„Chemobrain”: Kemoterápiával összefüggő neurokognitív zavar

Szekeres Tamás[1], Dank Magdolna[1], Szentmártoni Gyöngyvér[1], Virág Márta[2]

[1] *Semmelweis Egyetem, Belgyógyászati és Onkológiai Klinika, Onkológiai Profil, Budapest*

[2] *Semmelweis Egyetem, Neurointervenciós és Idegsebészeti Klinika, Funkcionális Idegsebészeti Osztály, Budapest*

A legújabb kemoterápiás kezelések jelentős mértékben javíthatják a rákbetegek hosszú távú túlélési esélyeit, ugyanakkor hosszútávú toxicitással is járhatnak, ideértve a kognitív funkciócsökkenés lehetőségét is. Számos tényező játszhat szerepet a rákbetegeknél jelentkező kognitív zavarok kialakulásában. A kemoterápiával összefüggő kognitív funkciócsökkenéssel járó tünetegyüttes, vagy nemzetközi szakirodalomban használt chemobrain, gyakran aluldiagnosztizált, noha az egyik vezető mentális egészségügyi problémát jelenti a rosszindulatú daganatos megbetegedésekkel küzdő pácienseknél. Felismerése és megfelelő kezelése kiemelt jelentőségű, hiszen a daganatos megbetegedéssel küzdők körében a kemoterápiával összefüggő neurokognitív zavar jelentősen rontja az életminőséget. Nem szisztematikus (narratív) összefoglaló tanulmányunkban röviden áttekintjük a kemoterápiával összefüggő neurokognitív zavar klinikai képét és differenciáldiagnosztikáját, továbbá a szűrés és a kezelés legfőbb szempontjait. A tüneti kép jellegzetességei és a kórkép specifikus lefolyása számos módszertani kérdést vet fel, melyek további empirikus vizsgálatok tárgyát képezhetik.

(Neuropsychopharmacol Hung 2025; 27(2): 106–114)

Kulcsszavak: chemobrain, neurokognitív zavar, kemoterápia, daganatos megbetegedés, mentális egészségügy

BEVEZETÉS

Világviszonylatban a rosszindulatú daganatos megbetegedések gyakorisága jelentős (GLOBOCAN, 2020). Hazai adatokat tekintve a magyar lakosság körében a rosszindulatú daganatos megbetegedések élettartam prevalenciája férfiaknál 56,9%, míg nők körében 51,9%, nőknél az emlő, míg férfiak esetében a prosztatarák incidenciájának emelkedése várható 2030-ig (Menyhárt et al., 2018). Nők esetében az emlőrák előfordulásának emelkedése az utóbbi években változó trendeket mutat. Az 50-90+ éves korosztályban az emlőrák előfordulása 12%-kal csökkent, ugyanakkor az 50 év alatti, fiatalabb generációban 30%-kal megnőtt. Emellett a covid pandémia első hulláma alatt az elhalálozás ugyan 6%-kal megnőtt a betegcsoportban, de a daganatos megbetegedésből következő elhalálozás aránya nem változott (Kiss et al., 2023). A legfrissebb adatok tehát ismételten rávilágítanak a szűrés fontosságára, valamint arra, hogy a korábban protokoll szerint meghatározott szűrési életkort fontos lenne kiterjeszteni fiatalabb életkorra is.

Bizonyított, hogy a daganatos betegek lelkiállapota meghatározza az életminőségüket és a kezelésekkel való együttműködésüket, ami egyértelműen kihat a túlélési mutatókra is (Berry et al., 2015). Az onkológiai megbetegedésekkel gyakran társul fáradtság, alvászavar, fájdalom, a testkép megváltozása, a kezelések megértésének nehézsége, a kiszolgáltatottság érzése, a jövő miatti aggodalom, anyagi nehézségek, vagy a problémamegoldás és az érzelemszabályozás nehézségei (Mehnert et al., 2017). Emellett számos klinikai tapasztalat szól a kezelések során észlelt enyhe -és reverzibilis kognitív zavar életminőségre gyakorolt hatásáról is, ugyanakkor a kemoterápiás kezeléssel összefüggésben megjelenő kognitív tünetek jelenségének tisztázása, a pontos diagnosztikai eljárások, illetve a célzott intervenciós lehetőségek áttekintése továbbra is alulreprezentált a szakirodalomban.

A legújabb kemo- és célzott terápiák jelentős mértékben javíthatják a rákbetegek hosszú távú túlélési esélyeit, ugyanakkor hosszú távú toxicitással is járhatnak, ideértve a kognitív funkciócsökkenés lehetőségét is. Habár számos tényező játszhat szerepet a rákbetegeknél jelentkező kognitív zavarok kialakulásában, egyre több bizonyíték utal arra, hogy a kemoterápia összefüggést mutat mind a szubjektíven megélt, mind pedig az objektivizálható kognitív változásokkal. Az eddigi klinikai tapasztalatok alapján úgy tűnik, hogy ezek a hatások rövid távon a legkiemelkedőbbek, de több esetben várható javulás az idő előrehaladtával.

A „chemobrain” gyakran alkalmazott terminológia a kemoterápiával összefüggő kognitív funkciócsökkenéssel járó tünetegyüttesre vonatkozóan, amely magában foglalja a kezelést követő kognitív funkciók szubjektív és objektív nehézségeit is. Egy nagyszabású nemzetközi vizsgálatban (Bellizzi et al., 2012) a rák túlélőinek kb. 14%-a jelzett memóriaproblémákat, szemben a korábbi rákdiagnózis nélküli résztvevők 8%-ával. Ez körülbelül 40%-os növekedést jelent a kognitív problémákról beszámoló rákos túlélők valószínűségében. Továbbá, objektív kognitív tesztekkel mért kognitív funkciókat vizsgáló tanulmányok is azt találták, hogy a kemoterápiás kezelésben részesült személyeknél nagyobb valószínűséggel jelentkezik kognitív károsodás. Egy másik, emlőrák-túlélőket vizsgáló kutatás alapján azoknál, akik átlagosan 20 évvel korábban ciklofoszfamid, metotrexát és fluorouracil (CMF) adjuváns kemoterápiás kezelést kaptak, az illesztett kontrollcsoporthoz képest kognitív részképesség zavarokat figyeltek meg (Koppelmans et al., 2012).

