

# Poškození kognitivních funkcí po chemoterapii u pacientů s Hodgkinovým lymfomem – patofyziologie a rizikové faktory

## Chemotherapy-related Cognitive Impairment in Patients with Hodgkin Lymphoma – Pathophysiology and Risk Factors

Fayette D.<sup>1</sup>, Gahérová L.<sup>2</sup>, Móciková H.<sup>2</sup>, Marková J.<sup>2</sup>, Kozák T.<sup>2</sup>, Horáček J.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Národní ústav duševního zdraví, Klecany

<sup>2</sup>Interní hematologická klinika 3. LF UK a FN Královské Vinohrady, Praha

### Souhrn

**Východiska:** Narušení kognitivních funkcí (poruchy paměti, pozornosti, koncentrace atd.) se vyskytuje po chemoterapii a dalších léčebných postupech u 17–75 % pacientů s různými nádorovými onemocněními a výrazně zhoršuje jejich kvalitu života. Kognitivní deficit spojený s chemoterapií (chemotherapy-related cognitive impairment – CRCI) postihuje pacienty všech věkových skupin. Narušení kognitivních funkcí v souvislosti s chemoterapií bývá obvykle spíše mírné, souvislost s rozvojem demence nebyla potvrzena. Chemoterapie v kombinaci s radioterapií vede k vyléčení 80–90 % pacientů s Hodgkinovým lymfomem. **Cíl:** Tento přehledový článek shrnuje nejčastěji popisované změny v kognitivních funkcích u pacientů s CRCI. Článek se dále zabývá popisem možných patofyziologických mechanismů, které leží v pozadí uvedených změn a rizikových faktorů, které mohou zvyšovat pravděpodobnost vzniku poškození kognitivních funkcí po chemoterapii u nádorových onemocnění. Zvláštní zřetel přitom bereme na problematiku Hodgkinova lymfomu. Současně se věnujeme neuroprotektivním faktorům a možnostem léčebného ovlivnění narušení kognitivních funkcí po chemoterapii. **Závěr:** Ke změnám dochází především ve schopnosti učení a paměti, rychlosti reakcí, pozornosti a v exekutivních funkcích. Patofyziologické mechanismy CRCI jsou komplexní a nejsou dosud plně objasněny. Studována je v této souvislosti role přímého neurotoxického působení léčby, anémie, navozený oxidační stres a zánětlivá reakce, genetické faktory a snížení konektivity mozku. CRCI je dále modifikován věkem nemocných a komorbiditami. Zkoumány jsou farmakologické i nefarmakologické možnosti léčby CRCI.

### Klíčová slova

Hodgkinův lymfom – chemoterapie – poškození kognice – rizikové faktory

Projekt vznikl s podporou grantu AZV MZ ČR 16-29857A a projektu „Udržitelnost pro Národní ústav duševního zdraví“, č. LO1611, za finanční podpory MŠMT v rámci Národního programu udržitelnosti I (NPU I).

The project was supported by the grant of the Agency for the Czech Republic Health Research of the Ministry of Health of the Czech Republic 16-29857A and by the project Sustainability for the National Institute of Mental Health No. LO1611 with a financial support of the Ministry of Education, Youth and Sports of the Czech Republic in the frame of the National Sustainability Programme I.

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE recommendation for biomedical papers.



Mgr. et Mgr. Dan Fayette  
Národní ústav duševního zdraví  
Topolová 748  
250 67 Klecany  
e-mail: dan.fayette@nudz.cz

Obdrženo/Submitted: 29. 9. 2016

Přijato/Accepted: 12. 2. 2017

doi: 10.14735/amko201793

## Summary

**Background:** Cognitive impairment (impairment of memory, attention, or concentration) is documented in 17–75% of patients with various malignancies treated with chemotherapeutic agents that worsen quality of life. CRCI affects patients of all ages. The impairment of cognitive function in connection with chemotherapy is usually mild, but an event. relationship with dementia remains to be confirmed. Chemotherapy in combination with radiotherapy in Hodgkin lymphoma can cure 80–90% of patients. **Aim:** This review summarizes the most frequently observed changes in cognitive function in patients suffering from CRCI. The article further describes the possible pathophysiological mechanisms behind these changes and the risk factors that can increase the likelihood of cognitive functional impairment after chemotherapy of malignant tumors. Special attention is given to how this relates to Hodgkin's lymphoma. We also discuss the neuroprotective factors involved in chemotherapy-related cognitive impairment and its treatment options. **Conclusion:** Changes occur mainly in the ability to learn and remember, in the speed of reactions, and in attention and executive functions. Although CRCI pathophysiological mechanisms are complex and not yet fully understood, the involvement of neurotoxicity, such as that induced by treatment, anemia, higher levels of oxidative stress and inflammatory responses, genetic factors, and reduced brain connectivity is discussed. CRCI is further modified by comorbidities and patient age. Pharmacological and nonpharmacological treatment options for CRCI are outlined.

## Key words

Hodgkin lymphoma – chemotherapy – cognitive impairment – risk factors

## Úvod

V souvislosti s chemoterapií a dalšími léčebnými postupy, jako je radioterapie, hormonální terapie, operace apod., dochází u pacientů ke změnám kognitivních funkcí (např. paměti, pozornosti, psychomotorického tempa, exekutivních funkcí), které terminologicky nejsou v odborné literatuře dostatečně sjednoceny – napříč výzkumy se setkáváme s různými názvy, jako je chemobrain, chemofog atd. V textu je dále použit termín kognitivní deficit spojený s chemoterapií (chemotherapy-related cognitive impairment – CRCI). CRCI je chápán jako klinicky nebo statisticky významný pokles kognitivních funkcí, který je spojený s léčbou malignity [1]. V publikované literatuře je popsána prevalence CRCI v rozmezí od 17 do 75 % [2,3]. Tyto velké rozdíly v prevalenci jsou dány odlišnou metodologií studií, různorodostí použitých diagnostických metod a kritérií, typem a stadiem nádorů, zvoleným způsobem léčby a demografickými charakteristikami pacientů [4,5]. CRCI postihuje pacienty ve všech věkových skupinách a s různým typem nádorového onemocnění [6–8]. Narušení kognitivních funkcí v souvislosti s chemoterapií bývá obvykle spíše mírné [9,10]. Souvislost s rozvojem demence nebyla potvrzena [11], i když zřejmě ojedinělé případy mohou vést až k závažné kognitivní poruše [12].

