



UvA-DARE (Digital Academic Repository)

Effects of tamoxifen and exemestane on cognitive functioning: a study in postmenopausal breast cancer patients

Schilder, C.M.T.

Publication date
2010

[Link to publication](#)

Citation for published version (APA):

Schilder, C. M. T. (2010). *Effects of tamoxifen and exemestane on cognitive functioning: a study in postmenopausal breast cancer patients*. [Thesis, fully internal, Universiteit van Amsterdam].

General rights

It is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), other than for strictly personal, individual use, unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

Disclaimer/Complaints regulations

If you believe that digital publication of certain material infringes any of your rights or (privacy) interests, please let the Library know, stating your reasons. In case of a legitimate complaint, the Library will make the material inaccessible and/or remove it from the website. Please Ask the Library: <https://uba.uva.nl/en/contact>, or a letter to: Library of the University of Amsterdam, Secretariat, Singel 425, 1012 WP Amsterdam, The Netherlands. You will be contacted as soon as possible.

Samenvatting



Samenvatting

In dit proefschrift wordt verslag gedaan van een onderzoek naar de effecten van endocriene therapie op het cognitief functioneren (zoals het geheugen en concentratievermogen) van postmenopauzale borstkankerpatiënten. Endocriene therapie is een belangrijke behandelingsoptie voor patiënten met hormoongevoelige borstkanker. Bij hormoongevoelige borstkanker is de tumor voor zijn groei afhankelijk van oestrogenen. Endocriene therapie werkt oestrogenen tegen door te binden aan oestrogeenreceptoren (selectieve oestrogeen receptor modulators, SERMs) of door de synthese van oestrogenen te remmen (aromatase remmers).

In **hoofdstuk 1** wordt een introductie tot het onderzoek gegeven. De aanleiding voor een specifieke studie naar de effecten van endocriene therapie op het cognitief functioneren kan gevonden worden in de toenemende kennis over het belang van oestrogenen voor het functioneren van de hersenen en voor de cognitieve functies. Er is nog weinig bekend over de precieze werkingsmechanismen van oestrogenen in de hersenen, maar de aanwezigheid van oestrogeenreceptoren in hersendelen die van belang zijn voor het cognitief functioneren wijzen op activiteit van oestrogenen via deze receptoren. Gezien de gunstige effecten van oestrogenen op het cognitief functioneren is het theoretisch mogelijk dat endocriene therapie voor borstkanker een (mogelijk negatief) effect heeft op het cognitief functioneren. Tot nu toe is naar de effecten van endocriene therapie op de cognitieve functies weinig onderzoek gedaan.

Cognitieve problemen kunnen beperkingen met zich meebrengen in het dagelijks functioneren en de kwaliteit van leven verminderen. Deze studie heeft als doel het begrip te vergroten van de (mogelijk verschillende) effecten van de diverse endocriene therapieën op het cognitief functioneren. Daarnaast wordt aandacht geschonken aan de ervaringen van patiënten met betrekking tot dit belangrijke aspect van de kwaliteit van leven en naar de betekenis van andere factoren, zoals vermoeidheid, angst/depressie en menopauzale klachten voor het cognitief functioneren. De opgedane kennis kan gebruikt worden om patiënten en artsen van 'evidence based' informatie en richtsnoeren te voorzien. In de toekomst zou de kennis gebruikt kunnen worden voor de ontwikkeling van interventies voor patiënten met klachten over hun cognitief functioneren.

