

# *Pink* POSITIVE



A stylized illustration of a woman's face in profile, looking down. Her eyes are closed, and her hand is raised to her forehead. Above her head is a silhouette of a brain. A large white circle is superimposed over the brain area, containing text. The background is a solid magenta color with some faint, abstract white and dark magenta shapes.

## Capitolo 23

Il deterioramento  
cognitivo nel corso di  
trattamenti oncologici:  
il “chemobrain”

# Il deterioramento cognitivo nel corso di trattamenti oncologici: il “chemobrain”

Dott. Armando Orlandi - Comprehensive Cancer Center, UOC di Oncologia Medica, Fondazione Policlinico Universitario “A. Gemelli” IRCCS, Roma

## Che cos'è il chemobrain?

L'introduzione e la successiva evoluzione dei trattamenti oncologici sistemici (chemioterapia e ormonoterapia) ha consentito di aumentare significativamente i tassi di guarigione dopo un intervento al seno per carcinoma mammario. Tuttavia, vari effetti collaterali, secondari a trattamenti estremamente efficaci, possono minare la qualità della vita, durante e anche dopo la fine del trattamento oncologico. Alcuni effetti collaterali abbiamo imparato a conoscerli, distinguerli precocemente e prevenirli (nausea, vomito o riduzione dei globuli bianchi), altri invece appaiono subdoli, poco conosciuti e studiati, perché difficilmente misurabili, ma allo stesso tempo estremamente invasivi nella quotidianità come il chemobrain o chemofog.

Per chemobrain si intende l'alterazione delle funzioni cognitive che spesso si instaura nel corso o dopo un trattamento oncologico. Può avvenire a diverso livello, ostacolando diverse funzioni cerebrali come la memoria a breve termine, l'attenzione e la concentrazione, la capacità di astrazione visuale e spaziale, la velocità di ideazione e la funzione esecutiva.

## Qual è la causa?

I meccanismi con cui la diagnosi di neoplasia e il trattamento influiscono sulla funzione

cognitiva non sono stati chiariti. È stato dimostrato come la chemioterapia possa determinare cambiamenti strutturali temporanei nel sistema nervoso centrale rappresentati dalla riduzione dei volumi di sostanza grigia e di sostanza bianca associati a deficit neurocognitivi. Il deterioramento cognitivo correlato alla chemioterapia può essere associato non solo all'integrità neuronale, ma anche all'interruzione delle reti strutturali del cervello che elaborano e integrano le informazioni cognitive.

È probabile che molti meccanismi contribuiscano al declino cognitivo nei pazienti oncologici, tra cui l'infiammazione, gli effetti neurotossici diretti dei trattamenti e il danno alle cellule staminali neuronali. Inoltre, è anche probabile che la disfunzione cognitiva osservata in alcuni pazienti rifletta un'interazione tra più fattori come stati psicologici (depressione, ansia), la comparsa di astenia e l'induzione di menopausa. Un altro potenziale fattore di interazione è la minore riserva cognitiva pretrattamento, che può rendere i pazienti più vulnerabili al declino cognitivo post-chemioterapia.

## Quali disturbi sono riferiti dal paziente che soffre di chemobrain?

I sintomi possono includere diminuzione della memoria a breve termine, problemi a trovare le parole, breve capacità di attenzione e difficoltà di concentrazione e di multitasking. Molti pazienti lamentano nel corso delle visite di controllo i seguenti segni:

- » “Ho blocchi di memoria”
- » “Ho percezione di testa vuota”
- » “Alcuni giorni mi sento sciocca”
- » “Non riesco a svolgere più attività contemporaneamente”
- » “Perdo attenzione quando provo a leggere”.

Sebbene questi sintomi possano essere aspecifici, dovrebbero essere adeguatamente valutati in ogni ambulatorio oncologico. Questi disturbi possono incidere significativamente sulla qualità della vita, limitando le prestazioni sul lavoro o a casa, ed è pertanto necessario un approccio multidisciplinare con un'attenta valutazione neuropsicologica al fine di un'adeguata diagnosi e guidare la successiva gestione.

## Come si può intervenire?

Poiché l'eziologia delle potenziali inefficienze cognitive non è al momento ben stabilita, non appare semplice individuare chiari modificatori positivi. Attualmente, gli interventi si concentrano su strategie comportamentali e approcci psicofarmacologici. Una combinazione di trattamenti comportamentali e farmacologici può comportare un miglioramento del funzionamento cognitivo e di conseguenza un miglioramento percepito della qualità della vita. Una recente revisione degli interventi sia farmacologici che non farmacologici ha tuttavia mostrato come quest'ultimo approccio nei pazienti con carcinoma mammario sia significativamente più performante.