První linie léčby Hodgkinova lymfomu (HL) umožní vyléčení 80–90 % pacientů [13–15]. Léčba je spojená s vedlejšími účinky, které ovlivňují kvalitu

jejich života. Akutní toxicita je známa a dobře zdokumentována v literatuře. Dlouhodobá toxicita (např. kardiální, plicní) a sekundární maligní nádory se vyskytují obvykle za 5–15 let po léčbě [16,17]. Na rozdíl od jiných nádorových onemocnění (např. tumory prsu) je doposud v literatuře velmi málo údajů o narušení kognitivních funkcí po léčbě HL u dospělých pacientů.

## Poškození kognitivních funkcí u různých typů nádorových onemocnění

Kognitivní (poznávací) funkce jsou psychické procesy zodpovědné za přijímání, uchovávání, zpracovávání a expresi informací přicházejících z vnitřního i vnějšího prostředí jedince. Jednotlivé poznávací funkce spolu úzce spolupracují, hranice mezi nimi proto nejsou ostré. Nejčastěji bývají vydělovány tyto základní domény – paměť a učení, rozumové schopnosti (inteligence a myšlení), pozornost a soustředění, psychomotorické tempo (např. rychlost reakcí), zrakově-prostorové funkce (např. schopnost orientovat se v prostoru), jazykové funkce (např. plynulost řeči, výbavnost slov) a exekutivní funkce. Paměť dělíme na krátkodobou (vědomá složka paměti, trvá řádově vteřiny, má omezenou kapacitu) a dlouhodobou (uchovává obsahově a logicky zpracované informace), verbální (při zapamatování a vybavování se uplatňují slova) a vizuální (při zapamatování a vybavování se uplatňují zrak a představy). Exekutivní funkce je

označení pro širokou skupinu poznávacích procesů, jako je plánování, rozhodování, strategické a abstraktní myšlení, zdůvodňování, integrace a organizace informací, přepínání mezi více úkoly, pracovní paměť (koncept podobný krátkodobé paměti, umožňuje provádět myšlenkové operace) apod. [18].

Poruchy kognitivních funkcí patří mezi nejčastěji hlášené obtíže u onkologicky nemocných během léčby, zejména při chemoterapii. Nejčastěji bývají narušeny především schopnost učení a paměti, rychlost reakcí, pozornost a exekutivní funkce [19]. CRCI je dosud nejvíc studována u pacientek s karcinomem prsu – magnetická rezonance mozku prokázala změny v objemu a/nebo v integritě tkáně v různých oblastech mozku, které byly prokazatelné od 1 měsíce do 1 roku po chemo- a/nebo radioterapii [20–25]. Změny v temporálních, parietálních, okcipitálních a cerebelárních oblastech mozku byly ojediněle zachyceny ještě 9,5 roku po léčbě [20,22,25]. V literatuře jsou popsány kognitivní změny i u testikulárních nádorů, kolorektálního karcinomu, ovariálního karcinomu a karcinomu prostaty [26]. Chemoterapie a radioterapie u akutní lymfoblastické leukemie (ALL) může rovněž vést ke změnám kognice [27,28]. Jedinci, kteří v dětství podstoupili radioterapii 24 Gy pro ALL, měli v dospělosti snížený kognitivní status a zejména paměť [29]. V této skupině pacientů Krull et al potvrdili rovněž pokles slovní inteligence [30]. Zimmer et al popsali vliv chemoimu-

noterapie na CRCI u pacientů s non-Hodgkinovými lymfomy a zjistili, že kognitivní funkce byly sníženy ve srovnání s kontrolní skupinou zdravých jedinců [31]. Ne všechna cytostatika působí na průběh CRCI stejně. Závažnější forma CRCI se vyskytla u pacientů léčených kombinací rituximabu s bendamustinem ve srovnání se skupinou léčenou rituximabem v kombinaci s chemoterapií CHOP (cyklofosamid, doxorubicin, vinkristin, prednison) [32].

### Poškození kognitivních funkcí u HL

Pro HL je významná skutečnost, že se vyskytuje především u mladších lidí – medián věku při diagnóze je 38 let [32] – a postižení centrálního nervového systému (CNS) vlastním onkologickým procesem se u HL vyskytuje zřídka (0,05 %). V závislosti na klinickém stadiu je současným standardem léčby klasického HL chemoterapie v kombinaci s radioterapií. Pacienti v iniciálním stadiu (klinické stadium I nebo II bez rizikových faktorů) jsou léčeni dvěma cykly chemoterapie ABVD (doxorubicin, bleomycin, vinblastin, dakarbazin) s následnou radioterapií involved field (IF) 20–30 Gy [13]. V intermediálním stadiu (stadium I nebo II s rizikovými faktory) se podávají dva cykly chemoterapie BEACOPP (bleomycin, etoposid, doxorubicin, cyklofosamid, vinkristin, prokarbazin, prednison), po kterých následují dva cykly ABVD a radioterapie IF 30 Gy [14]. V pokročilém stadiu HL (III, IV) je standardem podání šesti cyklů chemoterapie BEACOPP [15]. U pacientů s HL se velmi často vyskytuje únava po léčbě [33]. Systematická data o poškození kognitivních funkcí u pacientů léčených v dospělosti pro HL chybí. Není rovněž jasné, zda se na kognitivním deficitu může podílet i samotný nádor. Dospělí pacienti léčení v dětství pro HL mají ve srovnání se zdravou populací ve stejné věkové kategorii statisticky vyšší riziko poškození kognitivních funkcí. Byla popsána přetrvávající porucha soustředění, poškození krátkodobé paměti, poškození dlouhodobé paměti, porucha pracovní paměti, zpomalená výbavnost slov, porucha plynulého vyjádření. Magnetická rezonance mozku odhalila leukoencefalopatii u 53 % pře-

živajících a 37 % z nich mělo známky cerebrovaskulárního poškození [34].

### Patofyziologie CRCI a rizikové faktory

Mechanismus vzniku CRCI není dosud dostatečně objasněn a je nadále předmětem vědeckého zkoumání. Předpokládá se, že vznik CRCI podmiňuje celá řada faktorů spojených s léčbou. Mezi nejčastěji zvažované příčiny patří přímé neurotoxické poškození, oxidační stres [35–37], zánětlivá reakce [38], genetické faktory [39] a chemoterapií způsobená anémie [40]. Tyto patologické procesy mohou vést ke snížení konektivity mozku, které se promítá do narušení úrovně kognitivního výkonu [41,42]. Míra CRCI pak může být dále modifikována věkem nemocných a případnými psychiatrickými komorbiditami.

