

Chapter 9

Nederlandse samenvatting

De kans dat een kind kanker overleeft, is de laatste decennia sterk gegroeid. Tot in de jaren zestig van de vorige eeuw was kinderkanker meestal fataal, nu is het een aandoening die vaak te genezen is: circa 75% van de kinderen overleeft. Voor de meest voorkomende vorm van leukemie, acute lymfatische leukemie (ALL) ligt de 5-jaars overlevingskans in ontwikkelde landen zelfs boven de 80%. Bij kinderkanker gaat het in de meeste gevallen om hersentumoren of leukemie.

Met de toenemende overlevingskans groeit de laatste jaren de aandacht voor de lange termijn effecten van kankerbehandeling op het kind in ontwikkeling. Deze late effecten, die verschillende orgaansystemen kunnen betreffen, blijken regelmatig voor te komen. Nadelige effecten van kankerbehandeling op neurocognitieve functies, hersenfuncties die gerelateerd zijn aan denken en gedrag, worden relatief vaak gerapporteerd. Het hoogste risico op neurocognitieve late effecten hebben kinderen die behandeld zijn met therapie gericht op het centraal zenuwstelsel (CZS), en kinderen met hersentumor.

Kinderen met ALL krijgen, als onderdeel van hun behandeling, therapie gericht op het CZS, om de kans op terugkeer van de ziekte te verkleinen. Reguliere behandeling dringt niet voldoende door de bloed-hersen barrière. Dit kan gebeuren door schedelbestraling of het gebruik van bepaalde kankerremmende medicijnen (chemotherapie). Deze vormen van behandeling kunnen het CZS beschadigen, wat op lange termijn kan leiden tot cognitieve stoornissen en leerproblemen. Omdat de effecten van schedelbestraling schadelijk zijn gebleken, wordt in Nederland sinds 1984 bij de behandeling van ALL uitsluitend nog chemotherapie gebruikt.

In dit proefschrift worden de resultaten beschreven van onderzoek naar neurocognitieve functies bij kinderen die behandeld zijn voor kanker. Het onderzoek spitste zich toe op kinderen met het hoogste risico op neurocognitieve stoornissen na behandeling: kinderen met ALL die alleen met chemotherapie behandeld zijn, en op kinderen met een hersentumor. Het onderzoek betrof kinderen die niet met hersenbestraling zijn behandeld, omdat reeds uit eerder onderzoek de schadelijke effecten hiervan zijn gebleken.

Het onderzoek naar neurocognitieve functies was gericht op aandacht en informatieverwerking, en het verband van deze functies met gedrag en schoolprestaties. Aandacht en informatieverwerking zijn basale neuropsychologische processen die ten grondslag liggen aan intellectuele functies, leren en gedrag. Juist deze basale processen zijn kwetsbaar voor schade door toxische stoffen. Aandacht en informatieverwerking werden onderzocht met een gecom-

puteriseerde neuropsychologische testbatterij, de Amsterdamse Neuropsychologische Taken (ANT). De kinderen voerden deze taken uit aan de computer. Tevens werden de patiënten neurologisch onderzocht en werden de ouders geïnterviewd. De ouders en de leerkrachten vulden vragenlijsten in gericht op gedrag en leerprestaties. De onderzochte kinderen waren tussen de 4.5 en 18 jaar oud. Bij de kinderen met kanker was er sinds het einde van hun behandeling tenminste een jaar verstreken. Kinderen met ALL of een hersentumor waren allen in het VU Medisch Centrum behandeld. Er werden tevens kinderen met een Wilms tumor, een niertumor, die specifiek voorkomt op de kinderleeftijd, onderzocht. Deze kinderen waren weliswaar met chemotherapie behandeld, maar hadden geen CZS-behandeling ondergaan. Deze kinderen waren behandeld in het VU Medisch Centrum of in het Sophia/Erasmus Medisch Centrum. Ook werden broers en zussen van de patiënten onderzocht, en een grote groep gezonde controlekinderen.

Hoofdstuk 1 en **2** bestaan uit de inleiding en de beschrijving van de onderzoeksdoelen.

