Mogelijk dat het eerder ontdekken van een longcarcinoom en de daarbij verbeterde ziektevrije-overleving zal meewegen in ene kostenverlagend aspect.

- 5 Uiteraard is hier nog geen kennis over om hier een uitspraak over te kunnen doen.

Gelijkheid ((health) equity/equitable)

Niet van toepassing.

- 10 Aanvaardbaarheid:

Ethische aanvaardbaarheid

Er zijn geen ethische bezwaren.

Duurzaamheid

- 15 Niet van toepassing.

Haalbaarheid

De werkwijze lijkt haalbaar. (De werkwijze is over het algemeen al uitgebreid uitgevoerd tijdens de NELSON trial.)

- 20

Aanbevelingen

Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de interventies

In beginsel is de behandeling van een longcarcinoom, bij lange termijn overlevers ooit behandeld voor hodgkinlymfoom of DLBCL gelijk aan de gangbare behandeling (zie richtlijn longkanker). Het is echter belangrijk de eerdere lymfoombehandeling in acht te nemen in verband met mogelijke (subklinische) schade gerelateerd aan de systeem- en/of radiotherapie uit het verleden (bv. aan hart, nieren, weke delen, bot of zenuwen).

- 25

Gezien de veelal complexe problematiek is het belangrijk een lange termijn overlever van hodgkinlymfoom/DLBCL met een longcarcinoom in een multidisciplinair oncologisch overleg te bespreken.

- 30

Eindoordeel:

Sterke aanbevelingen voor.

- 35

Bespreek een overlever van een hodgkinlymfoom/DLBCL die een longcarcinoom heeft ontwikkeld altijd in een multidisciplinair overleg in aanwezigheid van een longarts, patholoog (thorax)chirurg, radioloog/nucleair geneeskundige en radiotherapeut. Betrek op indicatie andere specialisten zoals bijvoorbeeld een cardioloog, een geriater/internist-ouderengeneeskunde.

Behandel een longcarcinoom bij een lange termijn overlever van HL/DLBCL in principe hetzelfde als iemand met een primair longcarcinoom, maar neem hierbij de eerder gegeven behandeling in acht. Zie hiervoor de richtlijnen [Niet kleincellig longcarcinoom](#) en [Kleincellig longcarcinoom](#).

Wees alert op eventuele orgaanschade (hart-, nier-, longschade en polyneuropathie) als gevolg van de eerdere lymfoombehandeling.

Kennisvragen

Tijdens de ontwikkeling van de module behandeling van longcarcinoom na behandeling voor HL of DLBCL is gebleken dat er binnen deze module geen kennisvragen zijn. Wel is er sprake van conflicterende informatie over de uitkomsten van behandeling voor longcarcinoom in deze specifieke situatie.

5

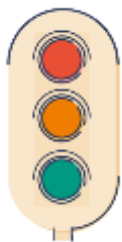
Verkeerslicht en (de-)implementatietabel

Toelichting

10 Met het verkeerslicht worden aanbevelingen gecategoriseerd op basis van formulering en bewijskracht. Als eindproduct wordt bij richtlijnmodules met een sterk geformuleerde en voldoende onderbouwde aanbeveling een implementatietabel opgeleverd. Hierin wordt onder andere opgenomen:

- Een beschrijving van het knelpunt om de module uit te werken of herzien;
- 15 - De te verwachten belemmerende en bevorderende factoren voor implementatie;
- Welke partijen van belang zijn bij toepassen van de aanbeveling in de praktijk;
- Een inschatting van de implementatietermijn.

20 Verkeerslichtanalyse



- **ROOD** = sterk geformuleerde aanbeveling om iets niet te doen, met een GRADE high of moderate
- **ORANJE** = zwak geformuleerde aanbeveling; mogelijk kennishiaat
- **GROEN** = sterk geformuleerde aanbeveling om iets wel te doen, met een GRADE high of moderate
- **LICHT ROOD** of **LICHT GROEN** = sterk geformuleerde aanbevelingen met een GRADE low, very low of geen GRADE (*modules waarin geen studies geïnccludeerd konden worden in de literatuursamenvatting of waarin geen literatuursamenvatting werd geschreven zoals modules waarin organisatie van zorg wordt beschreven*)

30

(Sub)aanbeveling	Sterkte van de aanbeveling	Bewijskracht per uitkomstmaat	Verkeerslicht per (sub)aanbeveling
Aanbeveling 1: Bespreek een overlever van een hodgkinlymfoom/DLBCL die een longcarcinoom heeft ontwikkeld altijd in een multidisciplinair overleg in aanwezigheid van een longarts, patholoog (thorax)chirurg, radioloog /nucleair geneeskundige en radiotherapeut. Betrek op indicatie andere specialisten zoals	☐ Sterk (doe/ gebruik) ☒ Zwak (overweeg)	Overall bewijskracht ☐ H ☐ M ☐ L ☐ VL ☐ NG Range bewijskracht van alle uitkomstmaten ☐ H ☐ M ☐ L ☐ VL ☐ NG OF X voor de (sub)uitgangsvraag is geen systematische literatuur analyse uitgevoerd	☐ ROOD: vul tabel A in ☐ LICHT ROOD: vul tabel A in ☒ ORANJE: gebruik tabel B ☐ LICHT GROEN: vul tabel A in ☐ GROEN: vul tabel A in

bijvoorbeeld een cardioloog, een geriater/internist/specialist ouderengeneeskunde.			
Aanbeveling 2: Behandel een longcarcinoom bij een lange termijn overlever van HL/DLBCL in principe hetzelfde als iemand met een primair longcarcinoom, maar neem hierbij de eerder gegeven behandeling in acht (verwijzen naar long richtlijn).	☐ Sterk (doe/ gebruik) X Zwak (overweeg)	Overall bewijskracht ☐ H ☐ M ☐ L ☐ VL ☐ NG Range bewijskracht van alle uitkomstmaten ☐ H ☐ M ☐ L ☐ VL ☐ NG OF X voor de (sub)uitgangsvraag is geen systematische literatuur analyse uitgevoerd	☐ ROOD: vul tabel A in ☐ LICHT ROOD: vul tabel A in X ORANJE: gebruik tabel B ☐ LICHT GROEN: vul tabel A in ☐ GROEN: vul tabel A in
Wees alert op eventuele orgaanschade (hart-, nier-, longschade en polyneuropathie) als gevolg van de eerdere lymfoombehandeling.	☐ Sterk (doe/ gebruik) X Zwak (overweeg)	Overall bewijskracht ☐ H ☐ M ☐ L ☐ VL ☐ NG Range bewijskracht van alle uitkomstmaten ☐ H ☐ M ☐ L ☐ VL ☐ NG OF X voor de (sub)uitgangsvraag is geen systematische literatuur analyse uitgevoerd	☐ ROOD: vul tabel A in ☐ LICHT ROOD: vul tabel A in X ORANJE: gebruik tabel B ☐ LICHT GROEN: vul tabel A in ☐ GROEN: vul tabel A in

Implementatietabel

Tabel B: Implementatietabel

Aanbeveling – 1	Op basis van de beschikbare evidentie en ervaring uit de praktijk kon er onvoldoende richting aan de besluitvorming worden gegeven. Om die reden is er geen beschrijving van belemmeringen en kansen voor implementatie van de aanbeveling toegevoegd. Disseminatie van de kennis in deze module verloopt via de standaard route. De module wordt gepubliceerd op de Richtlijndatabase.
------------------------	---

Literatuur

Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, Burgers JS, Cluzeau F, Feder G, Fervers B, Graham ID, Grimshaw J, Hanna SE, Littlejohns P, Makarski J, Zitzelsberger L; AGREE Next Steps Consortium. AGREE II: advancing guideline development, reporting and evaluation in health care. CMAJ. 2010 Dec 14;182(18):E839-42. doi: 10.1503/cmaj.090449. Epub 2010 Jul 5. PMID: 20603348; PMCID: PMC3001530.

Milano MT, Li H, Constine LS, Travis LB. Survival after second primary lung cancer: a population-based study of 187 Hodgkin lymphoma patients. Cancer. 2011 Dec 15;117(24):5538-47. doi: 10.1002/cncr.26257. Epub 2011 Jun 20. PMID: 21692074.

Bijlagen bij module Behandeling longcarcinoom

Risk of Bias tables

Niet van toepassing.

5

Table of excluded studies

Niet van toepassing.

Literature search strategy

10

Niet van toepassing.

Module 8.10 – Mammacarcinoom na HL of DLBCL

Deze module bestaat uit drie submodules:

- Indicatie screening mammacarcinoom
- Hoe screenen op mammacarcinoom
- Behandeling mammacarcinoom

Module 8.10.1 – Indicatie screening op mammacarcinoom

10 Uitgangsvraag

Bij welke groep 5-jaarsoverlevers van hodgkinlymfoom en diffuus grootcellig B-cellymfoom is screening naar mammacarcinoom geïndiceerd?

Introduction

- 15 Hodgkin lymphoma (HL) is a form of lymphoma and a rare condition (approximately 400 new patients in the Netherlands per year). HL occurs mainly in adolescence and young adulthood. The vast majority of patients with HL is cured with combinations of systemic therapy with or without radiotherapy. Diffuse large B cell lymphoma (DLBCL) is diagnosed in approximately 1500 patients per year in the Netherlands and commonly occurs in young adults. Treatment usually consists of systemic therapy without radiotherapy. However, the life expectancy and quality of life of the lymphoma survivors may be adversely affected by late effects of treatment (radiation, chemotherapy) such as second malignant neoplasms i.e. breast cancer. The degree of increase of breast cancer risk depends on both patient and treatment related factors. Most research on late effects is done in HL survivors, but comparable risks are expected in DLBCL lymphoma survivors with similar patient and treatment characteristics.
- 20 In the past, extensive radiation fields using conventional techniques up to a high dose were given for HL, leading to strongly increased risks of breast cancer, especially in women who were treated at a young age (before the age of 25). Nowadays, chemotherapy is more effective, and much more precise radiation is given to a smaller target volume with a lower dose. Model based studies have shown this will probably lead to less strongly increased radiotherapy associated breast cancer risks (Weber, 2011; Maraldo 2013). Research has shown, however, that the risk of breast cancer has not significantly decreased yet (Schaapveld, 2015). This is attributed to relative short follow up after modern radiation regimens, the use of less gonadotoxic chemotherapy (associated with reduced breast cancer risk) and the increased use of anthracyclines (which has recently been shown to increase the risk of breast cancer). Current screening guidelines are mostly based on the strongly increased breast cancer risks associated with treatment regimens that are no longer used.
- 30 Breast cancer screening advice should be tailored to the patients' individualized risk profile.

40 Search and select (Engels)

A systematic review of the literature was performed to answer the following question(s): Which patient and treatment characteristics are associated with an increased risk to develop breast cancer in survivors of Hodgkin lymphoma or diffuse large B-cel lymphoma?

45 Table 1. PICO

Patients	Hodgkin lymphoma (HL) survivors and diffuse large B cell lymphoma (DLBCL) survivors (>5 years) who were treated with radiotherapy and/or chemotherapy
Intervention	Risk factors/predictors/prediction model with risk factors: • radiotherapy and/or chemotherapy

- age, smoking, obesity, family history, alcohol consumption

Control	Absence of risk factors/prediction model based on coincidence
Outcomes	Risk of developing breast cancer, mortality/survival, complications, recurrence, quality of life (QoL)
Timing and setting	5 years after diagnosis of HL/DLBCL

Relevant outcome measures

- The guideline panel considered risk of developing breast cancer as a **critical** outcome measure for decision making; and mortality/survival, complications, recurrence, quality of life (QoL) as **important** outcome measures for decision making.

A priori, the guideline panel did not define the outcome measures listed above but used the definitions used in the studies.

- The guideline panel used the GRADE standard limits of 25% for dichotomous outcomes and 10% for continuous variables as minimal clinically (patient) important differences.

Search and select (Methods)

- The databases Medline (via OVID) and Embase (via Embase.com) were searched for systematic reviews, RCTs, and observational studies from 2010 until 6th of August 2024 regarding subsequent breast cancer in survivors of Hodgkin lymphoma and diffuse large B-cell lymphoma. The literature search yielded 1,195 unique hits. The detailed search strategy is listed under the tab 'Literature search strategy'. Twenty-four studies were initially selected based on title and abstract screening. After reading the full texts, 24 studies were excluded (see the exclusion table under the tab 'Evidence tabellen'), and no studies were included.

Summary of literature (Engels)

Description of studies

- No studies were included in the literature analysis. However, 11 relevant studies were found and/or were provided by the guideline panel members. These studies are described and summarized below. Since these studies did not meet the PICO criteria, the evidence was not graded.

- Nassi (2022)** conducted a comprehensive evaluation of several studies examining the incidence of second malignancies (SM) among 5-year survivors of adult (≥ 18 years at the time of diagnosis) Hodgkin lymphoma (HL) and diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) treated primarily with chemotherapy and radiation therapy. A systematic search was conducted in MEDLINE (via PubMed), the Cochrane Library, and EMBASE from January 1990 to January 2020, with no restrictions on language or publication type. In this systematic review, they included both original studies—such as randomized controlled trials (RCTs), prospective and retrospective cohort studies, and registry studies—as well as prior systematic reviews that featured these types of studies. A total of 13 studies were included in this systematic review. The incidence of SM in HL patients treated with ABVD was higher compared to the general population and was even higher in patients treated with intensified regimens. The risk increased over time, especially 10–15 years after therapy, and was even more strongly increased after radiotherapy. In DLBCL, more intensive regimens (i.e., R-CHOEP or R-MegaCHOEP) vs. R-CHOP were associated with a higher SM incidence. Salvage chemotherapy and autologous stem cell transplants increased the risk of SM in both HL and DLBCL patients. A lower incidence of SM, particularly of breast cancer (BC), was shown in cohorts of HL

survivors treated with reduced radiation volumes and doses (involved fields vs. extended fields), but further research is needed to confirm these data.

Swerdlow (2012) investigated the risk of breast cancer in young women who underwent supradiaphragmatic radiotherapy for HL. A total of 5,002 women from England and Wales who were treated at or before the age of 36 between 1956 and 2003 were included in the study until December 31, 2008. The findings revealed that 373 participants developed breast cancer or ductal carcinoma in situ, resulting in a standardized incidence ratio (SIR) of 5.0 (95% CI, 4.5-5.5), with the highest risk observed in women treated at age 14 (SIR of 47.2; 95% CI, 28.0-79.8) and remaining elevated for at least 40 years, peaking in women aged 50 to 59. The risk was reduced for those receiving alkylating chemotherapy or pelvic radiotherapy, but this reduction occurred only in patients aged 20 or older, as younger patients did not experience a decreased risk. Cumulative risks indicated that women receiving 40 Gy mantle radiotherapy at young ages faced a 48% risk over a 40-year follow-up period.

Schaapveld (2015) conducted a retrospective cohort study of 3,905 HL patients treated between 1965 and 2000, at age 15 to 50 years. After a median follow up of 19.1 years, 1,055 SM cases were diagnosed, including 130 with a third cancer and 17 with a fourth. The incidence of SM was significantly higher than in the general population, particularly for female breast cancer (standardized incidence ratio 4.7; absolute excess risk 54.3 cases per 10,000 patient-years). The 30-year cumulative incidence of breast cancer among women in the study cohort was 16.6% (95% CI, 14.1 to 19.2).

Treatment with supradiaphragmatic-field radiotherapy not including the axilla was associated with a significantly lower risk of breast cancer compared to treatment with full mantle-field irradiation (hazard ratio, 0.37; 95% CI, 0.19 to 0.72). Treatment with a procarbazine dose of 4.3 g/m² or more was associated with a lower breast cancer risk compared to treatment not including chemotherapy.

Krul (2017) conducted a case-control study including 174 breast cancer (BC) patients and 466 control participants to investigate the risk of BC in women who received chest radiation for Hodgkin lymphoma (HL) before the age of 40 years. The study revealed a linear radiation dose-response relationship, with an adjusted excess odds ratio of 6.1% per gray (Gy) (95% CI, 2.1%-15.4%). Notably, women who developed menopause before the age of 30 because of high dose procarbazine or pelvic radiation therapy exhibited a significantly reduced risk of developing BC, with an odds ratio of 0.13 (95% CI, 0.03-0.51), compared to those who experienced menopause after the age of 50. Additionally, the risk of BC rose by 6.4% for each year of preserved ovarian function following radiation therapy (P<.001).

Roberti (2022) conducted a nested case-control study of BC among 5-year HL survivors treated between 1965 and 2000 at ages 11 to 41 years. In total, 173 cases and 464 matched controls were included. The study revealed a linear dose-response relationship for both the mean breast dose (excess odds ratio (EOR)/Gy = 0.19, 95% CI, 0.05-1.06) and the median breast dose (EOR/Gy = 0.06, 95% CI, 0.02-0.19). There was no indication of statistically significant curvature observed in these relationships.

Roberti (2024) developed breast cancer risk prediction models for women treated for HL between the age of 11 and 40 years during 1965-2000 incorporating radiation to the breast or to a segment of the breast. Predicted 25-year BC risks ranged from 1.0% for survivors diagnosed at 20-24 years with mean breast dose <10 Gy and menopause 5 years after HL diagnosis, to 22.0% for survivors diagnosed at 25-29 years with mean breast dose ≥25 Gy and

no menopause within 5 years. A risk calculator is available at: <https://sanderroberti.shinyapps.io/absoluteBCrisk>.

The authors concluded that breast segment-specific or mean breast radiation dose, combined with personal and clinical factors, predicted BC risk in HL survivors with moderate accuracy but good calibration. Further model validation in survivors treated with modern radiotherapy treatments is needed.

Moskowitz (2021) aimed to develop and validate a breast cancer risk prediction model that incorporates treatment-related factors, family history, and reproductive factors. The model was based on data from 1,120 participants in the Childhood Cancer Survivor Study diagnosed between 1970 and 1986 (treated <21 years and median attained age 42 years) and validated with 1,027 participants from three other cohorts. Key factors in the model included current age, radiation specifics, anthracycline exposure, age at menopause, and family history. The predicted ten-year breast cancer risk varied by age, with estimates of 2-23% for 30-year-old women and 5-34% for 40-year-old women. The highest risks were found in premenopausal women over 40 treated with mantle field radiation near menarche and with a family history of breast cancer. Individualized risk predictions could enhance surveillance and preventive strategies for this population.

Neppelenbroek (2023) examined the risk of breast cancer (BC) in female survivors of Hodgkin lymphoma (HL) who received chest radiotherapy (RT) at a young age, specifically assessing the impact of doxorubicin chemotherapy. The cohort included 1,964 survivors treated between ages 15 and 50 from 1975 to 2008 across 20 Dutch hospitals. After an average follow-up of 21.6 years, 252 participants developed invasive BC or ductal carcinoma in situ, leading to a 30-year cumulative incidence of 20.8% (95% CI, 18.2-23.4). Survivors who received more than 200 mg/m² of cumulative doxorubicin had a 1.5-fold increased risk of BC (95% CI, 1.08-2.1) compared to those who did not receive doxorubicin, with risk increasing by 1.18 times for each additional 100 mg/m² administered (95% CI, 1.05-1.32). The study also evaluated the effects of age at initial treatment and type of chest RT. For patients under 21, the hazard ratio (HR) associated with doxorubicin (yes versus no) was 1.5 (95% CI, 0.9-2.6); for those aged 21 and older, it was 1.3 (95% CI, 0.9-1.9). Risk did not significantly vary by RT type: for patients not receiving mantle or axillary field RT, the HR was 1.9 (95% CI, 1.06-3.3), while for those who did, it was 1.2 (95% CI, 0.8-1.8).

Opstal (2018) investigated genetic factors affecting breast cancer (BC) risk in female Hodgkin lymphoma (HL) patients who have undergone chest radiotherapy (RT). The study analyzed 211,155 germline single-nucleotide polymorphisms (SNPs) involving 327 BC patients and 4,671 individuals with first primary BC. It identified nine SNPs significantly interacting with RT regarding BC risk, with one SNP in the PVT1 oncogene meeting stringent statistical criteria. A polygenic risk score based on these SNPs (RT-interaction-PRS) was compared to a published BC PRS in a case-control analysis of chest-irradiated HL patients. Results indicated that women in the highest tertile of the RT-interaction-PRS had a 1.6-fold increased risk of BC compared to those in the lowest tertile. Additionally, risk increased 4-fold when comparing the highest and lowest deciles of the BC-PRS, with a continuous increase of 1.4-fold per standard deviation of the BC-PRS.

Gibson (2023) investigated the increased risk of subsequent cancers among childhood cancer survivors due to late effects of treatments such as radiotherapy. Analyzing genotype data from 11,220 five-year survivors from two cohorts, researchers identified cancer-specific polygenic risk scores (PRSs) that linked survivors of European ancestry to higher female breast cancer with an odds ratio of 1.42 (95% CI, 1.27-1.58). Furthermore, the study revealed that for

survivors exposed to radiotherapy, higher PRS corresponded to a greater cumulative incidence of subsequent cancers by age 50. These results highlight a shared genetic predisposition to certain cancers in both the general population and childhood cancer survivors, particularly in the context of prior radiotherapy exposure.

5

Mulder (2020) conducted a literature update on breast cancer surveillance recommendations for female survivors of childhood, adolescent, and young adult cancers. The update identified new findings on the effects of moderate-dose chest radiation (10 to 19 Gy), radiation dose-volume, anthracyclines, and alkylating agents in non-chest irradiated survivors, as well as the impact of ovarian function on breast cancer risk. New data from prospective studies also assessed the performance of mammography and magnetic resonance imaging among Hodgkin lymphoma survivors. Modified recommendations include annual mammography and breast MRI for survivors treated with 10 Gy or more of chest radiation (strong recommendation) and for those receiving upper abdominal radiation affecting breast tissue at a young age (moderate recommendation) until age 60. Due to inconsistent evidence, no recommendations were made for routine breast cancer surveillance for survivors treated with anthracyclines without chest radiation.

10

15

In conclusion, the risk of breast cancer in female HL survivors is associated with:

20

- Age at lymphoma treatment with highest risks being associated with younger age at HL treatment. Above age 40 BC risk is not/hardly increased.
- Exposure of breast tissue to radiation. There are indications of a relationship between mean radiation dose to the breast and the risk of breast cancer.
- Genetic predisposition to develop breast cancer.

25

- Exposure to anthracycline containing chemotherapy. Data from childhood cancer survivors and HL survivors show a dose dependent relationship between anthracycline containing chemotherapy and the risk of breast cancer.
- Duration of ovarian function after exposure to (alkylating) chemotherapy and/or radiotherapy. A shorter preservation of ovarian function after HL treatment is associated with a lower breast cancer risk.

30

All factors need to be considered to estimate the absolute breast cancer risk.

Overwegingen – van bewijs naar aanbeveling (NL)

35

Balans tussen gewenste en ongewenste effecten

Het risico op borstkanker bij vrouwelijke overlevers van HL/DLBCL lijkt geassocieerd met de volgende factoren. Risico's voor DLBCL overlevers kunnen geëxtrapoleerd worden uit data van HL overlevers mits er sprake is van vergelijkbare patiënt- en behandelkarakteristieken.

40

Patiëntgebonden factoren:

- Leeftijd bij lymfoombehandeling, waarbij de hoogste risico's geassocieerd zijn met een lagere leeftijd bij HL-behandeling. Bij blootstelling van borstweefsel aan bestraling boven de leeftijd van 40 jaar is het borstkanker risico niet of nauwelijks verhoogd.
- Genetische aanleg voor het ontwikkelen van borstkanker.

45

Behandeling gerelateerde factoren:

- Blootstelling van borstweefsel aan straling. Er zijn aanwijzingen voor een verband tussen de gemiddelde stralingsdosis voor de borst en het risico op borstkanker. Een studie onder vrouwelijke overlevers behandeld voor HL tussen hun 11e en 40ste jaar toonde een lineaire relatie tussen het risico op borstkanker en de gemiddelde bestralingsdosis op de borst (exces odds ratio/Gy 0.19, 95% betrouwbaarheidsinterval 0.05-1.06).

50

- Blootstelling aan anthracycline-bevattende chemotherapie. Gegevens van overlevenden van kinderkanker en overlevenden van HL tonen een dosisafhankelijke relatie tussen anthracycline-bevattende chemotherapie en het risico op borstkanker. Er zijn aanwijzingen dat er een dosis effect relatie is tussen het risico op borstkanker en anthracycline dosis waarbij het borstkanker risico 1.18 keer verhoogd is per 100 mg/m² doxorubicine.
- Tijd na behandeling voor HL. Het risico op mammacarcinoom na behandeling voor HL neemt toe vanaf 8-10 jaar na de behandeling en blijft daarna verhoogd tot ten minste 25 jaar na behandeling.
- Duur van de ovariële functie na blootstelling aan (alkylerende) chemotherapie en/of radiotherapie. Een korter behoud van de ovariële functie na behandeling met HL wordt in verband gebracht met een lager risico op borstkanker.

Om het absolute risico op borstkanker in te schatten moeten alle factoren in overweging worden genomen. Het recent ontwikkelde borstkanker risicomodel is bruikbaar om een indicatie te krijgen van de mate van risico verhoging, maar nog niet voor algemene toepassing in de dagelijkse klinische praktijk. Het door Roberti (2024) ontwikkelde model is sterk gericht op de radiatie gerelateerde risico's. Behandeling met anthracyclines is wel meegenomen in het model, maar alleen als factor om te kunnen corrigeren voor een verhoogd risico op sterfte t.g.v. blootstelling aan anthracyclines en nog niet voor het schatten van het borstkanker risico.

Sinds de introductie van het zogenaamde *involved node bestralingsprincipe* zijn ook veelal modernere bestralingstechnieken gebruikt en zijn er individuele schattingen van borstdosis beschikbaar.

Vrouwen die behandeld zijn met slechts 2 ABVD en involved node bestraling tot 20 Gy (met geschatte gemiddelde borstdosis <5 Gy) hebben vermoedelijk een minder dan 1.4x verhoogd risico op mammacarcinoom en in deze groep zou waarschijnlijk afgezien kunnen worden van screening op borstkanker buiten het bevolkingsonderzoek.

De onderstaande tabellen zouden als hulpmiddel gebruikt kunnen worden om de mate van risicoverhoging van een individuele patiënt in te schatten om tot een geïndividualiseerd screeningsadvies te komen. Mogelijk is een deel van de risico's overschat (er is m.n. nog onzekerheid over de combinatie van anthracyclines en een lage gemiddelde borstdosis (0-5 Gy)), maar de werkgroep vindt het van belang dat niet ten onrechte wordt afgezien van screening bij vrouwen met een mogelijk verhoogd risico op borstkanker. De onderstaande tabellen zijn **niet** bedoeld om keuzes te maken t.a.v. de primaire behandeling van lymfoom patiënten.

Bij patiënten die behandeld zijn na 2006 is veelal een gemiddelde borstdosis beschikbaar. Voor patiënten behandeld met klassieke bestralingsregimes kan een grove schatting gedaan o.b.v. bestralingsvelden en voorgeschreven dosis. (zie tabel 3).

Tabel 1. Inschatting mate van risicoverhoging borstkanker naar leeftijd t.t.v. behandeling hodgkinlymfoom, cumulatieve dosis doxorubicine en gemiddelde borstdosis

		Gemiddelde borstdosis (Gy)		
		≤5	> 5 en ≤15	>15
Leeftijd t.t.v. HL (in jaren)	Doxorubicine dosis (mg/m ²)			
15-20	0-100	≥ 20% en < 30%	≥ 50%	≥ 50%
	101-200	≥ 30% en < 50%	≥ 50%	≥ 50%

	>200	≥ 30% en < 50%	≥ 50%	≥ 50%
21-30	0-100	≥ 20% en < 30%	≥ 30% en < 50%	≥ 50%
	101-200	≥ 30% en < 50%	≥ 50%	≥ 50%
	>200	≥ 30% en < 50%	≥ 50%	≥ 50%
31-40	0-100	<20%	≥ 30% en < 50%	≥ 50%
	101-200	≥ 20% en < 30%	≥ 30% en < 50%	≥ 50%
	>200	≥ 30% en < 50%	≥ 50%	≥ 50%
41-50	0-100	<20%	<20%	<20%
	101-200	<20%	<20%	<20%
	>200	≥ 20% en < 30%	≥ 20% en < 30%	≥ 20% en < 30%

Tabel 2. Risicoclassificatie

Life Time Risk	Mate risicoverhoging
<20%	<1,4
≥ 20% en < 30%	1,4-2,1
≥ 30% en < 50%	2,2-3,6
LTR ≥ 50%	>3,6

5

Tabel 3. Grove inschatting van gemiddelde borstdosis o.b.v. bestralingsregimes zoals meestal gebruikt voor 2006 (opponerende velden en voorgeschreven dosis 30-40 Gy in fracties van 2 Gy) (o.b.v. Maraldo, 2015 en Roberti, 2022).

10

Bestralingsveld (zonder 3D conformatie techniek)	Schatting gemiddelde borstdosis (in Gy)
Supraclaviculair/abdominaal	0-5
Mediastinum +/- 1 axilla of 1 axilla	6-15
Mediastinum + 2 axillae	>15

Kwaliteit van bewijs

15 Er zijn geen studies gevonden die aan de zoekvraag voldeden, daarom is de kwaliteit van het bewijs niet gegradeerd.

Waarden en voorkeuren van patiënten (en eventueel hun naasten/verzorgers)

Zie module [Screeningsmodaliteiten mammacarcinoom](#) (hyperlink).

Kostenaspecten

20 De interventie levert meer kosten ten opzichte van de controle behandeling. Dit weegt waarschijnlijk wel op tegen het verschil in effectiviteit.

25 Er wordt momenteel onderzoek gedaan naar de opbrengst van de nazorg poliklinieken voor HL en DLBCL overlevers. In dit onderzoek zal ook kosteneffectiviteit van screening op borstkanker volgens de in 2016 gepubliceerde richtlijn worden meegenomen.

Gelijkheid ((health) equity/equitable)

De interventie leidt niet tot een verandering in gezondheidsgelijkheid.

Aanvaardbaarheid:

Ethische aanvaardbaarheid

De interventie lijkt aanvaardbaar voor de betrokkenen. Er zijn geen ethische bezwaren.

5 *Duurzaamheid*

Bij de interventie en controle spelen duurzaamheidsaspecten geen rol.

Haalbaarheid

10 De interventie lijkt haalbaar. De interventie is over het algemeen al standaardzorg in de praktijk.

Aanbeveling

Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de interventies

15 Bij een life time risico op borstkanker van $\geq 20\%$ (circa 1.4 maal verhoogd risico) komen vrouwen in aanmerking voor borstkankerscreening buiten het bevolkingsonderzoek.

Eindoordeel:

1) Sterk voor, 2, 3 en 4) Zwak voor

20

- | |
|---|
| <p>1. Screen volgens het schema van vrouwen met een sterk verhoogd risico op borstkanker indien:</p> <ul style="list-style-type: none">• leeftijd t.t.v. behandeling 15-40 jaar EN• bestraling op de thorax met gemiddelde borstdosis > 5 Gy. <p>2. Overweeg screening volgens het schema voor vrouwen met een hoog-intermediair verhoogd risico op borstkanker indien:</p> <ul style="list-style-type: none">• leeftijd t.t.v. behandeling 15-50 jaar EN• behandeling met anthracycline houdende chemotherapie met een dosis equivalent aan $>200 \text{ mg/m}^2$ doxorubicine EN• niet bestraald op thorax of gemiddelde borstdosis ≤ 5 Gy <p>3. Overweeg screening volgens het schema voor vrouwen met een hoog-intermediair verhoogd risico op borstkanker indien:</p> <ul style="list-style-type: none">• leeftijd t.t.v. behandeling 15-40 jaar EN• behandeling met anthracycline houdende chemotherapie m.n. indien dosis equivalent aan $<200 \text{ mg/m}^2$ doxorubicine EN• bestraling op de thorax met gemiddelde borstdosis ≤ 5 Gy <p>4. Overweeg af te zien van screening bij vrouwen die behandeld zijn:</p> <ul style="list-style-type: none">• leeftijd t.t.v. behandeling 31-40 jaar EN• behandeling met anthracycline houdende chemotherapie met een dosis equivalent aan $<100 \text{ mg/m}^2$ doxorubicine EN• bestraling op de thorax met gemiddelde borstdosis ≤ 5 Gy |
|---|

Kennisvragen

25 Tijdens de ontwikkeling van deze module is gebleken dat er binnen deze module nog te weinig bewijs is voor de onderbouwing van onderdelen van de aanbeveling en dus kennisvragen bestaan. De werkgroep meent dat (vervolg)onderzoek wenselijk is om in de toekomst een duidelijker antwoord te kunnen geven op vragen uit de praktijk.

Kennisvraag:

Welke 5-jaarsoverlevers van hodgkinlymfoom en diffuus grootcellig B-cellymfoom komen in aanmerking voor screening op mammacarcinoom?

5 *Toelichting:*

Inschatting van het risico op borstkanker voor patiënten behandeld met moderne behandelregimes wordt nu gedaan o.b.v. voorspelmodellen, die ontwikkeld zijn op basis van patiënten die in het verleden behandeld met bv bestralingsbehandelingen, die leiden tot een andere bestralingsverdeling over de borst. Het onderzoeken van mensen die daadwerkelijk behandeld zijn met modernere regimes kan leiden tot betere kennis op het risico op borstkanker na moderne behandeling voor HL.

10 Verder is pas recent duidelijk geworden dat anthracycline houdende chemotherapie het risico op borstkanker ook kan verhogen. Een voorspelmodel waarbij zowel rekening gehouden wordt met de dosis doxorubicine als de bestralingsdosis op de borst is nog niet
15 beschikbaar.

Verkeerslicht en (de-)implementatietabel

Zie module Screeningsmodaliteiten mammacarcinoom i.v.m. samenhang tussen modules.

20

Literatuur

De onderstaande literatuur is niet geselecteerd volgens de PICO-criteria, maar wordt wel beschreven in de literatuursamenvatting of is gebruikt in de inleiding.

25 Gibson TM, Karyadi DM, Hartley SW, Arnold MA, Berrington de Gonzalez A, Conces MR, Howell RM, Kapoor V, Leisenring WM, Neglia JP, Sampson JN, Turcotte LM, Chanock SJ, Armstrong GT, Morton LM. Polygenic risk scores, radiation treatment exposures and subsequent cancer risk in childhood cancer survivors. Nat Med. 2024 Mar;30(3):690-698. doi: 10.1038/s41591-024-02837-7. Epub 2024 Mar 7. PMID: 38454124; PMCID:
30 PMC11029534.

Krul IM, Opstal-van Winden AWJ, Aleman BMP, Janus CPM, van Eggermond AM, De Bruin ML, Hauptmann M, Krol ADG, Schaapveld M, Broeks A, Kooijman KR, Fase S, Lybeert ML, Zijlstra JM, van der Maazen RWM, Kesminiene A, Diallo I, de Vathaire F, Russell NS, van
35 Leeuwen FE. Breast Cancer Risk After Radiation Therapy for Hodgkin Lymphoma: Influence of Gonadal Hormone Exposure. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2017 Nov 15;99(4):843-853. doi: 10.1016/j.ijrobp.2017.07.016. Epub 2017 Jul 18. PMID: 28888722.

40 Maraldo MV, Brodin NP, Aznar MC, et al. Estimated risk of cardiovascular disease and secondary cancers with modern highly conformal radiotherapy for early-stage mediastinal Hodgkin lymphoma. Ann Oncol. 2013;24(8):2113-2118.

45 Maraldo MV, Lundemann M, Vogelius IR, et al. A new method to estimate doses to the normal tissues after past extended and involved field radiotherapy for Hodgkin lymphoma. Radiother Oncol. 2015.

50 Moskowitz CS, Ronckers CM, Chou JF, Smith SA, Friedman DN, Barnea D, Kok JL, de Vries S, Wolden SL, Henderson TO, van der Pal HJH, Kremer LCM, Neglia JP, Turcotte LM, Howell RM, Arnold MA, Schaapveld M, Aleman B, Janus C, Versluys B, Leisenring W, Sklar CA, Begg CB, Pike MC, Armstrong GT, Robison LL, van Leeuwen FE, Oeffinger KC. Development and Validation of a Breast Cancer Risk Prediction Model for Childhood Cancer Survivors Treated

With Chest Radiation: A Report From the Childhood Cancer Survivor Study and the Dutch Hodgkin Late Effects and LATER Cohorts. *J Clin Oncol*. 2021 Sep 20;39(27):3012-3021. doi: 10.1200/JCO.20.02244. Epub 2021 May 28. PMID: 34048292; PMCID: PMC9384912.

- 5 Mulder RL, Hudson MM, Bhatia S, Landier W, Levitt G, Constine LS, Wallace WH, van Leeuwen FE, Ronckers CM, Henderson TO, Moskowitz CS, Friedman DN, Ng AK, Jenkinson HC, Demoor-Goldschmidt C, Skinner R, Kremer LCM, Oeffinger KC. Updated Breast Cancer Surveillance Recommendations for Female Survivors of Childhood, Adolescent, and Young Adult Cancer From the International Guideline Harmonization Group. *J Clin Oncol*. 2020 Dec 10;38(35):4194-4207. doi: 10.1200/JCO.20.00562. Epub 2020 Sep 29. PMID: 33078972; PMCID: PMC7723685.
- 15 Nassi L, De Sanctis V, Loseto G, Gerardi C, Allocati E, Ciavarella S, Minoia C, Guarini A, Bari A. Second Cancers in Classical Hodgkin Lymphoma and Diffuse Large B-Cell Lymphoma: A Systematic Review by the Fondazione Italiana Linfomi. *Cancers (Basel)*. 2022 Jan 20;14(3):519. doi: 10.3390/cancers14030519. PMID: 35158787; PMCID: PMC8833346.
- 20 Neppelenbroek SIM, Geurts YM, Aleman BMP, Lugtenburg PJ, Rademakers SE, de Weijer RJ, Schippers MGA, Ta BDP, Plattel WJ, Zijlstra JM, van der Maazen RWM, Nijziel MR, Ong F, Schimmel EC, Posthuma EFM, Kersten MJ, Böhmer LH, Muller K, Koene HR, Te Boome LCJ, Bilgin YM, de Jongh E, Janus CPM, van Leeuwen FE, Schaapveld M. Doxorubicin Exposure and Breast Cancer Risk in Survivors of Adolescent and Adult Hodgkin Lymphoma. *J Clin Oncol*. 2024 Jun 1;42(16):1903-1913. doi: 10.1200/JCO.23.01386. Epub 2024 Feb 15. PMID: 38359378; PMCID: PMC11191044.
- 25 Opstal-van Winden AWJ, de Haan HG, Hauptmann M, Schmidt MK, Broeks A, Russell NS, Janus CPM, Krol ADG, van der Baan FH, De Bruin ML, van Eggermond AM, Dennis J, Anton-Culver H, Haiman CA, Sawyer EJ, Cox A, Devilee P, Hoening MJ, Peto J, Couch FJ, Pharoah P, Orr N, Easton DF, Aleman BMP, Strong LC, Bhatia S, Cooke R, Robison LL, Swerdlow AJ, van Leeuwen FE. Genetic susceptibility to radiation-induced breast cancer after Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2019 Mar 7;133(10):1130-1139. doi: 10.1182/blood-2018-07-862607. Epub 2018 Dec 20. PMID: 30573632; PMCID: PMC6405334.
- 30 Roberti S, van Leeuwen FE, Ronckers CM, Krul IM, de Vathaire F, Veres C, Diallo I, Janus CPM, Aleman BMP, Russell NS, Hauptmann M. Radiotherapy-Related Dose and Irradiated Volume Effects on Breast Cancer Risk Among Hodgkin Lymphoma Survivors. *J Natl Cancer Inst*. 2022 Sep 9;114(9):1270-1278. doi: 10.1093/jnci/djac125. PMID: 35771630; PMCID: PMC9468297.
- 40 Roberti S, van Leeuwen FE, Diallo I, de Vathaire F, Schaapveld M, Leisenring WM, Howell RM, Armstrong GT, Moskowitz CS, Smith SA, Aleman BMP, Krul IM, Russell NS, Pfeiffer RM, Hauptmann M. Prediction of breast cancer risk for adolescents and young adults with Hodgkin lymphoma. *J Natl Cancer Inst*. 2024.
- 45 Swerdlow AJ, Cooke R, Bates A, Cunningham D, Falk SJ, Gilson D, Hancock BW, Harris SJ, Horwich A, Hoskin PJ, Linch DC, Lister TA, Lucraft HH, Radford JA, Stevens AM, Syndikus I, Williams MV. Breast cancer risk after supradiaphragmatic radiotherapy for Hodgkin's lymphoma in England and Wales: a National Cohort Study. *J Clin Oncol*. 2012 Aug 1;30(22):2745-52. doi: 10.1200/JCO.2011.38.8835. Epub 2012 Jun 25. PMID: 22734026.
- 50 Weber DC, Johanson S, Peguret N, Cozzi L, Olsen DR. Predicted risk of radiation-induced cancers after involved field and involved node radiotherapy with or without intensity

modulation for early-stage hodgkin lymphoma in female patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011 Oct 1;81(2):490-7. doi: 10.1016/j.ijrobp.2010.05.035. Epub 2010 Aug 26. PMID: 20800383.

