

Meta-analyse: intelligentie van kinderen na chemotherapie wegens leukemie

S.C. Cao, J.S. Legerstee, M. van Bellinghen, M. Danckaerts, B. Dierckx

Achtergrond	Bij kinderen is leukemie wereldwijd de meest voorkomende maligniteit waarbij acute lymfoblastische leukemie (ALL) het meest voorkomende subtype is.
Doel	Beoordelen van cognitief functioneren bij kinderen en jongeren met ALL na chemotherapie (CT) of in combinatie met bestralingstherapie (CTRT).
Methode	We doorzochten PubMed en PsycINFO (OvidSP) en we analyseerden relevante data met het programma Comprehensive Meta-Analysis (versie 2).
Resultaten	We includeerden 44 studies, met een totaal van 5059 patiënten. Na ALL-behandeling werd een gewogen IQ-gemiddelde van 100,1 (95%-BI: 99,1-101,0) gevonden. In subanalyses vonden we voor enkel CT een gewogen IQ-gemiddelde van 100,7 (95%-BI: 99,5-101,9) en voor CTRT een gemiddelde van 98,2 (95%-BI: 96,3-100,3). Er was geen significant verschil met de normatieve controle (gemiddelde 100,0, SD: 15).
Conclusie	Geen significante cognitieve gevolgen konden aangetoond worden bij kinderen met ALL blootgesteld aan enkel CT of CTRT. Prospectieve studies zijn noodzakelijk met voor en na behandeling IQ-metingen, idealiter vergeleken met voor leeftijd en socio-economische status gematchte controlegroepen.

Leukemie is wereldwijd de meest voorkomende maligniteit bij kinderen. Van 0-9 jaar is dit ongeveer 35% van alle maligniteiten, van 9-14 jaar ongeveer 25% en van 15-19 jaar ongeveer 15% (Steliarova-Foucher e.a. 2017). Acute lymfoblastische leukemie (ALL) is het meest voorkomende subtype (ongeveer 77%) (Kliegman e.a. 2016). Enkele decennia geleden was een diagnose van ALL bijna altijd fataal. De ontdekking dat leukemiecellen de bloed-hersenbarrière infiltreren naar het centrale zenuwstelsel (CZS) leidde tot het gebruik van op het CZS gerichte therapieën (Janzen & Spiegler 2008). Dit droeg bij aan het verbeteren van de overlevingskans, die nu na 5 jaar 90% benadert (Pulte e.a. 2008). Aanvankelijk werd hiervoor craniale radiotherapie (CRT) gebruikt. Helaas hebben talrijke onderzoeken van bestraalde kinderen met ALL aangetoond dat CRT een schadelijke invloed heeft op verschillende neurocognitieve domeinen (intelligentie, aandacht en concentratie, executieve functies, geheugen en leren, snelheid van informatieverwerking, psychomotorisch functioneren en visuospatieel vaardigheden) (Ajithkumar e.a. 2017), omdat CRT de normale rijping en myelinisatie van de zich ontwikkelende hersenen verstoort (Padovani e.a. 2012; Ullrich & Embry 2012).

Het optreden van deze bijwerkingen heeft geleid tot het vermijden of verlagen van doses CRT en vervanging door CZS-gerichte chemotherapie (CT; intensieve systemische

en intrathecale chemotherapie). De combinatie van CT en RT wordt nog wel gebruikt voor hoog risico pre-B-cel-ALL en T-cel-ALL. Het effect van CT op neurocognitief functioneren staat nog steeds ter discussie (Harila e.a. 2009). De literatuur is verdeeld, waarbij verschillende studies een negatief effect van CT op cognitie laten zien, maar een aantal andere studies geen neurocognitieve gevolgen aantonen.

Verschiede factoren kunnen hieraan ten grondslag liggen. Sommige onderzoeken suggereren dat hoe jonger de patiënt is wanneer hij of zij wordt gediagnosticeerd, hoe ernstiger de neurocognitieve gevolgen (Waber e.a. 2001; von der Weid e.a. 2003; Krappmann e.a. 2007, Krull e.a. 2013a; Conklin e.a. 2017; Sleurs e.a. 2017; Sherief e.a. 2018). Tevens wordt gemeld dat vrouwen een grote kans maken op cognitieve achteruitgang na behandeling (Iuvone e.a. 2002; von der Weid e.a. 2003; Krappmann e.a. 2007, Krull e.a. 2013a; Sherief e.a. 2018).

Sinds de eerste studie over dit onderwerp in 1967 (Mathé e.a. 1967) zijn de behandelingsprotocollen en overlevingspercentages er enorm op vooruitgegaan. Dit toont aan hoe belangrijk het is om de onderzoeksresultaten van meer recente studies te evalueren.

Er zijn verschillende meta-analyses gepubliceerd over cognitieve uitkomsten bij kinderen met ALL. Deze eerdere meta-analyses (Campbell e.a. 2007; Peterson e.a.

