

Impact de la chimiothérapie adjuvante sur les fonctions cognitives dans le cancer du sein : revue de la littérature

Impact of adjuvant chemotherapy on cognitive functions in breast cancer: literature review

M. Lange · B. Giffard · F. Eustache · N. Morel · S. Noal · F. Joly

Reçu le 2 novembre 2010 ; accepté le 24 janvier 2011
© Springer-Verlag France 2011

Résumé Des études ont montré que le traitement par chimiothérapie adjuvante du cancer du sein peut être associé à des déficits cognitifs légers. Ces troubles ont un impact négatif sur la qualité de vie des patientes, et la compréhension de leur origine et des processus altérés est actuellement un des enjeux importants de ce nouveau thème de recherche. Peu d'études ont été réalisées auprès de patientes âgées, alors que l'âge est le facteur de risque le plus important pour ce cancer. Cet article propose une synthèse de la littérature et discute de l'incidence de tels troubles chez les patients âgés. *Pour citer cette revue : Psycho-Oncol. 5 (2011).*

Mots clés Cancer du sein · Chimiothérapie · Fonctions cognitives · Patients âgés

Abstract Understanding the neuropsychological consequences of chemotherapy is a major challenge. Studies have shown that treatment with adjuvant chemotherapy for breast cancer may be associated with mild cognitive deficits. These disorders have a negative impact on the quality of life of patients. Few studies have been conducted with elderly patients, although the age factor is the biggest risk for this

cancer. This article offers an overview of the literature and discusses the impact of such impairments in the elderly. *To cite this journal: Psycho-Oncol. 5 (2011).*

Keywords Breast cancer · Chemotherapy · Cognitive functions · Elderly patients

Introduction

Devant la diminution du taux de mortalité associé au cancer du sein, la compréhension des conséquences neuropsychologiques de la chimiothérapie est un enjeu majeur. La chimiothérapie est très utilisée comme traitement adjuvant, notamment pour le cancer du sein. Beaucoup d'effets secondaires de cette chimiothérapie adjuvante sont, à l'heure actuelle, mieux compris et ainsi mieux pris en charge, tels que les nausées, les vomissements, la toxicité hématologique et la fatigue. Plus récemment, les soignants se sont intéressés plus spécifiquement aux plaintes cognitives fréquemment rapportées chez les patientes traitées par chimiothérapie (difficultés à se souvenir, à penser ou à se concentrer). En effet, ces dix dernières années, des études ont montré que le traitement par chimiothérapie adjuvante, du cancer du sein notamment, peut être associé à des déficits cognitifs légers et à des troubles psychoaffectifs tels que l'anxiété et la dépression [17]. Ces troubles cognitifs — touchant la mémoire épisodique, la mémoire de travail, l'attention, les fonctions exécutives et la vitesse de traitement — ont un impact négatif sur la qualité de vie des patientes (bien-être physique, familial/social, émotionnel, fatigue...) [9], et viennent se cumuler aux autres effets secondaires des traitements. Ces déficits ont également parfois été observés avant le début du traitement.

L'objectif de cet article est de faire une synthèse des connaissances à partir de la littérature et de discuter plus particulièrement l'incidence des troubles cognitifs chez les patientes âgées.

M. Lange (✉) · B. Giffard (✉) · F. Eustache (✉) · N. Morel (✉)
Unité U923, Inserm – EPHE – université de Caen/Basse-Normandie,
CHU avenue de la Côte-de-Nacre,
F-14033 Caen cedex, France
e-mail : m.lange@baclesse.fr, benedict.giffard@unicaen.fr, neuropsych@chu-caen.fr, morel@cyceron.fr

M. Lange · S. Noal (✉) · F. Joly (✉)
Unité de recherche clinique, centre François-Baclesse,
BP 5026, 3, avenue du Général-Harris,
F-14076 Caen cedex 05, France
e-mail : s.noal@baclesse.fr, f.joly@baclesse.fr

F. Joly
Centre François-Baclesse, BP 5026,
3, avenue du Général-Harris,
F-14076 Caen cedex 05, France

Troubles cognitifs objectivés

Impact de la chimiothérapie sur la cognition

Des études ont montré que la chimiothérapie adjuvante prescrite dans le cancer du sein peut être associée à des déficits cognitifs chez certaines patientes, objectivés par des tests neuropsychologiques, le plus souvent légers, voire subtils et parfois transitoires. Cette altération cognitive est retrouvée dans la littérature sous le terme de *chemobrain* ou *chemofog* (brouillard cognitif). Elle concerne en particulier des dysfonctionnements de la mémoire épisodique — modalités verbale et visuelle [1–3,6,16,19,20,26,30,32,47], de la mémoire de travail [3,50], des fonctions exécutives (flexibilité, génération d'informations ; [2,19,30,32,50]), de l'attention [20,26,32,50] et de la vitesse de traitement de l'information [19,30,47] (Tableau 1).