5 Risk of Bias tables

Not applicable

Table of excluded studies

Reference	Reason for exclusion
Brillaud V, Tunon de Lara C, Richaud P, Breton-Callu C, Brouste V, Bussi�res E. Maladie de Hodgkin et cancer du sein: une association pour quelles patientes ? � propos d'une s�rie de l'institut Bergoni� [Hodgkin's disease and breast cancer: for which patients is there an association? A series from Institut Bergoni�]. <i>Gynecol Obstet Fertil.</i> 2012 May;40(5):284-90. French. doi: 10.1016/j.gyobfe.2011.08.029. Epub 2011 Nov 17. PMID: 22099978.	No comparison
Colonna S, Curtin K, Johnson E, Kohlmann W, Wright J, Kirchhoff A, Tavtigian S, Schiffman J. Family History of Breast Cancer Associated with Breast Cancer in Survivors of Hodgkin Lymphoma. <i>Int J Cancer Clin Res.</i> 2019;6(1):107. doi: 10.23937/2378-3419/1410107. Epub 2019 Feb 25. PMID: 30976660.	Wrong population/intervention
Cutuli B, Kanoun S, Tunon De Lara C, Baron M, Livi L, Levy C, Cohen-Solal-Lenir C, Lesur A, Kerbrat P, Provencio M, Gonzague-Casabianca L, Mege A, Lemanski C, Delva C, Lancrenon S, Velten M. Breast cancer occurred after Hodgkin's disease: clinico-pathological features, treatments and outcome: analysis of 214 cases. <i>Crit Rev Oncol Hematol.</i> 2012 Jan;81(1):29-37. doi: 10.1016/j.critrevonc.2011.01.005. Epub 2011 Feb 17. PMID: 21333547.	No comparison
de Vries S, Krul IM, Schaapveld M, Janus CPM, Rademakers SE, Roesink JM, Nijziel MR, Bilgin YM, Aleman BMP, van Leeuwen FE. Risk of male breast cancer after Hodgkin lymphoma. <i>Blood.</i> 2023 Aug 31;142(9):806-811. doi: 10.1182/blood.2023020940. PMID: 37390297.	No comparison
D�rffel W, Riepenhausenl M, L�ders H, Br�mswig J, Schellong G. Secondary Malignancies Following Treatment for Hodgkin's Lymphoma in Childhood and Adolescence. <i>Dtsch Arztebl Int.</i> 2015 May 1;112(18):320-7, i. doi: 10.3238/arztebl.2015.0320. PMID: 26037468; PMCID: PMC4455255.	No comparison
Henderson TO, Amsterdam A, Bhatia S, Hudson MM, Meadows AT, Neglia JP, Diller LR, Constine LS, Smith RA, Mahoney MC, Morris EA, Montgomery LL, Landier W, Smith SM, Robison LL, Oeffinger KC. Systematic review: surveillance for breast cancer in women treated with chest radiation for childhood, adolescent, or young adult cancer. <i>Ann Intern Med.</i> 2010 Apr 6;152(7):444-55; W144-54. doi: 10.7326/0003-4819-152-7-201004060-00009. PMID: 20368650; PMCID: PMC2857928.	No comparison
Henderson TO, Moskowitz CS, Chou JF, Bradbury AR, Neglia JP, Dang CT, Onel K, Novetsky Friedman D, Bhatia S, Strong LC,	No comparison

Stovall M, Kenney LB, Barnea D, Lorenzi E, Hammond S, Leisenring WM, Robison LL, Armstrong GT, Diller LR, Oeffinger KC. Breast Cancer Risk in Childhood Cancer Survivors Without a History of Chest Radiotherapy: A Report From the Childhood Cancer Survivor Study. <i>J Clin Oncol</i> . 2016 Mar 20;34(9):910-8. doi: 10.1200/JCO.2015.62.3314. Epub 2015 Dec 23. PMID: 26700127; PMCID: PMC4871997.	
Hodgson DC. Late effects in the era of modern therapy for Hodgkin lymphoma. <i>Hematology Am Soc Hematol Educ Program</i> . 2011;2011:323-9. doi: 10.1182/asheducation-2011.1.323. PMID: 22160053.	No comparison
Ibrahim EM, Abouelkhair KM, Kazkaz GA, Elmasri OA, Al-Foheidi M. Risk of second breast cancer in female Hodgkin's lymphoma survivors: a meta-analysis. <i>BMC Cancer</i> . 2012 May 28;12:197. doi: 10.1186/1471-2407-12-197. PMID: 22639888; PMCID: PMC3416585.	No comparison
Koo E, Henderson MA, Dwyer M, Skandarajah AR. Management and Prevention of Breast Cancer After Radiation to the Chest for Childhood, Adolescent, and Young Adulthood Malignancy. <i>Ann Surg Oncol</i> . 2015 Dec;22 Suppl 3:S545-51. doi: 10.1245/s10434-015-4596-y. Epub 2015 May 14. PMID: 25971959.	No comparison
Lisik-Habib M, Czernek U, Dębska-Szmich S, Krakowska M, Kubicka-Woźkowska J, Potemski P. Secondary cancer in a survivor of Hodgkin's lymphoma: A case report and review of the literature. <i>Oncol Lett</i> . 2015 Feb;9(2):964-966. doi: 10.3892/ol.2014.2799. Epub 2014 Dec 12. PMID: 25621073; PMCID: PMC4301521.	No comparison
Mariscotti G, Durando M, Ghione G, Luparia A, Regini E, Alfieri C, Campanino PP, Gavarotti P, Brignardello E, Gandini G. Breast cancer surveillance in patients treated by radiotherapy for Hodgkin's lymphoma. <i>Radiol Med</i> . 2013 Apr;118(3):401-14. doi: 10.1007/s11547-012-0862-2. Epub 2012 Aug 8. PMID: 22872454.	No comparison
Milano MT, Li H, Gail MH, Constine LS, Travis LB. Long-term survival among patients with Hodgkin's lymphoma who developed breast cancer: a population-based study. <i>J Clin Oncol</i> . 2010 Dec 1;28(34):5088-96. doi: 10.1200/JCO.2010.29.5683. Epub 2010 Oct 25. PMID: 20975072; PMCID: PMC3018358.	No comparison
Nassi L, De Sanctis V, Loseto G, Gerardi C, Allocati E, Ciavarella S, Minoia C, Guarini A, Bari A. Second Cancers in Classical Hodgkin Lymphoma and Diffuse Large B-Cell Lymphoma: A Systematic Review by the Fondazione Italiana Linfomi. <i>Cancers (Basel)</i> . 2022 Jan 20;14(3):519. doi: 10.3390/cancers14030519. PMID: 35158787; PMCID: PMC8833346.	No comparison
Roberti S, van Leeuwen FE, Ronckers CM, Krul IM, de Vathaire F, Veres C, Diallo I, Janus CPM, Aleman BMP, Russell NS, Hauptmann M. Radiotherapy-Related Dose and Irradiated Volume Effects on Breast Cancer Risk Among Hodgkin Lymphoma Survivors. <i>J Natl Cancer Inst</i> . 2022 Sep	No comparison

9;114(9):1270-1278. doi: 10.1093/jnci/djac125. PMID: 35771630; PMCID: PMC9468297.	
Salz T, Baxi SS, Raghunathan N, Onstad EE, Freedman AN, Moskowitz CS, Dalton SO, Goodman KA, Johansen C, Matasar MJ, de Nully Brown P, Oeffinger KC, Vickers AJ. Are we ready to predict late effects? A systematic review of clinically useful prediction models. <i>Eur J Cancer</i> . 2015 Apr;51(6):758-66. doi: 10.1016/j.ejca.2015.02.002. Epub 2015 Feb 27. PMID: 25736818; PMCID: PMC4518853.	No comparison
Schaapveld, M., Hodgson, D.C., van Leeuwen, F.E. (2020). Second Malignancy Risk After Treatment of Hodgkin Lymphoma. In: Engert, A., Younes, A. (eds) <i>Hodgkin Lymphoma. Hematologic Malignancies</i> . Springer, Cham. https://doi.org/10.1007/978-3-030-32482-7_26	No comparison
Schellong G, Riepenhausen M, Ehlert K, Brämswig J, Dörffel W; German Working Group on the Long-Term Sequelae of Hodgkin's Disease; Schmutzler RK, Rhiem K, Bick U; German Consortium for Hereditary Breast and Ovarian Cancer. Breast cancer in young women after treatment for Hodgkin's disease during childhood or adolescence--an observational study with up to 33-year follow-up. <i>Dtsch Arztebl Int</i> . 2014 Jan 6;111(1-2):3-9. doi: 10.3238/arztebl.2014.0003. PMID: 24565270; PMCID: PMC3948013.	No comparison
Sud A, Thomsen H, Sundquist K, Houlston RS, Hemminki K. Risk of Second Cancer in Hodgkin Lymphoma Survivors and Influence of Family History. <i>J Clin Oncol</i> . 2017 May 10;35(14):1584-1590. doi: 10.1200/JCO.2016.70.9709. Epub 2017 Mar 13. PMID: 28384078; PMCID: PMC5455705.	No comparison
Su X, Zhang X, Liu W, Yang X, An N, Yang F, Sun J, Xing Y, Shang H. Advances in the application of nanotechnology in reducing cardiotoxicity induced by cancer chemotherapy. <i>Semin Cancer Biol</i> . 2022 Nov;86(Pt 2):929-942. doi: 10.1016/j.semcancer.2021.08.003. Epub 2021 Aug 8. PMID: 34375726.	No comparison
Veit-Rubin N, Rapiti E, Usel M, et al. Risk, characteristics, and prognosis of breast cancer after Hodgkin's lymphoma. <i>The Oncologist</i> . 2012 ;17(6):783-791. DOI: 10.1634/theoncologist.2011-0451. PMID: 22588325; PMCID: PMC3380877.	No comparison
Weber DC, Johanson S, Peguret N, Cozzi L, Olsen DR. Predicted risk of radiation-induced cancers after involved field and involved node radiotherapy with or without intensity modulation for early-stage hodgkin lymphoma in female patients. <i>Int J Radiat Oncol Biol Phys</i> . 2011 Oct 1;81(2):490-7. doi: 10.1016/j.ijrobp.2010.05.035. Epub 2010 Aug 26. PMID: 20800383.	No comparison
Wijnen M, van den Heuvel-Eibrink MM, Medici M, Peeters RP, van der Lely AJ, Neggers SJ. Risk factors for subsequent endocrine-related cancer in childhood cancer survivors. <i>Endocr Relat Cancer</i> . 2016 Jun;23(6):R299-321. doi: 10.1530/ERC-16-0113. Epub 2016 May 26. PMID: 27229933.	No comparison

Xiao H, He J, Liang S, Cai D, Zhou Q, Liu L, Yan X, Chi J, Xiao Q, Wang L. Racial/Ethnic Disparities on the Risk of Second Malignant Neoplasm Among Hodgkin Lymphoma Survivors. Front Oncol. 2022 Jan 24;11:790891. doi: 10.3389/fonc.2021.790891. PMID: 35141149; PMCID: PMC8818723.	No comparison
---	---------------

Zoekverantwoording

Algemene informatie

Cluster/richtlijn: NVRO Late effecten na hodgkinlymfoom	
Uitgangsvraag/modules: UV5.1 Bij welke groep 5-jaarsoverlevers van hodgkinlymfoom en diffuus grootcellig B-cellymfoom is screening naar mammacarcinoom geïndiceerd?	
Database(s): Embase.com, Ovid/Medline	Datum: 6 augustus 2024
Periode: vanaf 2010	Talen: geen restrictie
Literatuurspecialist: Alies Oost	Rayyan: https://rayyan.ai/reviews/1115320
BMI-zoekblokken: voor verschillende opdrachten wordt (deels) gebruik gemaakt van de zoekblokken van BMI-Online https://blocks.bmi-online.nl/ Deduplication: voor het ontdebellen is gebruik gemaakt van http://dedupendnote.nl/	
Toelichting: Voor deze vraag is gezocht op de elementen: - hodgkinlymfoom/ diffuus grootcellig B-cellymfoom overlevers/ behandeld met radiotherapie/ chemotherapie - Subsequent mammacarcinoom De sleutelartikelen worden gevonden met deze search, m.u.v. die van Wang (Subsequent female breast cancer risk associated with anthracycline chemotherapy for childhood cancer), Veiga (Association of Breast Cancer Risk after Childhood Cancer with Radiation Dose to the Breast and Anthracycline Use) en Teepen (Long-term risk of subsequent malignant neoplasms after treatment of childhood cancer in the DCOG LATER study cohort). Er blijkt niet in titel/abstract/trefwoord dat er is gekeken naar hodgkinlymfoom/ diffuus grootcellig B-cellymfoom. Na overleg met de adviseur is besloten dat deze niet met de search hoeven te worden gevonden.	
Te gebruiken voor richtlijntekst: In de databases Embase.com en Ovid/Medline is op 6 augustus 2024 systematisch gezocht naar studies vanaf 2010 over subsequent mammacarcinoom bij overlevers van hodgkinlymfoom en diffuus grootcellig B-cellymfoom. De literatuurzoekactie leverde 1195 unieke treffers op.	

5

Zoekopbrengst

	EMBASE	OID/MEDLINE	Ontdubbeld
SR	116	38	130
RCT	141	45	160
Observationele studies	453	199	483
Overig	387	195	422
Totaal	1097	477	1195*

**in Rayyan*

Zoekstrategie

Embase.com

N o .	Query	R e s u l t s
# 1	('hodgkin disease'/exp OR hodgkin*:ti,ab,kw OR (((lymphogranuloma* OR granuloma*) NEAR/3 malign*):ti,ab,kw) OR lymphogranulomatos*:ti,ab,kw OR 'reed sternberg':ti,ab,kw OR 'diffuse large b cell lymphoma'/exp OR dlbcl:ti,ab,kw OR (((('large b cell' OR 'diffuse large cell' OR immunoblast* OR plasmablast* OR centroblast* OR 'double hit' OR 'double expressor' OR histiocytic) NEAR/3 lymphoma*):ti,ab,kw)) AND ('survival'/exp OR 'cancer survivor'/exp OR 'childhood cancer survivor'/exp OR 'survivor'/de OR 'survivorship'/exp OR 'remission'/exp OR surviv*:ti,ab,kw OR remission:ti,ab,kw OR caya:ti,ab,kw OR (((late OR long) NEAR/3 (effect* OR risk* OR sequelae*)):ti,ab,kw) OR (((after OR following) NEXT/3 hl):ti,ab,kw) OR 'radiotherapy'/exp OR 'stereotactic radiotherapy'/exp OR 'radical radiotherapy'/exp OR 'proton radiation'/exp OR 'radiosurgery'/exp OR 'radiation injury'/de OR 'radiation exposure'/de OR radiotherap*:ti,ab,kw OR radiotreatment*:ti,ab,kw OR radiat*:ti,ab,kw OR irradiat*:ti,ab,kw OR sbrr:ti,ab,kw OR inrt:ti,ab,kw OR isrt:ti,ab,kw OR imrt:ti,ab,kw OR vmat:ti,ab,kw OR chemoradi*:ti,ab,kw OR 'chemo radi*':ti,ab,kw OR radiosurg*:ti,ab,kw OR 'radi* surg*':ti,ab,kw OR ((volumetric NEAR/3 modul* NEAR/3 arc):ti,ab,kw) OR (((radio* OR roentgen OR rontgen OR 'x ray') NEAR/3 (therap* OR treatment*)):ti,ab,kw) OR (((proton OR photon) NEAR/3 (therap* OR beam OR irradiat* OR recoil OR radiat* OR radio*)):ti,ab,kw) OR ((bucky NEAR/3 (ray OR radi* OR therap* OR treatment*)):ti,ab,kw) OR 'neoadjuvant therapy'/exp OR 'chemotherapy'/exp OR chemo:ti,ab,kw OR 'chemotherap*':ti,ab,kw OR chemoimmuno*:ti,ab,kw OR 'cytostatic agent'/exp OR 'cytostatic*':ti,ab,kw OR 'anthracycline antibiotic agent'/exp OR anthracyclin*:ti,ab,kw OR 'alkylating agent'/exp OR alkylat*:ti,ab,kw OR 'doxorubicin'/exp OR 'doxorubicin*':ti,ab,kw OR adriamycin*:ti,ab,kw OR doxil*:ti,ab,kw OR 'mitoxantrone'/exp OR 'mitoxantron*':ti,ab,kw OR novantron*:ti,ab,kw OR 'epirubicin'/exp OR 'epirubicin*':ti,ab,kw OR 'procarbazine'/exp OR 'procarbazin*':ti,ab,kw OR natulan:ti,ab,kw) OR (((after OR following) NEXT/3 (hodgkin* OR lymphoma* OR dlbcl)):ti,ab,kw)	1 0 5 9 3 7
# 2	('breast tumor'/exp OR (((breast* OR mamma*) NEAR/3 (adenocarcinoma* OR adenomyoepithelioma* OR angiosarcoma* OR cancer* OR carcino* OR cystosarcoma* OR 'cysto sarcoma*' OR malignan* OR mass* OR metast* OR neoplas* OR phyllod* OR phylloid* OR phylloid* OR sarcoma* OR tumor* OR tumour*)):ti,ab,kw)) AND ('second primary neoplasm'/exp OR 'radiation induced neoplasm'/exp OR (((radi* OR chemo* OR anthracycl* OR drug* OR therapy OR treatment) NEAR/3 (induc* OR associat* OR relat* OR influen* OR 'due to')):ti,ab,kw) OR subsequent:ti,ab,kw OR 'second primary':ti,ab,kw OR (((after OR following) NEXT/3 (hodgkin* OR lymphoma* OR dlbcl)):ti,ab,kw) OR (((late OR long) NEAR/3 effect*):ti,ab,kw) OR (((metachronous OR second*) NEAR/3 (cancer* OR neoplasm* OR tumor* OR tumour* OR malignan* OR carcino*)):ti,ab,kw))	9 5 5 8 7
# 3	#1 AND #2 NOT ('conference abstract'/it OR 'editorial'/it OR 'letter'/it OR 'note'/it) NOT (('animal'/exp OR 'animal experiment'/exp OR 'animal model'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp)	1 7 9 4
# 4	#3 AND [2010-2024]/py	1 0 9 7
# 5	'meta analysis'/exp OR 'meta analysis (topic)'/exp OR metaanaly*:ti,ab OR 'meta analy*':ti,ab OR metanaly*:ti,ab OR 'systematic review'/de OR 'cochrane database of systematic reviews'/jt OR prisma:ti,ab OR prospero:ti,ab OR (((systemati* OR scoping OR umbrella OR 'structured literature') NEAR/3 (review* OR overview*)):ti,ab) OR ((systemic* NEAR/1 review*):ti,ab) OR (((systemati* OR literature OR database* OR 'data base*') NEAR/10 search*):ti,ab) OR (((structured OR comprehensive* OR systemic*) NEAR/3 search*):ti,ab) OR (((literature NEAR/3 review*):ti,ab) AND (search*:ti,ab OR database*:ti,ab OR 'data base*':ti,ab)) OR (('data extraction':ti,ab OR 'data source*':ti,ab) AND 'study selection':ti,ab) OR ('search strategy':ti,ab AND 'selection criteria':ti,ab) OR ('data source*':ti,ab AND 'data synthesis':ti,ab) OR medline:ab OR pubmed:ab OR embase:ab OR cochrane:ab OR (((critical OR rapid) NEAR/2 (review* OR overview* OR synthes*)):ti,ab) OR (((critical* OR rapid*) NEAR/3 (review* OR overview* OR synthes*)):ab) AND (search*:ab OR database*:ab OR 'data base*':ab)) OR metasynthes*:ti,ab OR 'meta synthes*':ti,ab	1 0 5 0 7 2 6
# 6	'clinical trial'/exp OR 'randomization'/exp OR 'single blind procedure'/exp OR 'double blind procedure'/exp OR 'crossover procedure'/exp OR 'placebo'/exp OR 'prospective study'/exp OR rct:ab,ti	4 0

	OR random*:ab,ti OR 'single blind':ab,ti OR 'randomised controlled trial':ab,ti OR 'randomized controlled trial'/exp OR placebo*:ab,ti	8 0 7 5 0
# 7	'major clinical study'/de OR 'clinical study'/de OR 'case control study'/de OR 'family study'/de OR 'longitudinal study'/de OR 'retrospective study'/de OR 'prospective study'/de OR 'comparative study'/de OR 'cohort analysis'/de OR ((cohort NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('case control' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('follow up' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (observational NEAR/1 (study OR studies)) OR ((epidemiologic NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('cross sectional' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti)	8 3 4 4 7 6 7
# 8	'case control study'/de OR 'comparative study'/exp OR 'control group'/de OR 'controlled study'/de OR 'controlled clinical trial'/de OR 'crossover procedure'/de OR 'double blind procedure'/de OR 'phase 2 clinical trial'/de OR 'phase 3 clinical trial'/de OR 'phase 4 clinical trial'/de OR 'pretest posttest design'/de OR 'pretest posttest control group design'/de OR 'quasi experimental study'/de OR 'single blind procedure'/de OR 'triple blind procedure'/de OR (((control OR controlled) NEAR/6 trial):ti,ab,kw) OR (((control OR controlled) NEAR/6 (study OR studies)):ti,ab,kw) OR (((control OR controlled) NEAR/1 active):ti,ab,kw) OR 'open label':ti,ab,kw OR (((double OR two OR three OR multi OR trial) NEAR/1 (arm OR arms)):ti,ab,kw) OR ((allocat* NEAR/10 (arm OR arms)):ti,ab,kw) OR placebo*:ti,ab,kw OR 'sham-control':ti,ab,kw OR (((single OR double OR triple OR assessor) NEAR/1 (blind* OR masked)):ti,ab,kw) OR nonrandom*:ti,ab,kw OR 'non-random':ti,ab,kw OR 'quasi-experiment':ti,ab,kw OR crossover:ti,ab,kw OR 'cross over':ti,ab,kw OR 'parallel group':ti,ab,kw OR 'factorial trial':ti,ab,kw OR ((phase NEAR/5 (study OR trial)):ti,ab,kw) OR ((case* NEAR/6 (matched OR control)):ti,ab,kw) OR ((match* NEAR/6 (pair OR pairs OR cohort* OR control* OR group* OR healthy OR age OR sex OR gender OR patient* OR subject* OR participant*)):ti,ab,kw) OR ((propensity NEAR/6 (scor* OR match*)):ti,ab,kw) OR versus:ti OR vs:ti OR compar*:ti OR ((compar* NEAR/1 study):ti,ab,kw) OR (('major clinical study'/de OR 'clinical study'/de OR 'cohort analysis'/de OR 'observational study'/de OR 'cross-sectional study'/de OR 'multicenter study'/de OR 'correlational study'/de OR 'follow up'/de OR cohort*:ti,ab,kw OR 'follow up':ti,ab,kw OR followup:ti,ab,kw OR longitudinal*:ti,ab,kw OR prospective*:ti,ab,kw OR retrospective*:ti,ab,kw OR observational*:ti,ab,kw OR 'cross sectional':ti,ab,kw OR cross?ectional*:ti,ab,kw OR multicent*:ti,ab,kw OR 'multi-cent':ti,ab,kw OR consecutive*:ti,ab,kw) AND (group:ti,ab,kw OR groups:ti,ab,kw OR subgroup*:ti,ab,kw OR versus:ti,ab,kw OR vs:ti,ab,kw OR compar*:ti,ab,kw OR 'odds ratio':ab OR 'relative odds':ab OR 'risk ratio':ab OR 'relative risk':ab OR 'rate ratio':ab OR aor:ab OR arr:ab OR rrr:ab OR (('or' OR 'rr') NEAR/6 ci):ab)))	1 5 2 8 8 5 6 6
# 9	#4 AND #5 - SR	1 1 6
# 1 0	#4 AND #6 NOT #9 - RCT	1 4 1
# 1 1	#4 AND (#7 OR #8) NOT (#9 OR #10) - observationeel	4 5 3
# 1 2	#4 NOT (#9 OR #10 OR #11) - overig	3 8 7

Ovid/Medline

#	Searches	R e s u l t s
1	((exp Hodgkin Disease/ or hodgkin*.ti,ab,kf. or ((lymphogranuloma* or granulomatos*) adj3 malign*).ti,ab,kf. or lymphogranulomatos*.ti,ab,kf. or 'reed sternberg'.ti,ab,kf. or exp Lymphoma, Large B-Cell, Diffuse/ or dlblcl.ti,ab,kf. or (('large b cell' or 'diffuse large cell' or immunoblast* or plasmablast* or centroblast* or 'double hit' or 'double expressor' or histiocytic) adj3 lymphoma*).ti,ab,kf.) and (exp Survival/ or Survivors/ or exp Cancer Survivors/ or exp Survivorship/ or surviv*.ti,ab,kf. or remission.ti,ab,kf. or caya.ti,ab,kf. or	5 3 7 9 1

	((late or long) adj3 (effect* or risk* or sequelae*)).ti,ab,kf. or ((after or following) adj3 hl).ti,ab,kf. or exp Radiotherapy/ or exp Radiation Injuries/ or exp Radiation Exposure/ or radiotherap*.ti,ab,kf. or radiotreatment*.ti,ab,kf. or radiat*.ti,ab,kf. or irradiat*.ti,ab,kf. or sbprt.ti,ab,kf. or sabr.ti,ab,kf. or inrt.ti,ab,kf. or isrt.ti,ab,kf. or imrt.ti,ab,kf. or vmat.ti,ab,kf. or chemoradi*.ti,ab,kf. or 'chemo radi*.ti,ab,kf. or radiosurg*.ti,ab,kf. or 'radi* surg*.ti,ab,kf. or (volumetric adj3 modulat* adj3 arc).ti,ab,kf. or ((radio* or roentgen or rontgen or 'x ray') adj3 (therap* or treatment*)).ti,ab,kf. or ((proton or photon) adj3 (therap* or beam or irradiat* or recoil or radiat* or radio*)).ti,ab,kf. or (bucky adj3 (ray or radi* or therap* or treatment*)).ti,ab,kf. or exp Neoadjuvant Therapy/ or exp Chemoradiotherapy/ or exp Chemotherapy, Adjuvant/ or exp Consolidation Chemotherapy/ or exp Induction Chemotherapy/ or exp Maintenance Chemotherapy/ or exp Antineoplastic Combined Chemotherapy Protocols/ or chemo.ti,ab,kf. or 'chemotherap*.ti,ab,kf. or chemoimmuno*.ti,ab,kf. or exp Cytostatic Agents/ or 'cytostatic*.ti,ab,kf. or exp Anthracyclines/ or anthracyclin*.ti,ab,kf. or exp Antineoplastic Agents, Alkylating/ or alkylat*.ti,ab,kf. or exp Doxorubicin/ or 'doxorubicin*.ti,ab,kf. or adriamycin*.ti,ab,kf. or doxil*.ti,ab,kf. or exp Mitoxantrone/ or 'mitoxantron*.ti,ab,kf. or novantron*.ti,ab,kf. or exp Epirubicin/ or 'epirubicin*.ti,ab,kf. or exp Procarbazine/ or 'procarbazin*.ti,ab,kf. or natulan.ti,ab,kf.)) or ((after or following) adj3 (hodgkin* or lymphoma* or dlblcl)).ti,ab,kf.	
2	(exp Breast Neoplasms/ or ((breast* or mamma*) adj3 (adenocarcinoma* or adenomyoepithelioma* or angiosarcoma* or cancer* or carcino* or cystosarcoma* or 'cysto sarcoma*' or malignan* or mass* or metast* or neoplas* or phyllod* or phylloid* or phylloid* or sarcoma* or tumor* or tumour*)).ti,ab,kf.) and (exp Neoplasms, Second Primary/ or exp Neoplasms, Radiation-Induced/ or ((radi* or chemo* or anthracycl* or drug* or therapy or treatment) adj3 (induc* or associat* or relat* or influen* or 'due to')).ti,ab,kf. or subsequent.ti,ab,kf. or 'second primary'.ti,ab,kf. or ((after or following) adj3 (hodgkin* or lymphoma* or dlblcl)).ti,ab,kf. or ((late or long) adj3 effect*).ti,ab,kf. or ((metachronous or second*) adj3 (cancer* or neoplasm* or tumor* or tumour* or malignan* or carcino*)).ti,ab,kf.)	5 4 5 8 7
3	(1 and 2) not (comment/ or editorial/ or letter/) not ((exp animals/ or exp models, animal/) not humans/)	9 9 5
4	limit 3 to yr="2010 -Current"	4 7 7
5	meta-analysis/ or meta-analysis as topic/ or (metaanaly* or meta-analy* or metanaly*).ti,ab,kf. or systematic review/ or cochrane.jw. or (prisma or prospero).ti,ab,kf. or ((systemati* or scoping or umbrella or "structured literature") adj3 (review* or overview*)).ti,ab,kf. or (systemic* adj1 review*).ti,ab,kf. or ((systemati* or literature or database* or data-base*) adj10 search*).ti,ab,kf. or ((structured or comprehensive* or systemic*) adj3 search*).ti,ab,kf. or ((literature adj3 review*) and (search* or database* or data-base*)).ti,ab,kf. or (("data extraction" or "data source*") and "study selection").ti,ab,kf. or ("search strategy" and "selection criteria").ti,ab,kf. or ("data source*" and "data synthesis").ti,ab,kf. or (medline or pubmed or embase or cochrane).ab. or ((critical or rapid) adj2 (review* or overview* or synthes*)).ti. or (((critical* or rapid*) adj3 (review* or overview* or synthes*)) and (search* or database* or data-base*)).ab. or (metasynthes* or meta-synthes*).ti,ab,kf.	7 6 5 8 5 9
6	exp clinical trial/ or randomized controlled trial/ or exp clinical trials as topic/ or randomized controlled trials as topic/ or Random Allocation/ or Double-Blind Method/ or Single-Blind Method/ or (clinical trial, phase i or clinical trial, phase ii or clinical trial, phase iii or clinical trial, phase iv or controlled clinical trial or randomized controlled trial or multicenter study or clinical trial).pt. or random*.ti,ab. or (clinic* adj trial*).tw. or ((singl* or doubl* or treb* or tripl*) adj (blind\$3 or mask\$3)).tw. or Placebos/ or placebo*.tw.	2 7 6 0 8 8 2
7	Epidemiologic studies/ or case control studies/ or exp cohort studies/ or Controlled Before-After Studies/ or Case control.tw. or cohort.tw. or Cohort analy\$.tw. or (Follow up adj (study or studies)).tw. or (observational adj (study or studies)).tw. or Longitudinal.tw. or	4 7 9

	Retrospective*.tw. or prospective*.tw. or consecutive*.tw. or Cross sectional.tw. or Cross-sectional studies/ or historically controlled study/ or interrupted time series analysis/ [Onder exp cohort studies vallen ook longitudinale, prospectieve en retrospectieve studies]	5 3 5 9
8	Case-control Studies/ or clinical trial, phase ii/ or clinical trial, phase iii/ or clinical trial, phase iv/ or comparative study/ or control groups/ or controlled before-after studies/ or controlled clinical trial/ or double-blind method/ or historically controlled study/ or matched-pair analysis/ or single-blind method/ or (((control or controlled) adj6 (study or studies or trial)) or (compar* adj (study or studies)) or ((control or controlled) adj1 active) or "open label*" or ((double or two or three or multi or trial) adj (arm or arms)) or (allocat* adj10 (arm or arms)) or placebo* or "sham-control*" or ((single or double or triple or assessor) adj1 (blind* or masked)) or nonrandom* or "non-random*" or "quasi-experiment*" or "parallel group*" or "factorial trial" or "pretest posttest" or (phase adj5 (study or trial)) or (case* adj6 (matched or control*)) or (match* adj6 (pair or pairs or cohort* or control* or group* or healthy or age or sex or gender or patient* or subject* or participant*)) or (propensity adj6 (scor* or match*))).ti,ab,kf. or (confounding adj6 adjust*).ti,ab. or (versus or vs or compar*).ti. or ((exp cohort studies/ or epidemiologic studies/ or multicenter study/ or observational study/ or seroepidemiologic studies/ or (cohort* or 'follow up' or followup or longitudinal* or prospective* or retrospective* or observational* or multicent* or 'multicent*' or consecutive*).ti,ab,kf.) and ((group or groups or subgroup* or versus or vs or compar*).ti,ab,kf. or ('odds ratio*' or 'relative odds' or 'risk ratio*' or 'relative risk*' or aor or arr or rrr).ab. or ("OR" or "RR") adj6 CI).ab.))	5 7 5 4 6 9 3
9	4 and 5 - SR	3 8
10	(4 and 6) not 9 - RCT	4 5
11	(4 and (7 or 8)) not (9 or 10) - observationeel	1 9 9
12	4 not (9 or 10 or 11) - overig	1 9 5

Uitgangsvraag

- 5 Op welke wijze zouden risicogroepen van 5-jaarsoverlevers van Hodgkinlymfoom en diffuus grootcellig B-cellymfoom gescreend moeten worden voor mammacarcinoom?

Introduction

- 10 Currently all women who received chest radiotherapy for Hodgkin lymphoma (HL) or diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) before the age of 40 years are recommended to receive more intensive screening starting at an earlier age than women in the general population. More specifically, women aged 30-60 years, are recommended annual screening consisting of a physical examination, a mammography and an MRI. New data, however, prompted reconsideration of the recommendations formulated in 2013. Modern treatments for HL and DLBCL may lead to a less strongly increased breast cancer risk as compared to the treatments on which the current guidelines are based. Less intensive screening could lead to a lower burden for the patients and lower health care costs.

Search and select

- 20 A systematic review of the literature was performed to answer the following question(s):
What is the recommended method of breast cancer screening (modality, starting when, and at what frequency) for 5-year survivors of Hodgkin lymphoma and diffuse large B-cell lymphoma with a treatment-associated increased risk of breast cancer?

Table 1. PICO

Patients	5-year survivors of Hodgkin lymphoma or diffuse large B-cell lymphoma aged 30-60 years
Intervention (1)	Screening via annual mammography and MRI
Control	No screening or screening through population screening for breast cancer
Outcomes	Survival, incidence, costs, feasibility, burden on the patient, how invasive is it for patient, tumor stage
Other selection criteria	5 years after lymphoma diagnosis

- 25 Relevant outcome measures

Crucial outcomes: overall survival.

- 30 Important outcomes: disease free survival, reduction of life years lost, breast cancer stage, burden on the patient, incidence, costs, feasibility.

Search and select (Methods)

- 35 The databases Medline (via OVID) and Embase (via Embase.com) were searched for systematic reviews, RCTs, and observational studies from 2010 until 6th of August 2024 regarding screening for mamma carcinoma in survivors of Hodgkin lymphoma and diffuse large B-cell lymphoma. The literature search yielded 273 unique hits. After reading the full text, studies were excluded (see the exclusion table under the tab 'Evidence tabellen'), and 0 studies were included.

- 40 **Summary of literature**

Description of studies

No studies were included in the literature analysis, as they did not meet the PICO criteria.

The recently updated Dutch guideline on breast cancer, however, includes a module titled 'Screening outside the population breast cancer screening' ([Screening buiten het bevolkingsonderzoek](#)). Patients who have an increased risk of breast cancer because of previous cancer treatments are also included in this module. A systematic review of the literature was performed to answer the following question: "What are the (un)beneficial effects of screening women with an increased risk of breast cancer with MRI compared with mammography?" We refer to this module for further information.

Results

- 10 No studies fulfilling the selection criteria could be included.

Overwegingen – van bewijs naar aanbeveling

Balans tussen gewenste en ongewenste effecten

Er zijn geen studies aangetroffen die voldoen aan de vastgestelde PICO, maar

- 15 Verder zijn wel onderzoeken gevonden verricht onder HL overlevers, die de screeningsmethoden beschrijven in termen van sensitiviteit en specificiteit. Hierbij wordt zowel naar MRI en mammografie afzonderlijk gekeken als naar de combinatie van beide screeningsmethoden.

- 20 In een prospectief onderzoek (Ng, 2013) onder 148 vrouwen die op of voor hun 35e levensjaar behandeld werden met mantelveld bestraling vanwege hodgkinlymfoom (HL) en die minstens acht jaar na hun behandeling waren, vonden er gedurende drie jaar jaarlijkse borst-MRI's en mammografieën (MG) plaats. In totaal werden er 63 bipten afgenomen bij 45 deelnemers, waarbij 18 (29%) hiervan kwaadaardige afwijkingen bevestigden. Er bleek sprake van
- 25 voornamelijk pre-invasieve of sub centimeter klier-negatieve borstkankers. Wat betreft de sensitiviteit van de twee screeningsmethoden bleek dat MG een sensitiviteit van 68% had en MRI 67%, terwijl het gecombineerde gebruik van beide technieken de sensitiviteit verhoogde naar 94%. Ook de specificiteit werd gerapporteerd: MG alleen had een specificiteit van 93%, MRI alleen 94%, en in combinatie bereikt men een specificiteit van 90%.

- 30 In een andere studie (Tieu, 2014) werd de effectiviteit van screening op borstkanker onderzocht middels MRI en mammografie (MG) bij 96 vrouwelijke overlevenden van Hodgkinlymfoom, die tijdens hun kindertijd behandeld waren met radiotherapie op de thorax. De mediane leeftijd bij de eerste screening was 30 jaar en de deelnemers ondergingen
- 35 gemiddeld 3 screenings MRI-scans. Bij 9 vrouwen werd borstkanker vastgesteld, (mediane leeftijd 39 jaar); de helft van deze tumoren was invasief en gemiddeld 8 mm groot, zonder betrokkenheid van de lymfeklieren. De sensitiviteit en specificiteit van de screeningstechnieken waren 80% en 93,5% voor MRI, 70% en 95% voor MG, en 100% en 88,6% wanneer beide methoden werden gecombineerd. Alle invasieve tumoren waren zichtbaar op
- 40 de MRI-scans. Aanvullende onderzoeken waren nodig bij 54% van de patiënten; 26 vrouwen (27%) ondergingen bipten van de borst en bij 10 van hen moesten er meerdere biptingenomen worden.

Kwaliteit van bewijs

- 45 Er zijn geen studies geïncludeerd, daarom kan de kwaliteit van het bewijs niet worden gegradeerd.

Waarden en voorkeuren van patiënten (en eventueel hun naasten/verzorgers)

- 50 In de module [Screening buiten het bevolkingsonderzoek](#) wordt uitgebreid ingegaan op waarden en voorkeuren van patiënten.

