



Chemotherapiebedingte kognitive Beeinträchtigungen bei Mammakarzinompatientinnen – Risikofaktoren und Therapie

Marciana-Nona Duma¹

Angenommen: 18. März 2022 / Online publiziert: 28. April 2022
© The Author(s), under exclusive licence to Springer-Verlag GmbH Germany 2022

Hintergrund Nach einer Chemotherapie wird häufig ein Abbau der kognitiven Fähigkeiten beobachtet. Da eine Chemotherapie mit Veränderungen der Mikrostruktur der weißen Substanz des Gehirns einhergeht, haben die Autoren untersucht, ob die Mikrostruktur der weißen Substanz ein Risikofaktor für den kognitiven Abbau nach stattgefundener Chemotherapie ist.

Methoden Neuropsychologische Tests wurden vor und 6 Monate ($n=49$), 2 Jahre ($n=32$) und 3 Jahre ($n=32$) nach der Chemotherapie von Mammakarzinompatientinnen („breast cancer“ [BC]) durchgeführt. Patientinnen, die eine anthrazyklinhaltige Chemotherapie (CTx) erhielten (BC+CTx-Gruppe), wurden mit einer Gruppe ohne Systemtherapie (BC–CTx: $n=39$, 23 bzw. 19) und einer Kontrollgruppe gesunder Probanden (No-cancer[NC]-Gruppe: $n=37$, 29 bzw. 28) verglichen. Mithilfe eines multivariaten normativen Vergleichs wurde untersucht, inwieweit die kognitiven Profile der BC+CTx-Patienten von denen der Kontrollgruppen abwichen. Zur Messung der Mikrostruktur der weißen Substanz wurde die fraktionale Anisotropie (FA) verwendet, die aus der Magnetresonanz-Diffusionstensor-Bildgebung abgeleitet wurde. Die FA wurde als Risikofaktor für den kognitiven Abbau – zusätzlich zum Ausgangsalter, der Fatigue, den kognitiven Beschwerden und dem Intelligenzquotienten vor Therapie – bewertet. Anschließend führten die Autoren voxelweise Diffusions-

Tensor-Imaging-Analysen durch, um die Mikrostruktur der weißen Substanz in bestimmten Nervenbahnen zu erkennen.

Ergebnisse Eine niedrige FA sagte den kognitiven Verfall früh (6 Monate, $P=0,013$) und spät (3 Jahre, $P<0,001$) nach Chemotherapie voraus. Dies war nicht der Fall für die BC-CTx- und NC-Gruppen. Die voxelweise durchgeführte Analyse deutete auf eine Beteiligung von Bahnen der weißen Substanz hin, die für die kognitiven Funktionen wichtig sind.

Schlussfolgerung der Autoren Eine niedrige FA spiegelt möglicherweise eine geringe Reserve der weißen Substanz wider. Dies könnte ein Risikofaktor für den kognitiven Abbau nach einer Chemotherapie bei Patientinnen mit Mammakarzinom sein. Wenn diese Ergebnisse in künftigen Studien validiert werden sollten, könnte die Identifizierung von Patienten mit geringer Reserve an weißer Substanz dazu führen, dass frühzeitig gezielte Interventionen eingeleitet werden oder sogar die Entscheidung von Patienten und Ärzten für eine Chemotherapie kritisch hinterfragt wird.

Kommentar

Chemotherapiebedingte kognitive Beeinträchtigungen (CKB) sind eine weit verbreitete Komplikation der Chemotherapie bei Mammakarzinompatientinnen [1]. Ihre Inzidenz wurde mit 65–75% während der Behandlung, 30–60% nach der Behandlung [2, 3] und mehr als 35% während des gesamten Lebens angegeben [4]. Zu den kognitiven Bereichen, die bei der CKB am stärksten betroffen sind, gehören das Gedächtnis, die Aufmerksamkeit, Exekutivfunktion und die Verarbeitungsgeschwindigkeit. Es häufen sich die Hinweise darauf, dass Entzündungen, medikamentöse Neurotoxizität, eine Überaktivierung der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse (HPA)

Originalpublikation de Ruiter MB, Reneman L, Kieffer JM, Oldenburg HSA, Schagen SB (2021) Brain White Matter Microstructure as a Risk Factor for Cognitive Decline After Chemotherapy for Breast Cancer. *J Clin Oncol* Dec 10;39(35):3908–3917. <https://doi.org/10.1200/JCO.21.00627>. Epub 2021 Sep 30. PMID: 34591652.

✉ PD Dr. med. Marciana-Nona Duma
Marciana.Duma@helios-gesundheit.de

¹ Helios Kliniken Schwerin GmbH, Universitärer Campus der MSH Medical School Hamburg, Wismarsche Str. 393–397, 19049 Schwerin, Deutschland

und andere Faktoren einschließlich der Veränderungen des genetischen Profils oder des Intelligenzquotienten am Auftreten und an der Entwicklung der CKB beteiligt sind [5, 6].