In 2001 startte de Tamoxifen Exemestane Adjuvant Multinational (TEAM) trial. In deze gerandomiseerde studie worden de werkzaamheid en de bijwerkingen van 2.5-3 jaar behandeling met de SERM tamoxifen, gevolgd door 2-2.5 jaar behandeling met de aromatase remmer exemestane vergeleken met 5 jaar behandeling met exemestane. Deze internationale trial had meerdere nationale substudies die zich richtten op specifieke bijwerkingen, zoals een studie naar effecten op de botdichtheid en een studie naar effecten op lipidenwaarden in het bloed. De studie beschreven in dit proefschrift is de Nederlandse neuropsychologische nevenstudie van de TEAM trial. Het doel was om de effecten van tamoxifen en exemestane op de cognitieve functies te onderzoeken in de context van een gerandomiseerde studie. Het cognitief functioneren werd gemeten met gestandaardiseerde neuropsychologische tests. Het prospectieve karakter van de studie (met twee meetmomenten: voor aanvang van de endocriene therapie en na een jaar endocriene therapie) en het gebruik van diverse zelfrapportage maten voor cognitief functioneren en kwaliteit van leven maakten het mogelijk om diverse andere relevante onderwerpen te onderzoeken. Voorbeelden zijn de mogelijke aanwezigheid van cognitief disfunctioneren bij borstkankerpatiënten vóór aanvang van de endocriene behandeling, en associaties tussen zelfrapportage over het cognitief functioneren en cognitieve testprestaties en andere factoren (zoals vermoeidheid, angst/depressie en menopauzale klachten).

In **hoofdstuk 2** wordt een overzicht gegeven van de literatuur die tot nu toe verschenen is over effecten van oestrogenen en endocriene therapie voor borstkanker bij postmenopauzale vrouwen. Vele studies zijn verschenen over de effecten van oestrogenen op het cognitief functioneren, maar slechts enkele over de effecten van endocriene therapie voor borstkanker. Samengevat geven deze studies aanwijzingen dat de SERM tamoxifen mogelijk negatieve effecten heeft op enkele specifieke cognitieve functies, zoals het geheugen en de snelheid van informatieverwerking. De resultaten van studies naar de cognitieve effecten van anastrozole (de enige aromatase remmer die tot nu toe is onderzocht op effecten op de cognitieve functies) zijn niet eenduidig: in enkele studies werden negatieve effecten gevonden terwijl in één studie geen enkel effect op het cognitief functioneren werd gevonden.

In de **hoofdstukken 3 en 4** worden twee studies beschreven waarin gekeken is naar het cognitief functioneren voordat gestart werd met de endocriene therapie. Eén van de manieren om het cognitief functioneren te onderzoeken is door deelnemers aan de studie

te classificeren als 'cognitief afwijkend' of 'cognitief normaal' aan de hand van een vooraf bepaald criterium. Het zodoende gevonden percentage in de patiëntengroep kan vergeleken worden met het gevonden percentage in een controlegroep. In de literatuur over cognitief functioneren bij kanker worden diverse criteria gebruikt en verschillende typen controlegroepen. Dit kan resulteren in aanzienlijke verschillen in het geobserveerde percentages patiënten die geclassificeerd zijn als 'cognitief afwijkend'. In **hoofdstuk 3** hebben wij beschreven welke invloed vier verschillende criteria voor cognitieve stoornis (namelijk falen op resp. ≥ 4 , ≥ 3 , ≥ 2 en ≥ 1 tests) en twee typen controlegroepen (respectievelijk een door ons, specifiek voor deze studie samengestelde controlegroep en gepubliceerde normgegevens) hadden op het percentage patiënten dat als 'cognitief afwijkend' werd geclassificeerd. De groep patiënten bestond uit 205 postmenopauzale borstkanker patiënten (gemiddelde leeftijd 68.9 jaar) vlak voordat zij gingen starten met endocriene therapie. De studie-specifieke controlegroep bestond uit 124 postmenopauzale familieleden/vriendinnen/ kennissen van de patiënten (gemiddelde leeftijd 66.5 jaar). Uit de studie bleek, zoals verwacht, dat het percentage patiënten dat als 'cognitief afwijkend' werd geclassificeerd sterk varieerde met de strengheid van het criterium. Daarnaast bleek het percentage als 'cognitief afwijkend' geclassificeerde patiënten afhankelijk van de gekozen controlegroep. Het percentage 'cognitief afwijkende' patiënten varieerde op grond van gepubliceerde normgegevens van 1% voor het strengste criterium tot 36,6% voor het minst strenge criterium. In vergelijking tot de studie-specifieke normgroep varieerde het percentage van 13.7% voor het strengste criterium tot 45.5% voor het minst strenge criterium. Uit deze studie blijkt dus dat het gebruikte criterium en de gebruikte controlegroep van grote invloed zijn op het percentage patiënten dat als afwijkend wordt geclassificeerd. Daarom is het van groot belang dat er in studies naar het cognitief functioneren tijdens of na adjuvante systemische therapie consensus wordt gezocht met betrekking tot de statistische analyse methoden.

