

Az emlőrák kemoterápiáját követő kognitív működési zavar, a „chemobrain”. Rövid áttekintés

NAGYKÁLNAI TAMÁS¹, LANDHERR LÁSZLÓ²

¹Budapest XV. ker. Egészségügyi Intézményei, Onkológia, ²Uzsoki Utcai Kórház, Fővárosi Onkoradiológiai Központ, Budapest

Levelezési cím:

Dr. Nagykálnai Tamás, Budapest, VI. Vörösmarty utca 31.
Tel.: 06-20-517-1586, nagykalnai.tamas@t-online.hu

Közlésre érkezett:

2017. július 14.

Elfogadva:

2017. szeptember 6.

A rákbetegséget túlélők száma folyamatosan növekszik az utóbbi évtizedekben, emiatt egyre jobban meg akarjuk érteni és megfelelően kezelni az onkológiai terápiák által okozott mellékhatásokat, melyek rombolják a beteg életminőségét. Az emlőrákos és egyéb daganatos betegek kezelése után fellépő kognitív zavar (a „chemobrain”) jól ismert mellékhatás. A rövid áttekintés igyekszik felhívni az egészségügyi dolgozók figyelmét a nem súlyos, de valós problémára. *Magy Onkol* 61:349–351, 2017

Kulcsszavak: emlőrák, kemoterápia, kognitív működési zavar, chemobrain

With the continually growing number of cancer survivors in the past decades there is an increased interest in understanding and treating the adverse events of cancer therapy, which damage the survivor's quality of life. Post-treatment cognitive impairment (chemobrain) is well known in women with breast cancer and other patients with malignancy. The goal of the current short review is to arouse the caregivers' attention to the not severe, but real problem.

*Nagykálnai T, Landherr L. The post-treatment cognitive impairment („chemobrain”) in breast cancer patients. Short review. *Magy Onkol* 61:349–351, 2017*

Keywords: breast cancer, chemotherapy, cognitive impairment, chemobrain

Már évtizedekkel ezelőtt megfigyelték, hogy egyes daganatos betegek szisztémás kemoterápiás kezelése után bizonyos idővel értelmi zavarok léphetnek fel (leginkább a memória és a koncentráció zavarai), melyek a kezelésekként hosszával (összdózisának emelkedésével) egyre súlyosbodnak. A kognitív képességek ilyen romlását találó elnevezéssel chemobrainnek vagy chemofognak nevezték el.

Pontosabb adatokat emlőrákos betegek kezelése után csak kb. két évtizede gyűjtöttek a kutatók, az elsők között a holland van Dam és munkatársai, akik 34 emlőrákos beteget „high dose” kemoterápiával, 36 beteget standard CMF kemoterápiával kezeltek (mindkét csoportot plusz tamoxifennel), és 34 asszony volt a kontroll. Két évvel az endokrin kezelések befejezése után végzett szigorú neurofiziológiai próbákkal igazolták, hogy a betegcsoportok előző sorrendjében 32%-ban, 17%-ban és 9%-ban romlottak a kognitív képességek (1).

Egy 2012-es metaanalízis szerint az emlőrákos betegek adjuváns kemoterápiás kezelése után akár 16–75%-ot is elérhet a kiesés, míg ugyanilyen életkorban az egészséges nőknél a kognitív képességek csökkenése mindössze 4–11%-ban várható (2). A régebbi vizsgálatok viszont erősen inhomogének voltak: számos metaanalízis nemcsak eltérő minőségű és dóziszú kemoterápia után, hanem különféle egyéb kezeléseket is (pl. interferon-alfa-kezelés esetén, vagy koponyabesugárzás, ill. hematopoetikus sejtek transzplantációja után, endokrin kezeléseket után stb.) vizsgálta a kérdést, ráadásul csak a vizsgálatok egy része tartalmazott emlőrákos betegeket is.