Die hier vorgestellte Studie versucht, einen der Pathomechanismen der CKB zu erklären. Ein bisher wenig untersuchter Risikofaktor für den kognitiven Abbau durch eine Chemotherapie ist die sog. Hirnreserve. Diese Hirnreserve bezieht sich auf individuelle Unterschiede in den strukturellen Merkmalen des Gehirns (z. B. Mikrostruktur der weißen Substanz und der kortikalen Dicke). Die Unterschiede in der Hirnreserve könnten erklären, warum manche Menschen besonders anfällig für Gehirnalterationen sind. In Populationen außerhalb der Onkologie wurden in mehreren Studien Magnetresonanz-Diffusions-Tensor-Imaging-Studien (DTI) durchgeführt, um die fraktionale Anisotropie (FA) als Maß für die Hirnreserve abzuleiten. Die FA hängt mit der Richtungsabhängigkeit der Wasserdiffusion entlang der axonalen Fasern zusammen. Es ist bekannt, dass physikalische Eigenschaften von Faserbündeln, wie Myelinisierung und Axondichte, die FA beeinflussen [7]. Eine niedrige FA deutet im Allgemeinen auf eine beeinträchtigte Mikrostruktur der weißen Substanz hin. So wurde beispielsweise festgestellt, dass eine globale niedrige FA eine spätere kognitive Beeinträchtigung vorhersagt. Zudem weist eine niedrige FA im Genu des Corpus callosum auf einen allgemeinen kognitiven Verfall und eine Abnahme des räumlichen Gedächtnisses im späten mittleren Alter voraus.

In der hier diskutierten Studie fanden die Autoren heraus, dass die FA eine mittlere Effektgröße für die Vorhersage des kognitiven Rückgangs sechs Monate nach der Chemotherapie hatte. Die Effektgröße für die Vorhersage des kognitiven Rückgangs drei Jahre nach der Chemotherapie war im Vergleich dazu deutlich größer. Dies könnte darauf hindeuten, dass eine geringe Reserve der weißen Substanz ein besonders starker Risikofaktor für den späten kognitiven Abbau ist. Da jedoch beim 3-Jahres-FU ein erheblicher Patientenschwund bestand, sollte dieses Ergebnis mit Vorsicht interpretiert werden. Für die vorliegende Studie sind weitere Einschränkungen zu beachten. Obwohl eine niedrige FA zu Beginn der Studie ausschließlich den kognitiven Abbau nach der Chemotherapie vorhersagte, waren die Gruppenunterschiede minimal. Die Autoren konnten bei einer beträchtlichen Anzahl von Teilnehmern, insbesondere BC+CTx-Patienten, nicht eine DTI-Basisuntersuchung durchführen. Chemotherapieexponierte Patientinnen, die nach 6 Monaten einen kognitiven Rückgang zeigten, nahmen mit größerer Wahrscheinlichkeit an den 2- und 3-Jahres-Nachsorgeuntersuchungen teil als diejenigen, die nach 6 Monaten keinen kognitiven Rückgang zeigten. Das könnte zu einer Überschätzung des späten kognitiven Verfalls geführt haben.

Die Studie ist aber auf jeden Fall hypothesengenerierend. Die Vorbeugung und Behandlung von CKB bleibt klinisch nach wie vor eine Herausforderung, da die nicht-pharmakologischen Empfehlungen kaum befolgt werden und die pharmakologischen Interventionen weniger wirksam sind [4]. Tierversuche und kleine klinische Studien belegen aber in der allgemeinen Bevölkerung eine Rolle des Darmmikrobioms für die kognitive Leistungsfähigkeit. Die Forscher einer im Februar 2022 publizierten Studie [8] untersuchten die Querschnittsassoziationen zwischen der mikrobiellen Vielfalt und der taxonomischen Zusammensetzung des Darms und dem kognitiven Status in einer großen Studie mit soziodemografisch unterschiedlichen schwarzen und weißen Erwachsenen, die in vier Großstädten lebten und an der Coronary-Artery-Risk-Development-in-Young-Adults(CARDIA)-Studie teilnahmen. In dieser Querschnittsstudie war die Zusammensetzung des Mikrobioms in einer multivariat-bereinigten Analyse mit allen kognitiven Messungen verbunden. Diese Daten gehören zu einer wachsenden Zahl von Veröffentlichungen, die darauf hindeuten, dass generell die Darmmikrobiota Einfluss auf das kognitive Altern haben könnte. Das scheint bei Mammakarzinompatientinnen unter Chemotherapie zunehmend eine Rolle zu spielen. Eine spannende, im Dezember 2021 publizierte Studie bietet für Mammakarzinompatientinnen „eine einfache, kostengünstige und wirksame Strategie zur Vorbeugung von chemotherapiebedingten Nebenwirkungen einschließlich der CKB“ an (so Dr. Jianbin Tong, Seniorautor der Studie). Die doppelblinde und randomisierte Studie wurde im Dezember im *European Journal of Cancer* veröffentlicht [9]. Sie umfasst 159 Patientinnen aus China mit Mammakarzinom im UICC-Stadium I–III, die zwischen 2018 und 2019 eine adjuvante Chemotherapie erhalten hatten. Diese Patientinnen wurden randomisiert und erhielten während ihrer Chemotherapie zweimal täglich drei Kapseln, die entweder Probiotika ($n=80$) oder ein Placebo ($n=79$) enthielten. Die probiotischen Kapseln enthielten *Bifidobacterium longum*, *Lactobacillus acidophilus* und *Enterococcus faecalis* (jeweils 210 mg). Die Einnahme von Probiotika während der Chemotherapie reduzierte die Häufigkeit von CKB um 46% und verbesserte die kognitiven Funktionen der Patientinnen insgesamt. Die CKB-Prävention durch die Probiotikaergänzung wurde von den Chemotherapieschemata oder andere Medikamente nicht beeinflusst.

Fazit Die Vorbeugung und Behandlung von CKB bleibt klinisch nach wie vor eine Herausforderung. Die hier vorgestellten Studienergebnisse bieten eine Möglichkeit der Früherkennung und Einschätzung des Risikos für eine CKB mithilfe der DTI. Eine andere, vor Kurzem publizierte, Studie bietet eine kostengünstige und einfache Therapiealternative an. Eine Zusammenarbeit mehrerer Disziplinen wie Er-

nährungswissenschaftler, Onkologen und Gynäkologen ist wünschenswert, um das Nebenwirkungsspektrum der Patientinnen mit Brustkrebs weiter zu optimieren.