In de tweede studie (**hoofdstuk 4**) is gekeken welke medische en psychologische factoren geassocieerd zijn met de cognitieve testprestaties voor aanvang van adjuvante systemische therapie, en om het cognitief functioneren van de borstkankerpatiënten te vergelijken met gezonde controlepersonen, rekening houdend met medische en psychologische factoren. De gegevens van dezelfde groep patiënten (n=205, gemiddelde leeftijd 68.9 jaar) en gezonde controles (n=124, gemiddelde leeftijd 66.5 jaar) als in hoofdstuk 3 zijn gebruikt. We analyseerden de gegevens op groepsniveau. Leeftijd en IQ

waren, zoals verwacht, sterk geassocieerd met cognitieve prestaties. Daarnaast bleken, onafhankelijk van leeftijd en IQ, 'behandeld worden voor hoge bloeddruk', 'behandeld worden voor diabetes mellitus', minder uren per dag bezig zijn met cognitief stimulerende activiteiten (zoals lezen, puzzelen), 'minder dagen sinds de operatie', en 'groter aantal jaren tussen eerste menstruatie en menopauze' geassocieerd met lagere cognitieve prestaties op één of meerdere cognitieve domeinen. Deze medische en psychologische factoren verklaarden 1-6% van de variantie boven op de 10-40% van de variantie die verklaard werd door leeftijd en IQ. Het verschil in cognitieve prestaties tussen borstkankerpatiënten en gezonde controles kon gedeeltelijk worden verklaard door de variabelen die wij onderzochten, maar een klein-tot-middelgroot verschil bleef onverklaard. Deze resultaten wijzen op het belang om in statistische analyses van cognitieve testprestaties rekening te houden met medische en psychologische verschillen tussen studiegroepen, en onderstrepen het belang van nader onderzoek naar de oorzaken van verminderd cognitief functioneren voor aanvang van een behandeling.

In **hoofdstuk 5** wordt het centrale onderzoek van dit proefschrift beschreven, een prospectieve neuropsychologische studie onder borstkankerpatiënten van 38 Nederlandse ziekenhuizen. Het doel was om de effecten van twee typen endocriene therapie (tamoxifen en exemestane) op het cognitief functioneren te onderzoeken bij postmenopauzale borstkankerpatiënten die niet behandeld waren met chemotherapie. De patiënten waren deelnemers aan de TEAM trial. Zij werden gerandomiseerd tussen tamoxifen (n=80, gemiddelde leeftijd 68.7 jaar) en exemestane (n=99, gemiddelde leeftijd 68.3 jaar) na een operatie met curatieve intentie. Alle patiënten werden tweemaal onderworpen aan 18 neuropsychologische tests, namelijk voor aanvang van de endocriene behandeling (T1) en na één jaar behandeling (T2). Om rekening te kunnen houden met oefeneffecten, die inherent zijn aan het herhaaldelijk uitvoeren van neuropsychologische tests, werd een gezonde controlegroep aan het onderzoek toegevoegd. Uit de 18 tests werden 8 cognitieve domeinen gecreëerd. Op T2, rekening houdend met de cognitieve prestaties op T1, presteerden gebruiksters van exemestane niet slechter dan de gezonde controles. Tamoxifen gebruiksters daarentegen presteerden significant slechter op twee cognitieve domeinen: 'verbaal geheugen' en 'executief functioneren'. In vergelijking met exemestane gebruiksters presteerden tamoxifen gebruiksters slechter op 'informatieverwerkingssnelheid'. Alle significante verschillen hadden een kleine tot matige effectgrootte. Op de overige vijf cognitieve domeinen

(visueel geheugen, werkgeheugen, verbale fluency, reactiesnelheid en motorische snelheid) waren geen prestatieverschillen tussen de drie groepen. Naast de analyses over de hele groep patiënten hebben we naar de jongere (≤ 65 jaar) en oudere (> 65 jaar) patiënten apart gekeken. De effecten van tamoxifen bleken groter en omvatten meer cognitieve domeinen bij de oudere patiënten dan bij de jongere patiënten, wat suggereert dat de leeftijd van de patiënte een rol speelt bij de cognitieve effecten van tamoxifen.