Ahogy egyre több rákbeteg él túl hosszú távon a kezdeti kezelést követően, növekszik az igény a rákkezelés hosszú távú mellékhatásainak megértésére, kezelésére és megelőzésére. Ugyanakkor továbbra is hiányoznak a kemoterápiával összefüggő kognitív diszfunkciók felmérésére és kezelésére vonatkozó nemzetközi és hazai irányelvek.

A KEMOTERÁPIÁN KÍVÜLI KOGNITÍV FUNKCIÓKAT BEFOLYÁSOLÓ TÉNYEZŐK

A keresztmetszeti vizsgálatok, amelyek csak a kemoterápia befejezését követő kognitív teljesítményt vizsgálják, nem veszik figyelembe a daganatos betegség diagnózisára adott lelki reakciók és a biológiai kezelés egyéb potenciális hatásait, valamint a rákbetegek és nem rákbetegek közötti kiindulási különbségeket (mint pl. az eltérő szocioökonómiai státuszt, illetve az eltérő intellektuális képességeket). Az említett korlátok kiküszöbölése érdekében már több olyan kutatás is megvalósult, amelyekben kiindulópontként neuropszichológiai felmérést végeztek a szisztémás kezelésen átesett, valamint a hasonló betegséggel, de szisztémás kezelés nélkül kezelt rákbetegek esetében, egy harmadik, egészséges kontrollcsoportot is bevonva. Néhány vizsgálatban rákbetegeknél, akik már megkapták a diagnózist és műtéten estek át, de még nem kaptak szisztémás terápiát, nagyobb kognitív funkciócsökkenést találtak (Ahles és Root, 2018). Egyes vizsgálatokban az emlőrákos betegek körében, akik már műtéten átestek, de még nem kezdték meg

a tervezett kemoterápiát, akár 20%-os kognitív funkciócsökkenésről is beszámoltak (Ahles et al., 2008; Wefel et al., 2010; Jansen et al., 2011).

Egy vastagbélrákos betegek körében végzett tanulmányban, amelyet az adjuváns kemoterápia előtt végeztek, 37%-ban mutattak ki kognitív a funkciócsökkenést még a szisztémás kezelés előtt (Cruzado et al., 2014). A prosztata daganattal élő betegek körében, akiket szintén a műtét után, de még a szisztémás kezelés előtt mértek fel, a kognitív zavarok előfordulása 46% volt (Wefel, 2010). Az újonnan diagnosztizált daganatos betegeknél az érintett specifikus kognitív területeket vizsgáló tanulmányok közül a pszichomotoros funkció, és a verbális tanulás terén észleltek szignifikáns eltéréseket az egészséges kontrollcsoportokhoz képest (Tager et al., 2010).

Bizonyított, hogy a sebészeti és altatási eljárások is hozzájárulhatnak a kognitív károsodáshoz (Sellbrant et al.,2016), különösen az idősebb betegek, a szív- és érrendszeri betegségben szenvedők, valamint a kiterjedtebb sebészeti beavatkozásokon átesett vagy műtét utáni komplikációkkal küzdő páciensek vonatkozásában (Ancelin et al., 2010). Általánosságban elmondható, hogy a műtét utáni kognitív funkciócsökkenés, amely feltehetően részben a műtétre adott gyulladásos és immunválaszoknak tudható be, sok esetben reverzibilis, azaz néhány hónapon belül megszűnik. Mindemellett nem hagyható figyelmen kívül a szorongás, illetve a depresszív panaszok kognitív teljesítményre gyakorolt lehetséges moderáló hatása sem.

Nyilvánvaló, hogy a rák diagnózisának közlése hatással lehet a hangulatra, ami később hatással lehet az alvás ébrenlét ciklusra és más fiziológiai funkciókra is (Rundshagen, 2014). Egy emlőrákkal diagnosztizált betegekkel foglalkozó vizsgálatban azoknál, akik tudták, hogy kemoterápiás, vagy sugárkezelésben fognak részesülni, a kezelést megelőző aggodalom összefüggésbe volt hozható a funkcionális mágneses rezonancia képalkotással (MRI) mért agyi funkciók változásával, valamint a kognitív funkciók szubjektív és objektív méréseivel is. Ezzel együtt fontos megemlíteni, hogy a kemoterápia előtt álló csoport szignifikánsan nagyobb mértékű aggodalomról számolt be (Berman et al., 2014). Több, mellrák miatt adjuváns vagy neoadjuváns kemoterápiában részesülő nőkkel végzett vizsgálatban is arról számoltak be, hogy a szorongás, illetve az alacsonyabb életminőség korrelált a szubjektívan észlelt kognitív panaszokkal, a neuropszichológiai teszteredményekkel viszont nem (Tager et al., 2010, Jansen et al., 2011, Biglia et al., 2012). Egy másik, emlőrákos betegek körében végzett vizsgálatban a szisztémás kezelést megelőzően megfigyelt kognitív deficit mértéke összefüggésbe volt hozható bizonyos társbetegségekkel, de a szorongással, a depresszióval vagy a műtét típusával nem (Mandelblatt et al.,2014).