Marciana-Nona Duma, Schwerin

Interessenkonflikt M.-N. Duma gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

1. Ouimet LA et al (2009) Measuring neuropsychological change following breast cancer treatment: an analysis of statistical models. *J Clin Exp Neuropsychol* 31(1):73–89
2. Jansen CE et al (2011) A prospective longitudinal study of chemotherapy-induced cognitive changes in breast cancer patients. *Support Care Cancer* 19(10):1647–1656
3. Wefel JS et al (2010) Acute and late onset cognitive dysfunction associated with chemotherapy in women with breast cancer. *Cancer* 116(14):3348–3356
4. Wefel JS et al (2015) Clinical characteristics, pathophysiology, and management of noncentral nervous system cancer-related cognitive impairment in adults. *CA Cancer J Clin* 65(2):123–138
5. Tannock IF et al (2004) Cognitive impairment associated with chemotherapy for cancer: report of a workshop. *J Clin Oncol* 22(11):2233–2239
6. Menning S et al (2016) Cognitive impairment in a subset of breast cancer patients after systemic therapy—results from a longitudinal study. *J Pain Symptom Manage* 52(4):560–569e1
7. Sampaio-Baptista C, Johansen-Berg H (2017) White matter plasticity in the adult brain. *Neuron* 96(6):1239–1251
8. Meyer K et al (2022) Association of the gut microbiota with cognitive function in midlife. *JAMA Netw Open* 5(2):e2143941
9. Juan Z et al (2022) Probiotic supplement attenuates chemotherapy-related cognitive impairment in patients with breast cancer: a randomised, double-blind, and placebo-controlled trial. *Eur J Cancer* 161:10–22



Einfluss der körperlichen Aktivität vor, während und nach der Chemotherapie auf die kognitive Leistungsfähigkeit bei Patientinnen mit Mammakarzinom: Ergebnisse einer prospektiven US-amerikanischen Studie

Gerd Fastner¹ · F. Zehentmayr¹

Angenommen: 18. März 2022 / Online publiziert: 14. April 2022
© The Author(s), under exclusive licence to Springer-Verlag GmbH Germany 2022

Abkürzungen

KA	Körperliche Aktivität
KL	Kognitive Leistungsfähigkeit
FACT-Cog	„Functional Assessment of Cancer Therapy – Cognitive Function“, erfasst die subjektiv empfundene kognitive Leistung
RVP	„Rapid visual processing“, erfasst die Konzentrationsfähigkeit
DMS	„Delayed match-to-sample“, erfasst das visuelle Erinnerungsvermögen

Hintergrund Die kognitive Leistungsfähigkeit (KL) kann bei bis zu 75 % der Patientinnen mit Mammakarzinom während einer Chemotherapie (CTX) eingeschränkt sein [1–4]. Die vorliegende Arbeit verfolgte drei Fragestellungen: (1) Korreliert körperliche Aktivität (KA) während der CTX mit KL im zeitlichen Verlauf? (2) Hat KA vor CTX einen Einfluss auf die KL während und nach der Therapie? (3) Wie verändert sich die KA und deren Intensität bei Mammakarzinompatientinnen unter CTX im Vergleich zu einer unbehandelten Kontrollgruppe?

Patientinnen und Methoden Von 2011 bis 2013 wurden in einem nationalen onkologischen Studienprogramm (Natio-

nal Cancer Institute Community Oncology Research Program [NCORP]) Patientinnen aus 22 Institutionen rekrutiert. Im experimentellen Studienarm wurden Patientinnen in einem Alter ≥ 21 Jahren, bei denen eine Schwangerschaft ausgeschlossen war, inkludiert, sofern sie keine neurologische oder psychiatrische Erkrankung (= keine Hospitalisierung innerhalb des letzten Jahres) hatten. Eine zeitgleiche Strahlentherapie war nicht erlaubt. Die Kontrollgruppe bestand aus Probandinnen, die nach Alter ± 5 Jahre den Patientinnen entsprachen.

Klinische Endpunkte:

- Körperliche Aktivität: KA und deren zeitlicher Ablauf während der letzten 3 Monate wurden anhand eines standardisierten Fragebogens [5] erhoben. Den von den Patientinnen selbst angegebenen Aktivitäten unterschiedlicher Intensität, von leicht (z.B. Haushaltstätigkeit) bis stark (z.B. Sport), wurde ein sogenanntes „*metabolic equivalent of task*“ (MET) in Stunden, welches ein Maß für die metabolischen Umsätze bei unterschiedlichen körperlichen Aktivitäten ist, zugeordnet [6]: leicht (1,6–2,9 MET), moderat (3,0–5,9 MET) oder stark ($\geq 6,0$ MET; [7, 8]).
- Kognitive Leistung: Die KL wurde mit dem *Functional Assessment of Cancer Therapy – Cognitive Function (FACT-Cog) Score* [9] beurteilt. Zusätzlich wurden die Konzentrationsfähigkeit mit dem RVP und das visuelle Erinnerungsvermögen mit dem DMS gemessen [10, 11].
- Als Einflussfaktoren wurden Alter, ethnische Herkunft, Menopausenstatus und BMI dokumentiert. Zusätzlich wurden Lesefähigkeit [12], Angst [13] und depressive Verstimmung [14] mittels spezifischer Tests ermittelt und klassifiziert. Da Anthrazykline die KL beeinflussen können, wurden die Patientinnen auch nach diesem Merkmal stratifiziert [15, 16].

Originalpublikation Salerno EA, Culakova E, Kleckner AS et al (2022) Physical activity patterns and relationships with cognitive functions in patients with breast cancer before, during, and after chemotherapy in a prospective, nationwide study. *JCO* 39:3283–3292.