La proportion de patientes présentant un déficit cognitif varie de 16 [39] à 75 % [49], notamment selon la nature des études — transversale (évaluation cognitive à un temps T) ou longitudinale (évaluation cognitive avant puis après traitement, voire à plus long terme). De plus, dans les études longitudinales, la passation répétée d'un même test cognitif peut engendrer un effet d'apprentissage, aussi nommé « effet test–retest », constituant un biais potentiel dans l'interpréta-

tion des performances cognitives et contribuant à l'obtention de ces résultats variables [43]. Afin de minimiser ce biais, plusieurs méthodes existent telles que l'utilisation de corrections statistiques, pour réduire l'effet d'apprentissage, et des tests neuropsychologiques comportant des formes parallèles (même tâche cognitive, mais portant sur un matériel différent — mots, items...). En outre, pour objectiver les déficits cognitifs, le choix du groupe témoin (patients traités pour un même type de cancer avec un traitement différent vs groupe de sujets sains) auxquels les auteurs comparent le groupe expérimental, la référence aux normes (réalisées auprès de la population générale) et les valeurs seuils utilisées (selon les études, de moins un écart-type par rapport aux performances du groupe témoin à moins deux écarts-types) peuvent également expliquer une telle variation de l'incidence observée [35]. Ces éléments et le manque de consistance dans la définition du déficit cognitif rendent difficile la comparaison entre les études.

Causes et mécanismes des troubles cognitifs

Il existe un certain nombre de mécanismes complexes pouvant être potentiellement impliqués dans ces altérations cognitives (Fig. 1). La toxicité directe de la chimiothérapie sur le système nerveux central est une des principales

Tableau 1 Principales fonctions cognitives altérées par la chimiothérapie : définitions et principaux tests utilisés

Fonctions cognitives	Définitions	Principaux tests utilisés
Mémoire épisodique		
– Modalité verbale	Souvenirs des événements inscrits dans un contexte spatiotemporel précis	Mémoire logique (échelle de mémoire de Wechsler), 15 mots de Rey, test d'apprentissage verbal de Californie, test d'apprentissage verbal de Hopkins, test de Grober et Buschke
– Modalité visuelle		Rappel des figures de Rey ou de Taylor, test de rétention visuelle de Benton
Mémoire de travail	Responsable du maintien temporaire et de la manipulation de l'information lors de la réalisation de tâches cognitives complexes	Tâche d'empan envers (modalité verbale et visuelle), séquence lettres–chiffres (échelle de mémoire de Wechsler)
Fonctions exécutives	Fonctions responsables de la régulation et du contrôle de nos comportements. Interviennent dans des situations nouvelles (c'est-à-dire non routinières) pour lesquelles il n'existe pas de solution toute faite	Flexibilité : TMT B ; génération d'informations : tâches de fluence verbale ; abstraction : similitudes (WAIS-R) ; inhibition : test de Stroop
Attention	Ensemble de processus permettant à l'individu de se préparer à l'action à entreprendre, de sélectionner des informations particulières et de les traiter de manière approfondie	TMT A, tâche d'empan verbal droit, d2, test de performance continue (CPT ; subtest de distractibilité et vigilance), test d'attention sélective de Ruff
Vitesse de traitement	Rapidité psychomotrice/cognitive à laquelle l'individu traite l'information	Symbole (WAIS-R), tâche de temps de réaction complexe, tâche d'annulation de lettre

