

Chemobrain

SZENTMÁRTONI GYÖNGYVÉR¹, MAKKOS ZOLTÁN² ÉS DANK MAGDOLNA¹

¹ Semmelweis Egyetem Onkológiai Központ, Budapest

² Nyírő Gyula OPAI „C” Pszichiátriai Osztály, Budapest

Az utóbbi tíz évben az onkológiai szakirodalomban egyre nagyobb figyelem fordul a chemobrain, chemofog elnevezésekkel jelölt kognitív diszfunkció felé. Az onkológiai terápiák eredményeképpen a malignus betegségek túlélőinek száma jelentősen emelkedik, a mellékhatások nagyobb arányban jelentkeznek, így a perzisztáló kognitív tünetek is. A chemobrain tünetei a memóriazavar, a koncentrációkészség csökkenése, a beszéd és a pszichomotorium meglassulása, a figyelem-tanulás-koordináció valamint a végrehajtó funkciók zavara. A tünetek lehetnek átmenetiek és tartósak, utóbbiak negatívan befolyásolják a funkcionalitást, az életminőséget. Strukturális és funkcionális képalkotó vizsgálatok (MRI, fMRI, PET) nem egységesek az agyi funkciózavar hátterében álló elváltozások diagnózisában, a neuropszichológiai tesztek használata sem egységes. A tünetek kialakulásának hátterében többféle okot, patomechanizmust feltételeznek. Befolyásolja a tápláltsági állapot, életkor, anémia, inflammatorikus citokinek, stressz, depresszió. A terápiát illetően jelenleg nincs kezelési stratégia, több gyógyszercsoporttal történt vizsgálat. Az eddigi adatok arra utalnak, hogy a chemobrain vizsgálata közelebb vihet a depresszióhoz társuló kognitív diszfunkció megismeréséhez is.

(*Neuropsychopharmacol Hung 2018; 20(3): 112–116*)

Kulcsszavak: chemobrain, chemofog, kognitív tünetek, onkoterápia, antidepresszívumok

BEVEZETÉS

Az egyre bővülő és modern onkológiai terápiák eredményeképpen a malignus betegségek túlélőinek száma jelentősen emelkedik. A kezelések spektruma széles, a modern daganattellenes terápiák észrevehetően növelték a túlélést is (De Angelis et al., 2014). Egyre nagyobb arányban alkalmaz az onkológia szisztémás immunterápiát és célzott biológiai kezeléseket is a hagyományos citosztatikumok mellett. Ismertek a kemoterápia akut tünetei: hányinger, hányás, hasmenés, kardiális mellékhatások, neuropátia, ototoxicitás, csontvelőelégtelenség stb., ezek általában a kezelések alatt jelentkeznek és szupportív terápiával jól uralhatók, többségük meg is szűnik az onkológiai kezelés után. Azonban sok beteg számol be később is perzisztáló tünetekről, így például nem múló kognitív tünetekről is. Ma az áttétes betegek közül sokan életük végéig folyamatosan kezelés alatt állnak, betegségük és kezelésük krónikussá válik, ugyanakkor azonban a mellékhatásokkal is együtt kell élniük. A szupportív terápia egy külön fejezet az onkológián belül, nagy hangsúlyt kap az életminőség megtartása a krónikus betegségek alatt.