A kiindulási teszteljesítményre gyakorolt hatások mellett a hangulat befolyásolhatja a kognitív funkciók felmérését a kemoterápiás kezelés alatt vagy után. Ezzel együtt úgy tűnik, hogy ezek a hatások túlnyomórészt a szubjektív, nem pedig az objektív teljesítményt befolyásolják. Kemoterápiás kezelés alatt álló emlőrákos beteggel végzett multicentrikus vizsgálatban a negatív affektivitás és a depresszió összefüggést mutatott az önbevalláson alapuló kognitív diszfunkcióval (Hermelink et al.,2010). Egy másik vizsgálatban, amelyben 53 emlőrákos túlélő vett részt, a szubjektív kognitív panaszok leginkább a fáradtság és a pszichológiai distressz mértékével, és nem a kognitív teszteken mutatott teljesítménnyel álltak összefüggésben (Castellon et al.,2004). Hasonló eredményre jutott egy másik vizsgálat is, amelyben emlőrák miatt adjuváns vagy neoadjuváns kemoterápián átesett nőket vizsgáltak. Az eredményeik alapján a szorongás szintje, a depresszió mértéke, illetve az alacsony életminőség mutatott összefüggést az önmaguk által észlelt kognitív panaszokkal, de ez nem volt objektivizálható neuropszichológiai teszteredményekkel (Biglia et al., 2012).

Számos tanulmány veti fel az endokrin tényezők és az endokrin kezelés neuropszichológiai teljesítményre gyakorolt lehetséges objektív hatását, az e téren végzett vizsgálatok eredményei ugyanakkor ellentmondásosak. A korai stádiumú emlőrák miatt kemoterápiában részesülő betegek longitudinális vizsgálata alapján a kezelés okozta menopauza a kemoterápiát követően a kognitív teljesítmény romlásával járt együtt. Az emlőrák kemoterápiájának kognitív hatásait vizsgáló másik longitudinális vizsgálatban az adjuváns endokrin terápia alkalmazása a feldolgozási sebesség és a verbális memória csökkenésével járt együtt (Collins et al., 2009). Az emlőrák miatt adjuváns kemoterápiában részesülő nők egy prospektív vizsgálatában, a fáradtság és a menopauzális tünetek összefüggést mutattak az életminőség megváltozásával, de a kognitív károsodással nem (Tchen et al., 2003).

A KOGNITÍV FUNKCIÓK FELMÉRÉSE

Az elmúlt években számos tanulmány jutott arra a következtetésre, hogy azok a betegek, akik szubjektív kognitív károsodásról számoltak be a kemoterápia alatt vagy azt követően, nem mutattak csökkent teljesítményt a neuropszichológiai teszteken (Castellon et

al., 2004, Jenkins et al., 2006, Biglia et al., 2010, Moore et al., 2014). Hasonlóképpen, más tanulmányok, amelyek a kemoterápia neuropszichológiai tesztekre gyakorolt hatásait vizsgálták, szintén nem találtak összefüggést a teszteken elért eredmények és a betegek szubjektív panaszai között (Kreukels, et al., 2005, Koppelmans et al., 2012, Biglia et al., 2012).

További tanulmányok szelektív kapcsolatot mutattak ki a betegek által jelzett kognitív panaszok és a neuropszichológiai teszteredmények között. Három, emlődaganattal diagnosztizált páciensek körében végzett vizsgálat például kimutatta, hogy a szubjektívan észlelt kognitív diszfunkció összefüggött a memória funkciók csökkenésével, de más vizsgált kognitív tünettel nem (Downie et al.,2006, Conroy et al., 2013, Ganz et al., 2013).

A jelenség pontos leírásához és a kemoterápia által kiváltott kognitív deficittünetek klinikai diagnosztikai értékeléséhez elengedhetetlen, hogy megfelelő biomarker vagy annak megfelelő paraméter álljon rendelkezésre. Ez a marker meghatározható lehet képalkotó eljárások vagy egyéb diagnosztikai módszerek alkalmazásával. Mindazonáltal ezen eljárások protokollokban betöltött szerepe jelenleg még nem egyértelműen meghatározott. (Wefel et al., 2011). A Nemzetközi Kogníció és Rák Munkacsoport (International Cognition and Cancer Task Force) kiadványa alapján „az objektív neuropszichológiai tesztek továbbra is a kognitív funkciók mérésének standardjai" a daganatos betegségek kezelésével együttjáró kognitív deficittünetek értékelésében. A területtel foglalkozó szakemberek számára fontos lehet, hogy a kiadványban konkrét ajánlásokat fogalmaztak meg a rákkezeléssel összefüggő kognitív diszfunkciók felméréséhez használatos specifikus tesztekre vonatkozóan (Wefel et al., 2011). A Hopkins Verbal Learning Test-R (Brandt & Benedict, 2001), a Trail Making Test (Reitan, 1958) és a Multilingual Aphasia Examination (Patterson, 2011) tesztek olyan magas realiabilitású és valid mérőeszközök, amelyek a tanulást és a memóriát, a feldolgozási sebességet és a végrehajtó funkciókat mérik.

Mindazonáltal a betegek által jelzett szubjektív kognitív panaszok is rendkívül fontosak a klinikai gyakorlatban, és sokszor ugyanolyan, vagy még nagyobb mértékben befolyásolják az életminőséget, mint a standardizált kognitív tesztek által is feltárható deficitek. Az objektív neurokognitív felmérések nem mindig bizonyulnak olyan érzékenynek, mint a betegek által észlelt változások, mivel jelenleg nem léteznek specifikus diagnosztikai kritériumok a kemoterápiával összefüggő kognitív károsodással kapcsolatban. Hasonlóan a fáradtság és a depresszió értékeléséhez, a betegek által jelzett kognitív deficittünetek kulcsfontosságúak a klinikai ellátásban, és szükség van a betegek által jelzett panaszok, kognitív funkcióra vonatkozó standardizált mérések bevezetésére a mindennapi gyakorlatban (Wefel et al., 2011).