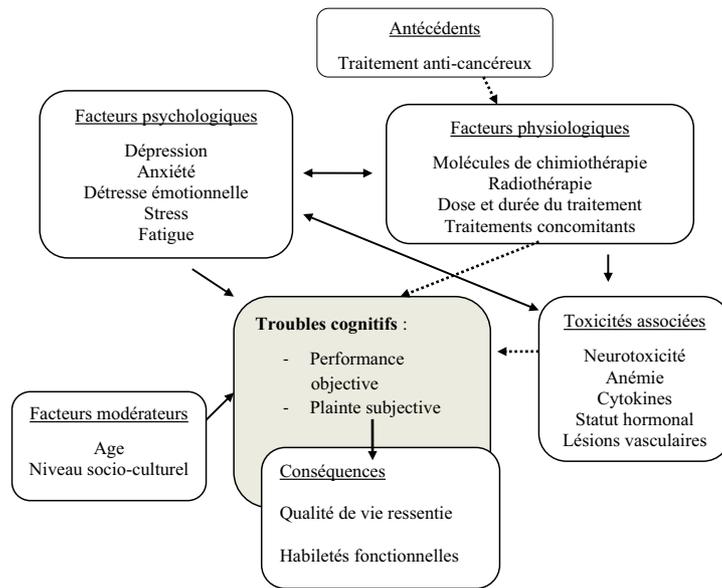


Fig. 1 Causes et mécanismes impliqués dans les troubles cognitifs

hypothèses à la présence de troubles cognitifs chez les patientes traitées. Les données issues des modèles animaux montrent que les molécules de chimiothérapie parviennent à passer la barrière hématoencéphalique et causent des dommages au niveau hippocampique notamment, pouvant induire des troubles mnésiques [33] ; cela a été bien démontré avec le méthotrexate et plus récemment avec le 5-FU [10].

La nature des molécules de chimiothérapie, l'intensité des doses, la durée du traitement, la présence de traitements concomitants à la chimiothérapie, l'utilisation de la radiothérapie et de l'hormonothérapie et leurs toxicités (neurotoxicité, anémie...) sont des facteurs potentiellement impliqués dans la survenue de troubles cognitifs [14]. Un effet dose-dépendant a été mis en évidence chez des patientes traitées par chimiothérapie adjuvante. Une étude rapporte en effet un risque d'altération cognitive 3,5 fois plus élevé chez les patientes traitées par une forte dose de chimiothérapie, en comparaison aux patientes recevant une dose standard [40].

Les troubles anxiodépressifs liés à la pathologie et à la fatigue, symptôme présent chez les patientes tout au long du traitement, sont reconnus pour avoir une influence négative sur le fonctionnement cognitif [22,25]. En effet, l'anxiété et la dépression sont les troubles thymiques les plus fréquents dans la pathologie cancéreuse : 25 % des patients auraient une symptomatologie sévère à modérée et 25 % des patients auraient des symptômes légers [8]. La fatigue est l'un des effets secondaires le plus important : 30 % des patients se sentent fatigués avant le début du traitement, et la prévalence augmente de 60 à 96 % au cours du traitement [45]. Enfin, les cytokines en provenance des tissus tumoraux peuvent être la cause de troubles de l'humeur et de la cognition [29,43] de même que le statut hormonal

(e.g. ménopause précoce, déficience en estrogène) pourrait également être un facteur confondant (Fig. 1).

Imagerie cérébrale

Des études menées en neuro-imagerie fonctionnelle soulignent une altération du fonctionnement des structures frontales et sous-corticales après chimiothérapie [11]. Une activation anormale du cortex frontal inférieur, lors de la réalisation d'une tâche de rappel à court terme, est observée chez les patientes ayant été traitées, en comparaison à des patientes n'ayant pas reçu de chimiothérapie [36]. Pour cette tâche, l'activation corticale, plus diffuse et plus importante chez les patientes traitées par rapport à celle des patientes n'ayant pas reçu de chimiothérapie, est corrélée avec leur performance déficitaire de rappel à court terme. Il pourrait donc s'agir d'une réponse compensatoire aux troubles cognitifs induits par la chimiothérapie.

Dans une autre étude [11], des jumelles monozygotes ont été comparées, une des jumelles ayant eu un cancer du sein traité par chimiothérapie. Les résultats des imageries anatomique et fonctionnelle indiquent, chez la jumelle traitée, davantage d'hyperdensités de la matière blanche et une activation plus étendue lors de la réalisation d'une tâche de mémoire de travail par rapport à la jumelle n'ayant pas eu de cancer. De plus, une plainte cognitive plus importante est rapportée chez la jumelle traitée par rapport à sa sœur ainsi qu'une différence marginale aux résultats de l'évaluation neuropsychologique.

Les données des études comportementales corroborent ces résultats : la chimiothérapie engendre des troubles de la vitesse de traitement de l'information, de l'attention, de la

récupération en mémoire épisodique et des fonctions exécutives ; ces fonctions cognitives étant principalement sous-tendues par les zones sous corticofrontales [43].

Plainte cognitive

Ces troubles cognitifs, même s'ils sont légers, sont ressentis comme handicapants par les patientes, avec un impact négatif sur leur qualité de vie — bien-être physique, social/familial, émotionnel, fatigue — [9,12,30]. Afin de mieux cerner la plainte subjective, des autoquestionnaires ont été développés portant sur différents domaines de la cognition — mémoire, attention/concentration..., tels que l'échelle d'évaluation des difficultés cognitives [23], *the cognitive failures questionnaire* [5] ou le FACT-Cog [44], spécialement développé à partir des plaintes des patients cancéreux dont une version validée en français sera prochainement disponible.