A CHEMOBRAIN JELENSÉGE, TÜNETEK

Számos betegnél észlelünk enyhe és reverzibilis kognitív zavart a kezelések alatt, mely múlik a kemoterápia befejezése után, de sok esetben perzisztáló, romló kognitív deficitről is beszámolnak a betegek. Ezt a jelenséget találóan chemofog-nak (köd) vagy chemobrain-nek is nevezi az onkológia, de a CICI (chemotherapy induced cognitive impairment) vagy CRND (cancer and treatment-related neurocognitive dysfunction) rövidítéssel is találkozunk (Sioka et al., 2009). A chemobrain tünetei: memóriazavar, koncentrációkészség csökkenése, beszéd és pszichomotorium meglassulása, figyelem-tanulás-koordináció és végrehajtó funkciók zavara. A tünetek lehetnek átmenetiek és tartósak, utóbbiak negatívan befolyásolják a funkcionalitást, az életminőséget (Wefel et al., 2010). Irodalmi adatok szerint a késői tünetek 2-10 évig is perzisztálhatnak (Jean-Pierre et al., 2014). Kohli és munkatársai (2007) szerint a betegek kb. 67%-a beszámolt valamilyen memória és koncentrációs problémáról a kemoterápia alatt, 17-34%-a terápiát követően is.

A tünetek kialakulásának hátterében többféle okot, patomechanizmust feltételeznek, egyelőre egyik ma-

gyarázat sem egyértelműen meggyőző, valószínűleg több mechanizmus játszik közre a szindróma kialakulásában. Befolyásolja a tápláltsági állapot, életkor, anémia, inflammatorikus citokinek, stressz, depresszió. Az endokrin terápia kapcsán kialakuló hormonális változások (a neuroprotektív ösztrogén, tesztoszteron hiánya), a kemoterápia neurotranszmitter-anyagcserét megváltoztató hatása is állhat a probléma hátterében. A terápiát illetően jelenleg nincs kezelési stratégia, több gyógyszer csoporttal történt vizsgálat. Az eredmények arra utalnak, hogy elsősorban antidepresszívumok alkalmazása lenne célszerű, akár az onkoterápia indulásával egy időben, de erre még ajánlások nincsenek (Ganz et al., 2014 és Yao et al., 2017).

A strukturális és funkcionális képalkotó vizsgálatok (MRI, fMRI, PET) eredményei nem egységesek az agyi funkciózavar hátterében álló elváltozások diagnosztikában, több diagnosztikus eljárás vizsgálata zajlik, de úgy tűnik, hogy a frontális szubkortikális régiók aktivitása visszaesik (McDonald et al., 2010).

Az onkológiai kezelésen átesett vagy aktuálisan kezelt betegek nagy része rákérdésre beszámol kognitív funkciózavarról, amelyet az utóbbi tíz év szakmai irodalma „chemobrain”, „chemofog” néven említi. Ezek a változások olyan területeket érintenek, mint például a rövid távú memória, tanulás, bonyolultabb, összetett funkciók végzésének nehézsége, koncentráció stb. Évekig nem vett róla tudomást a szakma, az onkológusok a képzéseik során nem tanultak róla, a betegek nem szívesen számoltak be erről, még rákérdésre sem, az életkor, depresszió, szorongás és egyéb okok számlájára írva az egyébként életminőséget jelentősen rontó, az onkológiai kezeléseket kísérő tüneteket. A kezeléseket kísérő fáradtság, az anémia az általános állapot hanyatlásához és ezáltal a hangulatromláshoz vezetnek. A major depresszió és egyéb depressziós epizódok is gyakoriak a daganatos betegek körében, egyes felmérések szerint a daganatos betegek között a major depresszió prevalenciája 15%, és ez a arány akár 20-25 %-ra is nő, ha bele vesszük a disztímiát és minor depressziót is. Ezeket az állapotokat, tüneteket nem egyszerű helyesen felismerni a napi gyakorlatban, hiszen egymást átfedik. Nehéz elkülöníteni a patológiás és normál reakciókat egymástól egy súlyos betegség alatt. Mi több, a depressziós tüneteknek, a kognitív funkciók romlásának negatív hatása van a compliance-re, életminőségre, napi életvitelre, sőt, akár befolyásolja is a daganatos betegség mortalitási rátáját. Ezeknek a betegeknek az életkilátásai rosszabbak, magasabb körükben a szuicid ráta, nagyobb a család pszichológiai terhelése

is, gyakoribb a hospitalizáció (Ganz et al., 2014 és Boykoff et al., 2009). Gyakran szembesül az onkológus a kezelése elfogadásának nehézségével is, a betegek compliance-e alacsonyabb.