A KEMOTERÁPIÁNAK TULAJDONÍTHATÓ NEUROPSZICHOLÓGIAI KÁROSODÁS

A standardizált neuropszichológiai vizsgálatokat alkalmazó, kezeletlen kontrollcsoportot és/vagy kiindulási felmérést végző vizsgálatok információt nyújtanak azokról kognitív hatásokról, amelyek nagyrészt a kemoterápiás kezelésnek tulajdoníthatók. Számos bizonyíték utal arra, hogy a kemoterápia a kognitív funkciók átmeneti károsodását eredményezheti, a longitudinális tanulmányok ugyanakkor ellentmondásos eredményeket mutatnak.

Számos keresztmetszeti vizsgálatban hasonlították össze a kemoterápián átesett egyéneket az egészséges kontrollcsoporttal, melyekből kitűnik, hogy egyes kemoterápiás kezelések, bizonyos szerek a kognitív funkciók károsodásához vezethetnek. Az emlőrák miatt adjuváns vagy neoadjuváns kemoterápiás kezeléseken átesett betegek 16%-a mutatott közepes vagy súlyosnak mondható kognitív károsodást, szemben az egészséges kontrollcsoport 4%-ával. A megfigyelt eltérések a nyelvi funkciók, a figyelem, a koncentráció és az önszabályozás területein bizonyultak legmarkánsabbnak, míg a memória és a vizuális-motoros teljesítmény területén csupán tendencia szintű különbség mutatkozott (Tchen et al., 2003). Non-Hodgkin-lymphoma (NHL) kemoterápiás kezelésének vizsgálatában 30 limfómás beteget mértek fel az első vonalbeli kemoterápia befejezését követő 3 hónapon belül, 10 egészséges személyből álló illesztett kontrollhoz hasonlítva. A használt onkoterápiák a következők voltak: rituximab, ciklofoszfamid, doxorubicin, vincristin és prednizon (R-CHOP), vagy bendamustin plusz rituximab. A bendamustin plusz rituximabbal kezelt betegek alacsonyabb teljesítményértékeket mutattak a neuropszichológiai tesztekben, mint az egészséges kontrollcsoport, továbbá az R-CHOP-pal kezelt betegek eredményei is hasonlóak voltak a populációs normákhoz mérten. A doxorubicin és ciklofoszfamid kemoterápia befejezése után 3 és 10 évvel, valamint taxán származékkal vagy anélkül végzett kemoterápia után a mellrákot túlélő nők egy kohorsza csökkent teljesítményt mutatott a memóriateszteken, de életkor és az iskolázottság szempontjából illesztett kontrollokhoz hasonló teljesítményt mutattak egyéb neuropszichológiai tesz-

teken (Conroy et al., 2013). A több mint 20 évvel korábban adjuváns cyclophosphamide, methotrexate, fluorouracil (CMF) kemoterápiában részesült, hosszú távú emlőrák-túlélőkkel végzett vizsgálat a verbális memória, a feldolgozási sebesség, a végrehajtó funkciók és a pszichomotoros sebesség károsodását mutatta ki az egészséges kontrollokhoz képest (Koppelmans et al., 2012). Egy másik vizsgálatban 85, korai stádiumú emlőrák miatt kemoterápiában részesülő nőt hasonlítottak össze illesztett kontrollcsoporttal, amely egészséges nőkből újonnan diagnosztizált mellrákos nőből álltak, akik nem részesültek kemoterápiában. Az alanyok három időpontban végeztek neuropszichológiai vizsgálatot: a kiindulási időpontban, hat hónap múlva és a kemoterápia befejeztével, a végső értékelésre pedig 18 hónap múlva került sor. Az életkor és az intelligencia figyelembevételével a kognitív teljesítményben nem tapasztaltak szignifikáns különbségeket a három csoport között az idő múlásával (Jenkins et al., 2006). Szintén longitudinális elrendezésben korai stádiumú emlőrákos betegek kognitív funkcióit vizsgálták, a kemoterápiás csoportban kemoterápia nélküli kontrollcsoportban, valamint egy egészséges kontrollcsoportban. Az értékelések során a feldolgozási sebességet és más kognitív mérőszámokat rögzítettek az kezelés előtti és utáni 1., 6. és 18. hónapokban. Bár mindhárom csoportban tapasztaltak javulást az idő múlásával, a kemoterápiás csoport csak a kezelés utáni második időpontban kezdett el javulni. Ez arra utal, hogy a kemoterápia esetleg ellensúlyozhatta a tanulásból eredő előnyöket, amelyek valószínűleg a másik két csoport javulását okozták. Különösen az idősebb és alacsony olvasási pontszámú betegek esetében a feldolgozási sebesség pontszámai csökkentek az első értékeléskor, de 18 hónappal később javulást mutattak. Egy másik vizsgálatban, amely az adjuváns kemoterápián átesett emlőrákos betegeket érintette, a közepes vagy súlyos kognitív diszfunkció 16% -os arányt mutatott a kemoterápiás csoportban, míg a kontrollcsoportban ez az arány 5% volt. Az évek múlásával ez az arány csökkent mindkét csoportban. Ezek az eredmények arra utalnak, hogy a kemoterápia okozta kognitív diszfunkció enyhülése hosszú távon megfigyelhető, ezzel párhuzamosan pedig rámutatnak a kemoterápia akut hatására is a kognitív funkciók tekintetében (Mar Fan et al., 2005).