Jansen és mtsai 2005-ös metaanalízisében 16 vizsgálatból 9-ben voltak emlőrákos betegek, és a kezelt betegeknek a végrehajtó funkciók, az információk feldolgozásának sebessége, a verbális emlékezet, valamint a vizuális emlékezet szignifikáns gyengülése volt észlelhető (3). Az ausztrál Falletti és mtsai úgy találták, hogy 5 keresztmetszeti és 1 prospektív emlőrákos vizsgálatban a kemoterápiát kapó betegcsoportban egyformán romlottak a kognitív funkciók a kontrollcsoportéhoz képest (4). Hasonló eredményre jutott a kanadai Stewart és munkacsoportja is 300 fölötti emlőrákos beteget tartalmazó 7 tanulmány kiértékelése során: nyolc különféle kognitív jellemzőt vizsgálva minden jellemző enyhe vagy mérsékelt gyengülése volt megfigyelhető a kemoterápiával kezelt betegeknek (5). A legnagyobb zavarok a nyelvhasználatban és a rövid távú memóriában jelentkeztek. Megállapították, hogy az adjuváns kemoterápiával kezelt emlőrákos betegeknek a kognitív funkciók enyhe, de nem következmények nélküli gyengülése áll be.

Amennyiben csak e metaanalízisek eredményeit összegezzük, elmondható, hogy a kemoterápia a kognitív funkciók gyengülésével jár, de a vizsgálatok elég inhomogének egy végső következtetés levonásához. Jim és munkatársai már említett metaanalízisében ezért a rákkezelés és a kognitív funkciók összefüggéseinek kérdésével foglalkozó, 1937 és 2011 között megjelent összes tanulmányt analizálták, hogy végső következtetésekhez jussanak (2). Kiértékelésre csak azokat a betegeket találták alkalmasnak, akiknél objektív

neurofiziológiai adatok álltak rendelkezésre, másrészt csak azon betegeket vették be a vizsgálatba, akik legkevesebb 6 hónapja befejezték a standard dóziszú adjuváns kemoterápiájukat (az akut toxicitások kizárása céljából). Harmadszor statisztikai szignifikanciát kellett a tanulmánynak tartalmaznia a kemoterápiás minta és a kontrollcsoport között (utóbbiak vagy kemoterápiát nem kapott daganatos betegek voltak, vagy a betegek eredményei viszonyíthatóak voltak a kemoterápiás kezelés előtti saját státuszukhoz). Negyedszer: csak eredeti közleményeket fogadtak el, az áttekintő közleményeket, a kommentárokat, az esetközléseket és a metaanalíziseket kizárták.

Az elektronikus adatbázisokból 2751 (!) absztraktot emeltek ki, végül csak 17-et tartottak alkalmasnak metaanalízisre, melyek közül 4 longitudinálisan hasonlította össze a kemoterápiát kapó betegeket a kontrollokkal. Hat tanulmányban a kemoterápiát kapó daganatos betegeket a kemoterápiát nem kapó, egyedül lokális kezelésben részesülő (vagy endokrin kezelést kapó) daganatos betegekkel hasonlították össze, 3 vizsgálatban kemoterápiás betegeket hasonlítottak össze egészséges személyekkel, további négyben pedig vegyes összehasonlítás folyt. Végső következtetésként megállapították, hogy emlőrákosban a kemoterápia mind a 17 vizsgálatban rontotta a verbális képességeket a nem daganatos betegekhez képest, és szignifikánsan romlott a vizuális információk megtartásának képessége (a „visuospatial ability”), bár az eltérések csekélyek voltak. Nem változott a figyelem, az információfeldolgozás, a motoros beszéd, a verbális memória, de a vizuális memória sem. Tehát legalább 6 hónappal az emlőrákos kemoterápia után csekély, a vizuális és vizuospatialis képességek romlása következik be, viszont az egyéb kognitív képességek nagyjából változatlanok maradtak.

Selamat és mtsai 2014-ben leírták, hogy az USA-ban az 1960-as évektől 2011-ig 63%-ról 90%-ra emelkedett az emlőrákot túlélő betegek aránya, tehát egyre több betegen figyelhető meg az onkológiai kezelésekként okozott késői mellékhatások, többek között a chemobrain (6). Selamat tanulmányában kiemelte azt is, hogy az etiológia ismeretlen, bár a magas dóziszú kemoterápia toxicitása indokolná a kórképet. Egy másik 2014-es áttekintésben Moore és mtsai szerint a probléma méretére jellemző, hogy pl. az USA-ban 14,5 millió, daganatos betegségen átesett, gyógyult ember él, akiknél a „szokásos” fáradtságon, jellembeli változásokon, perifériás neuropátiás fájdalmakon kívül a chemobrain is életminőségi zavarokat okoz (7). A tanulmány szerint a kemoterápián kívüli tényezőket is figyelembe kell venni: pl. már magában az emlőrákban is kb. 20%-ban, míg vastagbél-tumorban a hasműtét 37%-ban is kognitív zavarokat okozhat, ami hererák műtétje után – még a kemoterápia megkezdése előtt – akár 40%-ot is elérhet. Maga az anesztézia is szerepet játszhat a probléma kialakulásában, különösen a kardiovaszkulárisan érintett, idősebb betegeken, valamint sok posztoperatív komplikáció esetén. A műtét utáni kognitív zavar leginkább a gyulladáshoz és immunválasz következménye, de szerepet kap a szorongás és a depresszió is. Egyes endokrin faktorok szintén befolyásolhatják a neuropszichológiai problémákra adott objektív válaszokat.