AUTEURS

Shu Chun Cao, ten tijde van het schrijven van dit artikel arts in opleiding tot kinder- en jeugdpsychiater (UPC KU Leuven); thans: kinder- en jeugdpsychiater, afd. Kinder- en Jeugdpsychiatrie, Onze-Lieve-Vrouw ziekenhuis, Aalst.

Jeroen S. Legerstee, GZ-psycholoog, PhD, afd. Kinder- en jeugdpsychiatrie/psychologie, Erasmus MC, Sophia Kinderziekenhuis, Rotterdam.

Marc Van Bellinghen, kinder- en jeugdpsychiater, Kinder- en jeugdpsychiatrie, Onze-Lieve-Vrouw ziekenhuis, Aalst.

Marina Danckaerts, kinder- en jeugdpsychiater, afd. Kinder- en Jeugdpsychiatrie, UPC KU Leuven, afd. Neurowetenschappen KU Leuven.

Bram Dierckx, kinder- en jeugdpsychiater en klinisch farmacoloog, afd. Kinder- en jeugdpsychiatrie/psychologie, Erasmus MC, Sophia Kinderziekenhuis, Rotterdam.

Correspondentie

Dr. Bram Dierckx (b.dierckx@erasmusmc.nl).

Geen strijdige belangen meegedeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 13-10-2021.

Citeren

Tijdschr Psychiatr. 2022;64(2):94-100

2008; Iyer e.a. 2015; Pierson e.a. 2016) omvatten over het algemeen studies van enkele decennia geleden, die - gezien de vooruitgang in de behandeling - beperkt van toepassing zijn op de huidige behandelingsregimes en/of zich beperkten tot studies met beschikbare controle-groepen (Peterson e.a. 2008; Iyer e.a. 2015).

Wij onderzoeken de intelligentie van overlevenden van pediatrie ALL, behandeld met CT (met of zonder RT) op basis van meta-analyse van studies gepubliceerd vanaf 2000. De invloed van mogelijke moderatoren zoals gelijktijdige RT bij chemotherapie (CTRT), leeftijd en geslacht onderzoeken we ook.

METHODE

Op 1 oktober 2019 doorzochten wij de elektronische databases PubMed en PsycINFO (OvidSP). Hierbij doorzochten we titels en abstracts met een combinatie van de trefwoorden: 'intelligence' (intellectual, cognitive, cognition, Wechsler, Raven, WISC, WPPSI, WNV, WAIS, SON, SON-R, Stanford-Binet, Terman-Merrill, Kaufman, multidimensional aptitude battery, Naglieri), 'leukemia' (ALL, CLL, lymphoma, tumor, cancer, oncol*, neoplasm, survivor, chemotherapy, chemo) en 'pediatric' (child, adolescent, infant, youth). We beperkten ons tot studies die in het Engels waren gepubliceerd. De literatuurlijst van geïncludeerde artikelen werd gescreend op additionele studies.

Alle gegevens werden geanalyseerd met het statistische programma Comprehensive Meta-Analysis (versie 2). Vanwege de grote kans op heterogeniteit tussen de onderzoeken gebruikten we een *random effects* model. Medianen werden getransformeerd naar gemiddelden en standaarddeviaties (SD's) (Wan e.a. 2014) waarbij we rekening hielden met zowel het interkwartielafstand (25e en 75e percentiel) als de steekproefomvang gerela-

teerd aan de mediaan. Eerst berekenden we het gewogen gemiddelde IQ voor overlevenden van ALL op basis van alle beschikbare studies. Vervolgens werd in subanalyses het gewogen gemiddelde IQ na therapie voor CT en CTRT afzonderlijk berekend.

Daarna voerden we *method of moments* metaregressies uit om de impact van moderatorvariabelen (geslacht en leeftijd) op het gemiddelde gewogen IQ in de behandelde groepen te onderzoeken. Metaregressies werden eerst uitgevoerd op de gecombineerde steekproef van CT- en CTRT-onderzoeken, en vervolgens voor CT en CTRT afzonderlijk.

Ten slotte onderzochten we de mogelijkheid van publicatiebias door gebruik te maken van Eggers regressietest voor funnelplot(a)symmetrie.

RESULTATEN

Selectie van studies

Een gedetailleerd overzicht van het selectieproces wordt weergegeven in **figuur 1**. Het initiële literatuuronderzoek leverde 2744 artikelen op. 540 artikelen werden uitgesloten, omdat ze gepubliceerd werden voor 1 januari 2000. Op basis van screening van titels en abstracts werd het aantal artikelen teruggebracht tot 87. Deze artikelen werden volledig gelezen. Artikelen werden uitgesloten wanneer er geen gemiddelde intelligentietestscores met SD's of andere noodzakelijke kwantitatieve gegevens werden gerapporteerd. Er bleven 46 artikelen over. Op basis van screening van de literatuurlijst van geïncludeerde artikelen werden nog 5 artikelen toegevoegd. 44 artikelen voldeden uiteindelijk aan alle in- en exclusiecriteria voor deze meta-analyse.