Az atípusos depresszív szindrómák, olyan tünetekkel, mint a szorongás, kétségbeesés, belső nyugtalanságérzés, alvászavarok, napközbeni hiperszomnia sokkal gyakoribbak, a betegek nagyrésze beszámol időszakosan ilyen tünetekről. Sokáig azonban ezeknek a betegeknek ilyen irányú ellátása nem volt megoldott, pszichológus bevonása az onkológiai ellátásba csak kevés helyen volt megoldható. Ennek a betegpopulációnak mint antidepresszív terápia célpontként történő meghatározása is egyelőre homályos, miközben az onkológia már alkalmazza ezeket a gyógyszereket mint adjuváns szereket, ha nem is széleskörűen, pl. hányinger, fájdalom, neuropátia, anorexia-kachexia mellékhatások ellátásában.

PATOMECHANIZMUS

Jelenleg egyre több kutatás folyik ebben a témában, nemcsak a kóroki tényezők tisztázása céljából, de a diagnosztika és terápia lehetőségeit is keresve. Egyelőre egyetlen gyógyszer csoport kóroki szerepe sem írható le egyértelműen, leginkább kumulatív hatások igazolhatók, melyek egyaránt jelzik a kemoterápia és egyéb kezelések összeadó hatásait is. Minél elhúzódóbb egy kezelés, annál inkább jelentkeznek a tünetek, a hosszú hónapokig, akár évekig tartó kezelésekre reverzibilis tüneteket is okozhatnak. A kemoterápiás szerek átjuthatnak a vér-agy-gáton és károsíthatják az agyállományt, ez magyarázhatja a kezelése során jelentkező kognitív tüneteket, a koncentráció csökkenését, a memória, a végrehajtó funkciók zavarát, vagy a meglassulást, amit az onkológusok chemofognak írnak le. Ezek mind befolyásolják, rontják az életminőséget, nehezítik a munka világába történő visszatérést. A jelenség kialakulásának patomechanizmusa és lefolyása azonban továbbra is homályos (Mitchell et al., 2014). Az bizonyos, hogy gyakori jelenség, melyet a gyakran használt kemoterápiák okoznak és ezeknek a tüneteknek a kezelése még egyáltalán nem megoldott. Bárminek is nevezzük, legyen az chemofog, chemobrain vagy CICI (chemotherapy induced cognitive impairment), a probléma adott, mindennapos, és nagy szükség van pontos diagnosztikára és hatásos kezelésre.

A genetikai predispozíció valószínűleg szerepet játszik a tünetek kialakulásában. Korábban leírták, hogy az apolipoproteinE e4 allél megléte rizikófaktor, ezeknél a betegeknél sokkal markánsabb tünetek

jelentkeznek, mint más APOE allélek esetén. Hatásos biomarker azonban, amely előre jelezné a fokozottabb érzékenységet, jelenleg még nincs (Ahles et al., 2003). Bár a kemoterápiák nagy része nem jut át a véragy-gáton, mégis a transzporterek genetikai variabilitásával összefüggésbe hozható egyes kezelések kis mennyiségének átjutása, itt leginkább a MDR1, a P-glikoprotein lehet a felelős. Az 5-fluorouracil, cisplatin, cytarabin mind képesek akár kismértékben is átjutva a véragy-gáton károsítani a progenitor sejteket és oligodendrocitákat. Az 5-fluorouracil késői mielinkárosodást okozhat (Argyriou et al., 2011).