✉ Assoz. Prof. Dr. Gerd Fastner, MSc
g.fastner@salk.at

¹ Universitätsklinik für Radiotherapie und Radioonkologie, Landeskrankenhaus Salzburg, Paracelsus Medizinische Privatuniversität, Müllner Hauptstraße 48, 5020 Salzburg, Österreich

Statistik:

- KA: Um die KA und deren Zeitverlauf zwischen Patientinnen und der Kontrollgruppe zu vergleichen, wurden T-Test und χ^2 -Test angewandt.
- KA in Relation zur KL: Mittels longitudinaler linearer Modellrechnungen (LMM) wurde die Korrelation zwischen KA und KL im Zeitverlauf in beiden Gruppen, d. h. Patienten und Kontrollen, analysiert und verglichen.
- KA und KL in der Patientengruppe: Um den Langzeitverlauf der KL bis 6 Monate nach CTX in Abhängigkeit von der KA zu beurteilen, wurde die Patientengruppe in 4 Subgruppen unterteilt nach den Vorgaben der US-amerikanischen Leitlinien.

Ergebnisse Insgesamt wurden 580 Patientinnen (Alter: $53,4 \pm 10,6$ Jahre) mit Brustkrebs und 363 Probandinnen (Alter: $52,6 \pm 10,3$) als Kontrollgruppe rekrutiert ($N=943$). 91 % der Studienteilnehmerinnen waren weiß, 80 % hatten eine tertiäre Schulbildung und 51 % waren postmenopausal. 49 % der Patientinnen hatten ein Mammakarzinom im Stadium II, 46 % erhielten eine anthrazyklinhaltige CTX.

Körperliche Aktivität:

Ein Drittel der Patientinnen hatte eine – nach der Kriteologie der US-amerikanischen Leitlinien – ausreichende KA zum Zeitpunkt T1 (vor CTX). Dieser Anteil sank vorübergehend auf 21 % zu T2 (bis 1 Monat nach letzter CTX) und stieg zum Zeitpunkt T3 (6 Monate nach CTX) wieder auf 37 % an. Im Vergleich zur Kontrollgruppe (= gesunde Probandinnen) zeigte sich eine signifikant niedrigere KA in der Patientinnengruppe ($p=0,02$) vor der Therapie (T1). Der Unterschied wurde noch deutlicher zum Zeitpunkt T2 ($p=0,001$), während nach der Therapie (T3) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Patientinnen und Probandinnen zu erkennen war ($p>0,64$).

KA in Relation zur KL: Patientinnen, die zum Zeitpunkt T1 eine ausreichende KA aufwiesen, zeigten – abgesehen von FACT-Cog ($p<0,001$) – eine ähnliche KL wie gesunde Probandinnen, deren KA nicht den Leitlinienvorgaben entsprach (DMS $p=0,33$, RVP $p=0,14$). Ähnlich waren die Ergebnisse, wenn sowohl Patientinnen als auch Probandinnen zum Zeitpunkt T1 eine leitlinienkonforme KA zeigten oder auch wenn Frauen aus beiden Gruppen dies nicht hatten.

KA und KL in der Patientengruppe: Im FACT-Cog-Test schnitten die Patientinnen, die vor CTX-Beginn und über den gesamten Beobachtungszeitraum eine den Leitlinien entsprechende KA praktizierten, konsistent zu allen Beobachtungszeitpunkten signifikant besser ab als die Patientinnen, bei denen das nicht der Fall war (im gesamten Zeitverlauf $p=0,02$, T2 $p=0,01$, T3 $p<0,01$).

Schlussfolgerung der Autoren Patientinnen mit Mammakarzinom erreichen 6 Monate nach CTX-Ende das gleiche

Ausmaß an KA im Vergleich zum prätherapeutischen Ausgangsniveau, obwohl der Großteil (>60 %) nicht ausreichend körperlich aktiv war. Da KA vor und während CTX mit besserer KL korrelieren, sollten Patientinnen motiviert werden, eine ausreichende KA während des gesamten Behandlungszeitraums aufrechtzuerhalten.

Kommentar

Die Studie von Salerno et al. untersucht den Zusammenhang von körperlicher Aktivität (KA) und kognitiver Leistungsfähigkeit (KL) während der Systemtherapie bei Patientinnen mit Mammakarzinom. Neu ist, dass in der vorliegenden Arbeit die KL zeitnahe zur Therapie analysiert wurde, während vorangegangene Studien sich auf Rehabilitation und Gesundheitsförderung bei Patientinnen, die die Therapie bereits abgeschlossen hatten, konzentrierten. Die wichtigste Aussage der Studie ist, dass eine – nach US-amerikanischen Leitlinien – ausreichende KA mit einer besseren KL während und nach der Therapie korreliert. Darüber hinaus wurde festgestellt, dass 60 % der Patientinnen – gemessen an den Leitlinienvorgaben – nur wenig körperlich aktiv waren, was mit präformierten Verhaltensweisen zusammenzuhängen scheint. In dieser Population empfehlen die Autoren Verhaltensinterventionen, um die Patientinnen zu motivieren.