### Přímý toxický vliv cytostatik

Některá cytostatika, např. bleomycin, pronikají přes hematoencefalickou bariéru a mohou tak mít přímý toxický vliv na mozek a jeho funkce [43]. Cytostatika, která proniknou do mozku, mohou zabraňovat regeneraci nervové tkáně a mít škodlivý vliv na zrání neuronů, a to zejména v oblasti hipokampu a subkortikálně v bílé hmotě [44], dále mohou vyvolat zánět nebo způsobit poruchu neurotransmiterů [45]. Podle Seigerse et al [46] z pozorovaných účinků cytostatik lze jen velmi obtížně rozhodnout, zda jsou tyto účinky vyvolány přímým, či nepřímým mechanismem. Ne všechna cytostatika, u kterých byl zjištěn negativní vliv na kognitivní funkce (např. doxorubicin), procházejí hematoencefalickou bariérou. Délka chemoterapie a vysoké dávky cytostatik rovněž ovlivňují vznik a závažnost CRCI.

### Oxidační stres a cytokiny

Na mozkovou tkáň působí cytostatika i pomocí tzv. nepřímých mechanismů. Mezi tyto mechanismy patří oxidační stres, který je považován za původce řady neurodegenerativních onemocnění (např. Alzheimerovy nemoci, Parkinsonovy nemoci, vaskulární demence). Za výskyt oxidačního stresu jsou odpovědné reaktivní formy kyslíku (ROS), které vznikají mimo jiné i působení

některých chemoterapeutik, která neprocházejí hematoencefalickou bariérou [37]. ROS periferně aktivují cytokin TNF- $\alpha$ , který prochází hematoencefalickou bariérou. TNF- $\alpha$  v mozku následně vyvolává oxidační stres. Působením oxidačního stresu může v buňkách dojít k narušení propustnosti membrány mitochondrií. Membrána se stává propustnou v případě převahy proapoptických proteinů (Bax, Bad) nad antiapoptickými proteiny (Bcl-2, Bcl-XL). Pokud je membrána mitochondrií narušena, dochází k uvolnění cytochromu C, Diablu proteinu a dalších proteinů do cytozolu, a tyto proteiny zahájí aktivaci iniciačních kaspáz (cystein proteáz). Následně dochází ke spuštění kaspázové kaskády, která vede až k apoptóze buňky [37,47,48]. Zvýšená hladina TNF- $\alpha$  se kromě vzniku oxidačního stresu podílí, společně se změnou hladin dalších cytokinů, i na vzniku zánětu mozkové tkáně [49], který může následně vést k poškození bílé mozkové hmoty. U žen s rakovinou prsu léčených chemoterapií byla zjištěna vyšší hladina prozánětlivého cytokinu interleukinu-6 (IL-6), solubilního receptoru II pro tumor nekrotizující faktor sTNF-RII, C reaktivního proteinu (CRP) a antagonisty IL-1 receptoru IL-1ra. Vyšší hladiny těchto látek korelovaly se změnou metabolismu v levém mediálním frontálním kortexu a v pravé laterální oblasti přední temporální kůry. Změny metabolismu v uvedených oblastech pak opět korelovaly se subjektivními stížnostmi na poruchy paměti u takto léčených žen. Vyšší hladina TNF- $\alpha$  a nižší hladina IL-6 koreluje s úbytkem v objemu hipokampu [50] a je spojována se zhoršením paměti u žen po léčbě karcinomu prsu [51]. Přestože podíl prozánětlivých cytokinů na vzniku CRCI se zdá být více než zřejmý, zůstává dosud ne zcela vyřešena otázka přestupu cytokinů přes hematoencefalickou bariéru. U některých cytokinů (např. TNF- $\alpha$ ) byl aktivní přechod přes hematoencefalickou bariéru prokázán [52]. Existují však i alternativní vysvětlení, jak může docházet ke změnám obsahu cytokinů v mozku. První možností je, že cytokiny nacházející se na periférii stimulují uvolňování cytokinů v CNS. Ke stimulaci dochází skrze aferentní bloudivý

nerv, který přenáší signály do příslušných oblastí mozku, tj. do viscerosenzitivního jádra a hypothalamu [53,54]. Změna v cytokinech CNS pak může aktivovat změnu v neurotransmiterech, které jsou posléze přímo odpovědné za deficit kognitivních funkcí [55]. Druhou možností je narušení samotné fyzické struktury či funkce bariéry cytotatiky, čímž je umožněn pasivní přechod zánětlivých imunokompetentních buněk do mozkové tkáně [38,55].

### Genetické faktory

Roli v rozvoji CRCI může hrát především přítomnost apolipoproteinu E4 (APOE) a genu *catechol-O-metyl-transferázy* (COMT), které jsou spojeny s poklesem kognitivních funkcí ve stáří. APOE je glykoprotein, který je odpovědný za příjem, transport a distribuci lipidů, hraje roli v reparaci neuronů a zvyšuje neuroplasticitu po poranění mozku [56]. U pacientů léčených chemoterapií s alespoň jednou alelou E4 byla signifikantně horší vizuální paměť, prostorové schopnosti a psychomotorické tempo oproti skupině pacientů, která touto alelou nedisponovala [57]. Gen COMT je spojený s častým jednonukleotidovým polymorfismem (*rs4580*) na pozici 158 (*Val158Met*) a vyskytuje se tak ve dvou základních variantách *Val* a *Met*, které vykazují odlišnou aktivitu enzymu COMT. Tento enzym hraje důležitou roli v regulaci hladin synaptického dopaminu a nositelé *Val* varianty katabolizují dopamin 4× více nežli nositelé varianty *Met*. Dopamin se podílí na kognitivních funkcích, a proto není překvapivé, že pacienti s variantou *Val* léčení chemoterapií podávají horší výsledky v testech pozornosti, v plynulosti řeči a v motorickém tempu v porovnání s nositeli varianty *Met* [58].

### Vliv anémie

Souvislost mezi anémií po chemoterapii a poruchami kognitivních funkcí u pacientů s nádorem je rozporuplná. Jacobsen et al [59] a Vearncombe et al [60] zjistili u anemických pacientů po chemoterapii signifikantní redukci kognitivních funkcí, naproti tomu Ionomou et al [61] vztah mezi kognitivními funkcemi a hladinou hemoglobinu nepotvr-

dili. Nicméně je vhodné doplnit, že k měření kognitivních funkcí autoři použili pouze screeningový test MMSE (Mini-Mental State Examination), který není k jemným kognitivním poruchám dostatečně citlivý a neobsahuje úlohy určené k měření exekutivních funkcí.