Míg kezdetben csak a kemoterápia mellékhatásának tartották a memóriazavarokat, a reakcióidő csökkenését, ma már feltételezhető, hogy egyéb körülmények is közrejátszanak, mint például az anesztetikumok az altatás során, sugárterápia, egyéb onkológiai kezelések, így az epoetin és immunterápiák, vagy a hányáscsillapítók összeadó hatása. Indirekt módon a kemoterápia okozta menopauza, a hormonális változások is befolyásolják a kognitív funkciókat, ennek oka a neuroprotektív ösztrogén és tesztoszteron szintjének a csökkenése. A legtöbb chemobrain jelenségét vizsgáló klinikai kutatás egyébként emlőtumoros nőbetegek részvételével történt, ezért ebben a tumortípusban a legnagyobb tapasztalat is. Több vizsgálat szól arról, hogy az ösztrogén egyik fontos szerepe a telomer hosszának, épségének megőrzése. A kognitív funkciók csökkenése a csak endokrin terápiát kapó betegeknél is megfigyelhető (Ganz et al., 2011). Adjuváns hormonterápiában részesülő betegek hosszútávú követésével zajló klinikai vizsgálatok tisztázhatnák a hormonterápia pontos kóroki szerepét. A szabadgyökök jelenlétét szintén vizsgálták, a hosszan tartó oxidatív stressz DNS károsodást okoz (Jean-Pierre et al., 2016 és Joshi et al., 2005).

Az anémia, mely szintén nagyon gyakori jelenség a kezelése alatt, fáradtságot okoz, jelentősen befolyásolja az egzekutív funkciókat, rontja a vizuális memóriát, és ezáltal romlik az életminőség is. Néhány vizsgálat azt igazolta, hogy emlődaganatos betegek epoetin alfa kezelése az adjuváns terápia alatt megtartotta a kognitív funkciókat a hemoglobinszint javítása révén, ugyanakkor leírták már azt is, hogy semmilyen szignifikáns hatást nem mutatott az epoetin rendszeres használata (Fan et al., 2009). Egy teljesen más megközelítés szerint az immunrendszer működésének változása okozhat kognitív hanyatlást, mégpedig egyes inflammatorikus faktorok közvetítésével. A daganat önmaga is okozhatja, de a kemoterápia hatására is IL-1, IL-6 és TNF szabadul fel és ezek átjutnak a vér-agy-gáton. Ezt a jelenséget immunterápia alatt

is megfigyelték, az IL-2-vel és interferonnal kezelt betegek reakcióideje csökkent, a végrehajtó funkciók rosszabbak lettek. A manapság gyakran használt taxán kemoterápiák magasabb IL-6, IL-8 és IL-10 plazmaszintekkel járnak, egyes vizsgálatok szerint ez a magasabb szint az onkológiai kezelés lezárulta utáni második évben is még fennáll, ami egybevág a perzisztáló tünetekkel (Wang et al., 2014 és Tsavaris et al., 2002).

Wang és munkatársai elképzelése szerint a kemoterápia felvételét követően biológiai kaszkád indul be, mely a citokinkörnyezetet megváltoztatja és végül tartós epigenetikai eltéréseket eredményez. Ezek az epigenetikai változások különféle génexpressziós eltérésekhez vezetnek és változik a kognitív működésért felelős idegi transzmisszió is.

Összességében jelenleg annyi állapítható meg, hogy bár kétségtelenül van összefüggés a kemoterápiás kezelése és a kognitív funkciók romlása között, a kialakulás pontos mechanizmusa még nem ismert.