In de klinische praktijk komt het vaak voor dat patiënten die endocriene therapie krijgen eerder een behandeling met chemotherapie hebben ondergaan. Uit eerder onderzoek van het Nederlands Kanker Instituut en van andere onderzoeksgroepen is bekend dat chemotherapie, afhankelijk van het toegepaste schema, geassocieerd is met een verminderd cognitief functioneren in een subgroep van patiënten. Om het cognitief functioneren van patiënten die behandeld werden met chemotherapie, gevolgd door endocriene therapie met tamoxifen of exemestane, te onderzoeken is een cross-sectioneel onderzoek uitgevoerd dat is beschreven in **hoofdstuk 6**. Aan deze studie deden patiënten uit de TEAM trial mee die een standaard dosering adjuvante AC-chemotherapie (doxorubicine/cyclofosfamide) hadden gehad voordat zij werden gerandomiseerd tussen tamoxifen ($n=30$, gemiddeld leeftijd 57.9 jaar) en exemestane ($n=50$, gemiddelde leeftijd 58.5 jaar). Gemiddeld gebruikten zij twee jaar endocriene therapie. Er werd ook een gezonde controlegroep toegevoegd, bestaand uit vrouwen uit de controlegroep van de prospectieve studie (zie hoofdstuk 5) die zoveel mogelijk overeenkwamen qua leeftijd en IQ ($n=48$, gemiddelde leeftijd 60.2 jaar). Er werd een vergelijking gemaakt van de prestaties op 18 cognitieve tests tussen de tamoxifen gebruiksters en de exemestane gebruiksters, en van de gehele patiëntengroep met de gezonde controlegroep. Er werden geen significante verschillende testcores gevonden tussen tamoxifen gebruiksters en exemestane gebruiksters. De resultaten gaven wel de suggestie dat tamoxifen geassocieerd is met een verminderd functioneren op verbale tests, terwijl er mogelijk een verband is tussen gebruik van exemestane en een lagere motorische snelheid. De gecombineerde patiëntengroep had significant lagere scores op tests voor verbale fluency en informatieverwerkingssnelheid dan de gezonde controles. Deze studie laat zien dat een behandeling bestaande uit chemotherapie gevolgd door endocriene therapie in postmenopauzale borstkankerpatiënten geassocieerd is met lagere scores op enkele cognitieve domeinen en geeft indicaties voor mogelijk verschillende cognitieve effecten van verschillende typen endocriene therapie. Geheugenklachten (gedefinieerd als een

frequentie van minimaal 'regelmatig') werden gerapporteerd door 28% van de AC/tamoxifen gebruiksters, 24% van de AC/exemestane gebruiksters en 6% van de gezonde controles. Er werden geen significante correlaties gevonden tussen cognitieve testprestaties en scores op een angst/depressie vragenlijst, of met een zelf-rapportage maat voor cognitief functioneren.