In **hoofdstuk 3** worden verschillende aspecten van aandacht onderzocht bij kinderen met ALL, kinderen met een Wilms tumor en gezonde controles. Bij kinderen met ALL wordt de relatie tussen behandelintensiteit en de uitkomstmaten geanalyseerd. Kinderen met een hoger risico op terugkeer van de ziekte, worden intensiever – met hogere doses chemotherapie – behandeld. De resultaten wijzen uit dat kinderen met ALL subtiele aandachtsstoornissen vertonen. Kinderen met een Wilms tumor verschillen niet van de gezonde controlegroep. Bij de kinderen met ALL is intensievere behandeling geassocieerd met een hoger risico op aandachtsstoornissen. Waarschijnlijk speelt hierbij methotrexaat, een chemotherapeutisch middel met neurotoxische eigenschappen een rol. Vrouwelijk geslacht en een jonge leeftijd bij diagnose zijn ook risicofactoren.

In **hoofdstuk 4** worden de verschillende niveaus van visuomotoriek geanalyseerd bij kinderen met ALL, en vergeleken met een groep kinderen met een Wilms tumor, broers en zussen, en de gezonde controlegroep. Alleen de resultaten van de kinderen met ALL verschillen van de controles: in de conditie waarin het hoogste niveau van controle wordt vereist, presteren de kinderen met ALL minder nauwkeurig. In de conditie waarbij beroep wordt gedaan op een lager niveau van controle is er geen verschil tussen groepen. Bij het hoogste niveau worden volgbewegingen over een onvoorspelbaar traject vereist. Een lager niveau van controle wordt getest met een beweging over een van tevoren zichtbaar traject. Bij algemeen neurologisch onderzoek worden geen afwijkingen gevonden, behalve

iets zwakkere uitvoering van snel alternerende bewegingen (dysdiadochokinese) bij kinderen met ALL vergeleken met kinderen met een Wilms tumor. De vastgestelde beperking in de visuomotoriek kan gezien worden als indicator van subtiele verstoring van hersenfunctie. Dat er een verband is tussen ontwikkeling van motoriek en neurocognitieve functies is bekend uit eerder onderzoek.

In **hoofdstuk 5** worden gedrag en schoolprestaties vergeleken van kinderen met ALL, kinderen met een Wilms tumor, broers en zussen, en een gezonde referentiegroep. Voor dit deel van het onderzoek worden vragenlijsten die door ouders en leerkrachten ingevuld zijn, geanalyseerd. Bij de kinderen met ALL wordt een verhoogde frequentie van gedragsproblemen gerapporteerd en, ten opzichte van klasgenoten, gemiddeld lagere schoolprestaties. Bij de kinderen met een Wilms tumor of de broers en zussen worden geen verschillen geconstateerd ten opzichte van de controlegroep. Ouders rapporteren vooral probleemgedrag op het gebied van internalisering en aandacht. Er is een associatie tussen de aandachtsproblemen die door ouders worden gerapporteerd, en de gedragsproblemen die door leerkrachten worden gerapporteerd. Verder is er een verband tussen aandachtsstoornissen die gebleken waren uit neuropsychologisch onderzoek, en door de leerkrachten gerapporteerd probleemgedrag. Er is ook een associatie tussen gemeten aandachtsstoornissen en verminderde rekenprestaties op school. Hoewel de schoolprestaties van de kinderen met ALL gemiddeld lager zijn dan de controles, en zij vaker een klas hebben gedoubleerd, kunnen de meeste kinderen met ALL toch goed functioneren binnen het reguliere onderwijs. Het aantal kinderen dat speciaal onderwijs nodig heeft is laag, en ligt veel gunstiger dan in het verleden gepubliceerde percentages van kinderen met ALL die met schedelbestraling behandeld zijn.

In **hoofdstuk 6** worden de resultaten van neuropsychologisch onderzoek vergeleken tussen kinderen die geopereerd zijn in verband met een tumor in de kleine hersenen, het cerebellum, en gezonde kinderen. Deze kinderen zijn niet behandeld met chemotherapie of bestraling. De kinderen met een hersentumor presteren bij verscheidene taken minder goed. Er blijkt sprake van executieve functiestoornissen, gekenmerkt door langzamere informatieverwerking, toegenomen variabiliteit van responsnelheid en verminderde inhibitie. Hoewel er gedeeltelijk overeenkomsten zijn met de bevindingen bij kinderen met ALL, gerapporteerd in de voorgaande hoofdstukken, worden bij de kinderen met een hersentumor uitgebreidere neurocognitieve beperkingen gevonden.