### Snížení funkční konektivity mozku

Mozek si dnes představujeme jako dobře propojený systém. Míru tohoto propojení pak odrážejí parametry funkční konektivity, která odkazuje k míře synchronizace (korelace) EEG nebo fMRI biosignálu mezi dvěma a více oblastmi. Funkční konektivitu můžeme hodnotit jak v celém mozku, tak uvnitř jeho jednotlivých funkčně specializovaných sítí. Kognitivní poruchy mohou být způsobeny změnami v jedné z hlavních sítí, kterou označujeme jako defaultní mód mozku (default mode network – DMN). Zahrnuje oblasti, které jsou aktivní, když je člověk v klidovém stavu a není exponován nějakému specifickému kognitivnímu úkolu. Anatomicky zahrnuje DMN precuneus a posteriorní cingulum, mediální oblast prefrontálního kortexu, mediální temporální lalok a laterální parietální oblasti mozku. Tato síť, primárně zaměřená na interní mentální procesy, se podílí na učení a paměti, vybavování vzpomínek z autobiografické paměti, na vyhledávání, sebekontroly a monitorování. V důsledku stárnutí a při neurodegenerativních onemocněních dochází ke snížení konektivity DMN. Snížení konektivity DMN bylo dokumentováno u žen s rakovinou prsu, které byly léčeny chemoterapií [62,63]. Změny v konektivitě DMN mohou být podle těchto studií podkladem kognitivních poruch, na které si stěžovaly samotné pacientky. Autoři studií se proto domnívají, že narušení DMN může pomoci vysvětlit dlouhodobé kognitivní obtíže u těchto osob a že toto narušení je důležitým biomarkerem pro rozpoznání CRCI.

### Věk

Jedním z nejrizikovějších faktorů pro vznik a prognózu CRCI je věk pacienta. Starší osoby jsou vznikem CRCI více ohroženy [64]. Velké množství předpokládaných mechanismů vzniku CRCI zahrnuje procesy, ke kterým dochází při-

rozeně ve stáří. Stárnutí je spojeno se zvýšenou aktivitou prozánětlivých cytokinů a s vyšším výskytem oxidačního stresu. Ve stáří dále dochází k přirozenému snížení hladiny hormonů, přičemž snížení estrogenu a progesteronu má negativní vliv na pozornost, učení a paměť. U žen tak na kognitivní funkce nepříznivě působí menopauza. Se zvyšujícím se věkem dochází též ke snížení konektivity DMN [65,66]. Z tohoto pohledu by bylo možné vnímat chemoterapii navozený kognitivní deficit jako akceleraci procesu stárnutí mozku.

### Komorbidity

Dalším rizikovým faktorem, který je také často spojen právě se stářím, jsou komorbidity. Z psychických nemocí mohou průběh CRCI zhoršovat zejména poruchy nálady (deprese), úzkostné poruchy a posttraumatická stresová porucha. Z fyzických onemocnění představují riziko zejména nejruznější vaskulární poruchy, předchozí mozková traumata, jiná onemocnění CNS (např. epilepsie), operace a jejich důsledky. Riziko vážnějšího průběhu CRCI přináší kombinace chemoterapie s dalšími léčebnými postupy, např. hormonální terapií, biologickou léčbou [67–71].

### Neuroprotektivní faktory rozvoje CRCI

Mezi biologicky dané neuroprotektivní faktory patří nosičství alely *Met* na neurotrofinu BDNF (brain-derived neurotrophic factor). BDNF se podílí na neurogenezi, neuronálním přežití a neuroplasticitě mozku a je zvýšeně expromovaný především v prefrontálním kortexu a hipokampu. Genotyp *Met/Met* je spojen s nižším rizikem rozvoje kognitivní poruchy. Pacientky s CRCI po léčbě karcinomu prsu, které disponovaly alespoň jednou alelou *Met*, měly menší pravděpodobnost narušení verbálního toku slov a schopnosti multitaskingu v porovnání s *Val/Val* homozygoty [72]. Dalším možným a dosud ne zcela potvrzeným neuroprotektivním faktorem může být cytokin IL-4, který u pacientů po chemoterapii zlepšuje rychlost psychomotorických reakcí, exekutivní funkce a schopnost učení [73]. Protektivní vý-



znam má rovněž premorbidní stav, především úroveň rozvinutosti kognitivních funkcí. Protektivně tak působí vyšší premorbidní inteligence, vyšší vzdělání, intelektuálně náročné zaměstnání (práce v oblasti matematiky, vědy a financí) a obecně stimulace kognitivních funkcí [8]. Je to tzv. kognitivní rezerva, která umožňuje funkční zachování kognitivních funkcí i přes nepříznivý neurotoxický vliv [74].

### Možnosti léčebného ovlivnění CRCI

Mechanismus vzniku CRCI není dosud plně objasněn, proto není k dispozici ani žádná jednoznačně potvrzená kauzální účinná léčba, která by vzniku CRCI buď zcela zabraňovala, nebo jej alespoň podstatně snižovala. Výzkum se tradičně zaměřuje na dvě základní léčebné možnosti, a to farmakologické a nefarmakologické intervence. Nově se pak na animálních modelech zkouší i léčba založená na transplantaci neuronů.

Farmakologická léčba je buď cílená na předpokládaný patofyziologický proces, který stojí v pozadí vzniku poruchy CRCI, nebo je vybrána na základě jejich účinku u jiných kognitivních poruch. K prvnímu typu farmakologické léčby patří podávání erythropoetinu při anémii, která se spolupodílí na vzniku CRCI. Výsledky studií vlivu erythropoetinu u CRCI však nejsou jednoznačné a zahrnují jak práce dokumentující signifikantní zlepšení kognice [75,76], tak studie, které účinek erythropoetinu na zlepšení kognitivních funkcí nepotvrdily [61,77].

Fluoxetin je antidepresivum ze skupiny SSRI zvyšující hladinu serotoninu v mozku. Podobně jako další SSRI antidepresiva, také fluoxetin stimuluje neuroplasticitu i neurogenezi, a proto by mohl být efektivní i v indikaci CRCI. Studie prováděné na animálních modelech tuto domněnku potvrzují a uvádějí, že současné podávání fluoxetinu při léčbě maligních nádorů léčených 5-fluorouracilem má pozitivní vliv na kognitivní funkce [78,79]. Lyons et al přitom zdůrazňují, že fluoxetin nefunguje jako přípravek léčebný, ale preventivní, neboť podávání fluoxetinu po skončení léčby již nevedlo k žádnému zlepšení [79]. Byl pozorován pozitivní vliv

fluoxetinu i při léčbě metotrexátem. Naděje, které by výsledky těchto výzkumů mohly vzbuzovat, však tlumí Shapovalov et al, kteří upozorňují, že podávání fluoxetinu myším s modelem karcinomu prsu vedlo u těchto zvířat ke zvýšení počtu metastáz na mozku [80].