Obwohl bekannt ist, dass sich KA positiv auf die KL bei Krebspatienten auswirkt, so gibt es dennoch in Bezug auf das Mammakarzinom wenige gesicherte Daten. Diese Lücke zumindest teilweise geschlossen zu haben, ist ein Verdienst der hier diskutierten Arbeit. In einer rezenten Übersichtsarbeit [4] wurde – wie von den Autoren auch festgehalten – gezeigt, dass bei 25–75 % der Brustkrebspatientinnen neurokognitive Defizite während der Therapie auftreten. Diese umfassen psychisches Wohlbefinden, Entscheidungsfähigkeit, tägliche Aktivitäten, Berufstätigkeit sowie *Compliance* im Rahmen der Krebstherapie und stellen somit ein umfassendes Zustandsbild dar, das nicht leicht zu analysieren ist. Die Einschränkung der kognitiven Leistungsfähigkeit ist das Ergebnis eines komplexen Zusammenspiels von Krebsbiologie, pharmakologischer Toxizität der Therapie und prädisponierenden Faktoren. KA wirkt diesem neurokognitiven Alterungsprozess entgegen, wenngleich dies bei Brustkrebs schlecht dokumentiert ist [4].

Um neurokognitive Leistungsveränderungen zu beschreiben, werden unterschiedliche Methoden verwendet: Selbsteinschätzung der Patienten, standardisierte validierte Fragebögen und Neurobildgebung, die morphologische und physiologische Hirnleistungsänderungen dokumentieren [4]. Ein Manko – und somit ein systemischer Fehler nicht nur in der Arbeit von Salerno – ist die häufige

Diskrepanz zwischen Selbstbeurteilung der KL und neuropsychologischen Tests. Tatsächlich räumen die Autoren selbst ein, dass die KA nicht objektiviert erfasst, sondern von den Patientinnen und Probandinnen subjektiv angegeben wurde. Wie von Salerno selbst diskutiert, stellt ein „Selbst-Assessment“ einer KL, wie z.B. jenem durch Erhebung des FACT-Cog Score, ein mögliches Problem dar, da dieses mitunter multidimensional ausgerichtet ist und dabei zusätzlich psychosoziale und emotionale Symptome berücksichtigt sind. Eine Objektivierung der Ergebnisse ist somit erschwert, weil damit unterschiedliche Domänen der KL gemessen werden. Dies könnte – so die Autoren – die teilweise widersprüchlichen Ergebnisse im Vergleich zwischen den Patientinnen und den Kontrollen erklären. Eine wirklich robuste Korrelation zwischen KA und KL besteht nur innerhalb der Patientengruppe insofern, als eine gute KA vor der Systemtherapie mit einer besseren KL während und nach Abschluss der Therapie vergesellschaftet ist.

Interessant in diesem Zusammenhang ist die Tatsache, dass FACT-Cog eine sogenannte „*minimal clinically important difference*“ (MCID) misst. Eine MCID wird in der Literatur mit einer Differenz von 4,7 bis 7,2% des Ausgangswerts angegeben [17]. Gerade wenn man sehr kleine Unterschiede wie hier in der KL erfasst, muss man bedenken, dass durch Selbsteinschätzung erhobene mit objektiv erfasster KL nur schwach korreliert [18]. Wie oben erwähnt könnte das daran liegen, dass KL durch Selbsteinschätzung im alltäglichen Umfeld beurteilt, während objektive KL unter idealen Testbedingungen aufgezeichnet wird [18]. Darüber hinaus wird in der bereits zitierten Übersichtsarbeit ein stärkerer Effekt der KA auf die KL bei älteren Patientinnen beschrieben [4]. Da das mediane Patientinnenalter in der vorliegenden Arbeit mit 52 Jahren beispielsweise im Vergleich zur FAST-Forward-Studie niedrig ist, könnte es also sein, dass der beobachtbare Effekt in strahlentherapeutischen Kollektiven etwas deutlicher ausfällt [19].

Ein Aspekt, der von den Studienautoren nicht berücksichtigt wird, ist die Frage nach der Tumorbilogie und ihrem Einfluss auf die Alterungsprozesse des Gehirns, die sich dann als verminderte KL messen lassen. Dies wäre umso relevanter, als die Systemtherapie nach biologischen Kriterien ausgewählt wird. Und daher können Unterschiede in der Biologie der Erkrankung auch Auswirkungen auf die KL haben. So zeigen MRT-Studien z.B. Volumenreduktionen im Lobus temporalis nach Gabe von Taxanen und Cyclophosphamiden oder eine veränderte Hirnaktivität während der endokrinen Therapien [4]. Der Einfluss der antihormonellen Therapien (AHT) wurde auch nicht berücksichtigt, obwohl z.B. eine Metaanalyse von 2800 Patienten zeigt, dass Tamoxifen zu einer Reduktion der KL führt [20]. Dies wäre umso wünschenswerter gewesen, als in der hier diskutierten Arbeit eine Verlängerung der AHT von 5 auf 10 Jahre diskutiert wurde [21]. Auch wenn die

molekularen Mechanismen, die die neurokognitiven Veränderungen während der Therapie bewirken, weitgehend unbekannt sind, so gibt es doch Evidenz, dass körperliches Training einen epigenetischen Effekt auf die DNA-Methylierung hat. Und die wiederum beeinflusst die KL [4]. Ebenso blieben direkte genomische Veränderungen, zum Beispiel der „single nucleotide polymorphisms“ (SNIPs) im Gen der Catechol-O-Methyl-Transferase und andere, die zur Aufrechterhaltung einer guten KL relevant sind, bei der Patientenstratifikation unberücksichtigt [21].

In einem Kommentar zur hier diskutierten Arbeit [21] wird die Statistik als teilweise fragwürdig kritisiert. Bei manchen Variablen ist nämlich die Standardabweichung (SD) höher als der Mittelwert (MW). Deshalb sollten zur Deskription der Daten besser Median und Quartilen verwendet werden. Weiters deutet dieses Missverhältnis zwischen SD und MW auch darauf hin, dass die Daten nicht normal verteilt sind und daher nichtparametrische Tests (Mann-Whitney-U- oder Wilcoxon-Test) statt des T-Tests verwendet werden sollten.