In **hoofdstuk 7** wordt een overzicht gegeven van de literatuur op het gebied van effecten van chemotherapie op cognitief functioneren bij kinderen met ALL. In dit

literatuuroverzicht zijn studies opgenomen, die gepubliceerd waren tot juli 2007, waarin een groep kinderen met ALL geanalyseerd was die alleen met chemotherapie was behandeld. Voorwaarde was dat er vergeleken werd met een controle groep, van gezonde kinderen of patiënten die geen CZS-behandeling hadden ondergaan. Er waren 38 wetenschappelijke artikelen, die aan deze criteria voldeden. De conclusie is dat er duidelijke aanwijzingen zijn voor de aanwezigheid van subtiele neurocognitieve stoornissen bij kinderen met ALL die alleen met chemotherapie zijn behandeld. De beperkingen zijn minder ernstig dan bij kinderen die met hersenbestraling zijn behandeld. Het gaat vooral om problemen met aandacht en executieve functies, terwijl globaal intellectueel functioneren relatief intact blijft. Jonge leeftijd bij diagnose en vrouwelijk geslacht worden beschreven als risicofactoren voor lange termijn neurocognitieve functiestoornissen bij kinderen ALL.

Hoofdstuk 8 bevat de engelstalige samenvatting en de discussie. Hier worden klinische implicaties van het onderzoek besproken en aanbevelingen voor de toekomst gedaan.

KLINISCHE IMPLICATIES

We vonden subtiele, maar statistisch significante neurocognitieve beperkingen bij kinderen met ALL, die alleen met chemotherapie behandeld waren. Dat deze tekorten klinisch relevant zijn, wordt gedemonstreerd in hoofdstuk 5: er is een correlatie tussen aandachtstekorten bij kinderen met ALL en gedragsproblemen en verminderde schoolprestaties. Kinderen die geïntensiveerd behandeld waren, hadden het hoogste risico op zowel minder goede neurocognitieve uitkomsten, als op gedragsproblemen en verminderde schoolprestaties.

Bij kinderen met een tumor in het cerebellum, behandeld met een operatie, zonder aanvullende bestraling of chemotherapie, hebben wij executieve functiestoornissen aangetoond. Verder onderzoek naar de gevolgen hiervan op gedrag en schoolprestaties is geïndiceerd. Het lijkt nodig om op de lange termijn cognitief en psychosociaal functioneren van deze kinderen te volgen.

Bij kinderen met een Wilms tumor, die wel met chemotherapie behandeld zijn, maar geen CZS behandeling kregen werden geen neurocognitieve stoornissen vastgesteld. Bij broers en zussen van de kankerpatiënten werden ook geen neurocognitieve problemen, of school- of gedragsproblemen gevonden.

AANBEVELINGEN VOOR DE TOEKOMST

Prospectief onderzoek

Het merendeel van het onderzoek dat verricht is naar neurocognitieve effecten van kankerbehandeling bij kinderen, inclusief ons onderzoek, is crosssectioneel. Prospectief onderzoek, waarbij patiënten gedurende langere tijd worden gevolgd, zou meer inzicht kunnen geven in eventuele teruggang van neurocognitieve functies, de rol van diverse onderdelen van behandeling, en het beloop op lange termijn.

Identificatie van neurocognitieve effecten

Het verrichten van onderzoek naar neurocognitief functioneren zou zinvol zijn bij kinderen met CZS tumoren en kinderen die behandeld zijn met CZS-gerichte therapie. Wat betreft ALL, zou dit vooral van belang zijn voor de kinderen die geïntensiveerde behandeling hebben gekregen, in verband met het hogere risico op late neurocognitieve effecten. Indien mogelijk, zou het verrichten van een neuropsychologisch onderzoek bij aanvang van hoog risico behandeling wenselijk zijn, ten behoeve van het verkrijgen van duidelijkheid over de uitgangssituatie, wat de interpretatie van eventueel later optredende stoornissen kan bevorderen. Verder onderzoek zou bijvoorbeeld een jaar na het einde van de behandeling kunnen gebeuren, of in ieder geval bij het optreden van cognitieve klachten en/of problemen met leren of gedrag.

Interventies

Aan de resultaten van bestaand onderzoek naar de effectiviteit van aandachts-training en van medicamenteuze therapie bij kinderen die cognitieve en/of gedragsproblemen vertonen na kankerbehandeling, zijn nog geen duidelijke conclusies te verbinden. Verder onderzoek op dit gebied is van belang om in de toekomst adequate behandel mogelijkheden te kunnen bieden.

Uitkomsten op volwassen leeftijd

Van de gevolgen op volwassen leeftijd van de behandeling van kinderkanker is nog weinig bekend. Verder onderzoek is van belang naar neurocognitief functioneren, opleiding en beroep en kwaliteit van leven op zeer lange termijn.

