

# KANSER HASTALARINDA KEMOTERAPİ İLİŞKİLİ KOGNİTİF PROBLEMLER

Onur YİĞİTASLAN<sup>1</sup>

## GİRİŞ

Kognisyon ya da bilişsellik terimi algılama, değerlendirme, yargılama, karar verme, dil, bellek, öğrenme ve dikkati sürdürme gibi zihinsel yetilerin toplamıdır. Kognisyonu pratik olarak çevreden gelen verileri dikkate almak, onları algılamak, geçmiş durumlar ve anılar ile birlikte değerlendirmek ve sonrasında uygun bir cevap vermek olarak tanımlayabiliriz. Kognisyon, yüksek kortikal yapıların kollektif çalışması sonucu oluşan çıktılarının toplamıdır. Bu sebeple vücudu ve/veya beyni etkileyen her şey ılımlı veya belirgin olarak değişen derecelerde kognitif değişikliklere sebep olmaktadır. Depresyon, anksiyete, stres, uyku bozuklukları, hormonal değişiklikler veya yetmezlikler, metabolik bozukluklar, enfeksiyon, nütrisyonel bozukluklar ve daha bir çok hastalık ve patoloji kognisyonu kısmen ya da tamamen etkilemekte ya da bozmaktadır.

Kognisyonun değerlendirilmesi için kullanılan testler hastalıklara, etkilenen bölgenin daha spesifik değerlendirmek istenmesine, hastanın eğitim durumuna ve klinik durumuna ve daha birçok parametreye göre değişiklik göstermektedir. Kognisyonu değerlendirmekte kullanılan testlerin bir çoğunun Türkiye kalibrasyonu yapılmıştır. Testler yapılırken hastanın eğitim düzeyi, anksiyete düzeyi, hastanın kişilik özellikleri, hastalıkları dikkate alınması doğru sonuçların elde edilmesi açısından önemlidir. Kısacası aynı kişiye yapılan testler kısa zaman aralığında bile farklılık gösterebilmektedir.

Kanser hastalarında kognitif problemler sıklıkla ciddi olarak günlük hayatı etkilemektedir. Bilişsel problemler tedavi öncesinde, sırasında ve sonrasında geçici veya kalıcı olarak ortaya çıkabilmektedir. Kanser hastalarında sık karşılaşılan uyku bozuklukları, yorgunluk, ağrı ve depresyon ile birlikte bilişsel bozukluk hayat kalitesini ciddi olarak bozmaktadır. Hastaların çoğunlukla şikayet ettiği kognitif sorunlar; dikkati sürdürmede zorlanma, düşünce hızında azalma, tepki süresinde uzama, unutkanlık ve planlama gibi yürütücü işlevlerde bozulmadır. Bu semptomlar santral sinir sistemi tutulumu veya kanserleri dışındaki diğer kanser türlerinde de sık rastlanmaktadır. Kemoterapi, radyoterapi, hormonal terapi ve cerrahi operasyon sebebiyle ya da hastaların psikososyal etkilenmesi sonrasında gelişebilmektedir. Kognitif sorunlar kanser hastalarında %75 ve üstü sıklıkta ve değişik derecelerde çoğunlukla geçici ve bazen kalıcı olarak görülebilmektedir.<sup>(1)</sup> Geçici olarak tabir edilen şikayetler aylar bazen yıllar sürebilmektedir. Bu durum hastanın komorbiditeleri ve kullanılan ilaca göre değişiklik göstermektedir.