5 Kort samengevat heeft borstkankerscreening als doel kanker vroegtijdig opsporen, wat de kans op een succesvolle behandeling vergroot. De voordelen moeten echter worden afgewogen tegen mogelijke nadelen, zoals fout-positieve en fout-negatieve diagnoses, en over diagnose. MRI heeft een hogere gevoeligheid dan mammografie, maar leidt tot een groter risico op fout-positieve uitslagen. Het is essentieel dat vrouwen goed geïnformeerd worden over deze risico's, zodat ze een weloverwogen keuze kunnen maken. Het individuele screeningsplan wordt bij voorkeur in samenspraak met de arts opgesteld.

10 Bespreek in de spreekkamer of de gewenste effecten die op groepsniveau zijn onderzocht opwegen tegen de ongewenste effecten die op groepsniveau zijn onderzocht (voor zover gerapporteerd) en hoe die zich verhouden tot de waarden en voorkeuren van de individuele patiënt en diens naaste(n)? De afweging is voor iedereen anders. Bijvoorbeeld: weegt de grotere kans op overleving (gewenst effect) bij een bepaalde behandeling bij een individuele patiënt op tegen de kans op ernstigere complicaties van de behandeling (ongewenst effect)?
15 Maak hierbij gebruik van de beschikbare uitkomsten op groepsniveau (vanuit GRADE) en pas dit toe op de individuele patiënt door middel van samen-beslis instrumenten. De waarden en voorkeuren verschillen per patiënt.

Kostenaspecten

20 In de richtlijn uit 2016 wordt een iets intensiever screeningsprogramma geadviseerd dan in de huidige richtlijn (jaarlijkse MG i.p.v. 2-jaarlijkse MG voor hoog-risico overlevers).
Wat betreft kosteneffectiviteit zijn er op dit moment uitsluitend studies die gebruik maken van wiskundige modellen naar kosteneffectiviteit van de voorgestelde interventies (Furzer, 2020). Er wordt momenteel wel onderzoek gedaan naar de opbrengst van het BETER-screeningsprogramma. In het kader van dat onderzoek zullen ook kosteneffectiviteit analyses m.b.t. borstkanker screening worden gedaan. De resultaten van deze onderzoeken zullen echter naar verwachting niet eerder dan in 2025-2026 bekend worden (Lammers, 2024).
25

Gelijkheid ((health) equity/equitable)

30 De interventie leidt tot een mogelijke afname van gezondheidsgelijkheid omdat het screeningsprogramma ten laste komt van het eigen risico van de overlevers. Uit de voorlopige resultaten van een onderzoek naar de opkomst voor het BETER nazorgprogramma blijkt dat het eigen risico voor slechts een beperkt percentage van de overlevers een reden is om af te zien van deelname aan het nazorgprogramma.
35

Aanvaardbaarheid:

De diagnostiek lijkt aanvaardbaar voor de betrokkenen. Er zijn geen ethische bezwaren.

Duurzaamheid

40 Bij de interventie spelen de duurzaamheidsaspecten geen significante rol.

Haalbaarheid

De diagnostiek lijkt haalbaar. De diagnostiek is over het algemeen al standaardzorg in de praktijk. BETER nazorg wordt vergoed via een DOT/DBC in het onderhandelbare segment. De werkgroep voorziet overigens wel belemmeringen rondom het uitvoeren van de voorgestelde screening gezien de groeiende problemen met personele capaciteit in de zorg.
45

Aanbevelingen

Aanbeveling-1

50 Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de interventies

Ongeveer 1 op de 7 vrouwen in Nederland krijgt in haar leven borstkanker (<https://iknl.nl/borstkankercijfers>), dat komt overeen met een cumulatief Life Time Risk (LTR) van 14%. Bij een LTR van $\geq 20\%$ (circa 1.4 maal verhoogd risico) komen vrouwen in aanmerking voor borstkankerscreening buiten het bevolkingsonderzoek.

5

Risico op borstkanker kan bij HL en DLBCL overlevers (sterk) verhoogd zijn. Factoren die het risico op borstkanker beïnvloeden zijn: leeftijd ten tijde van behandeling, genetische factoren, blootstelling van borstweefsel aan bestraling, behandeling met anthracycline houdende chemotherapie en duur van ovariële functie na lymfoom behandeling. Er is een borstkanker risico predictiemodel ontwikkeld voor HL overlevers, maar dit model is nog niet geschikt voor algemeen gebruik in de klinische praktijk.

10

De tabellen in module 5.1 zouden als hulpmiddel gebruikt kunnen worden om de mate van risicoverhoging van een individuele patiënt in te schatten om tot een geïndividualiseerd screeningsadvies te komen. Mogelijk is een deel van de risico's overschat (er is m.n. nog onzekerheid over de combinatie van anthracyclines en een lage gemiddelde borstdosis (0-5 Gy)), maar de werkgroep vindt het van belang dat niet ten onrechte wordt afgezien van screening bij vrouwen met een mogelijk verhoogd risico op borstkanker dan wel dat er ten onrechte gekozen wordt voor een onvoldoende intensief screeningsschema.

15

20 Eindoordeel:

Aanbeveling 1: sterk voor.

Aanbeveling 2 t/m 4: zwak voor.

Volg in principe de module [screening buiten het BVO](#) van de richtlijn Borstkanker.

De hoogte van het life time risk (LTR) op borstkanker en de leeftijd ten tijde van screening bepalen welk screeningsschema aangeboden wordt. Zie module [Indicatie screening op mammacarcinoom](#) (hyperlink) voor beschrijving van borstkanker risico's en voor informatie m.b.t. schatting van gemiddelde borstdosis.

Start screening 8 jaar na behandeling, maar niet vóór de leeftijd van 25 jaar.

* Bij lymfoomoverlevers bij wie het LTR risico wordt geschat tussen 20 en 30%, is volgens de werkgroep screening volgens het laag-intermediair verhoogd risico schema niet geschikt, omdat deze screening begint op het 40e jaar, terwijl het risico bij de HL/DLBCL overlevers al eerder verhoogd is.

Aanbeveling t.a.v. screening op borstkanker	
1.	Screen volgens het schema van vrouwen met een sterk verhoogd risico op borstkanker indien: - leeftijd t.t.v. behandeling 15-40 jaar EN - bestraling op de thorax met gemiddelde borstdosis > 5 Gy.
2	Overweeg screening volgens het schema voor vrouwen met een hoog-intermediair verhoogd risico* op borstkanker indien: - leeftijd t.t.v. behandeling 15-50 jaar EN - behandeling met anthracycline houdende chemotherapie met een dosis equivalent aan >200 mg/m² doxorubicine EN - niet bestraald op thorax of gemiddelde borstdosis ≤ 5 Gy
3	Overweeg screening volgens het schema voor vrouwen met een hoog-intermediair verhoogd risico op borstkanker* indien: leeftijd t.t.v. behandeling 15-40 jaar EN

	• behandeling met anthracycline houdende chemotherapie m.n. indien dosis equivalent aan $<200 \text{ mg/m}^2$ doxorubicine EN • bestraling op de thorax met gemiddelde borstdosis $\leq 5 \text{ Gy}$
4	Overweeg af te zien van screening bij vrouwen die behandeld zijn: • leeftijd t.t.v. behandeling 31-40 jaar EN • behandeling met anthracycline houdende chemotherapie met een dosis equivalent aan $<100 \text{ mg/m}^2$ doxorubicine EN • bestraling op de thorax met gemiddelde borstdosis $\leq 5 \text{ Gy}$

Aanbeveling met kleurcode

		Gemiddelde borstdosis (Gy)		
Leeftijd t.t.v. HL (in jaren)	Doxorubicine dosis (mg/m^2)	≤ 5	> 5 en ≤ 15	> 15
15-20	0-100			
	101-200			
	> 200			
21-30	0-100			
	101-200			
	> 200			
31-40	0-100			
	101-200			
	> 200			
41-50	0-100			
	101-200			
	> 200			

Sceeningsadvies	
	Geen aanvullend screeningsadvies
	Screening volgens het schema voor vrouwen met een hoog-intermediair verhoogd risico op borstkanker
	Screening volgens het schema voor vrouwen met een sterk verhoogd risico op borstkanker

Schema screening buiten het bevolkingsonderzoek

Zie voor tabel en toelichting daarop in de [module screening buiten het bevolkingsonderzoek](#) van de richtlijn Borstkanker.

Leeftijd (in jaren)	Vrouwen met een hoog- intermediair verhoogd risico LTR $\geq 30\%$ en $< 50\%$ Eerste/tweede lijn afhankelijk van leeftijd	Vrouwen met een sterk verhoogd risico LTR $\geq 50\%$ Tweede lijn
25-35	-	Jaarlijks MRI en contactmoment
35-40	1 maal per 1,5 jaar MRI en contactmoment	Jaarlijks MRI en contactmoment

40-50	Jaarlijks afwisselend mammografie en MRI of 1 maal per 1,5 jaar MRI en contactmoment	Jaarlijks MRI in combinatie met 1 x per 2 jaar mammografie Jaarlijks contactmoment
50-60	Jaarlijks afwisselend mammografie* en MRI of 1 maal per 1,5 jaar MRI en contactmoment	Jaarlijks MRI in combinatie met 1 x per 2 jaar mammografie Jaarlijks contactmoment
60-75	1 x per 2 jaar mammografie binnen het bevolkingsonderzoek	Jaarlijks mammografie in geval van densiteit A of B of Jaarlijks afwisselend mammografie en MRI in geval van densiteit C of D
≥ 75	-	-

Contactmomenten kunnen fysiek, digitaal of telefonisch zijn.

* Vanaf 50 jaar mammografie mogelijk binnen bevolkingsonderzoek, in samenspraak met de patiënt

Kennisvragen

- 5 Tijdens de ontwikkeling van deze module is gebleken dat er binnen deze module nog te weinig bewijs is voor de onderbouwing van de aanbeveling en dus kennisvragen bestaan. De werkgroep meent dat (vervolg)onderzoek wenselijk is om in de toekomst een duidelijker antwoord te kunnen geven op vragen uit de praktijk.

Kennisvraag:

- 10 Wat is het optimale screeningsregime voor vrouwen met een verhoogd risico op borstkanker gerelateerd aan behandeling voor hodgkinlymfoom of diffuus grootcellig B-cel lymfoom?

Toelichting:

- 15 Het voorgestelde screeningsregime is grotendeels gebaseerd op onderzoek bij vrouwen met een verhoogd risico op borstkanker t.g.v. erfelijke factoren, waarbij ontwikkeling en gedrag van borstkanker mogelijk anders zijn dan bij vrouwen behandeld voor HL/DLBCL.
- Er is wel onderbouwing voor de combinatie van jaarlijkse MRI en 2-jaarlijkse MG voor vrouwen met een sterk verhoogd risico op borstkanker, maar de bewijslast voor de voorgestelde schema's voor vrouwen met een LTR van 20-50% is veel minder sterk.

20 Literatuur

- Furzer, J., Tessier, L., Hodgson, D., Cotton, C., Nathan, P. C., Gupta, S., & Pechlivanoglou, P. (2020). Cost-utility of early breast cancer surveillance in survivors of thoracic radiation-treated adolescent Hodgkin lymphoma. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, 112(1), 63-70.
- 25 Ng AK, Garber JE, Diller LR, et al. Prospective study of the efficacy of breast magnetic resonance imaging and mammographic screening in survivors of Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol*. 2013;31(18):2282-2288.
- 30 Tieu MT, Cigsar C, Ahmed S, et al. Breast cancer detection among young survivors of pediatric Hodgkin lymphoma with screening magnetic resonance imaging. *Cancer*. 2014;120(16):2507-2513.

Lammers EMJ, Zijlstra JM, Retel VP, et al. Effectiveness and Cost-Effectiveness of Survivorship Care for Survivors of Hodgkin Lymphoma (INSIGHT Study): Protocol for a Multicenter Retrospective Cohort Study With a Quasi-Experimental Design. JMIR Res Protoc. 2024;13:e55601.

5

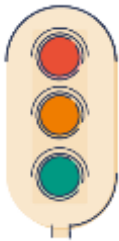
Verkeerslicht en (de-)implementatietabel

Toelichting

10 Met het verkeerslicht worden aanbevelingen gecategoriseerd op basis van formulering en bewijskracht. Als eindproduct wordt bij richtlijnmodules met een sterk geformuleerde en voldoende onderbouwde aanbeveling een implementatietabel opgeleverd. Hierin wordt onder andere opgenomen:

- 15
- Een beschrijving van het knelpunt om de module uit te werken of herzien;
 - De te verwachten belemmerende en bevorderende factoren voor implementatie;
 - Welke partijen van belang zijn bij toepassen van de aanbeveling in de praktijk;
 - Een inschatting van de implementatietermijn.

Verkeerslichtanalyse



- **ROOD** = sterk geformuleerde aanbeveling om iets niet te doen, met een GRADE high of moderate
- **ORANJE** = zwak geformuleerde aanbeveling; mogelijk kennishiaat
- **GROEN** = sterk geformuleerde aanbeveling om iets wel te doen, met een GRADE high of moderate
- **LICHT ROOD** of **LICHT GROEN** = sterk geformuleerde aanbevelingen met een GRADE low, very low of geen GRADE (*modules waarin geen studies geïncludeerd konden worden in de literatuursamenvatting of waarin geen literatuursamenvatting werd geschreven zoals modules waarin organisatie van zorg wordt beschreven*)

30

(Sub)aanbeveling	Sterkte van de aanbeveling	Bewijskracht per uitkomstmaat	Verkeerslicht per (sub)aanbeveling
Screen volgens het schema van vrouwen met een sterk verhoogd risico op borstkanker indien: • leeftijd t.t.v. behandeling <40 jaar • bestraling op de thorax met gemiddelde borstdosis > 5 Gy.	X Sterk (doe/ gebruik) / ☐ Zwak (overweeg)	Overall bewijskracht ☐ NG Range bewijskracht van alle uitkomstmaten ☐ NG	☐ ROOD : vul tabel A in ☐ LICHT ROOD : vul tabel A in ☐ ORANJE : gebruik tabel B ☐ LICHT GROEN : vul tabel A in ☐ GROEN : vul tabel A in

Overweeg screening volgens het schema voor vrouwen met een hoog-intermediair verhoogd risico op borstkanker indien: - leeftijd t.t.v. behandeling ≤ 50 jaar EN - behandeling met anthracycline houdende chemotherapie met een dosis equivalent aan $>200 \text{ mg/m}^2$ doxorubicine EN - geen bestraling op thorax of gemiddelde borstdosis $\leq 5 \text{ Gy}^*$	☐ Sterk (doe/gebruik) / X Zwak (overweeg)	Overall bewijskracht ☐ NG	☐ ROOD: vul tabel A in ☐ LICHT ROOD: vul tabel A in ☐ ORANJE: gebruik tabel B ☐ LICHT GROEN: vul tabel A in ☐ GROEN: vul tabel A in
Overweeg screening volgens het schema voor vrouwen met een hoog-intermediair verhoogd risico op borstkanker indien: - leeftijd t.t.v. behandeling 15-30 jaar EN - behandeling met anthracycline houdende chemotherapie met een dosis equivalent aan $<200 \text{ mg/m}^2$ doxorubicine EN - bestraling op de thorax met gemiddelde borstdosis $\leq 5 \text{ Gy}$	☐ Sterk (doe/gebruik) / X Zwak (overweeg)	Overall bewijskracht ☐ NG	☐ ROOD: vul tabel A in ☐ LICHT ROOD: vul tabel A in ☐ ORANJE: gebruik tabel B ☐ LICHT GROEN: vul tabel A in ☐ GROEN: vul tabel A in
Overweeg af te zien van screening bij vrouwen die behandeld zijn: - leeftijd t.t.v. behandeling 31-40 jaar EN - behandeling met anthracycline houdende chemotherapie met een dosis equivalent aan $<100 \text{ mg/m}^2$ doxorubicine EN	☐ Sterk (doe/gebruik) / X Zwak (overweeg)	Overall bewijskracht ☐ NG	☐ ROOD: vul tabel A in ☐ LICHT ROOD: vul tabel A in ☐ ORANJE: gebruik tabel B ☐ LICHT GROEN: vul tabel A in ☐ GROEN: vul tabel A in

• bestraling op de thorax met gemiddelde borstdosis ≤ 5 Gy			
--	--	--	--

Implementatietabel

Tabel A: (De-)Implementatietabel met impuls analyse

Zie richtlijn Borstkanker.

5 Table of excluded studies

Reference	Reason for exclusion
Baxstrom K, Peterson BA, Lee C, Vogel RI, Blaes AH. A pilot investigation on impact of participation in a long-term follow-up clinic (LTFU) on breast cancer and cardiovascular screening among women who received chest radiation for Hodgkin lymphoma. Support Care Cancer. 2018 Jul;26(7):2361-2368. doi: 10.1007/s00520-018-4072-x. Epub 2018 Feb 7. PMID: 29417294; PMCID: PMC6777714.	Wrong intervention/outcome
Elkin EB, Klem ML, Gonzales AM, Ishill NM, Hodgson D, Ng AK, Marks LB, Weidhaas J, Freedman GM, Miller RC, Constine LS, Myrehaug S, Yahalom J. Characteristics and outcomes of breast cancer in women with and without a history of radiation for Hodgkin's lymphoma: a multi-institutional, matched cohort study. J Clin Oncol. 2011 Jun 20;29(18):2466-73. doi: 10.1200/JCO.2010.32.4079. Epub 2011 May 16. PMID: 21576642; PMCID: PMC3138631.	Wrong population/intervention
Furzer J, Tessier L, Hodgson D, Cotton C, Nathan PC, Gupta S, Pechlivanoglou P. Cost-Utility of Early Breast Cancer Surveillance in Survivors of Thoracic Radiation-Treated Adolescent Hodgkin Lymphoma. J Natl Cancer Inst. 2020 Jan 1;112(1):63-70. doi: 10.1093/jnci/djz037. PMID: 31070751; PMCID: PMC7825489.	Wrong population
Hodgson DC, Cotton C, Crystal P, Nathan PC. Impact of Early Breast Cancer Screening on Mortality Among Young Survivors of Childhood Hodgkin's Lymphoma. J Natl Cancer Inst. 2016 Mar 1;108(7). doi: 10.1093/jnci/djw010. Erratum in: J Natl Cancer Inst. 2016 Mar 31;108(4):djw102. doi: 10.1093/jnci/djw102. PMID: 26933010.	Wrong population
Ibrahim EM, Abouelkhair KM, Kazkaz GA, Elmasri OA, Al-Foheidi M. Risk of second breast cancer in female Hodgkin's lymphoma survivors: a meta-analysis. BMC Cancer. 2012 May 28;12:197. doi: 10.1186/1471-2407-12-197. PMID: 22639888; PMCID: PMC3416585.	Wrong intervention

Kallam A, Adusumalli J, Armitage JO. Surveillance in Patients With Diffuse Large B Cell Lymphoma. Mayo Clin Proc. 2020 Jan;95(1):157-163. doi: 10.1016/j.mayocp.2019.05.011. PMID: 31902411.	Wrong outcome
Kiechle, M. Brustkrebsfrüherkennung. <i>Onkologie</i> 22, 550–557 (2016). https://doi.org/10.1007/s00761-016-0075-8	Language; German article; wrong outcome
Koo E, Henderson MA, Dwyer M, Skandarajah AR. Management and Prevention of Breast Cancer After Radiation to the Chest for Childhood, Adolescent, and Young Adulthood Malignancy. Ann Surg Oncol. 2015 Dec;22 Suppl 3:S545-51. doi: 10.1245/s10434-015-4596-y. Epub 2015 May 14. PMID: 25971959.	Wrong intervention
Mariscotti G, Durando M, Ghione G, Luparia A, Regini E, Alfieri C, Campanino PP, Gavarotti P, Brignardello E, Gandini G. Breast cancer surveillance in patients treated by radiotherapy for Hodgkin's lymphoma. Radiol Med. 2013 Apr;118(3):401-14. doi: 10.1007/s11547-012-0862-2. Epub 2012 Aug 8. PMID: 22872454.	Wrong outcome
Mulder RL, Hudson MM, Bhatia S, Landier W, Levitt G, Constone LS, Wallace WH, van Leeuwen FE, Ronckers CM, Henderson TO, Moskowitz CS, Friedman DN, Ng AK, Jenkinson HC, Demoor-Goldschmidt C, Skinner R, Kremer LCM, Oeffinger KC. Updated Breast Cancer Surveillance Recommendations for Female Survivors of Childhood, Adolescent, and Young Adult Cancer From the International Guideline Harmonization Group. J Clin Oncol. 2020 Dec 10;38(35):4194-4207. doi: 10.1200/JCO.20.00562. Epub 2020 Sep 29. PMID: 33078972; PMCID: PMC7723685.	Wrong population
Nassi L, De Sanctis V, Loseto G, Gerardi C, Allocati E, Ciavarella S, Minoia C, Guarini A, Bari A. Second Cancers in Classical Hodgkin Lymphoma and Diffuse Large B-Cell Lymphoma: A Systematic Review by the Fondazione Italiana Linfomi. Cancers (Basel). 2022 Jan 20;14(3):519. doi: 10.3390/cancers14030519. PMID: 35158787; PMCID: PMC8833346.	Wrong intervention
Ng AK, Garber JE, Diller LR, Birdwell RL, Feng Y, Neuberg DS, Silver B, Fisher DC, Marcus KJ, Mauch PM. Prospective study of the efficacy of breast magnetic resonance imaging and mammographic screening in survivors of Hodgkin lymphoma. J Clin Oncol. 2013 Jun 20;31(18):2282-8. doi: 10.1200/JCO.2012.46.5732. Epub 2013 Apr 22. PMID: 23610104.	Wrong outcome
Oeffinger KC, Hudson MM, Mertens AC, Smith SM, Mitby PA, Eshelman-Kent DA, Ford JS, Jones JK, Kamani S, Robison LL. Increasing rates of breast cancer and cardiac surveillance among high-risk survivors of childhood Hodgkin lymphoma following a mailed, one-page survivorship care plan. Pediatr Blood Cancer.	Wrong intervention

2011 May;56(5):818-24. doi: 10.1002/pbc.22696. Epub 2010 Dec 16. PMID: 21370417; PMCID: PMC3749088.	
Oeffinger KC, Ford JS, Moskowitz CS, Chou JF, Henderson TO, Hudson MM, Diller L, McDonald A, Ford J, Mubdi NZ, Rinehart D, Vukadinovich C, Gibson TM, Anderson N, Elkin EB, Garrett K, Rebull M, Leisenring W, Robison LL, Armstrong GT. Promoting Breast Cancer Surveillance: The EMPOWER Study, a Randomized Clinical Trial in the Childhood Cancer Survivor Study. J Clin Oncol. 2019 Aug 20;37(24):2131-2140. doi: 10.1200/JCO.19.00547. Epub 2019 Jul 1. PMID: 31260642; PMCID: PMC6698920.	Wrong outcome
Tieu MT, Cigsar C, Ahmed S, Ng A, Diller L, Millar BA, Crystal P, Hodgson DC. Breast cancer detection among young survivors of pediatric Hodgkin lymphoma with screening magnetic resonance imaging. Cancer. 2014 Aug 15;120(16):2507-13. doi: 10.1002/cncr.28747. Epub 2014 May 28. PMID: 24888639; PMCID: PMC4283737.	Wrong outcome
Wong FL, Lee JM, Leisenring WM, Neglia JP, Howell RM, Smith SA, Oeffinger KC, Moskowitz CS, Henderson TO, Mertens A, Nathan PC, Yasui Y, Landier W, Armstrong GT, Robison LL, Bhatia S. Health Benefits and Cost-Effectiveness of Children's Oncology Group Breast Cancer Screening Guidelines for Chest-Irradiated Hodgkin Lymphoma Survivors. J Clin Oncol. 2023 Feb 10;41(5):1046-1058. doi: 10.1200/JCO.22.00574. Epub 2022 Oct 20. PMID: 36265088; PMCID: PMC9928841.	Wrong outcome
Zdravcev Zaletel L, Cesen Mazic M, Jazbec J, Kos G, Toplak M, Štrbac D. Excellent results of screening for subsequent breast cancers in long-term survivors of childhood Hodgkin's lymphoma-Results of a population-based study. Front Pediatr. 2023 Apr 3;11:1161128. doi: 10.3389/fped.2023.1161128. PMID: 37077334; PMCID: PMC10106574.	Wrong outcome

Zoekverantwoording

Algemene informatie

Cluster/richtlijn: NVRO Late effecten na hodgkinlymfoom	
Uitgangsvraag/modules: UV5.2 Op welke wijze zouden risicogroepen van 5-jaarsoverlevers van hodgkinlymfoom en diffuus grootcellig B-cellymfoom gescreend moeten worden voor mammacarcinoom?	
Database(s): Embase.com, Ovid/Medline	Datum: 6 augustus 2024
Periode: vanaf 2010	Talen: geen restrictie
Literatuurspecialist: Alies Oost	Rayyan: https://rayyan.ai/reviews/1115107
BMI-zoekblokken: voor verschillende opdrachten wordt (deels) gebruik gemaakt van de zoekblokken van BMI-Online https://blocks.bmi-online.nl/	
Deduplication: voor het ontdebellen is gebruik gemaakt van http://dedupendnote.nl/	

Toelichting:

Voor deze vraag is gezocht op de elementen:

- hodgkinlymfoom/ diffuus grootcellig B-cellymfoom overlevers/ behandeld met radiotherapie/ chemotherapie
- Screening mammacarcinoom (d.m.v. mammografie/ MRI)

De sleutelartikelen worden gevonden met deze search, m.u.v. die van Chiarelli (Performance measures of magnetic resonance imaging plus mammography in the high risk ontario breast screening program) en Geuzinge (Cost-effectiveness of Breast Cancer Screening with Magnetic Resonance Imaging for Women at Familial Risk). Er blijkt niet in titel/abstract/trefwoord dat er is gekeken naar hodgkinlymfoom/ diffuus grootcellig B-cellymfoom. Na overleg met de adviseur is besloten dat deze niet met de search hoeven te worden gevonden.

Te gebruiken voor richtlijntekst:

In de databases Embase.com en Ovid/Medline is op 6 augustus 2024 systematisch gezocht naar systematische reviews, RCTs en observationele studies vanaf 2010 over het screenen voor mammacarcinoom bij overlevers van hodgkinlymfoom en diffuus grootcellig B-cellymfoom. De literatuurzoekactie leverde 273 unieke treffer op.

Zoekopbrengst

	EMBASE	OVID/MEDLINE	Ontdubbeld
SR	36	14	40
RCT	42	25	55
Observationele studies	176	82	178
Totaal	254	121	273*

**in Rayyan*

5 Zoekstrategie

Embase.com

No.	Query	Results
#1	('hodgkin disease'/exp OR hodgkin*:ti,ab,kw OR (((lymphogranuloma* OR granuloma*) NEAR/3 malign*):ti,ab,kw) OR lymphogranulomatos*:ti,ab,kw OR 'reed sternberg':ti,ab,kw OR 'diffuse large b cell lymphoma'/exp OR dlbcl:ti,ab,kw OR (((('large b cell' OR 'diffuse large cell' OR immunoblast* OR plasmablast* OR centroblast* OR 'double hit' OR 'double expressor' OR histiocytic) NEAR/3 lymphoma*):ti,ab,kw)) AND ('survival'/exp OR 'cancer survivor'/exp OR 'childhood cancer survivor'/exp OR 'survivor'/de OR 'survivorship'/exp OR 'remission'/exp OR surviv*:ti,ab,kw OR remission:ti,ab,kw OR caya:ti,ab,kw OR (((late OR long) NEAR/3 (effect* OR risk* OR sequelae*)):ti,ab,kw) OR (((after OR following) NEXT/3 hl):ti,ab,kw) OR 'radiotherapy'/exp OR 'stereotactic radiotherapy'/exp OR 'radical radiotherapy'/exp OR 'proton radiation'/exp OR 'radiosurgery'/exp OR 'radiation injury'/de OR 'radiation exposure'/de OR radiotherap*:ti,ab,kw OR radiotreatment*:ti,ab,kw OR radiat*:ti,ab,kw OR irradiat*:ti,ab,kw OR sbirt:ti,ab,kw OR sabr:ti,ab,kw OR inrt:ti,ab,kw OR isrt:ti,ab,kw OR imrt:ti,ab,kw OR vmat:ti,ab,kw OR chemoradi*:ti,ab,kw OR 'chemo radi*':ti,ab,kw OR radiosurg*:ti,ab,kw OR 'radi* surg*':ti,ab,kw OR ((volumetric NEAR/3 modul* NEAR/3 arc):ti,ab,kw) OR (((radio* OR roentgen OR rontgen OR 'x ray') NEAR/3 (therap* OR treatment*)):ti,ab,kw) OR (((proton OR photon) NEAR/3 (therap* OR beam OR irradiat* OR recoil OR radiat* OR	105937

	radio*)):ti,ab,kw) OR ((bucky NEAR/3 (ray OR radi* OR therap* OR treatment*)):ti,ab,kw) OR 'neoadjuvant therapy'/exp OR 'chemotherapy'/exp OR chemo:ti,ab,kw OR 'chemotherap*':ti,ab,kw OR chemoimmuno*:ti,ab,kw OR 'cytostatic agent'/exp OR 'cytostatic*':ti,ab,kw OR 'anthracycline antibiotic agent'/exp OR anthracyclin*:ti,ab,kw OR 'alkylating agent'/exp OR alkylat*:ti,ab,kw OR 'doxorubicin'/exp OR 'doxorubicin*':ti,ab,kw OR adriamycin*:ti,ab,kw OR doxil*:ti,ab,kw OR 'mitoxantrone'/exp OR 'mitoxantron*':ti,ab,kw OR novantron*:ti,ab,kw OR 'epirubicin'/exp OR 'epirubicin*':ti,ab,kw OR 'procarbazine'/exp OR 'procarbazin*':ti,ab,kw OR natulan:ti,ab,kw) OR (((after OR following) NEXT/3 (hodgkin* OR lymphoma* OR dlblcl)):ti,ab,kw)	
#2	(((breast* OR mamma*) NEAR/3 (screen* OR monitor* OR surveillanc*)):ti,ab,kw) OR (((surveillanc* OR screen*) NEAR/3 (imag* OR scan* OR strateg*)):ti,ab,kw) OR (('screening'/exp OR 'monitoring'/exp OR 'long term care'/exp OR screen*:ti,ab,kw OR monitor*:ti,ab,kw OR surveillanc*:ti,ab,kw) AND ('mammography'/exp OR mammograph*:ti,ab,kw OR 'mammo graph*':ti,ab,kw OR mammogram*:ti,ab,kw OR 'mammo gram*':ti,ab,kw OR mamilloscop*:ti,ab,kw OR mamnilloscop*:ti,ab,kw OR mastograph*:ti,ab,kw OR echomammograph*:ti,ab,kw OR galactograph*:ti,ab,kw OR scintimammograph*:ti,ab,kw OR xeromammograph*:ti,ab,kw OR (('breast'/exp OR 'breast tumor'/exp OR 'thorax'/exp OR breast*:ti,ab,kw OR chest:ti,ab,kw OR thorax:ti,ab,kw OR thoracic:ti,ab,kw) AND ('nuclear magnetic resonance imaging'/exp OR 'mri scanner'/exp)) OR (((breast* OR mamma* OR chest OR thorax OR thoracic) NEAR/4 (imag* OR mri OR mris OR nmr OR mra OR mras OR tomograph* OR ct OR zeugmatograph* OR 'mr tomograph*' OR 'mr imag*' OR 'proton spin' OR fmri OR fmrri OR rsfMRI)):ti,ab,kw)))	145282
#3	#1 AND #2 NOT ('conference abstract'/it OR 'editorial'/it OR 'letter'/it OR 'note'/it) NOT (('animal'/exp OR 'animal experiment'/exp OR 'animal model'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp) AND [2010-2024]/py	486
#4	'meta analysis'/exp OR 'meta analysis (topic)'/exp OR metaanaly*:ti,ab OR 'meta analy*':ti,ab OR metanaly*:ti,ab OR 'systematic review'/de OR 'cochrane database of systematic reviews'/jt OR prisma:ti,ab OR prospero:ti,ab OR (((systemati* OR scoping OR umbrella OR 'structured literature') NEAR/3 (review* OR overview*)):ti,ab) OR ((systemic* NEAR/1 review*):ti,ab) OR (((systemati* OR literature OR database* OR 'data base*') NEAR/10 search*):ti,ab) OR (((structured OR comprehensive* OR systemic*) NEAR/3 search*):ti,ab) OR (((literature NEAR/3 review*):ti,ab) AND (search*:ti,ab OR database*:ti,ab OR 'data base*':ti,ab)) OR (('data extraction':ti,ab OR 'data source*':ti,ab) AND 'study selection':ti,ab) OR ('search strategy':ti,ab AND 'selection criteria':ti,ab) OR ('data source*':ti,ab AND 'data synthesis':ti,ab) OR medline:ab OR pubmed:ab OR embase:ab OR cochrane:ab OR (((critical OR rapid) NEAR/2 (review* OR overview* OR syntheses*)):ti) OR (((critical* OR rapid*) NEAR/3 (review* OR overview* OR syntheses*)):ab) AND (search*:ab OR database*:ab OR 'data base*':ab)) OR metasynthes*:ti,ab OR 'meta syntheses*':ti,ab	1050726
#5	'clinical trial'/exp OR 'randomization'/exp OR 'single blind procedure'/exp OR 'double blind procedure'/exp OR 'crossover procedure'/exp OR 'placebo'/exp OR 'prospective study'/exp OR rct:ab,ti OR random*:ab,ti OR 'single blind':ab,ti OR 'randomised controlled trial':ab,ti OR 'randomized controlled trial'/exp OR placebo*:ab,ti	4080750
#6	'major clinical study'/de OR 'clinical study'/de OR 'case control study'/de OR 'family study'/de OR 'longitudinal study'/de OR 'retrospective study'/de OR 'prospective study'/de OR 'comparative study'/de OR 'cohort analysis'/de OR ((cohort NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('case control' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('follow up' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (observational NEAR/1 (study OR	8344767

	studies)) OR ((epidemiologic NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('cross sectional' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti)	
#7	'case control study'/de OR 'comparative study'/exp OR 'control group'/de OR 'controlled study'/de OR 'controlled clinical trial'/de OR 'crossover procedure'/de OR 'double blind procedure'/de OR 'phase 2 clinical trial'/de OR 'phase 3 clinical trial'/de OR 'phase 4 clinical trial'/de OR 'pretest posttest design'/de OR 'pretest posttest control group design'/de OR 'quasi experimental study'/de OR 'single blind procedure'/de OR 'triple blind procedure'/de OR (((control OR controlled) NEAR/6 trial):ti,ab,kw) OR (((control OR controlled) NEAR/6 (study OR studies)):ti,ab,kw) OR (((control OR controlled) NEAR/1 active):ti,ab,kw) OR 'open label*:ti,ab,kw OR (((double OR two OR three OR multi OR trial) NEAR/1 (arm OR arms)):ti,ab,kw) OR ((allocat* NEAR/10 (arm OR arms)):ti,ab,kw) OR placebo*:ti,ab,kw OR 'sham-control*:ti,ab,kw OR (((single OR double OR triple OR assessor) NEAR/1 (blind* OR masked)):ti,ab,kw) OR nonrandom*:ti,ab,kw OR 'non-random*:ti,ab,kw OR 'quasi-experiment*:ti,ab,kw OR crossover:ti,ab,kw OR 'cross over':ti,ab,kw OR 'parallel group*:ti,ab,kw OR 'factorial trial':ti,ab,kw OR ((phase NEAR/5 (study OR trial)):ti,ab,kw) OR ((case* NEAR/6 (matched OR control*)):ti,ab,kw) OR ((match* NEAR/6 (pair OR pairs OR cohort* OR control* OR group* OR healthy OR age OR sex OR gender OR patient* OR subject* OR participant*)):ti,ab,kw) OR ((propensity NEAR/6 (scor* OR match*)):ti,ab,kw) OR versus:ti OR vs:ti OR compar*:ti OR ((compar* NEAR/1 study):ti,ab,kw) OR (('major clinical study'/de OR 'clinical study'/de OR 'cohort analysis'/de OR 'observational study'/de OR 'cross-sectional study'/de OR 'multicenter study'/de OR 'correlational study'/de OR 'follow up'/de OR cohort*:ti,ab,kw OR 'follow up':ti,ab,kw OR followup:ti,ab,kw OR longitudinal*:ti,ab,kw OR prospective*:ti,ab,kw OR retrospective*:ti,ab,kw OR observational*:ti,ab,kw OR 'cross sectional*:ti,ab,kw OR cross?ectional*:ti,ab,kw OR multicent*:ti,ab,kw OR 'multi-cent*:ti,ab,kw OR consecutive*:ti,ab,kw) AND (group:ti,ab,kw OR groups:ti,ab,kw OR subgroup*:ti,ab,kw OR versus:ti,ab,kw OR vs:ti,ab,kw OR compar*:ti,ab,kw OR 'odds ratio*:ab OR 'relative odds':ab OR 'risk ratio*:ab OR 'relative risk*:ab OR 'rate ratio':ab OR aor:ab OR arr:ab OR rrr:ab OR (('or' OR 'rr') NEAR/6 ci):ab)))	15288566
#8	#3 AND #4 - SR	36
#9	#3 AND #5 NOT #8 - RCT	42
#10	#3 AND (#6 OR #7) NOT (#8 OR #9) - observationeel	176
#11	#8 OR #9 OR #10	254

