



UvA-DARE (Digital Academic Repository)

Cognitive functioning following chemotherapy : a study in breast cancer patients

Schagen, S.B.

Publication date
2002

[Link to publication](#)

Citation for published version (APA):

Schagen, S. B. (2002). *Cognitive functioning following chemotherapy : a study in breast cancer patients*. [Thesis, externally prepared, 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

Cognitief functioneren na adjuvante
chemotherapie voor borstkanker

Samenvatting

Centraal in dit proefschrift staat de bestudering van cognitieve stoornissen die op kunnen treden ten gevolge van systemisch toegediende chemotherapie bij volwassenen. Een aantal patiënten dat behandeld is met chemotherapie blijkt namelijk tot jaren na afloop van de behandeling nog klachten over het geheugen en het concentratievermogen te hebben. In het Nederlands Kanker Instituut/Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis is een studie opgezet die de aard en de ernst van deze mogelijk lange termijn effecten van chemotherapie op het cognitief functioneren onderzoekt. Hiertoe zijn patiënten met mammacarcinoom die enkele jaren tevoren adjuvante chemotherapie hadden gekregen, neuropsychologisch getest. Voor deze populatie is gekozen omdat het een omvangrijke groep patiënten betreft, die met curatieve opzet behandeld is en die niet eerder een behandeling met cytostatica heeft ondergaan.

Het **eerste hoofdstuk** van dit proefschrift beschrijft de aanleiding voor het opzetten van het onderzoek. Het pilotonderzoek dat uiteindelijk leidde tot de studies die worden beschreven in dit proefschrift, wordt besproken. Daarnaast wordt de keuze van de in dit proefschrift onderzochte patiëntpopulatie toegelicht. Ten slotte worden de doelstellingen van het proefschrift uiteengezet.

Hoofdstuk 2 presenteert de tot op heden verschenen studies naar de mogelijke gevolgen van chemotherapie op het cognitief functioneren van patiënten. Sinds 1980 zijn 14 studies gepubliceerd waarbij gebruik is gemaakt van neuropsychologisch onderzoek om eventuele stoornissen op cognitief gebied in kaart te brengen. De resultaten, maar ook de tekortkomingen, van de verschillende studies worden besproken. Speciale aandacht wordt besteed aan de keuze van de tests en de beoordeling van de resultaten op de tests.

In **hoofdstuk 3** wordt een overzicht gegeven van de cytostatica die toegepast zijn bij de patiënten die deelnemen aan de verschillende studies. Voor elk chemotherapeutikum wordt aangegeven tot welke klasse van verbindingen deze hoort, wat het werkingsmechanisme van het cytostaticum is, en wat de belangrijkste bijwerkingen zijn, zowel op korte als op langere termijn. Ten slotte wordt voor elk chemotherapeutikum aangegeven of, en de mate waarin, dit in staat is de bloed-hersenbarrière te passeren.

Hoofdstuk 4 beschrijft een onderzoek naar de prevalentie van cognitieve stoornissen bij een groep hoog-risico mammacarcinoom patiënten behandeld met adjuvante chemotherapie. Deze patiënten (stadium II en III) waren behandeld met ofwel hoge-dosis (CTC) chemotherapie (n=34) ofwel standaard-dosis (FEC) chemotherapie (n=36). De patiënten die voor het neuropsychologisch onderzoek benaderd werden participeerden in een landelijke gerandomiseerde trial of in de door het NKI/AvL uitgevoerde voorloper daarvan. In deze gerandomiseerde studies werd de waarde van hoge-dosis chemotherapie met perifere stamceltransplantatie onderzocht bij borstkankerpatiënten die ≥ 4 positieve oksellymfklieren hadden, geen metastasen op afstand, en die jonger waren dan 55 jaar. De patiënten werden

gerandomiseerd tussen 5 kuren FEC chemotherapie (een kuur bestond uit 5-FU 500 mg/m² lichaamsoppervlak, epidoxorubicine 90 mg/m² lichaamsoppervlak en cyclofosfamide 500 mg/m² lichaamsoppervlak, alle op één dag intraveneus toegediend) of 4 kuren FEC chemotherapie gevolgd door 1 kuur hoog gedoseerde CTC-chemotherapie (cyclofosfamide 6g/m² lichaamsoppervlak, thiotepa 480 mg/m² lichaamsoppervlak en carboplatine 1.6g/m² lichaamsoppervlak, alle intraveneus toegediend) met perifere stamceltransplantatie (PSCT). In beide armen volgden radiotherapie en een hormonale behandeling met tamoxifen gedurende twee jaar.