De volgende variabelen werden geabstraheerd uit de geïncludeerde onderzoeken: steekproefomvang, gemiddelde leeftijd bij diagnose, geslacht, gemiddelden en

SD's voor IQ-scores. Voor de onderzoeken met meerdere patiëntengroepen die verschillende behandelprotocollen kregen, includeerden we alle subgroepen. De meeste geïncludeerde studies gebruikten de volgende intelligentieschalen: de *Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence* (WPPSI), de *Wechsler Intelligence Scale for Children - Revised* (WISC-R) of de *Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised* (WAIS-R). In 16 studies gebruikte men een selectie van subtests van de Wechsler. In één studie gebruikte men de KEDI-WISC (een Koreaanse versie van de WISC) en in een andere studie de *Hamburg Wechsler Intelligence-test* voor volwassenen (Duitse versie van de WISC). Eén studie maakte gebruik van *Kaufman Assessment Battery for Children* (K-ABC) en *Kaufman Adolescent & Adult Intelligence Test* (KAIT).

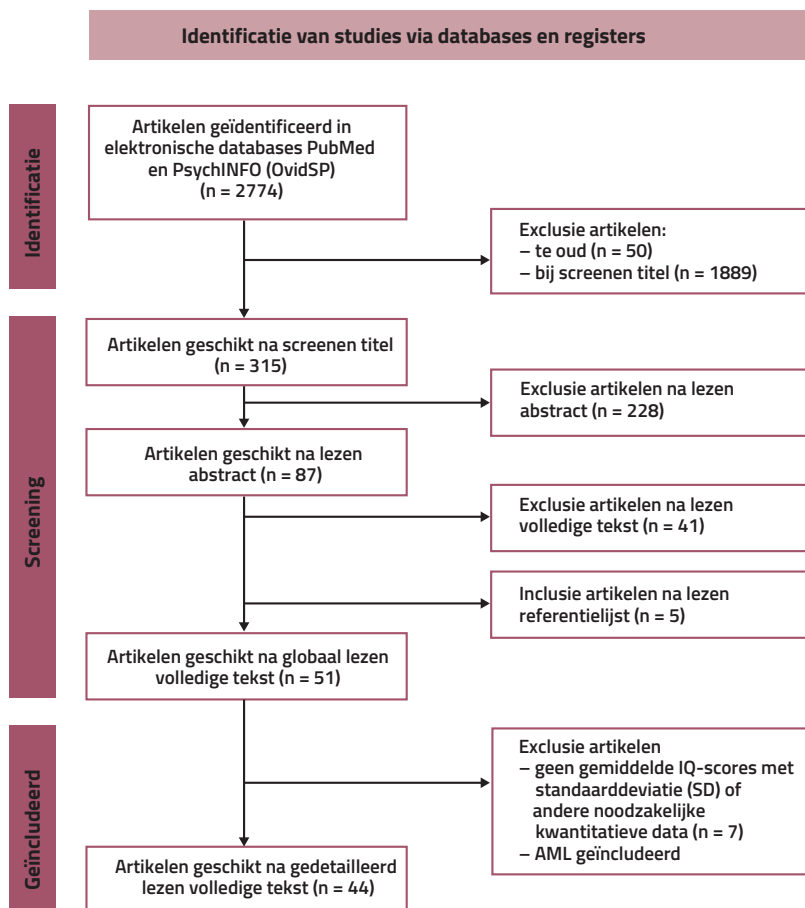
Meta-analyse

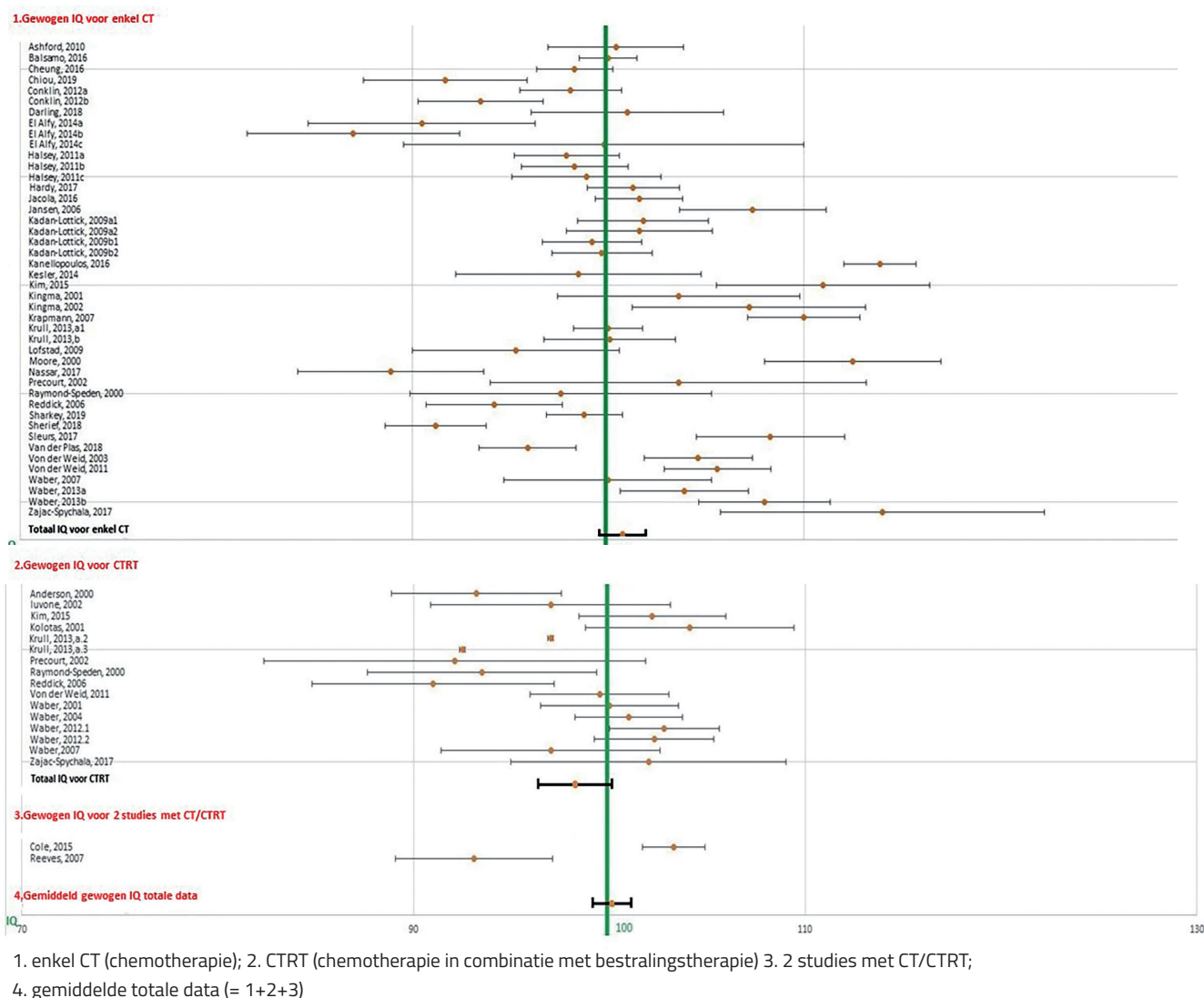