De studie die beschreven wordt in **hoofdstuk 7** heeft als onderwerp het cognitief functioneren zoals gerapporteerd door de patiënten zelf, zowel in een interview als op een vragenlijst. Ook werden de associaties tussen het zelfgerapporteerde cognitief functioneren en de cognitieve testprestaties onderzocht, alsmede de associaties tussen zelfgerapporteerd cognitief functioneren en angst/depressie, vermoeidheid en menopauzale klachten. De patiënten waren dezelfde als van het onderzoek beschreven in hoofdstuk 5, namelijk postmenopauzale borstkankerpatiënten die deelnamen aan de TEAM trial en geen chemotherapie hadden gehad voordat zij werden gerandomiseerd tussen tamoxifen (n=80, gemiddelde leeftijd 68.7 jaar) en exemestane (n=99, gemiddelde leeftijd 68.3 jaar). Ook de gezonde controlegroep was identiek als die beschreven in hoofdstuk 5 (n=120, gemiddelde leeftijd 66.5 jaar). Alle deelnemers werden geïnterviewd over eventuele klachten over hun geheugen- en concentratie en vulden een vragenlijst in over de frequentie van een aantal alledaagse cognitieve vergissingen. Ook vulden zij vragenlijsten in over angst/depressie, vermoeidheid en menopauzale klachten, en voerden zij cognitieve tests uit. Zij deden dit tweemaal: eenmaal voor aanvang van de endocriene behandeling (T1) en eenmaal na een jaar behandeling (T2). De resultaten lieten zien dat het percentage deelnemers dat geheugenklachten rapporteert op T2, rekening houdend met het percentage op T1, niet verschilt tussen de groepen. Voor wat betreft concentratieklachten waren de verschillen tussen de groepen wel significant: er was een toename van het aantal patiënten in de tamoxifen groep die klachten rapporteerde. Er was geen verschil tussen de groepen voor wat betreft de gerapporteerde frequentie van alledaagse cognitieve vergissingen op T2, rekening houdend met de scores op T1. Dit suggereert dat 'cognitieve klachten' en 'de frequentie van cognitieve vergissingen' verschillende aspecten van het zelfgerapporteerde cognitief functioneren zijn. Er werden geen significante correlaties gevonden tussen prestaties op cognitieve tests en zelfgerapporteerd cognitief functioneren. De prestaties op cognitieve tests waren zwak, maar significant, geassocieerd met angst/depressie en vermoeidheid. De associaties tussen zelfgerapporteerd cognitief functioneren en resp. angst/depressie, vermoeidheid

en menopauzale klachten waren matig. De resultaten van deze studie impliceren dat gebruik van tamoxifen, maar niet exemestane, geassocieerd is met een toename van klachten over het concentratievermogen. Verder blijkt uit dit onderzoek dat zelf-rapportagematen voor het cognitief functioneren niet kunnen worden gebruikt als substituuat voor cognitieve tests.

Het laatste hoofdstuk, **hoofdstuk 8**, bevat allereerst een samenvatting van de doelen en belangrijkste bevindingen en stelt vervolgens de sterkere en zwakkere punten van de onderzoeksmethoden ter discussie. Als zwakkere punten kunnen genoemd worden de minder dan optimale participatie van patiënten die wel in aanmerking kwamen voor deelname (62% in de prospectieve studie) en de kleine groepen patiënten (met name in de cross-sectionele studie: 30 tamoxifen gebruiksters en 50 exemestane gebruiksters). Over de gezonde controlegroep kan het volgende worden opgemerkt: er is in dit onderzoek om sociodemografische verschillen zo klein mogelijk te houden gekozen voor een gezonde controlegroep bestaande uit vriendinnen en familieleden van de patiënten. Echter, de controlegroep bleek op belangrijke (medische en psychologische) factoren enigszins te verschillen van de patiëntengroep. Deze factoren bleken ook van invloed op het cognitief functioneren, zodat een statistische correctie voor cognitieve verschillen tussen de patiëntengroepen en de controlegroep moest worden uitgevoerd. Tegenover deze zwakkere punten staan enkele duidelijk sterke punten, zoals het prospectieve karakter van de studie, de uitgebreide neuropsychologische testbatterij met diverse zelfrapportagematen, de keuze van de cognitieve domeinen en de gerandomiseerde toewijzing van patiënten aan tamoxifen of exemestane.

Hoe kunnen de verschillen die we vonden tussen de cognitieve effecten van tamoxifen en exemestane worden verklaard? Op basis van wat bekend is over de werkingsmechanismen van beide middelen en de schaarse literatuur over de effecten op het cognitief functioneren werd als hypothese gesteld dat beide middelen een negatief effect op het cognitief functioneren zouden hebben. Voor wat betreft tamoxifen werd dat ook gevonden, maar niet voor exemestane. De verlaging van oestrogeenwaarden door exemestane uitte zich niet in een meetbare achteruitgang voor het cognitief functioneren. Als mogelijke verklaring zou gedacht kunnen worden aan de licht androgene werking van exemestane. Androgenen kunnen ook van invloed zijn op de cognitieve functies en zouden de negatieve invloed van de oestrogeendaling op het cognitief functioneren kunnen verminderen of voorkomen. Of dit laatste het geval is zou in de toekomst kunnen worden

bekeken in een studie waarin de cognitieve effecten van exemestane worden vergeleken met andere aromatase remmers zonder androgene werking, zoals anastrozole en letrozole. Hoewel de cognitieve effecten die we vonden bij tamoxifen in dezelfde lijn liggen als de bevindingen in eerdere studies, is weinig bekend over de werkingsmechanismen van tamoxifen in de hersenen. Deze mechanismen zouden verder onderzocht kunnen worden in dierstudies.