A fentebb említett tapasztalatok alapján az egészséges kontrollok és a kemoterápiában részesülő daganatos betegek összehasonlítása sokszor nem ad egyértelmű eredményt, az összehasonlíthatóság több egyéb tényező függvénye. A kemoterápiában nem részesült daganatos betegek kontrollpopulációját használó keresztmetszeti vizsgálatok talán alkalmasabbak lehetnek a kemoterápia kognitív funkciókra gyakorolt hatásainak értékelésére, mint az egészséges kontrollpopuláció használata. Az egyik ilyen vizsgálatban olyan nőket hasonlítottak össze, akik mellrák miatt műtéten és sugárkezelésen estek át, azokkal, akik műtéten, sugárkezelésen és kemoterápián is átestek. A kezelés befejezése után körülbelül 6 hónappal végzett kognitív vizsgálatok nem mutattak szignifikáns különbséget a két csoport között az epizodikus memória, a figyelem, az összetett kogníció, a motoros teljesítmény vagy a nyelvi képességek terén (Donovan et al., 2005). Ezzel együtt egy másik tanulmány, amely olyan emlőrák-túlélőket vizsgált, akik legalább két évvel korábban fejezték be a kemoterápiát, számos kognitív területen mutatott ki károsodást azokhoz a túlélőkhöz képest, akik kemoterápia nélküli helyi kezelésen estek át. Ugyanakkor a kemoterápiában részesülők kognitív teljesítménye hasonlónak bizonyult az egészséges kontrollpopulációéhoz (Castellon et al., 2004). Emlőrák túlélők hosszú távú utánkövetéses vizsgálatában különböző időközönként neuropszichológiai vizsgálatokat végeztek azoknál a nőknél, akik fluorouracil, epirubicin és ciklofoszfamid (FEC) kemoterápián estek át nagy dózisú ciklofoszfamiddal, tiotepával és karboplatinnal vagy anélkül; CMF kemoterápián; vagy kemoterápia nélkül. A betegeket átlagosan két évvel a kezelés befejezése után értékelték először, és négy évvel a kezelés befejezése után megismételték a vizsgálatot. A kezdeti kétéves értékeléskor a kognitív károsodás fokozott előfordulását figyelték meg a kemoterápiával kezelt valamennyi csoportban a kontrollcsoporthoz képest. A kognitív károsodás előfordulása a nagy dózisú kemoterápiás csoportban volt a legnagyobb, körülbelül 32%, ezt követte a CMF-csoportban a 20%-os, majd a FEC-csoportban a 17%-os előfordulási arány, szemben a kemoterápiában nem részesülő emlőrákos betegek 6%-os arányával. A körülbelül két évvel későbbi (azaz a kemoterápia befejezését követő négy évvel későbbi) vizsgálat idején a csoportok között a kognitív károsodás arányában megfigyelt különbségek már nem voltak szignifikánsak. Egy külön tanulmányban a kemoterápia hosszú távú hatásait vizsgálták olyan emlőrákos és limfómás túlélőkön, akik a diagnózist követően legalább öt évig remisszióban voltak. A kemoterápiában részesült egyéneket azokkal hasonlították össze, akik kemoterápia nélkül helyi kezelésen estek át. Ebben a vizsgálatban a kemoterápiás csoportban a kognitív pontszámok alacsonyabbnak bizonyultak, különösen a verbális memória és a pszichomotoros működés kognitív területein (Ahles et al., 2002).

Azokban a vizsgálatokban, amelyekben a kiindulási értékelést a kemoterápiás kezelést megelőzően végzik, a betegek saját kontrollként szolgálhatnak a kognitív változások értékeléséhez. Számos vizsgálatot végeztek emlőrákos betegeken (Jenkins et al., 2006, Debess et al., 2010, Moore et al., 2014) és egyet vastagbélrákos betegeken (Andreis et al., 2013), akik adjuváns kemoterápiában részesültek. Ezek a vizsgálatok nem mutattak ki jelentős változást a kezelés előtti és utáni kognitív értékelések között. Mindazonáltal a longitudinális vizsgálatok többsége legalább néhány kognitív terület csökkenését mutatta ki a kemoterápiát követően, és a csökkenés a kemoterápia kezdetét követően akut módon következett be. A vizsgálat alapján a kemoterápia által rövid távon kedvezőtlenül befolyásolt konkrét kognitív területek közé tartoznak a végrehajtó funkciók, a motoros funkciók, a tanulás és a memória, a feldolgozási sebesség, a figyelem és a vizuospaciális képességek (Jansen et al., 2011). A standard dózisú kemoterápiával kezelt emlőrák-túlélőkkel végzett 17 kognitív funkciót vizsgáló tanulmány metaanalízise alapján a kemoterápiás kezelés a verbális és vizuospaciális képességek csökkenésével járt együtt. A figyelem, az információfeldolgozás, a motoros sebesség, a verbális memória vagy a vizuális memória terén nem észleltek különbséget (Jim et al., 2012).