V souvislosti s CRCI se zkoušela také psychostimulancia, jako jsou modafinil [81,82], dexmetylfenidát a metylfenidát [83]. Z uvedených stimulancií vykazoval nejlepší výsledky lék modafinil. U heterogenní skupiny pacientů s pokročilou rakovinou došlo oproti skupině léčené placebem ke zvýšení úrovně pozornosti a psychomotorického tempa [82]. Kohli et al [81] zjistili u pacientek s karcinomem prsu kromě zlepšení výše uvedených kognitivních funkcí i zlepšení paměťových schopností.

K druhému typu farmakologické léčby řadíme donepezil, inhibitor cholinesterázy, který zlepšil učení a paměť na animálních modelech s kognitivním poškozením po podání metotrexátu a 5-fluorouracilu [84]. U pacientek s karcinomem prsu a CRCI po chemoterapii podání donepezilu zlepšilo verbální učení a paměť [85].

Mezi nefarmakologickou léčbu můžeme zařadit programy kognitivní rehabilitace, fyzikální cvičení, pobyt v přírodě, vhodnou stravu a její doplňky. Programy kognitivní rehabilitace pro osoby s CRCI se zpravidla skládají z tréninku kognitivních schopností, návratu vhodných kompenzačních mechanismů (např. minimalizování distrakcí, plánování a předjímání), edukace, sociální podpory. Fyzická cvičení zlepšují exekutivní funkce. Zimmer et al [86] uvádějí dva možné mechanismy, které mohou být odpovědné za zlepšení exekutivních funkcí prostřednictvím cvičení. Jde o sekreci specifických neuromodulátorů, jako je dopamin, který hraje roli v regulaci aktivity prefrontálního kortexu. Cvičením se rovněž vytváří laktát, který může zlepšovat metabolismus neuronů.

Aktuálně probíhající studie se zaměřují v souvislosti s CRCI i na výzkum vlivu aerobních cvičení a pohybových aktivit asijského původu (jóga, tai-či apod.). Aerobní pohybová aktivita zvyšuje výskyt neurotropických a neuroprotektivních faktorů, např. BDNF. Pozitivní

vliv aerobního cvičení na CRCI prokazují výzkumy na animálních modelech. Účinnost aerobního cvičení u lidí s CRCI není dosud známa a k jejímu objasnění jsou potřeba další výzkumy [87]. Studie o vlivu výživových doplňků na CRCI přináší kontroverzní výsledky.

K nejnověji a zatím pouze na experimentální úrovni zkoumaným metodám léčby CRCI patří transplantace buněk do poškozených částí mozku. Transplantace lidských neurálních kmenových buněk do mozku hlodavců přinesla zlepšení v hipokampálním typu paměti. Toto zlepšení bylo spojeno se snížením zánětu a s podporou větvení (arborizace) neuronálních dendritů v cílové oblasti. Autoři výzkumu věří, že se jim podařilo prokázat, že transplantace neuronálních kmenových buněk může zabránit škodlivým důsledkům vyplývajícím z léčby chemoterapií [88]. Tento typ výzkumů však probíhá v současnosti výhradně na animálních modelech a v nejbližší budoucnosti nelze očekávat, že by tyto metody mohly významným způsobem ovlivnit léčbu CRCI v klinické praxi.

### Závěr

Narušení kognitivních funkcí po chemoterapii a u nádorových onemocnění vč. HL je časté a má dopad na kvalitu života významné části léčených pacientů. Patofyziologické mechanismy CRCI jsou komplexní a nejsou dosud plně objasněny. Studována je v této souvislosti role přímého neurotoxického působení léčby, anémie, navozený oxidační stres a zánětlivá reakce, genetické faktory a snížení konektivity mozku. CRCI je dále modifikován věkem nemocných a komorbiditami. Čím podrobněji budou známy patofyziologické procesy CRCI, tím otevřenější bude cesta k omezení jejich nepříznivého vlivu na kognitivní funkce.

### Literatura

- Hess LM, Insel KC. Chemotherapy-related change in cognitive function: a conceptual model. *Oncol Nurs Forum* 2007; 34(5): 981–994.
- Correa DD, Ahles TA. Cognitive adverse effects of chemotherapy in breast cancer patients. *Curr Opin Support Palliat Care* 2007; 1(1): 57–62. doi: 10.1097/SP-C.0b013e32813a328f.
- Hodgson KD, Hutchinson AD, Wilson CJ et al. A meta-analysis of the effects of chemotherapy on cognition in patients with cancer. *Cancer Treat Rev* 2013; 39(3): 297–304. doi: 10.1016/j.ctrv.2012.11.001.