Met 13 neuropsychologische tests werd het cognitief functioneren van deze patiënten, die gemiddeld twee jaar tevoren de behandeling hadden afgerond, onderzocht. Daarnaast werden alle patiënten geïnterviewd met betrekking tot mogelijke cognitieve klachten die werden ervaren in het dagelijks leven. Tevens kregen zij een kwaliteit-van-levensvragenlijst en een angst- en depressievragenlijst voorgelegd. De patiënten die waren behandeld met chemotherapie werden vergeleken met een op leeftijd en tijdstip van behandeling gematchte controlegroep bestaande uit mammacarcinoompatiënten (stadium I) voor wie behandeling met chemotherapie niet noodzakelijk was (n=34). Deze patiënten hadden wel locoregionale bestraling ondergaan.

Zowel de patiënten die hoge-dosis CTC- als de patiënten die standaard-dosis FEC-chemotherapie hadden gekregen, bleken significant meer cognitieve problemen te rapporteren dan de patiënten in de controlegroep. Verder gaven de patiënten behandeld met hoge-dosis CTC chemotherapie meer vermoeidheidsklachten aan dan de patiënten in de controlegroep. Eveneens ervoeren zij meer klachten van depressieve aard dan de patiënten in de controlegroep. Wat betreft angst bleken de groepen niet te verschillen.

Voor iedere patiënt werd op basis van de neuropsychologische tests bepaald of er al dan niet sprake was van cognitieve stoornissen. Het bleek dat 32% van de patiënten behandeld met CTC chemotherapie, 17 % van de patiënten behandeld met FEC chemotherapie, en 9% van de controlepatiënten als cognitief afwijkend kon worden geclassificeerd. Tijd sinds behandeling, angst, depressie en vermoeidheid waren niet van invloed op het risico om als cognitief afwijkend te worden geclassificeerd. De patiënten behandeld met CTC chemotherapie hadden een verhoogd risico op cognitieve stoornissen in vergelijking met de controlepatiënten (odds ratio (OR):8.2, betrouwbaarheidsinterval (BI):1.8-37.7). In vergelijking met de patiënten die met FEC chemotherapie behandeld waren was dit risico 3.5 keer hoger (BI:1.0-12.8). De FEC patiënten bleken geen significant verhoogd risico op cognitieve stoornissen te hebben in vergelijking met de controle groep (OR:2.4, BI:0.5-11.5).

Er bleek geen verband te zijn tussen de cognitieve stoornissen zoals gevonden op de neuropsychologische tests, en de klachten van de patiënten over hun cognitief functioneren. Een aantal van de zelfrapportagematen hing echter wel onderling samen. Zo was er een

significante relatie tussen de scores van patiënten op de angst- en depressieschaal en de klachten van de patiënten over hun functioneren.

In **hoofdstuk 5** wordt een onderzoek beschreven naar de prevalentie van cognitieve stoornissen in een groep mammacarcinoompatiënten die met conventionele dosis CMF chemotherapie was behandeld. Deze stadium II mammacarcinoom patiënten (met ≤ 3 positieve okselklieren en geen metastasen op afstand) waren afkomstig uit een trial waarin geloot werd tussen 6 kuren CMF chemotherapie (cyclofosfamide 100 mg/m² lichaamsoppervlak oraal op dag 1-14, methotrexaat 40 mg/m² lichaamsoppervlak intraveneus op dag 1 en 8 en 5-FU 600 mg/m² lichaamsoppervlak intraveneus op dag 1 en 8) met (n=20) of zonder (n=19) aansluitende behandeling met tamoxifen gedurende drie jaar. Alle patiënten waren voorafgaand aan de chemotherapie locoregionaal bestraald.

Dezelfde neuropsychologische testbatterij als vermeld in Hoofdstuk 4 werd (met toevoeging van één test) gebruikt om het cognitief functioneren van de CMF patiënten te onderzoeken. Bij de patiënten werden eveneens een interview, een kwaliteit-van-levenvragenlijst en een angst- en depressie vragenlijst afgenomen. De patiënten werden gemiddeld twee jaar na de laatste chemotherapeutische behandeling getest en vervolgens vergeleken met een controlegroep bestaande uit stadium I mammacarcinoompatiënten die niet met chemotherapie behandeld waren (n=34).