44 studies werden geïncludeerd in de totale meta-analyse, met in totaal 5059 patiënten. De gemiddelde gewogen intelligentie voor ALL-patiënten die CT of CTRT kregen, was 100,1 (95%-BI: 99,1-101,0). Dit betrouwbaarheidsinterval omvatte de normatieve IQ-score van 100. De heterogeniteit was hoog ($I^2 = 91,9\%$). In twee van de geïncludeerde onderzoeken maakte men geen onderscheid tussen patiënten die enkel CT kregen of

CTRT (Reeves e.a. 2007; Cole e.a. 2015) en werden alleen opgenomen in de totale analyse. Voor patiënten die enkel CT kregen, toonde de meta-analyse van 36 relevante onderzoeken (Moore e.a. 2000; Raymond-Speden e.a. 2000; Kingma e.a. 2001, 2002; von der Weid & Swiss Pediatric Oncology Group 2001; Précourt e.a. 2002; von der Weid e.a. 2003; Jansen e.a. 2006; Reddick e.a. 2006; Krappmann e.a. 2007; Waber e.a. 2007, 2013, Kadan-Lottick e.a. 2009a, b; Lofstad e.a. 2009; Ashford e.a. 2010; Halsey e.a. 2011; Conklin e.a. 2012; Krull e.a. 2013a, b; Elalfy e.a. 2014; Kesler e.a. 2014; Kim e.a. 2015; Balsamo e.a. 2016; Cheung e.a. 2016; Jacola e.a. 2016; Kanellopoulos e.a. 2016; Hardy e.a. 2017; Nassar e.a. 2017; Sleurs e.a. 2017; Zająć-Spychała e.a. 2017; Darling e.a. 2018; Sherief e.a. 2018; van der Plas e.a. 2018; Chiou e.a. 2019; Sharkey e.a. 2019) een gewogen gemiddelde intelligentie van 100,7 (95%-BI: 99,5-101,9) bij 3642 patiënten. Binnen deze subanalyse bleef de heterogeniteit ($I^2 = 92,4\%$) hoog.