4. Gehring K, Roukema JA, Sitskoorn MM et al. Review of recent studies on interventions for cognitive deficits in patients with cancer. *Expert Rev Anticancer Ther* 2012; 12(2): 255–269. doi: 10.1586/era.11.202.
5. Nelson CJ, Nandy N, Roth AJ. Chemotherapy and cognitive deficits: Mechanisms, findings, and potential interventions. *Palliat Support Care* 2007; 5(3): 273–280. doi: 10.1017/S1478951507000442.
6. Raffa RB, Duong PV, Finney J et al. Is 'chemo-fog'/'chemo-brain' caused by cancer chemotherapy? *J Clin Pharm Ther* 2006; 31(2): 129–138.
7. Schmidt D, Anderson L, Bingen K et al. Late effects in adult survivors of childhood cancer: considerations for the general practitioner. *WMJ* 2010; 109(2): 98–107.
8. Samson K. Chemobrain: large meta-analysis documents persistent mild cognitive deficits in breast cancer patients post-chemotherapy. *Oncology Times* 2012; 34(22): 10–11.
9. Nelson WL, Suls J. New approaches to understand cognitive changes associated with chemotherapy for non-central nervous system tumors. *J Pain Symptom Manage* 2013; 46(5): 707–721. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2012.11.005.
10. Yang M, Moon C. Neurotoxicity of cancer chemotherapy. *Neural Regen Res* 2013; 8(17): 1606–1614. doi: 10.3969/j.issn.1673-5374.2013.17.009.
11. Koppelmans V, Breteler MM, Boogerd W et al. Late effects of adjuvant chemotherapy for adult onset non-CNS cancer; cognitive impairment, brain structure and risk of dementia. *Crit Rev Oncol Hematol* 2013; 88(1): 87–101. doi: 10.1016/j.critrevonc.2013.04.002.
12. Katsumata R, Sagawa R, Akechi T et al. A case with Hodgkin lymphoma and fronto-temporal lobular degeneration (FTLD)-like dementia facilitated by chemotherapy. *Jap J Clin Oncol* 2010; 40(4): 365–368. doi: 10.1093/jcco/hyp170.
13. Engert A, Plutschow A, Eich HT et al. Reduced treatment intensity in patients with early-stage Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 2010; 363(7): 640–652. doi: 10.1056/NEJMoa1000067.
14. von Tresckow B, Plutschow A, Fuchs M et al. Dose-intensification in early unfavorable Hodgkin's lymphoma: final analysis of the German Hodgkin Study Group HD14 trial. *J Clin Oncol* 2012; 30(9): 907–913. doi: 10.1200/JCO.2011.38.5807.
15. Engert A, Haverkamp H, Kobe C et al. Reduced-intensity chemotherapy and PET-guided radiotherapy in patients with advanced stage Hodgkin's lymphoma (HD15 trial): a randomised, open-label, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet* 2012; 379(9828): 1791–1799. doi: 10.1016/S0140-6736(11)61940-5.
16. van Nimwegen FA, Schaapveld M, Janus CP et al. Cardiovascular disease after Hodgkin lymphoma treatment: 40-year disease risk. *JAMA Intern Med* 2015; 175(6): 1007–1017. doi: 10.1001/jamainternmed.2015.1180.
17. van Eggermond AM, Schaapveld M, Lugtenburg PJ et al. Risk of multiple primary malignancies following treatment of Hodgkin lymphoma. *Blood* 2014; 124(3): 319–327. doi: 10.1182/blood-2013-10-532184.
18. Bisiacchi P, Borella E, Bergamaschi S et al. Interplay between memory and executive functions in normal and pathological aging: A quantitative meta-analysis. *J Clin Exp Neuropsychol* 2008; 30(6): 723–733. doi: 10.1080/13803390701689587.
19. Wefel JS, Vardy J, Ahles T et al. International cognition and cancer task force recommendations to harmonise studies of cognitive function in patients with cancer. *Lancet Oncol* 2011; 12(7): 703–708. doi: 10.1016/S1470-2045(10)70294-1.
20. Inagaki M, Yoshikawa E, Matsuoka Y et al. Smaller regional volumes of brain gray and white matter demonstrated in breast cancer survivors exposed to adjuvant chemotherapy. *Cancer* 2007; 109(1): 146–156.
21. Abraham J, Haut MW, Moran MT et al. Adjuvant chemotherapy for breast cancer: effects on cerebral white matter seen in diffusion tensor imaging. *Clin Breast Cancer* 2008; 8(1): 88–91. doi: 10.3816/CBC.2008.n.007.
22. McDonald BC, Conroy SK, Ahles TA et al. Alterations in brain activation during working memory processing associated with breast cancer and treatment: a prospective functional magnetic resonance imaging study. *J Clin Oncol* 2012; 30(20): 2500–2508. doi: 10.1200/JCO.2011.38.5674.
23. McDonald BC, Conroy SK, Ahles TA et al. Gray matter reduction associated with systemic chemotherapy for breast cancer: a prospective MRI study. *Breast Cancer Res Treat* 2010; 123(3): 819–828. doi: 10.1007/s10549-010-1088-4.
24. Koppelmans V, de Ruiter MB, van der Lijn et al. Global and focal brain volume in long-term breast cancer survivors exposed to adjuvant chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat* 2012; 132(3): 1099–1106. doi: 10.1007/s10549-011-1888-1.
25. de Ruiter MB, Reneman L, Boogerd W et al. Late effects of high-dose adjuvant chemotherapy on white and gray matter in breast cancer survivors: converging results from multimodal magnetic resonance imaging. *Hum Brain Mapp* 2012; 33(12): 2971–2983. doi: 10.1002/hbm.21422.
26. Janelins MC, Kesler SR, Ahles TA et al. Prevalence, mechanisms, and management of cancer-related cognitive impairment. *Int Rev Psychiatry* 2014; 26(1): 102–113. doi: 10.3109/09540261.2013.864260.
27. Conklin HM, Krull KR, Reddick WE et al. Cognitive outcomes following contemporary treatment without cranial irradiation for childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Natl Cancer Inst* 2012; 104(18): 1386–1395.
28. Daams M, Schuitema I, van Dijk BW et al. Long-term effects of cranial irradiation and intrathecal chemotherapy in treatment of childhood leukemia: a MEG study of power spectrum and correlated cognitive dysfunction. *BMC Neurology* 2012; 12: 84. doi: 10.1186/1471-2377-12-84.