Onderliggende mechanismen

De kennis van de neuropathologische mechanismen die ten grondslag liggen aan late neurocognitieve gevolgen van behandeling is nog beperkt. Met conventionele structurele beeldvormende technieken is tot nu toe geen duidelijke correlatie met neurocognitieve functiestoornissen aangetoond. Nieuwe functionele technieken, zoals functionele MRI (magnetic resonance imaging) en DTI

(diffusion tensor imaging), zijn echter veelbelovend voor het zichtbaar maken van functionele veranderingen in de hersenen na kankerbehandeling.

Ontwikkeling van toekomstige behandelprotocollen voor ALL

Uit het onderzoek blijkt dat de effecten van chemotherapie bij kinderen met ALL dosisgerelateerd zijn. Het is daarom aan te bevelen om de doses van chemotherapie met neurotoxische eigenschappen zoveel mogelijk te verlagen, zonder de effectiviteit van de behandeling te verminderen. Het is van belang om zorgvuldig risicogroepen in te delen, aangezien geïntensiveerde behandeling een risicofactor is voor lange termijn neurocognitieve, gedrags- en schoolproblemen. Vooral bij meisjes en jonge kinderen, die het meest gevoelig zijn voor de neurotoxische effecten van behandeling.

Dankwoord

Dit proefschrift is niet een werk van mij alleen. Ik wil graag op deze plaats allen die bijgedragen hebben aan de totstandkoming ervan mijn dank betuigen.

Mijn bijzondere dank wil ik uitspreken tot de kinderen en hun ouders en leerkrachten, die zo bereidwillig waren om mee te werken aan mijn onderzoek. Ik heb in de contacten met jullie veel bewondering gekregen voor jullie veerkracht. Heel veel dank voor jullie inzet. Ik hoop dat ik hier met dit proefschrift iets tegenover kan stellen dat voor jullie van waarde zal zijn.

Mijn promotor en mijn co-promotor, Prof. dr. Anjo Veerman en dr. ir. Leo de Sonnevile, dank voor jullie begeleiding. Vele jaren hebben we met elkaar opgetrokken tijdens het onderzoek dat tot dit proefschrift heeft geleid, en nu er een veelbelovend vervolgproject gestart is, blijven we samenwerken. Het was heel bijzonder om onderzoek te verrichten op een snijvlak van geneeskunde en psychologie. Dank voor jullie vertrouwen in mij. Anjo, dank voor het wegwijs maken in de kinderoncologie. Ik heb jouw vaak precies rake en inspirerende opmerkingen, waarop ik voort kon bouwen, zeer gewaardeerd. Leo, dank voor je intensieve betrokkenheid, je zeer enthousiaste onderricht in de neuropsychologie en statistiek.

Ik wil de co-auteurs van de artikelen danken voor hun deskundige bijdrage. Dr. Charles Njiokiktjien, jij stond mede aan de wieg van het onderzoek. Dank voor jouw waardevolle adviezen. Dr. Marry van de Heuvel-Eibrink, veel dank voor jouw hulp vanuit het Erasmus MC/Sophia bij het rotterdamse deel van het onderzoek. Dank voor je doeltreffende commentaar op de manuscripten.

De leden van de leescommissie prof. dr. Jan Heimans, dr. Jaap Huisman, dr. Jeroen Vermeulen, dr. Eveline van Dam en dr. Charles Njiokiktjien en ben ik zeer erkentelijk voor het beoordelen van dit proefschrift.

Dankzij de financiële steun van het Koningin Wilhelmina Fonds/de Nederlandse Kankerbestrijding en het VU Onderzoek naar Kinderkanker fonds kon dit onderzoek uitgevoerd worden.

De HOI artsen met wie ik ten tijde van het onderzoek te maken heb gehad – Gert-Jan Kaspers, Netteke Schouten-van Meeteren, Michel Zwaan, Rob Pieters, Gaby Kardos - dank voor jullie adviezen, de introducties aan patiënten en jullie belangstelling voor het onderzoek.

Marleen van Walsem en Sacha van den Heuvel, onderzoeksassistenten, heel veel dank voor jullie ondersteuning. Het was prettig om de onderzoekswerkzaamheden met jullie te delen. Veel succes met jullie verdere carrières als neuropsycholoog.

Pieter-Willem Verhoef en Tanja van Meerveld-Jansen, scribenten, dank voor jullie hulp bij het testen van patienten, en vele controle kinderen. Mede dankzij jullie kon het onderzoek ook tijdens mijn zwangerschapsverloven doorgaan.