DIAGNOSZTIKA

Az egységes tesztek hiánya meglehetősen nehezíti az irodalmi összehasonlítást. Sok különböző neuropszichológiai teszt létezik, mindenki mást használ. Argyriou és munkatársai (2011) összefoglaló közleményükben leírják, hogy sokféle neuropszichológiai tesztet használnak a chemobrain mérésére, akár 16 félélt is egy vizsgálatban. Az onkológiai gyakorlatban a kezelése nagy száma miatt szinte alig van arra idő, hogy hosszú skálákat vegyenek fel a kezelőorvosok, de az erre alkalmas és megfelelő tudással bíró személyzet is hiányzik. Leginkább egy egységes, rövidebb, mintegy 20 perces és könnyen kiértékelhető teszt kidolgozására lenne nagy igény. Ezek használatával azonban a finom eltérések rejtve maradhatnak. Javaslatok szerint, amire ki kellene térni az a figyelem, a feladatok végrehajtásának sebessége, a memória és tanulás, a vizuális percepció, valamint az egzekutív funkciók. Guideline-okra nagy szükség van, abban a szakemberek is egyetértenek, hogy valamilyen módon egységesíteni kell a diagnosztikus teszteket. Olyan teszteket ajánlanak, mint a Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS), vagy a Mattis Dementia Rating Scale. A High Sensitivity Cognitive Screen (HSCS) rövid, felvétele kevesebb mint harminc perc, sokan hasznosnak találták, míg mások tartózkodnak a számítógépes megoldásoktól. Az MMSE-t nem ajánlják (Yao et al., 2017).

Yao és munkatársai 2017-ben publikálták szisztematikus áttekintő tanulmányukat, melyben 1280

publikációt azonosítottak emlőtumoros nőbetegek kemoterápia okozta kognitív tüneteinek vizsgálatával kapcsolatban. Ezek közül 41 felelt meg a korrekt összehasonlítás követelményének, azokat választották be, ahol legalább egy standardizált neuropszichológiai teszt szerepelt és/vagy a végrehajtó funkció objektív mérése. A beválasztott publikációk 1995 és 2017 között jelentek meg, a publikációk fele 2011 után, ami szintén arra utal, hogy a téma főleg az utóbbi években vált fontossá, megoldandó feladattá. A vizsgálat összefoglaló konklúziója az volt, hogy a kezelt emlőtumoros betegek a feladatokat a kontroll csoportokhoz képest hasonlóan értették és voltak képesek elvégezni, azonban a gyors váltás, az alkalmazkodás a változó feltételekhez, a feladatok újraértékelése és a gyors döntés már szignifikánsan nehezebben ment.

A modern képalkotó eljárásokkal már nemcsak strukturális, morfológiai eltéréseket képes detektálni az orvostudomány, hanem funkcionális eltéréseket is. A chemobrain vizsgálata különösen ez utóbbi szempontjából lehet érdekes, egyre több klinikai vizsgálat indult például funkcionális MR használatával. Az eredmények biztatók, de egyelőre kezdetlegesek. A kemoterápia adása után röviddel már csökken a szürke- és a fehérállomány, a frontális szubkortikális régiók aktivitása visszaesik (Deprez et al., 2012 és Inagaki et al., 2007).

KEZELÉS

Nem gyógyszeres és gyógyszeres beavatkozásokkal egyaránt történnek próbálkozások. A betegek felvilágosítása a kemoterápia előtt annak mellékhatásairól, a kognitív viselkedési tréningek, a fizikai aktivitás csökkentik a tünetek súlyosságát.

Morean és munkatársai 2015-ben összefoglaló közleményben publikálták az addig ismert adatokat, ők azt találták, hogy általában a gyógyszeres kezeléseknek nem volt szignifikáns eredménye, míg a kognitív terápiáknak igen. A vizsgált szerek: ginkgo biloba, epoetin alfa, d-methylphenidate, azonban egyik hatásossága sem volt meggyőző (Morean et al., 2015 és Kohli et al., 2009).

Egyelőre nem ismeretes a kemoterápiával összefüggő kognitív működési zavarok standard kezelési módszere, szükség lenne guideline-okra és kezelési protokollokra.

Kevés jól kivitelezett randomizált klinikai vizsgálat indult az antidepresszívumok hatásosságáról és tolerabilitásáról ebben a betegcsoportban, azonban talán ez lehet a megoldás. Az eddigi adatok arra utalnak, hogy a chemobrain vizsgálata közelebb vihet

a depresszióhoz társuló kognitív diszfunkció megismeréséhez is. További vizsgálatok szükségesek onkológus, pszichiáter és pszichológus együttműködésével az antidepresszívumok e területen történő alkalmazásához.

RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE

CICI:	chemotherapy-induced cognitive impairment
CRND:	cancer and treatment-related neurocognitive dysfunction
DNS:	dezoxiribonukleinsav
fMRI:	funkcionális mágneses rezonancia vizsgálat
HSCS:	High Sensitivity Cognitive Screen
IL:	interleukin
MDR:	multidrug rezisztencia gén
MMSE:	Mini Mental State Examination
MRI:	mágneses rezonancia vizsgálat
PET:	pozitron emissziós tomográfia
TNF:	tumor nekrózis faktor

LEVELEZŐ SZERZŐ: Prof Dr. Dank Magdolna
Semmelweis Egyetem Onkológiai Központ
1083 Budapest, Tömő u.25-29
Tel: +36208258846
E-mail: titkarsag.dank@med.semmelweis-univ.hu

IRODALOM

- Ahles TA, Saykin AJ, Noll WW, Furstenberg CT, Guerin S, Cole B, Mott LA (2003) The relationship of APOE genotype to neuropsychological performance in long-term cancer survivors treated with standard dose chemotherapy. *Psychooncology* 12:612-619.
- Argyriou AA, Assimakopoulos K, Iconomou G, Giannakopoulou F, Kalofonos HP (2011) Either called "chemobrain" or "chemofog," the long-term chemotherapy-induced cognitive decline in cancer survivors is real. *Journal of Pain and Symptom management*. 41:126-139.
- Boykoff N, Moieni M, Subramanian SK (2009) Confronting chemobrain: an in-depth look at survivors' reports of impact on work, social networks, and health care response. *Journal of Cancer Survivorship : research and practice*.3(4):223-32.
- De Angelis R, Sant M, Coleman MP, Francisci S, Baili P, Pierannunzio D, Trama A, Visser O, Brenner H, Ardanaz E, Bielska-Lasota M, Engholm G, Nennecke A, Siesling S, Berrino F, Capocaccia R. (2014) Cancer survival in Europe 1999-2007 by country and age: results of EURO-CARE-5-a population-based study. *Lancet Oncol*, 15(1):23-34.
- Deprez S, Amant F, Smeets A, Peeters R, Leemans A, Van Hecke W, Verhoeven JS, Christiaens MR, Vandenberghe J, Vandembulcke M, Sunaert S. (2012) Longitudinal assessment of chemotherapy-induced structural changes in cerebral white matter and its correlation with impaired cognitive functioning. *J Clin Oncol* 30:274-281.
- Fan HG, Park A, Xu W, Yi QL, Braganza S, Chang J, Couture F, Tannock IF. (2009) The influence of erythropoietin on cognitive function in women following chemotherapy for breast cancer. *Psychooncology*. 18(2):156-61.