Fazit Auch wenn die Ergebnisse der wichtigen, hier diskutierten Studie vor dem Hintergrund einer Cochrane-Analyse, die zu dem Schluss kommt, dass KA keinen stringent nachweisbaren Effekt auf die KL hat [22], kritisch zu sehen sind, so bleibt diese Studie dennoch ein wesentlicher Beitrag zur Kognitionsforschung bei Patientinnen mit Mammakarzinom. Inwieweit die hier vorgestellten Studienergebnisse ebenso auf Patientinnen, die eine Strahlentherapie erhalten, angewandt werden dürfen, muss unbeantwortet bleiben, zumal es bis jetzt keine diesbezüglichen Veröffentlichungen gibt.

Gerd Fastner und Franz Zehentmayr, Salzburg

Interessenkonflikt G. Fastner deklariert Honorare für Vorträge von Roche und F. Zehentmayr deklariert, Vortragshonorare von AstraZeneca erhalten zu haben.

Literatur

1. Salerno EA, Culakova E, Kleckner AS, Heckler CE, Lin PJ, Matthews CE, Conlin A, Weiselberg L, Mitchell J, Mustian KM, Janelins MC (2021) Physical activity patterns and relationships with cognitive function in patients with breast cancer before, during, and after chemotherapy in a prospective, nationwide study. *J Clin Oncol* 39(29):3283–3292. <https://doi.org/10.1200/JCO.20.03514>
2. Janelins MC, Heckler CE, Peppone LJ, Kamen C, Mustian KM, Mohile SG, Magnuson A, Kleckner IR, Guido JJ, Young KL, Conlin AK, Weiselberg LR, Mitchell JW, Ambrosone CA, Ahles TA, Morrow GR (2017) Cognitive complaints in survivors of breast cancer after chemotherapy compared with age-matched controls: an analysis from a nationwide, multicenter, prospective longitudinal study. *J Clin Oncol* 35(5):506–514. <https://doi.org/10.1200/jco.2016.68.5826>
3. Janelins MC, Heckler CE, Peppone LJ, Ahles TA, Mohile SG, Mustian KM, Palesh O, O'Mara AM, Minasian LM, Williams AM,

- Magnuson A, Geer J, Dakhil SR, Hopkins JO, Morrow GR (2018) Longitudinal trajectory and characterization of cancer-related cognitive impairment in a nationwide cohort study. *J Clin Oncol* 36(32):JCO2018786624. <https://doi.org/10.1200/jco.2018.78.6624>
4. Wagner MA, Erickson KI, Bender CM, Conley YP (2020) The influence of physical activity and epigenomics on cognitive function and brain health in breast cancer. *Front Aging Neurosci* 12:123. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2020.00123>
 5. Kohl HW, Paffenbarger RS et al (1997) The aerobics center longitudinal study physical activity questionnaire. *Med Sci Sports Exerc* 29:S10–S14
 6. Ainsworth BE, Haskell WL, Herrmann SD, Meckes N, Bassett DR Jr., Tudor-Locke C, Greer JL, Vezina J, Whitt-Glover MC, Leon AS (2011) 2011 compendium of physical activities: a second update of codes and MET values. *Med Sci Sports Exerc* 43(8):1575–1581. <https://doi.org/10.1249/MSS.0b013e31821e3e12>
 7. Tudor-Locke C, Washington TL, Ainsworth BE, Troiano RP (2009) Linking the American time use survey (ATUS) and the compendium of physical activities: methods and rationale. *J Phys Act Health* 6(3):347–353. <https://doi.org/10.1123/jpah.6.3.347>
 8. Piercy KL, Troiano RP, Ballard RM, Carlson SA, Fulton JE, Galuska DA, George SM, Olson RD (2018) The physical activity guidelines for americans. *JAMA* 320(19):2020–2028. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.14854>
 9. Wagner LI, 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
 10. Fray PJ, Robbins TW (1996) CANTAB battery: proposed utility in neurotoxicology. *Neurotoxicol Teratol* 18(4):499–504. [https://doi.org/10.1016/0892-0362\(96\)00027-x](https://doi.org/10.1016/0892-0362(96)00027-x)
 11. Robbins TW, James M, Owen AM, Sahakian BJ, McInnes L, Rabbitt P (1994) Cambridge neuropsychological test automated battery (CANTAB): a factor analytic study of a large sample of normal elderly volunteers. *Dementia* 5(5):266–281. <https://doi.org/10.1159/000106735>
 12. Wilkinson GS, Robertson GJ (2006) WRAT 4: wide range achievement test
 13. Spielberger C, Sydeman S, Owen A et al (1999) Measuring anxiety and anger with the state-trait anxiety inventory (STAI) and the state-trait anger expression inventory (STAXI). Lawrence Erlbaum, Mahwah, NJ
 14. Mendoza TR, Wang XS, Cleeland CS, Morrissey M, Johnson BA, Wendt JK, Huber SL (1999) The rapid assessment of fatigue severity in cancer patients: use of the brief fatigue inventory. *Cancer* 85(5):1186–1196. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1097-0142\(19990301\)85:5<1186::aid-encr24>3.0.co;2-n](https://doi.org/10.1002/(sici)1097-0142(19990301)85:5<1186::aid-encr24>3.0.co;2-n)
 15. Janelins MC, Mustian KM, Palesh OG, Mohile SG, Peppone LJ, Sprod LK, Heckler CE, Roscoe JA, Katz AW, Williams JP, Morrow GR (2012) Differential expression of cytokines in breast cancer patients receiving different chemotherapies: implications for cognitive impairment research. *Support Care Cancer* 20(4):831–839. <https://doi.org/10.1007/s00520-011-1158-0>
 16. Kesler SR, Blayney DW (2016) Neurotoxic effects of anthracycline- vs nonanthracycline-based chemotherapy on cognition in breast cancer survivors. *JAMA Oncol* 2(2):185–192. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2015.4333>
 17. Cheung YT, Foo YL, Shwe M, Tan YP, Fan G, Yong WS, Madhukumar P, Ooi WS, Chay WY, Dent RA, Ang SF, Lo SK, Yap YS, Ng R, Chan A (2014) Minimal clinically important difference (MCID) for the functional assessment of cancer therapy: cognitive function (FACT-Cog) in breast cancer patients. *J Clin Epidemiol* 67(7):811–820. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2013.12.011>
 18. Costa DSJ, Fardell JE (2019) Why are objective and perceived cognitive function weakly correlated in patients with cancer? *J Clin Oncol* 37(14):1154–1158. <https://doi.org/10.1200/JCO.18.02363>
 19. Brunt AM, Haviland JS, Kirby AM, Somaiah N, Wheatley DA, Bliss JM, Yarnold JR (2021) Five-fraction radiotherapy for breast cancer: FAST-forward to implementation. *Clin Oncol* 33(7):430–439. <https://doi.org/10.1016/j.clon.2021.04.016>
 20. Bakoyiannis I, Tsigka EA, Perrea D, Pergialiotis V (2016) The impact of endocrine therapy on cognitive functions of breast cancer patients: a systematic review. *Clin Drug Investig* 36(2):109–118. <https://doi.org/10.1007/s40261-015-0364-9>
 21. Ning S, Qiao K, Pan L (2022) Physical activity patterns and cognitive function in patients with breast cancer. *J Clin Oncol*. <https://doi.org/10.1200/JCO.21.02073>
 22. Treanor CJ, McMenamin UC, O'Neill RF, Cardwell CR, Clarke MJ, Cantwell M, Donnelly M (2016) Non-pharmacological interventions for cognitive impairment due to systemic cancer treatment. *Cochrane Database Syst Rev* 8:CD11325. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011325.pub2>