Ilse Schuitema, ik ben heel blij dat jij als onderzoeker aangesteld bent op het vervolgonderzoek bij volwassen overlevenden van leukemie op de kinderleeftijd. Je bent een getalenteerd onderzoeker – ik kijk met veel interesse uit naar de resultaten.

Eline van Dulmen-den Broeder en Katja Braam, mede late-effectenonderzoekers, dank voor de samenwerking. Het is mooi om te zien hoe in de loop van de afgelopen jaren het late effecten onderzoek en de polikliniek late effecten kindertumoren in het VUMC vorm en draagvlak heeft gekregen.

Onderzoekers op de poli kindergeneeskunde, Ank Verschoor, Laura Mooi, Margreet Veening, Silvia van Coeverden en de HOI onderzoekers op het lab en in de meander, dank voor de uitwisseling van ervaringen en ideeën.

De medewerkers van de poli kindergeneeskunde en van het secretariaat van de kinderoncologie – Annette Heus en Sigrid Bruinsma – wil ik danken voor de ondersteuning.

Els van Deventer, ik heb het enorm op prijs gesteld dat jij mij al die jaren wekelijks op de hoogte bracht van alle relevante literatuur, terwijl ik al lang niet meer op de afdeling neurologie werkte. Zeer waardevol.

De medewerkers van de afdeling Revalidatiegeneeskunde van het VUMC en van Revalidatiecentrum Heliomare wil ik danken voor de samenwerking tijdens mijn opleiding tot revalidatiearts, in het bijzonder Prof. dr. Guus Lankhorst en Hans Slootman in hun rol als opleiders. Prof. dr. Jules Becher, dank voor je deelname aan de promotiecommissie. Mijn collega-AIOS in het VUMC en in Heliomare, van wie een deel inmiddels de opleiding heeft afgerond – Judig, Natasja, Jeanine, Willemijn, Hurnet, Tijs, Antoinette, Margje, Tamara, Frida, Nely, Femke, David, Jessica en Marco – jullie wil ik hartelijk danken voor de collegialiteit en de mentale steun bij de laatste loodjes.

Natasja, Ingrid E., Ingrid de H., Bette, Esmeralda – vriendinnen vanaf het eerste jaar van onze studie Geneeskunde. Ieder op een eigen gebied als arts aan het werk, en inmiddels hebben we bij elkaar 10 kinderen. Dank voor jullie vriendschap.

Mijn familie en schoonfamilie wil ik danken voor de steun en jullie blijvende interesse over de afgelopen jaren. In het bijzonder mijn ouders, die mij altijd hebben gestimuleerd om te bereiken wat ik kon. En dit praktisch op een geweldige manier ondersteunen met een wekelijkse opa en omadag.

Robert, veel dank voor de mooie vormgeving van dit proefschrift.

Floris, dank voor je liefde en voor je geduld. Ianthe en Iris, lieve, sterke meiden van mij, het boekje is af!

Curriculum vitae

De auteur van dit proefschrift studeerde Geneeskunde aan de Vrije Universiteit te Amsterdam. Na het behalen van het artsexamen heeft zij enige tijd als arts-assistent (agnio) gewerkt op de afdeling Neurologie van het Spaarne Ziekenhuis Haarlem en van het VU Medisch Centrum. Aansluitend begon zij als arts-onderzoeker bij de afdeling Kindergeneeskunde van VUMC met het onderzoek: "Kinderen met maligniteiten: effecten van behandeling op aandacht en informatieverwerking", onder leiding van prof. dr. A.J.P. Veerman en dr. ir. L.M.J. de Sonnevile. Een aanvraag voor subsidie voor het project "Effects of chemotherapy on attention and information processing in survivors of childhood cancer", werd geschreven, en in 2001 gehonoreerd door het Koningin Wilhemina Fonds/de Nederlandse Kankerbestrijding. Zo heeft zij in de jaren hieropvolgend het onderzoek kunnen verrichten dat tot dit proefschrift heeft geleid. Zij was betrokken bij de aanvraag van een vervolgproject, en is sinds het van start gaan in 2006 adviseur bij het onderzoek: "Neurotoxicity of cancer treatment: neurocognitive dysfunction and underlying mechanisms". Sinds juni 2005 is zij in opleiding tot revalidatiearts. Deze opleiding werd aangevangen in Revalidatiecentrum Heliomare te Wijk aan Zee (opleider J.R.Slootman), en vanaf juni 2007 voortgezet aan de afdeling revalidatiegeneeskunde van het VU Medisch Centrum (opleider prof. dr. G.J. Lankhorst). De auteur is gehuwd en heeft twee dochters.