L'ampleur de la plainte cognitive ne semble pas toujours en adéquation avec les troubles neuropsychologiques objectifs. En effet, la plainte cognitive des patientes n'est pas toujours corrélée avec les performances cognitives objectives [6,13,20,32]. Cette fréquente absence de corrélation entre la plainte cognitive et les troubles objectifs pourrait être expliquée en partie par une mobilisation accrue des ressources attentionnelles lors de la réalisation du bilan neuropsychologique, lequel effectué sur une courte période permettrait aux patientes de mettre en place des stratégies de compensation. Certains tests utilisés ne semblent pas toujours assez sensibles pour rendre compte des difficultés des patientes de haut niveau culturel et dont la réserve cognitive [37] — capacité qu'ont les individus à résister aux dommages cérébraux — est plus importante. En effet, ces patientes pourraient avoir conscience d'un déclin cognitif, induit par une atteinte cérébrale suite au traitement par chimiothérapie, alors que cliniquement (c'est-à-dire à partir des performances cognitives) aucun trouble ne serait objectivé compte tenu de leur réserve cognitive et de leurs capacités de compensation. En outre, la situation d'évaluation elle-même (pièce calme) est propice à la mobilisation intellectuelle, alors que certaines situations de la vie quotidienne (environnement bruyant avec beaucoup de personnes) requièrent une certaine capacité d'inhibition parfois altérée chez les patientes traitées pour un cancer. Par ailleurs, la plainte cognitive pourrait être liée en partie à la détresse psychologique, au stress et à la fatigue induits par la pathologie [6,20,34,38].

Cette plainte pourrait perdurer quelques années après le traitement. Mehnert et al. [24] ont comparé la plainte cognitive de patientes traitées cinq ans auparavant pour un cancer du sein par chimiothérapie à celles de patientes traitées par radiothérapie. Indépendamment de la thérapeutique suivie, cinq ans après le traitement, 46 % des patientes rapporte-

raient des difficultés cognitives, cette proportion étant plus importante chez les patientes traitées par chimiothérapie. Or, les déficits cognitifs objectivés n'étaient pas directement associés à la plainte cognitive ni à la fatigue des patientes.

Principales études longitudinales

Evaluation avant traitement

Les premiers travaux, essentiellement des études transversales, rapportent des troubles cognitifs plus importants chez des patientes traitées par chimiothérapie par rapport à des sujets témoins [4,31]. Plus récemment, des études longitudinales ont été réalisées (Tableau 2), permettant d'évaluer le fonctionnement cognitif avant, à l'issue du traitement, voire à plus long terme [3,20,28,34,38].

Des altérations des fonctions cognitives ont été objectivées chez certaines patientes, avant même l'administration des traitements anticancéreux [13,47]. Une étude récente [48] met en évidence une altération des fonctions cognitives avant même le début de la chimiothérapie chez 21 % des patientes (9/42) traitées pour un cancer du sein. Suite à l'administration de la chimiothérapie, un déficit cognitif est présent chez 65 % des patientes (24/37). Un an après la fin du traitement, un déclin cognitif est objectivé chez 61 % des patientes (17/28). Parmi ces patientes, 29 % (5/17) ne présentent pas de déficit lors de la précédente évaluation (Tableau 2).

Afin d'attribuer précisément la part des troubles imputables aux traitements, l'évaluation des fonctions cognitives avant l'administration des traitements anticancéreux est donc primordiale. Différents facteurs pourraient potentiellement expliquer la présence de troubles cognitifs avant le début du traitement, tels que les symptômes anxiodépressifs et la détresse émotionnelle liés à la pathologie, à l'annonce diagnostique, mais également à la modification de l'image du corps des patientes ayant subi une chirurgie mammaire. De plus, l'anesthésie générale réalisée lors de la chirurgie pourrait également avoir un impact négatif sur le fonctionnement cognitif et potentiellement expliquer les troubles cognitifs observés lors de l'évaluation prétraitement qui survient après la chirurgie [21].