7. Ganz PA, Castellon SA, Silverman DHS (2011) Does circulating tumor necrosis factor (TNF) play a role in post-chemotherapy cerebral dysfunction in breast cancer survivors (BCS) *J Clin Oncol* 29:552s.
8. Ganz PA (2014) Cancer treatment and cognitive function: chemotherapy is not the only culprit. *Oncology* (Williston Park) 28:804-806.
9. Inagaki M, Yoshikawa E, Matsuoka Y, Sugawara Y, Nakano T, Akechi T, Wada N, Imoto S, Murakami K, Uchitomi Y (2007) Smaller regional volumes of brain gray and white matter demonstrated in breast cancer survivors exposed to adjuvant chemotherapy. *Cancer*, 109:146-156.
10. Jean-Pierre P, McDonald BC: Neuroepidemiology of cancer and treatment-related neurocognitive dysfunction in adult-onset cancer patients and survivors. *Neuroepidemiology in Handbook of Clinical Neurology*, Elsevier Vol 138.
11. Joshi G, Sultana R, Tangpong J, Cole MP, St Clair DK, Vore M, Estus S, Butterfield DA (2005) Free radical mediated oxidative stress and toxic side effects in brain induced by the anti cancer drug adriamycin: Insight into chemobrain. *Free Radic Res* 39:1147-1154.
12. Kohli S, Griggs JJ, Roscoe JA, Jean-Pierre P, Bole C, Mustian KM, Hill RN, Smith K, Gross H, Morrow GR (2007) Self-Reported Cognitive Impairment in Patients With Cancer. *Journal Of Oncology Practice* vol. 3, Issue 2.
13. Kohli S, Fischer SG, Tra Y, Adams MJ, Mapstone ME, Wesnes KA, Roscoe JA, Morrow GR (2009) The effect of modafinil on cognitive function in breast cancer survivors. *Cancer*. 115: 2605-16.
14. McDonald B, Conroy S, Ahles T, West JD, Saykin AJ (2010) Gray matter reduction associated with systemic chemotherapy for breast cancer: A prospective MRI study. *Breast Cancer Res Treat* 123:819-828.
15. Mitchell T, Turton P (2011) 'Chemobrain': concentration and memory effects in people receiving chemotherapy – a descriptive phenomenological study. *European journal of cancer care*. 20(4):539-48.
16. Morean DE, O'Dwyer L, Cherney LR (2015) Therapies for Cognitive Deficits Associated With Chemotherapy for Breast Cancer: A Systematic Review of Objective Outcomes. *Arch Phys Med Rehabil*. 96(10):1880-97.
17. Sioka C, Kyritsis AP Central and peripheral nervous system toxicity of common chemotherapeutic agents (2009) *Cancer chemother Pharmacol* 63:761-767.
18. Tsavaris N, Cosmas C, Vadiaka M, Kanelopoulos P, Boulamatis D (2002) Immune changes in patients with advanced breast cancer undergoing chemotherapy with taxanes. *BR J Cancer*. 87: 21-27.
19. Wang XM, Walitt B, Saligan L, Tiwari AF, Cheung CW, Zhang ZJ (2015) Chemobrain: A critical review and causal hypothesis of link between cytokines and epigenetic reprogramming associated with chemotherapy. *Cytokine* 72:86-96.
20. Wefel JS, Saleeba AK, Buzdar AU, Meyers CA (2010) Acute and late onset cognitive dysfunction associated with chemotherapy in women with breast cancer. *Cancer* 116:3348-3356.
21. Yao C, Bernstein LJ, Rich JB (2017) Executive functioning impairment in women treated with chemotherapy for breast cancer: a systematic review. *Breast Cancer Res Treat*. 166:15-28.

Chemobrain

Over the past ten years, in oncology there is an increased interest in understanding the cognitive dysfunction caused by chemotherapy also known as chemobrain or chemofog. As a result of oncological therapies the number of survivors of malignant diseases has increased considerably, but the side effects also appear to be more prevalent and severe including persistent cognitive symptoms. Symptoms of chemobrain include memory impairment, loss of concentration, speech and psychomotor deceleration, attention and learning coordination problems, and disturbance of executive functions. The symptoms may be transient but are often long-lasting, the latter negatively affecting functionality and quality of life. Structural and functional imaging studies (MRI, fMRI, PET) and neuropsychological tests are not consistent in the diagnosis of chemobrain. Several factors are suspected leading to the appearance of symptoms, but the specific pathomechanism is not yet known. Nutrition status, age, anemia, inflammatory cytokines, stress, and depression can all affect the quality of life and may be related to cognitive symptoms. Currently, there is no treatment strategy for preventing or alleviating cognitive impairment related to chemobrain, and several pharmacotherapies are under investigation. Results imply that understanding the pathomechanism of chemobrain can also yield a deeper understanding of cognitive dysfunction associated with depression.

Keywords: chemobrain, chemofog, cognitive symptoms, oncotherapy, antidepressants