Verder wordt ingegaan op de verschillen in doelen en methoden van de twee studies naar het cognitief functioneren voor aanvang van de endocriene therapie (**hoofdstuk 3 en 4**), en worden de twee studies waarin cognitieve effecten van tamoxifen en exemestane worden beschreven (**hoofdstuk 5 en 6**) vergeleken.

Ten slotte wordt ingegaan op de implicaties van onze onderzoeksresultaten voor de klinische praktijk en voor toekomstig onderzoek. Allereerst wordt stilgestaan bij het feit dat in deze studie, net zoals in vele andere neuropsychologische studies, cognitieve testprestaties niet gerelateerd waren aan wat patiënten zelf rapporteren over hun cognitief functioneren. Enerzijds betekent dit dat cognitieve tests niet vervangen kunnen worden door dat zelfrapportage schalen in onderzoek naar de effecten van anti-kankerbehandelingen op het cognitief functioneren. Anderzijds betekent dit dat de informatie uit de cognitieve tests niet voldoende is om de problemen zoals patiënten deze ervaren te voorspellen.

Hoewel enkele in deze studie gevonden effecten van tamoxifen op het cognitief functioneren statistisch significant zijn, betekent dit nog niet direct dat zij ook klinisch relevant zijn. Toch bieden de onderzoeksresultaten aanwijzingen voor klinische relevantie. De effectgroottes van de cognitieve verschillen zijn klein tot matig, maar daarom niet te verwaarlozen. Ook zijn de resultaten conform de bestaande literatuur en zijn effecten van tamoxifen op de hersenen theoretisch mogelijk. Onze bevinding dat de effecten van tamoxifen op het cognitief functioneren sterker en omvangrijker zijn bij oudere (>65 jaar) dan bij jongere (≤65 jaar) patiënten is nog niet eerder beschreven in de literatuur. Als deze bevinding in toekomstig onderzoek wordt gerepliceerd, zou dit belangrijke implicaties kunnen hebben voor de klinische praktijk, aangezien ouderen in het algemeen een hoger risico hebben op cognitieve achteruitgang dan jongeren. Kanker, antikankerbehandelingen, comorbiditeit en diverse soorten medicatie (zoals anxiolytica, analgetica en sedativa) kunnen onafhankelijk bijdragen aan cognitieve achteruitgang in patiënten.

Gezien de door ons gevonden aanwijzingen voor klinische relevantie wordt het aanbevolen om mogelijke effecten op het cognitief functioneren mee te wegen bij het bepalen van het type en de volgorde van endocriene behandeling.

Dit onderzoek laat nog vele vragen aangaande de effecten van endocriene therapie op het cognitief functioneren onbeantwoord. Zo is nog niet bekend in hoeverre een langere behandelingsduur leidt tot grotere effecten op het cognitief functioneren. Ook is niet bekend in hoeverre de effecten op de cognitieve functies omkeerbaar zijn na het staken van de endocriene behandeling. Nadere kennis hierover kan belangrijke implicaties hebben voor de klinische praktijk.

In de klinische praktijk worden artsen en verpleegkundigen regelmatig geconfronteerd met patiënten die vragen hebben of klachten uiten over hun cognitief functioneren. Een recent onderzoek in het Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis onder verpleegkundigen liet zien dat 60% van de verpleegkundigen wel eens vragen van patiënten heeft gekregen over het cognitief functioneren. 'Evidence-based' informatie en richtlijnen voor artsen en patiënten zijn echter schaars. Momenteel wordt er gewerkt aan een informatiefolder voor patiënten en een bijscholingsprogramma voor verpleegkundigen en artsen. De kennis die in de afgelopen jaren over kanker en cognitie in het Nederlands Kanker Instituut en elders in de wereld is verzameld zal hiervoor de basis vormen.