## Esempi di rimedi cognitivi e comportamentali

» **Palestre cognitive:** programmi di addestramento del cervello utilizzano esercizi mentali ripetitivi per aumentare le prestazioni del cervello (neurobica). Diversi studi randomizzati suggeriscono che questi programmi possono migliorare e mantenere la funzione cognitiva. Giochi per il cervello attraverso siti web come [lumosity.com](http://lumosity.com) e [positscience.com](http://positscience.com) possono rappresentare una risorsa.

» **Rilassamento:** il rilassamento ed esercizi di Mindfulness sono un'area di interesse emergente. Le tecniche di rilassamento insegnano alle persone a focalizzare l'attenzione nella loro vita quotidiana insegnando a gestire le loro emozioni e gli aspetti della cognizione. Queste attività appaiono particolarmente utili nel trattamento dei disturbi dell'attenzione.

» **Programmi di esercizio fisico:** sebbene l'esercizio fisico sia associato a un miglioramento della cognizione in una varietà di studi (in particolare su bambini e anziani), gli studi su pazienti sottoposti a chemioterapia sono limitati. Tuttavia, uno studio su pazienti affette da carcinoma al seno ha evidenziato che l'esercizio fisico era associato a una migliore velocità di elaborazione cognitiva. Dati i benefici complessivi dell'esercizio in questi pazienti, è una raccomandazione ragionevole per i pazienti con problemi cognitivi.

» **Biofeedback con elettroencefalografia (EEG):** questa tecnica, chiamata anche neurofeedback, è stata valutata in un piccolo gruppo di pazienti con carcinoma mammario con disturbi cognitivi. Il trattamento ha portato a un miglioramento delle misure cognitive, dell'affaticamento, delle scale psicologiche e del sonno.

» **Riabilitazione cognitiva di gruppo:** un piccolo studio clinico randomizzato ha dimostrato che l'intervento in piccoli gruppi, utilizzando esercizi di psicoeducazione e cognitivi, ha portato a miglioramenti nei disturbi della memoria.

» **Psicoeducazione:** ciò comporta l'educazione dei pazienti riguardo ai possibili effetti cognitivi del trattamento oncologico. Informare e spiegare la reversibilità dell'evento e la possibilità di migliorare la condizione può rappresentare già un trattamento.

» **Interventi farmacologici:** attualmente

non è stato autorizzato formalmente alcun farmaco per trattare il chemobrain. Tuttavia, alcune classi di farmaci hanno evidenziato un possibile ruolo nella gestione di questo effetto collaterale, come stimolanti del sistema nervoso centrale (SNC), valutati in pazienti con declino cognitivo dopo il trattamento oncologico, e farmaci indicati per il trattamento della demenza di tipo Alzheimer, che agiscono su più aree della cognizione (tra cui attenzione/concentrazione, memoria verbale e figurativa).

### Ci sono giochi di memoria specifici per ricordare ciò che si è appena dimenticato?

In realtà è meglio gestire le informazioni in modo diverso per aumentare le possibilità di ricordarle. È utile provare a collegare un'immagine visiva con le informazioni che si spera di ricordare. Se è un nome, ad esempio, è utile pensare a qualcosa di sciocco che faccia rima con esso.

### Come si può differenziare il chemobrain da altri problemi mentali come il morbo di Alzheimer, la demenza o la semplice dimenticanza?

Nell'Alzheimer la memoria non risponde a suggerimenti che al contrario sono utili nel chemobrain. Ad esempio, se si chiedesse di ricordare "giallo" e si chiedesse cosa fosse pochi minuti dopo, un indizio come "era un colore" sarebbe utile per il chemobrain ma non per chi soffre di Alzheimer.

Altri tipi di demenza di solito comportano cambiamenti di personalità, cambiamenti motori

(rigidità, tremori, cadute) o allucinazioni, che non sono tipici del chemobrain. Tuttavia, può diventare difficile distinguere il chemobrain dalla dimenticanza legata all'età quando i sintomi sono lievi.

### Come possono essere distinti sintomi neurologici causati dal chemobrain e quelli causati dalla diffusione cerebrale della malattia?

Non è possibile distinguerli con certezza senza esami strumentali dell'encefalo. Se sono presenti altri sintomi neurologici come mal di testa, problemi di equilibrio o debolezza/intorpidimento in una parte del corpo, è molto importante informare il proprio oncologo, che richiederà una risonanza magnetica dell'encefalo con mezzo di contrasto.

### Avere il chemobrain aumenta il mio rischio di contrarre l'Alzheimer o la demenza?

No: in un ampio studio è stato dimostrato, infatti, che i pazienti che avevano ricevuto la chemioterapia per una neoplasia mammaria avevano in realtà un rischio inferiore di sviluppare l'Alzheimer e altre demenze rispetto a quelli che non l'avevano ricevuta.