De forestplot van CTRT-behandeling (14 studies) (Anderson e.a. 2000; Raymond-Speden e.a. 2000; Kolotas e.a. 2001; von der Weid & Swiss Pediatric Oncology Group 2001; Waber e.a. 2001, 2004, 2007, 2012; Iuvone e.a. 2002; Précourt e.a. 2002; Reddick e.a. 2006, Krull e.a. 2013a; Kim e.a. 2015; Zająć-Spychała e.a. 2017) toonde een

Figuur 1. Studietoetsselectie: flowdiagram (PRISMA)



Figuur 2. Forestplot meta-analyse voor gewogen IQ

gewogen gemiddelde IQ-score van 98,2 (95%-BI: 96,3-100,3) bij 993 patiënten. Ook hier was de heterogeniteit hoog ($I^2 = 80,3\%$). De gepoolde schatting toonde aan dat ALL die werd behandeld met alleen CT-protocollen numeriek hogere IQ's hadden dan degenen die CTRT-behandelingen kregen. Zoals echter blijkt uit de overlappende betrouwbaarheidsintervallen, was dit verschil niet statistisch significant. In **figuur 2** worden de verschillende forestplots weergegeven.

Moderatoren

Geslacht

Er kon geen verband worden aangetoond tussen geslacht en het gerapporteerde gemiddelde gewogen IQ na behandeling ($B = -0,10$; 95%-BI: $-0,23-0,02$; $p = 0,11$). Resultaten van analyses voor enkel CT- en CTRT-datasets afzonderlijk waren evenmin significant.

Leeftijd

De gemiddelde leeftijd bij het stellen van diagnose was niet geassocieerd met het gemiddelde IQ na behandeling in de gecombineerde CT- en CTRT-set ($B = 0,19$; 95%-BI: $-0,45-0,84$; $p = 0,6$), noch in de CT- en CTRT-datasets afzonderlijk. De leeftijd bij het testen vertoonde tevens geen associatie. Er was geen verband tussen de leeftijd bij het testen en het gemiddelde IQ in de gecombineerde dataset ($B = 0,27$; 95%-BI: $-0,16-0,71$; $p = 0,22$), noch in de subgroepen.

Publicatiebias

Visuele inspectie van de funnelplot voor alle studies toonde geen duidelijke asymmetrie. Bovendien was de regressietest van Egger niet significant voor de gecombineerde dataset ($p = 0,7$), noch voor CT-sets ($p = 0,8$) en CTRT-sets ($p = 0,8$), wat aangeeft dat er geen publicatiebias aanwezig leek te zijn.

DISCUSSIE

In deze meta-analyse onderzochten wij de intelligentie van kinderen en adolescenten na behandeling voor ALL met enkel CT- of CTRT-behandelingsprotocollen. Op basis van 44 ALL-studies vonden we een gewogen gemiddeld IQ van 100,1 (95%-BI: 99,1-110,0) na behandeling. In subanalyses vonden we een relatief vergelijkbare gewogen gemiddelde intelligentie voor CT (M = 100,7; 95%-BI: 99,5-101,9) en voor CTRT-behandeling (M = 98,2; 95%-BI: 96,3-100,3). Heterogeniteit bleef hoog, zelfs in de subanalyses. Ten slotte konden metaregressies geen voorspellers van cognitief functioneren identificeren na ALL-behandeling.

Vergelijking met eerdere meta-analyses

Voor beide behandelingsopties verschilden kinderen en adolescenten die voor ALL waren behandeld cognitief niet significant van de normatieve controle (verzameld tijdens de ontwikkeling van een intelligentietest). Deze bevindingen weerspiegelen de bevindingen van eerdere meta-analyses waarbij men gebruikmaakte van normatieve controle (Pierson e.a. 2016), maar staan in contrast met drie meta-analyses gebaseerd op een kleinere groep studies met controlegroepen (Peterson e.a. 2008; Iyer e.a. 2015; Mavrea e.a. 2021).

In hun recente meta-analyse includeerden Mavrea e.a. studies met enkel controlegroepen en zij toonden klinisch significante negatieve verschillen in de cognitieve functies bij kinderen en adolescenten die ALL overleefden in remissie ten opzichte van deze controlegroepen. Gelinkt hieraan is dat normatieve IQ-scores tevens individuen met leer- en ontwikkelingsproblematiek omvatten. Het gebruik van een normatieve controlegroep zoals in onze meta-analyse heeft als belangrijk nadeel dat men in de meeste klinische studies kinderen met een pre-existente ontwikkelingsproblematiek excludeert, terwijl dezen wel deel uitmaken van de normatieve controlegroep.

Exclusie en selectie

In onze meta-analyse werden in 30 studies patiënten met een voorgeschiedenis van neurologische ontwikkelingsstoornissen geëxcludeerd. Deze ontwikkelingsstoornissen werden echter niet altijd gedefinieerd, slechts in 1 artikel excludeerde men expliciet verstandelijke beperking. Door de exclusie van ontwikkelingsstoornissen in de klinische groep is het mogelijk dat in deze groep het gemiddelde IQ vóór behandeling een hoger IQ had dan het gemiddelde normatieve IQ. Het feit dat deze klinische groep nu niet afwijkt van de normatieve controlegroep sluit niet uit dat ze toch niet mogelijk cognitief hebben ingeleverd.