KOGNITÍV KOMPENZÁCIÓ

A korreláción alapuló eredmények, a szubjektív kognitív panaszok és a standard neuropszichológiai vizsgálati eredmények között megfigyelt eltérések egyik lehetséges magyarázata a kognitív kompenzáció jelensége. A megfelelő kognitív kapacitással bíró egyének képesek lehetnek a kemoterápia káros kognitív hatásait ellensúlyozni az agy bizonyos régióinak fokozott aktivitása révén. Ez a kognitív feladatok elvégzésére irányuló fokozott erőfeszítés tükröződhet az észlelt kognitív problémák nagyobb gyakoriságában (Moore et al., 2014). Egy fMRI vizsgálatban a kemoterápia által kiváltott amenorrhoeában szenvedő nőket, kemoterápiában részesülő posztmenopauzális nőket, valamint egészséges premenopauzális és posztmenopauzális kontrollcsoportokat hasonlították össze. A kemoterápiában részesülő posztmenopauzában lévő nők egy hónappal a kemoterápiás kezelés után verbális és vizuális memória csökkenést mutattak, míg azok a nők, akiknél a kemoterápia mellékhatásaként tapasztaltak amenorrhoeát, javulást mutattak ezeken a területeken. Az utóbbi csoportban az fMRI vizsgálatok során nagyobb mértékű agyi aktivitás volt látható, ami arra utal, hogy a fiatalabb csoport képes volt kompenzálni a kemoterápia hatásait az idegi aktivitás változásán keresztül. Bár az egészséges pre- és posztmenopauzális kontrollok is mutattak némi javulást a kognitív tesztek pontszámaiban az idő múlásával, ez feltehetően a gyakorlás hatásainak volt köszönhetően, hiszen náluk nem figyeltek meg fokozott neurális aktivitást (Conroy et al., 2013). A kemoterápiás kezelést megelőzően vizsgált emlőrákos betegek körében az objektív kognitív károsodás összefüggést mutatott a cukorbetegséggel, a szív- és érrendszeri társbetegséggel, a magasabb életkorral és az alacsonyabb iskolai végzettséggel (Mandelblatt et al., 2014). Egy longitudinális vizsgálat során nem találtak szoros összefüggést a kemoterápia alkalmazása és a kognitív funkciók kezelést követő romlásával, kivéve az idősebb betegek és az alacsonyabb kiindulási kognitív tartalékkal rendelkezők esetében. Ezek az eredmények is azt támasztják alá, hogy az életkor és a kezelést megelőző kognitív rezerv mennyisége és minősége befolyásolhatja a kezeléssel következtében fellépő kognitív diszfunkcióra való fogékonyságot (Ahles et al., 2010). Hasonlóképpen, a betegek által jelzett szubjektív memóriaproblémák összefüggésbe hozhatók az alacsonyabb iskolai végzettséggel és az alacsonyabb jövedelemmel is, egyes kutatások a gyengébb általános egészségi állapottal is összefüggésbe hozták (Jean-Pierre et al., 2011).

ÖSSZEFOGLALÁS

Jelenleg nincs egységes megközelítés a kemoterápiával összefüggő kognitív zavarok jelenlétére, kezelésére vagy megelőzésére. Az e területen végzett kutatások szűkössége több tényezőre vezethető vissza, többek között a vizsgálatokban használt minták korlátozott méretére, a kognitív funkciók erre a specifikus problémakörre és betegcsoportra szabott validált eszközök és protokollok hiányára, valamint a vizsgálati elrendezésekben mutatott nagyfokú szórásra. A chemobrainként leírt jelenséghez számos tényező járulhat hozzá, többek között maga a daganatos megbetegedés típusa, a társbetegségek, az öregedés, a fáradtság, a szorongás, a depresszió, az alvászavarok, a műtétek, illetve az endokrin kezelések. Az, hogy a beteg kognitív tartalékai milyen mértékben befolyásolhatják a kognitív teljesítmény megőrzését a neuropszichológiai teszteken a kemoterápiát követően kognitív károsodással járó szubjektív panaszokkal küzdő egyéneknél, a szóban forgó kognitív tartalékok szintjétől függ. A soron következő 1.sz. táblázat a kognitív funkciót különböző időpontokban befolyásoló hatásokat és a potenciálisan érintett kognitív területeket foglalja össze.

1. táblázat A kemoterápia kognitív funkciókra gyakorolt hatásának összefoglalása az idő múlásának függvényében Halles és Moore (2014) áttekintő tanulmánya alapján

Időpont	A kognitív funkciót befolyásoló tényezők	A potenciálisan érintett kognitív területek
Diagnózis előtt	kor, iskolázottság, intelligencia, diabétesz, kardiovaszkuláris komorbiditás	
Diagnózis után, kemoterápia előtt	rák típusa/stádiuma, fájdalom, sebészeti/aneszteziológiai beavatkozás, pszichoszociális stressz, alvási nehézségek	végrehajtó funkciók, nyelv, memória, pszichomoros funkciók, verbális tanulás, vizuális-téri képességek
Kemoterápia közben/illetve utána	kemoterápia CNS hatásai, perifériás neuropathia, fáradtság, vérszegénység, támogató gyógyszerek	figyelem, végrehajtó funkciók, tanulás és emlékezet, motoros funkciók, feldolgozási sebesség, vizuális-téri képessége
Hosszú távon	normális öregedés, endokrin változások vagy terápiák, további társbetegségek, pszichoszociális tényezők, diagnózis utána és a kemoterápia utáni tényezők feloldódásának mértéke	végrehajtó funkciók, memória, feldolgozási sebesség, pszichomotoros funkció

Ezzel együtt több kutatás is meggyőző bizonyítékokkal szolgál azzal kapcsolatban, hogy a kemoterápia rövid távon mind szubjektív, mind objektív kognitív funkciócsökkenést eredményezhet. Úgy tűnik, hogy elsősorban a memória, a figyelem, a pszichomotoros funkciók, a feldolgozási sebesség és a végrehajtó funkciók érintettek leginkább. Amellett is sok bizonyíték van már, hogy a betegek egy részének a kemoterápiás kezelést követően is hosszú távon megmaradnak a kognitív funkciókat érintő csökkenések; ezek a hatások azonban általában kevésbé súlyosak, és a túlélők többségénél a kognitív zavarok idővel fokozatosan csökkennek. Összességében rendkívül fontos, hogy a kezelőszemélyzet időben felismerje, ha a kognitív változások a kemoterápiás kezelés következményei lehetnek, és igyekezzenek megnyugtatni a betegeket, hogy az eddigi eredmények azt mutatják, hogy idővel javulás várható.