Kanser hastalarındaki kognitif problemlerin etiolojisinde birbirinden farklı nedenler bulunmaktadır. Yaşlı hastalarda zamanla kaybedilen kognitif rezervler sebebiyle kemoterapi sonrasında gelişen kognitif problemler genç popülasyona göre daha sık görülmektedir<sup>(2)</sup>. Ayrıca kognitif etkilenmenin kalıcı olma ihtimali daha yüksektir. Genetik olarak demansa yatkınlık yaratan ve demanslı hastalarda daha sık saptanan apolipoprote-

<sup>1</sup> Nöroloji uzmanı, İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, onur.yigitaslan@gmail.com

biri de dikkati sürdürmemektir. Bu düşünceden yola çıkılarak yapılan iki çalışmada metilfenidat kullanılmıştır. Fakat kemoterapi ilişkili kognitif bozukların tedavisinde etkili bulunmamıştır<sup>(23,24)</sup>. Başka bir çalışmada ise selektif serotonin reuptake inhibitörü olan proksetin kullanılmıştır. Paroksetin depresyon tedavisinde kullanılan ve bilinen bir ajandır. Çalışma sonucunda kansere bağlı kognitif problemlerde ve depresyonda etkili olduğu bulunmuştur<sup>(25)</sup>. Bu bilginin başka çalışmalar ile desteklenmesine ihtiyaç vardır. Tedavide denen diğer ajanlardan biri de Ginkgo bilobadır. Yalancı ve hafif evre demans tedavisinde uzun yıllardan beri kullanılmakta olan bir ajandır. Randomize plasebo kontrolü çift kör faz 3 çalışmasında Ginkgo bilobanın kemoterapi ilişkili kognitif yetmezlik tedavisinde etkili olduğuna ilişkin kanıtlar saptanmamıştır<sup>(26)</sup>. Aşırı uykululuğun, narkolepsinin ve yorgunluğun tedavisinde kullanılan modafinil tedavi için denenmiştir. Yapılan iki çalışmada modafinil kemoterapi ilişkili kognitif yetmezlik tedavisinde etkili olabileceğine dair kuvvetli bilimsel kanıtlar saptanmıştır<sup>(27,28)</sup>.

Non-farmakolojik tedaviler ile ilgili çalışmalar olup yararlı olduğuna dair kanıtlar mevcuttur. Özellikle de meditasyon, bilişsel terapiler ve nörokognitif tedaviler uzun süre sonra etkileri çıkmazında rağmen etkinliğine dair güçlü bulgular mevcuttur<sup>(29-31)</sup>.

Kemoterapi ilişkili kognitif yetmezlik kanser hastalarında sıklıkla rastlanan bir durumdur. Hayat kalitesini ciddi olarak etkilemektedir. Farmakolojik ajanlar ile ilgili çalışmalar devam etmekte olup etkili olduğu saptanan ilaçlarda mevcuttur. Ayrıca non-farmakolojik tedavilerde çalışılmış ve etkili olduğuna dair bulgular saptanmıştır. Gerek farmakolojik gerekse non-farmakolojik tedavilerin klinik kullanıma girmesi ve yaygınlaşması için daha fazla çalışmaya gerek vardır.