Ovid/Medline

#	Searches	Results
1	((exp Hodgkin Disease/ or hodgkin*.ti,ab,kf. or ((lymphogranuloma* or granulomatos*) adj3 malign*).ti,ab,kf. or lymphogranulomatos*.ti,ab,kf. or 'reed sternberg'.ti,ab,kf. or exp Lymphoma, Large B-Cell, Diffuse/ or dlbcl.ti,ab,kf. or (('large b cell' or 'diffuse large cell' or immunoblast* or plasmablast* or centroblast* or 'double hit' or 'double expressor' or histiocytic) adj3 lymphoma*).ti,ab,kf.) and (exp Survival/ or Survivors/ or exp Cancer Survivors/ or exp Survivorship/ or surviv*.ti,ab,kf. or remission.ti,ab,kf. or caya.ti,ab,kf. or ((late or long) adj3 (effect* or risk* or sequelae*)):ti,ab,kf. or ((after or following) adj3 hl).ti,ab,kf. or exp Radiotherapy/ or exp Radiation Injuries/ or exp Radiation Exposure/ or radiotherap*.ti,ab,kf. or radiotreatment*.ti,ab,kf. or radiat*.ti,ab,kf. or irradiat*.ti,ab,kf. or sbrr.ti,ab,kf. or sabr.ti,ab,kf. or inrt.ti,ab,kf. or isrt.ti,ab,kf. or imrt.ti,ab,kf. or vmat.ti,ab,kf. or chemoradi*.ti,ab,kf. or 'chemo radi*.ti,ab,kf. or radiosurg*.ti,ab,kf. or 'radi* surg*.ti,ab,kf. or (volumetric adj3 modul* adj3 arc).ti,ab,kf. or ((radio* or roentgen or rontgen or 'x ray') adj3 (therap*	53791

	or treatment*).ti,ab,kf. or ((proton or photon) adj3 (therap* or beam or irradiat* or recoil or radiat* or radio*).ti,ab,kf. or (bucky adj3 (ray or radi* or therap* or treatment*).ti,ab,kf. or exp Neoadjuvant Therapy/ or exp Chemoradiotherapy/ or exp Chemotherapy, Adjuvant/ or exp Consolidation Chemotherapy/ or exp Induction Chemotherapy/ or exp Maintenance Chemotherapy/ or exp Antineoplastic Combined Chemotherapy Protocols/ or chemo.ti,ab,kf. or 'chemotherap*.ti,ab,kf. or chemoimmuno*.ti,ab,kf. or exp Cytostatic Agents/ or 'cytostatic*.ti,ab,kf. or exp Anthracyclines/ or anthracyclin*.ti,ab,kf. or exp Antineoplastic Agents, Alkylating/ or alkylat*.ti,ab,kf. or exp Doxorubicin/ or 'doxorubicin*.ti,ab,kf. or adriamycin*.ti,ab,kf. or doxil*.ti,ab,kf. or exp Mitoxantrone/ or 'mitoxantron*.ti,ab,kf. or novantron*.ti,ab,kf. or exp Epirubicin/ or 'epirubicin*.ti,ab,kf. or exp Procarbazine/ or 'procarbazin*.ti,ab,kf. or natulan.ti,ab,kf.)) or ((after or following) adj3 (hodgkin* or lymphoma* or dlbcl)).ti,ab,kf.	
2	((((breast* or mamma*) adj3 (screen* or monitor* or surveillanc*)) or ((surveillanc* or screen*) adj3 (imag* or scan* or strateg*))).ti,ab,kf. or ((Mass Screening/ or exp Population Surveillance/ or screen*.ti,ab,kf. or monitor*.ti,ab,kf. or surveillanc*.ti,ab,kf.) and (exp Mammography/ or mammograph*.ti,ab,kf. or 'mammo graph*.ti,ab,kf. or mammogram*.ti,ab,kf. or 'mammo gram*.ti,ab,kf. or mamilloscop*.ti,ab,kf. or mammilloscop*.ti,ab,kf. or mastograph*.ti,ab,kf. or echomammograph*.ti,ab,kf. or galactograph*.ti,ab,kf. or scintimammograph*.ti,ab,kf. or xeromammograph*.ti,ab,kf. or ((exp Breast/ or exp Breast Neoplasms/ or exp Thorax/ or breast*.ti,ab,kf. or chest.ti,ab,kf. or thorax.ti,ab,kf. or thoracic.ti,ab,kf.) and exp magnetic resonance imaging/) or ((breast* or mamma* or chest or thorax or thoracic) adj4 (imag* or mri or mris or nmr or mra or mras or tomograph* or ct or zeugmatograph* or 'mr tomograph*' or 'mr imag*' or 'proton spin' or fmri or fmris or rsfmri)).ti,ab,kf.))	66918
3	(1 and 2) not (comment/ or editorial/ or letter/) not ((exp animals/ or exp models, animal/) not humans/)	242
4	limit 3 to yr="2010 -Current"	175
5	meta-analysis/ or meta-analysis as topic/ or (metaanaly* or meta-analy* or metanaly*).ti,ab,kf. or systematic review/ or cochrane.jw. or (prisma or prospero).ti,ab,kf. or ((systemati* or scoping or umbrella or "structured literature") adj3 (review* or overview*).ti,ab,kf. or (systemic* adj1 review*).ti,ab,kf. or ((systemati* or literature or database* or data-base*) adj10 search*).ti,ab,kf. or ((structured or comprehensive* or systemic*) adj3 search*).ti,ab,kf. or ((literature adj3 review*) and (search* or database* or data-base*).ti,ab,kf. or ("data extraction" or "data source*") and "study selection").ti,ab,kf. or ("search strategy" and "selection criteria").ti,ab,kf. or ("data source*" and "data synthesis").ti,ab,kf. or (medline or pubmed or embase or cochrane).ab. or ((critical or rapid) adj2 (review* or overview* or synthes*).ti. or (((critical* or rapid*) adj3 (review* or overview* or synthes*)) and (search* or database* or data-base*).ab. or (metasynthes* or meta-synthes*).ti,ab,kf.	765859
6	exp clinical trial/ or randomized controlled trial/ or exp clinical trials as topic/ or randomized controlled trials as topic/ or Random Allocation/ or Double-Blind Method/ or Single-Blind Method/ or (clinical trial, phase i or clinical trial, phase ii or clinical trial, phase iii or clinical trial, phase iv or controlled clinical trial or randomized controlled trial or multicenter study or clinical trial).pt. or random*.ti,ab. or (clinic* adj trial*).tw. or ((singl* or doubl* or treb* or tripl*) adj (blind\$3 or mask\$3)).tw. or Placebos/ or placebo*.tw.	2760882
7	Epidemiologic studies/ or case control studies/ or exp cohort studies/ or Controlled Before-After Studies/ or Case control.tw. or cohort.tw. or Cohort analy\$.tw. or (Follow up adj (study or studies)).tw. or (observational adj (study or studies)).tw. or	4795359

	Longitudinal.tw. or Retrospective*.tw. or prospective*.tw. or consecutive*.tw. or Cross sectional.tw. or Cross-sectional studies/ or historically controlled study/ or interrupted time series analysis/ [Onder exp cohort studies vallen ook longitudinale, prospectieve en retrospectieve studies]	
8	Case-control Studies/ or clinical trial, phase ii/ or clinical trial, phase iii/ or clinical trial, phase iv/ or comparative study/ or control groups/ or controlled before-after studies/ or controlled clinical trial/ or double-blind method/ or historically controlled study/ or matched-pair analysis/ or single-blind method/ or (((control or controlled) adj6 (study or studies or trial)) or (compar* adj (study or studies)) or ((control or controlled) adj1 active) or "open label*" or ((double or two or three or multi or trial) adj (arm or arms)) or (allocat* adj10 (arm or arms)) or placebo* or "sham-control*" or ((single or double or triple or assessor) adj1 (blind* or masked)) or nonrandom* or "non-random*" or "quasi-experiment*" or "parallel group*" or "factorial trial" or "pretest posttest" or (phase adj5 (study or trial)) or (case* adj6 (matched or control*)) or (match* adj6 (pair or pairs or cohort* or control* or group* or healthy or age or sex or gender or patient* or subject* or participant*)) or (propensity adj6 (scor* or match*))).ti,ab,kf. or (confounding adj6 adjust*).ti,ab. or (versus or vs or compar*).ti. or ((exp cohort studies/ or epidemiologic studies/ or multicenter study/ or observational study/ or seroepidemiologic studies/ or (cohort* or 'follow up' or followup or longitudinal* or prospective* or retrospective* or observational* or multicent* or 'multi-cent*' or consecutive*).ti,ab,kf.) and ((group or groups or subgroup* or versus or vs or compar*).ti,ab,kf. or ('odds ratio*' or 'relative odds' or 'risk ratio*' or 'relative risk*' or aor or arr or rrr).ab. or (("OR" or "RR") adj6 CI).ab.))	5754693
9	4 and 5 - SR	14
10	(4 and 6) not 9 - RCT	25
11	(4 and (7 or 8)) not (9 or 10) - observationeel	82
12	9 or 10 or 11	121

Uitgangsvraag

- 5 Wat is de aanbevolen strategie voor de behandeling van mammacarcinoom bij patiënten met een voorgeschiedenis van hodgkinlymfoom of diffuus grootcellig B-cellymfoom?

Introduction (English)

- 10 Combinations of chemotherapy and/or radiotherapy will cure most Hodgkin lymphoma patients, resulting in an excellent life expectancy. However, survivors can be confronted with adverse and harmful effects of early treatment in the long term. One of such harmful effects is developing a second tumor, for example, breast cancer. The current BETER guidelines describe considerations concerning treatment of treatment-related breast cancer in lymphoma survivors. Changes in lymphoma treatment and new data on late adverse effects prompt change to the recommendations formulated in 2016. Breast cancer treatment should be individualized taking into account the previously received lymphoma treatment. Personalized care is expected to lead to the best outcomes in treatment.

Search and select

- 20 No systematic review of the literature was performed. The information from the Dutch guideline [Borstkanker](#) was used.

Table 1. PICO

Patients	Survivors of Hodgkin lymphoma or diffuse large B-cel lymphoma who were previously treated with anthracycline-containing systemic therapy and/or radiotherapy and developed breast cancer
Intervention	–
Control	–
Outcomes	–
Other selection criteria	–

Relevant outcome measures

- 25 The guideline panel did not define the outcome measures as it was decided a priori not to perform a systematic literature review, but instead used a readily available Dutch guideline [Breastcancer](#).

Search and select (Methods)

- 30 We did not perform a systematic review of the literature.

Summary of literature

Description of studies

- 35 No studies were included as we did not perform a systematic review of the literature.

Results

No studies were included as we did not perform a systematic review of the literature.

Summary of Findings

- 40 No studies were included (see Table 2) as we did not perform a systematic review of the literature.

Table 2. Summary of findings

Outcome	Study results and measurements	Absolute effect estimates		Certainty of the Evidence (Quality of evidence)	Conclusions
		Comparator	Intervention		
No outcomes were defined a priori	Not applicable	Not applicable		No GRADE (no systematic review of the evidence was performed, thus no studies were included)	Not applicable

Overwegingen – van bewijs naar aanbeveling (NL)

Balans tussen gewenste en ongewenste effecten

5 *Algemeen*

In de loop der jaren zijn behandelregimes voor lymfklierkanker sterk verbeterd, waardoor het risico op een behandeling geassocieerd mammacarcinoom meestal lager is dan enkele decennia geleden (zie module 5.1) en er minder beperkingen zijn m.b.t. de behandelopties voor dit mammacarcinoom.

10 Er zijn enkele studies, die de uitkomsten van behandeling van mammacarcinoom na eerdere behandeling voor HL beschrijven, waarbij sommige studies tonen dat de uitkomst t.a.v. het mammacarcinoom vergelijkbaar is met die van vrouwen die niet behandeld zijn voor HL (Alm, 2009; Yahalom, 1992) en andere die tonen dat de uitkomst slechter is t.a.v. het mammacarcinoom (Elkin, 2011; Milano, 2010) en/of hart-vaatziekten (Krul, 2022).

15 De behandeling van het mammacarcinoom hangt in eerste instantie af van zowel het soort als het stadium mammacarcinoom. Hiervoor wordt verwezen naar richtlijn mammacarcinoom. Wel dient rekening gehouden te worden met eerdere blootstelling van anthracyclines en/of bestralingsbehandeling. In multidisciplinair overleg dienen de afwegingen en het behandelplan gemaakt te worden met in achtneming de tumorkarakteristieken, TNM classificatie, andere comorbiditeit(en) en voorkeuren van de patiënt (shared decision).

Chirurgie en radiotherapie

25 Indien borstweefsel en lymfklierregio's al aan bestraling zijn blootgesteld ten tijde van de behandeling voor het lymfoom, moet hiermee rekening worden gehouden bij het opstellen van het behandelplan voor het mammacarcinoom. Kansen op complicaties van (her)bestraling hangen af van het gebied dat opnieuw bestraald wordt en de totale dosis die gegeven wordt. Herbestraling van de borst kan bijvoorbeeld leiden tot klachtengevende fibrose van borst en andere wekedelen en ribfracturen. Herbestraling van de oksel kan leiden tot oedeem van de arm en plexopathie.

30 Een mastectomie heeft meestal de voorkeur boven borstsparende chirurgie indien postoperatieve bestraling van de borst niet meer mogelijk is. Vergelijkbare afwegingen dienen gemaakt te worden m.b.t. behandeling van de oksel indien er sprake is van (uitgebreide) okselkliermetastasen.

35 Bij vrouwen die een sterk verhoogd risico hebben op mammacarcinoom (zie module Indicatie screening op mammacarcinoom en Screeningsmodaliteiten mammacarcinoom (hyperlinks), kan een preventieve mastectomie overwogen worden, evenals een contralaterale mastectomie indien mammacarcinoom wordt vastgesteld en de prognose goed is.

40 Aangezien er geen absolute contra-indicaties bestaan voor het toepassen van radiotherapie bij de behandeling van een mammacarcinoom na hodgkinlymfoom of DLBCL mag eerdere radiotherapie dan ook niet als (enige) argument gebruikt worden om deze behandeling niet te adviseren indien geïndiceerd op basis van patiënt- en tumorerelateerde kenmerken (Wolden, 2000).

Systeemtherapie

Bij het behandelen van mammacarcinoom na hodgkinlymfoom/DLBCL dient rekening gehouden te worden met de eerdere behandeling met anthracyclines en bestraling op de thorax in verband met het verhoogde risico op cardiomyopathie. Indien anthracycline bevattende chemotherapie wordt overwogen, dient rekening gehouden te worden met de cumulatieve dosering doxorubicine (optelling van behandeling voor lymfoom en voor mammacarcinoom; zie ook BETER-richtlijn Cardiovasculaire schade na hodgkinlymfoom en DLBCL). Indien er geen andere risicofactoren zijn voor hartziekten wordt meestal uitgegaan van een maximale cumulatieve dosis equivalent aan 500-550 mg/m² doxorubicine en indien er wel andere risicofactoren van een maximale cumulatieve dosis van circa 400 mg/m². Bij een cumulatieve dosis equivalent aan 500-550 mg/m² doxorubicine stijgt het risico op hartfalen snel (Swain, 2003; Von Hoff, 1979). Ook hier is individualisatie van groot belang.

Overwogen kan worden om (een deel van) de anthracycline houdende kuren te vervangen door niet cardiotoxische chemotherapie. Zo kan bijvoorbeeld docetaxel-cyclofosfamide gekozen als evenwaardig 3e generatie chemotherapieschema.

Overige adviezen

De werkgroep adviseert dat vrouwen met mammacarcinoom na hodgkinlymfoom of DLBCL na het afronden van de standaard behandeling en controles voor mammacarcinoom weer gecontroleerd worden op mammacarcinoom volgens de BETER-richtlijnen. Daarnaast dient aandacht te worden besteed aan de familieanamnese (zie [richtlijn Borstkanker](#)). Voor het gebruik van hormonale substitutie wordt verwezen naar de BETER-richtlijn Fertiliteit en osteoporose.

Kwaliteit van bewijs

Er werd voor deze richtlijnmodule geen systematisch literatuuronderzoek verricht en is er geen literatuur geïncorporeerd. Derhalve kan er geen uitspraak gedaan worden over de kwaliteit van het bewijs vanuit een literatuuronderzoek.

Waarden en voorkeuren van patiënten (en eventueel hun naasten/verzorgers)

Bij een deel van de zullen er beperkingen zijn m.b.t. de behandelopties voor het mammacarcinoom. Deze beperkingen en mogelijke risico's van keuzes t.a.v. de behandeling zullen met de patiënt besproken moeten worden, zodat de behandelkeuze gezamenlijk gemaakt kan worden. Hierbij zullen steeds kansen op een recidief mammacarcinoom moeten worden afgewogen tegen kans op (late) complicaties t.g.v. de mammacarcinoom behandeling. Zo zou een vrouw bijvoorbeeld kunnen kiezen voor een borstsparende behandeling terwijl aanvullende bestraling niet meer mogelijk is, waarmee ze een grotere kans op een lokaal recidief accepteert.

Kostenaspecten

Niet van toepassing.

Gelijkheid ((health) equity/equitable)

Niet van toepassing.

Aanvaardbaarheid:

Ethische aanvaardbaarheid

Er zijn geen ethische bezwaren.

Duurzaamheid

Niet van toepassing.

Haalbaarheid

- 5 De werkwijze lijkt haalbaar. De werkwijze is over het algemeen al standaardzorg in de praktijk.

Aanbevelingen

Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de interventies

- 10 In beginsel is de behandeling van een mammacarcinoom bij een vrouw behandeld voor hodgkinlymfoom of DLBCL gelijk aan de gangbare behandeling (zie [richtlijn Borstkanker](#)). Belangrijk is echter de eerdere lymfoombehandeling in acht te nemen in verband met mogelijke (subklinische) schade gerelateerd aan de chemo- en/of radiotherapie uit het verleden (bv. aan hart, nieren of zenuwen).
- 15 Gezien de veelal complexe problematiek is het belangrijk een overlever van hodgkinlymfoom/DLBCL met een mammacarcinoom in een multidisciplinair oncologisch overleg te bespreken.

Eindoordeel:

- 20 Sterke aanbevelingen voor.

Bespreek een overlever van een hodgkinlymfoom/DLBCL die een mammacarcinoom heeft ontwikkeld altijd in een multidisciplinair overleg in aanwezigheid van een chirurg, radiotherapeut, medische oncoloog, radioloog en/of nucleair geneeskundige en patholoog. Betrek op indicatie andere specialisten zoals bijvoorbeeld een cardioloog, een geriater/internist ouderengeneeskunde of klinisch geneticus.

Behandel een mammacarcinoom bij een overlever van HL/DLBCL in principe hetzelfde als iemand met een primair mammacarcinoom, maar neem hierbij de eerder gegeven behandeling in acht (zie [richtlijn Borstkanker](#)).

Wees alert op eventuele orgaanschade (hart-, nier-, longschade en polyneuropathie) als gevolg van de eerdere lymfoombehandeling.

Kennisvragen

- 25 Tijdens de ontwikkeling van de module behandeling van mammacarcinoom na behandeling voor HL of DLBCL is gebleken dat er binnen deze module geen kennisvragen zijn. Wel is er sprake conflicterende informatie over de uitkomsten van behandeling voor mammacarcinoom in deze specifieke situatie.

30

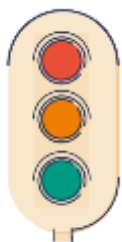
Verkeerslicht en (de-)implementatietabel

Toelichting

Met het verkeerslicht worden aanbevelingen gecategoriseerd op basis van formulering en bewijskracht.

- 5 Als eindproduct wordt bij richtlijnmodules met een sterk geformuleerde en voldoende onderbouwde aanbeveling een implementatietabel opgeleverd. Hierin wordt onder andere opgenomen:
- Een beschrijving van het knelpunt om de module uit te werken of herzien;
 - De te verwachten belemmerende en bevorderende factoren voor implementatie;
 - Welke partijen van belang zijn bij toepassen van de aanbeveling in de praktijk;
- 10 - Een inschatting van de implementatietermijn.

Verkeerslichtanalyse



- **ROOD** = sterk geformuleerde aanbeveling om iets niet te doen, met een GRADE high of moderate
- **ORANJE** = zwak geformuleerde aanbeveling; mogelijk kennishiaat
- **GROEN** = sterk geformuleerde aanbeveling om iets wel te doen, met een GRADE high of moderate
- **LICHT ROOD** of **LICHT GROEN** = sterk geformuleerde aanbevelingen met een GRADE low, very low of geen GRADE (*modules waarin geen studies geïnccludeerd konden worden in de literatuursamenvatting of waarin geen literatuursamenvatting werd geschreven zoals modules waarin organisatie van zorg wordt beschreven*)

25

(Sub)aanbeveling	Sterkte van de aanbeveling	Bewijskracht uitkomstmaat per	Verkeerslicht (sub)aanbeveling per
Aanbeveling 1: Bespreek een overlever van een hodgkinlymfoom/DLBCL die een mammacarcinoom heeft ontwikkeld altijd in een multidisciplinair overleg in aanwezigheid van een chirurg, radiotherapeut, medische oncoloog, radioloog en/of nucleair geneeskundige en patholoog. Betrek op indicatie andere specialisten zoals bijvoorbeeld een cardioloog, een geriater/internist ouderengeneeskunde of klinisch geneticus.	X Sterk (doe/ gebruik) / ☐ Zwak (overweeg)	Overall bewijskracht ☐ H ☐ M ☐ L ☐ VL ☐ NG Range bewijskracht van alle uitkomstmaten ☐ H ☐ M ☐ L ☐ VL ☐ NG OF X voor de (sub)uitgangsvraag is geen systematische literatuur analyse uitgevoerd	☐ ROOD: vul tabel A in ☐ LICHT ROOD: vul tabel A in ☐ ORANJE: gebruik tabel B ☐ LICHT GROEN: vul tabel A in ☐ GROEN: vul tabel A in

Behandel een mammacarcinoom bij een overlever van HL/DLBCL in principe hetzelfde als iemand met een primair mammacarcinoom, maar neem hierbij de eerder gegeven behandeling in acht (zie richtlijn Borstkanker). Wees alert op eventuele orgaanschade (hartschade, nierschade en polyneuropathie) als gevolg van de eerdere lymfoombehandeling.			
---	--	--	--

Implementatietabel

Zie richtlijn Borstkanker.

Literatuur

- 5 Alm El-Din M, et al. Clinical outcome of breast cancer occurring after treatment for Hodgkin's lymphoma: case-control analysis. *Rad Oncol* 2009;4:19.

Elkin E, et al. Characteristics and outcomes of breast cancer in women with and without a history of radiation for Hodgkin's lymphoma: a multi-institutional, matched cohort study. *J Clin Oncol* 2011;29:2466-73.

10

Krul IM, Boekel NB, Kramer I, et al. Breast cancer and cardiovascular outcomes after breast cancer in survivors of Hodgkin lymphoma. *Cancer*. 2022;128(24):4285-4295.

- 15 Milano MT, Li H, Gail MH, et al: Long-term survival among patients with Hodgkin's lymphoma who developed breast cancer: a population-based study. *J Clin Oncol* 28:5088-5096, 2010

- 20 Mulder RL, Hudson MM, Bhatia S, Landier W, Levitt G, Constine LS, Wallace WH, van Leeuwen FE, Ronckers CM, Henderson TO, Moskowitz CS, Friedman DN, Ng AK, Jenkinson HC, Demoor-Goldschmidt C, Skinner R, Kremer LCM, Oeffinger KC. Updated Breast Cancer Surveillance Recommendations for Female Survivors of Childhood, Adolescent, and Young Adult Cancer From the International Guideline Harmonization Group. *J Clin Oncol*. 2020 Dec 10;38(35):4194-4207. doi: 10.1200/JCO.20.00562. Epub 2020 Sep 29. PMID: 33078972; PMCID: PMC7723685.

- 25 Swain SM, Whaley FS, Ewer MS. Congestive heart failure in patients treated with doxorubicin: a retrospective analysis of three trials. *Cancer* 97:2869-2879, 2003.

Von Hoff DD, Layard MW, Basa P, et al. Risk factors for doxorubicin-induced congestive heart failure. *Ann Intern Med* 91:710-717, 1979.

- 30 Wolden S, et al. Management of breast cancer after Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 2000;18:765-72.

Yahalom J, et al. Breast cancer in patients irradiated for Hodgkin's disease: a clinical and pathologic analysis of 45 events in 37 patients. *J Clin Oncol* 1992;10:1674-81.

- 35 **Bijlagen bij module Behandeling mammacarcinoom**

Risk of Bias tables

Niet van toepassing.

- 40 **Table of excluded studies**

Niet van toepassing.

Literature search strategy

Niet van toepassing.

45

Bijlage 1 – Overzicht ontvangen reacties schriftelijke knelpunteninventarisatie

Overzicht ontvangen reacties schriftelijke knelpuntenanalyse voor de Richtlijn late effecten na hodgkinlymfoom

Datum: 20 februari 2023 – 31 maart 2023

Genodigde partijen: Hematon, IGJ, NAPA, NFU, NHG, NIV, NVALT, NVMDL, NVRO, NVvR, NVZ, PFNL, STZ, V&VN, VIG, ZiNL, ZKN, ZN

Toelichting doel schriftelijke knelpuntenanalyse:

Het doel is om te inventariseren welke knelpunten en aandachtspunten men ervaart rondom de te ontwikkelen module onderwerpen. Bovengenoemde partijen zijn schriftelijk verzocht om knel-/aandachtspunten aan te dragen.

Vervolgprocedure

In dit verslag treft u het overzicht van de ontvangen input op de schriftelijke knelpunten analyse. Daar waar relevant heeft de werkgroep een korte reactie geformuleerd. De werkgroep zal alle besproken input verder bespreken en waar mogelijk verwerken in het raamwerk en richtlijn. Waar nodig wordt een prioritering gemaakt (voor de richtlijn is maar beperkt budget en tijd beschikbaar). Het raamwerk voor de richtlijn wordt vervolgens vastgesteld.

Als de conceptrichtlijn gereed is zal deze ter commentaar aan alle genodigden worden verstuurd, er is dan gelegenheid commentaar/suggesties te leveren. Dit commentaar wordt verwerkt in een voor autorisatie geschikte richtlijn.

Van de volgende partijen is een reactie ontvangen: NVZ, VIG, NHG, NVMDL, Hematon, V&VN.

Knelpunten en/of aandachtspunten, welke nog niet zijn geadresseerd in het concept raamwerk:

Nummer	Organisatie	Knelpunt
1	NVZ	'NB: In het IZA wordt aangegeven dat passende zorg en ontregel de zorg onderdeel zijn van alle bestaande en nieuwe richtlijnen; gelieve hiermee rekening te houden. Knelpunt 1: - De richtlijn/kwaliteitsdocument dient organisatorisch, juridisch én financieel uitvoerbaar te zijn. - Voor de verschillende soorten organisaties voor medisch specialistische zorg: algemene, categorale en topklinische ziekenhuizen en voor revalidatie-instellingen. Zonder ingrijpende consequenties op deze gebieden.

2	NVZ	Knelpunt 2: • In de samenvatting van de richtlijn/kwaliteitsdocument dient het onderdeel organisatie van zorg terug te komen. Het is daarbij van belang om inzicht te geven in het verschil tussen de huidige en de nieuwe situatie. Met als doel de impact van de aanbevelingen op organisatorische, juridische en financiële aspecten te kunnen beoordelen. • Een implementatieplan met inzicht in de financiële, juridische en organisatorische consequenties is noodzakelijk om de impact van de aanbevelingen te beoordelen. • Bij eventuele consequenties en/of knelpunten op het gebied van implementatie en naleving van de richtlijn/kwaliteitsdocument dienen aspecten zoals kosten, veranderde inzet van FTE, IT zaken of anderszins concreet te worden uitgewerkt.
3	NVZ	• Ook dient de governance-afspraken 2019 (FMS/NFU/NVZ) te worden nagegaan om te beoordelen in welke categorie van haalbaarheid voor de uitvoering van de richtlijn/kwaliteitsdocument in de praktijk valt: categorie 1 (geen impact), 2 (twijfel) of 3 (grote impact). Afhankelijk van de categorie dient eventueel een BIA te worden uitgevoerd. Met als doel dat alle soorten organisaties voor medisch specialistische zorg de richtlijn uiteindelijk kunnen uitvoeren in de praktijk, zodra daar toezicht op wordt gehouden. • Tevens dient de richtlijn/kwaliteitsdocument rekening te houden met het verminderen van regeldruk/administratieve lasten, met de evaluatie van de huidige zorg en eventuele aangrenzende richtlijnen/kwaliteitsdocumenten.
4	Vereniging innovatieve geneesmiddelen	Overweeg de aanpak/en indien relevant advies omtrend cognitief functioneren ,vermoeidheidsklachten en psychosociale zorg na behandeling tegen kanker mee te nemen. Denk daarbij bv aan IPSO-centra voor leven met en na kanker
5	Vereniging innovatieve geneesmiddelen	Overweeg om de lange termijn impact en omgaan met klachten van longtoxiciteit zoals longfibrose en eventueel interstitiële pneumonie (beide bijwerkingen van bleomycine) mee te nemen.
6	NVMDL (Nederlandse Vereniging van Maag-Darm-Leverartsen)	Malabsorptieproblematiek tgv bijv pancreasinsufficiëntie na bestraling, danwel radiatie enteritis.
7	Hematon	Het grootste knelpunt dat we zien vanuit Hematon is de leeftijd voor het BETER traject die bij Hodgkin ligt op 70 jaar met voor Hodgkin en DLBCL een leeftijd waarop de diagnose

		moet zijn gesteld <60 jaar. Wij pleiten voor het verhogen van die leeftijden. Hopelijk kunnen jullie ook onderstaande gegevens nog meenemen. In 2021 heeft Hematon een enquête gehouden waarin 155 deelnemers met hodgkinlymfoom, 141 daarvan waren niet meer onder behandeling • Bij de vraag naar comorbiditeit worden genoemd: artrose (23), hoge bloeddruk (20), hart/ vaatziekten (16), diabetes (10), longziekten (9) en obesitas (4). Deze klachten komen relatief vaak voor op jongere leeftijd (slide 5) • De hodgkinpatiënten ervaren ook na afronding van de behandeling een aanzienlijke vermindering van hun levenskwaliteit (heel erg of nogal negatieve invloed, na behandeling), vooral bij de leeftijdscategorie tussen 40 en 50 jaar • Bij de belangrijkste soorten van klachten worden vooral mentale klachten (zowel bezorgdheid als geheugenproblemen) en spier/zenuwproblemen genoemd • Deelnemers die niet meer worden behandeld en in de afgelopen 10 jaren de diagnose hebben gehad geven nog relatief vaak aan vermoeidheidsklachten te hebben • Uit de DJE neuropathie kwam naar voren dat dit speelt bij ca 25 tot 40% van de deelnemers tot 70 jaar Hopelijk kunnen jullie dit nog verwerken.
--	--	---

Uitgangsvragen in het raamwerk waar u zich niet in kan vinden:

Er zijn geen reacties ontvangen met betrekking tot uitgangsvragen waar men zich niet in kan vinden.

5

Top 3 knelpunten en/of concept uitgangsvragen met hoogste prioriteit hebben:

Genodigde partijen hebben geen prioriteit aangegeven met betrekking tot de knelpunten/uitgangsvragen.

Factoren van invloed op implementatie:

Nummer	Organisatie	Factor
1	NVZ	In het IZA wordt aangegeven dat passende zorg en ontregel de zorg onderdeel zijn van alle bestaande en nieuwe richtlijnen; gelieve hiermee rekening te houden.
2	NVMDL (Nederlandse Vereniging van Maag-Darm-Leverartsen)	Alle bovenstaande factoren zijn van invloed op de implementatie van dergelijke zorg. Er zijn reeds meerdere initiatieven gestart (BETER, ELEGANT etc) om dergelijke post-oncologische zorg te leveren. De noodzaak wordt erkend, maar er is helaas vaak geen toegewijde tijd (=geld) om deze specifieke nazorg te leveren. Dit maakt dat veel post-oncologische poli's op papier bestaan, maar in de praktijk niet operationeel zijn.

Overige suggesties:

Nummer	Organisatie	Opmerking
1	NHG	1. Voor de contacten tussen patiënt en huisarts na een behandeltraject voor hodgkinlymfoom is het relevant dat de huisarts ook op de hoogte wordt gebracht van de potentiële late effecten van de behandeling die de patiënt heeft ondergaan. Om zo, mét de patiënt, alert te kunnen zijn op klachten en symptomen die mogelijk een laat gevolg zijn van de eerdere behandeling(en). Graag aandacht voor (het belang van) goede, tijdige, geïndividualiseerde terugkoppeling aan de huisarts m.b.t.: • Wat zijn mogelijk late effecten bij de behandeling die patiënt heeft ondergaan? • Hoe lang na de behandeling kunnen die zich voordoen? • Wat is een adequate vervolg, ook voor mensen die inmiddels ouder zijn dan 70 jaar? Bv (terug)verwijzing naar de BETER-poli?
2	NHG	2. Er staat: Deze richtlijn is geschreven voor alle leden van de beroepsgroepen die betrokken zijn bij de (na)zorg voor overlevende van hodgkinlymfoom en diffuus grootcellig B-cellymfoom. Dat neemt niet weg dat huisartsen, met een meer of minder zijdelingse rol in de nazorg zolang de patiënt nog onder controle is in het ziekenhuis of bij de BETER-poli, deze richtlijn niet zal kennen of minder snel zal raadplegen. Ook is het relevant voor de zorg aan patiënten die niet (meer) onder controle bij een BETER-poli zijn. Bij de Concept uitgangsvragen met betrekking tot tweede tumor na hodgkinlymfoom zijn enkele onderdelen die raken aan onze NHG-Standaarden CVRM respectievelijk Borstkanker, waarvan wij graag t.z.t. horen of dat conform deze te herziene richtlijn late effecten hodgkinlymfoom is, dan wel aanpassing zou behoeven.
3	NHG	Zie bijlage op Viadesk: Ad 1.1/1.2/1.3 Hart en vaatziekten In de NHG-Standaard Cardiovasculair risicomanagement (2019) staat in de hoofdtekst.

Bijlage 2 – Table of excluded studies bij module Indicatie screening op hart- en vaatziekten

Reference	Reason for exclusion
Azzam M, Wasef M, Khalaf H, Al-Habbaa A. 3D-based strain analysis and cardiotoxicity detection in cancer patients received chemotherapy. BMC Cancer. 2023 Aug 16;23(1):760. doi: 10.1186/s12885-023-11261-y. PMID: 37587421; PMCID: PMC10428536.	Does not adhere to PICO
Wu J, Lu AD, Zhang LP, Zuo YX, Jia YP. [Study of clinical outcome and prognosis in pediatric core binding factor-acute myeloid leukemia]. Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi. 2019 Jan 14;40(1):52-57. Chinese. doi: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2019.01.010. PMID: 30704229; PMCID: PMC7351698.	Does not adhere to PICO
Eslamy HK, Ziessman HA. Parathyroid scintigraphy in patients with primary hyperparathyroidism: 99mTc sestamibi SPECT and SPECT/CT. Radiographics. 2008 Sep-Oct;28(5):1461-76. doi: 10.1148/rg.285075055. PMID: 18794320.	Does not adhere to PICO
Shahid M, Schroeder M, Radigan K, Zamulko AO. Asymptomatic cervical stiffness as the sole presenting feature of ovarian follicular lymphoma: The value of hands-on medicine. J Family Med Prim Care. 2020 Feb 28;9(2):1260-1262. doi: 10.4103/jfmpc.jfmpc_842_19. PMID: 32318510; PMCID: PMC7114043.	Does not adhere to PICO
Kouwenberg TW, van Dalen EC, Feijen EAM, Netea SA, Bolier M, Sliker MG, Hoesein FAAM, Kremer LCM, Grotenhuis HB, Mavinkurve-Groothuis AMC. Acute and early-onset cardiotoxicity in children and adolescents with cancer: a systematic review. BMC Cancer. 2023 Sep 14;23(1):866. doi: 10.1186/s12885-023-11353-9. PMID: 37710224; PMCID: PMC10500898.	Does not adhere to PICO
Zhang XY, Zhang PY. Advanced cardiac imaging of radiation-induced injury: a review. Rev Cardiovasc Med. 2018;14(3):359-365. doi: 10.2174/157340561366616120114181. ISSN (Online): 1875-6603.	Does not adhere to PICO
Li M, Wang L, Du J. Clinical observation of liposomal doxorubicin on liver and renal function in patients with breast cancer. Toxicol Res (Camb). 2023 Aug 26;12(5):807-813. doi: 10.1093/toxres/tfad072. PMID: 37915489; PMCID: PMC10615824.	Does not adhere to PICO
Kanji S, Morin S, Agtarap K, Purkayastha D, Thabet P, Bosse D, Wang X, Lunny C, Hutton B. Adverse Events Associated with Immune Checkpoint Inhibitors: Overview of Systematic Reviews. Drugs. 2022 May;82(7):793-809. doi: 10.1007/s40265-022-01707-1. Epub 2022 Apr 13. PMID: 35416592.	Does not adhere to PICO
Sheikh M, Patel S, Nagpal S, Yulkselen Z, Zahid S, Jha V, Sánchez-Velazco DF. Analysis of corticosteroids in immune checkpoint inhibitors (ICI) induced myocarditis: a systematic review of 352 screened articles. 2021. doi: https://doi.org/10.1101/2021.11.07.21266031.	Does not adhere to PICO
Wang H, Guan F, Chen D, Dou QP, Yang H. An analysis of the safety profile of proteasome inhibitors for treating various cancers. Expert Opin Drug Saf. 2014 Aug;13(8):1043-54. doi: 10.1517/14740338.2014.939953. Epub 2014 Jul 9. PMID: 25005844.	Does not adhere to PICO
Geng Z, Xiao Y, Zhu XJ, Ye C, Zhou JF. Anti-PD-1 therapy for clinical treatment of lymphoma: a single-arm meta-analysis. Oncotarget. 2018 Oct 19;9(82):35343-35355. doi: 10.18632/oncotarget.26223. PMID: 30450162; PMCID: PMC6219677.	Does not adhere to PICO
Novo M, Santambrogio E, Frascione PMM, Rota-Scalabrini D, Vitolo U. Antibody Therapies for Large B-Cell Lymphoma. Biologics. 2021 May 18;15:153-174. doi: 10.2147/BTT.S281618. PMID: 34040344; PMCID: PMC8141264.	Does not adhere to PICO
Jerjian TV, Glode AE, Thompson LA, O'Bryant CL. Antibody-Drug Conjugates: A Clinical Pharmacy Perspective on an Emerging Cancer Therapy. Pharmacotherapy. 2016 Jan;36(1):99-116. doi: 10.1002/phar.1687. PMID: 26799352.	Does not adhere to PICO
Geiger S, Lange V, Suhl P, Heinemann V, Stemmler HJ. Anticancer therapy induced cardiotoxicity: review of the literature. Anticancer Drugs. 2010 Jul;21(6):578-90. doi: 10.1097/CAD.0b013e3283394624. PMID: 20375725.	Does not adhere to PICO
Francischini CRD, Mendonça CR, Barcelos KA, Silva MAM, Botelho AFM. Antitumor effects of oleandrin in different types of cancers: Systematic review. Toxicon. 2022 Sep;216:15-27. doi: 10.1016/j.toxicon.2022.06.010. Epub 2022 Jun 27. PMID: 35772506.	Does not adhere to PICO
Salz T, Baxi SS, Raghunathan N, Onstad EE, Freedman AN, Moskowitz CS, Dalton SO, Goodman KA, Johansen C, Matasar MJ, de Nully Brown P, Oeffinger KC, Vickers AJ. Are we ready to predict late effects? A systematic review of clinically useful prediction models. Eur J Cancer. 2015 Apr;51(6):758-66. doi: 10.1016/j.ejca.2015.02.002. Epub 2015 Feb 27. PMID: 25736818; PMCID: PMC4518853.	Does not adhere to PICO
Wu R, Ma L. BeEAM (Bendamustine, Etoposide, Cytarabine, Melphalan) Versus BEAM (Carmustine, Etoposide, Cytarabine, Melphalan) as Conditioning Regimen Before Autologous Haematopoietic Cell Transplantation: A Systematic Review and Meta-Analysis. Cell Transplant. 2023 Jan-Dec;32:9636897231179364. doi: 10.1177/09636897231179364. PMID: 37350429; PMCID: PMC10291416.	Does not adhere to PICO
Tageja N, Nagi J. Bendamustine: something old, something new. Cancer Chemother Pharmacol. 2010 Aug;66(3):413-23. doi: 10.1007/s00280-010-1317-x. Epub 2010 Apr 8. PMID: 20376452.	Does not adhere to PICO