### Come si può distinguere il chemobrain dalla depressione?

La depressione può anche avere sintomi cognitivi, come problemi di concentrazione, memoria a breve termine e multitasking, ma è caratterizzata anche da tristezza, irritabilità e perdita di divertimento e motivazione per perseguire attività importanti. Questi sintomi non

si osservano pressoché mai nel chemobrain.

## Il chemobrain può migliorare autonomamente senza interventi?

È documentato un miglioramento naturale, che può continuare gradualmente nei primi 1-3 anni dalla chemioterapia.

Questo può accadere per un miglioramento del sonno, dell'ansia e dell'umore e allo stesso tempo per lo sviluppo di strategie compensative.

## Si può guidare?

Non tutti, ma alcune persone con chemobrain segnalano problemi con il parcheggio in modo accurato e con la guida, specialmente su percorsi stradali meno familiari.

L'ideale è consigliare percorsi familiari e guidare con un compagno di viaggio, se possibile.

## Le tecniche di stimolazione cerebrale sono state utilizzate con successo?

Questa è un'area che merita ulteriori ricerche. Ci sono alcuni studi che suggeriscono che il biofeedback EEG sia utile come precedentemente descritto. Tuttavia, non esistono ricerche che verifichino se la stimolazione magnetica transcranica (non invasiva) o la stimolazione cerebrale profonda (chirurgica/invasiva) possano essere utili per il chemobrain.

Questi trattamenti sono efficaci per alcune persone con depressione e possono migliorare i sintomi cognitivi associati alla depressione in quelle persone.

## ULTERIORI APPROFONDIMENTI

### Il chemobrain è un problema significativo per i pazienti?

Varie survey, condotte su pazienti affette da carcinoma mammario e sottoposte a trattamenti oncologici, evidenziano come il deterioramento cognitivo sia uno dei più significativi problemi che vengono segnalati in associazione alla terapia. Allo stesso tempo, le pazienti chiedono di essere aiutate nell'affrontare tale effetto collaterale principalmente con allenamenti cognitivi e un supporto psicologico, e solo in minima parte con un intervento farmacologico.

### Perché se ne parla ancora così poco?

La valutazione della funzione cognitiva (prima, durante o dopo il trattamento) non è una pratica routinaria negli ambulatori oncologici, e tale valutazione è tipicamente riservata ai pazienti in cui il deterioramento cognitivo ha un impatto significativamente negativo sulla qualità della vita o sulle prestazioni funzionali. In generale, le valutazioni sono per lo più effettuate nell'ambito della ricerca clinica piuttosto che come parte integrante della pratica clinica giornaliera.

La mancanza di tempo dedicato a queste valutazioni e l'assenza molto spesso nei gruppi multidisciplinari di patologia mammaria di neuropsicologi che si occupano di questa problematica, determina la difficoltà di prendersi cura di tale disturbo. Allo stesso tempo non esistono strumenti standardizzati per misurare il chemobrain, né metodi statistici dedicati per valutare i cambiamenti nella funzione cognitiva nel corso del trattamento.

Tuttavia, recentemente è stata istituita una task force internazionale che ha proposto una serie di test neuropsicologici di base e raccomandazioni per valutare il cambiamento cognitivo e standardizzare la valutazione del deterioramento cognitivo nel corso della chemioterapia.

## Sia la chemioterapia che la terapia ormonale causano chemobrain? Il deterioramento cognitivo può variare in base al trattamento?

Tra i chemioterapici, la ciclofosfamida, le antracicline, il fluorouracile e i taxani sembrano essere particolarmente associati al chemobrain. Gli effetti cognitivi della chemioterapia sono stati ampiamente studiati in pazienti trattati per carcinoma della mammella. In singoli studi e successive metanalisi è stato evidenziato come il deterioramento cognitivo da chemioterapia riguardi principalmente le abilità verbali.

Apparentemente, caratteristiche cliniche rilevanti come età, istruzione e durata del trattamento, non sono emersi come fattori influenzanti il decadimento cognitivo. Viceversa, è stato dimostrato come l'affaticamento di base, l'ansia, la depressione e la ridotta riserva cognitiva predicano il declino cognitivo nei pazienti trattati con chemioterapia.

Oltre alla chemioterapia, anche la terapia endocrina, come il tamoxifene (modulatore selettivo del recettore degli estrogeni), e gli inibitori dell'aromatasi, come il letrozolo e anastrozolo (non steroidei) e l'exemestane (steroido), possono avere un impatto negativo sull'attività cognitiva. Infatti, anche la terapia ormonale con o in assenza di chemioterapia

ha mostrato di determinare un deterioramento cognitivo, impattando sulla memoria verbale e visiva, sulle funzioni frontali esecutive e sulla velocità di elaborazione.