Effet du traitement à long terme

Certains auteurs se sont intéressés aux effets à plus long terme des traitements anticancéreux. Ahles et al. [1] ont comparé les performances neuropsychologiques de patients ayant été traités par chimiothérapie à celles de patients traités par radiothérapie pour un cancer du sein ou un lymphome. Cinq ans après le diagnostic, les patients en rémission, ayant

Étude	Effectif et groupes	Moment d'évaluation	Résultats de l'évaluation cognitive	Altération cognitive
Bender et al., 2006 [3]	n = 46, 3 groupes CT CT + tamoxifène Ni CT, ni tamoxifène	T1 : avant CT T2 : 1 semaine post-CT T3 : 1 an post-T2	Déficit : mémoire de travail verbale (2 groupes CT) Mémoire épisodique visuelle (groupe CT + tamoxifène) Augmentation performances (groupe sans thérapie)	Mémoire épisodique visuelle et mémoire de travail verbale
Hermelink et al., 2007 [13]	n = 101, CT néoadjuvante	T1 : avant CT néoadjuvante T2 : environ 5 mois après T1	T1 : 31 % des patientes ont des performances pathologiques T2 : 27 % de déclin et 28 % d'amélioration	Attention, fonctions exécutives
Hurria et al., 2006 [16]	n = 28 (Patientes de plus de 65 ans)	Avant et 6 mois après CT	25 % des patientes ont un déficit cognitif après traitement	Mémoire épisodique visuelle, vitesse de traitement
Jenkins et al., 2006 [20]	CT (n = 85) Radioth. et/ou hormono. (n = 43) Sujets sains (n = 49)	Initial (T1) Post-CT ou à 6 mois (T2) À 18 mois (T3)	Déclin : à T2 : 20 % suite à CT, 26 % suite à radioth. et/ou hormono. et 18 % pour les sujets sains (vs à T3 : 18, 14 et 11 %)	Attention et mémoire
Quesnel et al., 2009 [28]	CT (n = 41) Radioth. (n = 40) Sujets sains (n = 45)	Initial ; 3 mois après	Déficit de récupération en mémoire épisodique verbale quel que soit le traitement + altération du score de fluence verbale post-CT	Fonctions exécutives
Shilling et al., 2005 [34]	CT (n = 100) Radioth. ou hormono. (n = 53) Sujets sains (n = 59)	Initial ; 4 semaines post-CT (6 mois après pour sujets sains) ; puis 18 mois	Interaction significative groupe * temps pour 3 variables cognitives	Mémoire épisodique verbale et mémoire de travail
Wefel et al., 2004 [46]	n = 84	T1 : avant traitement T2 : suite à la CT (6 mois après T1) T3 : 1 an post-CT	T1 : altération cognitive chez 33 % des patientes. T2 : 61 % de déclin. T3 : 50 % d'amélioration et 50 % de performances stables	Mémoire de travail, attention, mémoire épisodique
Wefel et al., 2010 [48]	CT (n = 42 à T1, 37 à T2 et 28 à T3)	Initial (T1) ; post-CT (T2) et 1 an après CT (T3)	Déclin : 21 % à T1, 61 % à T2 et 61 % à T3	Mémoire, fonctions exécutives et vitesse de traitement

CT : chimiothérapie ; Radioth. : radiothérapie ; Hormono. : hormonothérapie.

été traités par chimiothérapie, ne recevant plus de traitement, ont des scores significativement plus faibles aux tests neuropsychologiques que les patients traités par radiothérapie (mémoire épisodique verbale et vitesse de traitement — attention) et une plainte cognitive plus importante (sous échelle relative à la mémoire de travail). Une autre étude [7] rapporte, au-delà des différences objectivées en termes de performances cognitives, des patterns d'activation corticale différents entre des patientes ayant reçu un traitement par chimiothérapie dix ans au préalable et des patientes non traitées.

Toutefois, cet effet à long terme n'a pas été retrouvé par Inagaki et al. [18] qui ont mis en évidence, auprès de patientes atteintes d'un cancer du sein traité par chimiothérapie, une réduction principalement des gyri préfrontal et parahippocampique environ quatre mois post-traitement, en comparaison aux patientes non exposées. Environ quatre ans après le traitement, ces différences volumétriques ne sont pas retrouvées.

De plus amples investigations sont donc nécessaires afin d'évaluer l'effet de la chimiothérapie à long terme sur le fonctionnement cognitif et les structures cérébrales des patients [27].

Chimiothérapie chez les patientes âgées

L'âge est un paramètre primordial à prendre en compte dans l'indication d'un traitement adjuvant du cancer du sein. En effet, environ la moitié des nouveaux cas de cancer du sein diagnostiqués le sont chez des femmes de plus de 65 ans. Compte tenu de l'amélioration du pronostic, du fait de la possibilité de traitements à but curatif incluant plusieurs modalités thérapeutiques (chirurgie, radiothérapie et chimiothérapie), et de l'amélioration de l'état général des femmes de plus de 65 ans, les indications d'une chimiothérapie adjuvante à une chirurgie sont de plus en plus fréquentes, et l'âge n'est plus un paramètre limitant. Cependant, il existe peu de données sur le bénéfice de ces traitements chez les femmes âgées ainsi que sur leurs effets secondaires spécifiques, les essais cliniques ayant été conduits majoritairement chez des patients de moins de 65 ans. Pourtant, les perturbations engendrées par la chimiothérapie sur la qualité de la vie des patients peuvent être de nature différente en fonction de l'âge, notamment en ce qui concerne les fonctions cognitives. De plus, le déclin des fonctions cognitives chez les personnes âgées a beaucoup d'implications potentielles, dont le risque de dépendance fonctionnelle et une diminution de la qualité de vie.

