

Kanker op de kinderleeftijd en de prijs van genezing:

studies naar de late effecten van de behandeling van tumoren bij kinderen

Promotie van J. Heikens

Samenvatting

Op woensdag 22 maart 2000 promoveerde Mw. Drs. J. Heikens aan de Universiteit van Amsterdam, op het proefschrift: "Childhood cancer and the price of cure: studies on late effects of childhood cancer treatment".

Haar promotoren waren Prof. Dr. P.A. Voûte en Prof. Dr. C.H.N. Veenhof. Als co-promotoren traden op Dr. P.J.M. Bakker en Dr. E. Fliers. In deze bijdrage wordt in het kort een overzicht gegeven van de doelstellingen en resultaten van dit promotie-onderzoek.

(*Ned Tijdschr Neurol* 2000;3:208-210)

Inleiding

Door de effectievere behandeling van kinderen met een maligne aandoening is de kans op genezing van 20% in de jaren zestig gestegen tot rond 70% in de jaren negentig. Veelal bestaat de behandeling uit een combinatie van operatie, chemotherapie en radiotherapie. De laatste decennia is echter gebleken dat na verloop van tijd nadelige gevolgen van de behandeling op kunnen treden zoals orgaanfalen, tweede maligniteiten, cognitieve en psychosociale problematiek.

Vanuit het Emma kindziekenhuis is, in samenwerking met het Academisch Medisch Centrum te Amsterdam, een *polikliniek late effecten kindertumoren* (PLEK) opgezet met als doel het spectrum van de chronische toxiciteit te inventariseren en indien mogelijk te behandelen. In dit proefschrift werden onder andere de late gevolgen van behandeling van hersentumoren geïnventariseerd.

Late gevolgen van de behandeling van hersentumoren

Hersentumoren zijn de tweede meest voorkomende kindermaligniteit. De curatiekans is 40 tot 70%.

Bij de meeste genezen patiënten gaat dit ten koste van aanzienlijke late schade. In het eerste hoofdstuk wordt beschreven of klinische parameters te gebruiken zijn als prognostische factoren bij patiënten die op de kinderleeftijd zijn behandeld voor een medulloblastoom/'primary neuroectodermale tumor' (PNET). Prognostische factoren zouden van nut kunnen zijn bij het differentiëren van een behandelingsbeleid met het doel zo min mogelijk bijwerkingen op korte en lange termijn te induceren. Retrospectief werden de ziektegeschiedenissen van 105 kinderen bestudeerd. Bij univariante analyse bleken de grootte van de resectie, de noodzaak tot het aanleggen van een cerebrospinale shunt, de aanwezigheid van meningitis carcinomatosa en de dosis van de radiotherapie van significante betekenis te zijn voor de progressievrije ziekteoverleving. Bij multivariante analyse bleken alleen de laatste variabelen significant. Momenteel zijn er geen betrouwbare klinische parameters voorhanden die gebruikt zouden kunnen worden als prognostisch kenmerk om verschillende risicogroepen te onderscheiden. Mogelijk dat in de toekomst met behulp van moleculair biologische 'markers' betrouwbare prognostische kenmerken kunnen worden geïdentificeerd.

Prevalentie en endocriene uitval bij overlevenden van hersenkanker

Het optreden van neuroendocriene schade na bestraling van hersentumoren op de kinderleeftijd is een bekend laat gevolg van de therapie. Echter, de prevalentie en eventuele volgorde van endocriene uitval bij overlevenden van hersenkanker op de kinderleeftijd zijn minder goed onderzocht. Bij 20 jong volwassenen werd gemiddeld 16 jaar na therapie het (neuro)endocriene functioneren onderzocht. De bestralingsdosis op het hoofd en de craniospinale as was 35 ± 2.6 Gray, met een surdosage op de fossa posterior van 18 ± 3.7 Gray. Dertien van hen werden aanvullend behandeld met chemotherapie. Bij 15 van de 20 (75%) patiënten werden endocriene deficiënties vastgesteld. Bij 14 (70%) patiënten betrof dit een groeihormoon

(GH) deficiëntie. Bij slechts 20% was de hypothalamische-hypofysaire-schildklier-as (HPT) aangedaan. Bij 15% was de hypothalamische-hypofysaire-gonadale-as (HPG) beschadigd. Centraal hypocortisolisme werd niet gevonden. Basale waarden van prolactine waren bij allen normaal. Behandeling van tumoren op jonge leeftijd is geassocieerd met het ontstaan van een GH-deficiëntie. Noch de duur van de follow-up, noch het gebruik van chemotherapie waren determinanten van het endocriene functioneren.

Verstoring van slaap-waak ritmen na hoge dosis bestraling

Verondersteld werd dat beschadiging van de hypothalamische-hypofysaire as na bestraling niet alleen endocriene gevolgen heeft, maar dat mogelijk ook slaap- en circadiane ritmen verstoord kunnen zijn. Dit zou een verklaring kunnen vormen voor het verschijnsel dat vermoeidheid en problemen met dag-nacht-ritme regelmatig voorkomen bij overlevenden van een hersentumor op kinderleeftijd.