Het bleek dat de patiënten behandeld met CMF chemotherapie meer geheugen- en concentratieproblemen rapporteerden dan de controlepatiënten. Cognitieve stoornissen werden gevonden bij 28% van de patiënten die behandeld waren met chemotherapie en bij 12% van de patiënten uit de controlegroep (odds ratio:6.4, betrouwbaarheidsinterval:1.5-27.6). De stoornissen betroffen vooral de volgende functies: aandacht, snelheid van informatieverwerking, mentale flexibiliteit, geheugen en motorische vaardigheden. De behandeling met tamoxifen had geen invloed op zelf gerapporteerde klachten van patiënten of op het cognitief functioneren zoals gemeten met de neuropsychologische tests.

Evenals in de voorgaande studie werd geen relatie gevonden tussen de gerapporteerde cognitieve klachten enerzijds en de resultaten op de neuropsychologische tests anderzijds. Angst, depressie, vermoeidheid en tijd sinds behandeling bleken niet gerelateerd te zijn aan de cognitieve stoornissen zoals werden gevonden met behulp van de tests. De scores van de patiënten op de angst- en depressieschaal en de klachten van de patiënten over hun cognitief functioneren hingen wel onderling samen.

In **hoofdstuk 6** wordt een neurofysiologisch onderzoek beschreven dat werd verricht bij een niet-geselecteerde subgroep van de hoog-risico mammacarcinoompatiënten die deel hadden genomen aan het neuropsychologisch onderzoek beschreven in Hoofdstuk 4. Naast de bevindingen van het onderzoek wordt in dit hoofdstuk ook een kort overzicht van de literatuur op dit gebied gegeven.

Zeventien patiënten die behandeld waren met hoge-dosis CTC chemotherapie, 16 patiënten behandeld met standaard-dosis FEC chemotherapie, en 14 controlepatiënten die niet met chemotherapie behandeld waren, werden binnen twee weken na het neuropsychologisch onderzoek neurofysiologisch getest. Tijdens het onderzoek vond EEG-opname plaats en werd een eenvoudige oddball taak (een taak waarbij de patiënt dient te reageren op een afwijkende toon) afgenomen.

Het bleek dat bij 41% (n=7) van de patiënten die behandeld waren met hoge-dosis CTC chemotherapie een asymmetrie van het alpha-ritme van ≥ 0.5 Hz werd gevonden, in vergelijking tot 13% (n=2) van de patiënten behandeld met standaard-dosis FEC chemotherapie, en geen van de patiënten in de controlegroep ($P = .012$). Asymmetrie van het alpha ritme van ≥ 0.5 Hz wordt als kenmerkend gezien voor corticale of subcorticale pathologie. Er werden geen verschillen tussen de groepen gevonden wat betreft de frequentie van het alpha-ritme, alpha blocking, en de latentie van de P300 component.

Er was geen relatie tussen de neurofysiologische parameters enerzijds en de neuropsychologische testresultaten anderzijds, met als uitzondering een verband tussen de P300 latentie en het totaal aantal afwijkende testcores per patiënt, waarbij langere P300 latenties correspondeerden met meer afwijkende testresultaten.

De studie beschreven in **hoofdstuk 7** van dit proefschrift is opgezet met het doel meer inzicht te verkrijgen in het verloop van de cognitieve stoornissen in de periode na het eerste meetmoment, dat gemiddeld twee jaar na afloop van de behandeling plaatsvond. Gezien het feit dat een deel van de borstkankerpatiënten dat met adjuvante chemotherapie behandeld is, geneest, en dat voor het overige deel van de patiënten een relatief lange overleving te verwachten valt, is het van belang om te onderzoeken of de cognitieve stoornissen ook na langere tijd nog aanwezig zijn. In geen van de tot op heden verschenen studies is het cognitief functioneren van patiënten met borstkanker langer dan 2 jaar na afloop van de behandeling getest. In het follow-up onderzoek, zoals beschreven in hoofdstuk 7, werd het cognitief functioneren van alle patiënten die mee hadden gedaan aan de eerdere neuropsychologische onderzoeken en die nog steeds ziektevrij waren, opnieuw (op dezelfde wijze als in de voorgaande studies) getest, dit keer gemiddeld 4 jaar na afloop van de behandeling.