D'Ascenzi F, Anselmi F, Fiorentini C, Mannucci R, Bonifazi M, Mondillo S. The benefits of exercise in cancer patients and the criteria for exercise prescription in cardio-oncology. <i>Eur J Prev Cardiol.</i> 2021 Jul 10;28(7):725-735. doi: 10.1177/2047487319874900. PMID: 31587570.	Does not adhere to PICO
Young MRI, Xiong Y. Influence of vitamin D on cancer risk and treatment: Why the variability? <i>Trends Cancer Res.</i> 2018;13:43-53. PMID: 30369773; PMCID: PMC6201256.	Does not adhere to PICO
Che M, Duan Y, Yin R. A bibliometric analysis of cardiotoxicity in cancer radiotherapy. <i>Front Oncol.</i> 2024 Apr 9;14:1362673. doi: 10.3389/fonc.2024.1362673. PMID: 38655134; PMCID: PMC11035836.	Does not adhere to PICO
Minich SS. Brentuximab vedotin: a new age in the treatment of Hodgkin lymphoma and anaplastic large cell lymphoma. <i>Ann Pharmacother.</i> 2012 Mar;46(3):377-83. doi: 10.1345/aph.1Q680. Epub 2012 Mar 6. PMID: 22395252.	Does not adhere to PICO
Pavlidis N, Peccatori F, Lofts F, Greco AF. Cancer of unknown primary during pregnancy: an exceptionally rare coexistence. <i>Anticancer Res.</i> 2015 Jan;35(1):575-9. PMID: 25550605.	Does not adhere to PICO
Martinou M, Gaya A. Cardiac complications after radical radiotherapy. <i>Semin Oncol.</i> 2013 Apr;40(2):178-85. doi: 10.1053/j.seminoncol.2013.01.007. PMID: 23540743.	Does not adhere to PICO
Pugh TJ, Ballonoff A, Rusthoven KE, McCammon R, Kavanagh B, Newman F, Rabinovitch R. Cardiac mortality in patients with stage I and II diffuse large B-cell lymphoma treated with and without radiation: a surveillance, epidemiology, and end-results analysis. <i>Int J Radiat Oncol Biol Phys.</i> 2010 Mar 1;76(3):845-9. doi: 10.1016/j.ijrobp.2009.02.045. Epub 2009 Jun 8. PMID: 19515509.	Does not adhere to PICO
Gordon MJ, Danilova O, Spurgeon S, Danilov AV. Cardiac non-Hodgkin's lymphoma: clinical characteristics and trends in survival. <i>Eur J Haematol.</i> 2016 Nov;97(5):445-452. doi: 10.1111/ejh.12751. Epub 2016 Mar 30. PMID: 26935129.	Does not adhere to PICO
Cozma A, Sporis ND, Lazar AL, Buruiana A, Ganea AM, Malinescu TV, Berechet BM, Fodor A, Sitar-Taut AV, Vlad VC, Negrean V, Orasan OH. Cardiac Toxicity Associated with Immune Checkpoint Inhibitors: A Systematic Review. <i>Int J Mol Sci.</i> 2022 Sep 19;23(18):10948. doi: 10.3390/ijms231810948. PMID: 36142866; PMCID: PMC9502843.	Does not adhere to PICO
Henning RJ, Harbison RD. Cardio-oncology: cardiovascular complications of cancer therapy. <i>Future Cardiol.</i> 2017 Jul;13(4):379-396. doi: 10.2217/fca-2016-0081. Epub 2017 Jun 29. PMID: 28660778.	Does not adhere to PICO
Shaikh F, Dupuis LL, Alexander S, Gupta A, Mertens L, Nathan PC. Cardioprotection and Second Malignant Neoplasms Associated With Dexrazoxane in Children Receiving Anthracycline Chemotherapy: A Systematic Review and Meta-Analysis. <i>J Natl Cancer Inst.</i> 2015 Nov 23;108(4):djv357. doi: 10.1093/jnci/djv357. PMID: 26598513.	Does not adhere to PICO
Yun S, Vincelette ND, Abraham I. Cardioprotective role of β -blockers and angiotensin antagonists in early-onset anthracyclines-induced cardiotoxicity in adult patients: a systematic review and meta-analysis. <i>Postgrad Med J.</i> 2015 Nov;91(1081):627-33. doi: 10.1136/postgradmedj-2015-133535. Epub 2015 Sep 23. PMID: 26399268.	Does not adhere to PICO
Smith LA, Cornelius VR, Plummer CJ, Levitt G, Verrill M, Canney P, Jones A. Cardiotoxicity of anthracycline agents for the treatment of cancer: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. <i>BMC Cancer.</i> 2010 Jun 29;10:337. doi: 10.1186/1471-2407-10-337. PMID: 20587042; PMCID: PMC2907344.	Does not adhere to PICO
Bovelli D, Plataniotis G, Roila F; ESMO Guidelines Working Group. Cardiotoxicity of chemotherapeutic agents and radiotherapy-related heart disease: ESMO Clinical Practice Guidelines. <i>Ann Oncol.</i> 2010 May;21 Suppl 5:v277-82. doi: 10.1093/annonc/mdq200. PMID: 20555097.	Does not adhere to PICO
Lu B, Shen L, Ma Y, Qi J, Li Y, Wang Z, Han L, Zhong M. Cardiovascular adverse events associated with cyclophosphamide, pegylated liposomal doxorubicin, vincristine, and prednisone with or without rituximab ((R)-CDOP) in non-Hodgkin's lymphoma: A systematic review and meta-analysis. <i>Front Pharmacol.</i> 2022 Dec 1;13:1060668. doi: 10.3389/fphar.2022.1060668. PMID: 36532720; PMCID: PMC9752891.	Does not adhere to PICO
Linschoten M, Kamphuis JAM, van Rhenen A, Bosman LP, Cramer MJ, Doevendans PA, Teske AJ, Asselbergs FW. Cardiovascular adverse events in patients with non-Hodgkin lymphoma treated with first-line cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (CHOP) or CHOP with rituximab (R-CHOP): a systematic review and meta-analysis. <i>Lancet Haematol.</i> 2020 Apr;7(4):e295-e308. doi: 10.1016/S2352-3026(20)30031-4. Epub 2020 Mar 2. PMID: 32135128.	Does not adhere to PICO
Jacob A, Thyagarajan B, Kumar MP, Shaikh N, Sharon D. Cardiovascular effects of Hodgkin's lymphoma: a review of literature. <i>J Cancer Res Clin Oncol.</i> 2018 Jan;144(1):99-107. doi: 10.1007/s00432-017-2560-x. Epub 2017 Dec 18. PMID: 29255934.	Does not adhere to PICO
Musella F, Librera M, Sibilio G, Boccalatte M, Tagliamonte G, Cavaglià E, Ferrara I, Puglia M, Dell'Aversana S, Ducci CB, Dellegrottaglie S, Savarese G, Scatteia A. Cardiovascular magnetic resonance parametric techniques to characterize myocardial effects of anthracycline therapy in adults with normal left ventricular ejection fraction: a systematic review and meta-analysis. <i>Curr Probl Cardiol.</i> 2024 Jul;49(7):102609. doi: 10.1016/j.cpcardiol.2024.102609. Epub 2024 Apr 30. PMID: 38697332.	Does not adhere to PICO
Zarins A, Smith D, Fahim S. A Case of Cutaneous B-Cell Lymphoma in Longstanding Systemic Lupus Erythematosus. <i>J Cutan Med Surg.</i> 2016 Nov;20(6):579-581. doi: 10.1177/1203475416658001. Epub 2016 Jun 29. PMID: 27358312.	Does not adhere to PICO

Shareef MA, Eshaq AM, Alshawaf R, Alharthi E, Al Muslat AA, AbuDawas R, AlAmodi AA. Case study-based systematic review of literature on lymphoma-associated cardiac tamponade. <i>Contemp Oncol (Pozn)</i> . 2021;25(1):57-63. doi: 10.5114/wo.2021.103828. Epub 2021 Feb 23. PMID: 33911983; PMCID: PMC8063898.	Does not adhere to PICO
Huang Z, Xu Z, Zhou Y. Chemotherapy alone versus chemotherapy followed by consolidative radiotherapy for limited-stage aggressive non-Hodgkin's lymphoma: a meta-analysis of randomized controlled trials. <i>Cancer Radiother</i> . 2013 Dec;17(8):736-43. doi: 10.1016/j.canrad.2013.05.015. Epub 2013 Nov 19. PMID: 24268845.	Does not adhere to PICO
Blank O, von Tresckow B, Monsef I, Specht L, Engert A, Skoetz N. Chemotherapy alone versus chemotherapy plus radiotherapy for adults with early stage Hodgkin lymphoma. <i>Cochrane Database Syst Rev</i> . 2017 Apr 27;4(4):CD007110. doi: 10.1002/14651858.CD007110.pub3. PMID: 28447341; PMCID: PMC6478261.	Does not adhere to PICO
Budnik M, Kucharz J, Wiechno P, Demkow T, Kochanowski J, Górski E, Opolski G. Chemotherapy-Induced Takotsubo Syndrome. <i>Adv Exp Med Biol</i> . 2018;1114:19-29. doi: 10.1007/5584_2018_222. PMID: 29884920.	Does not adhere to PICO
Yu WL, Hua ZC. Chimeric Antigen Receptor T-cell (CAR T) Therapy for Hematologic and Solid Malignancies: Efficacy and Safety-A Systematic Review with Meta-Analysis. <i>Cancers (Basel)</i> . 2019 Jan 7;11(1):47. doi: 10.3390/cancers11010047. PMID: 30621018; PMCID: PMC6356949.	Does not adhere to PICO
Hai T, Zou LQ. Clinical management and susceptibility of primary hepatic lymphoma: A cases-based retrospective study. <i>World J Clin Cases</i> . 2021 Nov 6;9(31):9417-9430. doi: 10.12998/wjcc.v9.i31.9417. PMID: 34877277; PMCID: PMC8610872.	Does not adhere to PICO
Na H, Kwon SH, Son KH, Baek Y, Kim J, Lee EK. Comparative Safety Profiles of Oncology Biosimilars: A Systematic Review and Network Meta-analysis. <i>BioDrugs</i> . 2023 Mar;37(2):205-218. doi: 10.1007/s40259-023-00576-8. Epub 2023 Feb 2. PMID: 36729329.	Does not adhere to PICO
Skoetz N, Will A, Monsef I, Brillant C, Engert A, von Tresckow B. Comparison of first-line chemotherapy including escalated BEACOPP versus chemotherapy including ABVD for people with early unfavourable or advanced stage Hodgkin lymphoma. <i>Cochrane Database Syst Rev</i> . 2017 May 25;5(5):CD007941. doi: 10.1002/14651858.CD007941.pub3. PMID: 28541603; PMCID: PMC6481581.	Does not adhere to PICO
Wang Y, Ren X, Huang K, Liang X, Pu L, Hu L, Zhai Z. Comparison of first-line treatments for elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma: A systematic review and network meta-analysis. <i>Front Immunol</i> . 2023 Jan 4;13:1082293. doi: 10.3389/fimmu.2022.1082293. PMID: 36685597; PMCID: PMC9845876.	Does not adhere to PICO
Barzegar M, Mirmosayyeb O, Gajarzadeh M, Afshari-Safavi A, Nehzat N, Vaheb S, Shaygannejad V, Maghzi AH. COVID-19 Among Patients With Multiple Sclerosis: A Systematic Review. <i>Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm</i> . 2021 May 20;8(4):e1001. doi: 10.1212/NXI.0000000000001001. Erratum in: <i>Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm</i> . 2021 Jul 2;8(5):e1050. doi: 10.1212/NXI.0000000000001050. PMID: 34016734; PMCID: PMC8142838.	Does not adhere to PICO
Ke Y, Zhou H, Chan RJ, Chan A. Decision aids for cancer survivors' engagement with survivorship care services after primary treatment: a systematic review. <i>J Cancer Surviv</i> . 2024 Apr;18(2):288-317. doi: 10.1007/s11764-022-01230-y. Epub 2022 Jul 7. PMID: 35798994; PMCID: PMC10960885.	Does not adhere to PICO
Agache A, Mustăţea P, Mihalache O, Bobîrca FT, Georgescu DE, Jauca CM, Bîrligea A, Doran H, Pătraşcu T. Diabetes Mellitus as a Risk-factor for Colorectal Cancer Literature Review - Current Situation and Future Perspectives. <i>Chirurgia (Bucur)</i> . 2018 Sept-Oct;113(5):603-610. doi: 10.21614/chirurgia.113.5.603. PMID: 30383987.	Does not adhere to PICO
Michels N, Specht IO, Heitmann BL, Chajès V, Huybrechts I. Dietary trans-fatty acid intake in relation to cancer risk: a systematic review and meta-analysis. <i>Nutr Rev</i> . 2021 Jun 4;79(7):758-776. doi: 10.1093/nutrit/nuaa061. PMID: 34104953.	Does not adhere to PICO
Zhang X, Linder S, Bazzaro M. Drug Development Targeting the Ubiquitin-Proteasome System (UPS) for the Treatment of Human Cancers. <i>Cancers (Basel)</i> . 2020 Apr 7;12(4):902. doi: 10.3390/cancers12040902. PMID: 32272746; PMCID: PMC7226376.	Does not adhere to PICO
Retraction: 'Clinical effect of surgical treatment for lung metastasis and prognostic risk factor analysis: a single-centred cohort study' by Dongge Peng, Wei Sun, ANZ Journal of Surgery 2023, 93: 1551-1558. <i>ANZ J Surg</i> . 2024 Apr;94(4):772. doi: 10.1111/ans.18878. Epub 2024 Jan 24. PMID: 38268090.	Does not adhere to PICO
Amin AM, Khlidj Y, Abuelazm M, Ibrahim AA, Tanashat M, Imran M, Nazir A, Shaikhkhali H, Abdelazeem B. The efficacy and safety of exercise regimens to mitigate chemotherapy cardiotoxicity: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. <i>Cardiooncology</i> . 2024 Feb 23;10(1):10. doi: 10.1186/s40959-024-00208-2. PMID: 38395955; PMCID: PMC10885653.	Does not adhere to PICO
Fleischmann R. The efficacy and safety of golimumab in the treatment of arthritis. <i>Expert Opin Biol Ther</i> . 2010 Jul;10(7):1131-43. doi: 10.1517/14712598.2010.493873. PMID: 20504106.	Does not adhere to PICO
Hou K, Yu Z, Jia Y, Fang H, Shao S, Huang L, Feng Y. Efficacy and safety of ibrutinib in diffuse large B-cell lymphoma: A single-arm meta-analysis. <i>Crit Rev Oncol Hematol</i> . 2020 Aug;152:103010. doi: 10.1016/j.critrevonc.2020.103010. Epub 2020 May 28. PMID: 32540781.	Does not adhere to PICO

Visco C, Pregnotato F, Ferrarini I, De Marco B, Bonuomo V, Sbisà E, Fraenza C, Bernardelli A, Tanasi I, Quaglia FM, Krampner M. Efficacy of R-COMP in comparison to R-CHOP in patients with DLBCL: A systematic review and single-arm metanalysis. <i>Crit Rev Oncol Hematol</i> . 2021 Jul;163:103377. doi: 10.1016/j.critrevonc.2021.103377. Epub 2021 Jun 1. PMID: 34087342.	Does not adhere to PICO
de Baat EC, Feijen EAM, van Niekerk JB, Mavinkurve-Groothuis AMC, Kapusta L, Loonen J, Kok WEM, Kremer LCM, van Dalen EC, van der Pal HJH. Electrocardiographic abnormalities in childhood cancer survivors treated with cardiotoxic therapy: a systematic review. <i>Pediatr Blood Cancer</i> . 2022 Aug;69(8):e29720. doi: 10.1002/pbc.29720. Epub 2022 Apr 28. PMID: 35482534.	Does not adhere to PICO
Papadoulis I, Mueller-Berghaus J, Beuneu C, Ali S, Hofner B, Petavy F, Tzoganis K, Miermont A, Norga K, Kholmanskikh O, Leest T, Schuessler-Lenz M, Salmonson T, Gisselbrecht C, Garcia JL, Pignatti F. EMA Review of Axicabtagene Ciloleucel (Yescarta) for the Treatment of Diffuse Large B-Cell Lymphoma. <i>Oncologist</i> . 2020 Oct;25(10):894-902. doi: 10.1634/theoncologist.2019-0646. Epub 2020 Apr 27. PMID: 32339368; PMCID: PMC7543293.	Does not adhere to PICO
Wolska-Wascher A, Robak P, Smolewski P, Robak T. Emerging antibody-drug conjugates for treating lymphoid malignancies. <i>Expert Opin Emerg Drugs</i> . 2017 Sep;22(3):259-273. doi: 10.1080/14728214.2017.1366447. Epub 2017 Aug 28. PMID: 28792782.	Does not adhere to PICO
Pi L, Rooprai J, Allan DS, Atkins H, Bredeson C, Fulcher AJ, Ito C, Ramsay T, Shorr, Stanford WL, Sabloff M, Christou G. Evaluating dose-limiting toxicities of MDM2 inhibitors in patients with solid organ and hematologic malignancies: A systematic review of the literature. <i>Leuk Res</i> . 2019 Nov;86:106222. doi: 10.1016/j.leukres.2019.106222. Epub 2019 Sep 5. PMID: 31522038.	Does not adhere to PICO
Herrmann J, Lerman A, Sandhu NP, Villarraga HR, Mulvagh SL, Kohli M. Evaluation and management of patients with heart disease and cancer: cardio-oncology. <i>Mayo Clin Proc</i> . 2014 Sep;89(9):1287-306. doi: 10.1016/j.mayocp.2014.05.013. PMID: 25192616; PMCID: PMC4258909.	Does not adhere to PICO
Crump M, Herst J, Baldassarre F, Sussman J, MacEachern J, Hodgson D, Cheung MC. Evidence-based focused review of the role of radiation therapy in the treatment of early-stage Hodgkin lymphoma. <i>Blood</i> . 2015 Mar 12;125(11):1708-16. doi: 10.1182/blood-2014-08-545152. Epub 2015 Jan 20. PMID: 25605371.	Does not adhere to PICO
Chaiyawat P, Settakorn J, Sangsin A, Teeyakasem P, Klangjorhor J, Soongkhaw A, Pruksakorn D. Exploring targeted therapy of osteosarcoma using proteomics data. <i>Onco Targets Ther</i> . 2017 Feb 1;10:565-577. doi: 10.2147/OTT.S119993. PMID: 28203090; PMCID: PMC5295800.	Does not adhere to PICO
Staines Boone AT, Chinn IK, Alaez-Versón C, Yamazaki-Nakashimada MA, Carrillo-Sánchez K, García-Cruz MLH, Poli MC, González Serrano ME, Medina Torres EA, Muzquiz Zermeno D, Forbes LR, Espinosa-Rosales FJ, Espinosa-Padilla SE, Orange JS, Lugo Reyes SO. Failing to Make Ends Meet: The Broad Clinical Spectrum of DNA Ligase IV Deficiency. Case Series and Review of the Literature. <i>Front Pediatr</i> . 2019 Jan 21;6:426. doi: 10.3389/fped.2018.00426. PMID: 30719430; PMCID: PMC6348249.	Does not adhere to PICO
Luo YH, Yang YW, Wu CF, Wang C, Li WJ, Zhang HC. Fatigue prevalence in men treated for prostate cancer: A systematic review and meta-analysis. <i>World J Clin Cases</i> . 2021 Jul 26;9(21):5932-5942. doi: 10.12998/wjcc.v9.i21.5932. PMID: 34368311; PMCID: PMC8316927.	Does not adhere to PICO
Knauf W, Dingeldein G, Schlag R, Welslau M, Moehler T, Terzer T, Walter S, Habermehl C, Kunz C, Goldschmidt H, Raab MS; BPV trial group. First-line therapy with bendamustine/prednisone/bortezomib-A GMMG trial for non-transplant eligible symptomatic multiple myeloma patients. <i>Eur J Haematol</i> . 2020 Aug;105(2):116-125. doi: 10.1111/ejh.13409. Epub 2020 May 26. PMID: 32155662.	Does not adhere to PICO
Lindenmeyer LP, Hegele V, Caregnato JP, Wüst D, Grazziotin L, Stoll P. Follow-up of patients receiving rituximab for diffuse large B cell lymphoma: an overview of systematic reviews. <i>Ann Hematol</i> . 2013 Nov;92(11):1451-9. doi: 10.1007/s00277-013-1811-4. Epub 2013 Jun 10. PMID: 23748882.	Does not adhere to PICO
Milunović V, Jakobac KM, Planinc-Peraica A, Kolonić SO. PRACENJE BOLESNIKA S KLASICNIM HODGKINOVIM LIMFOMOM NAKON LIJEČENJA--SUVRREMENA SAZNANJA I NEDOUVICE. PREGLED LITERATURE [FOLLOW-UP OF PATIENTS WITH CLASSICAL HODGKIN LYMPHOMA AFTER TREATMENT--NOVEL EVIDENCE AND DILEMMAS. LITERATURE REVIEW]. <i>Lijec Vjesn</i> . 2016 Jan-Feb;138(1-2):47-53. Croatian. PMID: 27290814.	Does not adhere to PICO
Yu J, Li A, Laureano M, Crowther M. Frequency of arterial thromboembolism in populations with malignancies: A systematic review. <i>Thromb Res</i> . 2019 Dec;184:16-23. doi: 10.1016/j.thromres.2019.10.004. Epub 2019 Oct 21. PMID: 31678748.	Does not adhere to PICO
Zarkali A, Karageorgopoulos DE, Rafailidis PI, Falagas ME. Frequency of the off-label use of monoclonal antibodies in clinical practice: a systematic review of the literature. <i>Curr Med Res Opin</i> . 2014 Mar;30(3):471-80. doi: 10.1185/03007995.2013.855186. Epub 2013 Nov 12. PMID: 24127749.	Does not adhere to PICO
Khalid Y, Fradley M, Dasu N, Dasu K, Shah A, Levine A. Gender disparity in cardiovascular mortality following radiation therapy for Hodgkin's lymphoma: a systematic review. <i>Cardiooncology</i> . 2020 Aug 5;6:12. doi: 10.1186/s40959-020-00067-7. PMID: 32774890; PMCID: PMC7405444.	Does not adhere to PICO

GBD 2013 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. <i>Lancet</i> . 2015 Jan 10;385(9963):117-71. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61682-2. Epub 2014 Dec 18. PMID: 25530442; PMCID: PMC4340604.	Does not adhere to PICO
Billio A, Morello E, Mian M, Antoniazzi F, Moschetti I, Cinquini M. Granulopoiesis-stimulating factors for preventing infections after autologous peripheral stem cell transplantation for lymphoma and multiple myeloma in adults. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> 2016, Issue 2. Art. No.: CD010659. DOI: 10.1002/14651858.CD010659.pub2.	Does not adhere to PICO
Lecumberri E, Dupertuis YM, Miralbell R, Pichard C. Green tea polyphenol epigallocatechin-3-gallate (EGCG) as adjuvant in cancer therapy. <i>Clin Nutr</i> . 2013 Dec;32(6):894-903. doi: 10.1016/j.clnu.2013.03.008. Epub 2013 Mar 15. PMID: 23582951.	Does not adhere to PICO
Maevis V, Mey U, Schmidt-Wolf G, Schmidt-Wolf IG. Hairy cell leukemia: short review, today's recommendations and outlook. <i>Blood Cancer J</i> . 2014 Feb 14;4(2):e184. doi: 10.1038/bcj.2014.3. PMID: 24531447; PMCID: PMC3944661.	Does not adhere to PICO
Asad ZUA, Ijaz SH, Chaudhary AMD, Khan SU, Pakala A. Hemorrhagic Cardiac Tamponade Associated with Apixaban: A Case Report and Systematic Review of Literature. <i>Cardiovasc Revasc Med</i> . 2019 Nov;20(11S):15-20. doi: 10.1016/j.carrev.2019.04.002. Epub 2019 Apr 4. PMID: 31088720; PMCID: PMC7457720.	Does not adhere to PICO
Rancea M, Monseff I, von Tresckow B, Engert A, Skoetz N. High-dose chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation for patients with relapsed/refractory Hodgkin lymphoma. <i>Cochrane Database Syst Rev</i> . 2013 Jun 20;2013(6):CD009411. doi: 10.1002/14651858.CD009411.pub2. PMID: 23784872; PMCID: PMC11513189.	Does not adhere to PICO
Murtaza M, Baig MMA, Ahmed J, Serbanoiu LI, Busnatu SS. Higher Mortality Associated With New-Onset Atrial Fibrillation in Cancer Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. <i>Front Cardiovasc Med</i> . 2022 Apr 14;9:867002. doi: 10.3389/fcvm.2022.867002. PMID: 35498001; PMCID: PMC9047948.	Does not adhere to PICO
Duarte D, Vale N. How Antimalarials and Antineoplastic Drugs can Interact in Combination Therapies: A Perspective on the Role of PPT1 Enzyme. <i>Curr Drug Metab</i> . 2021;22(13):1009-1016. doi: 10.2174/138920022266621118114057. PMID: 34791996.	Does not adhere to PICO
Malfitano A, Barbaro G, Perretti A, Barbarini G. Human immunodeficiency virus-associated malignancies: a therapeutic update. <i>Curr HIV Res</i> . 2012 Mar;10(2):123-32. doi: 10.2174/157016212799937227. PMID: 22329518.	Does not adhere to PICO
Goedee HS, Attarian S, Kuntzer T, Van den Bergh P, Rajabally YA. Iatrogenic immune-mediated neuropathies: diagnostic, epidemiological and mechanistic uncertainties for causality and implications for clinical practice. <i>J Neurol Neurosurg Psychiatry</i> . 2021 Sep;92(9):975-982. doi: 10.1136/jnnp-2019-321663. Epub 2021 Jun 8. PMID: 34103346.	Does not adhere to PICO
Reynolds KL, Arora S, Elayavilli RK, Louv WC, Schaller TH, Khandelwal A, Rothenberg M, Khozin S, Guidon AC, Dougan M, Zubiri L, Petrillo L, Sise ME, Villani AC, Johnson DB, Rahma O, Sharon E. Immune-related adverse events associated with immune checkpoint inhibitors: a call to action for collecting and sharing clinical trial and real-world data. <i>J Immunother Cancer</i> . 2021 Jul;9(7):e002896. doi: 10.1136/jitc-2021-002896. PMID: 34215691; PMCID: PMC8256840.	Does not adhere to PICO
Escalante Barrigón F, Bas C, Tang B, Yang K, Pomares E, García A, Bahar N. Impact of atrial fibrillation in onco-hematological patients in Europe: a targeted literature review. <i>Expert Rev Hematol</i> . 2023 Jul-Dec;16(8):617-627. doi: 10.1080/17474086.2023.2223926. Epub 2023 Jun 26. PMID: 37306506.	Does not adhere to PICO
Terret C, Albrand G, Rainfray M, Soubeyran P. Impact of comorbidities on the treatment of non-Hodgkin's lymphoma: a systematic review. <i>Expert Rev Hematol</i> . 2015 Jun;8(3):329-41. doi: 10.1586/17474086.2015.1024650. Epub 2015 Mar 16. PMID: 25771832.	Does not adhere to PICO
Sagnelli E, Sagnelli C, Russo A, Pisaturo M, Camaioni C, Astorri R, Coppola N. Impact of DAA-Based Regimens on HCV-Related Extra-Hepatic Damage: A Narrative Review. <i>Adv Exp Med Biol</i> . 2021;1323:115-147. doi: 10.1007/5584_2020_604. PMID: 33326112.	Does not adhere to PICO
Minoia C, Gerardi C, Allocati E, Daniele A, De Sanctis V, Bari A, Guarini A. The Impact of Healthy Lifestyles on Late Sequelae in Classical Hodgkin Lymphoma and Diffuse Large B-Cell Lymphoma Survivors. A Systematic Review by the Fondazione Italiana Linfomi. <i>Cancers (Basel)</i> . 2021 Jun 23;13(13):3135. doi: 10.3390/cancers13133135. PMID: 34201563; PMCID: PMC8268176.	Does not adhere to PICO
Iorio GC, Salvestrini V, Borghetti P, De Felice F, Greco C, Nardone V, Fiorentino A, Gregucci F, Desideri I. The impact of modern radiotherapy on radiation-induced late sequelae: Focus on early-stage mediastinal classical Hodgkin Lymphoma. A critical review by the Young Group of the Italian Association of Radiotherapy and Clinical Oncology (AIRO). <i>Crit Rev Oncol Hematol</i> . 2021 May;161:103326. doi: 10.1016/j.critrevonc.2021.103326. Epub 2021 Apr 20. PMID: 33862247.	Does not adhere to PICO
Ruggiero A, Triarico S, Trombatore G, Battista A, Dell'acqua F, Rizzari C, Riccardi R. Incidence, clinical features and management of hypersensitivity reactions to chemotherapeutic drugs in children with cancer. <i>Eur J Clin Pharmacol</i> . 2013 Oct;69(10):1739-46. doi: 10.1007/s00228-013-1546-0. Epub 2013 Jun 14. PMID: 23765411.	Does not adhere to PICO

Ansell SM. Induction therapy for advanced-stage Hodgkin lymphoma: late intensification (ABVD chemotherapy followed by high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplant only for those who relapse). <i>Hematol Oncol Clin North Am.</i> 2014 Feb;28(1):75-86. doi: 10.1016/j.hoc.2013.10.003. PMID: 24287069.	Does not adhere to PICO
Ohman RE, Yang EH, Abel ML. Inequity in Cardio-Oncology: Identifying Disparities in Cardiotoxicity and Links to Cardiac and Cancer Outcomes. <i>J Am Heart Assoc.</i> 2021 Dec 21;10(24):e023852. doi: 10.1161/JAHA.121.023852. Epub 2021 Dec 16. PMID: 34913366; PMCID: PMC9075267.	Does not adhere to PICO
Abdullah HN, Nowalid WK. Infiltrative cardiac lymphoma with tricuspid valve involvement in a young man. <i>World J Cardiol.</i> 2014 Feb 26;6(2):77-80. doi: 10.4330/wjc.v6.i2.77. PMID: 24575174; PMCID: PMC3935062.	Does not adhere to PICO
Morales JS, Valenzuela PL, Rincón-Castaneda C, Santos-Lozano A, Fiuza-Luces C, Lucia A. Is health status impaired in childhood cancer survivors? A systematic review and meta-analysis. <i>Crit Rev Oncol Hematol.</i> 2019 Oct;142:94-118. doi: 10.1016/j.critrevonc.2019.07.008. Epub 2019 Jul 29. PMID: 31394434.	Does not adhere to PICO
Oliva S, Puzzovivo A, Gerardi C, Allocati E, De Sanctis V, Minoia C, Skrypets T, Guarini A, Gini G. Late Cardiological Sequelae and Long-Term Monitoring in Classical Hodgkin Lymphoma and Diffuse Large B-Cell Lymphoma Survivors: A Systematic Review by the Fondazione Italiana Linfomi. <i>Cancers (Basel).</i> 2021 Dec 23;14(1):61. doi: 10.3390/cancers14010061. PMID: 35008222; PMCID: PMC8750391.	Does not adhere to PICO
Hoeller U, Borgmann K, Oertel M, Haverkamp U, Budach V, Eich HT. Late Sequelae of Radiotherapy—The Effect of Technical and Conceptual Innovations in Radiation Oncology. <i>Dtsch Arztebl Int.</i> 2021 Mar 26;118(12):205-211. doi: 10.3238/arztebl.m2021.0024. PMID: 34024324; PMCID: PMC8278127.	Does not adhere to PICO
Benetou DR, Stergianos E, Geropeppa M, Ntinopoulou E, Tzanni M, Pourtsidis A, Petropoulos AC, Georgakis MK, Tousoulis D, Petridou ET. Late-onset cardiomyopathy among survivors of childhood lymphoma treated with anthracyclines: a systematic review. <i>Hellenic J Cardiol.</i> 2019 May-Jun;60(3):152-164. doi: 10.1016/j.hjc.2018.09.004. Epub 2018 Sep 29. PMID: 30273645.	Does not adhere to PICO
Findlater AR, Haider S, Leto D. <i>Listeria</i> pericarditis in a lymphoma patient: Case report and literature review. <i>J Assoc Med Microbiol Infect Dis Can.</i> 2020 Oct 11;5(3):182-186. doi: 10.3138/jammi-2020-0008. PMID: 36341321; PMCID: PMC9608734.	Does not adhere to PICO
Boyne DJ, Mickle AT, Brenner DR, Friedenreich CM, Cheung WY, Tang KL, Wilson TA, Lorenzetti DL, James MT, Ronksley PE, Rabi DM. Long-term risk of cardiovascular mortality in lymphoma survivors: A systematic review and meta-analysis. <i>Cancer Med.</i> 2018 Sep;7(9):4801-4813. doi: 10.1002/cam4.1572. Epub 2018 Aug 15. PMID: 30112841; PMCID: PMC6143935.	Does not adhere to PICO
Nolan MT, Russell DJ, Marwick TH. Long-term Risk of Heart Failure and Myocardial Dysfunction After Thoracic Radiotherapy: A Systematic Review. <i>Can J Cardiol.</i> 2016 Jul;32(7):908-20. doi: 10.1016/j.cjca.2015.12.020. Epub 2015 Dec 29. PMID: 27179544.	Does not adhere to PICO
Hodgson DC. Long-term toxicity of chemotherapy and radiotherapy in lymphoma survivors: optimizing treatment for individual patients. <i>Clin Adv Hematol Oncol.</i> 2015 Feb;13(2):103-12. PMID: 25774480.	Does not adhere to PICO
Warr D. Management of highly emetogenic chemotherapy. <i>Curr Opin Oncol.</i> 2012 Jul;24(4):371-5. doi: 10.1097/CCO.0b013e328352f6fb. PMID: 22476193.	Does not adhere to PICO
Gargus E, Deans R, Anazodo A, Woodruff TK. Management of Primary Ovarian Insufficiency Symptoms in Survivors of Childhood and Adolescent Cancer. <i>J Natl Compr Canc Netw.</i> 2018 Sep;16(9):1137-1149. doi: 10.6004/jnccn.2018.7023. PMID: 30181423; PMCID: PMC6607891.	Does not adhere to PICO
Haque N, Parveen S, Tang T, Wei J, Huang Z. Marine Natural Products in Clinical Use. <i>Mar Drugs.</i> 2022 Aug 18;20(8):528. doi: 10.3390/md20080528. Erratum in: <i>Mar Drugs.</i> 2022 Oct 13;20(10):636. doi: 10.3390/md20100636. PMID: 36005531; PMCID: PMC9410185.	Does not adhere to PICO
Telford C, Kabadi SM, Abhyankar S, Song J, Signorovitch J, Zhao J, Yao Z. Matching-adjusted Indirect Comparisons of the Efficacy and Safety of Acalabrutinib Versus Other Targeted Therapies in Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma. <i>Clin Ther.</i> 2019 Nov;41(11):2357-2379.e1. doi: 10.1016/j.clinthera.2019.09.012. Epub 2019 Nov 4. PMID: 31699438.	Does not adhere to PICO
Shi X, Wang Y, Zhou J. Mechanical property evaluation of the right ventricular myocardium in cancer patients with chemotherapy by echocardiography: a systematic review and meta-analysis. <i>Transl Cancer Res.</i> 2022 May;11(5):1122-1140. doi: 10.21037/tcr-21-2324. PMID: 35706806; PMCID: PMC9189160.	Does not adhere to PICO
Lee SG, Evans G, Stephen M, Goren R, Bondy M, Goodman S. Medulloblastoma and other neoplasms in patients with heterozygous germline SUFU variants: A scoping review. <i>Am J Med Genet A.</i> 2024 Jun;194(6):e63496. doi: 10.1002/ajmg.a.63496. Epub 2024 Jan 28. PMID: 38282294.	Does not adhere to PICO
Nolan MT, Russell DJ, Negishi K, Marwick TH. Meta-Analysis of Association Between Mediastinal Radiotherapy and Long-Term Heart Failure. <i>Am J Cardiol.</i> 2016 Dec 1;118(11):1685-1691. doi: 10.1016/j.amjcard.2016.08.050. Epub 2016 Aug 30. PMID: 27692592.	Does not adhere to PICO

Masalunga MC, Basa RL, Damian KB, Carnate JM. Metastatic Lymphomas of the Placenta: A Literature Review With an Illustrative Case. <i>Pediatr Dev Pathol</i> . 2024 Jan-Feb;27(1):67-76. doi: 10.1177/10935266231200114. Epub 2023 Sep 28. PMID: 37771167.	Does not adhere to PICO
Iacoboni G, Zucca E, Ghielmini M, Stathis A. Methodology of clinical trials evaluating the incorporation of new drugs in the first-line treatment of patients with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): a critical review. <i>Ann Oncol</i> . 2018 May 1;29(5):1120-1129. doi: 10.1093/annonc/mdy113. PMID: 29659676.	Does not adhere to PICO
Arrais TR, Cavalli GD, Dos Santos BT, Pereira GB, Migliavaca CB, Grossman GB, Biolo A. MIBG cardiac imaging compared to ejection fraction in evaluation of cardiotoxicity: a systematic review. <i>J Nucl Cardiol</i> . 2022 Oct;29(5):2274-2291. doi: 10.1007/s12350-021-02610-0. Epub 2021 Jul 6. PMID: 34228328.	Does not adhere to PICO
Baues, C., Rosenbrock, J., Herfarth, K. <i>et al</i> . Moderne Radiotherapie beim Hodgkin-Lymphom. <i>Onkologie</i> 24 , 295–302 (2018). https://doi.org/10.1007/s00761-018-0335-x	Does not adhere to PICO
Ahmad TA, Gopal DP, Chelala C, Dayem Ullah AZ, Taylor SJ. Multimorbidity in people living with and beyond cancer: a scoping review. <i>Am J Cancer Res</i> . 2023 Sep 15;13(9):4346-4365. PMID: 37818046; PMCID: PMC10560952.	Does not adhere to PICO
Shah A, Kumar V, Palmer MB, Trofe-Clark J, Laskin B, Sawinski D, Hogan JJ. Native kidney BK virus nephropathy, a systematic review. <i>Transpl Infect Dis</i> . 2019 Aug;21(4):e13083. doi: 10.1111/tid.13083. Epub 2019 May 11. PMID: 30907978; PMCID: PMC7197190.	Does not adhere to PICO
Wang J, Huang J, Zeng Q. Network meta-analysis of targeted therapies for diffuse large B cell lymphoma. <i>BMC Cancer</i> . 2020 Dec 11;20(1):1218. doi: 10.1186/s12885-020-07715-2. PMID: 33308179; PMCID: PMC7733263.	Does not adhere to PICO
Berretta M, Facchini BA, Colpani A, Di Francia R, Montopoli M, Pellicano G, Tirelli U, Fiorica F, Ottiano A, Madeddu G, De Vito A. New treatment strategies for HIV-positive cancer patients undergoing anticancer medical treatment: update of the literature. <i>Eur Rev Med Pharmacol Sci</i> . 2023 May;27(9):4185-4201. doi: 10.26355/eurrev_202305_32328. PMID: 37203845.	Does not adhere to PICO
Gaito S, Burnet N, Aznar M, Crellin A, Indelicato DJ, Ingram S, Pan S, Price G, Hwang E, France A, Smith E, Whitfield G. Normal Tissue Complication Probability Modelling for Toxicity Prediction and Patient Selection in Proton Beam Therapy to the Central Nervous System: A Literature Review. <i>Clin Oncol (R Coll Radiol)</i> . 2022 Jun;34(6):e225-e237. doi: 10.1016/j.clon.2021.12.015. Epub 2022 Jan 15. PMID: 35042622.	Does not adhere to PICO
Doyen J, Giraud P, Belkacemi Y. Dose de tolérance des tissus sains : le coeur [Normal tissue tolerance to external beam radiation therapy: cardiac structures]. <i>Cancer Radiother</i> . 2010 Jul;14(4-5):319-26. French. doi: 10.1016/j.canrad.2010.02.006. Epub 2010 May 23. PMID: 20547085.	Does not adhere to PICO
Sreenivasan J, Hooda U, Ranjan P, Jain D. Nuclear Imaging for the Assessment of Cardiotoxicity from Chemotherapeutic Agents in Oncologic Disease. <i>Curr Cardiol Rep</i> . 2021 May 7;23(6):65. doi: 10.1007/s11886-021-01493-4. PMID: 33961140.	Does not adhere to PICO
Amitai I, Gaftor-Gvili A, Shargian-Alon L, Raanani P, Gurion R. Obinutuzumab-related adverse events: A systematic review and meta-analysis. <i>Hematol Oncol</i> . 2021 Apr;39(2):215-221. doi: 10.1002/hon.2828. Epub 2020 Dec 10. PMID: 33252145.	Does not adhere to PICO
Sutherland A, Naessens K, Plugge E, Ware L, Head K, Burton MJ, Wee B. Olanzapine for the prevention and treatment of cancer-related nausea and vomiting in adults. <i>Cochrane Database Syst Rev</i> . 2018 Sep 21;9(9):CD012555. doi: 10.1002/14651858.CD012555.pub2. PMID: 30246876; PMCID: PMC6513437.	Does not adhere to PICO
Valenzuela J, Echegaray JJ, Dodds E, Kurup SK, Lowder C, Ondrejka SL, Singh AD. Ophthalmic Manifestations of Hodgkin Lymphoma: A Review. <i>Ocul Oncol Pathol</i> . 2021 Dec;7(6):381-389. doi: 10.1159/000519032. Epub 2021 Aug 17. PMID: 35087814; PMCID: PMC8739861.	Does not adhere to PICO
Goleva E, Lyubchenko T, Kraehenbuehl L, Lacouture ME, Leung DYM, Kern JA. Our current understanding of checkpoint inhibitor therapy in cancer immunotherapy. <i>Ann Allergy Asthma Immunol</i> . 2021 Jun;126(6):630-638. doi: 10.1016/j.anai.2021.03.003. Epub 2021 Mar 11. PMID: 33716146; PMCID: PMC8713301.	Does not adhere to PICO
AlRasbi S, Al-Badi AH, Al Alawi AM. Paraneoplastic acral vascular syndrome: case presentation and literature review. <i>BMJ Case Rep</i> . 2021 Jan 15;14(1):e237258. doi: 10.1136/bcr-2020-237258. PMID: 33452070; PMCID: PMC7813368.	Does not adhere to PICO
Lang N, Crump M. PET-adapted approaches to primary therapy for advanced Hodgkin lymphoma. <i>Ther Adv Hematol</i> . 2020 Jun 2;11:2040620720914490. doi: 10.1177/2040620720914490. PMID: 32537115; PMCID: PMC7268111.	Does not adhere to PICO
Radmilovic J, Di Vilio A, D'Andrea A, Pastore F, Forni A, Desiderio A, Ragni M, Quaranta G, Cimmino G, Russo V, Scherillo M, Golino P. The Pharmacological Approach to Oncologic Patients with Acute Coronary Syndrome. <i>J Clin Med</i> . 2020 Dec 3;9(12):3926. doi: 10.3390/jcm9123926. PMID: 33287336; PMCID: PMC7761724.	Does not adhere to PICO
Kostapanos MS, Elisaf MS, Mikhailidis DP. Pioglitazone and cancer: angel or demon? <i>Curr Pharm Des</i> . 2013;19(27):4913-29. doi: 10.2174/13816128113199990294. PMID: 23278487.	Does not adhere to PICO
Pettengell, R., & Kaur, J. (2015). Pixantrone dimaleate for treating non-Hodgkin's lymphoma. <i>Expert Opinion on Orphan Drugs</i> , 3(6), 747–757. https://doi.org/10.1517/21678707.2015.1042454	Does not adhere to PICO