Echter, ook selectie-effecten kunnen een rol spelen waarbij bijvoorbeeld kinderen met een hogere sociaaleconomische status relatief oververtegenwoordigd zijn in studies. Door selectie-effecten hebben controlegroepen over het algemeen hogere gemiddelde IQ-scores

dan normatieve controlegroepen. Er kunnen echter vergelijkbare effecten optreden in de behandelde groepen. Zo zijn er studies die laten zien dat kinderen met een hogere sociaaleconomische achtergrond een betere kans hebben om de ziekte te overleven (Petridou e.a. 2015). In een belangrijk deel van de in deze meta-analyses geïnccludeerde studies matchte men hun controlegroepen helaas niet aan de actief behandelde groep voor sociaaleconomische status.

Een mogelijke oplossing om deze discrepantie op te helderen zou zijn om het IQ vóór en na de behandeling te bestuderen. Hoewel zelfs in een dergelijke onderzoeksopzet een verschil in IQ-scores vóór en na behandeling waarschijnlijk niet enkel te wijten is aan de effecten van de behandeling, maar ook aan langdurig schoolverzuim en de effecten van een ernstige, langdurige ziekteperiode.

CT versus CTRT

Het weglaten van craniale radiotherapie uit de huidige ALL-behandelingsregimes met standaardrisico heeft CT tot de gouden standaard gemaakt. De gepubliceerde literatuur meldt echter discrepanties over de impact van CT op de neurocognitieve gevolgen. Van de 36 studies naar het effect van enkel CT, rapporteerde men in slechts 15 studies van onze systematische review een significant verschil met het normatieve IQ. 2 aanvullende studies (Montour-Proulx e.a. 2005; Harila e.a. 2009), die vanwege onvoldoende gegevens niet in onze meta-analyse waren opgenomen, vertoonden ook een negatief effect op IQ. De meeste onderzoeken (n = 21) lieten echter geen significant effect zien na behandeling met enkel CT op de cognitieve uitkomst.

Voor CTRT probeert men in hedendaagse behandelprotocollen het schadelijke effect van bestraling op de neurocognitie te verminderen door gebruik te maken van stralingsdosimetrie (Raymond-Speden e.a. 2000). Sommige studies (Waber e.a. 2004, 2007, 2012, 2013) laten zien dat lagere bestralingsdoses bij 12 Gy en 18 Gy bijna geen neurocognitieve achteruitgang geven. Maar 1 studie (Zajac-Spychała e.a. 2017) toonde aan dat 12 Gy nog steeds een negatief cognitief effect had. In 13 van de 18 studies schatte men dat de combinatie van bestraling met chemotherapie een significante invloed had op de cognitie, terwijl men in 5 andere studies geen effect vond. Het gewogen gemiddelde IQ in de CTRT-groep was numeriek lager dan in de groep met enkel CT, hoewel dit verschil niet statistisch significant was, zoals blijkt uit overlappende betrouwbaarheidsintervallen rond de gemiddelden.

Heterogeniteit

Alle meta-analyses hadden een hoge mate van heterogeniteit. Dit kan worden verklaard door het bestaan van diverse chemotherapieregimes die variëren in agentia, doses, infusiesnelheden, wijze van toediening (intrathecaal of systemisch) en timing van de therapie.

Zo rapporteerden Waber e.a. (2000) dat dexamethason

neurocognitief een schadelijker effect heeft dan prednison. Van dexamethason is aangetoond dat het een betere CZS-penetratie, hogere cytotoxiciteit en een langere halfwaardetijd heeft dan prednison (Inaba & Pui 2010). Ook hebben sommige onderzoeken aangetoond dat het gebruik van hogere doses methotrexaat een negatiever effect zou kunnen hebben (Iuvone e.a. 2002; Sherief e.a. 2018). Dit effect kon echter niet bevestigd worden door verschillende andere studies (Spiegler e.a. 2006; Halsey e.a. 2011; Elalfy e.a. 2014; Hardy e.a. 2017; Sleurs e.a. 2017).

Helaas rapporteren weinig auteurs details over hun behandelingsprotocollen, waardoor een verdere stratificatie van de huidige meta-analyse om de impact van de verschillende behandelingsregimes te onderzoeken, niet mogelijk is.

Effect leeftijd en geslacht

We keken naar de effecten van geslacht en leeftijd op de relatie tussen behandeling en IQ. Sommige studies (Iuvone e.a. 2002; von der Weid e.a. 2003; Krappmann e.a. 2007; Krull e.a. 2013a; Sherief e.a. 2018) toonden aan dat vrouwen een significant grotere kwetsbaarheid hebben voor latere cognitieve effecten. Theoretisch zouden geslachtsverschillen in hersenrijping de differentiële gevoeligheid van meisjes voor neurotoxische behandelingen kunnen verklaren (Krappmann e.a. 2007). In onze meta-analyse konden we niet aantonen dat geslacht een significante moderator was. Dit is in lijn met de meerderheid van de klinische onderzoeken.