## KAYNAKLAR

1. Janelsins, M. C., Kohli, S., Mohile, S. G., et al. (2011). An Update on Cancer- and Chemotherapy-Related Cognitive and Dysfunction: Current Status. *Seminars in Oncology*, 38(3), 431–438. Doi:10.1053/j.seminoncol.2011.03.014
2. Loh, K. P., Janelsins, M. C., Mohile, S. G., et al. (2016). Chemotherapy-related cognitive impairment in older patients with cancer. *Journal of Geriatric Oncology*, 7(4), 270–280. Doi:10.1016/j.jgo.2016.04.008
3. Ahles TA, Saykin AJ, Noll WW, et al. (2003). The relationship of APOE genotype to neuropsychological performance in long-term cancer survivors treated with standard dose chemotherapy. *Psychooncology*. 2003;12:612–9.
4. Small BJ, Rawson KS, Walsh E, et al. (2011). Catechol-O-methyl-transferase (COMT) genotype modulates cancer treatment-related cognitive deficits in breast cancer survivors. *Cancer*. 2011;117:1369–76.
5. Wardill, H. R., Mander, K. A., Van Seville, Y. Z. A., et al. (2016). Cytokine-mediated blood brain barrier disruption as a conduit for cancer/chemotherapy-associated neurotoxicity and cognitive dysfunction. *International Journal of Cancer*, 139(12), 2635–2645. Doi:10.1002/ijc.30252
6. Walker, C. H., Drew, B. A., Antoon, J. W., et al. (2012). Neurocognitive Effects of Chemotherapy and Endocrine Therapies in the Treatment of Breast Cancer: Recent Perspectives. *Cancer Investigation*, 30(2), 135148. Doi:10.3109/07357907.2011.636116
7. Pereira J, Hanson J, Bruera E. (2000). The frequency and clinical course of cognitive impairment in patients with terminal cancer. *Cancer*. 2000;79:835-842. Doi: 10.1002/(SICI)1097-0142(19970215)79:4<835::AID-CNCR21>3.0.CO;2-%23
8. Schagen, S. B., van Dam, F. S. A. M., Muller, M. J., et al. (1999). Cognitive deficits after postoperative adjuvant chemotherapy for breast carcinoma. *Cancer*, 85(3), 640–650. Doi:10.1002/(sici)1097-0142(19990201)85:3<640::aid-cnrcr14>3.0.co;2-g
9. Jansen, C. E., Cooper, B. A., Dodd, M. J., & Miaskowski, C. A. (2010). A prospective longitudinal study of chemotherapy-induced cognitive changes in breast cancer patients. *Supportive Care in Cancer*, 19(10), 1647–1656. Doi:10.1007/s00520-010-0997-4
10. Hodgson, K. D., Hutchinson, A. D., Wilson, C. J., & Nettelbeck, T. (2013). A meta-analysis of the effects of chemotherapy on cognition in patients with cancer. *Cancer Treatment Reviews*, 39(3), 297–304. Doi:10.1016/j.ctrv.2012.11.001
11. Myers J.S. (2010) Neuropsychologic Testing for Chemotherapy-Related Cognitive Impairment. In: Raffa R.B., Tallarida R.J. (eds) *Chemo Fog. Advances in Experimental Medicine and Biology*, vol 678. Springer, New York, NY. Doi:10.1007/978-1-4419-6306-2\_9
12. Janelsins, M. C., Kesler, S. R., Ahles, T. A., & Morrow, G. R. (2014). Prevalence, mechanisms, and management of cancer-related cognitive impairment. *International Review of Psychiatry*, 26(1), 102–113. Doi:10.3109/09540261.2013.864260