Een aantal patiënten kon in dit onderzoek niet geïnccludeerd worden door een terugkeer van de ziekte c.q. overlijden of door een weigering om mee te werken. Van de oorspronkelijk 34 hoog-risico patiënten die waren behandeld met hoge-dosis CTC chemotherapie, bleken er 11 een recidief te hebben gekregen (32%). 1 patiënt wilde niet meer meewerken. 10 van de 36 patiënten behandeld met FEC chemotherapie bleek een recidief te hebben (28%), en 3 patiënten weigerden participatie. In de CMF groep hadden 6 patiënten een recidief (15%), en wilden 2 patiënten niet meer meewerken. In de controlegroep ten slotte, bleken 2 patiënten een recidief te hebben. 5 patiënten wilden niet meer meewerken.

Op de neuropsychologische tests bleek bij alle drie de groepen patiënten die behandeld waren met chemotherapie een verbetering plaats te hebben gevonden, terwijl in de controlegroep een lichte achteruitgang op de tests waargenomen kon worden. Vier jaar na de behandeling was er geen significant verschil meer in cognitief functioneren tussen de met cytostatica behandelde groepen en de controlegroep.

Alleen de patiënten behandeld met CMF chemotherapie rapporteerden nog significant meer cognitieve problemen dan de controlegroep. Analooq aan de bevindingen van de eerste neuropsychologische onderzoeken, werd geen duidelijke relatie gevonden tussen angst, depressie, vermoeidheid, tijd sinds behandeling en cognitieve klachten enerzijds, en cognitieve stoornissen zoals gemeten met de neuropsychologische tests anderzijds. Op grond van de resultaten van dit onderzoek wordt geconcludeerd dat de cognitieve stoornissen die twee jaar na afloop van de behandeling werden waargenomen bij een aantal patiënten, na 4 jaar niet meer aanwezig lijken te zijn. Cognitieve stoornissen na adjuvante chemotherapie voor mammacarcinoom zijn dus mogelijk van voorbijgaande aard.

Bij de interpretatie van de resultaten dient rekening te worden gehouden met het feit dat er sprake lijkt te zijn van een selectieve uitval van patiënten op het tweede meetmoment. Het percentage patiënten dat bij het eerste onderzoek cognitieve stoornissen had en dat was uitgevallen bij het tweede testmoment als gevolg van een recidief, bleek niet gelijk verdeeld over de groepen. 45% van de oorspronkelijk als cognitief afwijkend geclassificeerde CTC patiënten had een recidief gekregen. Dit percentage was lager voor de patiënten behandeld met FEC chemotherapie (33%), terwijl geen van de patiënten behandeld met CMF chemotherapie die op het eerste meetmoment cognitieve stoornissen had, uitgevallen was als gevolg van een recidief.

In het **laatste hoofdstuk** van dit proefschrift worden de complexe bevindingen van de verschillende studies samengevat, wordt de wijze waarop deze bevindingen tot stand zijn gekomen onder de loep genomen, en worden de bevindingen geïnterpreteerd. Onderwerpen die aan de orde komen zijn de selectie van patiënten en controles, de selectie van tests en vragenlijsten, en de keuze voor de verschillende meetmomenten. Methodologische aspecten als de power van de studies, psychometrische eigenschappen van de instrumenten, en de wijze waarop vastgesteld is of er sprake is van cognitieve stoornissen, alsmede de wijze waarop een verandering in cognitief functioneren bepaald is, worden achtereenvolgens besproken. Ook wordt nagegaan of de neuropsychologische testresultaten een bepaald patroon volgen, en komt de relatie tussen de neuropsychologische testresultaten enerzijds en de zelf-gerapporteerde cognitieve klachten van patiënten anderzijds, aan de orde. De behandeling met cytostatica als directe veroorzaker van cognitieve stoornissen wordt besproken, waarbij ingegaan wordt op de mogelijke centrale neurotoxiciteit van de afzonderlijke chemotherapeutica. Mogelijke interveniërende factoren, zoals de menopausale status van de patiënten en de hormonale behandeling met tamoxifen, worden behandeld. Ten slotte worden aanbevelingen voor

toekomstig onderzoek gegeven en worden de implicaties van de huidige bevindingen voor de klinische praktijk uiteengezet.