Levelező szerző: Szekeres Tamás
E-mail: szekeres.tamas2@semmelweis.hu

IRODALOM

1. Ahles TA, Root JC. Cognitive Effects of Cancer and Cancer Treatments. Annu Rev Clin Psychol. 2018 May 7;14:425-451. doi: 10.1146/annurev-clinpsy-050817-084903. Epub 2018 Jan 18. PMID: 29345974; PMCID: PMC9118140.
2. Ahles TA, Saykin AJ, Furstenberg CT, et al. Neuropsychologic impact of standard-dose systemic chemotherapy in long-term survivors of breast cancer and lymphoma. J Clin Oncol. 2002;20:485-93.
3. Ahles TA, Saykin AJ, McDonald BC, et al. Cognitive function in breast cancer patients prior to adjuvant treatment. Breast Cancer Res Treat. 2008;110:143-52.
4. Ancelin ML, de Roquefeuil G, Scali J, Bonnel F, Adam JF, Cheminal JC, Cristol JP, Dupuy AM, Carrière I, Ritchie K. Long-term post-operative cognitive decline in the elderly: the effects of anesthesia type, apolipoprotein E genotype, and clinical antecedents. J Alzheimers Dis. 2010;22 Suppl 3:105-13. doi: 10.3233/JAD-2010-100807. PMID: 20858969; PMCID: PMC3078520.
5. Andreis F, Ferri M, Mazzocchi M, et al. Lack of a chemobrain effect for adjuvant FOLFOX chemotherapy in colon cancer patients. A pilot study. Support Care Cancer. 2013;21:583-90.
6. Bellizzi KM, Aziz NM, Rowland JH, Weaver K, Arora NK, Hamilton AS, Oakley-Girvan I, Keel G. Double Jeopardy? Age, Race, and HRQOL in Older Adults with Cancer. Journal Cancer Epidemiology. 2012
7. Berman MG, Askren MK, Jung M, et al. Pretreatment worry and neurocognitive responses in women with breast cancer. Health Psychology. 2014;33:222-31
8. Berry DL, Blonquist TM, Hong F, Halpenny B, Partridge AH. Self-reported adherence to oral cancer therapy: relationships with symptom distress, depression, and personal characteristics. Patient Prefer Adherence. 2015; 9:1587–92.
9. Biglia N, Bounous VE, Malabaila A, et al. Objective and self-reported cognitive dysfunction in breast cancer women treated with chemotherapy: a prospective study. Eur J Cancer Care. 21: 485-492, 2012.
10. Biglia N, Moggio G, Peano E, et al. Effects of surgical and adjuvant therapies for breast cancer on sexuality, cognitive functions, and body weight. J Sex Med. 2010;7:1891-1900.
11. Brandt, J., & Benedict, R. H. B. (2001). Hopkins Verbal Learning Test—Revised. Professional manual. Lutz, FL: Psychological Assessment Resources, Inc.
12. Castellon SA, Ganz PA, Bower JE, et al. Neurocognitive performance in breast cancer survivors exposed to adjuvant chemotherapy and tamoxifen. J Clin Exp Neuropsychol. 2004;26:955-69.
13. Collins B, Mackenzie J, Stewart A, et al. Cognitive effects of chemotherapy in post-menopausal breast cancer patients 1 year after treatment. Psycho-Oncology. 2009;18:134-43.

