

## Kognitive vanskeligheder efter kræft og kræftbehandling - og hvordan man kan håndtere disse



Ali Amidi  
 Enhed for Psykoonkologi og Sundhedspsykologi (EPoS)  
 Psykologisk Institut, Aarhus Universitet  
 Kræftafdelingen, Aarhus Universitetshospital



## Program

- 1) Kognitive vanskeligheder efter kræftbehandling
- 2) Behandling/håndtering af kognitive vanskeligheder



## "Kemohjerne"

- Grundet forbedret diagnose og behandling lever et stigende antal mennesker med en kræftdiagnose (DK: 234.683, Cancerregistret 2010)
- Betydningen af at forstå, forebygge og behandle senfølger vokser
- De sidste 10-15 års forskning peger på, at nogle kræftpatienter klager over kognitive vanskeligheder efter kræftbehandling (e.g. hukommelse, koncentration)



## "Kemohjerne" på Facebook

**Karina** Kemo hjem!!!!!! Jeg kan også sagtens tale med om senfølger..... den f...  
 April 22, 2010 at 4:54pm - Like

**Helle** kemo-hjerne - kender alt for godt til det fenomen.... ØV!  
 April 22, 2010 at 5:29pm - Like

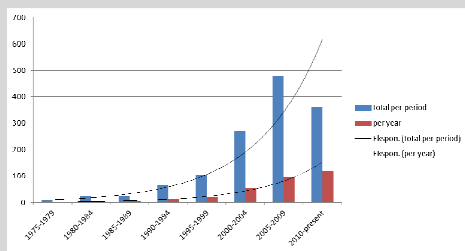
**Susanne** Det vil jeg gerne have uddybet med kemohjerne??  
 April 22, 2010 at 6:12pm - Like

**Karsten** Kemo-hjerne er et nyt ord for mig - og jeg har både kræft og er journalist... Mig ramte det henover vinteren, hvor jeg flere gange oplevede, at jeg - mens jeg snakkede med folk, fuldstændig mistede tråden og slet ikke kunne finde tilbage igen. Træst, men nu lader det til, at de små grå har fundet sig selv igen.  
 April 23, 2010 at 9:35pm - Like



## Øget forskning

Number of publications: 1975 - present



"cognition" AND "chemotherapy" AND "cancer"



## Anerkendelse af problemet i DK

- Stadig ikke enstemmigt anerkendt
- Antagelse om at kemostoffer ikke passerer blod-hjerne-barrieren
- Det er "bare" stress

The top screenshot shows a research paper from Aarhus Universitetshospital (mdt) titled 'Dysreguleret og uanfægtelig og betingelse' related to neurodegeneration. The bottom screenshot is a diagram of a human head showing the brain and the blood-brain barrier, with text indicating 'Hukommelsesproblemer og koncentrationsbesvær' (memory and concentration problems).

## ... og i USA



## "Kemohjerne"

- Gode grunde til at interessere sig for fænomenet
  - Høj prævalens (21%-90%)  
(Meta-analyse af 27 undersøgelser af kvinder behandlet for brystkræft)
  - Neurotoksicitet ved cytostatikabehandling  
(Andres et al., 2014; Gonget al., 2011; ; Weiss, 2010; Aluise et al. 2010; Dietrich et a. 2006; Rzeski et al., 2004)
  - Selv forholdsvis beskedne svækkelser af kognitiv funktion kan have negative konsekvenser for:
    - Livskvalitet, arbejdsevne, evne til at udfylde familiære og andre sociale og samfundsmæssige rolle-funktioner

(Calvio et al. 2009; Pullens et al. 2010; Zachariae & Mehlsen, 2011)

## Undersøgelsesmetoder

Objektive

Subjektive



Neurofysiologiske undersøgelser



Neuropsykologisk testning



Interview/spørgeskema

## Kognitive klager

- Højere prævalens end objektive test (20-90%)
- Aftager typisk over tid
- Typisk ikke associeret med neuropsykologiske tests
- Primært relateret til:
  - Emotionelle reaktioner
  - Coping
  - Træthed
- Nocebo effekter

(Pullens et al. 2010)