Spättoxizität nach adjuvanter Strahlentherapie von Zervixkarzinomen – Vergleich von konventionellen Techniken mit der „image-guided intensity-modulated radiotherapy“

G. G. Grabenbauer^{1,2} · Artem Trofymov^{1,2}

Angenommen: 18. März 2022 / Online publiziert: 25. April 2022
© Der/die Autor(en) 2022

Hintergrund Zielsetzung der Studie war es, zu prüfen, ob die *gastrointestinale Spät morbidity* des Grades 2 und mehr nach der postoperativen Radiochemotherapie (RCT) bei Patientinnen mit einem Zervixkarzinom verringert werden kann, und zwar im randomisierten Vergleich zwischen einer intensitätsmodulierten Radiotherapie (IG-IMRT) und einer 3d-konformalen Radiotherapie (3dCRT).

Patientinnen und Methoden Von 2011 bis 2019 wurden insgesamt 300 Patientinnen randomisiert. Zwei der folgenden drei Risikofaktoren mussten für den Studieneinschluss erfüllt sein: Tumorgröße >4 cm, tiefe Stromainvasion (>50 %), Lymphangiosis carcinomatosa. Die verschriebene Dosis betrug 25 × 2 Gy, wobei 95 % des Planungszielvolumens (PTV) 95 % der Gesamtdosis erhalten sollten. Die 3dCRT erfolgte mit einer 4-Felder-Box-Technik und einmal wöchentlicher Kontrollaufnahme. Die IG-IMRT mit täglicher Verifikationskontrolle hatte als Randbedingungen für die Dünndarmlastung V15 Gy <190 ml, V40 Gy <100 ml. Alle Patientinnen erhielten einen Brachytherapie-

Boost in die Scheide (2 × 6 Gy/5 mm Tiefe). Patientinnen, die *einen* der folgenden „High-risk“-Faktoren (Infiltration der Parametrien, pN+, R1) aufwiesen, wurden mit einer 1-mal wöchentlichen, simultanen Chemotherapie unter Verwendung von Cisplatin (40 mg/m²) behandelt. Primärer Endpunkt der Studie war die kumulative Inzidenz einer gastrointestinalen Spättoxizität von Grad 2 und mehr (CTC v3.0) nach drei Jahren. Sekundäre Endpunkte waren die akute Toxizität, die Lebensqualität und die Überlebensraten sowie die Evaluation des Rezidivmusters.

Ergebnisse Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 46 Monaten (IQR: 20–72 Mon.) betrug die kumulative 3-Jahres-Inzidenz einer gastrointestinalen Nebenwirkung von Grad 2 und mehr nach IG-IMRT 21 % und nach 3dCRT 42 % (HR 0,46; 95 %-CI 0,29–0,73, $p < 0,001$). Insbesondere Symptome, wie die chronische Diarrhö ($p = 0,04$), Appetit ($p = 0,008$) und Darmbeschwerden ($p = 0,002$) wurden durch die IG-IMRT positiv beeinflusst. Weder die lokoregionär rezidivfreie (82 % vs. 84 %, n.s.) noch die krankheitsfreie Überlebensrate (77 % vs. 81 %, n.s.) wurde von den unterschiedlichen Bestrahlungstechniken (IG-IMRT vs. 3dCRT) beeinflusst.

Schlussfolgerung der Autoren Die IG-IMRT halbiert im Vergleich zur 3dCRT die Rate an relevanten gastrointestinalen Spättoxizitäten bei der postoperativen RCT des Zervixkarzinoms.