A kezdeti vizsgálatokban CMF adjuváns kezelést kaptak az emlőrákos betegek, melyek közül a metotrexát és az 5-FU átmegy a vér-likvor gáton, így közvetlen idegrendszeri hatásuk feltételezhető, melyet egyébként állatkísérletekkel is igazoltak [8]. A modernebb kemoterápiás regimenekben viszont már más vegyületek vannak, a chemobrain mégis kialakul, tehát nem egyedül bizonyos vegyületek a bűnösök, más mechanizmusoknak (genetikai predispozíció, változások a vér-agy gátban, DNS-változások telomerrövidüléssel stb.) is szerepelniük kell a probléma kialakulásában. Ganz és mtsai vizsgálatai szerint az emlőrák adjuváns kemoterápiája és sugárkezelés során jelentősen emelkedik a szolubilis proinflammatorikus citokin, az sTNF-RII, mely aztán a következő 12 hónapban fokozatosan csökken, és amint a szintek normalizálódnak, normalizálódik a képileg igazolható agyi anyagcsere is [9]. Ugyancsak Ganz munkacsoportja a nyelvhasználat és a kommunikáció romlását figyelték meg adjuváns endokrin kezelése során is [10]. Állati modellekben a doxorubicin adagolása reaktív oxigén-szabadgyökök képződését váltja ki, melyek átjutva a vér-agy gáton az agyban proinflammatorikus citokinek termelődését stimulálják, melyek befolyásolják az agyműködést [11].

Hipotetikusan rendszeresen felmerülnek a vaszkuláris sérülés, az oxidatív károsodás, a gyulladás, a neuronokra kifejtett közvetlen hatás, az autoimmun hatások, a kemoterápia okozta anémia, valamint az apolipoprotein E ϵ 4 (APOE ϵ 4) mechanizmusok, de okolhatók az alacsony hormonszintek, illetve az onkológiai endokrin kezelések is (tamoxifen, aromatázgátlók). Ráadásul a rák diagnózisával való találkozás már önmagában is megrázó tényező, de később szerepet kaphat a fáradtság, az álmatlanság, a fájdalom, a depresszió is [12].

A perifériás citokinek felszabadulásával járó chemobrain kialakulására legújabbán Wang munkacsoportja adott magya-

rázatot [13]. Elképzelésük szerint talán úgy zajlik a folyamat, hogy a kemoterápia beadása után egy biológiai kaszkád indul be, mely a citokinkörnyezet rövid életű változásaiban nyilvánul meg, ami végül tartós epigenetikai eltéréseket vált ki. Ezek az epigenetikai változások különféle génextpressziós eltérésekhez vezetnek, változnak az anyagcsere-aktivitások, de változik a kognitív működésekért felelős idegi transzmisszió is.

A korszerű neurológiai képpalkotó eljárások birtokában sok próbálkozás folyt a chemobrain-szindróma struktúrális, ill. funkcionális ábrázolására is. Ezek részletezése a képpalkotó szakemberek feladata, de számunkra röviden a következőkben határozható meg: daganatos betegekben – a kontrollokhoz képest – már a kemoterápia előtt kiterjedten csökken a fehérállomány és emelkedik a frontoparietális figyelmi hálózat aktivitása [14]. A kemoterápia után már korán csökken a szürke- és a fehérállomány, és a frontális régiók fokozott aktivitása visszaesik. A szürke- és fehérállomány volumenének hosszasan fennmaradó csökkenése, valamint a frontális cortex túl alacsony aktivitása viszont csak egyes kemoterápiát kapott betegeknél figyelhető meg.