## Kognitive klager 7-9 år efter brystkræftbehandling

Deltagere:

- National kohorte: 1889 brystkræftoverlever, AUH

Metode:

- Spørgeskema (CFQ) 7-9 år efter endt behandling
- Sammenligning af patienter på baggrund af behandlingsprotokoller (Operation vs. CT+ET vs. CT vs.ET)

Resultater:

- Ingen forskelle i mellem grupper i forhold til kognitive klager
- 7% med signifikante niveauer af kognitive klager

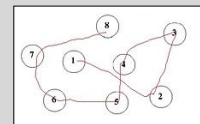
(Amidi et al., resubmitted, *British Journal of Cancer*)

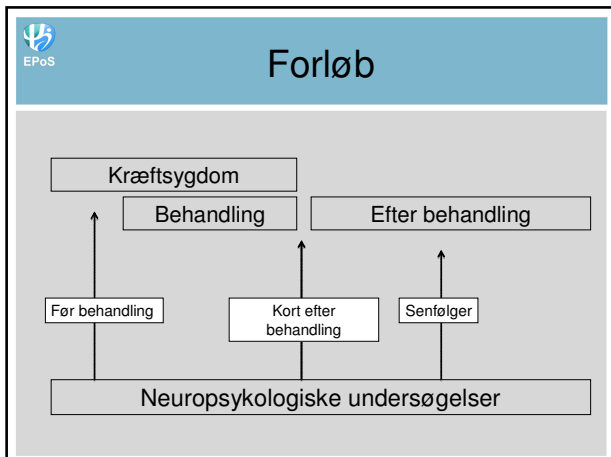


## Neuropsykologiske undersøgelser

Neuropsykologiske domæner (eksempler)

- Indlæring og hukommelse
  - Indlæring og vedligeholdelse af ny viden
- Opmærksomhedsfunktioner
  - Arbejdshukommelse
  - Koncentration
- Processeringshastighed
  - Arbejdstempo
- Eksekutive funktioner
  - Planlægning og udførelse af komplekse opgaver





**Forløb: Behandling**

**Kemoterapi**

- Flere prospektive studier af brystkræftpatienter har påvist kognitive forringelser fra før til efter kemoterapi
- 12-82%
- Forringelser i følgende domæner:
  - hukommelse
  - Eksekutive funktioner
  - Arbejdstempo
  - Opmærksomhed

**Hormonel behandling**

- Prospektive studier har også påvist kognitive forringelser relateret til hormonal behandling (Tamoxifen)
- Forringelser i samme kognitive domæner som ved kemoterapi.

**Kombineret**

- Kombineret behandling associeret med dårligere outcome

(Ahles, et al., 2010; Collins, et al., 2009; Hermelink, et al., 2007; Jansen, et al., 2011; Ouimet et al., 2009; Schagen, et al., 2006; Stewart, et al., 2008; Wefel, et al., 2010; Kohli et al., 2007; Schilder et al., 2009, 2010, 2012; Castellon et al., 2004; Palmer et al., 2008)

**Sværhedsgrad**

- Forringelse i forhold til tidligere niveau
- Men ikke i samme omfang som ved demens eller hjerneskader
- Generelt små til moderate forringelser i kognitive funktioner

**Hjernescanninger**

Prospektive MR studier har vist sammenhænge mellem kemoterapi og ændringer i hjernens struktur og funktion

- Atrofi i grå og hvid hjernesubstans
- Nedsat konektivitet
- Ændringer i hjernenetværkets aktiveringsmønstre

(Deprez et al., 2012; McDonald et al., 2012; Kesler et al., 2013; Hosseini et al., 2012; Amidi et al., under review.)

**Atrofi i grå hjernesubstans**

- Brystkræftpatienter: +kemoterapi (N=17) vs. raske kontroller (N=18)
- Reduktion i grå hjernesubstans fra før kemoterapi til 1 måned efter endt kemoterapi

Fig. 2. Regional gray matter density declines in chemotherapy-treated breast cancer patients from baseline to 1 month after chemotherapy ( $P_{\text{cor}} < .001$ ,  $k = 1.800$ ; see Table 3 for region descriptions).