Sous réserve du peu d'études réalisées auprès de patients âgés, les troubles cognitifs objectivés chez les patients âgés semblent altérer les mêmes fonctions que chez les patients plus jeunes [16,26].

Par ailleurs, Yamada et al. [50] ont examiné les effets à long terme de la chimiothérapie sur la cognition chez des patientes de plus de 65 ans ayant été traitées pour un cancer du sein aux alentours de 50 ans (soit au moins dix ans après la fin du traitement). Les patientes ont été comparées à des femmes en bonne santé n'ayant pas eu de cancer. Les patientes ont des performances de mémoire de travail, des fonctions exécutives et d'attention divisée (permettant le traitement simultané de plusieurs tâches ou informations) significativement moins bonnes que les femmes n'ayant pas été traitées pour un cancer. Cette étude suggère que, parmi les patientes ayant eu un cancer dix ans auparavant, les traitements anticancéreux auraient augmenté les dysfonctionnements cognitifs associés aux changements cérébraux liés à l'âge.

Dans la population âgée, une plainte cognitive peut préexister à l'administration des traitements anticancéreux, voire à la pathologie, compte tenu des effets de l'âge sur le fonctionnement cognitif. Une étude a examiné la plainte cognitive de patientes de plus de 65 ans traitées pour un cancer du sein avant et après le traitement par chimiothérapie adjuvante [15]. Après avoir réalisé la chimiothérapie, 51 % des patientes perçoivent un déclin mnésique par rapport à avant le traitement portant surtout sur la capacité à retenir de nouvelles informations. Ce déclin perçu du fonctionnement cognitif est plus important pour les patientes chez lesquelles il préexiste une plainte cognitive avant traitement.

Conclusion et perspectives

L'étude de l'impact réel de la chimiothérapie sur les fonctions cognitives dans le cancer du sein est en cours, mais les mécanismes impliqués ne sont encore pas complètement élucidés [41,42]. Cependant, les premiers travaux mettent en évidence des troubles de la mémoire épisodique, de l'attention, des fonctions exécutives et de la vitesse de traitement chez des patientes traitées par chimiothérapie adjuvante, avec un impact négatif sur la qualité de vie des patientes.

Ces troubles cognitifs, le plus souvent subtils, ne sont pas toujours corrélés aux plaintes subjectives, plus fréquentes, témoignant de nombreux paramètres complexes impliqués. En outre, très peu de recherches se sont intéressées particulièrement aux sujets de plus de 65 ans, alors que les traitements par chimiothérapie sont souvent les mêmes que pour les patientes plus jeunes.

Il s'avère nécessaire de réaliser des études longitudinales avec une évaluation cognitive prétraitement dans le futur et de prendre en considération les facteurs susceptibles d'avoir un impact sur le fonctionnement cognitif. Évaluer plus spécifiquement les fonctions cognitives de patientes âgées traitées pour un cancer du sein, dans la mesure où elles représentent environ la moitié des nouveaux cas de cancer

du sein diagnostiqués, doit être une priorité. Cela pourrait permettre de proposer une prise en charge, notamment neuropsychologique, adaptée à ces patientes, chez qui, on relève fréquemment une plainte cognitive altérant leur qualité de vie.

Conflit d'intérêt : les auteurs déclarent ne pas avoir de conflit d'intérêt.