29. Armstrong GT, Reddick WE, Petersen RC et al. Evaluation of memory impairment in aging adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia treated with cranial radiotherapy. *J Natl Cancer Inst* 2013; 105(12): 899–907. doi: 10.1093/jnci/djt089.
30. Krull KR, Zhang N, Santucci A et al. Long-term decline in intelligence among adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia treated with cranial radiation. *Blood* 2013; 122(4): 550–553. doi: 10.1182/blood-2013-03-487744.
31. Zimmer P, Mierau A, Bloch W et al. Post-chemotherapy cognitive impairment in patients with B-cell non-Hodgkin lymphoma: a first comprehensive approach to determine cognitive impairments after treatment with rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisone or rituximab and bendamustine. *Leuk Lymphoma* 2015; 56(2): 347–352. doi: 10.3109/10428194.2014.915546.
32. Móciková H. Epidemiologie a rizikové faktory spojené s Hodgkinovým lymfomem. *Transfuze Hematol Dnes* 2014; 20(3): 81–86.
33. Mulrooney DA, Ness KK, Neglia JP et al. Fatigue and sleep disturbance in adult survivors of childhood cancer: a report from the childhood cancer survivor study (CCSS). *Sleep* 2008; 31(2): 271–281.
34. Krull KR, Sabin ND, Reddick WE et al. Neurocognitive function and CNS integrity in adult survivors of childhood Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol* 2012; 30(29): 3618–3624. doi: 10.1200/JCO.2012.42.6841.
35. Aluise CD, Sultana R, Tangpong J et al. Chemo brain (chemo fog) as a potential side effect of doxorubicin administration: role of cytokine-induced, oxidative/nitrosative stress in cognitive dysfunction. *Adv Exp Med Biol* 2010; 678: 147–156.
36. Li J, OW, Li W et al. Oxidative stress and neurodegenerative disorders. *Int J Mol Sci* 2013; 14(12): 24438–24475. doi: 10.3390/ijms141224438.
37. Butterfield DA. The 2013 SFRBM discovery award: selected discoveries from the butterfield laboratory of oxidative stress and its sequela in brain in cognitive disorders exemplified by Alzheimer disease and chemotherapy induced cognitive impairment. *Free Radic Biol Med* 2014; 74: 157–174. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2014.06.006.
38. Wardill HR, Mander KA, Van Sebillie YZ. Cytokine-mediated blood brain barrier disruption as a conduit for cancer/chemotherapy-associated neurotoxicity and cognitive dysfunction. *Int J Cancer* 2016; 139(12): 2635–2645. doi: 10.1002/ijc.30252.
39. Walker CH, Drew BA, Antoon JW et al. Neurocognitive effects of chemotherapy and endocrine therapies in the treatment of breast cancer: recent perspectives. *Cancer Invest* 2012; 30(2): 135–148. doi: 10.3109/07357907.2011.636116.
40. O'Shaughnessy JA. Chemotherapy-induced cognitive dysfunction: a clearer picture. *Clin Breast Cancer* 2003; 4 (Suppl 2): S89–S94.
41. Kesler SR, Wefel JS, O'Hara R. Prefrontal cortex and executive function impairments in primary breast cancer. *Arch Neurol* 2011; 68(11): 1447–1453. doi: 10.1001/archneurol.2011.245.
42. Kesler SR, Wefel JS, Hosseini SM et al. Default mode network connectivity distinguishes chemotherapy-treated breast cancer survivors from controls. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2013; 110(28): 11600–11605. doi: 10.1073/pnas.1214551110.
43. Sleurs C, Deprez S, Emsell L et al. Chemotherapy-induced neurotoxicity in pediatric solid non-CNS tumor patients: an update on current state of research and recommended future directions. *Crit Rev Oncol Hematol* 2016; 103: 37–48. doi: 10.1016/j.critrevonc.2016.05.001.
44. Dietrich J, Han R, Yang Y et al. CNS progenitor cells and oligodendrocytes are targets of chemotherapeutic agents in vitro and in vivo. *J Biol* 2006; 5(7): 22.
45. Nelson CJ, Nandy N, Roth AJ. Chemotherapy and cognitive deficits: mechanisms, findings, and potential interventions. *Palliat Support Care* 2007; 5(3): 273–280.
46. Seigers R, Schagen SB, Van Tellingen O et al. Chemotherapy-related cognitive dysfunction: current animal studies and future directions. *Brain Imaging Behav* 2013; 7(4): 453–459. doi: 10.1007/s11682-013-9250-3.
47. Kluck RM, Bossy-Wetzell E, Green DR et al. The release of cytochrome c from mitochondria: a primary site for Bcl-2 regulation of apoptosis. *Science* 1997; 275(5303): 1132–1136.
48. Topinková E. Apoptóza – programovaná buněčná smrt a stárnutí. *Sanguis* 2002; 20: 14.
49. Aluise CD, Miriyala S, Noel T et al. 2-Mercaptoethane sulfonate prevents doxorubicin-induced plasma protein oxidation and TNF- $\alpha$  release: implications for the reactive oxygen species-mediated mechanisms of chemo-brain. *Free Radic Biol Med* 2011; 50(11): 1630–1638. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2011.03.009.
50. Kesler S, Janelins M, Kooyakkattu D et al. Reduced hippocampal volume and verbal memory performance associated with interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha levels in chemotherapy-treated breast cancer survivors. *Brain Behav Immun* 2012; 30: S109–S116. doi: 10.1016/j.bbi.2012.05.017.
51. Ganz PA, Bower JE, Kwan L et al. Does tumor necrosis factor-alpha (TNF- $\alpha$ ) play a role in post-chemotherapy cerebral dysfunction? *Brain Behav Immun* 2013; 30 (Suppl): S99–S108. doi: 10.1016/j.bbi.2012.07.015.
52. Gutierrez EG, Banks WA, Kastin AJ. Murine tumor necrosis factor alpha is transported from blood to brain in the mouse. *J Neuroimmunol* 1993; 47(2): 169–176.
53. Felger JC, Lotrich FE. Inflammatory cytokines in depression: Neurobiological mechanism and therapeutic implications. *Neuroscience* 2013; 246: 199–229. doi: 10.1016/j.neuroscience.2013.04.060.