Originalpublikation Chopra S, Gupta S, Kannan S, Dora T, Engineer R, Mangaj A, Maheshwari A, Shylasree TS, Ghosh J, Paul SN, Phurailatpam R, Charnalia M, Alone M, Swamidas J, Mahantshetty U, Deodhar K, Kerkar R, Shrivastava SK (2021) Late Toxicity After Adjuvant Conventional Radiation Versus Image-Guided Intensity-Modulated Radiotherapy for Cervical Cancer (PARCER): A Randomized Controlled Trial. *J Clin Oncol*. Nov 20;39(33):3682–3692. <https://doi.org/10.1200/JCO.20.02530>.

✉ Prof. Dr. G. G. Grabenbauer
gg@diestrahlertherapeuten.de

✉ Dr. Artem Trofymov, Ph.D.
artem.trofymov@diestrahlertherapeuten.de

¹ Radioonkologie und Strahlentherapie, Onkologisches Zentrum Klinikum Coburg, Coburg, Deutschland

² Universitätsklinikum Erlangen, Erlangen, Deutschland

Kommentar

Zunächst darf der Erstautorin und Studienleiterin Dr. Supriya Chopra vom Tata Memorial Hospital in Mumbai zu diesen exzellenten Resultaten gratuliert werden. Sie leistete damit einen wesentlichen Beitrag zur Verbesserung der Behandlungsergebnisse und insbesondere der doch nicht un-

erheblichen Langzeitfolgen einer kombinierten operativen und radioonkologischen Behandlung von Patientinnen mit einem Zervixkarzinom. Bis dato gab es in diesem Kontext lediglich Daten zur gastrointestinalen Spättoxizität (von Grad 2–4), die nicht über einen Nachbeobachtungszeitraum von 12 bis 24 Monaten hinausgingen. Nach alleiniger postoperativer RT wurden diese im Rahmen der PORTEC-3-Studie [1] mit knapp 40 %, nach RCT sogar über 40 % (mit einem sehr geringen Anteil an Patientinnen mit einer Grad-4-Toxizität) in einem erschreckend hohen Prozentsatz berichtet. Allerdings wurde dabei nicht genau spezifiziert, mit welcher Technik bestrahlt wurde.

Ist die Fragestellung IMRT vs. 3dCRT überhaupt noch zeitgemäß? Bestrahlen wir nicht ausnahmslos pelvine Zielvolumina mit den eleganten VMAT-Techniken, und das schon seit geraumer Zeit? So berichten Viani et al. [3] bereits 2016 mit guter Evidenz im Rahmen einer randomisierten Studie zum Prostatakarzinom, dass die maximale gastrointestinale Spättoxizität von Grad ≥ 2 lediglich 6,4 % nach der IMRT im Vergleich zu 21,7 % ($p < 0,001$) nach 3dCRT betrug. Aber bitte, legen wir die arrogante „westliche Brille“ zur Seite und vergegenwärtigen uns, dass – global gesehen – ca. 85 % aller Zervixkarzinompatientinnen nicht hier, sondern in sich entwickelnden Ländern mit deutlich geringeren technischen Ressourcen behandelt werden müssen [4].

Interessant erscheint uns noch der Blick auf das Rezidivmuster im Rahmen der hier zu diskutierenden Studie. Erwartungsgemäß führend war die Rate an Fernmetastasen bei 45 von 300 (15 %) der Patientinnen. Details zur Lokalisation der pelvinen und paraaortalen Rezidive wurden inzwischen im „Red Journal“ zur Publikation angenommen [2]. Die Rate an pelvinen Rezidiven war mit 24/300 (8 %) niedrig, die der paraaortalen Rezidive mit 9/300 (3 %) noch niedriger. Interessant in diesem Zusammenhang ist, dass die Region des Scheidenabschlusses überproportional häufig betroffen war, was Anlass zur Modifikation der Zielvolumendefinition und ggf. der operativen Therapie geben sollte.

Fazit Zusammenfassend bleibt festzustellen, dass nach der Operation die IG-IMRT mit 25×2 Gy und simultaner Cisplatinchemotherapie die Standardbehandlung von Patientinnen mit einem „High-risk“-Zervixkarzinom sein sollte.

Gerhard G. Grabenbauer und
Artem Trofymov, Ph.D. (Univ. Charkiw, Ukraine)

Funding Open Access funding enabled and organized by Projekt DEAL.

Interessenkonflikt G.G. Grabenbauer und A. Trofymov geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Open Access Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen.

Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation auf <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>.

Literatur

1. PORTEC studygroup, De Boer SM, Powell ME, Mileskin L et al (2016) Toxicity and quality of life after adjuvant chemoradiotherapy versus radiotherapy alone for women with high-risk endometrial cancer (PORTEC-3): an open-label, multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 17(8):1114–1126
2. Mittal P, Chopra S, Charnalia M, Dora T, Engineer R, Mulani J, Scaria L, Prajapati K, Kannan S, Gurram L, Mahantshetty U, Gupta S, Shrivastava SK (2022) Patterns of relapse after adjuvant (chemo)radiation for cervical cancer in a phase III clinical trial (PARCER): an evaluation of updated NRG Oncology / RTOG target delineation guidelines. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2022.02.007>
3. Viani GA, Viana BS, Martin JE, Rossi BT, Zuliani G, Stefano EJ (2016) Intensity-modulated radiotherapy reduces toxicity with similar biochemical control compared with 3-dimensional conformal radiotherapy for prostate cancer: a randomized clinical trial. *Cancer* 122(13):2004–2011
4. Zhang X, Zeng Q, Cai W et al (2021) Trends of cervical cancer at global, regional, and national level: data from the Global Burden of Disease study 2019. *BMC Public Health* 21:894. <https://doi.org/10.1186/s12889-021-10907-5>