Références

- Ahles TA, Saykin AJ, Furstenberg CT, et al (2002) Neuropsychologic impact of standard-dose systemic chemotherapy in long-term survivors of breast cancer and lymphoma. *J Clin Oncol* 20:485–93
- Anderson-Hanley C, Sherman ML, Riggs R, et al (2003) Neuropsychological effects of treatments for adults with cancer: a meta-analysis and review of the literature. *J Int Neuropsychol Soc* 9:967–82
- Bender CM, Sereika SM, Berga SL, et al (2006) Cognitive impairment associated with adjuvant therapy in breast cancer. *Psychooncology* 15:422–30
- Brezden CB, Phillips KA, Abdolell M, et al (2000) Cognitive function in breast cancer patients receiving adjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol* 18:2695–701
- Broadbent DE, Cooper PF, FitzGerald P, Parkes KR (1982) The cognitive failures questionnaire (CFQ) and its correlates. *Br J Clin Psychol* 21(Pt 1):1–16
- Castellon SA, Ganz PA, Bower JE, et al (2004) Neurocognitive performance in breast cancer survivors exposed to adjuvant chemotherapy and tamoxifen. *J Clin Exp Neuropsychol* 26:955–69
- de Ruiter MB, Reneman L, Boogerd W, et al (2010) Cerebral hyporesponsiveness and cognitive impairment 10 years after chemotherapy for breast cancer. *Hum Brain Mapp* (Epub ahead of print)
- Dolbeault S, Szporn A, Holland JC (1999) Psycho-oncology: where have we been? Where are we going? *Eur J Cancer* 35:1554–8
- Downie FP, Mar-Fan HG, Houede-Tchen N, et al (2006) Cognitive function, fatigue, and menopausal symptoms in breast cancer patients receiving adjuvant chemotherapy: evaluation with patient interview after formal assessment. *Psychooncology* 15:921–30
- Dubois M, Roy V, Villier V, et al (2010) Age-related cognitive function and cerebral plasticity in mice after chemotherapy: Important role of drug adjuvants. *J Clin Oncol* (Meeting Abstracts) 28
- Ferguson RJ, McDonald BC, Saykin AJ, Ahles TA (2007) Brain structure and function differences in monozygotic twins: possible effects of breast cancer chemotherapy. *J Clin Oncol* 25:3866–70
- Ganz PA, Desmond KA, Leedham B, et al (2002) Quality of life in long-term, disease-free survivors of breast cancer: a follow-up study. *J Natl Cancer Inst* 94:39–49
- Hermelink K, Untch M, Lux MP, et al (2007) Cognitive function during neoadjuvant chemotherapy for breast cancer: results of a prospective, multicenter, longitudinal study. *Cancer* 109:1905–13
- Hess LM, Insel KC (2007) Chemotherapy-related change in cognitive function: a conceptual model. *Oncol Nurs Forum* 34:981–94
- Hurria A, Goldfarb S, Rosen C, et al (2006) Effect of adjuvant breast cancer chemotherapy on cognitive function from the older patient's perspective. *Breast Cancer Res Treat* 98:343–8
- Hurria A, Rosen C, Hudis C, et al (2006) Cognitive function of older patients receiving adjuvant chemotherapy for breast cancer: a pilot prospective longitudinal study. *J Am Geriatr Soc* 54:925–31
- Iconomou G, Mega V, Koutras A, et al (2004) Prospective assessment of emotional distress, cognitive function, and quality of life in patients with cancer treated with chemotherapy. *Cancer* 101:404–11
- Inagaki M, Yoshikawa E, Matsuoka Y, et al (2007) Smaller regional volumes of brain gray and white matter demonstrated in breast cancer survivors exposed to adjuvant chemotherapy. *Cancer* 109:146–56
- Jansen CE, Miaskowski C, Dodd M, et al (2005) A metaanalysis of studies of the effects of cancer chemotherapy on various domains of cognitive function. *Cancer* 104:2222–33
- Jenkins V, Shilling V, Deutsch G, et al (2006) A 3-year prospective study of the effects of adjuvant treatments on cognition in women with early stage breast cancer. *Br J Cancer* 94:828–34
- Johnson T, Monk T, Rasmussen LS, et al (2002) Postoperative cognitive dysfunction in middle-aged patients. *Anesthesiology* 96:1351–7
- McCracken LM, Iverson GL (2001) Predicting complaints of impaired cognitive functioning in patients with chronic pain. *J Pain Symptom Manage* 21:392–6
- McNair DM, Kahn RJ (1984) Self-assessment of cognitive deficits. In: Crook T, Ferris S, Bartus R (eds) *Assessment in geriatric psychopharmacology*. Mark Powley, New Canaan, CT, pp 137–43
- Mehnert A, Scherwath A, Schirmer L, et al (2007) The association between neuropsychological impairment, self-perceived cognitive deficits, fatigue and health related quality of life in breast cancer survivors following standard adjuvant versus high-dose chemotherapy. *Patient Educ Couns* 66:108–18
- Meyers CA, Albitar M, Estey E (2005) Cognitive impairment, fatigue, and cytokine levels in patients with acute myelogenous leukemia or myelodysplastic syndrome. *Cancer* 104:788–93
- Minisini AM, De Faccio S, Ermacora P, et al (2008) Cognitive functions and elderly cancer patients receiving anticancer treatment: a prospective study. *Crit Rev Oncol Hematol* 67:71–9
- Morel N, Eustache F, Lange M, et al (2010) L'impact du cancer et de ses traitements sur les fonctions cognitives : l'exemple du cancer du sein. *Revue de neuropsychologie* 2(3):250–4
- Quesnel C, Savard J, Ivers H (2009) Cognitive impairments associated with breast cancer treatments: results from a longitudinal study. *Breast Cancer Res Treat* 116:113–23
- Reichenberg A, Yirmiya R, Schuld A, et al (2001) Cytokine-associated emotional and cognitive disturbances in humans. *Arch Gen Psychiatry* 58:445–52
- Reid-Arndt SA, Hsieh C, Perry MC (2010) Neuropsychological functioning and quality of life during the first year after completing chemotherapy for breast cancer. *Psychooncology* 19:535–44
- Schagen SB, Muller MJ, Boogerd W, et al (2002) Late effects of adjuvant chemotherapy on cognitive function: a follow-up study in breast cancer patients. *Ann Oncol* 13:1387–97
- Schagen SB, van Dam FS, Muller MJ, et al (1999) Cognitive deficits after postoperative adjuvant chemotherapy for breast carcinoma. *Cancer* 85:640–50
- Seigers R, Schagen SB, Coppens CM, et al (2009) Methotrexate decreases hippocampal cell proliferation and induces memory deficits in rats. *Behav Brain Res* 201:279–84
- Shilling V, Jenkins V, Morris R, et al (2005) The effects of adjuvant chemotherapy on cognition in women with breast cancer – preliminary results of an observational longitudinal study. *Breast* 14:142–50
- Shilling V, Jenkins V, Trapala IS (2006) The (mis)classification of chemo-fog – methodological inconsistencies in the investigation of cognitive impairment after chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat* 95:125–9