McDonald et al., 2010

**Hjerneatrofi blandt testikelkræftpatienter**

Deltagere

- 65 testikelkræftpatienter
  - 22 orkiektomi + kemoterapi (BEP)
  - 43 orkiektomi

Metode

- Neuropsykologisk evaluering samt MRI ved to tidspunkter: baseline + 6 måneder efter

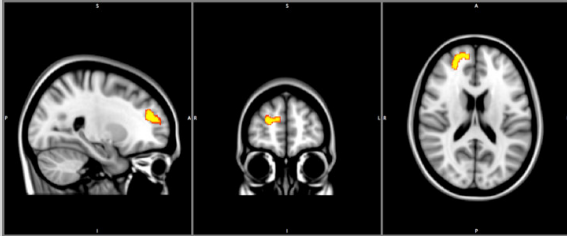
Resultater

- Grå hjernemasse atrofi i præfrontal cortex i kemogruppen associeret med kognitive testresultater

Amidi et al., 2015, under review

## Præfrontal cortex

Atrofi i paracingulate gyrus



Associeret med kognitive testresultater ( $r = -0.47$ ,  $p = 0.04$ )

## Forløb: Før behandling

- Forekomst af kognitive forringelser allerede inden kemoterapi
- Prospektive studier rapporterer prævalenser på 30-40%
- Uafhængig af emotionelle reaktioner, træthed og komorbiditet
- Sammenhæng fundet med øget kortisol niveau (population= testikelkræft)

(Wefel et al., 2015; Lange et al., 2014; Jansen et al., 2011; Ahles et al., 2008; )

## Testikelkræftpatienter før kemoterapi

Deltagere

- 66 nyligt diagnosticerede/orchiektomiserede TK patienter
- 25 raske kontroller (matchet på alder og præmorbid kognitiv funktionsniveau)

Metode

- Neuropsykologisk undersøgelse, spørgeskema og blodprøver

Resultater

- 58% viste tegn på nedsat kognitiv funktion før yderligere behandling
- Højere kortisol niveau associeret med lavere kognitive testcores
- Ingen sammenhæng mellem neuropsyk. testcores og emotionelle faktorer (angst, depression, PTSD, stress)

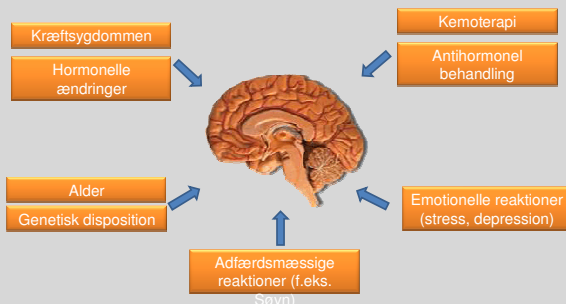
## Forløb: Kognitive senfølger

- Ca. 35% viser tegn på nedsat kognitiv funktion flere år efter endt behandling
- Eksekutive funktioner, hukommelse, arbejdstempo

Koppelmans et al., 2011, 2012

- Nedsat hukommelse, arbejdstempo, eksekutive funktioner samt reaktionstid blandt kemobehandlede brystkræftoverlevende (N=196) sammenlignet med raske kvinder (N=1509)
- Reduceret hjernevolumen samt grå hjernesubstans blandt brystkræftoverlevende 20 år efter endt kemoterapi (N=189) sammenlignet med alders-matchede raske kontrolpersoner (N=368)

## Kognitive vanskeligheder: multifaktorielle effekter?



## Store individuelle forskelle i kognitive forringelser

Årsager til individuel variation i forhold til kognitive forringelser stadig uklar:

Mulige moderende effekter:

- Lavere præmorbid kognitiv kapacitet associeret med kognitive forringelser
- Komorbiditet: Livsstilssygdomme, fatigue, søvnproblemer kan være risikofaktorer for udvikling af kognitive problemer efter endt behandling
- Patienter med højere alder samt bestemte genetiske polymorfismer (fx APOE4) er associeret med en øget risiko for udviklingen af kognitive forringelser samt demens efter kræftbehandling

## Behandlingsmuligheder

- Forebyggelse og behandling
- Kompenserende strategier

Endnu kun få studier!