Analyse van de impact van leeftijd bij diagnose of leeftijd bij behandeling leverde uiteenlopende resultaten op. Onze meta-analyse had een bereik van 2,1 (SD 3,0) tot 10,8 (SD 2,7) jaar. De leeftijd bij het testen varieerde van 5,1 (SD 1,1) tot 28,4 jaar (SD 7,2). Sommige onderzoeken (von der Weid e.a. 2003; Krappmann e.a. 2007; Conklin e.a. 2012; Krull e.a. 2013a; Sleurs e.a. 2017; Sherief e.a. 2018) gaven aan dat een jongere leeftijd bij diagnose mogelijk verband houdt met een lager IQ na behandeling. Er wordt verondersteld dat de zich ontwikkelende hersenen op jongere leeftijd kwetsbaarder zijn voor beschadiging, vanwege de hogere metabole activiteit en lagere stabiliteit van de nieuw gesynthetiseerde myeline (Sherief e.a. 2018).

In overeenstemming met de meeste onderzoeken (Raymond-Speden e.a. 2000; Kingma e.a. 2001; Kolotas e.a. 2001; von der Weid & Swiss Pediatric Oncology Group 2001; Iuvone e.a. 2002; Montour-Proulx e.a. 2005; Reddick e.a. 2006; Kadan-Lottick e.a. 2009b; Halsey e.a. 2011; Waber e.a. 2013; Elalfy e.a. 2014; Kalafatçilar e.a. 2014; Balsamo e.a. 2016; Kanellopoulos e.a. 2016; Hardy e.a. 2017; van der Plas e.a. 2018) konden wij echter geen verband aantonen tussen de leeftijd bij diagnose of de leeftijd bij behandeling en het gemiddelde IQ.

Sterke punten en beperkingen

Wij onderzochten uitgebreid de bestaande literatuur en analyseerden enkel recente studies vanaf 2000, wat

het gebruik van modernere chemotherapieprotocollen impliceert. Verder hebben we getracht mogelijke risicofactoren te vinden die van invloed kunnen zijn op de intelligentie van ALL overlevenden.

Onze meta-analyse heeft verschillende beperkingen. Het vergelijken met normatieve populatienormen heeft nadelen en de resultaten kunnen vertekend zijn door selectie-effecten.

We konden de meeste van onze meta-regressies alleen uitvoeren op een relatief kleine subset van onderzoeken, waardoor de beschikbare power om verschillen te detecteren werd beperkt. Er is ook sprake van een relatief beperkte bereik van mediatorgegevens, bijvoorbeeld de meeste studies hebben relatief evenwichtige geslachtsgroepen, wat waarschijnlijk de kracht van de mediatoranalyses heeft beïnvloed.

CONCLUSIE

In onze meta-analyse vonden we geen duidelijke cognitieve gevolgen bij kinderen met ALL die werden behandeld met enkel CT of CTRT en lagen IQ-scores binnen de waarden van een normatieve controlegroep. Door mogelijke selectie-effecten valt echter niet uit te sluiten dat behandelde kinderen toch cognitief enigszins hebben ingeleverd ten opzichte van hun premorbid functioneren. Dat maakt dat in de klinische praktijk langdurige follow-up van de neurocognitieve ontwikkeling belangrijk kan zijn om mogelijke (latere) cognitieve effecten vroegtijdig te detecteren. Vroegtijdige interventie kan zorgen voor aanpassingen in het schooltraject en het psychologisch welzijn van deze kinderen verbeteren, wat respectievelijk leidt tot een betere levenskwaliteit. Toekomstig onderzoek moet gericht zijn op prospectieve studies met meerdere meetmomenten bij nieuw gediagnosticeerde kinderen met leukemie vóór de behandeling begint, om cognitieve resultaten vóór en na behandeling te vergelijken. We adviseren eveneens om de gebruikte behandelingsprotocollen nauwkeurig te beschrijven. Daarnaast bevelen we aan om gebruik te maken van controlegroepen die op leeftijd, geslacht en sociaaleconomische achtergrond zijn afgestemd.

👉 De complete literatuurlijst van dit onderzoek is op te vragen bij de auteurs.

LITERATUUR

- Ajithkumar T, Price S, Horan G, e.a. Prevention of radiotherapy-induced neurocognitive dysfunction in survivors of paediatric brain tumours: the potential role of modern imaging and radiotherapy techniques. *Lancet Oncol* 2017; 18: e91-100.
- Campbell LK, Scaduto M, Sharp W, e.a. A meta-analysis of the neurocognitive sequelae of treatment for childhood acute lymphocytic leukemia. *Pediatr Blood Cancer* 2007; 49: 65-73.
- Conklin HM, Ashford JM, Clark KN, e.a. Long-term efficacy of computerized cognitive training among survivors of childhood cancer: A single-blind randomized controlled trial. *J Pediatr Psychol* 2017; 42: 220-31.