36. Silverman DH, Dy CJ, Castellon SA, et al (2007) Altered fronto-cortical, cerebellar, and basal ganglia activity in adjuvant-treated breast cancer survivors 5–10 years after chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat* 103:303–11
37. Stern Y (2003) The concept of cognitive reserve: a catalyst for research. *J Clin Exp Neuropsychol* 25:589–93
38. Tager FA, McKinley PS, Schnabel FR, et al (2010) The cognitive effects of chemotherapy in post-menopausal breast cancer patients: a controlled longitudinal study. *Breast Cancer Res Treat* 123:25–34
39. Tchen N, Juffs HG, Downie FP, et al (2003) Cognitive function, fatigue, and menopausal symptoms in women receiving adjuvant chemotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol* 21:4175–83
40. van Dam FS, Schagen SB, Muller MJ, et al (1998) Impairment of cognitive function in women receiving adjuvant treatment for high-risk breast cancer: high-dose versus standard-dose chemotherapy. *J Natl Cancer Inst* 90:210–8
41. Vandenbossche S, Fery P, Razavi D (2009) Cognitive impairments and breast cancer: a critical review of the literature. *Bull Cancer* 96:239–48
42. Vardy J, Rourke S, Tannock IF (2007) Evaluation of cognitive function associated with chemotherapy: a review of published studies and recommendations for future research. *J Clin Oncol* 25:2455–63
43. Vardy J, Wefel JS, Ahles T, et al (2008) Cancer and cancer-therapy related cognitive dysfunction: an international perspective from the Venice cognitive workshop. *Ann Oncol* 19:623–9
44. Wagner L, Sweet J, Butt Z, et al (2009) Measuring patient self-reported cognitive function: development of the functional assessment of cancer therapy-cognitive function instrument. *J Support Oncol* 7:W32-W39
45. Wagner LI, Cella D (2004) Fatigue and cancer: causes, prevalence and treatment approaches. *Br J Cancer* 91:822–8
46. Wefel JS, Lenzi R, Theriault R, et al (2004) ‘Chemobrain’ in breast carcinoma?: a prologue. *Cancer* 101:466–75
47. Wefel JS, Lenzi R, Theriault RL, et al (2004) The cognitive sequelae of standard-dose adjuvant chemotherapy in women with breast carcinoma: results of a prospective, randomized, longitudinal trial. *Cancer* 100:2292–9
48. Wefel JS, Saleeba AK, Buzdar AU, Meyers CA (2010) Acute and late onset cognitive dysfunction associated with chemotherapy in women with breast cancer. *Cancer* 116:3348–56
49. Wieneke M, Dienst ER (1995) Neuropsychological assessment of cognitive functioning following chemotherapy for breast cancer. *Psychooncology* 4:61–6
50. Yamada TH, Denburg NL, Beglinger LJ, Schultz SK (2010) Neuropsychological outcomes of older breast cancer survivors: cognitive features ten or more years after chemotherapy. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 22:48–54