Malte AL, Højbjerg JA, Larsen JB. Platelet Parameters as Biomarkers for Thrombosis Risk in Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. <i>Semin Thromb Hemost.</i> 2024 Apr;50(3):360-383. doi: 10.1055/s-0043-1764381. Epub 2023 Mar 15. PMID: 36921613.	Does not adhere to PICO
Steinberg M, Silva M. Plerixafor: A chemokine receptor-4 antagonist for mobilization of hematopoietic stem cells for transplantation after high-dose chemotherapy for non-Hodgkin's lymphoma or multiple myeloma. <i>Clin Ther.</i> 2010 May;32(5):821-43. doi: 10.1016/j.clinthera.2010.05.007. PMID: 20685493.	Does not adhere to PICO
Yang X, Li G, Yang T, Guan M, An N, Yang F, Dai Q, Zhong C, Luo C, Gao Y, Das S, Xing Y, Shang H. Possible Susceptibility Genes for Intervention against Chemotherapy-Induced Cardiotoxicity. <i>Oxid Med Cell Longev.</i> 2020 Oct 13;2020:4894625. doi: 10.1155/2020/4894625. PMID: 33110473; PMCID: PMC7578723.	Does not adhere to PICO
Littooij AS, Torigian DA, Kwee TC, de Keizer B, Alavi A, Nievelstein RA. Potential Clinical Applications of PET/Magnetic Resonance Imaging. <i>PET Clin.</i> 2013 Jul;8(3):367-84. doi: 10.1016/j.cpet.2013.03.005. Epub 2013 Apr 20. PMID: 27158074.	Does not adhere to PICO
Thigpen SC, Geraci SA. Prediction of anthracycline-induced left ventricular dysfunction by cardiac troponins. <i>South Med J.</i> 2012 Dec;105(12):659-64. doi: 10.1097/SMJ.0b013e3182749006. PMID: 23211501.	Does not adhere to PICO
Chen H, Qian S, Shi P, Liu L, Yang F. A presentation, treatment, and survival analysis of primary cardiac lymphoma cases reported from 2009 to 2019. <i>Int J Hematol.</i> 2020 Jul;112(1):65-73. doi: 10.1007/s12185-020-02881-2. Epub 2020 Apr 13. PMID: 32285360.	Does not adhere to PICO
Tumwine LK, Lalitha R, Agostinelli C, Luzige S, Orem J, Piccaluga PP, Osuwat LO, Pileri SA. Primary effusion lymphoma associated with Human Herpes Virus-8 and Epstein Barr virus in an HIV-infected woman from Kampala, Uganda: a case report. <i>J Med Case Rep.</i> 2011 Feb 14;5:60. doi: 10.1186/1752-1947-5-60. PMID: 21320326; PMCID: PMC3048476.	Does not adhere to PICO
Amzai G, Stojanovic A. Preservation of fertility and reproduction ability in lymphoma patients. <i>Maced J Med Sci.</i> 2013 May 9. doi: 10.3889/MJMS.1857-5773.2013.0292. Available from: http://dx.doi.org/10.3889/MJMS.1857-5773.2013.0292 .	Does not adhere to PICO
Wang Y, Wang Y, Wan R, Hu C, Lu Y. Profilin 1 Protein and Its Implications for Cancers. <i>Oncology (Williston Park).</i> 2021 Jul 15;35(7):402-409. doi: 10.46883/ONC.2021.3507.0402. PMID: 34264570.	Does not adhere to PICO
Richard MA, Barnette T, Horreau C, Brenaut E, Pouplard C, Aractingi S, Aubin F, Cribier B, Joly P, Jullien D, Le Maître M, Misery L, Ortonne JP, Paul C. Psoriasis, cardiovascular events, cancer risk and alcohol use: evidence-based recommendations based on systematic review and expert opinion. <i>J Eur Acad Dermatol Venereol.</i> 2013 Aug;27 Suppl 3:2-11. doi: 10.1111/jdv.12162. PMID: 23845148.	Does not adhere to PICO
Omid A, Weiss E, Trankle CR, Rosu-Bubulac M, Wilson JS. Quantitative assessment of radiotherapy-induced myocardial damage using MRI: a systematic review. <i>Cardiooncology.</i> 2023 May 18;9(1):24. doi: 10.1186/s40959-023-00175-0. PMID: 37202766; PMCID: PMC10193692.	Does not adhere to PICO
Gagliardi G, Constine LS, Moiseenko V, Correa C, Pierce LJ, Allen AM, Marks LB. Radiation dose-volume effects in the heart. <i>Int J Radiat Oncol Biol Phys.</i> 2010 Mar 1;76(3 Suppl):S77-85. doi: 10.1016/j.ijrobp.2009.04.093. PMID: 20171522.	Does not adhere to PICO
Potievskaya V, Akhobekov A, Khmelevsky E, Kononova E. Radiation-induced coronary heart disease. <i>Probl Radiac Med Radiobiol.</i> 2022;68(2):169-177. doi: 10.37469/0507-3758-2022-68-2-169-177. Published 2022 May 6.	Does not adhere to PICO
Bodet-Milin C, Ferrer L, Pallardy A, Eugène T, Rauscher A, Alain Faivre-Chauvet, Barbet J, Kraeber-Bodéré F. Radioimmunotherapy of B-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma. <i>Front Oncol.</i> 2013 Jul 11;3:177. doi: 10.3389/fonc.2013.00177. PMID: 23875170; PMCID: PMC3708100.	Does not adhere to PICO
Scheibler F, Zumbé P, Janssen I, Viebahn M, Schröer-Günther M, Grosselfinger R, Hausner E, Sauerland S, Lange S. Randomized controlled trials on PET: a systematic review of topics, design, and quality. <i>J Nucl Med.</i> 2012 Jul;53(7):1016-25. doi: 10.2967/jnumed.111.101089. Epub 2012 Jun 7. PMID: 22677702.	Does not adhere to PICO
He Y, Tao W, Ji D, Lu W, Xiong Y, Chen G. RCHOP-14 therapy versus RCHOP-21 therapy for people with aggressive or advanced-stage indolent B-cell non-Hodgkins lymphoma: a systematic review and meta-analysis. <i>Transl Cancer Res.</i> 2021 May;10(5):2044-2054. doi: 10.21037/tcr-20-3123. PMID: 35116526; PMCID: PMC8798725.	Does not adhere to PICO
Klaimont MM, Cheng J, Martin MG, Gradowski JF. Recurrent Cytogenetic Abnormalities in Intravascular Large B-Cell Lymphoma. <i>Am J Clin Pathol.</i> 2018 May 31;150(1):18-26. doi: 10.1093/ajcp/aqy023. PMID: 29767679.	Does not adhere to PICO
Lotrionte M, Biondi-Zoccai G, Abbate A, Lanzetta G, D'Ascenzo F, Malavasi V, Peruzzi M, Frati G, Palazzoni G. Review and meta-analysis of incidence and clinical predictors of anthracycline cardiotoxicity. <i>Am J Cardiol.</i> 2013 Dec 15;112(12):1980-4. doi: 10.1016/j.amjcard.2013.08.026. Epub 2013 Sep 25. PMID: 24075281.	Does not adhere to PICO
Nguyen S, Hojjati M. Review of current therapies for secondary hypertrophic pulmonary osteoarthropathy. <i>Clin Rheumatol.</i> 2011 Jan;30(1):7-13. doi: 10.1007/s10067-010-1563-7. Epub 2010 Oct 9. PMID: 20936419.	Does not adhere to PICO
Yang Y, Yang Y, Yan S. Risk and survival of second primary malignancies following diagnosis of gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphomas: A population-based study. <i>Curr Probl Cancer.</i> 2021 Dec;45(6):100735. doi: 10.1016/j.crrprcancer.2021.100735. Epub 2021 Apr 2. PMID: 33867153.	Does not adhere to PICO

Dawson K. Rituximab faster infusion for patients with non-Hodgkin's lymphoma in the United States: implications for nursing practice. <i>J Infus Nurs.</i> 2013 May-Jun;36(3):172-8. doi: 10.1097/NAN.0b013e318288a103. PMID: 23558916.	Does not adhere to PICO
Volkman ER, Agrawal H, Maranian P, Furst DE. Rituximab for Rheumatoid Arthritis: A Meta-Analysis and Systematic Review. <i>Clinical Medicine Insights: Therapeutics.</i> 2010;2. doi:10.4137/CMT.S5566	Does not adhere to PICO
Salles G, Barrett M, Foà R, Maurer J, O'Brien S, Valente N, Wenger M, Maloney DG. Rituximab in B-Cell Hematologic Malignancies: A Review of 20 Years of Clinical Experience. <i>Adv Ther.</i> 2017 Oct;34(10):2232-2273. doi: 10.1007/s12325-017-0612-x. Epub 2017 Oct 5. PMID: 28983798; PMCID: PMC5656728.	Does not adhere to PICO
Castillo-Trivino T, Braithwaite D, Bacchetti P, Waubant E. Rituximab in relapsing and progressive forms of multiple sclerosis: a systematic review. <i>PLoS One.</i> 2013 Jul 2;8(7):e66308. doi: 10.1371/journal.pone.0066308. PMID: 23843952; PMCID: PMC3699597.	Does not adhere to PICO
Griffin MM, Morley N. Rituximab in the treatment of non-Hodgkin's lymphoma--a critical evaluation of randomized controlled trials. <i>Expert Opin Biol Ther.</i> 2013 May;13(5):803-11. doi: 10.1517/14712598.2013.786698. PMID: 23560506.	Does not adhere to PICO
Shell D. The role of cardiac surgery in radiation-associated heart disease: a scoping review. <i>Gen Thorac Cardiovasc Surg.</i> 2023 Nov;71(11):629-638. doi: 10.1007/s11748-023-01939-2. Epub 2023 May 11. PMID: 37166740.	Does not adhere to PICO
Li X, Li Y, Zhang T, Xiong X, Liu N, Pang B, Ruan Y, Gao Y, Shang H, Xing Y. Role of cardioprotective agents on chemotherapy-induced heart failure: A systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. <i>Pharmacol Res.</i> 2020 Jan;151:104577. doi: 10.1016/j.phrs.2019.104577. Epub 2019 Nov 29. PMID: 31790821.	Does not adhere to PICO
Sobczuk P, Czerwińska M, Kleibert M, Cudnoch-Jędrzejewska A. Anthracycline-induced cardiotoxicity and renin-angiotensin-aldosterone system-from molecular mechanisms to therapeutic applications. <i>Heart Fail Rev.</i> 2022 Jan;27(1):295-319. doi: 10.1007/s10741-020-09977-1. PMID: 32472524; PMCID: PMC8739307.	Does not adhere to PICO
Gonzalez VJ. Role of Radiation Therapy in the Treatment of Hodgkin Lymphoma. <i>Curr Hematol Malig Rep.</i> 2017 Jun;12(3):244-250. doi: 10.1007/s11899-017-0385-y. PMID: 28497317.	Does not adhere to PICO
Bennett S, Cubukcu A, Wong CW, Griffith T, Oxley C, Barker D, Duckett S, Satchithananda D, Patwala A, Heatlie G, Kwok CS. The role of the Tei index in assessing for cardiotoxicity from anthracycline chemotherapy: a systematic review. <i>Echo Res Pract.</i> 2021 May 7;8(1):R1-R11. doi: 10.1530/ERP-20-0013. PMID: 33793418; PMCID: PMC8185452.	Does not adhere to PICO
Bishton M, Marshall S, Harchowal J, Salles G, Golfier C, Tucci A, Fernández AR, Sanchez Blanco JJ, Bocchia M, Kim S, Lee YN, Zinzani PL. The safety and clinical effectiveness of rapid infusion with CT-P10 in patients with non-Hodgkin's lymphoma or chronic lymphocytic leukemia: A retrospective non-interventional post-authorization safety study in Europe. <i>Hematol Oncol.</i> 2022 Aug;40(3):370-380. doi: 10.1002/hon.2978. Epub 2022 Mar 17. PMID: 35168291; PMCID: PMC9545983.	Does not adhere to PICO
Song NK, Musa H, Soriano M, Batger M, Hawkins B, Ramzan I, Hibbs DE, Ong JA. Safety and efficacy comparisons of rituximab biosimilars to the reference product in patients with cancer: a systematic meta-analysis review. <i>J Pharm Pract Res.</i> 2022 Sep 12. doi: 10.1002/jppr.1827.	Does not adhere to PICO
Tota M, Baron V, Musial K, Derrough B, Konieczny A, Krajewska M, Turkmen K, Kusztal M. Secondary IgA Nephropathy and IgA-Associated Nephropathy: A Systematic Review of Case Reports. <i>J Clin Med.</i> 2023 Apr 6;12(7):2726. doi: 10.3390/jcm12072726. PMID: 37048809; PMCID: PMC10094848.	Does not adhere to PICO
Fazili T, Bansal E, Garner D, Bajwa V, Vasudeva S. Septic arthritis due to Nocardia: Case report and literature review. <i>Am J Med Sci.</i> 2022 Jul;364(1):88-91. doi: 10.1016/j.amjms.2022.01.012. Epub 2022 Feb 13. PMID: 35172188.	Does not adhere to PICO
Zhao B, Zhao H, Zhao J. Serious adverse events and fatal adverse events associated with nivolumab treatment in cancer patients : Nivolumab-related serious/fatal adverse events. <i>J Immunother Cancer.</i> 2018 Oct 3;6(1):101. doi: 10.1186/s40425-018-0421-z. Erratum in: <i>J Immunother Cancer.</i> 2019 Jan 11;7(1):9. doi: 10.1186/s40425-018-0487-7. PMID: 30285872; PMCID: PMC6171173.	Does not adhere to PICO
Hua Q, Zhu Y, Liu H. Severe and fatal adverse events risk associated with rituximab addition to B-cell non-Hodgkin's lymphoma (B-NHL) chemotherapy: a meta-analysis. <i>J Chemother.</i> 2015;27(6):365-70. doi: 10.1179/1973947815Y.0000000025. Epub 2015 Apr 15. PMID: 25872413.	Does not adhere to PICO
Strasser-Weippl K, Goss PE. Suitable trial designs and cohorts for preventive breast cancer agents. <i>Nat Rev Clin Oncol.</i> 2013 Dec;10(12):677-87. doi: 10.1038/nrclinonc.2013.174. Epub 2013 Oct 8. PMID: 24101120.	Does not adhere to PICO
Buglione M, Guerini AE, Filippi AR, Spiazzi L, Pasinetti N, Magli A, Toraci C, Borghetti P, Triggiani L, Alghisi A, Costantino G, Bertagna F, Gaj Levrà N, Pegurri L, Magrini SM. A Systematic Review on Intensity Modulated Radiation Therapy for Mediastinal Hodgkin's Lymphoma. <i>Crit Rev Oncol Hematol.</i> 2021 Nov;167:103437. doi: 10.1016/j.critrevonc.2021.103437. Epub 2021 Aug 3. PMID: 34358649.	Does not adhere to PICO

Poelman A, Neerinx B, Beuselinck B, De Langhe E. Systemic autoimmune rheumatic diseases as paraneoplastic phenomena: 3 illustrative case reports and narrative review of the literature. <i>Acta Clin Belg.</i> 2023 Oct;78(5):410-417. doi: 10.1080/17843286.2023.2183577. Epub 2023 Feb 27. PMID: 36847475.	Does not adhere to PICO
Thomas CJ, Carvajal V, Barta SK. Targeted Therapies in the Treatment of Mantle Cell Lymphoma. <i>Cancers (Basel).</i> 2024 May 20;16(10):1937. doi: 10.3390/cancers16101937. PMID: 38792015; PMCID: PMC11119355.	Does not adhere to PICO
Huang A, Yang XR, Chung WY, Dennison AR, Zhou J. Targeted therapy for hepatocellular carcinoma. <i>Signal Transduct Target Ther.</i> 2020 Aug 11;5(1):146. doi: 10.1038/s41392-020-00264-x. PMID: 32782275; PMCID: PMC7419547.	Does not adhere to PICO
Suponin A, Zhelnov P, Potanin A, Chekalov A, Lomazov A, Vladimirova K, Lepik K, Muslimov A. Therapeutic Vaccines for Follicular Lymphoma: A Systematic Review. <i>Pharmaceuticals (Basel).</i> 2024 Feb 21;17(3):272. doi: 10.3390/ph17030272. PMID: 38543058; PMCID: PMC10974604.	Does not adhere to PICO
Gotti M, Fiaccadori V, Bono E, Landini B, Varettoni M, Arcaini L, Bonfichi M. Therapy-related late adverse events in Hodgkin's lymphoma. <i>Lymphoma.</i> 2013 Apr 11. doi: 10.1155/2013/952698.	Does not adhere to PICO
Bauer K, Rancea M, Schmidtke B, Kluge S, Monsef I, Hübel K, Engert A, Skoetz N. Thirteenth biannual report of the Cochrane Haematological Malignancies Group--focus on multiple myeloma. <i>J Natl Cancer Inst.</i> 2011 Sep 7;103(17):E1-19. doi: 10.1093/jnci/djr271. Epub 2011 Jul 20. PMID: 21775747.	Does not adhere to PICO
Watson N, Al-Samkari H. Thrombotic and bleeding risk of angiogenesis inhibitors in patients with and without malignancy. <i>J Thromb Haemost.</i> 2021 Aug;19(8):1852-1863. doi: 10.1111/jth.15354. Epub 2021 May 21. PMID: 33928747.	Does not adhere to PICO
Nastoupil LJ, Lunning MA, Vose JM, Schreeder MT, Siddiqi T, Flowers CR, Cohen JB, Burger JA, Wierda WG, O'Brien S, Sportelli P, Miskin HP, Purdom MA, Weiss MS, Fowler NH. Tolerability and activity of ublituximab, umbralisib, and ibrutinib in patients with chronic lymphocytic leukaemia and non-Hodgkin lymphoma: a phase 1 dose escalation and expansion trial. <i>Lancet Haematol.</i> 2019 Feb;6(2):e100-e109. doi: 10.1016/S2352-3026(18)30216-3. PMID: 30709431.	Does not adhere to PICO
Suzuki Y, Zhou S, Ota Y, Harrington M, Miyagi E, Takagi H, Kuno T, Wright JD. Toxicity profiles of antibody-drug conjugates for anticancer treatment: a systematic review and meta-analysis. <i>JNCI Cancer Spectr.</i> 2023 Aug 31;7(5):pkad069. doi: 10.1093/jncics/pkad069. PMID: 37756687; PMCID: PMC10579782.	Does not adhere to PICO
Donis N, Oury C, Moonen M, Lancellotti P. Treating cardiovascular complications of radiotherapy: a role for new pharmacotherapies. <i>Expert Opin Pharmacother.</i> 2018 Apr;19(5):431-442. doi: 10.1080/14656566.2018.1446080. Epub 2018 Mar 1. PMID: 29494295.	Does not adhere to PICO
Stone CR, Mickle AT, Boyne DJ, Mohamed A, Rabi DM, Brenner DR, Friedenreich CM. Treatment for lymphoma and late cardiovascular disease risk: A systematic review and meta-analysis. <i>Health Sci Rep.</i> 2019 Aug 13;2(10):e135. doi: 10.1002/hsr2.135. PMID: 31667360; PMCID: PMC6811739.	Does not adhere to PICO
van Dalen EC, Raphaël MF, Caron HN, Kremer LC. Treatment including anthracyclines versus treatment not including anthracyclines for childhood cancer. <i>Cochrane Database Syst Rev.</i> 2014 Sep 4;2014(9):CD006647. doi: 10.1002/14651858.CD006647.pub4. PMID: 25188452; PMCID: PMC11231984.	Does not adhere to PICO
Oren-Shabtai M, Kremer N, Lapidot M, Sharon E, Atzmony L, Nosrati A, Hodak E, Mimouni D, Levi A. Treatment of Bullous Pemphigoid in People Aged 80 Years and Older: A Systematic Review of the Literature. <i>Drugs Aging.</i> 2021 Feb;38(2):125-136. doi: 10.1007/s40266-020-00823-5. Epub 2020 Nov 24. PMID: 33230804.	Does not adhere to PICO
Treatment of childhood cancers: late effects. <i>Prescrire Int.</i> 2015 Oct;24(164):236-9. PMID: 26594727.	Does not adhere to PICO
On S, Chang A. Treatment of lymphoma with rituximab and chemotherapy during pregnancy. <i>Leuk Lymphoma.</i> 2022 Dec;63(12):2897-2904. doi: 10.1080/10428194.2022.2100368. Epub 2022 Jul 20. PMID: 35856478.	Does not adhere to PICO
Azim HA Jr, Pavlidis N, Peccatori FA. Treatment of the pregnant mother with cancer: a systematic review on the use of cytotoxic, endocrine, targeted agents and immunotherapy during pregnancy. Part II: Hematological tumors. <i>Cancer Treat Rev.</i> 2010 Apr;36(2):110-21. doi: 10.1016/j.ctrv.2009.11.004. Epub 2009 Dec 16. PMID: 20018452.	Does not adhere to PICO
Rusconi C, Ciavarella S, Fabbri A, Flenghi L, Puccini B, Re A, Sorio M, Vanazzi A, Zanni M. Treatment of very high-risk classical Hodgkin Lymphoma: cases' selection from real life and critical review of the literature. <i>Acta Biomed.</i> 2020 May 25;91(S-5):13-22. doi: 10.23750/abm.v91iS-5.9911. PMID: 32525130; PMCID: PMC7944652.	Does not adhere to PICO
Satgé D, Nishi M, Sirvent N, Vekemans M. A tumor profile in Edwards syndrome (trisomy 18). <i>Am J Med Genet C Semin Med Genet.</i> 2016 Sep;172(3):296-306. doi: 10.1002/ajmg.c.31511. Epub 2016 Jul 30. PMID: 27474103.	Does not adhere to PICO
Kragballe K, van de Kerkhof PC, Gordon KB. Unmet needs in the treatment of psoriasis. <i>Eur J Dermatol.</i> 2014 Sep-Oct;24(5):523-32. doi: 10.1684/ejd.2014.2403. PMID: 25115238.	Does not adhere to PICO
Delzotto J, Naqvi TS, Opara NU, Delzotto A, Morgan A. Unusual Presentation of Hodgkin's Lymphoma in Pregnancy: A Case Report and Systematic Review of Literature. <i>Hematol Rep.</i>	Does not adhere to PICO

2022 Nov 3;14(4):322-334. doi: 10.3390/hematolrep14040046. PMID: 36412626; PMCID: PMC9680227.	
Epperla N, Hamadani M, Reljic T, Kharfan-Dabaja MA, Savani BN, Kumar A. Upfront autologous hematopoietic stem cell transplantation consolidation for patients with aggressive B-cell lymphomas in first remission in the rituximab era: A systematic review and meta-analysis. <i>Cancer</i> . 2019 Dec 15;125(24):4417-4425. doi: 10.1002/cncr.32464. Epub 2019 Aug 23. PMID: 31441943.	Does not adhere to PICO
Ma SY, Tian XP, Cai J, Zhong GZ, Chen X, Huang HQ, Lin TY, Li ZM, Cai QQ. Upfront autologous stem cell transplantation for untreated diffuse large B cell lymphoma patients in rituximab era: a systematic review and meta-analysis. <i>Ann Hematol</i> . 2020 Jun;99(6):1311-1319. doi: 10.1007/s00277-020-04016-3. Epub 2020 Apr 13. PMID: 32285160.	Does not adhere to PICO
Abdel-Rahman O, Alorabi M. Use of angiotensin-converting enzyme inhibitors in the prophylaxis of anthracycline or trastuzumab-related cardiac dysfunction: preclinical and clinical considerations. <i>Expert Rev Anticancer Ther</i> . 2015;15(7):829-37. doi: 10.1586/14737140.2015.1047766. Epub 2015 May 26. PMID: 26013380.	Does not adhere to PICO
Solinas C, Saba L, Sganzerla P, Petrelli F. Venous and arterial thromboembolic events with immune checkpoint inhibitors: A systematic review. <i>Thromb Res</i> . 2020 Dec;196:444-453. doi: 10.1016/j.thromres.2020.09.038. Epub 2020 Oct 8. PMID: 33065409.	Does not adhere to PICO
Ethgen O, de Lemos Esteves F, Bruyere O, Reginster JY. What do we know about the safety of corticosteroids in rheumatoid arthritis? <i>Curr Med Res Opin</i> . 2013 Sep;29(9):1147-60. doi: 10.1185/03007995.2013.818531. Epub 2013 Jul 3. PMID: 23790244.	Does not adhere to PICO

Bijlage 3 – Table of excluded studies bij module Indicatie screening op colorectaal carcinoom

Reference	Reason for exclusion
Budnik M, Kucharz J, Wiechno P, Demkow T, Kochanowski J, Górská E, Opolski G. Chemotherapy-Induced Takotsubo Syndrome. <i>Adv Exp Med Biol.</i> 2018;1114:19-29. doi: 10.1007/5584_2018_222. PMID: 29884920.	Does not adhere to PICO
Gandini S, Gnagnarella P, Serrano D, et al. Vitamin D receptor polymorphisms and cancer. In: Holick MF, editor. <i>Vitamin D: Physiology, Molecular Biology, and Clinical Applications</i> . Totowa: Humana Press; 2014. p. 69-105. doi: 10.1007/978-1-4939-0437-2_5.	Does not adhere to PICO
Gnagnarella P, Raimondi S, Aristarco V, Johansson HA, Bellerba F, Corso F, Gandini S. Vitamin D Receptor Polymorphisms and Cancer. <i>Adv Exp Med Biol.</i> 2020;1268:53-114. doi: 10.1007/978-3-030-46227-7_4. PMID: 32918214.	Does not adhere to PICO
Schottenfeld D, Beebe-Dimmer JL, Buffler PA, Omenn GS. Current perspective on the global and United States cancer burden attributable to lifestyle and environmental risk factors. <i>Annu Rev Public Health.</i> 2013;34:97-117. doi: 10.1146/annurev-publhealth-031912-114350. PMID: 23514316.	Does not adhere to PICO
Zhang M, Zhang Y, Zhang L, Tian Q. Mushroom polysaccharide lentinan for treating different types of cancers: A review of 12 years clinical studies in China. <i>Prog Mol Biol Transl Sci.</i> 2019;163:297-328. doi: 10.1016/bs.pmbts.2019.02.013. Epub 2019 Apr 4. PMID: 31030752.	Does not adhere to PICO
Thomsen, M. K., Løppenthin, K. B., Bidstrup, P. E., Andersen, E. W., Dalton, S., Petersen, L. N., ... Johansen, C. (2023). Impact of multimorbidity and polypharmacy on mortality after cancer: a nationwide registry-based cohort study in Denmark 2005–2017. <i>Acta Oncologica</i> , 62(12), 1653–1660. https://doi.org/10.1080/0284186X.2023.2270145	Does not adhere to PICO
Ma M, Han G, Wang Y, Zhao Z, Guan F, Li X. Role of FUT8 expression in clinicopathology and patient survival for various malignant tumor types: a systematic review and meta-analysis. <i>Aging (Albany NY).</i> 2020 Dec 11;13(2):2212-2230. doi: 10.18632/aging.202239. Epub 2020 Dec 11. PMID: 33323540; PMCID: PMC7880376.	Does not adhere to PICO
Ahmad TA, Gopal DP, Chelala C, Dayem Ullah AZ, Taylor SJ. Multimorbidity in people living with and beyond cancer: a scoping review. <i>Am J Cancer Res.</i> 2023 Sep 15;13(9):4346-4365. PMID: 37818046; PMCID: PMC10560952.	Does not adhere to PICO
Jairam V, Yu JB, Aneja S, Wilson LD, Lloyd S. Differences in Funding Sources of Phase III Oncology Clinical Trials by Treatment Modality and Cancer Type. <i>Am J Clin Oncol.</i> 2017 Jun;40(3):312-317. doi: 10.1097/COC.0000000000000152. PMID: 25374144.	Does not adhere to PICO
Lee SG, Evans G, Stephen M, Goren R, Bondy M, Goodman S. Medulloblastoma and other neoplasms in patients with heterozygous germline SUFU variants: A scoping review. <i>Am J Med Genet A.</i> 2024 Jun;194(6):e63496. doi: 10.1002/ajmg.a.63496. Epub 2024 Jan 28. PMID: 38282294.	Does not adhere to PICO
Sedai H, Shrestha S, Chand V, Poddar E, Acharya S, Koirala D. Diffuse large B-cell lymphoma in a patient treated with azathioprine for ulcerative colitis: a case report. <i>Ann Med Surg (Lond).</i> 2023 Apr 7;85(5):2059-2063. doi: 10.1097/MS9.0000000000000562. PMID: 37229049; PMCID: PMC10205242.	Does not adhere to PICO
Vehreschild JJ, Böhme A, Cornely OA, Kahl C, Karthaus M, Kreuzer KA, Maschmeyer G, Mousset S, Ossendorf V, Penack O, Vehreschild MJGT, Bohlius J. Prophylaxis of infectious complications with colony-stimulating factors in adult cancer patients undergoing chemotherapy-evidence-based guidelines from the Infectious Diseases Working Party AGIHO of the German Society for Haematology and Medical Oncology (DGHO). <i>Ann Oncol.</i> 2014 Sep;25(9):1709-1718. doi: 10.1093/annonc/mdu035. Epub 2014 Mar 14. PMID: 24631945.	Does not adhere to PICO
Lerman R, Jarski R, Rea H, Gellish R, Vicini F. Improving symptoms and quality of life of female cancer survivors: a randomized controlled study. <i>Ann Surg Oncol.</i> 2012 Feb;19(2):373-8. doi: 10.1245/s10434-011-2051-2. Epub 2011 Sep 13. PMID: 21913014.	Does not adhere to PICO
Yan L, Nakamura T, Casadei-Gardini A, Bruixola G, Huang YL, Hu ZD. Long-term and short-term prognostic value of the prognostic nutritional index in cancer: a narrative review. <i>Ann Transl Med.</i> 2021 Nov;9(21):1630. doi: 10.21037/atm-21-4528. PMID: 34926674; PMCID: PMC8640913.	Does not adhere to PICO
Advani D, Sharma S, Kumari S, Ambasta RK, Kumar P. Precision Oncology, Signaling, and Anticancer Agents in Cancer Therapeutics. <i>Anticancer Agents Med Chem.</i> 2022;22(3):433-468. doi: 10.2174/1871520621666210308101029. PMID: 33687887.	Does not adhere to PICO
Grant WB. Update on evidence that support a role of solar ultraviolet-B irradiance in reducing cancer risk. <i>Anticancer Agents Med Chem.</i> 2013 Jan;13(1):140-6. PMID: 23094927.	Does not adhere to PICO
Pavlidis N, Peccatori F, Lofts F, Greco AF. Cancer of unknown primary during pregnancy: an exceptionally rare coexistence. <i>Anticancer Res.</i> 2015 Jan;35(1):575-9. PMID: 25550605.	Does not adhere to PICO
García-Reyero J, Martínez Magunacelaya N, González Pereña A, et al. Clonal evolution in primary diffuse large B-cell lymphoma of the central nervous system. <i>Appl Immunohistochem Mol Morphol.</i> 2020;28(9):e68-e71. doi: 10.1097/PAI.0000000000000655.	Does not adhere to PICO
Wilczyński J, Duechler M, Czyż M. Targeting NF-κB and HIF-1 pathways for cancer treatment: Part I. <i>Arch Immunol Ther Exp (Warsz).</i> 2011;59(4):289-299. doi: 10.1007/s00005-011-0131-4.	Does not adhere to PICO

Zhang Y, Guo CC, Guan DH, et al. Prognostic value of microRNA-224 in various cancers: a meta-analysis. Arch Med Res. 2017;48(5):472-482. doi: 10.1016/j.arcmed.2017.11.002.	Does not adhere to PICO
Wilczyński J, Duechler M, Czyż M. Targeting NF-κB and HIF-1 pathways for cancer treatment: Part I. Arch Immunol Ther Exp (Warsz). 2011;59(4):289-299. doi: 10.1007/s00005-011-0131-4.	Does not adhere to PICO
Bierbaum M, McLachlan SA, McLachlan CS, et al. Adherence to cancer treatment guidelines in Australia and factors associated with adherence: a systematic review. Asia Pac J Clin Oncol. 2023;19(1):e1-e10. doi: 10.1111/ajco.13948.	Does not adhere to PICO
Soteriades ES, Kim J, Christophi CA, Kales SN. Cancer Incidence and Mortality in Firefighters: A State-of-the-Art Review and Meta-Analysis. Asian Pac J Cancer Prev. 2019 Nov 1;20(11):3221-3231. doi: 10.31557/APJCP.2019.20.11.3221. PMID: 31759344; PMCID: PMC7063017.	Does not adhere to PICO
Na H, Kwon SH, Son KH, Baek Y, Kim J, Lee EK. Comparative Safety Profiles of Oncology Biosimilars: A Systematic Review and Network Meta-analysis. BioDrugs. 2023 Mar;37(2):205-218. doi: 10.1007/s40259-023-00576-8. Epub 2023 Feb 2. PMID: 36729329.	Does not adhere to PICO
Li ZR, Yang Q, Zhou T, Huang YH, Zhang HZ, Meng R, He GH. Prognostic Value of Long Noncoding RNA SNHG12 in Various Carcinomas: A Meta-Analysis. Biomed Res Int. 2020 Nov 26;2020:8847401. doi: 10.1155/2020/8847401. PMID: 33294456; PMCID: PMC7716752.	Does not adhere to PICO
Chen Y, Zhu Z, Chen J, Zheng Y, Limsila B, Lu M, Gao T, Yang Q, Fu C, Liao W. Terpenoids from Curcuma Rhizoma: Their anticancer effects and clinical uses on combination and versus drug therapies. Biomed Pharmacother. 2021 Jun;138:111350. doi: 10.1016/j.biopha.2021.111350. Epub 2021 Mar 13. PMID: 33721752.	Does not adhere to PICO
Zhang Y, Liang C, Zhang Y, Wang Z, Li R, Wei Z, Guo J. The role of FOXD2-AS1 in cancer: a comprehensive study based on data mining and published articles. Biosci Rep. 2020 Nov 27;40(11):BSR20190372. doi: 10.1042/BSR20190372. PMID: 33140822; PMCID: PMC7670568.	Does not adhere to PICO
Azzam M, Wasef M, Khalaf H, Al-Habbab A. 3D-based strain analysis and cardiotoxicity detection in cancer patients received chemotherapy. BMC Cancer. 2023 Aug 16;23(1):760. doi: 10.1186/s12885-023-11261-y. PMID: 37587421; PMCID: PMC10428536.	Does not adhere to PICO
Taghizadeh M, Jafari-Koshki T, Jafarlou V, Raeisi M, Alizadeh L, Roosta Y, Matin S, Jabari R, Sur D, Karimi A. The role of piRNAs in predicting and prognosing in cancer: a focus on piRNA-823 (a systematic review and meta-analysis). BMC Cancer. 2024 Apr 16;24(1):484. doi: 10.1186/s12885-024-12180-2. PMID: 38627675; PMCID: PMC11022431.	Does not adhere to PICO
Martins T, Hamilton W, Ukoumunne OC. Ethnic inequalities in time to diagnosis of cancer: a systematic review. BMC Fam Pract. 2013 Dec 23;14:197. doi: 10.1186/1471-2296-14-197. PMID: 24359157; PMCID: PMC3878039.	Does not adhere to PICO
Jochems SHJ, van den Brandt PA, van Engeland M, et al. Impact of dietary patterns and the main food groups on mortality and recurrence in cancer survivors: a systematic review of current epidemiological literature. BMJ Open. 2018;8(2):e014530. doi: 10.1136/bmjopen-2016-014530.	Does not adhere to PICO
Allen I, Hassan H, Sofianopoulou E, et al. Risk of developing a second primary cancer in male breast cancer survivors: a systematic review and meta-analysis. Br J Cancer. 2022;127(9):1660-1669. doi: 10.1038/s41416-022-01940-1.	Does not adhere to PICO
Lasala R, Santoleri F. Association between adherence to oral therapies in cancer patients and clinical outcome: A systematic review of the literature. Br J Clin Pharmacol. 2022 May;88(5):1999-2018. doi: 10.1111/bcp.15147.	Does not adhere to PICO
Teoh M, Clark CH, Wood K, Whitaker S, Nisbet A. Volumetric modulated arc therapy: a review of current literature and clinical use in practice. Br J Radiol. 2011 Nov;84(1007):967-96. doi: 10.1259/bjr/22373346.	Does not adhere to PICO
Modjtahedi H, Ali S, Essapen S. Therapeutic application of monoclonal antibodies in cancer: advances and challenges. Br Med Bull. 2012;104:41-59. doi: 10.1093/bmb/lds032.	Does not adhere to PICO
Zhang Y, Wang Y, Zhang Y, et al. Chemoprotective and chemosensitizing effects of apigenin on cancer therapy. Cancer Cell Int. 2021;21(1):1-15. doi: 10.1186/s12935-021-02282-3.	Does not adhere to PICO
Peng PX, Yang Y, Du J, Zhai K, Shi H. Prognostic biomarkers of malignant patients with pleural effusion: a systematic review and meta-analysis. Cancer Cell Int. 2022;22(1):99. doi: 10.1186/s12935-022-02518-w.	Does not adhere to PICO
Shitara K, Matsuo K, Oze I, et al. Meta-analysis of neutropenia or leukopenia as a prognostic factor in patients with malignant disease undergoing chemotherapy. Cancer Chemother Pharmacol. 2011;68(2):301-307. doi: 10.1007/s00280-010-1487-6.	Does not adhere to PICO
Dolan DE, Gupta S. PD-1 pathway inhibitors: changing the landscape of cancer immunotherapy. Cancer Control. 2014;21(3):231-237. doi: 10.1177/107327481402100308.	Does not adhere to PICO
Luo D, Liu H, Lin D, Lian K, Ren H. The clinicopathologic and prognostic value of hypoxia-inducible factor-2α in cancer patients: a systematic review and meta-analysis. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2019 May;28(5):857-866. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-18-0881.	Does not adhere to PICO
Karam A, Mjaess G, Martinez Chanza N, Aoun F, Bou Kheir G, Younes H, Kazzi H, Albisinni S, Roumeguère T. CAR-T Cell Therapy for Solid Tumors: Are we Still That Far? a Systematic Review of Literature. Cancer Invest. 2022 Nov;40(10):923-937. doi: 10.1080/07357907.2022.2125004. Epub 2022 Sep 20. PMID: 36102932.	Does not adhere to PICO
Ye BJ, Li DF, Li XY, Hao JL, Liu DJ, Yu H, Zhang CD. Methylation synthetic lethality: Exploiting selective drug targets for cancer therapy. Cancer Lett. 2024 Aug 10;597:217010. doi: 10.1016/j.canlet.2024.217010. Epub 2024 Jun 6. PMID: 38849016.	Does not adhere to PICO
Tang SQ, Tang LL, Mao YP, Li WF, Chen L, Zhang Y, Guo Y, Liu Q, Sun Y, Xu C, Ma J. The Pattern of Time to Onset and Resolution of Immune-Related Adverse Events Caused by Immune Checkpoint Inhibitors in Cancer: A Pooled Analysis of 23 Clinical Trials and 8,436 Patients. Cancer	Does not adhere to PICO