- Harila MJ, Winqvist S, Lanning M, e.a. Progressive neurocognitive impairment in young adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer* 2009; 53: 156-61.
- Inaba H, Pui CH. Glucocorticoid use in acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet Oncol* 2010; 11: 1096-106.
- Iyer NS, Balsamo LM, Bracken MB, e.a. Chemotherapy-only treatment effects on long-term neurocognitive functioning in childhood ALL survivors: A review and meta-analysis. *Blood* 2015; 126: 346-53.
- Janzen LA, Spiegler BJ. Neurodevelopmental sequelae of pediatric acute lymphoblastic leukemia and ITS treatment. *Dev Disabil Res Rev* 2008; 14: 185-95.
- Kalafatçılar AI, Tüfekçi Ö, Ören H, e.a. Assessment of neuropsychological late effects in survivors of childhood leukemia. *Pediatr Hematol Oncol* 2014; 31: 181-93.
- Kliegman RM, Stanton BF, St Geme III J, e.a. *Nelson textbook of pediatrics*. 20ste ed. Philadelphia: Elsevier; 2016.
- Mathé G, Hayat M, Schwarzenberg L, e.a. Acute lymphoblastic leukaemia treated with a combination of prednisone, vincristine, and rubidomycin. Value of pathogen-free rooms. *Lancet* 1967; 2: 380-2.
- Mavrea K, Efthymiou V, Katsibardi K, e.a. Cognitive function of children and adolescent survivors of acute lymphoblastic leukemia: A meta-analysis. *Oncol Lett*. 2021; 21: 262.
- Montour-Proulx I, Kuehn SM, Keene D, e.a. Cognitive changes in children treated for acute lymphoblastic leukemia with chemotherapy only according to the Pediatric Oncology Group 9605 protocol. *J Child Neurol* 2005; 20: 129-33.
- Padovani L, André N, Constine LS, e.a. Neurocognitive function after radiotherapy for paediatric brain tumours. *Nat Rev Neurol* 2012; 8: 578-88.
- Peterson CC, Johnson CE, Ramirez LY, e.a. A meta-analysis of the neuropsychological sequelae of chemotherapy-only treatment for pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer* 2008; 51: 99-104.
- Petridou ET, Sergentanis TN, Perlepe C, e.a. Socioeconomic disparities in survival from childhood leukemia in the United States and globally: A meta-analysis. *Ann Oncol* 2015; 26: 589-97.
- Pierson C, Waite E, Pykkonen B. A meta-analysis of the neuropsychological effects of chemotherapy in the treatment of childhood cancer. *Pediatr Blood Cancer* 2016; 63: 1998-2003.
- Pulte D, Gondos A, Brenner H. Trends in 5- and 10-year survival after diagnosis with childhood hematologic malignancies in the United States, 1990-2004. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100: 1301-9.
- Spiegler BJ, Kennedy K, Maze R, e.a. Comparison of long-term neurocognitive outcomes in young children with acute lymphoblastic leukemia treated with cranial radiation or high-dose or very high-dose intravenous methotrexate. *J Clin Oncol* 2006; 24: 3858-64.
- Steliarova-Foucher E, Colombet M, Ries LAG, e.a. International incidence of childhood cancer, 2001-10: a population-based registry study. *Lancet Oncol* 2017; 18: 719-31.
- Ullrich NJ, Embry L. Neurocognitive dysfunction in survivors of childhood brain tumors. *Semin Pediatr Neurol* 2012; 19: 35-42.
- Waber D, Carpentieri S, Klar N, e.a. Cognitive sequelae in children treated for acute lymphoblastic leukemia with dexamethasone or prednisone. *J Pediatr Hematol Oncol* 2000; 22: 206-13.
- Wan X, Wang W, Liu J, e.a. Estimating the sample mean and standard deviation from the sample size, median, range and/or interquartile range. *BMC Med Res Methodol* 2014; 14: 135.

SUMMARY

Meta-analysis: effect of chemotherapy on intelligence of children treated for leukemia

S.C. Cao, J.S. Legerstee, M. van Bellinghen, M. Danckaerts, B. Dierckx

- Background** Leukemia is the most common pediatric malignancy. Acute lymphoblastic leukemia (ALL) is the most commonly observed subtype.
- Aim** To assess cognitive functioning in children and adolescents with ALL post-treatment: chemotherapy-only (CT-only) or in combination with radiation therapy (CTRT).
- Methods** We searched in PubMed and PsycINFO (OvidSP). Relevant data were analyzed using statistical program Comprehensive Meta-Analysis (version 2).
- Results** 44 studies were included in the overall meta-analysis with a total of 5059 patients. A weighted mean IQ of 100.1 (95% CI 99.1-101.0) was found overall after ALL treatment. In subanalyses, we found for CT-only a weighted mean IQ of 100.7 (95% CI: 99.5-101.9) and for CTRT-treatment a weighted mean IQ of 98.2 (95% CI: 96.3-100.3). There was no significant difference from the normative control (mean: 100.0; SD: 15).
- Conclusion** No significant cognitive sequelae were shown in childhood survivors of leukemia who were exposed to either CT-only or CTRT therapy. Prospective studies are needed with inclusion of pre- and post-treatment IQ measurements, ideally compared to age and socio-economic status matched control groups.