## Behandlingsmuligheder

Afhænger af typen af problemer som ønskes behandlet (i.e. klager vs. objektive forringelser)

- Kognitiv rehabilitering
- Kognitiv træning
- Fysisk aktivitet
- Stresshåndtering
- Behandling af depression og angst

## Systematisk review - 2015

N=13

**Systematic review of pharmacologic and non-pharmacologic interventions to manage cognitive alterations after chemotherapy for breast cancer**

Raymond J. Chan<sup>1,2,3,4</sup>, Alexandra L. McCarthy<sup>2,3</sup>, Jackie Devenish<sup>4,5</sup>, Karen A. Sullivan<sup>1,4</sup>, Alexandre Chan<sup>1,6</sup>

**Abstract:** Cognitive alterations are reported to breast cancer patients receiving chemotherapy. This has adverse effects on patients' quality of life and function. This systematic review investigates the effectiveness of pharmacologic and non-pharmacologic interventions to manage cognitive alterations associated with breast cancer treatment.

**Keywords:** Breast cancer; Chemotherapy; Cognitive function; Cognitive decline; Physical activity; Psychosocial factors.

## Farmakologisk behandling

Generelt ingen effekter  
N=6

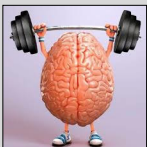
Category	Intervention	Tool	Device used	Assessment	Effect size	Confidence
Psychostimulants	Donepezil/pridone	Medline Inquest, Select and Review Abstracts (SRA)	Operations and statistics	Short-term	MD = 0.39 (95% CL = -0.19 to 0.27)	Low
	Donepezil/pridone	Psychometric Tools (SRA), Hopkins Verbal Learning Test-Revised (HVLT-R), Digit Span	Operations and statistics	Short-term	MD = -1.28 (95% CL = -0.288 to -2.272)	Low
Modafinil	Cognitive Drug Research Computerized Assessment System <sup>®</sup> (Spatial of Attention)	Operations and statistics	Short-term	MD = -0.14 (95% CL = -0.45 to 0.16)	Low	
	Cognitive Drug Research Computerized Assessment System <sup>®</sup> (Working Memory)	Operations and statistics	Short-term	MD = -0.14 (95% CL = -0.45 to 0.16)	Low	
Erythropoietic stimulating agent	Erythropoietin (EPO)	Executive Clock Drawing Task I (ECLOT)	Executive Function and memory	Short-term	MD = 0.19 (95% CL = -0.15 to 0.53)	Low
	Erythropoietin (EPO)	Executive Clock Drawing Task I (ECLOT)	Executive Function and memory	Short-term	MD = -0.89 (95% CL = -1.83 to 0.05)	Low
Complementary medicine	Ginkgo biloba	Trail Making Test-A	Operations and statistics	Short-term	MD = -1.48 (95% CL = -2.84 to -0.12)	Low
	Ginkgo biloba	Trail Making Test-A	Operations and statistics	Short-term	MD = -0.88 (95% CL = -1.35 to -0.41)	Low

## Non-farmakologisk behandling

N=7

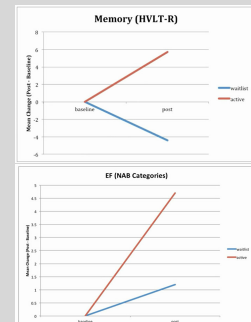
Positive effekter fundet ved:

- Kognitiv træning
- Fysisk aktivitet



## Effekt af web-baseret kognitiv træning

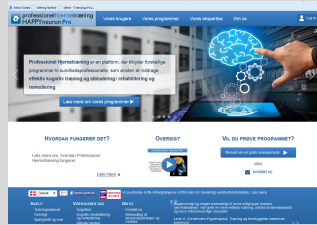
- 41 kvinder tidligere behandlet for brystkræft (21 aktive, 20 venteliste)
- Program: Lumosity
  - 15-20 min daglig (x48)
  - 4 x ugentlig
  - 12 uger
- Resultater:
  - Forbedringer i kognitiv fleksibilitet, sprogfunktioner, arbejdstempo og hukommelse
  - Forbedringer i selv-rapporteret eksekutive funktioner





## Professionel hjernetræning

- Computerbaseret hjernetræning 5 dage om ugen i 6 uger.
- Træning af opmærksomhed, indlæring, processeringshastighed, hukommelse, arbejdshukommelse og problemløsning.
- Programmet er oversat til dansk med dansk indtaling mm.