Res Treat. 2021 Apr;53(2):339-354. doi: 10.4143/crt.2020.790. Epub 2020 Nov 6. PMID: 33171025; PMCID: PMC8053869.	
Boltong A, Keast R. The influence of chemotherapy on taste perception and food hedonics: a systematic review. Cancer Treat Rev. 2012 Apr;38(2):152-63. doi: 10.1016/j.ctrv.2011.04.008. Epub 2011 May 25. PMID: 21612873.	Does not adhere to PICO
Doyen J, Falk AT, Floquet V, Hérault J, Hannoun-Lévi JM. Proton beams in cancer treatments: Clinical outcomes and dosimetric comparisons with photon therapy. Cancer Treat Rev. 2016 Feb;43:104-12. doi: 10.1016/j.ctrv.2015.12.007. Epub 2016 Jan 5. PMID: 26827698.	Does not adhere to PICO
Mathes T, Antoine SL, Pieper D, Eikermann M. Adherence enhancing interventions for oral anticancer agents: a systematic review. Cancer Treat Rev. 2014 Feb;40(1):102-8. doi: 10.1016/j.ctrv.2013.07.004. Epub 2013 Aug 1. PMID: 23910455.	Does not adhere to PICO
Al-Khazaleh AK, Chang D, Münch GW, Bhuyan DJ. The Gut Connection: Exploring the Possibility of Implementing Gut Microbial Metabolites in Lymphoma Treatment. Cancers (Basel). 2024 Apr 11;16(8):1464. doi: 10.3390/cancers16081464. PMID: 38672546; PMCID: PMC11048693.	Does not adhere to PICO
Campos A, Sharma S, Obermair A, Salomon C. Extracellular Vesicle-Associated miRNAs and Chemoresistance: A Systematic Review. Cancers (Basel). 2021 Sep 14;13(18):4608. doi: 10.3390/cancers13184608. PMID: 34572835; PMCID: PMC8472653.	Does not adhere to PICO
Elshazli RM, Toraih EA, Hussein MH, Ruiz EM, Kandil E, Fawzy MS. Pan-Cancer Study on Variants of Canonical miRNA Biogenesis Pathway Components: A Pooled Analysis. Cancers (Basel). 2023 Jan 4;15(2):338. doi: 10.3390/cancers15020338. PMID: 36672288; PMCID: PMC9856462.	Does not adhere to PICO
Wang S, Liu Y, Feng Y, Zhang J, Swinnen J, Li Y, Ni Y. A Review on Curability of Cancers: More Efforts for Novel Therapeutic Options Are Needed. Cancers (Basel). 2019 Nov 13;11(11):1782. doi: 10.3390/cancers11111782. PMID: 31766180; PMCID: PMC6896199.	Does not adhere to PICO
Yu WL, Hua ZC. Chimeric antigen receptor T-cell (CAR T) therapy for hematologic and solid malignancies: efficacy and safety—a systematic review with meta-analysis. Cancers (Basel). 2019 Jan 7;11(1):47. doi: 10.3390/cancers11010047.	Does not adhere to PICO
Song W, Tian C, Wang K, Zhang RJ, Zou SB, Rocha F. Prognostic role of preoperative platelet-to-lymphocyte ratio in patients with colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. Cancers (Basel). 2023 Jan 1;15(3):682. doi: 10.3390/cancers15030682.	Does not adhere to PICO
Yang K, Li C, Liu Y, Gu X, Jiang L, Shi L. Prognostic and Immunotherapeutic Roles of KRAS in Pan-Cancer. Cells. 2022 Apr 22;11(9):1427. doi: 10.3390/cells11091427.	Does not adhere to PICO
Schulze S, Petersen I. Gender and ploidy in cancer survival. Cell Oncol (Dordr). 2011 Jun;34(3):199-208. doi: 10.1007/s13402-011-0013-0.	Does not adhere to PICO
Zhang Y, Guo CC, Guan DH, Yang CH, Jiang YH. Prognostic value of microRNA-224 in various cancers: a meta-analysis. Cell Physiol Biochem. 2018;49(2):530-538. doi: 10.1159/000492991.	Does not adhere to PICO
Agache A, Mustăţea P, Mihalache O, Bobîrca FT, Georgescu DE, Jauca CM, Bîrligea A, Doran H, Pătraşcu T. Diabetes mellitus as a risk-factor for colorectal cancer: literature review—current situation and future perspectives. Chirurgia (Bucur). 2018 Sept-Oct;113(5):603-610. doi: 10.21614/chirurgia.113.5.603.	Does not adhere to PICO
Silva V, Matos C. Recent updates in the therapeutic uses of Pembrolizumab: a brief narrative review. Clin Transl Oncol. 2024 Mar;26(3):497-507. doi: 10.1007/s12094-024-03491-8.	Does not adhere to PICO
Lingarajam S, Shah M, Nicolazzo J, Michael M, Seymour JF, James P, Lazarakis S, Loi S, Kirkpatrick CMJ. A systematic review and meta-analysis of the impacts of germline pharmacogenomics on severe toxicity and symptom burden in adult patients with cancer. Clin Transl Sci. 2024 May;17(5):e13781. doi: 10.1111/cts.13781.	Does not adhere to PICO
Sukumaran R, Nair RA, Jacob PM, Vasudevan JA. Epidermodysplasia verruciformis associated with peripheral T-cell lymphoma, squamous cell carcinoma, and Langerhans cell histiocytosis. Clin Cancer Investig J. 2017;6(3):174-177. doi: 10.4103/ccij.ccij_37_17.	Does not adhere to PICO
Volkman ER, Agrawal H, Maranian P, Furst DE. Rituximab for rheumatoid arthritis: a meta-analysis and systematic review. Clin Med Insights Ther. 2010;2:749-760. doi: 10.4137/CMT.S5566.	Does not adhere to PICO
Lecumberri E, Dupertuis YM, Miralbell R, Pichard C. Green tea polyphenol epigallocatechin-3-gallate (EGCG) as adjuvant in cancer therapy. Clin Nutr. 2013 Dec;32(6):894-903. doi: 10.1016/j.clnu.2013.03.008.	Does not adhere to PICO
Sutherland A, Navari RM, Dicato M, et al. Olanzapine for the prevention and treatment of cancer-related nausea and vomiting in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2018;2018(11):CD012555. doi: 10.1002/14651858.CD012555.pub2.	Does not adhere to PICO
Navari RM, Dicato M, Sutherland A, et al. Olanzapine for the prevention and treatment of cancer-related nausea and vomiting in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2017;2017(11):CD012555. doi: 10.1002/14651858.CD012555.pub3.	Does not adhere to PICO
Brenner H, Bode G, Gondos A, et al. Risk of colorectal cancer in individuals with a family history of colorectal cancer: a population-based analysis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2010 Dec;8(12):1225-1231.e1. doi: 10.1016/j.cgh.2010.08.029.	Does not adhere to PICO
García-Reyero N, Magunacelaya V, García-Orad Á, et al. Clonal evolution in primary diffuse large B-cell lymphoma of the central nervous system. Appl Immunohistochem Mol Morphol. 2020;28(8):e68-e71. doi:10.1097/PAI.0000000000000655.	Does not adhere to PICO
von Wolff M, Germeyer A, Nawroth F, et al. Practical recommendations for fertility preservation in women by the FertiPROTEKT network: Part I. Indications for fertility preservation. Arch Gynecol Obstet. 2018;297(1):241-255. doi:10.1007/s00404-017-4594-3.	Does not adhere to PICO

Li J, Zhang Z, Chen F, et al. Prognostic value of microRNA-224 in various cancers: a meta-analysis. Arch Med Res. 2017;48(5):472-482. doi:10.1016/j.arcmed.2017.11.002.	Does not adhere to PICO
Kovács KA, Pál L, Szabó ME, et al. Differential expression of activin A and follistatin in human endometrial stromal cells during the menstrual cycle and decidualization. J Mol Histol. 2011;42(5):459-470. doi:10.1007/s00005-011-0131-4.	Does not adhere to PICO
Zhang Y, Zhang Z, Li J, et al. Prognostic value of microRNA-224 in various cancers: a meta-analysis. Asia Pac J Clin Oncol. 2020;16(5):e165-e172. doi:10.1111/ajco.13948.	Does not adhere to PICO
Toh JWT, Morgan M. Management approach and surgical strategies for retrorectal tumours: a systematic review. Colorectal Dis. 2016;18(4):337-350. doi:10.1111/codi.13232.	Does not adhere to PICO
Aleixo GFP, Shachar SS, Nyrop KA, et al. Myosteatosis and prognosis in cancer: Systematic review and meta-analysis. Crit Rev Oncol Hematol. 2020;145:102839. doi:10.1016/j.critrevonc.2019.102839.	Does not adhere to PICO
Charbotel B, Fervers B, Droz JP. Occupational exposures in rare cancers: A critical review of the literature. Crit Rev Oncol Hematol. 2014 May;90(2):99-134. doi: 10.1016/j.critrevonc.2013.12.004. Epub 2013 Dec 14. PMID: 24387944.	Does not adhere to PICO
Shachar SS, Williams GR, Muss HB, Nyrop KA, Deal AM, Dale W, et al. Association of sarcopenia and myosteatosis with chemotherapy toxicity in older adults with cancer. J Natl Cancer Inst. 2017;109(12):dix019. doi:10.1093/jnci/dix019.	Does not adhere to PICO
Goffredo V, Paradiso A, Ranieri G, Gadaleta CD. Yttrium-90 (90Y) in the principal radionuclide therapies: an efficacy correlation between peptide receptor radionuclide therapy, radioimmunotherapy and transarterial radioembolization therapy. Ten years of experience (1999-2009). Crit Rev Oncol Hematol. 2011 Dec;80(3):393-410. doi: 10.1016/j.critrevonc.2011.01.012. Epub 2011 Mar 8. PMID: 21388824.	Does not adhere to PICO
Juárez-Salcedo LM, Sandoval-Sus J, Sokol L, Chavez JC, Dalia S. The role of anti-PD-1 and anti-PD-L1 agents in the treatment of diffuse large B-cell lymphoma: The future is now. Crit Rev Oncol Hematol. 2017 May;113:52-62. doi: 10.1016/j.critrevonc.2017.02.027. Epub 2017 Mar 9. PMID: 28427522.	Does not adhere to PICO
Koepfel M, Mathis K, Schmitz KH, Wiskemann J. Muscle hypertrophy in cancer patients and survivors via strength training. A meta-analysis and meta-regression. Crit Rev Oncol Hematol. 2021 Jul;163:103371. doi: 10.1016/j.critrevonc.2021.103371. Epub 2021 May 29. PMID: 34062243.	Does not adhere to PICO
Koukourakis MI, Giatromanolaki A. Lymphopenia and intratumoral lymphocytic balance in the era of cancer immuno-radiotherapy. Crit Rev Oncol Hematol. 2021 Mar;159:103226. doi: 10.1016/j.critrevonc.2021.103226. Epub 2021 Jan 19. PMID: 33482348.	Does not adhere to PICO
Quintero-Ruiz N, Oliveira WL, Esteca MV, Granato DC, Simabuco FM. Uncovering the bookshelves of CRISPR-based libraries: Advances and applications in cancer studies. Crit Rev Oncol Hematol. 2024 Apr;196:104287. doi: 10.1016/j.critrevonc.2024.104287. Epub 2024 Feb 10. PMID: 38342473.	Does not adhere to PICO
Tsakatikas S, Papageorgiou G, Fioretzaki R, Kosmas C. An overview of current results with the vincristine-irinotecan-temozolomide combination with or without bevacizumab in pediatric, adolescence and adult solid tumors. Crit Rev Oncol Hematol. 2021 Oct;166:103457. doi: 10.1016/j.critrevonc.2021.103457. Epub 2021 Aug 21. PMID: 34428555.	Does not adhere to PICO
Spinos T, Goutas D, Driva TS, Zografos E, Gakiopoulou C, Agogiannis G, Zolota V, Tzelepi V, Manolis I, Koniaris E, Ioannou M, Lazaris AC. The Immunohistochemical Expression of REV-7 in Various Human Cancer Pathology Specimens: A Systematic Review. Cureus. 2024 Jan 19;16(1):e52542. doi: 10.7759/cureus.52542. PMID: 38371007; PMCID: PMC10874486.	Does not adhere to PICO
Seban RD, Synn S, Muneer I, Champion L, Schwartz LH, Dercle L. Spleen Glucose Metabolism on [18F]-FDG PET/CT for Cancer Drug Discovery and Development cannot be Overlooked. Curr Cancer Drug Targets. 2021;21(11):944-952. doi: 10.2174/1568009621666210720143826. PMID: 34288841.	Does not adhere to PICO
Shanehbandi D, Majidi J, Kazemi T, Baradaran B, Aghebati-Maleki L. CD20-based Immunotherapy of B-cell Derived Hematologic Malignancies. Curr Cancer Drug Targets. 2017;17(5):423-444. doi: 10.2174/1568009617666170109151128. PMID: 28067179.	Does not adhere to PICO
Rana D, Salave S, Perla A, Nadkarni A, Kolhe S, Jindal AB, Mandoli A, Dwivedi P, Benival D. Bugs as Drugs: Understanding the Linkage between Gut Microbiota and Cancer Treatment. Curr Drug Targets. 2022;23(9):869-888. doi: 10.2174/1389450123666220309101345. PMID: 35264088.	Does not adhere to PICO
Malfitano A, Barbaro G, Perretti A, Barbarini G. Human immunodeficiency virus-associated malignancies: a therapeutic update. Curr HIV Res. 2012 Mar;10(2):123-32. doi: 10.2174/157016212799937227. PMID: 22329518.	Does not adhere to PICO
Nguyen ML, Farrell KJ, Gunthel CJ. Non-AIDS-Defining Malignancies in Patients with HIV in the HAART Era. Curr Infect Dis Rep. 2010 Jan;12(1):46-55. doi: 10.1007/s11908-009-0075-6. PMID: 21308498.	Does not adhere to PICO
Zarkali A, Karageorgopoulos DE, Rafailidis PI, Falagas ME. Frequency of the off-label use of monoclonal antibodies in clinical practice: a systematic review of the literature. Curr Med Res Opin. 2014 Mar;30(3):471-80. doi: 10.1185/03007995.2013.855186. Epub 2013 Nov 12. PMID: 24127749.	Does not adhere to PICO
Guggenbickler AM, Barr HK, Hoch JS, Dewa CS. Rapid Review of Real-World Cost-Effectiveness Analyses of Cancer Interventions in Canada. Curr Oncol. 2022 Sep 30;29(10):7285-7304. doi: 10.3390/curroncol29100574. PMID: 36290851; PMCID: PMC9600856.	Does not adhere to PICO

Gallagher EJ, LeRoith D. Diabetes, antihyperglycemic medications and cancer risk: smoke or fire? Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes. 2013 Oct;20(5):485-94. doi: 10.1097/01.med.0000433065.16918.83. PMID: 23974779.	Does not adhere to PICO
Kostapanos MS, Elisaf MS, Mikhailidis DP. Pioglitazone and cancer: angel or demon? Curr Pharm Des. 2013;19(27):4913-29. doi: 10.2174/13816128113199990294. PMID: 23278487.	Does not adhere to PICO
Yang Y, Yang Y, Yan S. Risk and survival of second primary malignancies following diagnosis of gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphomas: A population-based study. Curr Probl Cancer. 2021 Dec;45(6):100735. doi: 10.1016/j.crrproblcancer.2021.100735. Epub 2021 Apr 2. PMID: 33867153.	Does not adhere to PICO
Mishra RK, Ahmad A, Vyawahare A, Kumar A, Khan R. Understanding the Monoclonal Antibody Involvement in Targeting the Activation of Tumor Suppressor Genes. Curr Top Med Chem. 2020;20(20):1810-1823. doi: 10.2174/156802662066200616133814. PMID: 32543361.	Does not adhere to PICO
Hoeller U, Borgmann K, Oertel M, Haverkamp U, Budach V, Eich HT. Late Sequelae of Radiotherapy—The Effect of Technical and Conceptual Innovations in Radiation Oncology. Dtsch Arztebl Int. 2021 Mar 26;118(12):205-211. doi: 10.3238/arztebl.m2021.0024. PMID: 34024324; PMCID: PMC8278127.	Does not adhere to PICO
Ma C, MacDonald JK, Nguyen TM, Vande Casteele N, Linggi B, Lefevre P, Wang Y, Feagan BG, Jairath V. Pharmacological Interventions for the Prevention and Treatment of Immune Checkpoint Inhibitor-Associated Enterocolitis: A Systematic Review. Dig Dis Sci. 2022 Apr;67(4):1128-1155. doi: 10.1007/s10620-021-06948-w. Epub 2021 Mar 26. PMID: 33770330.	Does not adhere to PICO
Liu X, Chen H. Anal lymphoma: a tumor with insufficient attention. Discov Oncol. 2023 Jun 5;14(1):88. doi: 10.1007/s12672-023-00706-2. PMID: 37273008; PMCID: PMC10241760.	Does not adhere to PICO
You X, Huang L, Huang O, Deng Y, Shi X. A comprehensive analysis of SLC25A1 expression and its oncogenic role in pan-cancer. Discover Oncol. 2023;14(1):1-12. doi:10.1007/s12672-023-00830-z.	Does not adhere to PICO
O'Neill MT, Ní Dhonnchú T, Brannigan AE. Topic update: Effects of colorectal cancer treatments on female fertility and potential methods for fertility preservation. Dis Colon Rectum. 2011;54(3):363-369. doi:10.1007/DCR.0b013e31820240b3.	Does not adhere to PICO
Yao Z, Zhao M, Gao G, et al. Prognostic role of IL-18 in various human cancers and radiation injuries: A meta-analysis. Dose Response. 2020;18(2):1559325820931360. doi:10.1177/1559325820931360.	Does not adhere to PICO
Benner B, Good L, Quiroga D, et al. Plexidartinib, a novel small molecule CSF-1R inhibitor in use for tenosynovial giant cell tumor: A systematic review of pre-clinical and clinical development. Drug Des Devel Ther. 2020;14:1693-1704. doi:10.2147/DDDT.S253232.	Does not adhere to PICO
Kanji S, Sultana K, Sultana J, et al. Adverse events associated with immune checkpoint inhibitors: Overview of systematic reviews. Drugs. 2022;82(7):793-809. doi:10.1007/s40265-022-01707-1.	Does not adhere to PICO
Huang Y, Zhang Y, Zhang Z, et al. Prognostic value of microRNA-224 in various cancers: a meta-analysis. Asian Pac J Cancer Prev. 2019;20(11):3221-3227. doi:10.31557/APJCP.2019.20.11.3221.	Does not adhere to PICO
Wen H, Deng G, Shi X, Liu Z, Lin A, Cheng Q, Zhang J, Luo P. Body mass index, weight change, and cancer prognosis: a meta-analysis and systematic review of 73 cohort studies. ESMO Open. 2024 Mar;9(3):102241. doi: 10.1016/j.esmoop.2024.102241. Epub 2024 Mar 4. PMID: 38442453; PMCID: PMC10925937.	Does not adhere to PICO
Aapro MS, Bohlius J, Cameron DA, Dal Lago L, Donnelly JP, Kearney N, Lyman GH, Pettengell R, Tjan-Heijnen VC, Walewski J, Weber DC, Zielinski C; European Organisation for Research and Treatment of Cancer. 2010 update of EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphoproliferative disorders and solid tumours. Eur J Cancer. 2011 Jan;47(1):8-32. doi: 10.1016/j.ejca.2010.10.013. Epub 2010 Nov 20. PMID: 21095116.	Does not adhere to PICO
Espenel S, Chargari C, Blanchard P, Bockel S, Morel D, Rivera S, Levy A, Deutsch E. Practice changing data and emerging concepts from recent radiation therapy randomised clinical trials. Eur J Cancer. 2022 Aug;171:242-258. doi: 10.1016/j.ejca.2022.04.038. Epub 2022 Jun 29. PMID: 35779346.	Does not adhere to PICO
Bullock AF, Greenley SL, McKenzie GAG, Paton LW, Johnson MJ. Relationship between markers of malnutrition and clinical outcomes in older adults with cancer: systematic review, narrative synthesis and meta-analysis. Eur J Clin Nutr. 2020 Nov;74(11):1519-1535. doi: 10.1038/s41430-020-0629-0. Epub 2020 May 4. PMID: 32366995; PMCID: PMC7606134.	Does not adhere to PICO
Fox P, Darley A, Furlong E, Miaskowski C, Patiraki E, Armes J, Ream E, Papadopoulou C, McCann L, Kearney N, Maguire R. The assessment and management of chemotherapy-related toxicities in patients with breast cancer, colorectal cancer, and Hodgkin's and non-Hodgkin's lymphomas: A scoping review. Eur J Oncol Nurs. 2017 Feb;26:63-82. doi: 10.1016/j.ejon.2016.12.008. Epub 2016 Dec 22. PMID: 28069154.	Does not adhere to PICO
D'Ascenzi F, Anselmi F, Fiorentini C, Mannucci R, Bonifazi M, Mondillo S. The benefits of exercise in cancer patients and the criteria for exercise prescription in cardio-oncology. Eur J Prev Cardiol. 2021 Jul 10;28(7):725-735. doi: 10.1177/2047487319874900. PMID: 31587570.	Does not adhere to PICO
Butterworth JW, Brooker-Thompson C, Qureshi YA, Mohammadi B, Dawas K. Emergency laparotomy for abdominal catastrophes secondary to lymphoma: A systematic review. Eur J Surg Oncol. 2024 Jan;50(1):107268. doi: 10.1016/j.ejso.2023.107268. Epub 2023 Nov 19. PMID: 38043361.	Does not adhere to PICO

Marsicovetere P, Ivatury SJ, White B, Holubar SD. Intestinal Intussusception: Etiology, Diagnosis, and Treatment. Clin Colon Rectal Surg. 2017 Feb;30(1):30-39. doi: 10.1055/s-0036-1593429. PMID: 28144210; PMCID: PMC5179276.	Does not adhere to PICO
Berretta M, Facchini BA, Colpani A, Di Francia R, Montopoli M, Pellicanò G, Tirelli U, Fiorica F, Ottaiano A, Madeddu G, De Vito A. New treatment strategies for HIV-positive cancer patients undergoing anticancer medical treatment: update of the literature. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2023 May;27(9):4185-4201. doi: 10.26355/eurrev_202305_32328. PMID: 37203845.	Does not adhere to PICO
Lebwohl D, Thomas G, Lane HA, O'Reilly T, Escudier B, Yao JC, Pavel M, Franz D, Berg W, Baladi JF, Stewart J, Motzer RJ. Research and innovation in the development of everolimus for oncology. Expert Opin Drug Discov. 2011 Mar;6(3):323-38. doi: 10.1517/17460441.2011.558079. Epub 2011 Feb 17. PMID: 22647206.	Does not adhere to PICO
Dasanu CA, Alexandrescu DT. Risk of additional cancers in untreated and treated hairy cell leukemia patients. Expert Opin Pharmacother. 2010 Jan;11(1):41-50. doi: 10.1517/14656560903405647. PMID: 20001428.	Does not adhere to PICO
Marcu LG. Circadian rhythm-based cancer therapy in randomised clinical trials. Expert Rev Anticancer Ther. 2024 Jan-Feb;24(1-2):29-39. doi: 10.1080/14737140.2023.2298835. Epub 2024 Feb 12. PMID: 38127132.	Does not adhere to PICO
Campbell K, Chadha N, Dimri S, Wang W, Li E. G-CSF primary prophylaxis use and outcomes in patients receiving chemotherapy at intermediate risk for febrile neutropenia: a scoping review. Expert Rev Hematol. 2022 Jul;15(7):619-633. doi: 10.1080/17474086.2022.2093712. Epub 2022 Jul 6. PMID: 35791622.	Does not adhere to PICO
Dalal M, Gupta J, Price K, Zomas A, Miao H, Ashaye A. Efficacy and safety of front-line treatments for advanced Hodgkin lymphoma: a systematic literature review. Expert Rev Hematol. 2020 Aug;13(8):907-922. doi: 10.1080/17474086.2020.1793666. Epub 2020 Aug 4. PMID: 32749937.	Does not adhere to PICO
Meregaglia M, Cairns J. Economic evaluations of follow-up strategies for cancer survivors: a systematic review and quality appraisal of the literature. Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res. 2015;15(6):913-29. doi: 10.1586/14737167.2015.1087316. Epub 2015 Oct 8. PMID: 26449255.	Does not adhere to PICO
Friedler S, Koc O, Gidoni Y, Raziel A, Ron-El R. Ovarian response to stimulation for fertility preservation in women with malignant disease: a systematic review and meta-analysis. Fertil Steril. 2012 Jan;97(1):125-33. doi: 10.1016/j.fertnstert.2011.10.014. Epub 2011 Nov 10. PMID: 22078784.	Does not adhere to PICO
Alotaibi F. Exosomal microRNAs in cancer: Potential biomarkers and immunotherapeutic targets for immune checkpoint molecules. Front Genet. 2023 Feb 17;14:1052731. doi: 10.3389/fgene.2023.1052731. PMID: 36873941; PMCID: PMC9982116.	Does not adhere to PICO
Fu Y, Tang R, Zhao X. Engineering cytokines for cancer immunotherapy: a systematic review. Front Immunol. 2023 Jul 6;14:1218082. doi: 10.3389/fimmu.2023.1218082. PMID: 37483629; PMCID: PMC10357296.	Does not adhere to PICO
Lin X, Mashouf LA, Lim M. CAR T Cell Therapy in Primary Brain Tumors: Current Investigations and the Future. Front Immunol. 2022;13:817296. doi:10.3389/fimmu.2022.817296. FRONTIERS	Does not adhere to PICO
Mantovani A, Dinarello CA, Molgora M, Garlanda C. Negative Regulation of the IL-1 System by IL-1R2 and IL-1R8: Relevance in Infection and Inflammation. Front Immunol. 2022;13:804641. doi:10.3389/fimmu.2022.804641.	Does not adhere to PICO
Chen S, Zhang Z, Zheng X, Tao H, Zhang S, Ma J, Liu Z, Wang J, Qian Y, Cui P, Huang D, Huang Z, Wu Z, Hu Y. Response Efficacy of PD-1 and PD-L1 Inhibitors in Clinical Trials: A Systematic Review and Meta-Analysis. Front Oncol. 2021 Apr 16;11:562315. doi: 10.3389/fonc.2021.562315. PMID: 33937012; PMCID: PMC8085334.	Does not adhere to PICO
Crespin A, Le Bescop C, de Gunzburg J, Vitry F, Zalcman G, Cervesi J, Bandinelli PA. A systematic review and meta-analysis evaluating the impact of antibiotic use on the clinical outcomes of cancer patients treated with immune checkpoint inhibitors. Front Oncol. 2023 Mar 2;13:1075593. doi: 10.3389/fonc.2023.1075593. PMID: 36937417; PMCID: PMC10019357.	Does not adhere to PICO
Oh B, Boyle F, Pavlakis N, Clarke S, Guminski A, Eade T, Lamoury G, Carroll S, Morgia M, Kneebone A, Hruba G, Stevens M, Liu W, Corless B, Molloy M, Libermann T, Rosenthal D, Back M. Emerging Evidence of the Gut Microbiome in Chemotherapy: A Clinical Review. Front Oncol. 2021 Sep 16;11:706331. doi: 10.3389/fonc.2021.706331. PMID: 34604043; PMCID: PMC8481611.	Does not adhere to PICO
Selim O, Song C, Kumar A, Phelan R, Singh A, Federman N. A review of the therapeutic potential of histone deacetylase inhibitors in rhabdomyosarcoma. Front Oncol. 2023 Aug 18;13:1244035. doi: 10.3389/fonc.2023.1244035. PMID: 37664028; PMCID: PMC10471891.	Does not adhere to PICO
Sha H, Gan Y, Zou R, Wu J, Feng J. Research Advances in the Role of the Poly ADP Ribose Polymerase Family in Cancer. Front Oncol. 2021 Dec 16;11:790967. doi: 10.3389/fonc.2021.790967. PMID: 34976832; PMCID: PMC8716401.	Does not adhere to PICO
Tian Z, Niu X, Yao W. Efficacy and Response Biomarkers of Apatinib in the Treatment of Malignancies in China: A Review. Front Oncol. 2021 Oct 5;11:749083. doi: 10.3389/fonc.2021.749083. PMID: 34676173; PMCID: PMC8525889.	Does not adhere to PICO
Xiang Z, Li J, Zhang Z, Cen C, Chen W, Jiang B, Meng Y, Wang Y, Berglund B, Zhai G, Wu J. Comprehensive Evaluation of Anti-PD-1, Anti-PD-L1, Anti-CTLA-4 and Their Combined Immunotherapy in Clinical Trials: A Systematic Review and Meta-analysis. Front Pharmacol.	Does not adhere to PICO

2022 May 25;13:883655. doi: 10.3389/fphar.2022.883655. PMID: 35694260; PMCID: PMC9174611.	
Qiu T, Zhou L, Zhu W, Wang T, Wang J, Shu Y, Liu P. Effects of treatment with histone deacetylase inhibitors in solid tumors: a review based on 30 clinical trials. <i>Future Oncol.</i> 2013 Feb;9(2):255-69. doi: 10.2217/fon.12.173. PMID: 23414475.	Does not adhere to PICO
Tuta-Quintero, Impact of Ionizing Radiation Secondary to Computed Tomography on the Development of Neoplasms: A Scoping Review	Does not adhere to PICO
Turner S, Adams N, Cook A, Price A, Milne R. Potential benefits of using a toolkit developed to aid in the adaptation of HTA reports: a case study considering positron emission tomography (PET) and Hodgkin's disease. <i>Health Res Policy Syst.</i> 2010 May 26;8:16. doi: 10.1186/1478-4505-8-16. PMID: 20504304; PMCID: PMC2887859.	Does not adhere to PICO
Barasch NJK, Liu YC, Ho J, Bailey N, Aggarwal N, Cook JR, Swerdlow SH. The molecular landscape and other distinctive features of primary cutaneous follicle center lymphoma. <i>Hum Pathol.</i> 2020 Dec;106:93-105. doi: 10.1016/j.humpath.2020.09.014. Epub 2020 Oct 9. PMID: 33045225.	Does not adhere to PICO
Rozen G, Rogers P, Chander S, Anderson R, McNally O, Umstad M, Winship A, Hutt K, Teh WT, Dobrotwir A, Hart R, Ledger W, Stern K. Clinical summary guide: reproduction in women with previous abdominopelvic radiotherapy or total body irradiation. <i>Hum Reprod Open.</i> 2020 Oct 25;2020(4):hoaa045. doi: 10.1093/hropen/hoaa045. PMID: 33134561; PMCID: PMC7585646.	Does not adhere to PICO
Kourie HR, Awada G, Awada A. The second wave of immune checkpoint inhibitor tsunami: advance, challenges and perspectives. <i>Immunotherapy.</i> 2017 Jun;9(8):647-657. doi: 10.2217/imt-2017-0029. PMID: 28653570.	Does not adhere to PICO
Moujaess E, Haddad FG, Eid R, Kourie HR. The emerging use of immune checkpoint blockade in the adjuvant setting for solid tumors: a review. <i>Immunotherapy.</i> 2019 Nov;11(16):1409-1422. doi: 10.2217/imt-2019-0087. Epub 2019 Oct 17. PMID: 31621445.	Does not adhere to PICO
A Rare Occurrence of Solid Gynecological Malignancy Synchronous with Hematological Malignancy: Rare Case and Review of Literature, Gupta R, Dave P, Patel B, Abdul S. <i>Indian J Med Paediatr Oncol.</i> 2024;45(5):439-442. doi:10.1055/s-0043-1775830	Does not adhere to PICO
Hagenimana M, Motlhale M, Parkin DM, Businge L, Bardot A, Liu B, Anastos K, Castle PE, Murenzi G, Claire K, Sabushimike D, Cyuzuzo C, Kubwiana G, Maniragaba T, Uwinkindi F, Paczkowski M, Soerjomataram I. Stage at diagnosis and survival among adult patients with cancer in Rwanda: A population-based study. <i>Int J Cancer.</i> 2024 Sep 15;155(6):988-995. doi: 10.1002/ijc.34969. Epub 2024 Jun 18. PMID: 38888375.	Does not adhere to PICO
Haslam A, Gill J, Prasad V. The response rate of alternative treatments for drugs approved on the basis of response rate. <i>Int J Cancer.</i> 2021 Feb 1;148(3):713-722. doi: 10.1002/ijc.33231. Epub 2020 Aug 26. PMID: 32700797.	Does not adhere to PICO
Wang JH, Derkach A, Pfeiffer RM, Engels EA. Immune-related conditions and cancer-specific mortality among older adults with cancer in the United States. <i>Int J Cancer.</i> 2022 Oct 15;151(8):1216-1227. doi: 10.1002/ijc.34140. Epub 2022 Jun 23. PMID: 35633044; PMCID: PMC9420778.	Does not adhere to PICO
Relationship Between lincRNA-p21 Expression and Human Cancer Prognosis: A Meta-Analysis, Li Y, Chen X, Tang Y, Tang Y, Yi B, Yang J Li D, Zhou J, <i>Int J Clin Exp Med.</i> 2018;11(11):11415-11423. www.ijcem.com /ISSN:1940-5901/IJCEM0071844	Does not adhere to PICO
Abbott S, Nikolousis E, Badger I. Intestinal lymphoma--a review of the management of emergency presentations to the general surgeon. <i>Int J Colorectal Dis.</i> 2015 Feb;30(2):151-7. doi: 10.1007/s00384-014-2061-1. Epub 2014 Nov 6. PMID: 25374417.	Does not adhere to PICO
Berretta M, Di Francia R, Lleshi A, De Paoli P, Li Volti G, Bearz A, Del Pup L, Tirelli U, Michieli M. Antitlastic treatment, for solid tumors, during pregnancy: a crucial decision. <i>Int J Immunopathol Pharmacol.</i> 2012 Apr-Jun;25(2 Suppl):15-19S. doi: 10.1177/03946320120250s201. PMID: 23092516.	Does not adhere to PICO
Cozma A, Sporis ND, Lazar AL, Buruiana A, Ganea AM, Malinescu TV, Berechet BM, Fodor A, Sitar-Taut AV, Vlad VC, Negrean V, Orasan OH. Cardiac Toxicity Associated with Immune Checkpoint Inhibitors: A Systematic Review. <i>Int J Mol Sci.</i> 2022 Sep 19;23(18):10948. doi: 10.3390/ijms231810948. PMID: 36142866; PMCID: PMC9502843.	Does not adhere to PICO
Alhumaid S, Alabdulqader M, Al Dossary N, Al Alawi Z, Alnaim AA, Al Mutared KM, Al Noaim K, Al Ghamdi MA, Albahrani SJ, Alahmari AA, Al Hajji Mohammed SM, Almatawah YA, Bayameen OM, Alismaeel AA, Alzamil SK, Alturki SA, Albrahim ZR, Al Bagshi NA, Alshawareb HY, Alhudar JA, Alguraity QA, Alghadeer SM, Alhadab HA, Aljubran TN, Alabdulay YA, Al Mutair A, Rabaan AA. Global Coinfections with Bacteria, Fungi, and Respiratory Viruses in Children with SARS-CoV-2: A Systematic Review and Meta-Analysis. <i>Trop Med Infect Dis.</i> 2022 Nov 15;7(11):380. doi: 10.3390/tropicalmed7110380. PMID: 36422931; PMCID: PMC9698370.	Does not adhere to PICO
Friedman-Jimenez G, Kato I, Factor-Litvak P, Shore R. Low-dose ionizing radiation and cancer mortality among enlisted men stationed on nuclear-powered submarines in the United States Navy. <i>Int J Radiat Biol.</i> 2022;98(10):1542-1550. doi: 10.1080/09553002.2022.2055805. Epub 2022 Apr 4. PMID: 35316164.	Does not adhere to PICO
Baliga S, Patel S, Naqa IE, Li XA, Cohen LE, Howell RM, Hoppe BS, Constine LS, Palmer JD, Hamstra D, Olch AJ. Testicular Dysfunction in Male Childhood Cancer Survivors Treated With Radiation Therapy: A PENTEC Comprehensive Review. <i>Int J Radiat Oncol Biol Phys.</i> 2024 Jun 1;119(2):610-624. doi: 10.1016/j.ijrobp.2023.08.010. Epub 2023 Oct 3. PMID: 37791936.	Does not adhere to PICO
Berrington de Gonzalez A, Gilbert E, Curtis R, Inskip P, Kleinerman R, Morton L, Rajaraman P, Little MP. Second solid cancers after radiation therapy: a systematic review of the epidemiologic	Does not adhere to PICO

