

Schuitema, I. (2017). Long-Term Neurocognitive Effects of Treatment for Pediatric Lymphoid Malignancies.

Volwassenen die als kind behandeld zijn voor acute lymfatische leukemie kunnen decennia na de behandeling te maken krijgen met neurocognitieve late effecten van de bandeling. Leukemiecellen kunnen zich schuilhouden tussen de hersenvliezen en van daaruit een recidief veroorzaken. Vandaar dat niet alleen het bloed, maar ook het centraal zenuwstelsel (CZS) (profylactisch) wordt behandeld. Dit kan schade veroorzaken aan gezond hersenweefsel, wat kan resulteren in (late) cognitieve klachten. Door de combinatie van een oplopende levensverwachting en de steeds succesvollere behandeling van acute lymfatische leukemie (en verwante vormen van kanker), is echter de kwaliteit van leven lang na de behandeling van steeds groter belang geworden. Het doel van dit onderzoek was om de late cognitieve effecten (20-25 jaar na behandeling), hun onderliggende mechanismes, en de kwaliteit van leven in kaart te brengen.

Tot 1984 was schedelbestraling (CRT) de standaard behandeling van het CZS (protocol ALL-5), maar sinds protocol ALL-6 is intrathecale chemotherapie de standaard bij gemiddeld risico op een recidief. Van CRT was al bekend dat het zeer neurotoxisch is, maar of intrathecale chemotherapie (CT) een risicoloze vervanging is, was nog onduidelijk, m.n. wat betreft effecten op zeer lange termijn (>20 jaar). In dit onderzoek zijn het laatste cohort behandeld met CRT (ALL-5; $n = 50$) en het eerste cohort behandeld met alleen CT (ALL-6; $n = 58$) vergeleken met controles ($n = 58$) op het gebied van hersenactiviteit (magnetoencefalografie (MEG)), witte stof integriteit (diffusion tensor imaging (DTI)), cognitief functioneren (Amsterdamse Neuropsychologische Taken (ANT)), en kwaliteit van leven (RAND 36-Item Health Survey, Profile of Mood States (POMS), Multidimensional Fatigue Inventory (MFI-20), Cognitive Failures Questionnaire (CFQ)).

Bij de CRT-groep werden na gemiddeld 25 jaar, zoals verwacht, cognitieve beperkingen gevonden op het gebied van intelligentie (gemiddeld 15 punten lager dan controles), reactiesnelheid, visuospatieel werkgeheugen, volgehouden aandacht, cognitieve flexibiliteit, inhibitie, en executieve controle van visuomotoriek. Een onverwachte uitkomst was dat diverse uitkomstmaten, m.n. integriteit van de witte stof en executieve controle, significant afnamen met toenemende leeftijd. De hersengebieden waarin dit verband te zien was, zijn ook betrokken bij het neurodegeneratieve proces bij de ziekte van Alzheimer en bij normale veroudering, maar dan pas op latere leeftijd. Ondanks het cross-sectionele design van de studie, impliceert dit dat er na CRT een versneld of vervroegd verouderingsproces plaatsvindt in de hersenen. Dit impliceert dat deze groep, gemiddeld 30 jaar oud ten tijde van het onderzoek, eerder te maken kan krijgen met ouderdomsverschijnselen van de hersenen, waaronder cognitieve achteruitgang (vroeg dementie) en verhoogde kans op maligniteiten en malformaties, en dat daardoor een toename te verwachten is in de zorgvraag van deze groep, in een eerdere levensfase dan bij de gemiddelde populatie.

Uit de evaluatie van de CT-groep bleek dat er op meerdere uitkomstmaten een lichte afwijking te zien was t.o.v. controles, maar dat deze vrijwel allemaal binnen de normale range bleven, behalve executieve controle van visuomotoriek bij vrouwelijke overlevenden. Veertig procent van deze vrouwen scoorde op deze taak in de klinisch afwijkende range, versus 14% van de mannen. Eenzelfde patroon was zichtbaar in de CRT groep. Hier scoorde 50% van de vrouwen in de klinisch afwijkende range, versus 15% van de mannen. Bij gezonde mannen en vrouwen was dit rond de 5%. Ook bij andere onderzoeken, naar b.v. ernstige bijwerkingen in de acute fase, is gebleken dat de vrouwelijke sekse een risicofactor is. Toekomstig onderzoek zou zich moeten richten op de modulerende rol van hormonen. In onze CT-groep werden geen aanwijzingen gevonden voor versnelde veroudering, maar op basis van celbiologische theorie kan niet alleen CRT, maar ook CT dit veroorzaken. Het is niet uit te sluiten dat de menopauze dit proces in een hogere versnelling zal brengen.

Door de CRT-groep werd een significant lagere kwaliteit van leven gerapporteerd dan controles op gebied van fysiek functioneren en algemene gezondheid, rolbeperkingen door gezondheidsproblemen, en fysieke en mentale vermoeidheid. Ook werd gemiddeld een lager opleidingsniveau behaald. De CT- groep rapporteerde alleen meer mentale vermoeidheid dan controles. Geen van beide groepen rapporteerde significant meer cognitieve problemen dan controles en de scores op de CFQ correleerden ook niet met de scores op de ANT. Wel werden correlaties gevonden (over alle groepen) tussen slechtere executieve controle van visuomotoriek en kleinere capaciteit van het visuospatieel werkgeheugen (ANT) en scores op andere (subschalen van) vragenlijsten, namelijk slechter fysiek functioneren, meer rolbeperkingen door gezondheidsproblemen, en meer fysieke en mentale vermoeidheid. Specifiek bij vrouwen van zowel de CRT- als de CT-groep correleerde het niveau van executieve controle van visuomotoriek significant met gerapporteerde rolbeperkingen toegeschreven aan de lichamelijke gezondheid. Zij gaven b.v. aan minder tijd te kunnen besteden aan werk en andere bezigheden en daarvoor extra inspanning te moeten leveren. Dit suggereert dat problemen met executieve controle niet zozeer ervaren worden op het gebied van *effectiviteit*, maar meer op gebied van *efficiëntie*.

Geconcludeerd kan worden dat er waarschijnlijk sprake is van versnelde of vervroegde veroudering van de hersenen na CRT. Neurocognitieve late effecten van CRT nemen niet af naarmate de behandeling langer geleden heeft plaatsgevonden, maar juist toe. Dit zou breder bekend moeten zijn bij (huis)artsen en neuropsychologen, zodat symptomen van dementie (die niet passen bij de chronologische leeftijd) eerder herkend kunnen worden. De huidige richtlijn voor periodieke follow-up zou ook aangepast moeten worden. Momenteel stoppen de controles na drie onderzoeken die geen cognitieve afwijkingen laten zien, maar overlevenden zouden de rest van hun leven gecontroleerd moeten worden. Daarnaast is er behoefte aan meer onderzoek naar interventies voor cognitieve deficiënties bij overlevenden van kinderkanker.

Het onderzoek is gefinancierd door KWF Kankerbestrijding.