13. Dietrich, J., Prust, M., & Kaiser, J. (2015). Chemotherapy, cognitive impairment and hippocampal toxicity. *Neuroscience*, 309, 224–232. Doi:10.1016/j.neuroscience.2015.06.016
14. Piccirillo, J. F., Hardin, F. M., Nicklaus, J., et al. (2015). Cognitive Impairment after Chemotherapy Related to Atypical Network Architecture for Executive Control. *Oncology*, 88(6), 360–368. Doi:10.1159/000370117
15. Wefel, J. S., Saleeba, A. K., Buzdar, A. U., & Meyers, C. A. (2010). Acute and late onset cognitive dysfunction associated with chemotherapy in women with breast cancer. *Cancer*, 116(14), 3348–3356. doi:10.1002/cncr.25098
16. Salas-Ramirez, K. Y., Bagnall, C., Frias, L., et al. (2015). Doxorubicin and cyclophosphamide induce cognitive dysfunction and activate the ERK and AKT signaling pathways. *Behavioural Brain Research*, 292, 133–141. Doi:10.1016/j.bbr.2015.06.028
17. Christie, L.-A., Acharya, M. M., Parihar, V. K., et al. (2012). Impaired Cognitive Function and Hippocampal Neurogenesis following Cancer Chemotherapy. *Clinical Cancer Research*, 18(7), 1954–1965. Doi:10.1158/1078-0432.ccr-11-2000
18. Fremouw, T., Fessler, C. L., Ferguson, R. J., & Burguete, Y. (2012). Preserved learning and memory in mice following chemotherapy: 5-Fluorouracil and doxorubicin single agent treatment, doxorubicin–cyclophosphamide combination treatment. *Behavioural Brain Research*, 226(1), 154–162. Doi:10.1016/j.bbr.2011.09.013
19. Gibson, E. M., Nagaraja, S., Ocampo, A., et al. (2018). Methotrexate Chemotherapy Induces Persistent Tri-glial Dysregulation that Underlies Chemotherapy-Related Cognitive Impairment. *Cell*. Doi:10.1016/j.cell.2018.10.049
20. Boele, F. W., Schilder, C. M. T., de Roode, M.-L., et al. (2015). Cognitive functioning during long-term tamoxifen treatment in postmenopausal women with breast cancer. *Menopause*, 22(1), 17–25. Doi:10.1097/gme.0000000000000271
21. Argyriou, A. A., Assimakopoulos, K., Iconomou, G., et al. (2011). Either Called “Chemobrain” or “Chemofog,” the Long-Term Chemotherapy-Induced Cognitive Decline in Cancer Survivors Is Real. *Journal of Pain and Symptom Management*, 41(1), 126–139. Doi:10.1016/j.jpainsymman.2010.04.021
22. Schuurs, A., & Green, H. J. (2012). A feasibility study of group cognitive rehabilitation for cancer survivors: enhancing cognitive function and quality of life. *Psycho-Oncology*, 22(5), 1043–1049. Doi:10.1002/pon.3102
23. Mar Fan, H. G., Clemons, M., Xu, W., et al. (2007). A randomised, placebo-controlled, double-blind trial of the effects of d-methylphenidate on fatigue and cognitive dysfunction in women undergoing adjuvant chemotherapy for breast cancer. *Supportive Care in Cancer*, 16(6), 577–583. Doi:10.1007/s00520-007-0341-9
24. Lower, E. E., Fleishman, S., Cooper, A., et al. (2009). Efficacy of Dexmethylphenidate for the Treatment of Fatigue After Cancer Chemotherapy: A Randomized Clinical Trial. *Journal of Pain and Symptom Management*, 38(5), 650–662. Doi:10.1016/j.jpainsymman.2009.03.011
25. Pierre P. J., Mohile S., Morrow G. (2009). Neuroprotective effect of SSRI among 781 cancer patients receiving chemotherapy: A URCC CCOP Study. *Journal of Clinical Oncology* 27, no:15\_suppl (May 20,2009) 9512-9512. Doi: 10.1200/jco.2009.27.15\_suppl.9512
26. Barton, D.L., Burger, K., Novotny, P.J. et al. The use of Ginkgo biloba for the prevention of chemotherapy-related cognitive dysfunction in women receiving adjuvant treatment for breast cancer, N00C9. *Support Care Cancer* 21, 1185–1192 (2013) Doi:10.1007/s00520-012-1647-9
27. Kohli, S., Fisher, S. G., Tra, Y., et al. (2009). The effect of modafinil on cognitive function in breast cancer survivors. *Cancer*, 115(12), 2605–2616. doi:10.1002/cncr.24287
28. Lundorff, L., Jønsson, B., & Sjøgren, P. (2009). Modafinil for attentional and psychomotor dysfunction in advanced cancer: a double-blind, randomised, cross-over trial. *Palliative Medicine*, 23(8), 731–738. Doi:10.1177/0269216309106872
29. Poppelreuter, M., Weis, J., & Bartsch, H. H. (2009). Effects of Specific Neuropsychological Training Programs for Breast Cancer Patients After Adjuvant Chemotherapy. *Journal of Psychosocial Oncology*, 27(2), 274–296. Doi:10.1080/07347330902776044
30. Ferguson, R. J., McDonald, B. C., Rocque, M. A., et al. (2010). Development of CBT for chemotherapy-related cognitive change: results of a waitlist control trial. *Psycho-Oncology*, 21(2), 176–186. Doi:10.1002/pon.1878
31. Biegler, K. A., Alejandro Chaoul, M., & Cohen, L. (2009). Cancer, cognitive impairment, and meditation. *Acta Oncologica*, 48(1), 18–26. Doi:10.1080/02841860802415535