Catherine Bender 2014-ben egy rövid tanulmányban feltette a kérdést: mit lehet chemobrain esetén tenni [15]? Elég kevés beavatkozást kíséreltek meg eddig, de a betegek felvilágosítása, kognitív viselkedési terápiák, tréningek, fizikai gyakorlatok csökkenthetik a zavarokat. Egyes pszichostimulánsok (modafinil, metilfenidát), a ginkgo biloba, az eritropoetin próbálkozások nem sok sikerrel jártak. Megállapítható, hogy egyelőre nem ismeretes a kemoterápiával összefüggő kognitív működési zavarok standard kezelési módszere [7]. A Moore közleményéhez írt kommentárban Patel és mtsai kijelentették, hogy ideje lenne kialakítani a probléma széles körű felméréséhez szükséges nemzetközi guideline-okat, és természetesen részletesen kellene kutatni a kezelési lehetőségeket is [16].

IRODALOM

- van Dam FS, Schagen SB, Muller MJ, et al. Impairment of cognitive function in women receiving adjuvant treatment for high-risk breast cancer: high-dose versus standard-dose chemotherapy. *J Natl Cancer Inst* 90:210–218, 1998
- Jim HSL, Phillips KM, Chait S, et al. Meta-analysis of cognitive functioning in breast cancer survivors previously treated with standard-dose chemotherapy. *J Clin Oncol* 30:3578–3587, 2012
- Jansen CE, Miaskowski C, Dodd M, et al. A metaanalysis of studies of the effect of cancer chemotherapy on various domains of cognitive function. *Cancer* 104:2222–2233, 2005
- Falletti MG, Sanfilippo A, Maruff P, et al. The nature and severity of cognitive impairment associated with adjuvant chemotherapy in women with breast cancer: A meta-analysis of the current literature. *Brain Cogn* 59:60–70, 2005
- Stewart A, Bielajew C, Collins B, et al. A meta-analysis of the neuropsychological effects of adjuvant chemotherapy treatment in women treated for breast cancer. *Clin Neuropsychol* 20:76–89, 2006
- Selamat MH, Loh SY, Mackenzie L, Vardy J. Chemobrain experienced by breast cancer survivors: a meta-ethnography study investigating research and care implications. *PLOS One* 9:e108002, 2014
- Moore HC. An overview of chemotherapy-related cognitive dysfunction, or 'chemobrain'. *Oncology (Williston Park)* 28:797–804, 2014
- Ganz PA. Cancer treatment and cognitive function: chemotherapy is not the only culprit. *Oncology (Williston Park)* 28:804–806, 2014

- Ganz PA, Bower JE, Kwan L, et al. Does tumor necrosis factor- α (TNF- α) play a role in post-chemotherapy cerebral dysfunction? *Brain Behav Immun* 30(Suppl):S99–S108, 2013
- Ganz PA, Petersen L, Castellon SA, et al. Cognitive function after the initiation of adjuvant endocrine therapy in early-stage breast cancer: an observational cohort study. *J Clin Oncol* 32:3559–3567, 2014
- Joshi G, Sultana R, Tangpong J, et al. Free radical mediated oxidative stress and toxic side effects in brain induced by the anti cancer drug adriamycin: insight into chemobrain. *Free Radical Res* 39:1147–1154, 2005
- Asher A. Cognitive dysfunction among cancer survivors. *Am J Phys Med Rehabil* 90(5 suppl 1):S16–S26, 2011
- Wang XM, Walitt B, Saligan L, et al. Chemobrain: A critical review and causal hypothesis of link between cytokines and epigenetic reprogramming associated with chemotherapy. *Cytokine* 72:86–96, 2015
- Simó M, Rifá-Ros X, Rodríguez-Fornells A, Bruna J. Chemobrain: a systematic review of structural and functional neuroimaging studies. *Neurosci Biobehav Rev* 37:1311–1321, 2013
- Bender CM, Merriman JD. Cancer and treatment-related cognitive changes: what can we do now? What lies ahead? *Oncology (Williston Park)* 28:806–808, 2014
- Patel SK, Hurria A, Mandelblatt JS. Chemobrain: is it time to initiate guidelines for assessment and management? *Oncology (Williston Park)* 28:809–810, 2014