Een gecontroleerde studie werd opgestart naar circadiane ritmen bij overlevenden van een hersentumor op de kinderleeftijd en de resultaten werden vergeleken met de resultaten van een gezonde populatie. Bij 25 jong volwassenen, die op de kinderleeftijd behandeld werden voor een hersentumor met bestraling (40 ± 10.1 Gray) en bij 27 gezonde vrijwilligers, werden subjectieve (vragenlijst) en objectieve (actigrafische) metingen verricht betreffende circadiane ritmen en slaapkwaliteit. In de groep die werd bestraald, werd in een eerdere studie de groeihormoonstatus bepaald. Tevens werden serum leptine gecorrigeerd voor lichaamsvet en prolactine bepaald. Met actigrafische metingen

werden in de bestraalde groep een sterk verlengde slaapduur ($p = 0.0001$) en een toegenomen slaap-waak ritme ($p = 0.003$) met een hogere amplitude en met minder slaapfragmentatie gevonden. Groeihormoondeficiëntie was geassocieerd met een toegenomen slaap-waak amplitude. Afgenomen alertheid bleek geassocieerd te zijn met een groeihormoondeficiëntie, verhoogd leptine/ lichaamsvet ratio en verhoogd prolactine. Geconcludeerd werd dat een hoge dosis hersenbestraling tijdens de jeugd zowel subjectieve als objectieve veranderingen in slaap-waak ritmen veroorzaakt. Neurendocriene schade verklaart slechts deels de subjectieve en objectieve slaap-waak veranderingen.

Verhoogd risico op hart- en vaatziekten

Het is bekend dat patiënten bij wie op volwassen leeftijd een panhypopituitarisme wordt ontdekt, een verhoogd risico op cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit hebben. Gesteld werd dat ook na schedelbestraling bij kinderen er een verhoogd risico bestaat op hart- en vaatziekten (HVZ). In een studie werden de bloeddruk, het lipidspectrum, de lichaamssamenstelling en de intima-media dikte (IMT) van de carotiden gemeten bij in totaal 26 overlevenden van een hersentumor tijdens de jeugd, gemiddeld 16 jaar na de behandeling, en de resultaten werden vergeleken met die van 29 gezonde vrijwilligers. In de onderzochte populatie bleek de systolische bloeddruk significant verhoogd evenals de totaal cholesterol/HDL ratio, LDL-cholesterol en apolipoproteïne-B.

De body mass index (BMI) was niet verschillend tussen de groepen, de waist/hip (W/H) ratio daarentegen was bij de onderzoeksgroep wél toegenomen. De IMT van de bifurcatie van de carotis was

Tabel 1. Schematisch overzicht van de belangrijkste late effecten na radiotherapie bij de behandeling van intracranieële tumoren op de kinderleeftijd.

Plaats van de bestraling	Belangrijkste / meest voorkomende late gevolgen t.g.v. radiotherapie
Schedel	Hypofyse-hypothalamus hormoondeficiënties, neuropsychologische problemen, alopecia, tweede maligniteit (hersentumor, schildklier)
Aangezicht/hals	Hypothyreoïdie, weefsel- en bothypoplasie, cataract, xerostomie, caries, tweede maligniteit (weke delen, bot, schildklier)
Wervelkolom	Scoliose, kyfose, osteoporose, gestoorde lengtegroei (m.n. zithoogte)

toegenomen bij de onderzoekspopulatie, echter de IMT van de interne en gemeenschappelijke carotiden verschilden niet significant. Geconcludeerd werd dat bij overlevenden van hersentumoren er een verhoogd risico is op HVZ gezien bij deze groep dyslipidaemie, een toegenomen W/H ratio en een verhoogde systolische bloeddruk gevonden werden. In de GH deficiënte groep was het risicoprofiel ongunstiger. Tenslotte werden ook aanwijzingen gevonden voor vervroegde atherosclerose met behulp van IMT metingen.

Conclusies

Late gevolgen na behandeling van hersentumoren komen frequent voor (*zie samenvatting in Tabel 1 op pagina 209*). De gevolgen zijn ernstiger naarmate de behandeling op jongere leeftijd plaatsvond en hogere bestralingsdoses nodig waren. Naast cognitief functieverlies is neuroendocriene schade na bestraling van hersentumoren op de kinderleeftijd een bekend laat gevolg van de therapie. Een groeihormoon deficiëntie wordt bij de meerderheid ook gevonden. Veel minder vaak zijn de overige neuroendocriene assen aangedaan.

Gezien de hoge prevalentie van late gevolgen, zeker bij de groep die behandeld is voor een hersentumor, is screening van late gevolgen van kinderoncologische behandeling zinvol. Van elke behandelde patiënt dient gedocumenteerd te worden welke operatie plaats heeft gevonden, wat de cumulatieve dosis van de chemotherapie en de hoeveelheid bestraling zijn geweest. Op basis hiervan kan het risicoprofiel ten aanzien van mogelijke late gevolgen besproken worden en een individueel screeningsprotocol worden opgesteld. De begeleiding dient multidisciplinair van karakter te zijn.

Correspondentie-adres promovenda:

Mw. Dr. J. Heikens, internist
Wilhelmina ziekenhuis
Europaweg Zuid 1
9401 RK Assen
Tel: 0592-325220