studies of the radiation dose-response relationship. <i>Int J Radiat Oncol Biol Phys.</i> 2013 Jun 1;86(2):224-33. doi: 10.1016/j.ijrobp.2012.09.001. Epub 2012 Oct 24. PMID: 23102695; PMCID: PMC3816386.	
de Esteban Maciñeira E, Fernández Fernández P, Conde González I, Bande Rodríguez MF, Blanco Teijeiro MJ. Multiple neoplasms in patients with uveal melanoma: a systematic review. <i>Int Ophthalmol.</i> 2024 Jun 22;44(1):256. doi: 10.1007/s10792-024-03164-z. PMID: 38909111.	Does not adhere to PICO
Lei H, Sun W, Liu X, Wang C. Clinical characteristics, diagnosis, treatment, and prognosis of nivolumab induced gastritis. <i>Invest New Drugs.</i> 2024 Feb;42(1):53-59. doi: 10.1007/s10637-023-01412-0. Epub 2023 Dec 8. PMID: 38063991.	Does not adhere to PICO
Habib SL, Rojina M. Diabetes and risk of cancer. <i>ISRN Oncol.</i> 2013;2013:583786. doi: 10.1155/2013/583786. Epub 2013 Feb 7. PMID: 23476808; PMCID: PMC3582053.	Does not adhere to PICO
Vaengebjerg S, Skov L, Egeberg A, Loft ND. Prevalence, Incidence, and Risk of Cancer in Patients With Psoriasis and Psoriatic Arthritis: A Systematic Review and Meta-analysis. <i>JAMA Dermatol.</i> 2020 Apr 1;156(4):421-429. doi: 10.1001/jamadermatol.2020.0024. PMID: 32074260; PMCID: PMC7042857.	Does not adhere to PICO
Coccia PF, Pappo AS, Altman J, Bhatia S, Borinstein SC, Flynn J, Frazier AL, George S, Goldsby R, Hayashi R, Huang MS, Johnson RH, Beaupin LK, Link MP, Oeffinger KC, Orr KM, Reed D, Spraker HL, Thomas DA, von Mehren M, Wechsler DS, Whelan KF, Zebrack B, Shead DA, Sundar H. Adolescent and young adult oncology, version 2.2014. <i>J Natl Compr Canc Netw.</i> 2014 Jan;12(1):21-32; quiz 32. doi: 10.6004/jnccn.2014.0004. PMID: 24453290.	Does not adhere to PICO
Reynolds KL, Arora S, Elayavilli RK, Louv WC, Schaller TH, Khandelwal A, Rothenberg M, Khozin S, Guidon AC, Dougan M, Zubiri L, Petrillo L, Sise ME, Villani AC, Johnson DB, Rahma O, Sharon E. Immune-related adverse events associated with immune checkpoint inhibitors: a call to action for collecting and sharing clinical trial and real-world data. <i>J Immunother Cancer.</i> 2021 Jul;9(7):e002896. doi: 10.1136/jitc-2021-002896. PMID: 34215691; PMCID: PMC8256840.	Does not adhere to PICO
Zhao B, Zhao H, Zhao J. Serious adverse events and fatal adverse events associated with nivolumab treatment in cancer patients : Nivolumab-related serious/fatal adverse events. <i>J Immunother Cancer.</i> 2018 Oct 3;6(1):101. doi: 10.1186/s40425-018-0421-z. Erratum in: <i>J Immunother Cancer.</i> 2019 Jan 11;7(1):9. doi: 10.1186/s40425-018-0487-7. PMID: 30285872; PMCID: PMC6171173.	Does not adhere to PICO
Zerdes I, Tolia M, Nikolaou M, Tsoukalas N, Velentza L, Hajioannou J, Mitsis M, Kyrgias G. How can we effectively address the paraneoplastic dermatomyositis: Diagnosis, risk factors and treatment options. <i>J BUON.</i> 2017 Jul-Aug;22(4):1073-1080. PMID: 28952230.	Does not adhere to PICO
Wang PF, Song SY, Guo H, Wang TJ, Liu N, Yan CX. Prognostic role of pretreatment red blood cell distribution width in patients with cancer: A meta-analysis of 49 studies. <i>J Cancer.</i> 2019 Jul 10;10(18):4305-4317. doi: 10.7150/jca.31598. PMID: 31413750; PMCID: PMC6691718.	Does not adhere to PICO
Davoodi-Moghaddam Z, Jafari-Raddani F, Delshad M, Pourbagheri-Sigaroodi A, Bashash D. Inhibitors of the PI3K/AKT/mTOR pathway in human malignancies; trend of current clinical trials. <i>J Cancer Res Clin Oncol.</i> 2023 Nov;149(16):15293-15310. doi: 10.1007/s00432-023-05277-x. Epub 2023 Aug 18. PMID: 37594532.	Does not adhere to PICO
Radmilovic J, Di Vilio A, D'Andrea A, Pastore F, Forni A, Desiderio A, Ragni M, Quaranta G, Cimmino G, Russo V, Scherillo M, Golino P. The Pharmacological Approach to Oncologic Patients with Acute Coronary Syndrome. <i>J Clin Med.</i> 2020 Dec 3;9(12):3926. doi: 10.3390/jcm9123926. PMID: 33287336; PMCID: PMC7761724.	Does not adhere to PICO
Shin JI, Lee KH, Lee IR, Oh JH, Kim DW, Shin JW, Eo TS, Kronbichler A, Eisenhut M, van der Vliet HJ. Systemic Capillary Leak Syndrome (Clarkson Syndrome) in Cancer Patients: A Systematic Review. <i>J Clin Med.</i> 2018 Nov 6;7(11):418. doi: 10.3390/jcm7110418. PMID: 30404164; PMCID: PMC6262589.	Does not adhere to PICO
Tota M, Baron V, Musial K, Derrough B, Konieczny A, Krajewska M, Turkmen K, Kusztal M. Secondary IgA Nephropathy and IgA-Associated Nephropathy: A Systematic Review of Case Reports. <i>J Clin Med.</i> 2023 Apr 6;12(7):2726. doi: 10.3390/jcm12072726. PMID: 37048809; PMCID: PMC10094848.	Does not adhere to PICO
Annese V, Beaugerie L, Egan L, Biancone L, Bolling C, Brandts C, Dierickx D, Dummer R, Fiorino G, Gornet JM, Higgins P, Katsanos KH, Nissen L, Pellino G, Rogler G, Scaldaferrri F, Szymanska E, Eliakim R; ECCO. European Evidence-based Consensus: Inflammatory Bowel Disease and Malignancies. <i>J Crohns Colitis.</i> 2015 Nov;9(11):945-65. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjv141. Epub 2015 Aug 20. PMID: 26294789.	Does not adhere to PICO
Muller M, Broséus J, Feugier P, Thieblemont C, Beaugerie L, Danese S, Arnone D, Ndiaye NC, Kokten T, Houlgatte R, Peyrin-Biroulet L. Characteristics of Lymphoma in Patients with Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review. <i>J Crohns Colitis.</i> 2021 May 4;15(5):827-839. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjaa193. PMID: 32949235.	Does not adhere to PICO
Caini S, Boniol M, Botteri E, Tosti G, Bazolli B, Russell-Edu W, Giusti F, Testori A, Gandini S. The risk of developing a second primary cancer in melanoma patients: a comprehensive review of the literature and meta-analysis. <i>J Dermatol Sci.</i> 2014 Jul;75(1):3-9. doi: 10.1016/j.jdermsci.2014.02.007. Epub 2014 Mar 5. PMID: 24680127.	Does not adhere to PICO
Pereira DL, Fernandes DT, Santos-Silva AR, Vargas PA, de Almeida OP, Lopes MA. Intraosseous Non-Hodgkin Lymphoma Mimicking a Periapical Lesion. <i>J Endod.</i> 2015 Oct;41(10):1738-42. doi: 10.1016/j.joen.2015.06.001. Epub 2015 Jul 31. PMID: 26234541.	Does not adhere to PICO

Chaudhri E, Fathi W, Hussain F, Hashmi SK. The Increasing Trends in Cases of the Most Common Cancers in Saudi Arabia. <i>J Epidemiol Glob Health</i> . 2020 Dec;10(4):258-262. doi: 10.2991/jegh.k.200515.001. Epub 2020 May 22. PMID: 32959621; PMCID: PMC7758845.	Does not adhere to PICO
Yang M, Shen C, Zhu SJ, Zhang Y, Jiang HL, Bao YD, Yang GY, Liu JP. Chinese patent medicine Aidi injection for cancer care: An overview of systematic reviews and meta-analyses. <i>J Ethnopharmacol</i> . 2022 Jan 10;282:114656. doi: 10.1016/j.jep.2021.114656. Epub 2021 Sep 20. PMID: 34551361.	Does not adhere to PICO
Qin JJ, Yan L, Zhang J, Zhang WD. STAT3 as a potential therapeutic target in triple negative breast cancer: a systematic review. <i>J Exp Clin Cancer Res</i> . 2019 May 14;38(1):195. doi: 10.1186/s13046-019-1206-z. PMID: 31088482; PMCID: PMC6518732.	Does not adhere to PICO
McKay MJ, Foster R. Pathobiology, irradiation dosimetric parameters and therapy of radiation-induced gastric damage: a narrative review. <i>J Gastrointest Oncol</i> . 2021 Dec;12(6):3115-3122. doi: 10.21037/jgo-21-361. PMID: 35070434; PMCID: PMC8748060.	Does not adhere to PICO
Lightner AL, Shannon E, Gibbons MM, Russell MM. Primary Gastrointestinal Non-Hodgkin's Lymphoma of the Small and Large Intestines: a Systematic Review. <i>J Gastrointest Surg</i> . 2016 Apr;20(4):827-39. doi: 10.1007/s11605-015-3052-4. Epub 2015 Dec 16. PMID: 26676930.	Does not adhere to PICO
Finkel I, Sternschuss M, Wollner M, Shamaï S, Peled N, Turgeman I, Shochat T, Dudnik E; Israel Lung Cancer Group. Immune-related Neutropenia Following Treatment With Immune Checkpoint Inhibitors. <i>J Immunother</i> . 2020 Feb/Mar;43(2):67-74. doi: 10.1097/CJI.0000000000000293. PMID: 31498181.	Does not adhere to PICO
Wilson NR, Lockhart JR, Garcia-Perdomo HA, Oo TH, Rojas-Hernandez CM. Management and Outcomes of Hematological Immune-related Adverse Events: Systematic Review and Meta-analysis. <i>J Immunother</i> . 2022 Jan 1;45(1):13-24. doi: 10.1097/CJI.0000000000000390. PMID: 34469413.	Does not adhere to PICO
Cobucci RN, Lima PH, de Souza PC, Costa VV, Cornetta Mda C, Fernandes JV, Gonçalves AK. Assessing the impact of HAART on the incidence of defining and non-defining AIDS cancers among patients with HIV/AIDS: a systematic review. <i>J Infect Public Health</i> . 2015 Jan-Feb;8(1):1-10. doi: 10.1016/j.jiph.2014.08.003. Epub 2014 Oct 5. PMID: 25294086.	Does not adhere to PICO
Ourailidou ME, Tsirigoti A, Kotsira G, Angelis S, Papadopoulos V, Gazouli M, Filippou DK. Oncology Clinical Trials in Greece: Progress in the Past Decade. <i>J Long Term Eff Med Implants</i> . 2023;33(2):79-88. doi: 10.1615/JLongTermEffMedImplants.2022044793. PMID: 36734930.	Does not adhere to PICO
Nannini S, Koshenkova L, Baloglu S, Chaussemy D, Noël G, Schott R. Immune-related aseptic meningitis and strategies to manage immune checkpoint inhibitor therapy: a systematic review. <i>J Neurooncol</i> . 2022 May;157(3):533-550. doi: 10.1007/s11060-022-03997-7. Epub 2022 Apr 13. PMID: 35416575; PMCID: PMC9458695.	Does not adhere to PICO
Jadvar H, Colletti PM, Delgado-Bolton R, Esposito G, Krause BJ, Iagaru AH, Nadel H, Quinn DI, Rohren E, Subramaniam RM, Zukotynski K, Kauffman J, Ahuja S, Griffith L. Appropriate Use Criteria for ¹⁸ F-FDG PET/CT in Restaging and Treatment Response Assessment of Malignant Disease. <i>J Nucl Med</i> . 2017 Dec;58(12):2026-2037. doi: 10.2967/jnumed.117.197988. Epub 2017 Oct 12. PMID: 29025980.	Does not adhere to PICO
Scheibler F, Zumbé P, Janssen I, Viebahn M, Schröer-Günther M, Grosselfinger R, Hausner E, Sauerland S, Lange S. Randomized controlled trials on PET: a systematic review of topics, design, and quality. <i>J Nucl Med</i> . 2012 Jul;53(7):1016-25. doi: 10.2967/jnumed.111.101089. Epub 2012 Jun 7. PMID: 22677702.	Does not adhere to PICO
Gerberich AJ, Attilio MR, Svoboda A. Revisiting same day administration of pegfilgrastim in the age of biosimilars: A review of literature. <i>J Oncol Pharm Pract</i> . 2020 Dec;26(8):1970-1976. doi: 10.1177/1078155220956305. Epub 2020 Sep 9. PMID: 32903142.	Does not adhere to PICO
Gilmore N, Grant SJ, Bethea TN, Schiaffino MK, Klepin HD, Dale W, Hardi A, Mandelblatt J, Mohile S; Cancer and Aging Research Group. A scoping review of racial, ethnic, socioeconomic, and geographic disparities in the outcomes of older adults with cancer. <i>J Am Geriatr Soc</i> . 2024 Jun;72(6):1867-1900. doi: 10.1111/jgs.18881. Epub 2024 Apr 9. PMID: 38593225; PMCID: PMC11187671.	Does not adhere to PICO
Safa H, Tamil M, Spiess PE, Manley B, Pow-Sang J, Gilbert SM, Safa F, Gonzalez BD, Oswald LB, Semaan A, Diab A, Chahoud J. Patient-Reported Outcomes in Clinical Trials Leading to Cancer Immunotherapy Drug Approvals From 2011 to 2018: A Systematic Review. <i>J Natl Cancer Inst</i> . 2021 May 4;113(5):532-542. doi: 10.1093/jnci/djaa174. PMID: 33146385; PMCID: PMC8096374.	Does not adhere to PICO
Yabroff KR, Reeder-Hayes K, Zhao J, Halpern MT, Lopez AM, Bernal-Mizrachi L, Collier AB, Neuner J, Phillips J, Blackstock W, Patel M. Health Insurance Coverage Disruptions and Cancer Care and Outcomes: Systematic Review of Published Research. <i>J Natl Cancer Inst</i> . 2020 Jul 1;112(7):671-687. doi: 10.1093/jnci/djaa048. PMID: 32337585; PMCID: PMC7357319.	Does not adhere to PICO
Khan E, Shrestha AK, Elkhoory M, Wilson H, Ebbert M, Srivastava S, Wen S, Rollins S, Sriwastava S. CNS and PNS manifestation in immune checkpoint inhibitors: A systematic review. <i>J Neurol Sci</i> . 2022 Jan 15;432:120089. doi: 10.1016/j.jns.2021.120089. Epub 2021 Dec 16. PMID: 34942546.	Does not adhere to PICO
Ong CS, Gao JL, Tan YJ. Capecitabine related neurotoxicity: Clinical and radiologic features. <i>J Neurol Sci</i> . 2022 Nov 15;442:120444. doi: 10.1016/j.jns.2022.120444. Epub 2022 Sep 30. PMID: 36208584.	Does not adhere to PICO
Young MRI, Xiong Y. Influence of vitamin D on cancer risk and treatment: Why the variability? <i>Trends Cancer Res</i> . 2018;13:43-53. PMID: 30369773; PMCID: PMC6201256.	Does not adhere to PICO

Watson N, Al-Samkari H. Thrombotic and bleeding risk of angiogenesis inhibitors in patients with and without malignancy. <i>J Thromb Haemost.</i> 2021 Aug;19(8):1852-1863. doi: 10.1111/jth.15354. Epub 2021 May 21. PMID: 33928747.	Does not adhere to PICO
Kovács SA, Györfy B. Transcriptomic datasets of cancer patients treated with immune-checkpoint inhibitors: a systematic review. <i>J Transl Med.</i> 2022 May 31;20(1):249. doi: 10.1186/s12967-022-03409-4. PMID: 35641998; PMCID: PMC9153191.	Does not adhere to PICO
Yeow M, Soh S, Yap R, Tay D, Low YF, Goh SSN, Yeo CS, Lo ZJ. A systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials on choice of central venous access device for delivery of chemotherapy. <i>J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.</i> 2022 Sep;10(5):1184-1191.e8. doi: 10.1016/j.jvsv.2022.03.007. Epub 2022 Mar 30. PMID: 35367407.	Does not adhere to PICO
Chae HW, Kim DH, Kim HS. Growth hormone treatment and risk of malignancy. <i>Korean J Pediatr.</i> 2015 Feb;58(2):41-6. doi: 10.3345/kjp.2015.58.2.41. Epub 2015 Feb 28. PMID: 25774194; PMCID: PMC4357770.	Does not adhere to PICO
GBD 2013 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. <i>Lancet.</i> 2015 Jan 10;385(9963):117-71. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61682-2. Epub 2014 Dec 18. PMID: 25530442; PMCID: PMC4340604.	Does not adhere to PICO
Soerjomataram I, Lortet-Tieulent J, Parkin DM, Ferlay J, Mathers C, Forman D, Bray F. Global burden of cancer in 2008: a systematic analysis of disability-adjusted life-years in 12 world regions. <i>Lancet.</i> 2012 Nov 24;380(9856):1840-50. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60919-2. Epub 2012 Oct 16. PMID: 23079588.	Does not adhere to PICO
Konopleva M, Martinelli G, Daver N, Papayannidis C, Wei A, Higgins B, Ott M, Mascarenhas J, Andreeff M. MDM2 inhibition: an important step forward in cancer therapy. <i>Leukemia.</i> 2020 Nov;34(11):2858-2874. doi: 10.1038/s41375-020-0949-z. Epub 2020 Jul 10. PMID: 32651541.	Does not adhere to PICO
Hawkes EA, Wotherspoon A, Cunningham D. Diagnosis and management of rare gastrointestinal lymphomas. <i>Leuk Lymphoma.</i> 2012 Dec;53(12):2341-50. doi: 10.3109/10428194.2012.695780. Epub 2012 Jun 21. PMID: 22616672.	Does not adhere to PICO
Barzilai M, Polliack A, Avivi I, Herishanu Y, Ram R, Tang C, Perry C, Sarid N. Hodgkin lymphoma of the gastrointestinal tract in patients with inflammatory bowel disease: Portrait of a rare clinical entity. <i>Leuk Res.</i> 2018 Aug;71:1-5. doi: 10.1016/j.leukres.2018.06.008. Epub 2018 Jun 17. PMID: 29920411.	Does not adhere to PICO
Ahmed SA, Parama D, Daimari E, Girisa S, Banik K, Harsha C, Dutta U, Kunnumakkara AB. Rationalizing the therapeutic potential of apigenin against cancer. <i>Life Sci.</i> 2021 Feb 15;267:118814. doi: 10.1016/j.lfs.2020.118814. Epub 2020 Dec 30. PMID: 33333052.	Does not adhere to PICO
Najafi M, Mortezaee K, Rahimifard M, Farhood B, Haghi-Aminjan H. The role of curcumin/curcuminoids during gastric cancer chemotherapy: A systematic review of non-clinical study. <i>Life Sci.</i> 2020 Sep 15;257:118051. doi: 10.1016/j.lfs.2020.118051. Epub 2020 Jul 4. PMID: 32634426.	Does not adhere to PICO
Marín García D, Cárdenas Lafuente F, Utrilla Ayala Mdel C, Galán Jurado MV, Jiménez Martín JJ, García Ordóñez MA. Linfoma de tipo B difuso de células grandes primario rectal que simula un adenocarcinoma de recto [Primary diffuse large B-cell lymphoma of the rectum simulating a rectal adenocarcinoma]. <i>Gastroenterol Hepatol.</i> 2010 Feb;33(2):92-8. Spanish. doi: 10.1016/j.gastrohep.2009.08.002. Epub 2009 Oct 28. PMID: 19875198.	Does not adhere to PICO
Eccher A, Girolami I, Marletta S, Brunelli M, Carraro A, Montin U, Boggi U, Mescoli C, Novelli L, Malvi D, Lombardini L, Cardillo M, Neil D, D'Errico A. Donor-Transmitted Cancers in Transplanted Livers: Analysis of Clinical Outcomes. <i>Liver Transpl.</i> 2021 Jan;27(1):55-66. doi: 10.1002/lt.25858. Epub 2020 Sep 15. PMID: 32746498.	Does not adhere to PICO
Clinical Features and Prognosis of CD20 Negative Aggressive B-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma, Gaur S, Padilla O, Nahleh Z. <i>Lymphoma.</i> 2013;2013:290585. doi:10.1155/2013/290585	Does not adhere to PICO
Haque N, Parveen S, Tang T, Wei J, Huang Z. Marine Natural Products in Clinical Use. <i>Mar Drugs.</i> 2022 Aug 18;20(8):528. doi: 10.3390/md20080528. Erratum in: <i>Mar Drugs.</i> 2022 Oct 13;20(10):636. doi: 10.3390/md20100636. PMID: 36005531; PMCID: PMC9410185.	Does not adhere to PICO
Bangalore Kumar A, Maus R, Markovic SN. Pharmacologic Modulation of Human Immunity in the Era of Immuno-oncology: Something Old, Something New. <i>Mayo Clin Proc.</i> 2018 Jul;93(7):917-936. doi: 10.1016/j.mayocp.2018.03.028. Epub 2018 Jun 7. PMID: 29887221.	Does not adhere to PICO
Herrmann J, Lerman A, Sandhu NP, Villarraga HR, Mulvagh SL, Kohli M. Evaluation and management of patients with heart disease and cancer: cardio-oncology. <i>Mayo Clin Proc.</i> 2014 Sep;89(9):1287-306. doi: 10.1016/j.mayocp.2014.05.013. PMID: 25192616; PMCID: PMC4258909.	Does not adhere to PICO
Chen Y, Chen Y, Chen S, Wu L, Xu L, Lian G, Yang K, Li Y, Zeng L, Huang K. Primary Gastrointestinal Lymphoma: A Retrospective Multicenter Clinical Study of 415 Cases in Chinese Province of Guangdong and a Systematic Review Containing 5075 Chinese Patients. <i>Medicine (Baltimore).</i> 2015 Nov;94(47):e2119. doi: 10.1097/MD.0000000000002119. PMID: 26632732; PMCID: PMC5059001.	Does not adhere to PICO
Lentz RW, Colton MD, Mitra SS, Messersmith WA. Innate Immune Checkpoint Inhibitors: The Next Breakthrough in Medical Oncology? <i>Mol Cancer Ther.</i> 2021 Jun;20(6):961-974. doi: 10.1158/1535-7163.MCT-21-0041. Epub 2021 Apr 13. PMID: 33850005; PMCID: PMC9028741.	Does not adhere to PICO

Carbone A, Vaccher E, Gloghini A, Pantanowitz L, Abayomi A, de Paoli P, Franceschi S. Diagnosis and management of lymphomas and other cancers in HIV-infected patients. <i>Nat Rev Clin Oncol</i> . 2014 Apr;11(4):223-38. doi: 10.1038/nrclinonc.2014.31. Epub 2014 Mar 11. PMID: 24614140.	Does not adhere to PICO
Barzegar M, Mirmosayyeb O, Gajarzadeh M, Afshari-Safavi A, Nehzat N, Vaheb S, Shaygannejad V, Maghzi AH. COVID-19 Among Patients With Multiple Sclerosis: A Systematic Review. <i>Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm</i> . 2021 May 20;8(4):e1001. doi: 10.1212/NXI.0000000000001001. Erratum in: <i>Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm</i> . 2021 Jul 2;8(5):e1050. doi: 10.1212/NXI.0000000000001050. PMID: 34016734; PMCID: PMC8142838.	Does not adhere to PICO
Tian J, Wang Z, Mei S, Yang N, Yang Y, Ke J, Zhu Y, Gong Y, Zou D, Peng X, Wang X, Wan H, Zhong R, Chang J, Gong J, Han L, Miao X. CancerSplicingQTL: a database for genome-wide identification of splicing QTLs in human cancer. <i>Nucleic Acids Res</i> . 2019 Jan 8;47(D1):D909-D916. doi: 10.1093/nar/gky954. PMID: 30329095; PMCID: PMC6324030.	Does not adhere to PICO
Lapa C, Nestle U, Albert NL, Baues C, Beer A, Buck A, Budach V, Bütof R, Combs SE, Derlin T, Eiber M, Fendler WP, Furth C, Gani C, Gkika E, Grosu AL, Henkenberens C, Ilhan H, Löck S, Marnitz-Schulze S, Miederer M, Mix M, Nicolay NH, Niyazi M, Pöttgen C, Rödel CM, Schatka I, Schwarzenboeck SM, Todica AS, Weber W, Wegen S, Wiegell T, Zamboglou C, Zips D, Zöphel K, Zschaek S, Thorwarth D, Troost EGC; "Arbeitsgemeinschaft Nuklearmedizin und Strahlentherapie der DEGRO und DGN". Value of PET imaging for radiation therapy. <i>Nuklearmedizin</i> . 2021 Oct;60(5):326-343. English. doi: 10.1055/a-1525-7029. Epub 2021 Jul 14. PMID: 34261141.	Does not adhere to PICO
Pereira AA, Reis ESD, Guillarducci MJ, Oliveira JSE, Gomes JMG. Food Aversion during Cancer Treatment: A Systematic Review. <i>Nutr Cancer</i> . 2023;75(2):389-401. doi: 10.1080/01635581.2022.2129079. Epub 2022 Nov 16. PMID: 36382624.	Does not adhere to PICO
Scopel Poltronieri T, de Paula NS, Chaves GV. Skeletal muscle radiodensity and cancer outcomes: A scoping review of the literature. <i>Nutr Clin Pract</i> . 2022 Oct;37(5):1117-1141. doi: 10.1002/ncp.10794. Epub 2021 Nov 9. PMID: 34752653.	Does not adhere to PICO
Michels N, Specht IO, Heitmann BL, Chajès V, Huybrechts I. Dietary trans-fatty acid intake in relation to cancer risk: a systematic review and meta-analysis. <i>Nutr Rev</i> . 2021 Jun 4;79(7):758-776. doi: 10.1093/nutrit/nuaa061. PMID: 34104953.	Does not adhere to PICO
Vaccher E, Serraino D, Carbone A, De Paoli P. The evolving scenario of non-AIDS-defining cancers: challenges and opportunities of care. <i>Oncologist</i> . 2014 Aug;19(8):860-7. doi: 10.1634/theoncologist.2014-0024. Epub 2014 Jun 26. PMID: 24969164; PMCID: PMC4122480.	Does not adhere to PICO
Derby S, Wallace J, Venugopal B, Garcia MAC. Advanced Penile Cancer Presenting With Renal Failure. <i>Oncology (Williston Park)</i> . 2021 Jul 13;35(7):425-428. doi: 10.46883/ONC.2021.3507.0425. PMID: 34264567.	Does not adhere to PICO
Wang Y, Wang Y, Wan R, Hu C, Lu Y. Profilin 1 Protein and Its Implications for Cancers. <i>Oncology (Williston Park)</i> . 2021 Jul 15;35(7):402-409. doi: 10.46883/ONC.2021.3507.0402. PMID: 34264570.	Does not adhere to PICO
Marschner N, Knauf W. Ambulatory Routine Care in Oncology in Germany: Real-World Survival Data. <i>Oncol Res Treat</i> . 2024;47(7-8):340-350. doi: 10.1159/000536652. Epub 2024 Mar 15. PMID: 38493778; PMCID: PMC11251673.	Does not adhere to PICO
Farag CM, Antar R, Akosman S, Ng M, Whalen MJ. What is hemoglobin, albumin, lymphocyte, platelet (HALP) score? A comprehensive literature review of HALP's prognostic ability in different cancer types. <i>Oncotarget</i> . 2023 Feb 25;14:153-172. doi: 10.18632/oncotarget.28367. PMID: 36848404; PMCID: PMC9970084.	Does not adhere to PICO
Zhao H, Guo L, Zhao H, Zhao J, Weng H, Zhao B. CXCR4 over-expression and survival in cancer: a system review and meta-analysis. <i>Oncotarget</i> . 2015 Mar 10;6(7):5022-40. doi: 10.18632/oncotarget.3217. PMID: 25669980; PMCID: PMC4467131.	Does not adhere to PICO
Saccdalan DB, Lucero JA, Saccdalan DL. Prognostic utility of baseline neutrophil-to-lymphocyte ratio in patients receiving immune checkpoint inhibitors: a review and meta-analysis. <i>Onco Targets Ther</i> . 2018 Feb 23;11:955-965. doi: 10.2147/OTT.S153290. PMID: 29503570; PMCID: PMC5827677.	Does not adhere to PICO
Schroder J, Mackenzie L. Outcomes Related to Activity Performance and Participation of Non-Pharmacological Cancer-Related Fatigue Interventions. <i>OTJR (Thorofare N J)</i> . 2022 Jan;42(1):50-64. doi: 10.1177/15394492211029214. Epub 2021 Jul 27. PMID: 34315289.	Does not adhere to PICO
Yang X, Li G, Yang T, Guan M, An N, Yang F, Dai Q, Zhong C, Luo C, Gao Y, Das S, Xing Y, Shang H. Possible Susceptibility Genes for Intervention against Chemotherapy-Induced Cardiotoxicity. <i>Oxid Med Cell Longev</i> . 2020 Oct 13;2020:4894625. doi: 10.1155/2020/4894625. PMID: 33110473; PMCID: PMC7578723.	Does not adhere to PICO
Littooij AS, Torigian DA, Kwee TC, de Keizer B, Alavi A, Nievelstein RA. Potential Clinical Applications of PET/Magnetic Resonance Imaging. <i>PET Clin</i> . 2013 Jul;8(3):367-84. doi: 10.1016/j.cpet.2013.03.005. Epub 2013 Apr 20. PMID: 27158074.	Does not adhere to PICO
de Carvalho Lima EN, Barros Martins GL, Diaz RS, Schechter M, Piqueira JRC, Justo JF. Effects of Carbon Nanomaterials and <i>Aloe vera</i> on Melanomas-Where Are We? Recent Updates. <i>Pharmaceutics</i> . 2022 Sep 22;14(10):2004. doi: 10.3390/pharmaceutics14102004. PMID: 36297440; PMCID: PMC9607275.	Does not adhere to PICO
Zhou X, Suo F, Haslinger K, Quax WJ. Artemisinin-Type Drugs in Tumor Cell Death: Mechanisms, Combination Treatment with Biologics and Nanoparticle Delivery. <i>Pharmaceutics</i> . 2022 Feb 10;14(2):395. doi: 10.3390/pharmaceutics14020395. PMID: 35214127; PMCID: PMC8875250.	Does not adhere to PICO

Ghasemi S. Cancer's epigenetic drugs: where are they in the cancer medicines? <i>Pharmacogenomics J.</i> 2020 Jun;20(3):367-379. doi: 10.1038/s41397-019-0138-5. Epub 2019 Dec 10. PMID: 31819161.	Does not adhere to PICO
Ha VH, Jupp J, Tsang RY. Oncology Drug Dosing in Gilbert Syndrome Associated with UGT1A1: A Summary of the Literature. <i>Pharmacotherapy.</i> 2017 Aug;37(8):956-972. doi: 10.1002/phar.1946. Epub 2017 Jun 28. PMID: 28494109.	Does not adhere to PICO
Zhang S, Ma X, Zhu C, Liu L, Wang G, Yuan X. The Role of Myeloid-Derived Suppressor Cells in Patients with Solid Tumors: A Meta-Analysis. <i>PLoS One.</i> 2016 Oct 25;11(10):e0164514. doi: 10.1371/journal.pone.0164514. PMID: 27780254; PMCID: PMC5079654.	Does not adhere to PICO
Zhang M, Zhang Y, Zhang L, Tian Q. Mushroom polysaccharide lentinan for treating different types of cancers: A review of 12 years clinical studies in China. <i>Prog Mol Biol Transl Sci.</i> 2019;163:297-328. doi: 10.1016/bs.pmbts.2019.02.013. Epub 2019 Apr 4. PMID: 31030752.	Does not adhere to PICO
Chen Y, Zhou W, Gong Y, Ou X. Identification of ASF1B as a prognostic marker for liver cancer by meta-analysis and its immune value revealed by a comprehensive pan-cancer analysis of 33 human cancers. <i>Prz Gastroenterol.</i> 2023;18(3):249-265. doi: 10.5114/pg.2023.124423. Epub 2023 Jan 23. PMID: 37937108; PMCID: PMC10626391.	Does not adhere to PICO
Vordermark D. Shift in indications for radiotherapy during the COVID-19 pandemic? A review of organ-specific cancer management recommendations from multidisciplinary and surgical expert groups. <i>Radiat Oncol.</i> 2020 Jun 3;15(1):140. doi: 10.1186/s13014-020-01579-3. PMID: 32493443; PMCID: PMC7267761.	Does not adhere to PICO
Pijls-Johannesma M, van Mastrigt G, Hahn SM, De Ruyscher D, Baumert BG, Lammering G, Buijsen J, Bentzen SM, Lievens Y, Kramar A, Lambin P. A systematic methodology review of phase I radiation dose escalation trials. <i>Radiother Oncol.</i> 2010 May;95(2):135-41. doi: 10.1016/j.radonc.2010.02.009. Epub 2010 Mar 24. PMID: 20338652.	Does not adhere to PICO
Al Khayyat SG, Conticini E, Falsetti P, Gentileschi S, Vitale A, Stella SM, D'Alessandro M, Bargagli E, Cantarini L, Frediani B. Paraneoplastic arthritides: an up-to-date case-based systematic review. <i>Reumatologia.</i> 2022;60(6):422-436. doi: 10.5114/reum.2022.123672. Epub 2022 Dec 30. PMID: 36683837; PMCID: PMC9847110.	Does not adhere to PICO
Zarnavalou, C. & Guri, K. & Anagnostopoulou, F.A.. (2016). Autoimmune diseases and correlation with malignancies. Review of Clinical Pharmacology and Pharmacokinetics, International Edition. 30. 23-29.	Does not adhere to PICO
Tureson C, Matteson EL. Malignancy as a comorbidity in rheumatic diseases. <i>Rheumatology (Oxford).</i> 2013 Jan;52(1):5-14. doi: 10.1093/rheumatology/kes189. Epub 2012 Jul 23. PMID: 22829694.	Does not adhere to PICO
Alwithenani AI, Althubiti MA. Systematic Analysis of Spleen Tyrosine Kinase Expression and its Clinical Outcomes in Various Cancers. <i>Saudi J Med Med Sci.</i> 2020 May-Aug;8(2):95-104. doi: 10.4103/sjms.sjms_300_19. Epub 2020 Apr 17. PMID: 32587490; PMCID: PMC7305679.	Does not adhere to PICO
Ma Y, Chen H, Ma H, Yao Z, Hu J, Ma J, Zhang X, Chen G, Liu Y. Prognostic role of secreted protein acidic and rich in cysteine in patients with solid tumors. <i>Saudi Med J.</i> 2019 Aug;40(8):755-765. doi: 10.15537/smj.2019.8.24379. PMID: 31423511; PMCID: PMC6718847.	Does not adhere to PICO
Rubio A, Garland GD, Sfakianos A, Harvey RF, Willis AE. Aberrant protein synthesis and cancer development: The role of canonical eukaryotic initiation, elongation and termination factors in tumorigenesis. <i>Semin Cancer Biol.</i> 2022 Nov;86(Pt 3):151-165. doi: 10.1016/j.semcancer.2022.04.006. Epub 2022 Apr 26. PMID: 35487398.	Does not adhere to PICO
Betts MB, Liu X, Junqueira DR, Fahrback K, Neupane B, Ronnebaum S, Dhamane AD. Risk of Venous Thromboembolism by Cancer Type: A Network Meta-Analysis. <i>Semin Thromb Hemost.</i> 2024 Apr;50(3):328-341. doi: 10.1055/s-0044-1779672. Epub 2024 Feb 23. PMID: 38395064.	Does not adhere to PICO
Malte AL, Højbjerg JA, Larsen JB. Platelet Parameters as Biomarkers for Thrombosis Risk in Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. <i>Semin Thromb Hemost.</i> 2024 Apr;50(3):360-383. doi: 10.1055/s-0043-1764381. Epub 2023 Mar 15. PMID: 36921613.	Does not adhere to PICO
Scozzari G, Trapani R, Toppino M, Morino M. Esophagogastric cancer after bariatric surgery: systematic review of the literature. <i>Surg Obes Relat Dis.</i> 2013 Jan-Feb;9(1):133-42. doi: 10.1016/j.soard.2012.10.002. Epub 2012 Oct 12. PMID: 23265766.	Does not adhere to PICO
Regazzi M, Golay J, Molinaro M. Monoclonal Antibody Monitoring: Clinically Relevant Aspects, A Systematic Critical Review. <i>Ther Drug Monit.</i> 2020 Feb;42(1):45-56. doi: 10.1097/FTD.0000000000000681. PMID: 31365482.	Does not adhere to PICO
Yu J, Li A, Laureano M, Crowther M. Frequency of arterial thromboembolism in populations with malignancies: A systematic review. <i>Thromb Res.</i> 2019 Dec;184:16-23. doi: 10.1016/j.thromres.2019.10.004. Epub 2019 Oct 21. PMID: 31678748.	Does not adhere to PICO
Zafar A, Lim MY, Abou-Ismael MY. Eculizumab in the management of drug-induced thrombotic microangiopathy: A scoping review of the literature. <i>Thromb Res.</i> 2023 Apr;224:73-79. doi: 10.1016/j.thromres.2023.02.012. Epub 2023 Mar 2. PMID: 36871347.	Does not adhere to PICO
Francischini CRD, Mendonça CR, Barcelos KA, Silva MAM, Botelho AFM. Antitumor effects of oleandrin in different types of cancers: Systematic review. <i>Toxicon.</i> 2022 Sep;216:15-27. doi: 10.1016/j.toxicon.2022.06.010. Epub 2022 Jun 27. PMID: 35772506.	Does not adhere to PICO
Huang, Mei & Han, Ming & Wen, Jian-Bo. (2020). Meta-analysis of efficacy and complications of intraluminal radioactive stent and common covered stent in treatment of advanced esophageal cancer. <i>World Chinese Journal of Digestology.</i> 28. 699-709. 10.11569/wcjd.v28.i15.699.	Does not adhere to PICO

Luo YH, Yang YW, Wu CF, Wang C, Li WJ, Zhang HC. Fatigue prevalence in men treated for prostate cancer: A systematic review and meta-analysis. <i>World J Clin Cases</i> . 2021 Jul 26;9(21):5932-5942. doi: 10.12998/wjcc.v9.i21.5932. PMID: 34368311; PMCID: PMC8316927.	Does not adhere to PICO
Iwamuro M, Okada H, Kawahara Y, Shinagawa K, Morito T, Yoshino T, Yamamoto K. Endoscopic features and prognoses of mantle cell lymphoma with gastrointestinal involvement. <i>World J Gastroenterol</i> . 2010 Oct 7;16(37):4661-9. doi: 10.3748/wjg.v16.i37.4661. PMID: 20872966; PMCID: PMC2951516.	Does not adhere to PICO
Iwamuro M, Tanaka T, Okada H. Review of lymphoma in the duodenum: An update of diagnosis and management. <i>World J Gastroenterol</i> . 2023 Mar 28;29(12):1852-1862. doi: 10.3748/wjg.v29.i12.1852. PMID: 37032723; PMCID: PMC10080700.	Does not adhere to PICO
Kotidis E, Ioannidis O, Pramateftakis MG, Christou K, Kanellos I, Tsalis K. Atypical anastomotic malignancies of small bowel after subtotal gastrectomy with Billroth II gastroenterostomy for peptic ulcer: Report of three cases and review of the literature. <i>World J Gastrointest Oncol</i> . 2018 Jul 15;10(7):194-201. doi: 10.4251/wjgo.v10.i7.194. PMID: 30079145; PMCID: PMC6068855.	Does not adhere to PICO
Karnabatidis D, Spiliopoulos S, Katsakiori P, Romanos O, Katsanos K, Siablis D. Percutaneous trans-hepatic bilateral biliary stenting in Bismuth IV malignant obstruction. <i>World J Hepatol</i> . 2013 Mar 27;5(3):114-9. doi: 10.4254/wjh.v5.i3.114. PMID: 23556043; PMCID: PMC3612569.	Does not adhere to PICO
Hua X, Chen J, Wu Y, Sha J, Han S, Zhu X. Prognostic role of the advanced lung cancer inflammation index in cancer patients: a meta-analysis. <i>World J Surg Oncol</i> . 2019 Nov 2;17(1):177. doi: 10.1186/s12957-019-1725-2. PMID: 31677642; PMCID: PMC6825711.	Does not adhere to PICO