## Vores undersøgelse: Foreløbige resultater

### Deltagere:

- Deltagere: 157 kvinder med brystkræft, der oplever kognitive vanskeligheder (!)
- Randomiseres til hjernetræning eller kontrolgruppe

### Metode:

- Computerbaseret hjernetræning 30 minutter dagligt, 5 dage om ugen i 8 uger.
- Test før start, et opkald undervejs, test efter træning og igen 3 måneder efter.

### Resultater:

- Langtidseffekter på 2 ud af 8 neuropsykologiske mål og positive ændringer i næsten samme størrelsesorden på yderligere 2 mål.
- Disse mål er relateret til opmærksomhed og arbejdshukommelse.
- Ingen ændringer i subjektive kognitive klager eller depressive symptomer



## Fordele og ulemper ved computerbaseret kognitiv træning

### Fordele

- Fleksibilitet
- Billigt

### Ulemper/svagheder

- Uklart om effekterne varer ved
- Uklart om der er transfer effekter (e.g. Sudoku)
- Kedeligt



## Fysisk aktivitet (FA)

- FA er forbundet med forbedret kognition i både dyre- og menneskestudier

- Hos raske personer har FA vist at have gode og konsistente effekter på bl.a. eksekutive funktioner

### FA er forbundet med:

- Neurogenese
- Øgede neurotransmitter niveauer
- Nedsat inflammation
- Positive effekter på hjerne vaskulatur

- FA kan desuden have indirekte positive effekter på kognition via psykologiske faktorer (depression, søvn) og kroniske sygdomme (diabetes, fedme)



## Fysisk aktivitet og brystkræft

### Kognitive klager

- Yoga (Hatha, Iyengar) (Derry et al., 2014; Culos-Reed et al., 2006)
- Qigong (Oh et al., 2012)

### Objektive kognitive effekter

- Cykle intervention:
  - Eksekutive funktioner (Miki et al., 2014)
- Tai Chi:
  - Hukommelse og opmærksomhedsfunktioner (Reid-Arndt et al., 2012)
- Positive effekter allerede 1 måned efter påbegyndelse af FA



## Konklusioner (Systematisk review)

”Current evidence does not favour the pharmacologic management of cognitive alteration associated with breast cancer treatment.”

”The inherent variability of cognitive training interventions makes it difficult to determine their role in practice.”

”Physical activity interventions also appear promising; however, methodological challenges in these studies preclude any concrete recommendations for practice.”

Chan et al., 2015



## Kompenserende strategier

- Psyko-ekudation
  - Blive bevidst om egne begrænsninger
  - Planlægge realistisk
- Pauser
- Brug af smartphones
  - Kalenderfunktion, påmindelsesalarm
- Noter til selv
- Handlingslister ved komplekse opgaver

Se evt.:

<http://braininjuryeducation.org/Treatment/Compensatory-Strategies/>



## Hovedpointer!

- Mange kræftpatienter klager over kognitive vanskeligheder
- Kognitive klager er ikke nødvendigvis ensbetydende med forringelser i koncentration og hukommelse
- Der er efterhånden god evidens for reelle kognitive svækkelser ved kræft og kræftbehandling
- Behandling af kognitive vanskeligheder afhænger af typen af problemer
- Endnu kun få studier af behandling/håndtering blandt kræftpatienter
  - Kognitiv træning og fysisk aktivitet
  - Kompenserende strategier
- Hvis de kognitive vanskeligheder er omfattende med indvirkning på daglige gøremål (fx arbejde) => neuropsykologisk udredning



## Tak for jeres opmærksomhed



Ali@psy.au.dk