14. Conroy SK, McDonald BC, Ahles TA, et al. Chemotherapy-induced amenorrhea: a prospective study of brain activation changes in neurocognitive correlates. Brain Imaging Behav. 2013;7:491-500.
15. Cruzado JA, Lopez-Santiago S, Martinez-Marin V, et al. Longitudinal study of cognitive dysfunctions induced by adjuvant chemotherapy in colon cancer patients. Support Care Cancer. 2014;22:1815-23.
16. Debess J, Riis JO, Engebjerg MC, Ewertz M. Cognitive function after adjuvant treatment for early breast cancer: a population-based longitudinal study. Breast Cancer Res Treat. 2010; 121:91-100.
17. Donovan KA, Small BJ, Andrykowski MA, et al. Cognitive functioning after adjuvant chemotherapy and/or radiotherapy for early-stage breast carcinoma. Cancer. 2005;104:2499-507.
18. Downie FP, Mar Fan HG, Houede-Tchen N, et al. Cognitive function, fatigue, and menopausal symptoms in breast cancer patients receiving adjuvant chemotherapy: evaluation with patient interview after formal assessment. Psycho-Oncology. 2006;15:921-30.
19. Ganz PA, Kwan L, Castellon SA, et al. Cognitive complaints after breast cancer treatments: examining the relationship with neuropsychological test performance. J Natl Cancer Inst. 2013;105:791-801.
20. GLOBOCAN. France: The International Agency for Research on Cancer 2020. http://globocan.iarc.fr. Accessed 20 Feb 2020.
21. Hermelink K, Kuchenhoff H, Untch M, et al. Two different sides of 'chemobrain': determinants and nondeterminants of self-perceived cognitive dysfunction in a prospective, randomized, multicenter study. Psycho-Oncology. 2010;19:1321-8.
22. Jansen CE, Cooper BA, Dodd MJ, Miaskowski CA. A prospective longitudinal study of chemotherapy-induced cognitive changes in breast cancer patients. Support Care Cancer. 2011;19:1647-56.
23. Jean-Pierre P, Winters PC, Ahles TA, et al. Prevalence of self-reported memory problems in adult cancer survivors: a national cross-section study. J Oncol Pract. 2011;8:30-4.
24. Jenkins V, Shilling V, Deutsch G, et al. A 3-year prospective study of the effects of adjuvant treatments on cognition in women with early stage breast cancer. Brit J Cancer. 2006;94:828-34
25. 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. 2012;30:3578-87.
26. Kiss Z, Kocsis J, Nikolényi A, Horváth Z, Knollmajer K, Benedek A, Boér K. Opposite trends In incidence of breast cancer in young and old female cohorts in Hungary and the impact of the COVID-19 pandemic: a nationwide study between 2011–2020. Front Oncol. 2023; 13:1182170.
27. Koppelmans V, Breteler MMB, Boogerd W, et al. Neuropsychological performance in survivors of breast cancer more than 20 years after adjuvant chemotherapy. J Clin Oncol. 2012;30:1080-6.
28. Kreukels BPC, Schagen SB, Ridderinkhof KR, et al. Electrophysiologic correlates of information processing in breast-cancer patients treated with adjuvant chemotherapy. Breast Cancer Res Treat. 2005;94:53-61.
29. Mandelblatt JS, Stern RA, Luta G, et al. Cognitive impairment in older patients with breast cancer before systemic therapy: Is there an interaction between cancer and comorbidity? J Clin Oncol. 2014;32:1909-18.
30. Mar Fan HG, Houede-Tchen N, Yi QL, et al. Fatigue, menopausal symptoms, and cognitive function in women after adjuvant chemotherapy for breast cancer: 1- and 2-year follow-up of a prospective controlled study. J Clin Oncol. 2005;23:8025-32.
31. Mehnert A, Hartung TJ, Friedrich M, Vehling S, Brähler E, Härter M, Keller M, Schulz H, Wegscheider K, Weis J, Koch U, Faller H. One in two cancer patients is significantly distressed: Prevalence and indicators of distress. Psychooncology. 2017; 27(1):75-82.
32. Menyhárt O, Fekete JT, Győrffy B. Demographic shift disproportionately increases cancer burden in an aging nation: current and expected incidence and mortality in Hungary up to 2030. Clin Epidemiol. 2018; 10:1093-1108.
33. Moore HCF, Parsons MW, Yue GH, et al. Electroencephalogram power changes as a correlate of chemotherapy-associated fatigue and cognitive dysfunction. Support Care Cancer. 2014;22:2127-31.
34. Patterson, J. (2011). Multilingual Aphasia Examination. In: Kreutzer, J.S., DeLuca, J., Caplan, B. (eds) Encyclopedia of Clinical Neuropsychology. Springer, New York, NY. https://doi.org/10.1007/978-0-387-79948-3_900
35. Reitan, R. M. (1958). Validity of the Trail Making Test as an indicator of organic brain damage. Perceptual and Motor Skills, 8, 271–276. https://doi.org/10.2466/PMS.8.7.271-276
36. Rundshagen I. Postoperative cognitive dysfunction. Dtsch Arztebl Int. 2014;111:119-25.
37. Sellbrant I, Brattwall M, Jildenstål P, Warren-Stomberg M, Forsberg S, Jakobsson JG. Anaesthetics and analgesics; neurocognitive effects, organ protection and cancer reoccurrence an update. Int J Surg. 2016 Oct;34:41-46. doi: 10.1016/j.ijsu.2016.08.235. Epub 2016 Aug 22. PMID: 27562690.
38. Tager FA, McKinley PS, Schnabel FR, et al. The cognitive effects of chemotherapy in post-menopausal breast cancer patients: a controlled longitudinal study. Breast Cancer Res Treat. 2010;123:25-34.
39. Tchen N, Juffs HG, Downie FP, et al. Cognitive function, fatigue, and menopausal symptoms in women receiving adjuvant chemotherapy for breast cancer. J Clin Oncol. 2003;21:4175-83.
40. Wefel JS, Vidrine DJ, Veramonti TL, et al. Cognitive impairment in men with testicular cancer prior to adjuvant therapy. Cancer. 2010;117:190-6.
41. Zimmer P, Mierau A, Bloch W, et al. Post-chemotherapy cognitive impairment in patients with B-cell non-Hodgkin lymphoma: a first comprehensive approach to determine cognitive impairments after treatment with rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisone or rituximab and bendamustine. Leuk Lymphoma. 2014 Jun 5:1-6. [Epub ahead of print]

"Chemobrain": Neurocognitive dysfunction associated with chemotherapy

It is becoming increasingly clear that newer chemotherapy treatments can significantly improve long-term survival rates for cancer patients. However, it is also becoming apparent that these treatments can be associated with long-term toxicities, including the possibility of cognitive decline. a number of factors may contribute to the development of cognitive impairment in cancer patients. It would seem that the symptom complex of chemotherapy-associated cognitive dysfunction, or 'chemobrain' as it is sometimes called in the international literature, is often underdiagnosed. This is despite the fact that it is one of the leading mental health problems in patients with malignant cancer. It is of the utmost importance that this issue is recognised and that appropriate management is put in place, as chemotherapy-associated neurocognitive impairment among people with cancer has the potential to significantly impair quality of life. In our non-systematic (narrative) summary study, we aim to provide a brief overview of the clinical picture and differential diagnosis of chemotherapy-associated neurocognitive impairment, as well as an overview of the main aspects of screening and treatment. We recognise that the characteristics of the symptomatic picture and the specific course of the disease raise a number of methodological issues that may be the subject of further empirical studies.

Keywords: chemobrain, neurocognitive dysfunction, chemotherapy, cancer, mental health