Apparentemente il tamoxifene ha mostrato un profilo di tossicità migliore degli inibitori non steroidei dell'aromatasi (letrozolo e anastrozolo) e sovrapponibile all'exemestane. Tra gli inibitori dell'aromatasi, l'exemestane ha proprietà androgeniche che potrebbero giustificare la minor probabilità di causare problemi cognitivi.

## Tutti i pazienti sperimentano il chemobrain? Esistono fattori molecolari predisponenti?

La maggior parte delle persone riferisce problemi cognitivi durante la chemioterapia (circa il 70%). Le donne possono essere più a rischio degli uomini. Potenziali fattori molecolari possono determinare una maggiore predisposizione alle difficoltà cognitive.

Sebbene ancora in fase di acquisizione preliminare, sono stati identificati alcuni polimorfismi (piccole variazioni nelle sequenze di DNA nei geni) dell'apolipoproteina E4 (APOE4) e della catecol-O-metiltransferasi (COMT)-valina come fattori impattanti sul deterioramento cognitivo da farmaci oncologici.

## Il chemobrain è irreversibile?

Nonostante i limiti sopra esposti nella conoscenza di questo effetto collaterale e la consapevolezza che tale tossicità può durare per diverso tempo dopo il trattamento oncologico, le acquisizioni attuali sottolineano che il chemobrain è un processo reversibile.

È essenziale, infatti, sottolineare come molti



studi hanno evidenziato che non si tratta di un fenomeno di deteriorativo cognitivo progressivo e irreversibile come la demenza, ma di una tossicità farmaco-indotta che può essere gestita e risolta, non solo al termine del percorso oncologico, ma anche nel corso del trattamento. Per la maggior parte dei pazienti il chemobrain migliora entro 9-12 mesi dalla fine della chemioterapia. Una frazione più piccola di pazienti (circa il 10%) può avere effetti a lungo termine.

Per la minoranza di persone che hanno effetti a lungo termine, possono essere evidenti anche 10 anni dopo aver completato il trattamento; tuttavia, questi effetti collaterali dovrebbero essere stabili e non peggiorare.

### **Bibliografia**

Ahles TA. Brain vulnerability to chemotherapy toxicities. *Psychooncology* 2012; 21: 1141.

Wefel JS, Vardy J, Ahles T, Schagen SB. International Cognition and Cancer Task Force recommendations to harmonise studies of cognitive function in patients with cancer. *Lancet Oncol* 2011; 12: 703.

Wagner LI, Gray RJ, Sparano JA, et al. Patient-Reported Cognitive Impairment Among Women with Early Breast Cancer Randomly Assigned to Endocrine Therapy Alone Versus Chemoendocrine Therapy: Results from TAILORx. *J Clin Oncol* 2020; 38: 1875.

Schilder CM, Seynaeve C, Beex LV, et al. Effects of tamoxifen and exemestane on cognitive functioning of postmenopausal patients with breast cancer: results from the neuropsychological side study of the tamoxifen and exemestane adjuvant multinational trial. *J Clin Oncol* 2010; 28: 1294.

Koleck TA, Bender CM, Clark BZ, et al. An exploratory study of host polymorphisms in genes that clinically characterize breast cancer tumors and pretreatment cognitive performance in breast cancer survivors. *Breast Cancer (Dove Med Press)* 2017; 9: 95.

Lange M, Joly F, Vardy J, Ahles T, Dubois M, Tron L, et al. Cancer-related cognitive impairment: an update on state of the art, detection, and management strategies in cancer survivors. *Ann Oncol*. 2019 Dec 1; 30 (12): 1925-40.

### **Link**

The international cancer and cognition task force (IC-CTF) <https://www.icctf.com>

American Cancer Society  
<https://www.cancer.org/treatment/treatments-and-side-effects/physical-side-effects/changes-in-mood-or-thinking/chemo-brain.html>

MD Anderson Cancer Centre  
<https://www.mdanderson.org/cancerwise/cancer-treatment-side-effect-chemobrain.h00-159143667.html>



Comprehensive Cancer Center, UOC di Oncologia Medica, Fondazione Policlinico Universitario "A. Gemelli" IRCCS, Roma

Dott. Armando Orlandi

Nato ad Avezzano (AQ) il 17/10/1980, è attualmente medico oncologo presso la Fondazione Policlinico Universitario "A. Gemelli" IRCCS di Roma.

Attualmente è principal investigator sub-investigator di una serie di studi clinici di Fase II-III accademici e profit ed è coinvolto in progetti di ricerca traslazionale nel cancro al seno e cancro del colon-retto.



*Pink*  
POSITIVE



Daiichi-Sankyo