54. Johnston GR, Webster NR. Cytokines and the immunomodulatory function of the vagus nerve. *Br J Anaesth* 2009(4); 102: 453–462. doi: 10.1093/bja/aep037.
55. Wang XM, Walitt B, Saligan L et al. Chemobrain: a critical review and causal hypothesis of link between cytokines and epigenetic reprogramming associated with chemotherapy. *Cytokine* 2015; 72(1): 86–96. doi: 10.1016/j.cyt.2014.12.006.
56. Brichtová E, Mackerle Z. Vztah genotypu apolipoproteinu E ke klinickému průběhu a následkům poranění mozku u dětí a mladistvých. *Cesk Slov Neurol N* 2011; 74(107(4)): 437–442.
57. Ahles TA, Saykin AJ, Noll WW et al. The relationship of APOE genotype to neuropsychological performance in long-term cancer survivors treated with standard dose chemotherapy. *Psychooncology* 2003; 12(6): 612–619.
58. Small BJ, Rawson KS, Walsh E et al. Catechol-O-methyltransferase genotype modulates cancer treatment-related cognitive deficits in breast cancer survivors. *Cancer* 2011; 117(7): 1369–1376. doi: 10.1002/cncr.25685.
59. Jacobsen PB, Garland LL, Booth-Jones M et al. Relationship of hemoglobin levels to fatigue and cognitive functioning among cancer patients receiving chemotherapy. *J Pain Symptom Manage* 2004; 28(1): 7–18.
60. Vearncombe KJ, Rolfe M, Wright M et al. Predictors of cognitive decline after chemotherapy in breast cancer patients. *J Int Neuropsychol Soc* 2009; 15(6): 951–962. doi: 10.1017/S1355617709990567.
61. Ionomou G, Koutras A, Karaivazoglou K et al. Effect of epoetin alfa therapy on cognitive function in anaemic patients with solid tumours undergoing chemotherapy. *Eur J Cancer Care* 2008; 17(6): 535–541. doi: 10.1111/j.1365-2354.2007.00857.x.
62. Kesler SR, Kent JS, O'Hara R. Prefrontal cortex and executive function impairments in primary breast cancer. *Arch Neurol* 2011; 68(11): 1447–1453. doi: 10.1001/archneurol.2011.245.
63. Kesler SR, Wefel JS, Hosseini SM et al. Default mode network connectivity distinguishes chemotherapy-treated breast cancer survivors from controls. *Proc Natl Acad Sci USA* 2013; 110(28): 11600–11605. doi: 10.1073/pnas.1214551110.
64. Ahles TA. Brain vulnerability to chemotherapy toxicities. *Psychooncology* 2012; 21(11): 1141–1148. doi: 10.1002/pon.3196.
65. Sambataro F, Murty VP, Callicott JH et al. Age-related alterations in default mode network: Impact on working memory performance. *Neurobiol Aging* 2010; 31(5): 839–852. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2008.05.022.
66. Hafkemeijer A, Van der Grond J, Rombouts SA. Imaging the default mode network in aging and dementia. *Biochim Biophys Acta* 2012; 1822(3): 431–441. doi: 10.1016/j.bbdis.2011.07.008.
67. Bender CM, Thelen BD. Cancer and cognitive changes: the complexity of the problem. *Semin Oncol Nurs* 2013; 29(4): 232–237. doi: 10.1016/j.soncn.2013.08.003.
68. Li J, Yu L, Long Z et al. Perceived cognitive impairment in Chinese patients with breast cancer and its relationship with post-traumatic stress disorder symptoms and fatigue. *Psychonology* 2015; 24(6): 676–682. doi: 10.1002/pon.3710.
69. Walker CH, Drew BA, Antoon JW et al. Neurocognitive effects of chemotherapy and endocrine therapies in the treatment of breast cancer: recent perspectives. *Cancer Invest* 2012; 30(2): 135–148. doi: 10.3109/07357907.2011.636116.
70. Bury M, Borkowska AR, Daniluk B. Impact of chemotherapy on memory, attention and executive functions depending on the stages of treatment and the level of depression in female patients with cancer. *Acta Neuropsychologica* 2014; 12(4): 417–427.
71. Collins B, Mackenzie J, Stewart A et al. Cognitive effects of chemotherapy in post-menopausal breast cancer patients 1 year after treatment. *Psychooncology* 2009; 18(2): 134–143. doi: 10.1002/pon.1379.
72. Ng T, Teo SM, Yeo HL et al. Brain-derived neurotrophic factor genetic polymorphism (rs6265) is protective against chemotherapy-associated cognitive impairment in patients with early-stage breast cancer. *Neuro Oncol* 2016; 18(2): 244–251. doi: 10.1093/neuonc/nov162.
73. Cheung YT, Ng T, Shwe M et al. Association of proinflammatory cytokines and chemotherapy-associated cognitive impairment in breast cancer patients: a multi-centered, prospective, cohort study. *Ann Oncol* 2015; 26(7): 1446–1451. doi: 10.1093/annonc/mdv206.
74. Stern J. What is cognitive reserve? Theory and research application of the reserve concept. *J Int Neuropsychol Soc* 2012; 8(3): 448–460.
75. Massa E, Madeddu C, Lusso MR et al. Evaluation of the effectiveness of treatment with erythropoietin on anemia, cognitive functioning and functions studied by comprehensive geriatric assessment in elderly cancer patients with anemia related to cancer chemotherapy. *Crit Rev Oncol Hematol* 2006; 57(2): 175–182.
76. O'Shaughnessy JA, Vukelja SJ, Holmes FA et al. Feasibility of quantifying the effects of epoetin alfa therapy on cognitive function in women with breast cancer undergoing adjuvant or neoadjuvant chemotherapy. *Clin Breast Cancer* 2005; 5(6): 439–446.
77. Fan HG, Park A, Xu W et al. The influence of erythropoietin on cognitive function in women following chemotherapy for breast cancer. *Psychooncology* 2009; 18(2): 156–161. doi: 10.1002/pon.1372.
78. El Beltagy M, Mustafa S, Umka J et al. Fluoxetine improves the memory deficits caused by the chemotherapy agent 5-fluorouracil. *Behav Brain Res* 2010; 208(1): 112–117. doi: 10.1016/j.bbr.2009.11.017.
79. Lyons L, El Beltagy M, Bennett G et al. Fluoxetine counteracts the cognitive and cellular effects of 5-fluorouracil in the rat hippocampus by a mechanism of prevention rather than recovery. *PLoS One* 2012; 7(1): e30010. doi: 10.1371/journal.pone.0030010.
80. Shapovalov Y, Zettel M, Spielman SC et al. Fluoxetine modulates breast cancer metastasis to the brain in a murine model. *BMC Cancer* 2014; 14: 598–612. doi: 10.1186/1471-2407-14-598.
81. Kohli S, Fisher SG, Tra Y et al. The effect of modafinil on cognitive function in breast cancer survivors. *Cancer* 2009; 115(15): 2605–2616. doi: 10.1002/cncr.24287.
82. Lundorff L, Jonsson B, Sjogren P. Modafinil for attentional and psychomotor dysfunction in advanced cancer: a double-blind, randomised, cross-over trial. *Palliat Med* 2009; 23(8): 731–738. doi: 10.1177/0269216309106872.
83. Lower EE, Fleishman S, Cooper A et al. Efficacy of dexamethylphenidate for the treatment of fatigue after cancer chemotherapy: a randomized clinical trial. *J Pain Symptom Manage* 2009; 38(5): 650–662. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2009.03.011.
84. Winocur G, Binns MA, Tannock I. Donepezil reduces cognitive impairment associated with anti-cancer drugs in a mouse model. *Neuropharmacology* 2011; 61(8): 1222–1228. doi: 10.1016/j.neuropharm.2011.07.013.
85. Lawrence JA, Griffin L, Balcueva EP et al. A study of donepezil in female breast cancer survivors with self-reported cognitive dysfunction 1 to 5 years following adjuvant chemotherapy. *J Cancer Surviv* 2016; 10(1): 176–184. doi: 10.1007/s11764-015-0463-x.
86. Zimmer P, Baumann FT, Oberste M et al. Effects of exercise interventions and physical activity behavior on cancer related cognitive impairments: a systematic review. *Biomed Res Int* 2016; 2016: 1820954. doi: 10.1155/2016/1820954.
87. Szuhany KL, Bugatti M, Otto MW. A meta-analytic review of the effects of exercise on brain-derived neurotrophic factor. *J Psychiatr Res* 2015; 60: 56–64. doi: 10.1016/j.jpsychires.2014.10.003.
88. Acharya MM, Martirosian V, Chmielewski NN et al. Stem cell transplantation reverses chemotherapy-induced cognitive dysfunction. *Cancer Res* 2015; 75(4): 676–686. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-14-2237.